

Алгоритм раннего выявления меланомы кожи в районной поликлинике

В. Н. Марычева, Л. Р. Курашвили, Н. Г. Артемьева, О. А. Романова

Меланома кожи — опухоль, источником которой являются меланоциты — клетки нейроэктодермального происхождения. Меланоциты располагаются в базальном слое эпидермиса в соотношении с кератиноцитами 1:10 и синтезируют пигмент меланин, который по клеточным отросткам передается кератиноцитам для защиты кожи от ультрафиолетового излучения.

Опухоль в большинстве случаев поражает кожу, но может возникать и на слизистых оболочках, покрытых многослойным плоским эпителием, в сетчатке и радужной оболочке глаза, в мягких мозговых оболочках. Меланому кожи диагностируют визуально, так как опухоль продолжает синтезировать пигмент меланин и в большинстве случаев имеет окраску.

Несмотря на визуально выявляемую локализацию и бросающуюся в глаза темную окраску меланомы, в России от нее умирает каждый третий заболевший. Так, в 2018 г. заболеваемость меланомой в стране составила 7,7 на 100 тысяч населения, смертность — 2,5, в Москве в том же году — 9,0 и 3,6 соответственно [1]. В США, Австралии, Новой Зеландии смертность составляет 13–20% [2]. Такое положение связано с тем, что в Российской Федерации отмечается недостаточная выявляемость меланомы на ранней стадии по сравнению с зарубежными странами.

Так, в США в 2007 г. было зарегистрировано 59 940 случаев инвазивной меланомы кожи и дополнительно — 48 290 случаев меланомы *in situ* [2]. В России в 2017 г. взято на учет 11 057 больных меланомой, 1-я стадия обнаруживалась в 34,6% случаях. Сколько было выявлено случаев меланомы *in situ* — неизвестно, потому что стадия меланомы 0 (*TisN0M0*) в России пока еще не подлежит учету.

Существуют три основные формы меланомы кожи: лентиго, поверхностно-распространяющаяся и узловая. Некоторые авторы выделяют четвертую — акролентигинозную форму, которая часто возникает у представителей негроидной расы.

Первые две формы, составляющие 80% всех меланом, а также акролентигинозная проходят две фазы развития — фазу горизонтального и вертикального роста.

В фазе горизонтального роста меланома распространяется в пределах эпидермиса и еще не способна давать лимфогенные и гематогенные метастазы, так как кровеносные и лимфатические сосуды располагаются в дерме. Пятилетняя выживаемость в этой фазе составляет 95–98% [2].

В фазе вертикального роста, когда опухоль возвышается над поверхностью и прорастает в дерму, выживаемость снижается до 30–50%, так как больные погибают от гематогенных метастазов во внутренние органы. Основным фактором прогноза меланомы является толщина опухоли по Бреслоу, которая измеряется в миллиметрах при гистологическом исследовании.

«Тонкие» меланомы (толщина опухоли по Бреслоу 1 мм и менее) имеют благоприятный прогноз — 95% пятилетней выживаемости. При толщине опухоли 2–4 мм прогноз резко ухудшается, пятилетняя выживаемость составляет 63–79%, а при толщине опухоли 4 мм и более — 45% [2].

Меланома может возникнуть не только на неизмененной коже, но и на фоне предсуществующих образований: меланоза Дюбрея или диспластического невуса. По данным литературы из диспластического невуса происходит 36% спорадических и 70% семейных меланом.

Диспластический невус (невус Кларка, атипичный невус, лентигинозная меланоцитарная дисплазия) впервые описан W. H. Clark и соавт. в 1978 г. у двух больных с наследственными невусами и меланомой [3]. Авторы выявили пигментные невусы, характеризовавшиеся пролиферативной активностью эпидермальных меланоцитов с нарастанием их атипии. Сочетание множественных наследственных диспластических невусов и меланомы у родственников получило название «В-К-моль-синдром», ассоциированный с риском развития меланомы 90%.

D. E. Elder и соавт. в 1980 г. описали множественные спорадические (ненаследственные) невусы и установили, что во всех случаях диспластических невусов наиболее часто встречается лентигинозная меланоцитарная дисплазия (ЛМД), напоминающая те изменения меланоцитов, которые происходят в *lentigo simplex* [4].

