

меланомы относятся p53, Ki67, белки теплового шока, bcl 2, VLA-, a-v/b-3 интегрины, CD 26, NM 23, E-кадгерин, циклин D1, циклин D3, p16-INK-4a, фактор VIII, CD 31, CD 34, подопланин, C-kit.

Молекулярно-генетическое исследование меланоцитарных поражений кожи проводится для дифференциальной диагностики меланомы с невусами и другими опухолями немеланоцитарной природы, а также для определения мутации гена BRAF. Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с определением состояния генов *RREB1*(6p25), *MYB*(6q23), *CCND1*(11q13), *CEP6* устанавливает генетические нарушения, позволяет улучшить диагностику меланоцитарных поражений кожи, установить предмеланомные процессы (невусы с пограничными диспластическими изменениями), а также проводить дифференциальный диагноз между меланомой и немеланоцитарными новообразованиями. Для меланомы характерны следующие параметры: среднее количество гена *CCND1* на ядро  $\geq 2,5$ ; процент ядер с «ненормальным» количеством гена *RREB1* (т.е. ядра с сигналами *RREB1* более или менее 2)  $\geq 63$  %; процент ядер

с потерей гена *MYB* относительно *CEP6*  $\geq 31$  %; среднее количество гена *MYB* на ядро  $\geq 2,5$ . Генетические нарушения присутствуют как на ранней стадии формирования опухоли (фаза радиального роста), так и на более поздней (фаза вертикального роста). При этом степень выраженности этих нарушений не зависит от фазы развития опухоли. Помимо этого, отмечено существование меланом с преобладающим типом нарушений: с амплификацией исследуемых генов или с делецией. Также было установлено, что в наибольшей степени (в 72,1 %) подвержен абберациям ген *RREB1*.

Не менее чем у 50 % больных меланомой обнаруживается мутация гена BRAF V600E. В норме ген BRAF регулирует рост клеток, но при такой мутации он начинает способствовать быстрому распространению клеток меланомы по всему организму. Препарат Zelboraf (вемурафениб) блокирует экспрессию мутировавшего гена BRAF V600E более чем у половины пациентов, снижая риск смерти на 63 % по сравнению с больными, получавшими стандартный курс химиотерапии. Определение мутации в 15 экзоне гена BRAF в образцах меланомы осуществляется методом сиквенирования по Сэнгеру.

## ОСОБЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ЛИЦЕВЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Л.В. Демидов

ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РМН, г. Москва

Наиболее распространенные локализации кожной меланомы головы и шеи – щека (46 %), шея (20 %), скальп (18 %), внешнее ухо (12 %), нос (2 %), веки (1 %). Успешное лечение меланомы зависит от ранней диагностики и адекватного хирургического лечения. При меланоме кожи с локализацией на туловище или конечностях долгое время выполнялось иссечение с широкими отступами (3–5 см). Данная догма возникла в 1907 г. на основании исследования Handley's et al., авторы показали распространение меланомы в окружающие ее лимфатические сосуды кожи и рекомендовали отступ в 1 дюйм (~2,54 см). Возможно, еще одна рекомендация об отступе в 5 см возникла на основании гистологических исследований Olsen и Wong, которые обнаружили атипичные меланоциты на расстоянии до 5 см от первичного очага.

Позднее меланомная группа ВОЗ по результатам проспективного исследования (593 пациента с локальной стадией были разделены на 2 группы: с иссечением здоровых тканей в пределах 1 см и 1–3 см) сообщила, что выживаемость не зависит от отступов при иссечении (1980). Cosimi et al. (1984) показали схожие результаты, из 49 пациентов с уровнем инвазии T<sub>1-2</sub> более половины лечились с иссечением здоровых тканей менее 2 см. Локальные рецидивы в наблюдении отсутствовали. Urist et al. (1985) показали, что меньший отступ не коррелирует с частотой местных рецидивов и смертностью. Исследование включало 586 пациентов, из них более 80 % прооперированы с отступами менее 2 см. Местные рецидивы возникли в 4 %. Исследователи посчитали, что данные рецидивы могут коррелировать с толщиной опухоли, изъязвлением и возрастом пациента.

