

На правах рукописи

Соколов Дмитрий Викторович

**ДЕРМАТОСКОПИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И
СКРИНИНГЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ**

14.00.14 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва

2009

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Российский онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина РАМН (директор – академик РАН и РАМН, профессор М.И. Давыдов) и ГУЗ Московской городской онкологической больнице №62 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – д.м.н., профессор А.Н.Махсон)

Научный консультант:

- доктор медицинских наук, профессор Л.В. Демидов

Официальные оппоненты:

- член-корр. РАМН, профессор В.Г. Поляков
- доктор медицинских наук, профессор В.М. Самойленко
- доктор медицинских наук, профессор С.О. Подвязников

Ведущая организация: ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий»

Защита диссертации состоится «15» декабря 2009 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.001.017.02 Учреждения Российской академии медицинских наук Российский онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина РАМН (115478, Москва, Каширское шоссе, 24).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии медицинских наук Российский онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина РАМН

Автореферат разослан « _____ » _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Барсуков

Актуальность темы

Несмотря на то, что частота МК составляет лишь 3-5% от всех первичных злокачественных опухолей кожи, она относится к категории наиболее агрессивных опухолей, метастазирующих как лимфогенным, так и гематогенным путем (Давыдов М.И. и соавт., 2007, Чиссов В.И с соавт., 2008), и является главной причиной смерти больных в онкодерматологии (Трапезников Н. Н. и соавт., 1998).

С начала XX века отмечается быстрое нарастание частоты МК в большинстве стран мира, где в общей популяции стандартизированные показатели заболеваемости удваиваются каждые 10 – 15 лет, ежегодно возрастая на 7% (Пожарисский К.М. и соавт., 2001, Weiss J. et al., 2000; Thompson J. et al., 2004).

Данные литературы убедительно свидетельствуют об устойчивом росте заболеваемости МК в России. Среднегодовой темп прироста заболеваемости МК в России составляет 3,9% и считается одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей, кроме рака легкого (Демидов Л.В. и соавт., 2003).

Несмотря на повышение заболеваемости МК последние три десятилетия в ряде стран Западной Европы, Австралии и США ознаменовались значительными успехами в диагностике меланомы на ранних стадиях развития в связи с реализацией современных медицинских технологий. Хирургическое иссечение МК в горизонтальной фазе роста дает наилучшие результаты с 10-летней выживаемостью 95-98% (Balch С.М., 2001).

Только благодаря улучшению ранней клинической диагностики МК 5-летняя выживаемость в большинстве медицинских центров мира за последние несколько десятилетий возросла с 12,5% до 70–80% (Пожарисский К.М. и соавт., 2001).

Внедрение современных методов ранней диагностики МК в Австралии позволило повысить частоту диагностики ранних форм МК на 9,4% в год, что подтверждается статистическими исследованиями (Coory M. et al., 2006).

В России и в ряде стран Восточной Европы, проблеме ранней диагностики МК пока еще не уделяется должного внимания. Несмотря на доступность МК к обследованию и возможность для визуального распознавания, показатели своевременной диагностики в России и в частности в Москве в настоящее время трудно признать удовлетворительными. Точность клинической диагностики МК врачами первого звена при первичном обращении составляет 37% (Анисимов В.В. и соавт., 2001). При этом у 32,5 % больных МК выявляется в III-IV стадии, что резко ухудшает прогноз заболевания и не позволяет надеяться на успешное излечение (Давыдов М.И. и соавт., 2007).

Таким образом, увеличение заболеваемости и смертности, невысокие результаты диагностики МК на ранней стадии развития требуют пересмотра ряда общепринятых онкологических принципов традиционной клинической диагностики.