Профессор МНИОИ им. П. А. Герцена З. В. Гольберт в 1982 г. описала три степени развития ЛМД, показав, что 3-я степень ЛМД приближается к картине меланомы *in situ* [5]. В настоящее время зарубежные авторы выделяют слабую, умеренную и выраженную клеточную атипию: *mild*, *moderate*, *severe* [6]. ЛМД может встречаться изолированно (лентигинозный диспластический невус) или сочетаться с невоидными структурами в дерме (смешанный диспластический невус [3, 5, 7].

Причиной возникновения диспластических невусов, которые встречаются у 5–10% белого населения, служит мутация в генетическом аппарате, а также воздействие внешних факторов — солнечного излучения или ультрафиолетового облучения в солярии.

Диспластические невусы отличаются от обычных пограничных невусов наличием пролиферирующих меланоцитов в эпидермисе, а также характером развития. Обычный пограничный невус появляется только в детстве и в дальнейшем переходит в смешанный, а затем во внутридермальный невус, который со временем теряет пигмент и фиброзируется [7].

Диспластические невусы, появляясь в подростковом, зрелом и пожилом возрасте, до глубокой старости, никогда не переходят в папилломатозные внутридермальные невусы, т. е. в них длительно сохраняется пролиферативная активность меланоцитов, которая не исключает возможной трансформации в меланому. Тот факт, что меланома крайне редко возникает у детей, по-видимому, связан с высоким противоопухолевым иммунитетом в детстве. При его снижении в зрелом и пожилом возрасте частота развития меланомы возрастает.

Клинически диспластические невусы очень похожи на обычные и представляют собой пигментные пятна или слегка возвышающиеся образования. В отличие от обычных невусов они чаще бывают неправильной формы, могут иметь вид «яичницы-глазуньи» с возвышающейся центральной частью и плоским периферическим ободком [7–9].

Различают невусы малые (до 0,3 см в диаметре), средние (до 0,7 см) и крупные (более 0,7 см) [7]. Окраска невусов может быть неоднородной, цвет — от розового и рыжеватого до темно-коричневого и черного, края бывают ровными или волнистыми. Диспластические невусы бывают наследственными и спорадическими.

Наследственные невусы, описанные Кларком в 1978 г., появляются в детском и подростковом возрасте, они бывают крупными, множественными, различных оттенков (от розового и рыжеватого до коричневого и черного), сочетаются с папилломатозными невусами, располагаются в большинстве случаев на туловище [3, 7].

Спорадические диспластические невусы коричневого цвета могут быть множественными или единичными, появляются в подростковом и зрелом возрасте до глубокой старости, имеют небольшие размеры (0,1–0,5 см), располагаются чаще на открытых участках тела (наружная поверхность верхних конечностей, верхняя половина туловища) [8–12]. Появлению спорадических диспластических невусов способствует частое пребывание на солнце или в солярии.

Гистологически различают лентигиозные диспластические и смешанные невусы. В первом случае пролиферирующие меланоциты располагаются в эпидермисе на границе с дермой, во втором — невусные клетки обнаруживаются также и в дерме. Клинически эти образования не отличаются: и те и другие представляют собой пигментные пятна или слегка возвышающиеся образования. Патоморфолог Л. В. Червонная полагает, что смешанный диспластический так же, как и обычный пограничный невус, формируется путем «откапливания» пролиферирующих меланоцитов в дерму, которое указывает на выраженный противоопухолевый иммунитет [7].

Диспластические невусы являются доброкачественными образованиями. В большинстве случаев они длительно существуют без всяких изменений или регрессируют. При удалении таких невусов гистологически определяется дисплазия 1–2 степени (слабая дисплазия). Все диспластические невусы удалять не следует. Необходимо стремиться к удалению диспластических невусов с дисплазией 2–3 степени (тяжелая дисплазия), о которой могут свидетельствовать признаки ABCDE: A (asymmetry) — неправильная форма, B (border) — неровные, волнистые края, C (color) — неравномерная окраска, D (diameter) — более 0,4 см, E (evolving) — изменение невуса на протяжении последних 10 лет [10–13]. Основной из перечисленных пяти признаков — E, подразумевающий изменения недавно появившегося или длительно существующего диспластического невуса. Невусы с дисплазией 2–3 степени с 2015 г. называют прогрессирующими [11].

