

Методы неинвазивной диагностики меланомы кожи

Д.В. СОКОЛОВ¹, Л.В. ДЕМИДОВ², Н.Н. ПОТЕКАЕВ³, Т.С. БЕЛЫШЕВА³, А.Н. МАХСОН¹, Г.Н. ВОРОЖЦОВ⁴, С.Г. КУЗЬМИН⁴, В.В. СОКОЛОВ⁴

¹Московская городская онкологическая больница № 62, ²НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ³Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, ⁴МНКЦ Интермедбиофизхим, Москва

Methods of non-invasive diagnostics of skin melanoma

D.V. SOKOLOV¹, L.V. DEMIDOV², N.N. POTEKAEV³, T.S. BELYSHEVA³, A.N. MAKHSON¹, G.N. VOROZHTSOV⁴, S.G. KUZ'MIN⁴, V.V. SOKOLOV⁴

¹Moscow city oncologic hospital № 62, ²Research Institute of clinical oncology of State NN Blokhin Institution Russia Oncologic Scientific Center of the Academy of Medical Science of Russia, ³I.M. Sechenov Moscow medical academy, ⁴GUP Medical Scientific-Consultative Center 'Intermedbiofizhim', Moscow

Меланома кожи (МК) — чрезвычайно злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов — пигментных клеток, продуцирующих специфический полипептид — меланин — и являющихся дериватами нейральной полоски, мигрирующей в эмбриональном периоде в кожу, структуры глаза и центральную нервную систему. Однако встречаются и так называемые беспигментные меланомы. При ранней МК хирургическое иссечение опухоли отступя 1 см от ее края позволяет получить стойкое излечение больного в 85—95%, при толщине более 4 мм выживаемость уменьшается в 3 раза [1].

Несмотря на широкие исследования макро- и микроскопической морфологической структуры МК, эффективность ее клинической диагностики остается невысокой [2, 3]. По данным Н. Кох и соавт., точность установления диагноза МК врачами, специализирующимися в области дерматоонкологии, составляет 65% [4, 5]. Гипердиагностика МК при визуальном обследовании достигает 30% [6, 7]. Более того, на ранней стадии развития МК может быть не замечена или определена как доброкачественное новообразование [8, 9].

Возросшая в настоящее время частота МК в высокоразвитых странах объясняется не только повышением заболеваемости, но и улучшением диагностики, обусловленной высокой настороженностью людей к начальным проявлениям меланомы и возросшими знаниями предопухолевого патологического процесса у практикующих врачей и дерматологов. В то же время высокий индекс клинической настороженности без учета данных дополнительных методов *in vivo* диагностики ведет к гипердиагностике, большому количеству неоправданных биопсий и лечебно-диагностических операций. В последние 3 десятилетия

внедрение и усовершенствование методов ранней диагностики МК в странах Западной Европы, США и Австралии позволило увеличить частоту выявления ранних форм меланомы на 9,4% в год, что подтверждается статистическими исследованиями [10]. В России, как и в других странах Восточной Европы, проблеме ранней диагностики МК пока еще не уделяется должного внимания. Так, по данным Европейских исследований, выполненных с 1978 по 1992 г. в странах Западной Европы, случаев поверхностно-распространяющейся МК было выявлено в 2 раза больше, чем в странах Восточной Европы [11].

В настоящее время к основным клиническим методам диагностики МК относятся визуальный осмотр кожного покрова и физикальное обследование первичной опухоли и зон регионарного метастазирования. Одним из наиболее известных симптомов комплексов, используемых для диагностики МК в клинической практике, является правило ABCD, предложенное R. Friedman в 1985 г. [12]. Правило ABCD включает оценку пигментного новообразования кожи по 4 параметрам:

- A** — асимметрия пигментного пятна;
- B** — неровность границ;
- C** — неравномерность окраски;
- D** — диаметр более 6 мм.

С 1999 г. дополнительно введен критерий **E**, по которому оценивается динамика цвета, формы и размера пигментного образования кожи [13].