За последние 20 лет в отечественной литературе представлено подробное описание различных дополнительных диагностических методик для выявления и стадирования МК: цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности опухоли, радиофосфорная индикация, термография и термометрия, рентгенологическое исследование зоны опухоли, рентгено-контрастная и радиоизотопная лимфография, реакция Якша, определение потенциального электрического сопротивления тканей и другие (Фрадкин С. З. и соавт. 2000, Чиссов В.И., Давыдов М.И. 2008). Ряд авторов считает, что комплексное использование нескольких указанных методик исследования достоверно повышает точность диагностики. В тоже время, значительная часть специалистов в онкодерматологии неоднозначно оценивает эффективность указанных методик при выявлении МК. В первую очередь это связано со сложностью указанных диагностических процедур,

неоднозначности интерпретации полученных данных, низкой специфичности и высокого процента ложноположительных результатов (от 32% до 70%).

В последние годы ведется активный поиск более эффективных неинвазивных методов ранней диагностики МК, к которым относятся: эпилюминисцентная микроскопия (дерматоскопия), инфракрасная спектроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, высокочастотный ультразвук, оптическая когерентная томография, флуоресцентная диагностика (Демидов Л.В. и соавт., 2007).

По сравнению с другими методами клинического и инструментального обследования, эпилюминисцентная микроскопия, по данным ряда авторов, повышает качество диагностики МК на 10-30% (Soyer H.P. et al., 2007).

Несмотря на достигнутые успехи в развитии метода дермоскопического исследования остаются не решенными проблемы дифференциальной диагностики диспластических невусов и меланомы *in situ*, выявления беспигментной меланомы и динамического наблюдения за группой высокого риска МК.

В России, к настоящему времени имеется лишь единичный опыт применения видеодерматоскопии для получения изображения в отраженном свете при различной дерматологической патологии (Sergeyev Yu. V. et al., 2004).

Практически отсутствует отечественный опыт по использованию эпилюминисцентной и флуоресцентной дерматоскопии для выявления меланомы на ранней стадии развития, включая группы высокого риска возникновения МК. Нет четкого представления о дифференциально-диагностических критериях доброкачественных и злокачественных пигментированных новообразований кожи.

Таким образом, материалы мировой литературы свидетельствуют о целесообразности и перспективности разработки методов комплексной неинвазивной ранней диагностики МК на основе использования

современного дерматоскопического оборудования, включая цифровые и компьютерные технологии, для улучшения отдаленных результатов лечения.

Цель исследования

Разработка метода неинвазивной ранней диагностики МК на основе комплексного использования цифровой и Zoom-фотографии кожи, эпилюминисцентной и флуоресцентной дерматоскопии для программы скрининга.

Задачи исследования

1. Разработать комплексную методику дерматоскопического диагностического исследования пигментных новообразований кожи.

2. Определить диагностические возможности и задачи каждого из трех этапов дерматоскопического исследования при МК.

3. На основе данных клинического, дерматоскопического и морфологического исследований разработать критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи.

4. Разработать критерии оценки меланоцитарной дисплазии и меланомы *in situ* при сопоставлении данных комплексной дерматоскопии и морфологического исследования.

5. Изучить частоту и причины ошибок при комплексной дерматоскопической диагностике МК и доброкачественных меланоцитарных и немеланоцитарных опухолей кожи.

6. Определить чувствительность, специфичность и точность комплексной дерматоскопической диагностики при МК.

7. Разработать симптомокомплекс для дерматоскопического диагностического обследования и динамического наблюдения пациентов в группах высокого риска возникновения МК.

8. Разработать критерии формирования групп высокого риска МК для проведения скрининговых исследований в условиях онкологического учреждения.

Научная новизна

Впервые в ходе исследований разработана модель скрининга МК среди пациентов, проходящих обследование и наблюдение в условиях онкологического учреждения, с учетом факторов высокого риска.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов клинического, дерматоскопического и морфологического исследований при МК и атипичных доброкачественных пигментных новообразованиях кожи.

На основе анализа комплекса семиотических признаков характерных для МК и других пигментных опухолей кожи разработаны критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи, а также диагностики диспластических невусов и начальных форм МК.

Впервые в стране разработано правило дерматоскопической диагностики МК и методика дерматоскопического обследования и динамического наблюдения пациентов в группе высокого риска развития МК.

