

Беспигментная узловая меланома кожи голени

Снарская Е.С.¹, Аветисян К.М.¹, Андрюхина В.В.²

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва; ²Отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

По данным литературы, наибольшая заболеваемость меланомой кожи отмечается в возрасте старше 50 лет, а уровень смертности составляет почти 80%, что обусловлено высоким метастатическим потенциалом опухоли и низким уровнем диагностики беспигментных форм заболевания. Меланома встречается внутрисемейно в 5–12% случаев, при этом имеются указания на аутомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрацией или на более сложные генетические механизмы наследования меланомы. Отмечаются мутации в генах CDKN2A и CDK, которые обуславливают до 20–25% случаев повышенного риска заболеваемости в семьях. Исходя из современных представлений, механизмы накопленных генетических мутаций значительно изменяют каскады сигнальных путей и активируют синтез молекул адгезии E- и N-кадгерина, α- и β-интегрина и β-катенина, которые считаются основными молекулярными процессами в патогенезе меланомы. Приводится клиническое описание редкого случая развития беспигментной узловой меланомы кожи голени у больной сотягощенным семейным онкоанамнезом.

Ключевые слова: беспигментная узловая меланома кожи; пиогенная гранулема; наследственность; дифференциальная диагностика; лечение.

AMYLOLYTIC NODULAR MELANOMA OF THE SHIN SKIN

Snarskaya E.S.¹, Avetisyan K.M.¹, Andryukhina V.V.²

¹I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia; ²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia

According to published data, the incidence of cutaneous melanoma is the highest after 50 years of age; the mortality is almost 80%, because of high metastatic potential of the tumor and low level of diagnosis of amylolytic forms of the disease. Melanoma is a familial disease in 5–12% cases; some data indicate an autosomal dominant inheriting with incomplete penetration or more intricate mechanisms of melanoma inheriting. Mutations in CDKN2A and CDK genes are responsible for 20–25% high risk cases in families. According to modern concepts, the mechanisms of accumulated genetic mutations modulate significantly the signal route cascades and stimulate the production of adhesion molecules E- and N-cadherins, α- and β-integrin, and β-catenin, which are assumed to be the main molecular processes in the pathogenesis of melanoma. A rare clinical case is presented: a female patient with positive oncological family history developed amylolytic nodular melanoma on the skin of the shin.

Key words: amylolytic nodular cutaneous melanoma; pyogenic granuloma; family history; differential diagnosis; therapy.

Меланома кожи (МК) – опухоль эктодермального происхождения, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов [1]. МК представляет собой наиболее агрессивный и непредсказуемый по течению тип опухолей и составляет около 10% от всех злокачественных опухолей кожи [2, 3]. Самый высокий уровень заболеваемости МК отмечается в США и Австралии (20–40 случаев на 100 тыс. населения), в Европе этот показатель составляет 5–7 случаев на 100 тыс. населения [2, 4]. В России в целом он остается несколько ниже (5,4 случая на 100 тыс. населения), однако, по прогнозу ВОЗ, в ближайшие 10 лет заболеваемость МК в мире может увеличиться на 25% [1].

Анализ базы данных Национального института рака США (Surveillance, Epidemiology and End Results program, 2006–2010) показывает, что средний возраст

пациентов на момент постановки диагноза МК составляет 61 год [5]. При этом в 0,6% случаев МК была диагностирована в возрасте до 20 лет, в 6,5% случаев – в 20–34 года, в 10% случаев – в 35–44 года, в 17,8% – в 45–54 года, в 21,8% – в 55–64 года, в 19,6% – в 65–74 года, в 16,8% – в 75–84 года, в 7% – в 85 лет и старше [5]. Таким образом, наибольшая заболеваемость МК наблюдается в возрасте старше 50 лет [5]. МК является социально значимой проблемой в связи с высоким уровнем летальности, которая составляет почти 80%, что обусловлено высоким метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью системной терапии неоперабельных (запущенных) форм заболевания [1]. Примерно в 5–12% случаев МК встречается внутрисемейно, при этом указывается на аутомно-доминантный тип наследования с непол-

Сведения об авторах:

Снарская Елена Сергеевна – доктор мед. наук, профессор (snarskaya-dok@mail.ru); Аветисян Карина Мартиковна – клинический ординатор (avetisyan.ka@bk.ru); Андрюхина Виктория Валерьевна – кандидат мед. наук.

