

## Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение

---

*Д.м.н. Л.В. Демидов, к.м.н. Г.Ю. Харкевич*  
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, РАМН

Современные эпидемиологические исследования четко установили стремительный рост заболеваемости меланомой кожи (МК) в разных странах, в том числе и в России, что позволяет рассматривать этот факт, как общую тенденцию в мире. Одним из основных пусковых механизмов, лежащих в основе этого явления, считается произошедшее за последнее время по различным причинам увеличение суммарного времени воздействия ультрафиолетовой части спектра естественного солнечного света на кожу человека, не всегда генетически к этому подготовленную. Избыточная инсоляция приводит не только к повреждению кератино- и меланоцитов, но и вызывает специфическую иммуносупрессию, связанную с нарушением функции естественных клеток-киллеров, что сопровождается повышенным риском развития неходжкинских лимфом и опухолей кожи, включая меланому. Среди других факторов риска [меланомы](#) в настоящее время выделяют: фототип кожи I–II (склонность к солнечным ожогам кожи, рыжие волосы, голубые глаза, светлая кожа), общее число доброкачественных меланоцитарных невусов на коже индивидуума, присутствие лентиго и веснушек, наличие трех и более атипичных меланоцитарных невусов, три и более эпизода тяжелых солнечных ожогов кожи в течение жизни, а также семейное накопление случаев меланомы у близких родственников.

В России, по данным Е.М. Аксель с соавторами, в 1999 году в структуре онкозаболеваемости доля МК у мужчин составила 1%, у женщин – 1,6%. По сравнению с 1990 годом эти цифры возросли на 12–16%. Темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости МК в России с 1992 по 1999 гг. оказался равным 30%, уступая лишь раку щитовидной и предстательной желез. Следует отметить, что среди всех злокачественных опухолей кожи [меланома](#) занимает особое место. Так, составляя структурно не более 10% от всех форм рака кожи, она ответственна за 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи. Причина этого феномена состоит в том, что в отличие от базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи [меланома](#) в значительно большей степени представляет собой модель злокачественной опухоли, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но в значительно большей степени развитие отдаленных метастазов в различных тканях и внутренних органах.

Традиционно меланома кожи считается злокачественной опухолью с переменным и зачастую непредсказуемым клиническим течением. В то же время локальная МК не является болезнью с однозначно плохим прогнозом. Стойкое излечение после хирургического иссечения первичного очага

опухоли на ранних стадиях развития может быть достигнуто у 80–90% больных. С другой стороны, стандартная операция по удалению локальной инвазивной меланомы кожи далеко не всегда гарантирует больному возможность длительного безрецидивного выживания, под которым понимается не только отсутствие местного рецидива, но также и отдаленных метастазов. Такое различие в клиническом течении локальной меланомы кожи объясняется рядом свойств этой опухоли, установленных впервые более 30 лет назад.

Научный прогресс в понимании биологических свойств МК человека был достигнут в конце 60–х годов XX века и связан с именами двух американских ученых–патологов Кларка и Бреслоу. В 1967 году W.H. Clark внедрил в рутинную практику микроскопической диагностики меланомы кожи определение уровня инвазии опухоли в нижележащие слои дермы. Впервые была предложена методика микростадирования локальной меланомы кожи, которая хорошо коррелировала с возможным прогнозом болезни и основывалась на анатомическом строении кожи. До этого стадия для локальной меланомы кожи выставлялась на основании значения максимального диаметра опухоли. Такая попытка оценить прогноз первичной опухоли была по сути обречена на неудачу, так как, во–первых, для меланомы кожи нехарактерны большие линейные размеры по максимальному диаметру, превышающие 2 см. Во–вторых, горизонтальное макроскопическое распространение опухоли в незначительной степени коррелирует с микроскопическим нарастанием инвазии.

Автором метода было предложено выделять 5 уровней инвазии меланомы кожи в дерме. **I уровень** – клетки меланомы находятся в пределах эпидермиса и характер инвазии соответствует меланоме *in situ*; **II уровень** – опухоль разрушает базальную мембрану и инвазирует верхние отделы сосочкового слоя дермы; **III уровень** – клетки меланомы заполняют весь сосочковый слой дермы, но не проникают в подлежащий ретикулярный слой; **IV уровень** – инвазия ретикулярного слоя дермы; **V уровень** – инвазия подлежащей жировой клетчатки.

В 1970 году А. Breslow предложил еще одну методику установления микростадии первичной меланомы кожи. Суть ее заключалась в измерении толщины опухоли или ее максимального вертикального размера в миллиметрах. На практике для этого используется микрометр, установленный в окуляре микроскопа, с помощью которого производится замер наибольшего вертикального сечения опухоли. Верхней границей этого замера служит гранулярный слой эпидермиса, а нижней – наиболее глубоко расположенные клетки меланомы в структурах дермы или подкожно–жировой клетчатки.