Большая часть основополагающих монографий, посвященных вопросам инструментальной диагностики меланомы, была опубликована в России более 20 лет назад. В них представлены довольно многочисленные и разнообразные диагностические методы диагностики МК и выявления ее метастазов [14]:

- 1) радиофосфорная индикация опухоли;
- 2) термография и термометрия;
- 3) цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности опухоли;

- 4) прямая рентгеноконтрастная лимфография;
- 5) радиоизотопная лимфография;
- 6) рентгенологическое исследование зоны опухоли;

7) реакция Якша и ряд других методов.

В комплексной диагностике МК во второй половине XX века значительное место занимало радиоизотопное исследование [15—17]. Метод является достаточно информативным, но дает большое число ложноположительных результатов у больных с доброкачественными пигментными новообразованиями. По данным литературы, совпадение данных радиоизотопного исследования и гистологического заключения о наличии МК было отмечено в 96,8%, при доброкачественном невусе — только в 28,0%. Отмечено, что чем больше толщина пигментной опухоли кожи и глубже инвазия, тем выше уровень накопления ^{32}P (радиоактивный фосфор) и соответственно точность диагностики МК. При этом показатель относительного накопления ^{32}P повышается от 400 до 1200%. При ранней форме МК и доброкачественных пигментированных опухолях кожи в $\frac{2}{3}$ (72%) случаев отмечается одинаковая интенсивность накопления ^{32}P , которая превышала уровень критерия злокачественности и была равна 250—300%. Чувствительность радиоизотопного метода исследования при МК составляет 77,8%, специфичность — 76,0%, точность — 76,2%. В настоящее время радиофосфорная диагностика МК применяется редко, только в комплексе с другими методами диагностики в специализированных онкологических стационарах [14, 18].

Наличие локального повышения температуры в зоне патологических процессов, в том числе в зоне злокачественной опухоли, послужило основанием к развитию метода термометрической и термографической диагностики МК. Методика совершенствовалась в процессе разработки и внедрения новой термометрической аппаратуры с высоким разрешением, позволяющей регистрировать температуру ткани с точностью $\pm 0,1^\circ\text{C}$. Регистрация температуры осуществляется либо с помощью тепловизора с получением «температурного портрета» поверхности тела человека, либо с помощью регистрации дистанционных инфракрасных параметров [19—22].

По данным исследований, средний температурный градиент у больных МК составляет $2,5^\circ\text{C}$, а у пациентов с доброкачественными опухолями кожи — $1,0^\circ\text{C}$. Отмечена корреляция между интенсивностью показателей термографии и глубиной инвазии МК в подлежащие ткани по Clark. Гипертермия опухоли с неравномерным распределением нагретых участков, а также меланомы с распространением гипертермии на окружающие участки, по мнению авторов, являются прогностически неблагоприятными факторами [23]. Ряд авторов при планировании операции учитывают размеры зоны гипер-

термии вокруг МК [24]. Совпадение термометрического и гистологического диагнозов отмечается в 94,8% случаев при МК и в 67,9% при доброкачественных новообразованиях кожи. Наличие выраженной сосудистой сети или перифокального воспаления при доброкачественных опухолях кожи приводит к ложноположительным результатам диагностики у каждого третьего больного (32%). С.З. Фрадкин и соавт. указывают, что чувствительность термографической диагностики МК достигает 90,5%, специфичность — 80,2%, точность — 83,5% [25]. В настоящее время термометрический и термографический методы диагностики МК применяются редко, преимущественно в медицинских центрах, где они были разработаны, и рассматриваются как дополнительные методы исследования.

Основной задачей рентгенологического исследования кожи с увеличением до 15 является не первичная диагностика, а уточнение глубины инвазии в подлежащие ткани (4—5-й уровень инвазии по Clark). Выполнение рентгенографии кожи при плоских МК считается нецелесообразным: плоские меланомы при рентгенографии имеют вид интенсивного полосовидного уплотнения на фоне нормальной кожи, что свойственно и для доброкачественных опухолей [25]. Узловая форма меланомы на рентгенограммах выглядит как экзофитное новообразование на широком или узком основании, выступающее над поверхностью кожи. В настоящее время метод рентгенологической диагностики МК в клинической практике не применяется, а для исследования толщины опухоли и уровня инвазии активно разрабатываются более безопасные и эффективные методы ультразвуковой диагностики.