ной пенетрацией или на более сложный генетический механизм наследования меланомы [2, 6]. Ассоциация с хромосомой 9p21 отмечается в 50% семей с меланомами, первый ген восприимчивости к меланоме был установлен с помощью клонирования – это ген опухолевого супрессора *CDKN2A* (ингибитор циклинзависимой киназы 2A) [6]. Позднее был установлен и второй ген – кодирующий клеточную пролиферацию – *CDK4* (онкоген циклинзависимой киназы 4). Мутации в этих генах (*CDKN2A* и *CDK4*) обуславливают 20–25% случаев повышенного риска заболеваемости в семьях [6].

С позиции современной молекулярной биологии, патогенез МК рассматривается как специфический тип нарушений функционирования целого ряда систем, отражающих взаимодействие белковых молекул, ДНК, РНК и различных метаболитов [7]. В связи с этим становится понятным, что не только глобальные генетические механизмы, но и динамические изменения межмолекулярных взаимодействий составляют патогенетическую суть МК [7].

Благодаря современным технологиям стало возможным прогнозирование развития целого ряда заболеваний. В частности, с помощью анализа генетического профиля больного можно выявить определенные предикторные факторы развития патологии и предусмотреть назначение профилактических мероприятий с целью минимизации рисков развития патологии. Расшифровка генома позволила установить, что генетические различия между биологическими объектами составляют не более 1% и именно в этом интервале формируются физические особенности отдельных людей и предикторы предрасположенности к заболеваниям [8].

Эти данные позволили изменить ряд представлений о молекулярных механизмах патогенеза ряда злокачественных новообразований кожи. Канцерогенез является многофакторным процессом, реализующим первоначальные изменения вследствие многочисленных мутаций, прежде всего на уровне генома [9]. Однако гетерогенность злокачественных новообразований реализуется и через нарушения в молекулярных сигнальных путях, обеспечивающих физиологические процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток [10].

В случае МК через многочисленные механизмы накопленных мутаций сигнальные пути активируют синтез молекул адгезии E- и N-кадгерина, α - и β -интегрина, β -катенина, поддерживающих процесс канцерогенеза [11]. Известно, что цвет кожи и волос зависит от гена рецептора к меланокортину 1 (*MC1R*). Мутация в этом гене определяет наличие у человека рыжего цвета волос и очень бледной кожи [12]. Установлено, что та же мутация гена *MC1R* ответственна и за активацию молекулярного механизма, ведущего к развитию меланомы [12]. Прогрессированию заболевания также способствует одновременное присутствие мутаций в гене *BRAF* [12], наличие диспластических невусов или меланомы в семейном анамнезе [11]. Кроме того, целый ряд эпигенетических причин может явиться предиктором развития МК и других злокачественных новообразований кожи. Так, установлено, что в случае развития МК на участках тела, не подвер-

женных хроническому воздействию УФ-излучения, определяются мутации генов *BRAF* и *NRAS*, в то время как для меланомы, расположенной на участках кожи, подверженных частому воздействию УФ-излучения, мутации гена *BRAF* нехарактерны [13].

Риск метастазирования МК определяется глубиной прорастания первичной опухоли в кожу, а также наличием изъязвления [1]. В 2001 г. опубликована актуальная сегодня классификация меланомы по Бреслоу (A. Breslow), которая предполагает агрессивное развитие МК при толщине опухоли 1,5 мм. Уровень инвазии классифицируют по Кларку (W. Clark): I уровень – карцинома *in situ* (опухоль, ограниченная эпидермисом), II уровень – инвазия в сосочковый слой дермы, не достигающая границы сетчатого слоя, III уровень – внедрение и разрастание опухоли в сосочковом слое дермы без проникновения в сетчатый слой, IV уровень – внедрение в сетчатый слой дермы без проникновения в подкожную клетчатку, V уровень – проникновение в подкожную жировую клетчатку [11].