Проведенные многочисленные клинические исследования по изучению

факторов прогноза меланомы кожи позволили выявить высокую значимость /определения уровней инвазии и толщины опухоли, причем именно толщина опухоли оказалась наиболее информативным показателем в оценке прогноза, превосходя все другие клинические и морфологические признаки в однофакторном анализе.

Выживаемость больных после удаления первичной меланомы кожи и/или метастазов в регионарные лимфоузлы напрямую связана с микростадией болезни и степенью вовлеченности лимфатических коллекторов. **Правильное определение уровня инвазии и толщины опухоли, а также характера поражения регионарных лимфоузлов является ключевым** в распознавании прогноза болезни и главным ориентиром в планировании дополнительного профилактического лечения. Именно поэтому современное стадирование меланомы кожи по системе TNM не осуществляется дооперационно, а выполняется после ее удаления и последующего гистологического исследования.

С середины XX века, когда проводились первые попытки выделения клинических стадий меланомы, использовались различные подходы к созданию научной системы стадирования заболевания. Так, до настоящего времени существует предложенная Clark с соавт. клинико–гистологическая классификация, которая основывается на биологических свойствах опухоли, а именно гистологическом типе и характере роста первичной опухоли. Согласно этой классификации выделяют следующие основные морфологические типы меланомы: 1) поверхностно распространяющаяся меланома; 2) узловая меланома; 3) меланома типа злокачественного лентиго; 4) акральнo–лентигинозная меланома.

**МК поверхностно распространяющегося типа** характеризуется относительно благоприятным прогнозом, что связано с присутствием двух фаз в ее развитии. Фаза радиального роста обладает низким потенциалом метастазирования (II уровень инвазии по Кларку) и может продолжаться в течение нескольких лет (до 10). Фаза радиального роста, тем не менее, облигатно переходит в фазу вертикального роста, которая характеризуется инвазией клеток опухоли в ретикулярный и подкожно–жировой слои и высоким потенциалом метастазирования.

**Узловая меланома** в своем развитии проходит только фазу вертикального роста, обычно характеризуется инвазией опухолевых клеток в глубокие слои дермы (III, IV и V уровни инвазии) и обладает значительно худшим прогнозом.

**Меланома типа злокачественного лентиго**, также как и поверхностно–распространяющаяся меланома, в своей эволюции претерпевает двухфазность процесса, причем фаза радиального роста при этом типе

опухоли может длиться гораздо дольше – 10, 20 и более лет. При этом она имеет свои отличия от таковой при поверхностно распространяющемся типе меланомы. Условно можно выделить две стадии в фазе радиального роста при меланоме кожи типа злокачественного лентиго. Первая стадия не является инвазивной и соответствует злокачественному лентиго – облигатному предраку. Вторая стадия этого процесса знаменует собой начало инвазивного роста и переход злокачественного лентиго в меланому типа злокачественного лентиго. Степень инвазии в данном случае менее выражена, чем при меланоме поверхностно распространяющегося типа. Тот же самый феномен развития – местный рост в глубину дермы и подкожно–жирового слоя характерен и для меланомы типа злокачественного лентиго в фазе вертикального роста. Однако эта фаза здесь может развиваться в течение ряда лет, а не месяцев, как при меланоме поверхностно распространяющегося типа, что объясняет отсутствие резких скачков в биологическом течении опухоли и низкий риск развития метастазов. Прогноз при этой форме меланомы более благоприятный, чем при поверхностно распространяющемся типе.

*Акрально–лентигинозная меланома* чаще всего локализуется на коже ладоней и подошв, в области ногтевого ложа. По своим морфологическим особенностям она в значительной степени схожа с поверхностно распространяющейся МК и также имеет двухфазность развития: фазу горизонтального и вертикального роста. В то же время отмечено, что этот тип опухоли отличается более агрессивным характером течения, чаще и раньше метастазирует. В определенной степени этот факт объясняется тем, что специфическая локализация затрудняет естественную визуализацию опухоли и акрально–лентигинозная меланома кожи в большинстве случаев диагностируется уже на стадии инвазивного роста.