Отношение разных авторов к перечисленным выше методам диагностики МК (радиофосфорный, рентгенологический и термометрический) в настоящее время неоднозначно. По мнению большинства исследователей, сочетание нескольких методик достоверно повышает точность диагностики развитой МК (I—III стадии) в условиях специализированных стационаров.

В то же время данные методы исследования не могут быть внедрены в повседневную практику из-за дорогостоящего оборудования, сложности диагностической процедуры, трудности интерпретации полученных данных, а также невозможностью проведения дифференциальной диагностики ранней МК и доброкачественных пигментных новообразований кожи.

Одновременно совершенствуются методы ультразвукового, иммуноцито- и гистохимического исследований операционного материала (эксцизионная биопсия). Две последние инвазивные методики диагностического исследования при МК имеют важное прикладное значение в сложных клинических ситуациях.

Ультразвуковое исследование может быть использовано для определения как степени местного распространения МК (толщины опухоли), так и для обследования зон регионарного метастазирования. Отмечена высокая корреляция между толщиной опухоли по данным УЗИ и по результатам гистологического исследования ($t=0,97$), а также высокая точность доклинической диагностики метастазов МК в регионарные лимфатические узлы. Из недостатков ультразвуковой диагностики следует отметить, что при развитии МК на фоне пигментированного невуса или при перифокальном воспалении возможно завышение размеров МК и глубины опухолевой инвазии [23].

Цитологическая диагностика МК возможна при помощи мазков-отпечатков в основном при изъязвленных опухолях. Метод позволяет не только подтвердить диагноз, но и уточнить морфологическую структуру опухоли [26].

В настоящее время как отечественными, так зарубежными исследователями ведется поиск более эффективных неинвазивных методов диагностики МК: эпилюминесцентная микроскопия (дерматоскопия), инфракрасная спектроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, высокочастотный ультразвук, оптическая когерентная томография, флюоресцентная диагностика [27, 28].

По мнению большинства зарубежных исследователей, одним из новых и перспективных методов *in vivo* диагностики меланомы на ранней стадии является дерматоскопия, которая может быть использована у всех без исключения пациентов с подозрением на МК, включая группу высокого риска развития меланомы. Данная методика за последние 10 лет широко внедряется в практическое здравоохранение Австралии, США и стран Евросоюза (Италия, Германия, Австрия).

Дерматоскопия — исследование пигментного новообразования кожи с увеличением до 40 на основе эффекта эпилюминесценции при создании масляной среды между объектом исследования и дерматоскопом.

Методика эпилюминесцентной микроскопии кожи заключается в нанесении минерального масла на поверхность пигментного новообразования и осмотре с использованием дерматоскопа. Минеральное масло устраняет отражение от поверхности и обеспечивает проникновение света через поверхностные слои кожи.

Дерматоскопия позволяет с высокой достоверностью по характерным признакам проводить дифференциальную диагностику между типичным пигментным новообразованием (меланоцитарным невусом) и другими пигментированными новообразованиями кожи, такими как себорейный кератоз, гемангиома, дерматофиброма и базально-клеточный рак.

Главным преимуществом дерматоскопии является возможность проведения дифференциальной

диагностики между доброкачественными и злокачественными пигментными новообразованиями кожи. Первый дифференциально-диагностический алгоритм (Pattern analysis) отличия меланомы от невуса кожи был разработан Н. Pehamberger в 1987 г. [29]. Затем W. Stolz [30], S.W. Menzies [31] и G. Argenziano [32] выявили ряд дополнительных дифференциально-диагностических признаков меланомы. По данным литературы, во многих странах мира продолжается совершенствование дерматоскопии с целью качественного улучшения ранней диагностики меланомы.

