

А. В. Демидов¹, Д. В. Соколов², И. В. Булычева², Б. В. Шашков², А. Н. Махсон²,
Г. Н. Ворожцов³, С. Г. Кузьмин³, В. В. Соколов³

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

¹ НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² Московская городская онкологическая больница №62, Красногорск,
Московская обл.

³ ГУП МНКЦ «Интермедбиофизхим», Москва

В статье описаны методы ранней диагностики меланомы кожи. Представлены методика комплексного дерматоскопического исследования и анализ результатов обследования 36 больных с 45 пигментными новообразованиями кожи. Чувствительность и специфичность диагностики меланомы с использованием данной методики составили 100 и 83% соответственно.

Ключевые слова: меланома, ранняя диагностика, дерматоскопия, флуоресцентная диагностика.

Меланома кожи известна как одна из наиболее агрессивных и непредсказуемых по клиническому течению опухолей. Несмотря на то что меланома составляет 3—5% всех первичных злокачественных опухолей кожи, она является главной причиной смерти больных с этой патологией [2].

Сложность диагностики меланомы связана с тем, что более чем у 90% людей на коже есть доброкачественные пигментные новообразования (невусы), которые в ряде случаев внешне схожи с меланомой [3]. В России точность клинической диагностики меланомы врачами первого звена при первичном обращении составляет 30%. Наибольшее число ошибок допускается при поверхностно распространяющейся меланоме.

В связи с этим одной из актуальных задач онкодерматологии является совершенствование диагностических критериев и методов раннего выявления меланомы кожи. Одним из наиболее известных симптомов комплексов, используемых в диагностике меланомы, является правило ABCD, предложенное R. Friedman в 1985 г. [7]. Это правило включает оценку пигментного новообразования кожи по 4 параметрам: A (asymmetry) — асимметрия пигментного пятна; B (border) — неровность границ; C (color) — неравномерность окраски; D (diameter) — диаметр более 6 мм. С 1999 г. правило дополнено критерием E (evaluation). Он характеризует результаты динамического наблюдения за лицами из группы риска и позволяет оценить динамику изменений цвета, формы и размеров пигментного образования кожи.

В настоящее время основным методом лечения больных меланомой кожи является хирургическое лечение. Его результат при меланоме кожи в отсутствие регионарного распространения определяется толщиной опухоли по Бреслоу. Если толщина опухоли менее 1 мм, 5- и 10-летняя выживаемость больных приближается к 100%, если превышает 4 мм, снижается в 3 раза [5].

Общепризнанными критериями диагностики ранней меланомы кожи являются [1; 10]: 1) толщина опухоли по Бреслоу менее 1,0 мм; 2) стадия IA и 3) бессимптомное течение. При ранней меланоме кожи иссечение опухоли отступя 1 см от ее края позволяет стойко излечить 85—95% больных [5].

На ранней стадии развития меланома, по данным литературы, может существовать несколько лет и характеризоваться медленным ростом. Этот период развития опухоли является наиболее благоприятным для диагностики и лечения.

Теоретические основы использования компьютерной техники в ранней диагностике меланомы заложены в 1987 г. группой исследователей из Национального института рака в Милане [6]. Преимущества компьютерной диагностики меланомы — возможность цифрового анализа изображения пигментных новообразований, стандартизация, создание архива для динамического наблюдения и высокая точность воспроизведения. Мировыми центрами новых технологий ранней диагностики меланомы являются ведущие клиники Австрии, Италии, Германии, Австралии и США.

В рамках научно-технической программы, утвержденной и финансируемой правительством и мэрией г. Москвы, в наших клиниках вместе с ГУП МНКЦ «Интермедбиофизхим» разработан новый метод раннего выявления меланомы кожи на основе цифровой фотографии, дерматоскопии и флуоресцентной диагностики.

