

ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В.А. Молочков, В.И. Шумский
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Злокачественная патология кожи является не только актуальной междисциплинарной проблемой клинической и профилактической медицины, но и социально значимой проблемой.

В соответствии с данными официальной статистики, приведенными В.И. Чиссовым и соавт. (2004), в 2002 г. в нашей стране было выявлено 453 256 новых случаев злокачественных новообразований, что соответствует регистрации в среднем 51,7 случаев в час. При этом доля злокачественных новообразований (ЗНО) кожи в общей структуре злокачественной патологии составила 12,5% (56 829 случаев), причем более 61,8% из них диагностированы у женщин. Риск развития рака кожи в России в 2002 г. составил для мужчин 3,0%, для женщин 2,9%. По частоте регистрации ЗНО кожи у мужчин занимают третье ранговое место после рака легкого и желудка, а у женщин – второе после рака молочной железы.

Увеличиваются и темпы роста заболеваемости ЗНО кожи. Так, с 1993 по 2002 г. заболеваемость меланомой увеличилась на 50,4%, среднегодовой темп прироста составил 4,64%. В 2002 г. зарегистрировано 6006 случаев меланомы. Риск ее развития для мужского и женского населения в 2002 г. достиг соответственно 0,33 и 0,38% и имеет тенденцию к росту.

Заболеваемость ЗНО кожи, морфологически отличающимися от меланомы, увеличилась на 40,27%. В 2002 г. было диагностировано 50 223 случая. Риск их развития в течение жизни (0-74 лет) достаточно высок и составляет 2,5% [3].

Наряду с ростом показателей заболеваемости, увеличиваются и показатели смертности от ЗНО кожи: за 10 лет (с 1993 по 2002 г.) стандартизованный показатель смертности от всех ЗНО кожи возрос на 76% (с 2,18 до 3,05 случаев на 100 000 населения).

Известно, что хорошие результаты лечения прямо зависят от своевременного выявления опухолей кожи в ранних стадиях заболевания. Однако анализ статистических показателей, характеризующих состояние организации раннего выявления злокачественных новообразований, свидетельствует о том, что только менее половины клиницистов, не специализирующихся в области дерматологии и онкологии, могут правильно установить диагноз меланомы – наиболее злокачественной опухоли кожи [11], а среди дерматологов этот показатель не превышает 64% [4], причем почти в 2/3 случаев они не в состоянии диагностировать диспластический невус [12]. Поэтому неслучайно показатели активного выявления ЗНО кожи абсолютно неадекватны современным возможностям медицины и, тем более, для ЗНО кожи – опухолям визу-

альной локализации: удельный вес больных ЗНО кожи, выявляемых при всех видах профилактических осмотров. В 2002 г. выявляемость по меланоме составила 10,7%, а по остальным ЗНО кожи – 19% [3].

Подобная тенденция должна вызывать озабоченность медицинских органов всех уровней. В настоящее время в развитых странах (США, Австралии, Великобритании) проводится широкомасштабная программа повышения квалификации по проблеме меланомы среди врачей не только общего, но и специального профиля, а в расширении знаний населения и пациентов широко используется Internet.

Решение проблем дерматоонкологии может быть только комплексным, включающим в себя лечебно-профилактические, научно-исследовательские, организационно-методические и учебные аспекты. При этом с учетом особенностей дерматоонкологии как смежной области двух дисциплин (дерматологии и онкологии) необходимо, с одной стороны, четкое разделение компетенции каждой специальности, а с другой, – тесное взаимодействие между ними, регламентированное соответствующими нормативными документами. К сожалению, за редким исключением, подобное взаимодействие между дерматологами и онкологами осуществляется лишь на уровне личных контактов и законодательно не регламентировано.

Попытка упорядочения деятельности двух служб была предпринята в 2003 г., когда дерматовенерологи МОНИКИ, ММА им И.М.Сеченова и УрНИИ дерматологии и иммунопатологии совместно с онкологами Московского НИИ онкологии им. Н.А. Герцена подготовили к изданию «Методические указания Минздрава РФ, посвященные алгоритму совместной деятельности дерматологической и онкологической служб на всех этапах оказания специализированной помощи больным с онкопатологией кожи». В них впервые определяется лечебная тактика, профиль и уровень лечебного учреждения, принципы дальнейшего диспансерного наблюдения. Тем самым были определены границы и функции дерматологической службы в этой пограничной сфере. Однако эту работу нельзя считать завершенной до тех пор, пока изложенные в методических указаниях принципы не будут закреплены принятием нормативного документа Министерства здравоохранения.