По сравнению с другими методами клинического и инструментального обследования дерматоскопия, по данным ряда авторов, повышает качество диагностики меланомы кожи на 10—30% [33]. Однако сложность распознавания и интерпретации дерматоскопических признаков требует от врача, проводящего исследование, специальной подготовки и накопления определенного клинического опыта в онкодерматологии [34].

В последние годы дополнительные возможности для повышения эффективности неинвазивной диагностики МК связывают с использованием цифровых компьютерных технологий. Еще в конце 80-х годов XX века N. Cascinelli и соавт. [35] впервые провели первое пилотное исследование по автоматической дерматоскопической диагностике с использованием компьютерной техники и цифровой фотографии. Согласно предварительным результатам клинических исследований в настоящее время компьютерные системы для дерматоскопии позволяют проводить автоматическую диагностику меланомы с чувствительностью 80—100%, специфичностью 60—97,8%, что сопоставимо с осмотром высококвалифицированного онкодерматолога [36]. Однако анализ всех опубликованных статей по компьютерной диагностике меланомы позволил установить, что эти системы увеличивают точность диагностики только в экспериментальных условиях. Улучшение диагностики меланомы с помощью компьютерных систем в практической работе еще не доказано.

В рамках Научно-технической программы, которая утверждена и финансируется правительством и мэрией Москвы, в МГОБ №62 совместно с ГУП МНКЦ Интермедбиофизхим разработан метод комплексной ранней диагностики МК на основе цифровой фотографии, эпилюминесцентной флюоресцентной дерматоскопии [27]. С помощью комплексного метода ранней диагностики МК мы изучили достоверность признаков 175 доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи (включая 20 меланом) у 90 больных. По предварительным данным, использование диагностического комплекса, включающего цифровую фотографию, Zoom-фотографию и дерматоскопию, позволяет проводить *in vivo* диагностику МК с чувстви-

тельностью и специфичностью 87 и 79% соответственно.

Предварительные результаты клинической апробации медицинского прибора FotoFinder dermatoscope II (Германия) свидетельствуют, что данная установка позволяет проводить автоматическую диагностику меланомы с чувствительностью 80%, специфичностью 90% и точностью 90%, а это сопоставимо с осмотром высококвалифицированного онкодерматолога. Улучшение качества диагностики значительно снижает количество ложноположи-

тельных результатов диагностики меланомы и уменьшает количество неоправданных биопсий.