Практическая значимость

Результатом исследования является формирование новых подходов в выявлении МК на ранней стадии развития в группах высокого риска, что позволяет улучшить отдаленные результаты лечения.

Снижение частоты ложноположительных результатов диагностики МК позволяет значительно снизить количество неоправданного удаления доброкачественных новообразований кожи.

Реализация возможностей динамического наблюдения позволяет проводить дифференциальную диагностику между нетипичными доброкачественными и диспластическими невусами.

Разработанная методика комплексного дерматоскопического исследования и правило дерматоскопической диагностики МК могут быть использованы в широкой практике для улучшения результатов раннего

выявления МК и повышения эффективности диагностики других пигментных новообразований кожи.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод комплексного дерматоскопического исследования позволяет с высокой эффективностью диагностировать МК на ранней стадии развития, когда имеется наиболее благоприятный прогноз заболевания.
2. Данный метод неинвазивной диагностики в первую очередь следует включить в программу скрининга МК у лиц из группы высокого риска, где частота выявления меланомы значительно выше, чем в общей популяции людей: 1/ наличие МК в анамнезе у пациента или среди его близких родственников; 2/ в случае, когда общее количество невусов более 50, при этом имеется 3 и более диспластических невуса; 3/ фототип кожи I-II; 4/ наличие в анамнезе пациента 3 и более эпизодов солнечных ожогов кожи в течении жизни.
3. Использование разработанных дерматоскопических критериев дифференциальной диагностики различных видов пигментированных новообразований кожи позволяет значительно снизить количество удаляемых доброкачественных опухолей.
4. Динамическое наблюдение невусов особенно при наличии диспластического синдрома позволяет по динамике изменения структуры новообразований заподозрить наличие меланоцитарной дисплазии или меланомы *in situ*.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный метод комплексной дерматоскопической неинвазивной диагностики МК внедрен в клиническую практику НИИ КО Учреждения Российской академии медицинских наук Российский онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина РАМН, ГУЗ Московской городской онкологической больницы №62 Департамента здравоохранения города Москвы, ММА им.И.М.Сеченова, ГУП МНКЦ «Интермедбиофизхим».

Полученные результаты могут быть использованы в лечебных учреждениях онкологического профиля, а также в дерматологических клиниках на этапе первичного скрининга МК.

Апробация диссертации

Апробация диссертации состоялась 27 января 2009 года на совместной научной конференции ГУЗ Московской городской онкологической больницы №62 Департамента здравоохранения города Москвы с участием отделения биотерапии опухолей, отделения амбулаторных методов диагностики и лечения, отдела общей онкологии НИИ КО Учреждения Российской академии медицинских наук Российский онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина РАМН, кафедры онкологии РГМУ, кафедры онкологии ММА им.И.М.Сеченова.

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Российский онкологический научный центр им.Н.Н. Блохина РАМН и ГУЗ Московской городской онкологической больницы №62 Департамента здравоохранения города Москвы.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на V Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 21-24 марта 2006г.), при проведении Дней экономики Москвы в Баварии 22-24 октября 2006 года (Мюнхен, Германия), на отчетном семинаре по итогам выполнения программы Правительства Москвы 7 декабря 2006 года (Москва), на научно-практическом семинаре «Диагностика новообразований кожи методами дерматоскопии и анализаторами изображения» в ФГУ МНИОИ им.П.А.Герцена (Москва, 23 января 2007г.), на VI Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 24-26 марта 2007г.), на 21-м Всемирном дерматологическом конгрессе (30 сентября – 5 октября 2007г., Буэнос-Айрес, Аргентина), на VII Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 17-19 марта 2008г.), на Российской конференции с международным участием

«Меланома в глобальной перспективе: фокус на Россию» (Москва, 28-29 марта 2008г.), на I Международном форуме медицины и красоты (Москва, 17 – 19 ноября 2008г.), на VII Московской ассамблее «Здоровье столицы 2008» (Москва, 18-19 декабря 2008г.), на VIII Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 21-22 апреля 2009г.), на 12-м Всемирном конгрессе по раку кожи (Тель-Авив, 3-6 мая 2009г.), на 7-м Всемирном конгрессе по меланоме (Вена, 12-16 мая 2009г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Опухоли кожи и мягких тканей» (Санкт-Петербург, 3-4 сентября 2009).