В соответствии с Методическими указаниями, в сферу деятельности дерматолога входят:

- визуальная диагностика и лечение доброкачественных новообразований, пороков развития и опухолеподобных поражений кожи и мягких тканей;
- выявление, лечение и диспансерное наблюдение больных с предраковыми заболеваниями и дерматозами, имеющими злокачественный потенциал;
- диагностика Т- и В-клеточных лимфом и саркомы Капоши, лечение и диспансерное наблюдение больных со злокачественными Т-лимфомами и саркомой Капоши на ранних стадиях опухолевого процесса;

- клиническая диагностика злокачественных новообразований (рака кожи и губы, меланомы, лимфосаркомы и ее аналогов, рака Педжета);
- визуальная диагностика и диспансерное наблюдение больных с онкогенетическими кожными синдромами, предрасполагающими к развитию злокачественных новообразований кожи, лимфом и рака экстракутанных локализаций;
- выявление больных с дерматологическими маркерами висцеральных опухолей (кожными паранеоплазиями) и с метастазами рака в кожу;
- лечение ранних и поздних кожных осложнений лучевой терапии;
- реабилитация кожи после лучевой терапии (как профилактика рецидивов).

Сфера взаимных интересов дерматологов и онкологов начинается с предраковых заболеваний кожи, облигатных и факультативных. В связи с этим весьма важна выработка унифицированных подходов в лечебной тактике и тесное взаимодействие между ними в организационном плане.

Важным этапом в изучении этой проблемы явился выход в свет в 1980 г. монографии «Псевдорак кожи» (переизданной вскоре в США) основоположника дерматоонкологии в нашей стране Б.А.Беренбейна.

В настоящее время терапия предраковых процессов, как правило, проводится с включением в комплекс лечебных мероприятий иммуномодулирующих препаратов. Так, в клинике дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ разработаны методы лечения и профилактики трансформации атипичных кератоакантом в плоскоклеточный рак препаратом интерферона $\alpha 2b$ реафероном, препаратом меркаптобензимидазола – бемитилом, ароматическими ретиноидами тигазоном и неотигазоном [1, 5].

В связи с ростом частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями, обладающими местнодеструктивным ростом (базалиома, метатипический рак) в отделении разработан метод раннего выявления и дифференциальной диагностики базалиомы и метатипического рака кожи, основанный на применении иммуногистохимических маркеров: матриксных металлопротеиназ (ММР1, ММР9) и их тканевых ингибиторов: TIMP-1,2), маркера пролиферативной активности – PCNA и супрессора малигнизации гена p53 [9]. В настоящее время нами совместно с отделом патоморфологии МОНИКИ (проф. И.А. Казанцева) продолжается изучение биологического поведения базалиомы в зависимости от клинической формы, гистологического типа этой опухоли, экспрессии адгезивных молекул (Е-кадгерина, CD44), инактивации регуляторных протеинов, контролирующих апоптоз (BAX/BclX), факторов, участвующих в регуляции клеточного цикла (p63, PPCNA). В качестве метода выбора при лечении базалиомы нами предложена методика внутриочагового введения препарата рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ реаферона [8].

В лечении множественных базалиом в настоящее время все чаще применяется метод фотодинамической терапии (ФДТ). Нами совместно с Медицинским научным радиологическим центром РАМН, г. Обнинск (проф. М.А.Каплан) разработан и внедрен в практику новый метод лечения множественных базалиом с использованием отечественных фотосенсибилизаторов фотогема и фотосенса и отечественных лазерных аппаратов «Металаз» и «ЛД 680 2000» [10]. В последнее время нами разрабатывается методика ФДТ базалиомы и других эпителиальных опухолей кожи с локальным (внутриканальным) способом введения фотосенсибилизатора хлоринового ряда – фотолон. Метод отличается малой инвазивностью, высокой избирательностью поражения опухоли, низкой токсичностью вводимых препаратов, отсутствием риска тяжелых местных и системных осложнений лечения.