Достоверно установлено, что частота местных рецидивов в первую очередь зависит от толщины первичной опухоли. В настоящее время для опухолей головы и шеи границы иссечения здоровых тканей приняты в зависимости от толщины инвазии меланомы в дерму по Бреслоу. Например, для лентигинозной меланомы, которая часто встречается на щеке и к моменту диагностики имеет значительные горизонтальные размеры пятно может достигать 2–3 см, при этом инвазивный рост отсутствует (*in situ* процесс), можно минимизировать отступы до 0,5 см. Формально при меланоме  $T_1$ ,  $T_2$  рекомендованный отступ составляет 1,0 см, при  $T_3$ ,  $T_4$  – 2,0 см. Однако в области головы и шеи важно сохранить как можно больше здоровой ткани, отдавая приоритет косметическому и функциональному благополучию, так как широкий отступ не коррелирует с увеличением выживаемости.

Очевидно, что выбор адекватного отступа зависит от точности стадирования: для локализованных

меланом это требует вначале оптимальной эксцизионной биопсии и квалифицированной гистологической интерпретации. В большинстве случаев отступа, выполненного при эксцизионной биопсии, достаточно. Если гистологическое исследование устанавливает необходимость повторного вмешательства, при наличии опухоли в краях резекции, иссечение, проводимое в отсроченном порядке, не ухудшает прогноз в сравнении с одномоментным иссечением. К другим факторам, определяющим объем хирургического вмешательства, относятся: клинико-гистологический тип, размер и локализация первичной опухоли и вторичных изменений, модель регионального лимфатического дренажа, возраст и общее состояние пациента. Метод закрытия кожного дефекта не влияет на прогноз, поэтому следует стремиться к хорошему косметическому эффекту, выполняя по возможности пластику местными тканями.

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В.Н. Капинус, М.А. Каплан

ФБГУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, г. Обнинск

**Цель исследования** – разработка методики и оценка эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизатором «Фотолон» у больных базально-клеточным (БКРК) и плоскоклеточным (ПКРК) раком (ПКРК) кожи головы и шеи.

**Материалы и методы.** В отделе лазерной и фотодинамической терапии ФБГУ МРНЦ методика ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотолон» была использована у 156 ранее не леченных больных БКРК и у 127 пациентов с рецидивами БКРК, которые возникли после следующих видов лечения: лучевой терапии – у 39, хирургического лечения – у 13, крио-, электро-, лазеродеструкции – у 21, фотодинамической терапии – у 16, комбинированного лечения – у 36 больных. Все диагнозы имели морфологическую верификацию, по распространенности первичные новообразования соответствовали  $T_{1-4}N_0M_0$ , из них  $T_1$  – у 58 (37,2 %),  $T_2$  – у 82 (52,6 %),  $T_{3-4}$  – у 16 (10,2 %) больных, распространенность рецидивных новообразований: до 2 см – у 32 (25,2 %)

, 2–5 см – у 74 (58,3 %), 5–10 см – у 13 (10,2 %), более 10 см – у 8 (6,3 %) больных. Кроме того, ФДТ была проведена 51 больному ПКРК головы и шеи. У 24 (47,1 %) пациентов был первичный процесс, у 27 (52,9 %) – неполная регрессия опухоли в виде продолженного роста или рецидива после лучевой терапии, хирургического лечения, криодеструкции, комбинированного лечения. Распространенность первичного ПКРК:  $T_1$  – 7 (29,2 %),  $T_2$  – 16 (66,7 %),  $T_3$  – 1 (4,2 %) пациент, при рецидивах ПКРК преобладали распространенные формы заболевания, в 40,7 % размер новообразования – 2–5 см, в 59,3 % – от 5 см и более. Большинство опухолей имели так называемую неудобную локализацию, которая представляет трудности для хирургического и/или лучевого лечения. (параорбитальная область, область носа и носогубных складок, кожа заушной области, кожа ушных раковин и наружного слухового прохода).

Для ФДТ использовался фотосенсибилизатор