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ (в журналах ВАК – 7 статей), включая одну монографию.

Получен патент на изобретение «СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ», заявка на изобретение № 2006 113230 от 20.04.06г., положительное решение 20.08.07г., зарегистрировано 20.11.07г. БИПМ № 32.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6-ти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 149 источника, из них 28 отечественных и 121 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 27 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

1. Общие сведения о больных

С 2004 по 2008 год на базе Московской городской онкологической больницы № 62 было проведено обследование 497 пациентов, направленных онкологами из поликлиник г.Москвы с предварительным диагнозом: МК?, атипичный или диспластический меланоцитарный невус, немеланоцитарные

новообразования кожи, требующие уточняющей и дифференциальной диагностики.

Разработка метода комплексной дерматоскопической диагностики для скрининга меланомы и рака кожи проведена на основе анализа историй болезни и результатов клинического обследования, цифровой и Zoom-фотографии, эпилюминисцентной и флуоресцентной дерматоскопии.

В группе из 497 пациентов, которым проведено комплексное дерматоскопическое исследование, возраст колебался от 14 до 85 лет и в среднем составил 46,8 лет. Мужчин было 140 (28%), женщин – 357(72%).

С подозрением на МК было направлено 217 (44%) пациентов. У 99 (20%) пациентов пигментные новообразования кожи ранее подверглись многократному травмированию. У 181 (36%) пациента показанием для комплексного дерматоскопического исследования были жалобы на изменения размеров, формы и цвета пигментных новообразований.

В обследованной группе пациентов (497 человек) установлены следующие факторы риска развития МК:

- 1^{-й} и 2^{-й} фототип кожи - у 317 (67,6%);
- 20 и более невусов (включая множественные диспластические невусы) - у 95 (19%);
- МК в анамнезе (состояние после хирургического лечения)- у 30 (6%);
- наличие родственников страдающих МК - у 10 (2%);
- наличие в анамнезе другого онкологического заболевания - у 13 (2,6 %);
- три и более эпизодов солнечного ожога кожных покровов в анамнезе жизни - у 6 (1,2%);
- частое посещение солярия в течение последних 4-5 лет - у 3 (0,6%);
- беременность при наличии множественных невусов - у 3 женщин (0,6%);
- многократная ПУВА-терапия по поводу псориаза и Т-клеточной лимфомы кожи - у 2 (0,4%) пациентов.

При клиническом обследовании у 497 пациентов было выявлено 1734 новообразования кожи, большинство из которых первоначально были отнесены к множественным атипичных невусам. После завершения комплексной дерматоскопии, с учетом данных морфологического исследования, характеристика исследованных новообразований кожи представлена в табл.1.

Таблица 1

Характеристика исследованных новообразований кожи

Вид опухоли	Число новообразований кожи	
	Абс.	%
Меланома	65	3,8
Рецидив меланомы	2	0,1
В/кожные метастазы меланомы	52	3
Пограничный невус (меланоцитарная дисплазия - 156)	432	25
Сложный (смешанный) невус (меланоцитарная дисплазия - 100)	299	17,2
Папилломатозный невус (меланоцитарная дисплазия – 3)	437	25,2
Эпидермальный невус	10	0,6
«Голубой» невус	14	0,8
Комбинированный невус	8	0,5
Рецидивный невус	4	0,2
Гало-невус	52	3
Рид и Спиц (веретенноклеточный) невус	3	0,2
Врожденный невус	12	0,7
Гемангиома	55	3,2
Дерматофиброма	34	2
Себорейный кератоз	134	7,7
Базальноклеточный рак	55	3
Пиогенная гранулема	2	0,1
Другие опухоли и состояния кожи	64	3,7
Всего	1734	100