Отмечая положительные результаты применения различных методов лечения базалиомы и метатипического рака кожи в виде монотерапии или комплексной терапии, приходится констатировать, что по-прежнему остается актуальной проблема рецидивов этих опухолей. Среднестатистический показатель рецидивов в больших выборках варьирует в пределах 10-15%. Очевидно, основной причиной рецидивов является неполное первичное удаление опухоли, особенно при проведении традиционной криодеструкции, которая не всегда проводится с учетом сложного рельефа некоторых областей лица, в заушной области и т.п. Подтверждением этому может служить показатель частоты рецидивов после удаления этих опухолей по методу Moosch (тотальное удаление под контролем границ опухолевого поля), равный 1%. Однако высокая стоимость метода не позволяет применять его в наших условиях.

Интенсивно развивающийся метод УЗИ с частотой 20 МГц и выше позволяет довольно точно определять границы опухолевого поражения и при этих процессах. Сегодня существуют отечественные опытные образцы такого аппарата. В их разработке принимают участие сотрудники Нижегородского НИКВИ МЗ РФ. Создание подобных приборов приемлемой стоимости и внедрение их в практику может существенно повысить точность деструктивного воздействия на опухоль и привести к снижению числа ее рецидивов. Для предотвращения рецидива базалиомы Т.П. Пискаловой (Челябинская медицинская академия) разработан и внедряется в практику метод криодеструкции этой опухоли после предварительной иммунокоррекции препаратом суперлимф [7].

В настоящее время, в ходе первого в нашей стране исследования образцов эпителиальных опухолей кожи на наличие кожных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) с использованием ПЦР в режиме реального времени, в тканях базалиомы, кератоакантомы, метатипического рака кожи и солнечного кератоза ВПЧ $\beta 1$ вирусы выявлены в 68,8%, ВПЧ $\beta 2$ вирусы – в 74%, ВПЧ $\beta 3,4,5$ вирусы – в 36,5% случаев. Установлена корреляция между повышением вирусной нагрузки и выявлением ВПЧ.

Очень важным моментом при формулировании диагноза злокачественных лимфом кожи является использование той или иной классификации. По нашему мнению, для дерматологов наиболее удачной является классификация, предложенная G. Burg (2000). Она основана на суммарных признаках: клинических, гистологических, иммунофенотипических, молекулярно-биологических, цитогенетических.

На ранних стадиях злокачественных лимфом кожи (ЗЛК) и в дифференциальной диагностике «прелимфомных» заболеваний наиболее перспективными в настоящее время представляются молекулярно-генетические исследования (Southern-blotting, ПЦР), позволяющие подтвердить в случаях ЗЛК моноклональный характер опухоли по реаранжировке β или γ цепи Т-клеточного рецептора в случаях ТЗЛК (Т-клеточной ЗЛК) и перестройки легких цепей иммуноглобулиновых рецепторов для ВЗЛК (В-клеточной ЗЛК). У больных с эритродермическими вариантами ЗЛК большое диагностическое значение имеет исследование лимфоцитов крови методом компьютерной телевизионной морфоденситометрии на аппаратно-программных комплексах. В настоящее время с этой целью мы проводим исследование лимфоцитов на базе отечественного компьютерного лазерного фазово-интерференционного микроскопа. Преимуществом метода является исследование лимфоцитов крови в нативном виде (без фиксации и окраски препаратов).

Дальнейшие наши исследования будут посвящены изучению этиологической роли проонкогенных вирусов (HTLV-1, Эпштейна – Барра) в инициации ЗЛК. В частности, представляет интерес выявление у больных ТЗЛК так называемых «дефектных» типов HTLV-1.

Продолжающийся поиск новых методов лечения злокачественных лимфом кожи позволил обосновать включение в комплекс терапии препаратов рекомбинантного интерферона и индукторов интерферона с учетом индивидуальной чувствительности. За рубежом и в нашей клинике накоплен большой клинический материал, свидетельствующий о высокой эффективности метода экстракорпоральной фотохимиотерапии (фотофереза) при терапии отдельных форм ЗЛК (эритродермическая форма грибовидного микоза и синдром Сезари) [2].