В целом клинико–гистологическая классификация меланомы кожи по четырем основным типам является достаточно информативной при определении предварительного прогноза. Вместе с тем, как указывалось выше, точный прогноз заболевания возможен только после проведения гистологического исследования пораженного материала. Во всем мире для этой цели используется объединенная TNM/UICC/AJCC система стадирования меланомы кожи, разработанная совместно Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) и Комитетом по TNM классификации Международного противоракового союза (UICC) в 1983–1988 гг. Однако полученные за последние два десятилетия результаты исследований свидетельствовали о том, что данная система не включает многие из используемых сегодня прогностических факторов и нуждается в серьезной корректировке. Новая измененная версия системы стадирования меланомы кожи получила одобрение Американского объединенного комитета по раку и Международного противоракового союза и включена в 6–е издание TNM классификации 2002 года. Принципиальными изменениями,

включенными в новую редакцию, можно назвать следующие: при гистологическом исследовании первичной опухоли акцент делается на толщину опухоли по Бреслоу и ее изъязвление; при определении характера поражения лимфатических узлов в качестве основных факторов прогноза рассматривается количество пораженных узлов, способ выявления (клинически или при гистологическом исследовании), а также присутствие изъязвления на поверхности первичной опухоли; при характеристике отдаленных метастазов учитывается их локализация и уровень ЛДГ; присутствие изъязвления на поверхности первичной опухоли ухудшает прогноз заболевания на I, II и III стадиях; случаи транзиторных метастазов и сателлитных поражений в зоне первичной опухоли выделены в отдельную ШС стадию.

Таким образом, основываясь на клиничко–патологических данных, в настоящее время выделяют следующие *прогностические группы больных МК*:

1. Больные, имеющие очень высокий риск (более 80%) умереть от прогрессирования заболевания в течение 5 лет с момента установления диагноза, – при наличии отдаленных метастазов МК (IV стадия).
2. Больные, имеющие высокий риск (50–80%) развития рецидивов меланомы кожи в течение 5 лет с момента операции, – при наличии метастазов МК в регионарные лимфоузлы (III стадия), а также при толщине первичной опухоли, превышающей 4 мм (IIb–IIc стадии).
3. Больные, имеющие промежуточный риск (15–50%) развития рецидивов заболевания, – при толщине первичной опухоли от 2,0 до 4,0 мм (IIa–IIb стадии).
4. Больные, имеющие низкий риск рецидивирования (до 15%), – при толщине первичной опухоли менее 2,0 мм (I–IIa стадии).

Несмотря на широкую рекламную кампанию в целом ряде стран мира, проводимую онкологами и врачами общей практики в средствах массовой информации и направленную на популяризацию знаний о факторах риска развития МК, ранних признаках злокачественного перерождения и возможности их выявления при самообследовании кожи, продолжает оставаться значительным число больных с наружной локализацией опухоли, которые обращаются за помощью на стадиях, когда болезнь приобретает системный характер.

Основными симптомами злокачественной трансформации новообразования кожи являются любые изменения его размеров, формы и характера пигментации, наблюдаемые в течение одного или нескольких месяцев. Настораживающими в этом смысле следует считать также зуд в области

образования, изъязвление его поверхности, появление кровоточивости. При наличии выраженной клинической картины и соответствующего анамнеза диагноз меланомы кожи для специалиста не представляет трудности. Существуют, тем не менее, ситуации, когда оправдана тактика динамического наблюдения или диагностического удаления. Дифференциальный диагноз меланомы проводится с доброкачественными пигментными образованиями, раком кожи, воспалительными или инфекционными процессами, другими заболеваниями. Из инструментальных методов исследования следует отметить **эпилюминисцентную микроскопию** – неинвазивный метод исследования образований кожи в специальной иммерсионной среде с помощью дерматоскопа, а также метод компьютерной диагностики, когда зафиксированное с помощью цифровой видеокамеры изображение особым способом сохраняется в памяти компьютера и по определенным признакам сравнивается с имеющейся базой данных.

Говоря о новых диагностических подходах, следует отметить **метод биопсии** «сторожевого» или «часового» лимфоузла, который уже получил широкое распространение в мире, как стандартный метод диагностики микрометастатического поражения регионарных лимфоузлов. В России эта методика только еще начинает использоваться при меланоме кожи. Метод основан на предположении, согласно которому метастазы в регионарных л/у возникают в определенном порядке, обусловленном анатомическими особенностями лимфооттока от того или иного участка кожи. При этом, как правило, один или несколько регионарных лимфоузлов, называемых «сторожевыми», первыми стоят на пути оттока лимфы и, следовательно, первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками. Метод позволяет выявлять микрометастазы МК в клинически неизмененных регионарных л/у и, таким образом, является мощным прогностическим фактором. Он также позволяет отказаться от выполнения профилактических лимфодиссекций – травматичных оперативных вмешательств, нарушающих естественную циркуляцию лимфы и увеличивающих риск локальной диссеминации.