**Характеристика больных МК
(основанная группа)**

По данным комплексного дерматоскопического и морфологического исследований первичная МК диагностирована у 65 больных. Возраст больных колебался от 19 до 85 лет (средний возраст – 54,6 лет), мужчин было

17 (26,2%), женщин – 48 (73,8%). Распределение больных МК по полу и возрасту представлено в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика 65 пациентов с первичной МК

Возраст	Число больных			
	Мужчин		Женщин	
	Абс.	%	Абс.	%
10-20	2	3	2	3
20-30	1	1,6	5	7,7
30-40	2	3	3	4,6
40-50	1	1,6	6	9,2
50-60	4	6,2	14	21,5
60-70	3	4,6	6	9,2
70-80	3	4,6	11	17
80-90	1	1,6	1	1,6
Всего	17	26,2	48	73,8

Из 65 пациентов с МК самостоятельно обратились к врачу 49 (75%) и только у 16 (25%) диагноз МК установлен при осмотре врачами первичной лечебной сети. У 38 (58,5%) имелось клиническое подозрение на МК, девять (13,8%) пациентов обратились для обследования в связи с травмой пигментного новообразования, а 18 (27,7%) - в связи с изменениями размера, формы или цвета пигментных новообразований за последний год. Характеристика пациентов с МК по стадии заболевания представлена в табл.3.

Таблица 3

Характеристика пациентов с первичной МК по стадии заболевания

Стадия заболевания	Число больных	
	Абс.	%
0	3	4,6
IA	25	38,5
IB	11	17
IIA	7	10,7
IIB	11	17
IIC	6	9,2
IIIB	2	3
Всего	65	100

В 97,9 % случаев МК была выявлена в стадии 0-II по международной классификации TNM /6-е издание, 2002 года/. Толщина МК по Бреслоу 2мм и менее была у 61,5% пациентов (табл.4).

Таблица 4

Характеристика пациентов с первичной МК по TNM классификации

TNM	Число больных	
	Абс.	%
TisN0M0	3	4,6
T1aN0M0	25	38,5
T1bN0M0	1	1,5
T2aN0M0	10	15,4
T2bN0M0	1	1,5
T3aN0M0	6	9,2
T3bN0M0	8	12,3
T4aN0M0	3	4,6
T4bN0M0	6	9,2
T4aN1bM0	1	1,6
T4aN1cM0	1	1,6
Всего	65	100

Характеристика больных с немеланоцитарными пигментированными новообразованиями кожи (сравнительная группа №1)

При обследовании 199 пациентов было выявлено 280 немеланоцитарных пигментированных новообразований кожи. Из них клинические подозрения на МК первоначально были высказаны при осмотре 78 пациентов. Тридцать два пациента из этой группы обратились к врачу в связи с травмой пигментного новообразования, остальные 89 - в связи с изменениями формы и цвета пигментных новообразований за последний год.

Характеристика всех исследованных пигментных немеланоцитарных новообразований кожи представлена в табл. 5.

Характеристика исследованных пигментных немеланоцитарных новообразований кожи

Вид опухоли	Число пигментированных немеланоцитарных новообразований кожи	
	Абс.	%
Гемангиома	55	19,6
Дерматофиброма	34	12,1
Себорейный кератоз	134	48
Базальноклеточный рак	55	19,6
Пиогенная гранулема	2	0,7
Всего	280	100

**Характеристика больных с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями кожи
(сравнительная группа №2)**

При обследовании 283 пациентов выявлено 1271 меланоцитарное пигментированное новообразование кожи. Подозрение на МК при клиническом обследовании было высказано у 101 пациента. Пятьдесят восемь пациентов в анамнезе имели травму пигментного новообразования, а остальные пациенты обратились к врачу первичной клинической сети в связи с изменениями пигментных новообразований за последний год.

У 101 пациента с клиническим подозрением на МК выявлено 46 меланоцитарных новообразований с признаками дисплазии I-III степени и 95 атипичных меланоцитарных новообразований без признаков дисплазии. У 59 пациентов без наличия клинического подозрения на МК выявлено 213 меланоцитарных новообразований с признаками дисплазии I-III степени.