Несмотря на достигнутые успехи при дерматоскопической диагностике МК, остаются не решенными ряд проблем дифференциальной диагностики диспластического невуса и меланомы *in situ*, диагностики беспигментной меланомы, а также динамического наблюдения за группой высокого риска развития МК. Это обуславливает необходимость продолжения научных исследований в данной области онкодерматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balch C.M. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 400—414.
2. Grin C.M., Kopf A.W., Welkovich B. et al. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma *Arch Dermatol* 1990; 126: 763—766.
3. Morton C.A., MacKie R.M. Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998; 138: 283—287.
4. Koh H.K., Lew R.A., Prout M.N. Screening for melanoma/skin cancer: theoretic and practical considerations. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 159—175.
5. Kopf A.W., Mintzis M., Bart R.S. Diagnostic accuracy in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1291—1292.
6. Curley R.K., Cook M.G., Fallowfield M.E., Marsden R.A. Accuracy in clinically evaluating pigmented lesions. *BMJ* 1989; 299: 16—18.
7. Wolf I.H., Smolle J., Soyer H.P. et al. Sensitivity in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Melanoma Res* 1998; 8: 425—429.
8. Andersen W.K., Silvers D.N. 'Melanoma? It can't be melanoma!' A subset of melanomas that defies clinical recognition. *JAMA* 1991; 266: 3463—3465.
9. Grant-Kels J.M., Bason E.T., Grin C.M. The misdiagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 539—548.
10. Coory M., Baade P., Aitken J. et al. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 1: 21—27.
11. de Vries E., Boniol M., Doré J.F., Coebergh J.W. EURO CARE working group. Lower incidence rates but thicker melanomas in Eastern Europe before 1992: a comparison with Western Europe. *Eur J Cancer* 2004; 40: 7: 1045—1052.
12. Friedman R., Rigel D., Kopf A. Early detection of malignant melanoma: role of physician examination and self-examination of the skin. *CA: Cancer J of Clinicians* 1985; 35: 130—115.
13. Hazen B.P., Bhatia A.C., Zaim T., Brodell R.T. The clinical diagnosis of early malignant melanoma: expansion of the ABCD criteria to improve diagnostic sensitivity. *Dermatol Online J* 1999; 5: 2:3.
14. Анисимов В.В. Стандартное обследование пациентов с подозрением на меланому. Современная клиническая классификация. *Практическая онкология* 2001; 4: 8: 12—22.
15. Агранат В.З. Радиоизотопная диагностика злокачественных опухолей. М: Медицина 1967; 227.
16. Джафаров Г.А., Алиев Д.А. Дифференциально-диагностическое значение фосфорной индикации пигментных опухолей кожи. *Аз мед журн* 1981; 6: 19—23.
17. Шишкина В.В., Мечев Д.С., Чеботарева З.Д. Радиоизотопная диагностика в онкологии. Киев: Здоров'я 1981; 192.
18. Авдей Л.Л. Комплексная диагностика меланомы кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск 1984; 23.
19. Александров Н.Н., Зацепин Н.И., Маршинков Е.Г. Бесконтактная дистанционная пирометрия и применение гипертермии и гипергликемии в комплексном лечении злокачественных новообразований. Минск 1984; 200—209.
20. Зеленцова М.В., Ермоленко А.А., Донская О.П. Радиоизотопные методы диагностики и термография в клинике меланомы. Меланома кожи. М: Медицина 1972; 27—33.
21. Коврикова Л.Я., Фрадкин С.З., Ковриков А.Д. Метод клинического применения приборов бесконтактной ИК-термометрии. Всесоюз конф «Методологические вопросы определения температуры биологических объектов радиофизическими методами». М 1984; 49.
22. Мазурин В.Я., Кукутэ Б.Г., Цукан А.М. Термографическая диагностика меланомы кожи. *Вопр онкол* 1981; 27: 4: 8—11.
23. Барчук А.С., Анисимов В.В. Методики дооперационной диагностики степени распространения меланомы кожи: Пособие для врачей. Ст-Петербург 1998; 14.
24. Maillard G.F., Hessler C.H. La thermografie des melanomas malins. *Raport preliminaire. Dermatologica* 1969; 139: 353—358.
25. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Минск 2000; 221.
26. Демидов В.П., Франк Г.А., Рыков В.И. и др. Лечение больных с меланомой кожи туловища и конечностей I и II клинической стадии. Метод рекоменд. М: МНИОИ им. П.А. Герцена 1991; 14.
27. Демидов Л.В., Соколов Д.В., Бульчева И.В. и др. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2007; 18: 1: 36—41.
28. Rigel D.S., Carucci J.A. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21 st century. *CA Cancer J of Clinicians* 2000; 50: 215—236.
29. Pehamberger H., Steiner A., Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 571—583.
30. Stolz W., Riemann A., Cognetta A., Pillet L. ABCD rule of dermatoscopy: new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1994; 4: 521—527.
31. Menzies S.W., Ingvar C., Crotty K.A., McCarthy W.H. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanoma lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1178—1182.
32. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P. et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1563—1570.
33. Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust* 1997; 167: 206—210.
34. Piccolo D., Ferrari A., Peris K. et al. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermatoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol* 2002; 147: 481—486.
35. Cascinelli N., Ferrario M., Tonelli T. et al. A possible new tool for clinical diagnosis of melanoma: the computer. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 361—367.
36. Blum A., Luedtke H., Ellwanger U. et al. Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Br J Dermatol* 2004; 151: 5: 1029—1038.