

ция лоскута производилась на поддерживающую основу, предотвращая тем самым последующее западение мягких тканей и рубцовую деформацию.

Это способствовало сохранению целостности воздухоносных полостей, участвующих в голосообразовании и функции дыхания.

СОВРЕМЕННАЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Я.В. Вишневская, А.М. Строганова, А.И. Сендерович, Ю.В. Полуэктова,
Я.А. Машенкина, И.А. Утяшев

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

Морфологическое и молекулярно-генетическое исследования меланомы являются определяющими для стадирования, прогноза и лечения заболевания. Стадия меланомы определяется согласно рекомендациям American Joint Committee on Cancer (AJCC) от 2009 г. При гистологии определяются следующие параметры: форма роста, клеточный вариант, наличие/отсутствие пигмента, толщина опухоли по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, изъязвление, митотический индекс, сосудистая (ангиолимфатическая) инвазия, выраженность лимфоидной инфильтрации, спонтанная регрессия, наличие сателлитов и/или транзитных метастазов, предсуществующего невуса, «чистота» краев резекции удаленного лоскута кожи с опухолью.

Выделяют следующие формы роста: поверхностно-распространяющаяся, узловая, лентиго-меланома, смешанная; гистологические варианты: эпителиоидноклеточный, веретенклеточный, невоклеточный, баллонообразный, десмопластическая меланома и злокачественный голубой клеточный невус; уровни инвазии по Кларку: 1 (in situ), в пределах эпидермиса, 2 – прорастание в сосочковый слой дермы, 3 – прорастание всего сосочкового слоя до ретикулярного слоя, меланома на ножке или на широком основании, 4 – прорастание в ретикулярный слой дермы до подкожно-жировой клетчатки, 5 – прорастание в подкожно-жировую клетчатку; фазы роста: радиальная – соответствует 2-му уровню инвазии по Кларку, вертикальная – соответствует 3, 4, 5-му уровням инвазии по Кларку; толщина по Бреслоу измеряется по наибольшей толщине узла с учетом уровня инвазии по Кларку;

митотический индекс определяется по количеству митоз в 1 мм²; для спонтанной регрессии характерна плотная очаговая лимфоидная инфильтрация со скоплениями меланофагов; сателлиты – это очаговые скопления клеток меланомы диаметром более 0,05 мм, четко отграниченные от основного инвазивного компонента меланомы нормальной дермой или клетчаткой и расположенные от первичной опухоли на расстоянии не менее 0,3 мм; транзитные метастазы – опухолевые узлы любого размера, расположенные в коже на расстоянии более 2 см от первичной опухоли.

Стадирование меланомы по системе TNM (версия AJCC, 2009): Т – первичная опухоль кожи определяется по следующим параметрам: толщина по Бреслоу, изъязвление, уровень инвазии по Кларку (при толщине опухоли до 1 мм); N – наличие/отсутствие пораженных лимфоузлов, сателлитов и транзитных метастазов; M – наличие/отсутствие отдаленных метастазов + уровень ЛДГ в сыворотке крови.

Для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики меланомы, а также выявления микрометастазов в лимфоузлах используется иммуногистохимическое исследование. В опухолевых клетках экспрессируются Vimentin, protein S100(A4), а также специфические меланоцитарные маркеры: PanMelanoma (Cocktail, of HMB-45, Mart-1 and Tyrosinasa), Melan-A (A103), Melanosoma (HMB45), MITF-M (microphthalmia transcription factor Melan-A), Tyrosinasa (Tyrosinasa-related proteins 1 and 2), в 3–10 % может наблюдаться экспрессия PanCK(AE1/AE3). К прогностическим маркерам

меланомы относятся p53, Ki67, белки теплового шока, bcl 2, VLA-, a-v/b-3 интегрин, CD 26, NM 23, E-кадгерин, циклин D1, циклин D3, p16-INK-4a, фактор VIII, CD 31, CD 34, подошпин, 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) ≥ 63 %; процент ядер

с потерей гена *MYB* относительно *CEP6* ≥ 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» РАМН, 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 T₁₋₂ 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.