Характеристика всех исследованных пигментных меланоцитарных новообразований кожи представлена в табл. 6.

Характеристика исследованных пигментных меланоцитарных новообразований кожи

Вид опухоли	Число меланоцитарных новообразований кожи	
	Абс.	%
Пограничный невус	432 <i>(156 из них – с меланоцитарной дисплазией)</i>	34
Сложный невус	299 <i>(100 из них – с меланоцитарной дисплазией)</i>	24
Папилломатозный (внутридермальный) невус	437 <i>(3 из них – с меланоцитарной дисплазией)</i>	34
Эпидермальный невус	10	0,8
«Голубой» невус	14	1,1
Комбинированный невус	8	0,6
Рецидивный невус	4	0,3
Гало-невус	52	4,1
Рид и Спиц (веретенчатый) невус	3	0,2
Врожденный невус	12	0,9
Всего	1271	100

2. Методы диагностического исследования больных с подозрением на МК

Поиск, выявление и диагностика пигментных новообразований кожи, диспластических невусов и МК проводились с использованием комплекса диагностических методов.

Клиническое исследование включало:

- опрос больного, изучение данных анамнеза, наследственности, конституции, типа кожи и вредных воздействий;
- осмотр кожных покровов пациента с выявлением всех пигментных и безпигментных новообразований, включая подозрительные на МК;

- физикальное обследование первичной опухоли кожи и зон регионарного метастазирования.

Для первичного выявления подозрительных на МК новообразований использовали один из наиболее известных клинических симптомокомплексов - правило ABCD, предложенное Friedman в 1985 году.

Клинически предварительно оценивали форму, цвет, размер и границы новообразования, а также динамику изменения по анамнестическим данным.

После выявления подозрительных на МК новообразований с помощью цифрового фотоаппарата Nikon Coolpix 8400 (Nikon Corporation, Япония) выполняли панорамные фотоснимки кожных покровов пациента в зоне опухоли с точным установлением местоположения каждого подозрительного на МК новообразования кожи.

При наличии множественных атипичных невусов использовали модифицированную методику цифровой фотографии всех кожных покровов (total body photography), предложенную Н. Kirchesch (Kirchesch H., 2005). Фотографирование проводилось при положении больного лежа на спине и на животе. По разработанной нами методике выполнялось 8 фотографий в стандартных условиях. Дополнительно к фотографированию, при выявлении единичных очагов, подозрительных на злокачественные новообразования кожи, использовали схематическое изображение, а при множественных опухолях - компьютерное картирование.

На следующем этапе обследования проводилось фотографирование каждого подозрительного новообразования с увеличением до 10 раз с использованием цифровой камеры Fine Pix S5000 (Fujifilm, Япония) с насадкой для макросъемки или цифрового фотоаппарата Nikon Coolpix 8400 (Nikon Corporation, Япония) в режиме макросъемки.

ZOOM - фотографии пигментных новообразований, подозрительных на меланому, анализировали по правилу ABCD (ABCDE), при котором наличие 3 и более признаков свидетельствует в пользу злокачественной опухоли, и изучали поверхность кожи в зоне пигментного новообразования для поиска

дополнительных признаков ранней МК: 1/ исчезновение кожного рисунка; 2/ неровность поверхности; 3/ отсутствие блеска; 4/ депигментированные участки; 5/ зеркальный блеск; 6/ поверхностные точечные эрозии и изъязвления.

Эпилюминисцентную поверхностную микроскопию (дерматоскопию) каждого подозрительного пигментного новообразования проводили с помощью дерматоскопа Heine Delta 20 (K-256.27.376, Heine Optotechnik, Германия). При дерматоскопии для того, чтобы сделать поверхностные слои кожи более прозрачными на поверхность новообразования наносили масло (Dermatoscopy Oil, K-00.34.005, Heine Optotechnik, Германия). Затем прислоняли дерматоскоп с небольшим нажатием к поверхности пигментного новообразования, контролируя, чтобы невус находился в центре контактной платы. Настраивали резкость изображения с помощью фокусирующего кольца и изучали структуру пигментных новообразований при освещении встроенными светодиодами (LED) при стандартном увеличении в 10 раз.