Материалы и методы исследования

В хирургическом отделении ЗАО «ЦП Литфонда» с 2009 г. производится эксцизионная биопсия прогрессирующих диспластических невусов с признаками ABCDE [10–13]. Гистологическое исследование производится в ОАО «Медицина», все препараты меланом отправляются на консультацию в МНИОИ им. П. А. Герцена его сотруднику Э. А. Ягубовой.

Необходимо учитывать, что клинические признаки ABCDE имеет не только прогрессирующий диспластический невус, но и ранняя меланома, однако в отличие от нее диспластический невус имеет гладкую поверхность и не возвышается над уровнем кожи. При возвышении пигментного образования и наличии признаков ABCDE мы направляли пациента с подозрением на меланому в онкологическое учреждение.

Дерматоскопия применяется нами как вспомогательный метод, чтобы исключить немеланоцитарные образования кожи — кератомы, гемангиомы. Необходимо отметить, что при наличии средних и крупных диспластических невусов (0,4 см в диаметре и более) прогрессирующий диспластический невус обнаруживается при осмотре невооруженным глазом и применения дерматоскопии не требуется. Ее роль возрастает при малых невусах — 0,3

см и менее. Окончательный диагноз в любом случае устанавливается только после гистологического исследования.

Иссечение прогрессирующих диспластических невусов проводили под местной анестезией, удаляя лоскут с подкожной клетчаткой до фасции или до мышечного слоя, с отступом от видимых границ 0,5 см, поскольку такой отступ считается достаточным для меланомы *in situ*. При выраженных признаках ABCDE, которые могли свидетельствовать о «тонкой» меланоме, отступали от границ на 1 см, что позволяло избежать повторной операции при обнаружении «тонкой» инвазивной меланомы.

Результаты и их обсуждение

Всего за 10 лет (2009–2019 гг.) в хирургическом отделении ЗАО «ЦП Литфонда» с клиническим диагнозом «прогрессирующий диспластический невус» были иссечены 174 образования. Женщин было 146, мужчин — 28, возраст больных составлял от 22 до 77 лет. Локализация пигментных образований была различной: голова, шея, туловище, верхние и нижние конечности. Размеры образований составляли от 0,25 до 1,8 см в диаметре.

При гистологическом исследовании в 16 случаях (9,2%) выявлена ранняя меланома, в 133 случаях (76,4%) — диспластический невус. В 27 случаях (15,5%) обнаружилась лентигинозная меланоцитарная дисплазия 3-й степени, то есть был подтвержден диагноз «прогрессирующий диспластический невус». В 59 случаях выявлена ЛМД 2-й степени, в 34 — 1-й степени, в остальных — степень не установлена.

Из 133 диспластических невусов смешанный диспластический невус констатировали в 77 случаях (57,9%), лентигинозный — в 56 (42,1%). Меланома *in situ* выявлена в 6 случаях (37,5%), инвазивная — в 10. Развитие меланомы на фоне диспластического невуса также отмечено в 6 из 16 случаев (37,5%), *de novo* — в 10 случаях (62,5%).

Толщина меланомы по Бреслоу составила 1 мм в 2 случаях, в остальных — 0,75 мм, уровень инвазии по Кларку — 2–3 с отсутствием изъязвления, то есть во всех случаях по классификации ВОЗ установлена меланома 1А стадии, T1aNOm0 (2). Пятилетняя выживаемость на этой стадии составляет 95%. Наш опыт показывает, что отличить прогрессирующий диспластический невус от меланомы *in situ* клинически не представляется возможным ввиду схожести симптоматики, цифровых дерматоскопических критериев также не разработано. Диагноз «меланома» *in situ* в настоящее время устанавливается только при гистологическом исследовании удаленного образования.