Асимметричное	А	Симметричное
Неровные границы	В	Ровные границы
Неравномерная окраска	С	Равномерная окраска
Диаметр более 6 мм	Д	Диаметр менее 6 мм
Изменения в процессе динамического наблюдения	Е	Нет изменений в процессе динамического наблюдения

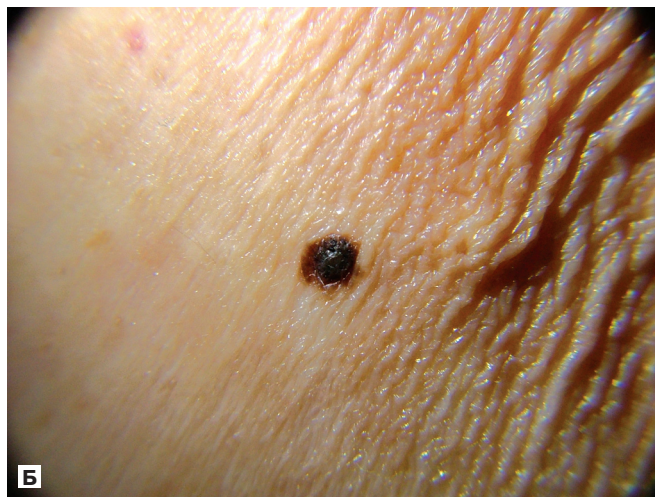


Рисунок 1. Анализ увеличенных фотографий пигментных новообразований по правилу ABCD.

А. Меланома (×10). **Б.** Невус (×10).

Исследование проводят в 3 этапа. На I этапе выполняют цифровые фотографии и компьютерное картирование кожных покровов пациента, на основе которых создают базу данных пигментных и беспигментных новообразований и выделяют очаги, подозрительные на наличие меланомы или рака кожи. Очаги с явными признаками меланомы иссекают с последующим гистологическим исследованием. Все оставшиеся пигментные новообразования (невусы) наблюдают в динамике. Для этого повторно выполняют цифровые фотографии и сравнивают их с фотографиями, сделанными ранее, с помощью компьютерного анализа изображения.

На II этапе фотографируют каждое подозрительное новообразование с увеличением до 10 раз.

На III этапе проводят стандартную дерматоскопию с увеличением до 30 раз, микродерматоскопию с увеличением до 150 раз и флуоресцентную дерматоскопию с 5-аминолевулиновой кислотой.

Расскажем о каждом из этих этапов подробнее.

При выявлении единичных подозрительных очагов и злокачественных новообразований кожи (I этап) мы используем схематическое изображение, при множественных опухолях — компьютерное распознавание.

К группе риска меланомы мы относим следующих пациентов: 1) с I—II фототипами кожи; 2) имеющих более 20 невусов, из них не менее 3 диспластических; 3) не менее чем с 3 эпизодами солнечных ожогов в анамнезе;

4) имеющих близких родственников, страдающих меланомой кожи. В этой группе мы проводим динамическое наблюдение с использованием компьютерного картирования кожных покровов.

Увеличенные фотографии (II этап) пигментных новообразований, подозрительных на меланому, анализируют по правилу ABCD (ABCDE) (наличие 3 и более признаков свидетельствует в пользу злокачественной опухоли) и изучают поверхность кожи в зоне пигментного новообразования для поиска дополнительных признаков ранней меланомы, таких, как: 1) исчезновение кожного рисунка; 2) неровность поверхности; 3) отсутствие блеска; 4) депигментированные участки; 5) зеркальный блеск; 6) поверхностные точечные эрозии и изъязвления.

Пример анализа увеличенных фотографий по правилу ABCD (ABCDE) представлен на рис. 1, а пример использования увеличенных фотографий с целью выявления признаков ранней меланомы — на рис. 2.

На III этапе выполняют дерматоскопию — исследование пигментного новообразования кожи с увеличением до 150 раз. При этом используют эффект эпилюминесценции. Методика эпилюминесцентной дерматоскопии заключается в нанесении минерального масла на поверхность кожи и ее осмотре с помощью дерматоскопа. Минеральное масло устраняет отражение от поверхности и обеспечивает проникновение света через поверхностные слои кожи.