В последние годы в связи с ростом заболеваемости саркомой Капоши отмечен повышенный интерес к изучению этой нозологии. Основными причинами роста заболеваемости является не только ВИЧ-инфицированность, но и более широкое применение иммуносупрессивных препаратов в терапии хронических системных заболеваний и при трансплантации внутренних органов. Недостаточная эффективность методов диагностики и лечения различных типов и форм саркомы Капоши привела к тому, что это заболевание стало серьезной междисциплинарной проблемой, с которой сталкиваются врачи различных специальностей. В серии комплексных исследований сотрудников нашей клиники совместно с ОНЦ РАМН им Блохина инфекционная природа саркомы Капоши была подтверждена молекулярно-биологической идентифика-

цией вируса герпеса человека 8-го типа. Обнаружение ДНК-последовательностей этого вируса в эякуляте и секрете предстательной железы подтверждает гипотезу о половом пути его передачи, что, в свою очередь, должно учитываться при разработке мер первичной профилактики заболевания [5]. В монографии А.В.Молочкова и соавт. [5] приводятся алгоритм диагностики различных типов саркомы Капоши и разработанные авторами методы комплексной патогенетической терапии с учетом типа заболевания, его формы, распространенности патологического процесса, выраженности иммунологических нарушений. Дальнейшие исследования, посвященные саркоме Капоши, должны быть сфокусированы на изучении онкогенного потенциала вируса герпеса человека 8-го типа, идентификации кодируемых вирусом белков, принимающих участие в трансформации клеток, анализе взаимоотношений вируса с иммунной системой организма, выявлении кофакторов его онкогенных потенций, поиске удобных моделей *in vitro*. Исследования в этом направлении могут привести к созданию принципиально новых лекарственных препаратов.

Первичная диагностика ЗЛК является одной из важнейших функций дерматологической службы, где, к сожалению, кроются основные недостатки этой функции – дефекты профессиональной подготовки, лечебно-диагностические, организационные, диспансерного наблюдения. В «Энциклопедии клинической онкологии» (2004), в которой раздел по кожным опухолям подготовлен при участии сотрудников отделения, в частности, отмечается, что низкий КПД массовых профилактических осмотров стремится к нулю в области дерматоонкологии. Слабое знание семиотики злокачественных новообразований кожи, особенно их ранних проявлений, характерно не только для врачей смежных специальностей, но и для врачей-дерматологов. Патологическое нежелание и отсутствие практических навыков выполнения диагностических биопсий или цитологических исследований, масса ложно-отрицательных ответов при неправильно проведенном цитологическом исследовании – все это в итоге сказывается на конечных результатах.

Требовать от дерматолога на приеме в диспансере или при проведении диспансерных осмотров знания всех нюансов опухолевой патологии кожи не приходится, но направлять на консультацию пациента с подозрением на опухолевый процесс в коже к специалисту-дерматологу он обязан точно так же, как терапевт при подозрении на висцеральную онкопатологию направляет пациентов к маммологу, пульмонологу, гастроэнтерологу и т.д. Возникает вопрос: к какому дерматоонкологу и куда следует направлять пациента? Практика сегодняшнего дня показывает, что в онкодиспансерах пациенты с новообразованиями кожи попадают на прием к хирургам-онкологам общего профиля, которые в большинстве случаев имеют дело с манифестными формами БКР, ПКР, меланомой и слабо ориентируются в многообразии проявлений облигатных и факультативных предраковых дерматозов и дерматозов с признаками патологической регенерации.

Не на должном уровне проводится диспансеризация таких пациентов. Например, диспансерное наблюдение лиц с синдромом диспластического невуса вообще не осуществляется, хотя известно, что они составляют группу риска.

Оценивать эти состояния и осуществлять диспансерное наблюдение должен врач-дерматолог, прошедший соответствующую специализацию. Подобные циклы проводятся в Москве на базе кафедры кожных и венерических болезней ФППО ММА им. И.М.Сеченова, МОНИКИ и в Санкт-Петербурге, однако подобную специализацию необходимо регламентировать нормативным документом МЗ.