За рубежом в целях ранней диагностики меланомы широко применяется биопсия диспластических невусов, которую в большинстве случаев проводят врачи общей практики и дерматологи, реже — хирурги и онкологи [9].

Большое количество биопсий привело к высокой выявляемости ранней меланомы кожи в США и Австралии. В США в 2007 г. было зарегистрировано 48 290 меланом *in situ*. Это значит, что биопсий было выполнено в 10 раз больше (!) [2]. При выполнении биопсии невуса в этих странах рекомендуют захват здоровых тканей шириной 0,2 см. При обнаружении меланомы производится реоперация [9]. Некоторые авторы рекомендуют проводить реоперацию еще и при выявлении умеренной и выраженной клеточной атипии (moderate-severe), если имеется положительный край резекции, поскольку нередко бывает трудно гистологически провести границу между ЛМД 3-й степени и меланомой *in situ* [14].

В Российской Федерации выполняется крайне мало биопсий диспластических невусов по сравнению с зарубежными странами, чем и объясняется низкая выявляемость ранних меланом. Чтобы увеличить число биопсий диспластических невусов, необходимо привлечь к этой проблеме всю армию врачей, а также и средний медперсонал первичного звена, то есть районных поликлиник. Терапевты и дерматологи должны выявлять диспластические невусы, а хирурги — выполнять биопсию. Следует также обязать патоморфологов подавать сведения в районный онкологический диспансер при выявлении меланомы *in situ* для учета 0-й стадии меланомы — TisNOm0. Именно по количеству меланом *in situ* можно судить о том, как в данном государстве организована работа по раннему выявлению меланомы кожи.

На основании нашего опыта нам представляется, что алгоритм раннего выявления меланомы в районной поликлинике должен выглядеть следующим образом.

1. Все врачи поликлинического звена, а также средний медперсонал при осмотре кожи пациента должны обращать внимание на необычные «родинки», имеющие признаки ABCDE, а также появившиеся «новые» родинки. Особо нужно обращать внимание на заднюю поверхность туловища, верхних и нижних конечностей, то есть на те области, которые малодоступны для самонаблюдения. Следует снабдить врачей и средний медперсонал поликлиник наглядными памятками с изображением прогрессирующих диспластических невусов и ранней меланомы.
2. При выявлении прогрессирующего диспластического невуса пациент должен быть направлен к хирургу поликлиники для выполнения эксцизионной биопсии.
3. Эксцизионная биопсия должна производиться хирургом поликлиники под местной анестезией, необходимо иссекать лоскут кожи с подкожной клетчаткой до фасции с отступом от видимых границ 0,5 см при нерезко

выраженных признаках ABCDE, при резко выраженных — 1,0 см. Эксцизионную биопсию пигментного образования не следует производить, если оно возвышается более чем на 0,1 см, в этих случаях больного необходимо направить к онкологу с подозрением на меланому.

4. Гистологическое исследование удаленных диспластических невусов должен проводить патоморфолог, имеющий опыт исследования меланоцитарных образований, так как отличить меланому *in situ* от прогрессирующего диспластического невуса (лентигозной меланоцитарной дисплазии 1–3 степени) трудно.
5. В случае выявления при гистологическом исследовании инвазивной меланомы пациент должен быть направлен к онкологу по месту жительства для взятия на учет и регулярного осмотра.

В Российской Федерации имеется хорошо развитая сеть поликлиник с хирургическими кабинетами, поэтому препятствий для эксцизионной биопсии прогрессирующих диспластических невусов не должно возникнуть. Эта операция должна стать рутинной в практике амбулаторного хирурга. Наш десятилетний опыт иссечения диспластических невусов в хирургическом отделении «ЦП Литфонда», а также зарубежный опыт показывает: чем больше производится биопсий диспластических невусов, тем больше выявляется ранних меланом, что в конечном итоге приводит к снижению смертности от этого онкологического заболевания.

Приводим выписки из историй болезни

Клинический случай № 1

Больная Л., 39 лет, обратилась к онкологу 13.10.14 г. по поводу «родинки» поясничной области слева, которая появилась около года назад. При осмотре: в поясничной области слева имеется невус 1,0 × 0,5 см, темно-коричневого цвета, неправильной формы, с волнистыми краями (рис. 1). Диагноз «прогрессирующий диспластический невус». Невус иссечен 13.10.14 г. под местной анестезией, отступя от видимых границ 1,0 см. Гистологическое исследование — смешанный пигментный невус с ЛМД 2–3 степени.