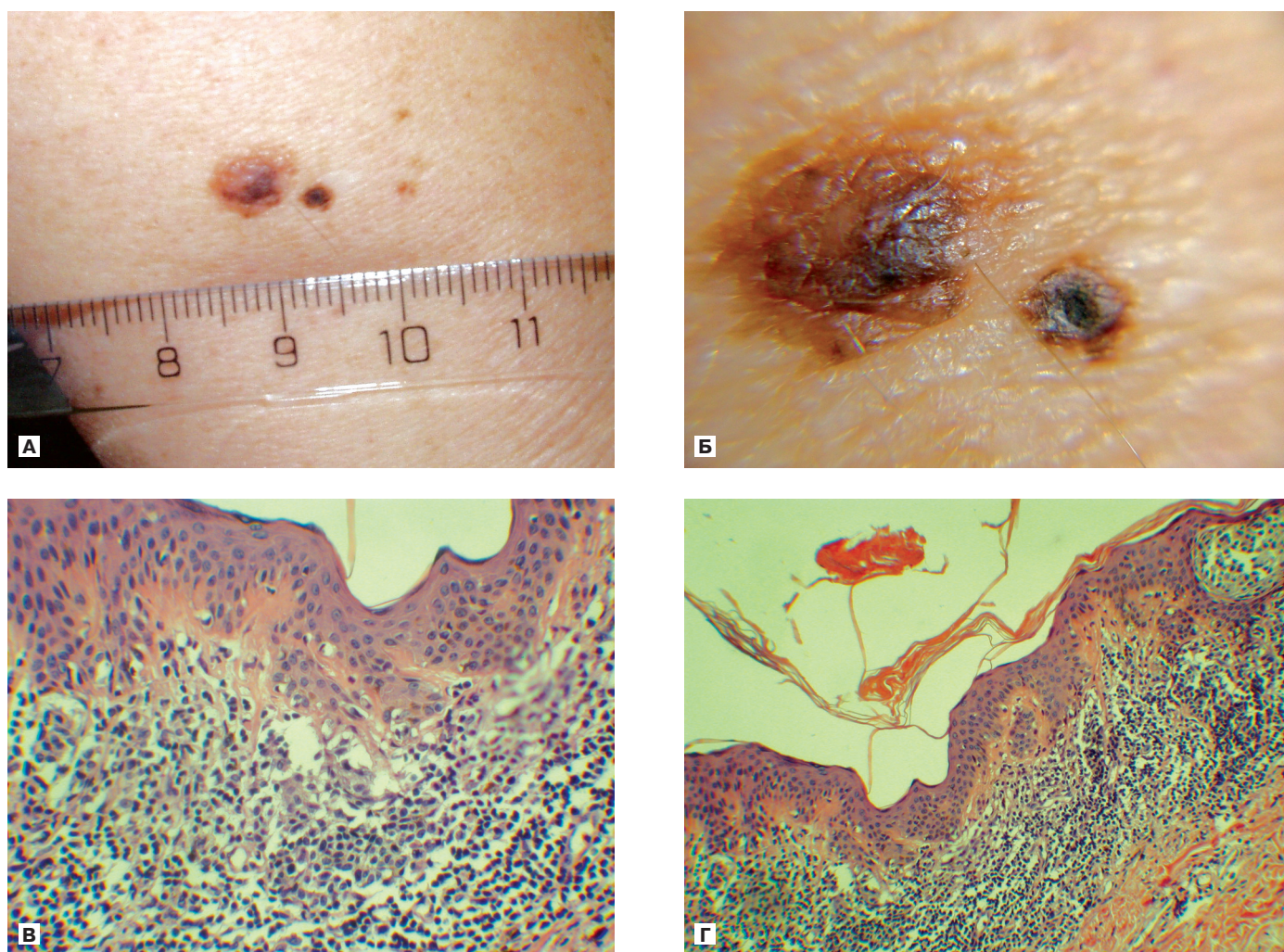


Рисунок 2. Применение увеличенных фотографий с целью выявления признаков ранней меланомы.