Цифровые фотографии во время дерматоскопии выполняли с помощью цифрового фотоаппарата Nikon Coolpix 8400, который соединялся с дерматоскопом переходным кольцом Nikon UR-E15 (Nikon Corporation, Япония) и фотоадаптером HEINE DELTA 20/Nikon Coolpix (K-00.34.235, Heine Optotechnik, Германия).

Контактная плата после обследования каждого пациента отсоединялась от дерматоскопа и дезинфицировалась по стандартной методике.

Помимо выявления кожной патологии, в задачи дерматоскопии входила дифференциальная диагностика типичных пигментных новообразований (невусов) и таких пигментированных новообразований кожи как: себорейный кератоз, гемангиома, дерматофиброма и базальноклеточный рак.

При анализе полученных данных проводилось клинико-морфологическое сопоставление структурных особенностей немеланоцитарных и меланоцитарных пигментных новообразований кожи.

Завершающим этапом дерматоскопического исследования являлась дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи.

В процессе разработки комплексного дерматоскопического исследования проводился анализ эффективности 4-х дифференциально-диагностических алгоритмов: 1/ Pattern analysis (Pehamberger H, 1987); 2/ дерматоскопическое правило ABCD (Stolz W, 1994); 3/ правило 11-признаков (Menzies SW, 1996); 4/ правило 7-признаков (Argenziano G, 1998).

Дополнительно для разработки собственного алгоритма дифференциальной диагностики меланомы и пигментированных новообразований кожи был проведен анализ частоты выявления специфичных признаков МК, меланоцитарных и немеланоцитарных невусов.

С целью повышения эффективности дерматоскопической диагностики МК в ряде случаев впервые был апробирован метод контактной микроэндоскопии кожи (Karl Storz GmbH, Германия), позволяющий проводить обследование с увеличением до 120 раз (микродерматоскопия).

В рамках разработанного метода комплексной ранней диагностики МК апробирована методика флуоресцентной дерматоскопии с 5-аминолевулиновой кислотой. Для этого была использована флуоресцентная установка D-Light ALA and AF system (фирма Karl Storz GmbH, Германия) и отечественный препарат «Аласенс».

После завершения комплексного дерматоскопического исследования панорамные и микроскопические фотографии кожи с помощью USB-кабеля переносились из памяти цифровых фотокамер на жесткий диск персонального компьютера для формирования компьютерной базы данных, необходимых для первичной, уточняющей диагностики и последующего динамического наблюдения в группах скрининга. Для каждого пациента создавалась индивидуальная директория, в которой указывались паспортные данные пациента, история болезни, дата и характер диагностического исследования.

У больных МК в план комплексного обследования, помимо клинического, лабораторного и комплексного дерматоскопического исследований, включались рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и, по показаниям, компьютерная томография и магнитнорезонансная томография органов грудной и брюшной полости.

В процессе данного научного исследования у ограниченной группы больных, дополнительно, для автоматической диагностики МК была использована диагностическая установка FotoFinder dermoscope II, фирмы FotoFinder Systems (Бад Бирнбах, Германия).

Программное обеспечение «BodyScan» диагностической установки FotoFinder dermoscope II - это экспертная система, которая автоматически сравнивает клинические фотографии кожи тела человека, сделанные в первый и последующие осмотры. Данная система позволяет выявлять вновь появившиеся и изменяющиеся новообразования кожи.

«Mole Analyzer» - это экспертная система для автоматической диагностики МК при проведении дерматоскопического исследования.