Рис. 1. Диспластический невус поясничной области с ЛМД 2–3 степени у женщины 39 лет. Иссечение 03.12.14 г. с отступом от границ 1,0 см

Клинический случай № 2

Больная В., 59 лет, обратилась к онкологу по поводу образований кожи поясничной области 16.10.15 г. При осмотре — в поясничной области слева имеется диспластический невус темно-коричневого цвета в центре и более светлый по периферии размером 1,4 × 0,4 см (рис. 2). Рекомендовано иссечение невуса с гистологическим исследованием. От операции пациентка отказалась, повторно пришла через год, так как травмировала родинку ногтем. При осмотре существенной динамики невуса не отмечено, имелись кровянистые корочки на поверхности. Диагноз — травмированный пигментный невус. 21.09.16 г. произведено иссечение невуса под местной анестезией. Гистологическое исследование — лентиго-меланома, 2-й уровень инвазии по Кларку, толщина по Бреслоу — менее 0,75 мм.



Рис. 2. Лентиго-меланома поясничной области справа у женщины 60 лет, толщина по Бреслоу менее 0,75 мм, уровень инвазии — 2

Клинический случай № 3

Больная Ж., 29 лет, обратилась к онкологу 28.10.16 г. по поводу «родинки» на правой голени, которая появилась год назад. Из анамнеза: у бабушки меланома кожи. При осмотре: в нижней трети правой голени на наружной поверхности имеется невус 0,4 × 0,4 см, неправильной формы, неоднородной окраски: темно-коричневого цвета в центре, светло-коричневого по периферии (рис. 3). Диагноз «прогрессирующий диспластический невус». Образование иссечено 10.11.16 г. под местной анестезией, отступая от видимых границ на 1 см. Гистологическое исследование: смешанный диспластический невус с лентигинозной меланоцитарной дисплазией 3-й степени.



Рис. 3. Диспластический невус голени с ЛМД 3-й степени у женщины 29 лет. Иссечение 28.10.16 г. с отступом от границ 1,0 см

Клинический случай № 4

Больной З., 57 лет, направлен дерматологом по поводу «родинки» на бедре. При осмотре 27.04.18 г.: на туловище и конечностях — множественные веснушки и пятна типа меланоза Дюбрея. В средней трети задней поверхности левого бедра имеется пигментное пятно 0,6 × 0,6 см, неправильной формы, с неровными краями, неоднородной окраски (рис. 4). Со слов пациента, «родинка» на бедре существует не более 5 лет. Диагноз — прогрессирующий диспластический невус. 23.10.18 г. произведено иссечение образования под местной анестезией, отступая от видимых границ 1 см. Гистологическое исследование — эпителиоцелочная неизъязвленная меланома, in situ, частично лентиго-, частично — поверхностно распространяющаяся, с инфильтрацией опухолевыми клетками всей толщи плоскоэпителиального покрова. Субэпителиально — выраженная лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация.



Рис. 4. Меланома *in situ* левого бедра у мужчины 57 лет. Иссечение 23.10.18 г. с отступом от границ 1,0 см



Рис. 5. Поверхностно распространяющаяся меланома левого предплечья 0,4 см в диаметре у женщины 52 лет, без изъязвления, толщина по Бреслоу — 1 мм, уровень инвазии по Кларку — 3. Иссечение 16.07.19 г., отступя от видимых границ 1,0 см

Клинический случай № 5

Больная К., 52 лет, обратилась к дерматологу 20.05.19 г. по поводу «родинки» на левом предплечье, появившейся в апреле 2019 г., была направлена к онкологу. К онкологу обратилась через месяц, 09.07.19 г. При осмотре — в средней трети левого предплечья на тыльной поверхности имеется слегка возвышающееся образование 0,4 см в диаметре, округлой формы, светло-коричневого цвета, с темным участком в центре (рис. 5). Подмышечные лимфоузлы не увеличены. Диагноз «прогрессирующий диспластический невус». Образование иссечено 16.07.19 г. под местной анестезией, отступя от видимых границ 1 см. Гистологическое исследование — поверхностно распространяющаяся меланома, толщина по Бреслоу — 1 мм, 3-й уровень инвазии по Кларку, со слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией, без признаков сосудистой и периневральной инвазии.