А. Обычная фотография больного. **Б.** Увеличенная фотография пигментных новообразований (×10). Рядом с невусом выявлено небольшое пигментное новообразование диаметром до 2 мм, оказавшееся меланомой *in situ*. При изучении поверхности кожи в области этого новообразования отмечаются исчезновение кожного рисунка, неровность поверхности и отсутствие блеска. **В.** Микропрепарат смешанного невуса (окраска гематоксилином и эозином, ×250). **Г.** Микропрепарат меланомы *in situ* (окраска гематоксилином и эозином, ×250).

Дерматоскопия позволяет дифференцировать типичные пигментные новообразования (невусы) от пигментированных новообразований кожи, таких, как себорейный кератоз, базальноклеточный рак, гемангиома, дерматофиброма, которые имеют характерные дерматоскопические признаки.

Завершающим этапом разработанного метода дерматоскопического исследования является дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи. Для этого используют ряд дифференциально-диагностических алгоритмов (*pattern analysis*), которые разрабатывали Н. Pehamberger (1987), W. Stolz (1994) и G. Argenziano (1998) [4; 8; 9].

Дерматоскопические признаки меланомы по G. Argenziano делят на большие и малые. Каждый из них имеет простую систему оценки. К большим дерматоско-

пическим признакам меланомы (весовой коэффициент 2 балла) относят: 1) нерегулярную пигментированную ретикулярную сеть; 2) бело-голубую вуаль; 3) атипичные сосуды. Малые дерматоскопические признаки меланомы (весовой коэффициент 1 балл) включают: 1) неравномерную пигментацию; 2) неравномерные полосы; 3) неравномерные точки и пятна; 4) участки регрессии пигментного новообразования. На рис. 3 представлена дерматоскопическая диагностика меланомы кожи с использованием критериев G. Argenziano. Если сумма баллов 3 и более, вероятность меланомы составляет более 90%.

Для повышения эффективности дерматоскопической диагностики меланомы мы впервые применили контактный микроэндоскоп («Karl Storz»), позволяющий добиться увеличения до 120 раз (микродерматоскопия). Первый

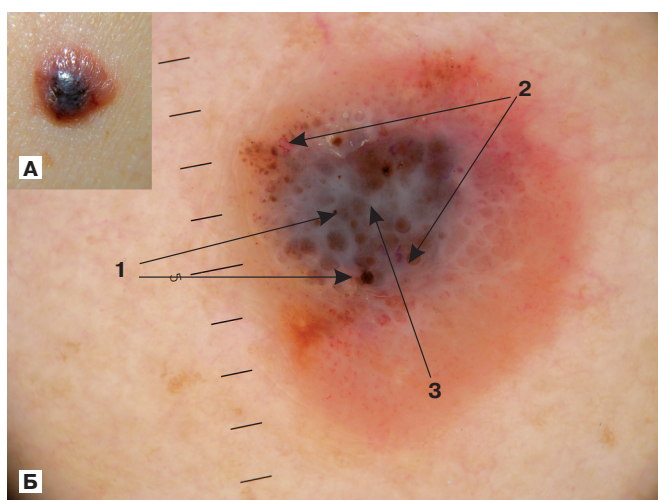


Рисунок 3. Пример дерматоскопической диагностики меланомы.

Выявлено 2 больших признака: атипичные сосуды и бело-голубая вуаль. Каждый из этих признаков имеет весовой коэффициент 2 балла. Дополнительно выявлен 1 малый признак — неравномерные точки и пятна (1 балл). Сумма баллов составила 5, вероятность меланомы более 90%. **А.** Обычная фотография. **Б.** Дерматоскопическая фотография.

1 — неравномерные точки и пятна (1 балл); 2 — атипичные сосуды (2 балла); 3 — бело-голубая вуаль (2 балла).

опыт использования микродерматоскопии позволил нам выявить признаки очаговой дисплазии и меланомы *in situ* (рис. 4).