Для практического врача важным правилом диагностики МК является правило ABCD, где каждой букве соответствует определенная характеристика МК [14]:

A – asymmetry – асимметрия, одна половина очага не похожа на другую половину;

B – border irregularity – беспорядочные очертания, границы очага зубчатые, иногда имеют вытянутость в окружающую кожу в виде "ложной ножки";

C – color variegation – цветовые вариации, различные цвета и различные оттенки цвета;

D – diameter более 6 mm (диаметр более 6 мм) – измеряют по самой длинной оси очага.

Согласно клинико-гистологической классификации выделяют несколько морфологических типов меланомы [2, 14]:

- поверхностно распространяющийся, в виде плоского пятна различной окраски с характерными неправильными границами;
- злокачественный – лентиго-меланома темного, черного цвета с голубоватыми узелками и медленным ростом;
- акральная – лентигозная меланома, локализуемая преимущественно на ладонях, подошвах или ногтевом ложе;
- узловой.

Узловая меланома развивается на 4–5-м десятилетиях жизни и составляет около 15% от всех меланом [11]. Отличается быстрым ростом и плохим прогнозом, что обусловлено особенностями ее развития: вертикальным ростом, без радиальной стадии и выраженной инвазией [11]. Клинически узловая меланома представляет собой округлый или овальный узел, плотно-эластической консистенции, темно-коричневого или черного цвета, может иметь голубоватый оттенок, реже встречаются слабопигментированные или беспигментные (амеланиновые) узловые образования с гладкой блестящей поверхностью, лишенной кожного рисунка. При этом небольшое образование размером 2–3 мм обычно располагается на неизменной коже, активно увеличивается в размере в течение 2–4 мес, достигая 2–3 см в диаметре, приобретая вид узла, равномерно

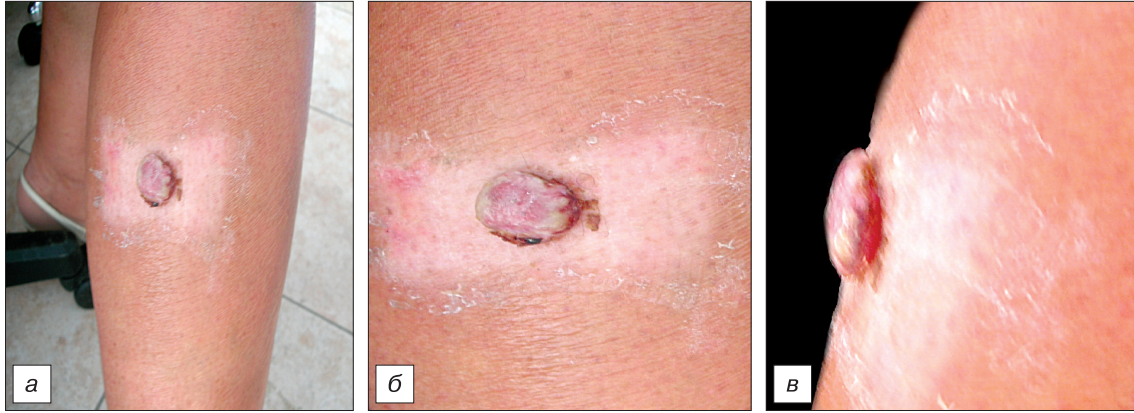


Рис. 1. Больная М. Беспигментная узловая меланома кожи голени (а–в).

приподнятого над уровнем нормальной кожи, поверхность может быть бугристой и покрыта язвенными дефектами и/или вегетациями. На поздних стадиях на поверхности узловой меланомы спонтанно или при повреждении образуется участок изъязвления, покрывающийся корками и гнойным налетом, легко кровоточит. Узловая меланома может локализоваться на любом участке тела, но чаще на конечностях [11, 15].