Подготовка специалистов по дерматоонкологии требует создания учебно-методической базы в виде профильных монографий, учебников, методических пособий, руководств для врачей дерматовенерологов и онкологов. В этой связи важно отметить, выход в 2005 г. книги «Дерматоонкология» под редакцией Г.А. Галил-Оглы, В.А.Молочкова и Ю.В.Сергеева, созданной на уникальном клиническом и морфологическом материале и освещающей разработанные в нашей стране и за рубежом методы диагностики и лечения разнообразных новообразований и опухолевых пороков развития кожи. Издание предназначено для дерматологов, онкологов, патоморфологов, хирургов, иммунологов, семейных врачей. Большие разделы посвящены опухолям и порокам развития кожи в руководстве для врачей «Патологическая морфология кожи» Г.М. Цветковой и соавт. (2003), в атласе М.А.Пальцева и соавт. «Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи» (2004), в книгах В.Н. Мордовцева и соавт. «Наследственные болезни и пороки развития кожи» (2004), В.А. Молочкова и соавт. «Руководство по гериатрической дерматологии» (2004).

Опухолевые процессы кожи составляют обширный раздел патологии, особенности которого важно учитывать в организации лечебно-профилактической, научно-исследовательской, кадровой, организационно-методической, учебной работы в системе учреждений дерматологической службы. Четко выстроенная система выявления, лечения и последующего мониторинга больных с опухолевыми поражениями кожи – наиболее реальный путь повышения качества медицинского обслуживания и в конечном итоге улучшения здоровья населения. Важную роль в совершенствовании подходов к диагностике и лечению опухолей кожи принадлежит и настоящей конференции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. (ред.) Дерматоонкология. – М., 2005.
2. Голенков А.К., Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Гостева И.В. Экстракорпоральная фотодинамическая терапия в комплексном лечении лимфопролиферативных заболеваний / Методические рекомендации. – М., 1996.
3. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность), под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В.Петровой. – М., 2004.

-
4. Макин И.Л., Пшениснов К.П. //Избранные вопросы пластической хирургии. Т.1. – Ярославль, 1999.
 5. Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э. Саркома Капоши. – М., 2002.
 6. Молочков В.А., Ильин И.И., Беренбейн Б.А. и др. Кератоакантома. – Свердловск, 1991.
 7. Писклакова Т.П. // Клин. дерматол. и венерол. – 2004. – № 3. – С.47-49.
 8. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. – М., 2004.
 9. Снарская Е.С., Франк Г.А., Завалишина Л.Э. // Арх. пат. – 2005. – №1. – С.12-15;
 10. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Молочков В.А. и др. // Рос. журн. кож. вен. болезней. – 2000. – №4. – С.4-12.
 11. Anderson R.G. // Select. Read. Plast. Surg. – 1992. – No.7. – P.1-35.
 12. O' Brien J.C. //Select. Read. Plast. Surg. – 1986. – No.4. – P.1-18.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЖИ, ПРИНЦИПЫ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА

А.П. Безуглый, Л.Е. Ахмедова, А.М. Эйри, П.А. Белков
Группа компаний АНТА-МЕД (г. Москва)

Объем инструментальных методов диагностики постоянно растет во всех областях клинической медицины. Ультразвуковое сканирование (эхография, сонография) прочно занимает одну из лидирующих позиций среди методов неинвазивной диагностики *in vivo*.

Сонография начала развиваться в 50-х гг. XX века усилиями кардиологов, которые обнаружили возможность применения ультразвука для визуализации движущихся частей сердца. В настоящее время эхокардиография стала ведущим методом диагностики заболеваний сердца, так как по объему получаемой информации она не имеет равных. Развитие и совершенствование методов ультразвукового сканирования привело к охвату большинства областей клинической медицины.

Приоритетное применение сонографии – это выявление объемных процессов. Изучение структуры органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволяет не только обнаруживать патологические изменения, но и достоверно дифференцировать большинство заболеваний. Ультразвуковые симптомы острых и хронических заболеваний внутренних органов позволяют проводить достоверную диагностику. В последние 15 лет сфера применения ультразвука распространилась и на поверхностно расположенные органы: щитовидную, слюнные и молочные железы, а в последнее десятилетие – на лимфатические узлы, сосуды и мягкие ткани.

Ультразвуковое исследование кожи долгое время было недоступным в связи с недостаточной разрешающей способностью изображений, полученных при помощи датчиков, работающих в диапазоне 3–10 мГц. Использование ультразвука для изучения кожи потребовало разработки новых подходов и технических решений для оценки таких тонких структур, как отдельные слои кожи. Новые технологии были разработаны в результате масштабных совместных исследований, проведенных университетами Гамбурга, Бохума и Берлина. В начале 90-х