В рамках разработанного метода комплексной ранней диагностики меланомы кожи апробирована методика

флуоресцентной дерматоскопии с 5-аминолевулиновой кислотой. Получены предварительные данные о возможности ее применения в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных пигментных новообразований кожи. На рис. 5 представлена характерная флуоресцентно-дерматоскопическая картина невуса, тяжелой дисплазии и меланомы.

Мы оценили достоверность разработанных дифференциально-диагностических признаков доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи у 36 больных (5 мужчин, 31 женщина) с 45 новообразованиями кожи. Средний возраст больных составил 47 лет. Во всех случаях выполнено иссечение опухоли с лечебно-диагностической или косметической целью (независимо от результатов комплексного дерматоскопического исследования). Данные комплексной дерматоскопии сопоставлены с результатами гистологического исследования. В дальнейшем у 6 пациентов проводили динамическое наблюдение с предварительным картированием всех кожных покровов.

Меланомой оказались 9 из 45 пигментных образований, диспластическим невусом — 4, невусом — 25, доброкачественными пигментосодержащими новообразованиями кожи — 7.

При сопоставлении результатов анализа по правилу ABCD (ABCDE) и данных гистологического исследования установлено, что признаки меланомы выявлены в 90—100% случаев меланомы. Эти же признаки в 50—100% случаев выявлены при диспластических невусах и более чем в 50% случаев — при невусах (табл. 1). Это свидетель-