Узловую меланому следует дифференцировать от кератоакантомы, пиогенной гранулемы, нодулярной формы базально-клеточного рака кожи, ангиокератомы, гемангиомы, голубого невуса, невуса Шпитца, доброкачественных меланоцитарных невусов, растущих в виде узла, себорейного кератоза, солнечного лентиго, болезни Боуэна.

Ведущим методом лечения МК является хирургический, основанный на широком иссечении опухоли. При толщине меланомы до 1 мм рекомендован отступ от края 1 см, при толщине от 1–2 мм – 1–2 см, при толщине 2–4 мм – 2 см, при толщине более 4 мм – 3 см. Также проводят лазерную или криодеструкцию.

Адьювантную терапию проводят рекомбинантным интерфероном α [2, 3]. Лечение метастатических форм МК неоперабельной III и IV стадии включает применение системной химиотерапии: декорбазина, темодола, ломустина, цисплатина, карбоплатина или их комбинации. Лимфаденэктомия производится при наличии клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [15]. Прорыв в лечении МК произошел в 2011 г., когда

FDA (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) зарегистрировало в США два новых препарата – ипилимумаб и вемурафениб [1]. Оба препарата впервые способствовали увеличению общей выживаемости больных МК по сравнению с аналогичным показателем при стандартной химиотерапии. Механизм действия этих препаратов основан на селективной блокаде мутированной протеинкиназы гена *BRAF*. Препараты рекомендованы общенациональной онкологической сетью США и Европы [1].

Представляем клиническое наблюдение амилотической узловой меланомы кожи голени.

Больная М., 64 лет, обратилась на консультацию в отделение дерматологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на наличие единичного очага в области правой голени, без субъективных ощущений (рис. 1, а–в). Считает себя больной в течение 4 мес (с лета 2011 г.), когда обратила внимание на наличие небольшого образования на коже правой голени размером с горошину. Субъективных жалоб не предъявляла, образование на коже голени не беспокоило. Уехала отдыхать на море, где, пребывая в зоне повышенной инсоляции, травмировала образование и заклеила травмированный участок пластырем. В последующем в течение 1 мес отмечала быстрый рост образования, который сопровождался умеренным зудом. Обратилась к врачу и была направлена с предположительным диагнозом пиогенной гранулемы на консультацию в отделение дерматологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Анамнез: хроническая ишемическая болезнь сердца, недостаточность кровообращения II стадии, гипертоническая болезнь.

Известно, что отец был болен множественной рецидивирующей формой базально-клеточного и метатипического рака кожи с поражением кожи лица и шеи. Другие родственники заболели

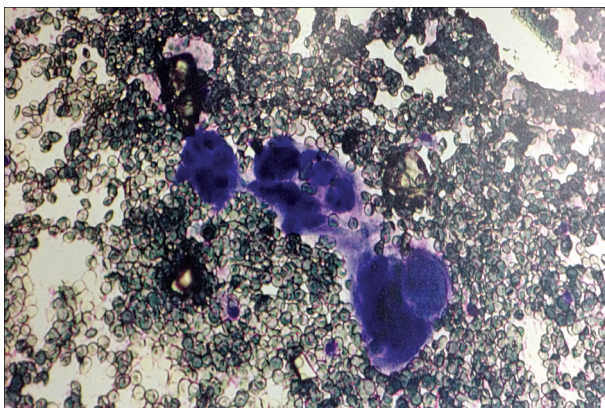


Рис. 2. Та же больная. Беспигментная узловая меланома. Цитологическая картина. Окраска азуром и эозином. Ув. 200.

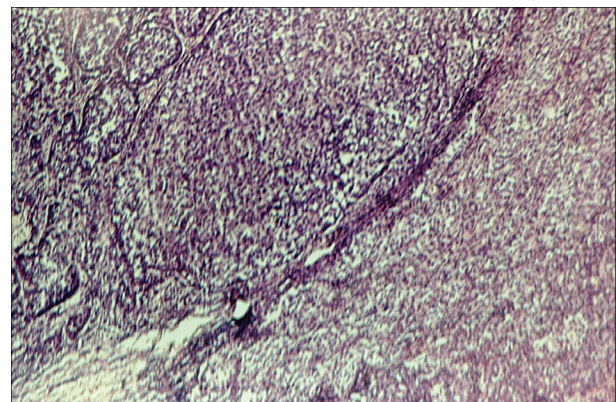


Рис. 3. Та же больная. Беспигментная узловая меланома. Гистологическая картина. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

ваний кожи не отмечали. Неблагоприятные профессиональные факторы отрицает.