Выражаем благодарность патоморфологу МНИОИ им. П. А. Герцена, к.м.н. Эмме Александровне Ягубовой, официальному консультанту патоморфологического отделения ОАО «Медицина», за проведенные консультации препаратов диспластических невусов и меланом кожи.

Литература

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019.
2. Усатине Р. П. Меланома. Атлас-справочник практикующего врача / Пер. с англ. 2012. С. 324–333.
3. Clark W. H., Reimer R. R., Greene M., Ainsworth A. M., Mastrangelo M. J. Origin of Familial Malignant Melanomas from Heritable Melanocytic Lesions. The B-K-mole Syndrom // Archives of Dermatology. 1978. Vol. 114, № 5, 732–739.
4. Elder D. E., Leonardi J., Goldman J., Goldman S. C., Greene M. H., Clark W. H. Dysplastic Nevus Syndrome. A Phenotypic Association of Sporadic Cutaneous Melanoma // Cancer. 1980, № 8.
5. Гольберт З. В., Червонная Л. В., Клепиков В. А., Романова О. А. Лентигиозная меланоцитарная дисплазия как предшественник развития злокачественной меланомы // Архив патологии. 1982; 12: 36–41.
6. Hale C. S. Dysplastic nevus. 1 September 2014, revised 24 May 2019. Copyright 2003–2019. Pathology Outlines.com, inc.
7. Червонная Л. В. Пигментные опухоли кожи. М.: ИГ ГЕОТАР-Медиа, 2016. С. 71–86.
8. Романова О. А. Ранняя диагностика и профилактика меланомы кожи. Руководство-атлас. М.: МИА, 2012. С. 22–25.
9. Смит М. А. Диспластический невус. Дерматология. Атлас-справочник практикующего врача / Пер. с англ. 2012. С. 288–291.
10. Романова О. А., Артемьева Н. Г. Хирургическая профилактика меланомы кожи // Онкохирургия. 2013; 3: 12–18.
11. Романова О. А., Артемьева Н. Г., Ягубова Э. А., Рудакова И. М., Марычева В. Н., Вещевайлов Э. А. Тактика

- ведения пациента с диспластическим невусом // Клиническая дерматология и венерология. 2015; 2: 92–97.
12. Романова О. А., Артемьева Н. Г., Ягубова Э. А., Рудакова И. М., Марычева В. Н., Вещевайлов Э. А. Принципы эксцизионной биопсии диспластического невуса в амбулаторных условиях // Онкология. 2016; 1: 36–41.
13. Романова О. А., Артемьева Н. Г., Солохина М. Г. Признаки ABCDE в диагностике диспластического невуса с признаками прогрессирования и начальной меланомы // Лечащий Врач. 2016; 9: 92–95.
14. Reddy K. K., Farber M. J., Bhavan J., Geronemus R. G., Rogers G. S. Atypical (dysplastic) nevi outcomes of surgical excision and association with melanoma // JAMA Dermatol. 2013, Aug; 149 (8): 928–34. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.4440.
-

О. А. Романова*¹, кандидат медицинских наук
Н. Г. Артемьева*, кандидат медицинских наук
В. Н. Марычева**
Л. Р. Курашвили**, кандидат медицинских наук

* ЗАО «ЦП Литфонда», Москва

** ОАО «Медицина», Москва

¹ Контактная информация: oli.romanova@yandex.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.19.87.004

Алгоритм раннего выявления меланомы кожи в районной поликлинике/ О. А. Романова, Н. Г. Артемьева, В. Н. Марычева, Л. Р. Курашвили

Для цитирования: Лечащий врач № 5/2020; Номера страниц в выпуске: 22-26

Теги: кожа, злокачественные опухоли, метастазы, диагностика