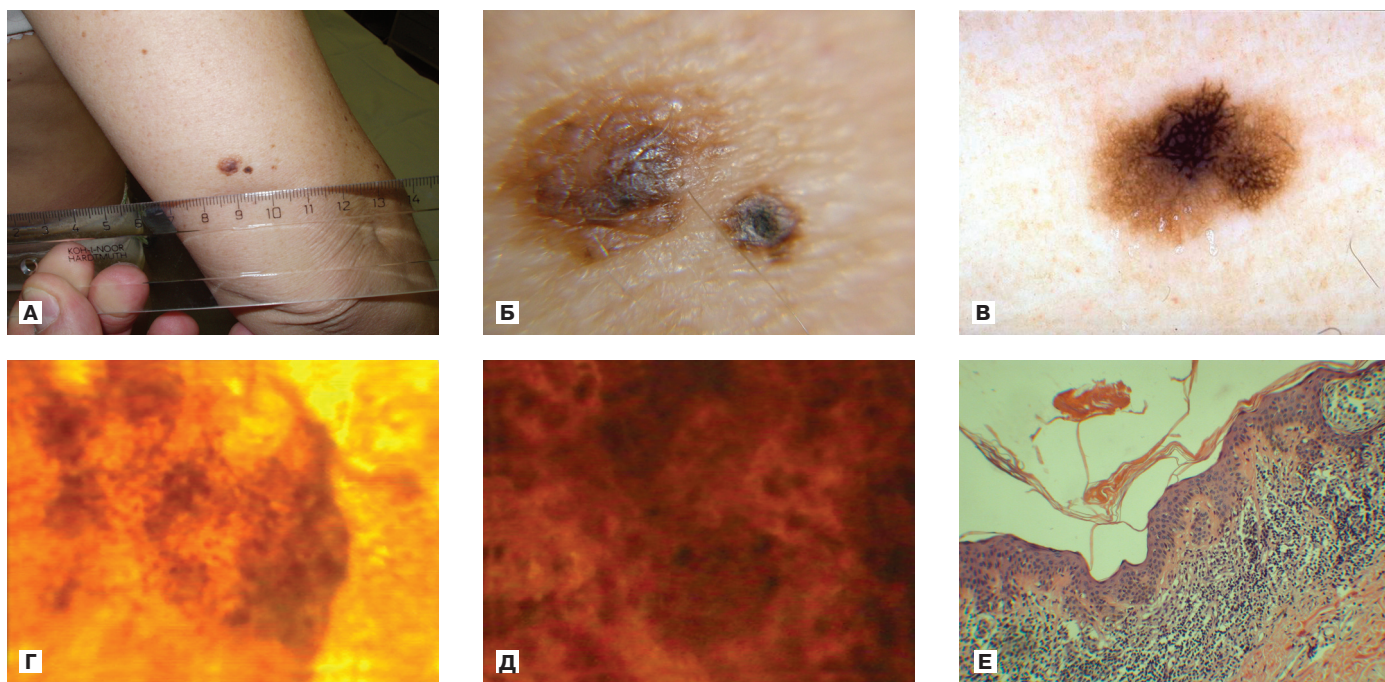


Рисунок 4. Применение микродерматоскопии в диагностике меланомы *in situ*.

А. Обычная фотография больного. **Б.** Увеличенная фотография пигментного новообразования (×10). **В.** Дерматоскопия (×30). **Г.** Микродерматоскопия (×80). **Д.** Микродерматоскопия (×120). **Е.** Микропрепарат меланомы *in situ* (окраска гематоксилином и эозином, ×250).

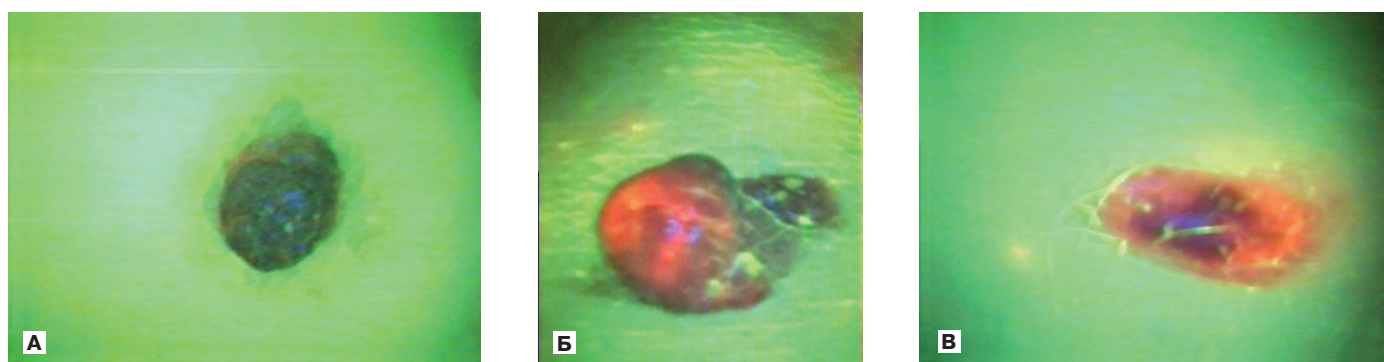


Рисунок 5. Флуоресцентная дерматоскопия с 5-аминолевулиновой кислотой.

А. Сложный папилломатозный невус. **Б.** Папилломатозный невус с участком тяжелой дисплазии. **В.** Меланома, толщина опухоли по Бреслоу 0,2 мм.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика по правилу ABCD^a

Признаки	Меланома (n = 9)	Диспластический невус (n = 4)	Невус (n = 25)
А — асимметрия			
нет	2 (22)	2 (50)	9 (36)
да	7 (78)	2 (50)	16 (64)
В — границы			
ровные	0	0	18 (72)
неровные	9 (100)	4 (100)	7 (28)
С — цвет			
однородный	0	0	12 (48)
неоднородный	9 (100)	4 (100)	13 (52)
Д — диаметр			
менее 6 мм	1 (11)	2 (50)	11 (44)
более 6 мм	8 (89)	2 (50)	14 (56)

^a В скобках указаны проценты.

ствует о высокой частоте ложноположительных результатов при использовании правила ABCD (ABCDE).

Использование увеличенных фотографий позволяет снизить частоту ошибок примерно в 2—3 раза. Признаки, указывающие на глубокую инвазию меланомы, выявлены у 2 больных меланомой с толщиной опухоли по Бреслоу более 4 мм и у 2 больных с невусом (табл. 2).