Status localis. Патологический процесс на коже голени представлен единичным узлом овальной формы с сочной эрозивной поверхностью, розовато-фиолетового цвета, с белесоватым оттенком. Диаметр образования 2,3 см, по периферии образования видны единичные темно-коричневые корочки. При пальпации очаг безболезненный, имеет плотноэластическую консистенцию. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

С целью уточнения диагноза проведено цитологическое исследование очага, при котором поставлен предварительный диагноз узловой меланомы кожи. Больной было рекомендовано тотальное хирургическое иссечение опухоли с последующим гистологическим исследованием.

Цитологическая картина представлена эпителиальными клетками с крупными ядрами с эозинофильными ядрышками, с выраженной ядерной атипией и многочисленными митозами. Воспалительный инфильтрат выражен слабо и наблюдается лишь в латеральных участках (рис. 2).

Гистологическая картина характеризуется распространением опухолевых клеток в сосочковый, сетчатый слой дермы и глубже и отсутствием предшествующего радикального роста. В периферических отделах узла поражение эпидермиса распространяется не далее трех эпидермальных выростов за пределами опухоли (рис. 3). Визуализируются небольшие, умеренно полиморфные опухолевые меланоциты, которые имеют ядра различной интенсивности окраски, овальной и округлой формы, узкий ободок розовой цитоплазмы. Также виден субэпидермальный (инфильтративный) рост атипичных меланоцитов в виде крупноальвеолярных скоплений.

Заключительный клинический диагноз: беспигментная узловая меланома кожи голени.

Больной проведено тотальное хирургическое иссечение образования на коже голени с захватом здоровой ткани в пределах 2 см с последующим удалением регионарных лимфатических узлов. В настоящее время больная находится под диспансерным наблюдением, в течение 2 лет рецидивов не наблюдалось.

Приведенный клинический случай представляет интерес с точки зрения особенностей развития клинической картины узловой меланомы, которая отличалась стремительным вертикальным ростом, отсутствием пигмента, и представляла значительные сложности в постановке диагноза. Кроме того, обращает на себя внимание отрицательное влияние солнечной инсоляции на развитие меланомы и отягощенный семейный анамнез, в котором есть указания на наличие неоперабельных метастазирующих форм метатипического и базально-клеточного рака кожи у отца пациентки. В литературе мы не встретили описаний подобных случаев, нельзя исключить, что генетические мутации, приведшие к образованию злокачественных новообразований кожи у отца, реализовались в виде развития узловой беспигментной меланомы у дочери.

Следует проводить анализ генетического профиля больного, что поможет выявить определенные предикторные факторы развития патологии и предусмотреть назначение профилактических мероприятий, позволяющих минимизировать риски развития патологии, в частности рекомендовать регулярное применение фотозащитных препаратов для защиты от агрессивного влияния УФ-излучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины. *Consilium medicum* (приложение). 2013; 2–3: 42–7.
2. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. *Дерматоонкология*. М.: Медицина для всех; 2005: 170–99.

3. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи. *Практическая онкология*. 2001; 4: 3–11.
4. Cummins D.L., Cummins J.M., Pantie H., Silverman M.A., Leonard A.L., Channugam A. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(4): 500–7.
5. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. National Cancer Institute. Bethesda. 2012. <http://seer.cancer.gov>
6. Brown C.K., Kirkwood J.M. Medical management of melanoma. *Surg. Clin. North. Am.* 2003; 83(2): 283–322.S
7. Stelling J., Sauer U., Szallazi Z., Doyle F.J., Doyle J. Robustness of cellular functions. *Cell*. 2004; 118(6): 675–85.
8. Kumar V. *Patologic basic of disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010/
9. Wu R.Q., Zhao X.F., Wang Z.Y., Zhou M., Chen Q.M. Novel molecular events in oral carcinogenesis via integrativa approaches. *J. Dental. Res.* 2011; 90(5): 561–72. doi: 10.1177/0022034510383691.
10. Kreeger P.K., Lauffenburger D.A. Cancer systems biology: a network modeling perspective. *Carcinogenesis*. 2010; 31(1): 2–8. doi: 10.1093/carcin/bgp261.
11. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. *Дерматология. Атлас-справочник*. Пер. с англ. М.: Практика; 1999: 385–91.
12. MC1R is a Potent Regulator of PTEN after UV Exposure in Melanocytes – Molecular Cell. <http://www.univadis.ru>
13. Khaled M., Levy C., Fisher D.E. Control of melanocyte differentiation by a MIFT-PDE4D3 homeostatic circuit. *Genes Dev.* 2010; 24(20): 2276–81. doi: 10.1101/gad.1937710.
14. Хебиш Т.П. *Кожные болезни: диагностика и лечение*. М.: МЕДпресс-информ; 2008: 480–6. А
15. Пальцев М.А., Потеев И.И., Казанцева И.А., Кряжева С.С. *Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней*. М.: Медицина; 2006: 369–78.

Поступила 24.03.14

REFERENCES

1. Demidov L.V., Utyashev I.A., Kharkevich G.Yu. Approaches to diagnosis and therapy of melanoma: era personalized medicine. *Consilium medicum* (Suppl.). 2013; 2–3: 42–7. (in Russian)
2. Galil-Ogly G.A., Molochkov V.A., Sergeev Yu.V. *Dermatology-oncology*. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2005: 170–99. (in Russian)
3. Lemehov V.G. Epidemiology, risk factors, screening of skin melanoma. *Prakticheskaya onkologiya*. 2001; 4: 3–11. (in Russian)
4. Cummins D.L., Cummins J.M., Pantie H., Silverman M.A., Leonard A.L., Channugam A. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(4): 500–7.
5. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. National Cancer Institute. Bethesda. 2012. <http://seer.cancer.gov>
6. Brown C.K., Kirkwood J.M. Medical management of melanoma. *Surg. Clin. North. Am.* 2003; 83(2): 283–322.S
7. Stelling J., Sauer U., Szallazi Z., Doyle F.J., Doyle J. Robustness of cellular functions. *Cell*. 2004; 118(6): 675–85.
8. Kumar V. *Patologic basic of disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010/
9. Wu R.Q., Zhao X.F., Wang Z.Y., Zhou M., Chen Q.M. Novel molecular events in oral carcinogenesis via integrativa approaches. *J. Dental. Res.* 2011; 90(5): 561–72. doi: 10.1177/0022034510383691.
10. Kreeger P.K., Lauffenburger D.A. Cancer systems biology: a network modeling perspective. *Carcinogenesis*. 2010; 31(1): 2–8. doi: 10.1093/carcin/bgp261.
11. Fitzpatrick T., Johnson R., Wolff K., Polano M., Suurmond D. *Dermatology. Color Atlas and Synopsis*. Moscow: Praktika; 1999: 385–91. (in Russian)
12. MC1R is a potent regulator of PTEN after UV exposure in melanocytes – molecular cell. <http://www.univadis.ru>
13. Khaled M., Levy C., Fisher D.E. Control of melanocyte differentiation by a MIFT-PDE4D3 homeostatic circuit. *Genes Dev.* 2010; 24(20): 2276–81. doi: 10.1101/gad.1937710.
14. Khebish T.P., ed. *Skin diseases: diagnostics and treatment*. Moscow: MEDpress-inform; 2008: 480–6. (in Russian)
15. Paltsev M.A., Poteev I.I., Kazantseva I.A., Kryazheva S.S. *Clinico-morphological principles of diagnosis and treatment of skin diseases*. Moscow: Meditsina; 2006: 369–78. (in Russian)

Received 24.03.14