При использовании дерматоскопии диагноз меланомы правильно установлен у всех больных, у которых меланома выявлена при гистологическом исследовании. Ложноположительные результаты отмечены в 5 случаях (табл. 3).

Таким образом, при использовании клинического правила ABCD (ABCDE) признаки, характерные для меланомы, более чем в 50% случаев выявлены при доброкачественных пигментных новообразованиях кожи. Разработанный диагностический комплекс, включающий цифровую фотографию, в том числе с увеличением, и дерматоскопию, позволил повысить чувствительность и специфичность диагностики меланомы до 100 и 83% соответственно. Для оценки возможностей дерматоскопии (×120) и флуоресцентной дерматоскопии требуются дополнительные клинические исследования.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика пигментных новообразований по увеличенным фотографиям^a

Признаки	Меланома (n = 9)	Диспластический невус (n = 4)	Невус (n = 25)
Исчезновение кожного рисунка	8 (89)	3 (75)	9 (36)
Неровная поверхность	8 (89)	3 (75)	7 (28)
Отсутствие блеска	7 (78)	2 (50)	3 (12)
Участки депигментации	4 (44)	0	2 (8)
Зеркальный блеск ^б	2 (22)	0	0
Эрозии и изъязвления ^б	2 (22)	0	2 (8)

^a В скобках указаны проценты.

^б Поздние признаки меланомы.

Таблица 3

Дерматоскопическая диагностика меланомы кожи с использованием критериев G. Argenziano

Сумма баллов	Меланома (n = 9)	Диспластический невус (n = 4)	Невус (n = 25)
1—2	0	1	23
3—10	9	3	2

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов Л. В., Барчук А. С. К вопросу о хирургическом лечении поверхностных форм меланомы кожи // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, №2. — С. 149—153.
2. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М., Бармина Н. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России в 1996 г. // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, №10. — С. 616—620.
3. А. П. Меланома // БМЭ. — 2-е. изд. — М.: Советская энциклопедия, 1960. — Т. 17. — С. 938—950.
4. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P. et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Com-

parison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis // Arch. Dermatol. — 1998. — Vol. 134. — P. 1563—1570.

5. Balch C. M. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide // Semin. Surg. Oncol. — 1992. — Vol. 8. — P. 400—414.

6. Cascinelli N., Ferrario M., Tonelli T. et al. A possible new tool for clinical diagnosis of melanoma: the computer // J. Am. Acad. Dermatol. — 1987. — Vol. 16. — P. 361—367.

7. Friedman R., Rigel D., Kopf A. Early detection of malignant melanoma: role of physician examination and self-examination of the skin // CA Cancer J. Clin. — 1985. — Vol. 35. — P. 130—151.

8. 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. — Vol. 17. — P. 571—583.

9. Stolz W., Riemann A., Cagnetta A. et al. ABCD rule of dermatoscopy: new practical method for early recognition of malignant melanoma // Eur. J. Dermatol. — 1994. — Vol. 4. — P. 521—527.

10. Veronezi U., Cascinelli N., Adamus J. et al. Thin stage primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 318. — P. 1159.

Поступила 15.12.2006

L. V. Demidov¹, D. V. Sokolov², I. V. Bulycheva², B. V. Shashkov², A. N. Makhson²,
G. N. Vorozhtsov³, S. G. Kuzmin³, V. V. Sokolov³

THE PROGRESS IN THE DIAGNOSIS OF CUTANEOUS MELANOMA

¹Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

²Moscow City Cancer Hospital No.62, Krasnogorsk, Moscow Region

³Intermedbiophyschim Center, Moscow

The paper describes methods for early diagnosis of cutaneous melanoma. It presents methodology and analysis of results of comprehensive dermatoscopy of 36 patients with 45 pigmented skin lesions. Sensitivity and specificity of this method in the diagnosis of melanoma were 100 and 83% respectively.

Key words: melanoma, early diagnosis, dermatoscopy, fluorescent diagnosis.