При исследовании кожи на установке FotoFinder dermoscope II, в начале проводилась цифровая фотография, затем эпилюминисцентная микроскопия каждого подозрительного пигментного новообразования кожи по стандартной методике. С помощью экспертной системы «Mole Analyzer» изучали структуру новообразования на микроскопическом уровне с использованием полученных фотографий. Результат анализа с помощью автоматической диагностической системы представлялся в виде оценки вероятности наличия МК на специальной шкале монитора.

Результаты первичного комплексного диагностического обследования пациентов с подозрением на МК

Для оценки эффективности различных этапов комплексного дерматоскопического обследования, анализа выявленных признаков и их архивирования было выполнено 18996 цифровых фотографий. Всего исследовано 1734 новообразования кожи. Данные комплексного

дерматоскопического обследования были сопоставлены с результатами морфологического исследования операционных препаратов.

1. Клиническая диагностика пигментных новообразований

Оценка клинической картины пигментных новообразований кожи проводилась без специального оборудования невооруженным глазом.

Для установления клинического диагноза МК использовано ABCD-правило R. Friedman, которое включает оценку пигментного новообразования кожи по 4 параметрам: А (asymmetry) — асимметрия пигментного образования; В (border) — неровность границ; С (color) — неравномерность окраски; D (diameter) — максимальный диаметр более 6 мм. Наличие 3-х и более признаков свидетельствовало в пользу злокачественной опухоли.

Частота основных клинических признаков МК по правилу ABCD (Friedman R.) в группе больных МК (65 человек) представлена в табл. 7.

Таблица 7

Точность клинической диагностики МК по признакам ABCD

Признак	Меланома(65)
А – форма	
Симметричная	15(23%)
Ассиметричная	50(77%)
В – границы	
Ровные	13(20%)
Неровные	52(80%)
С – цвет	
Однородный	3(5%)
Неоднородный (3-5 цветов)	62(95%)
Д – диаметр	
менее 5мм	3(5%)
более 5мм	62(95%)
Сочетание 3 и более признаков, характерных для меланомы	42(65%)

Наиболее часто (95%) при МК отмечена неоднородность окраски (3-5 цветов) и размер более 5мм, реже определялись неровные контуры и асимметрия новообразования (в 80% и 77% соответственно). Однако

сочетание трех и более признаков выявлено лишь в 65% случаев с морфологическим подтверждением МК.

При доброкачественных меланоцитарных невусах и невусах с признаками меланоцитарной дисплазии (1271) сочетание трех и более признаков, характерных для МК, было выявлено в 141 (11%) из 1271 наблюдений (табл.8)

Таблица 8

Характеристика больных с меланоцитарными новообразованиями кожи

Вид опухоли	Число меланоцитарных новообразований кожи			
	Общее количество		Подозрение на меланому	
	Абс.	%	Абс.	%
Пограничный невус (меланоцитарная дисплазия - 156)	432	34	32 (меланоц. диспл. - 19)	22,7
Сложный невус (меланоцитарная дисплазия - 100)	299	24	56 (меланоц. диспл. - 24)	39,7
Папилломатозный (внутридермальный) невус (меланоцитарная дисплазия - 3)	437	34	33 (меланоц. диспл. - 3)	23,4
Эпидермальный невус	10	0,8	8	5,7
«Голубой» невус	14	1,1	6	4,3
Комбинированный невус	8	0,6	1	0,7
Рецидивный невус	4	0,3	1	0,7
Гало-невус	52	4,1	3	2,1
Рид и Спиц (веретенноклеточный) невус	3	0,2	1	0,7
Врожденный невус	12	0,9	0	0
Всего	1271	100	141	100

При исследовании 280 немеланоцитарных пигментированных новообразований кожи сочетание трех и более признаков, свидетельствующих в пользу МК по правилу ABCD (Friedman R.), было выявлено в 78 (28%) из 280 наблюдений (табл. 9).

Характеристика исследованных пигментных новообразований кожи

Вид опухоли	Число пигментированных новообразований кожи			
	Общее количество		Подозрение на меланому	
	Абс.	%	Абс.	%
Гемангиома	55	19,6	23	29,5
Дерматофиброма	34	12,1	7	9,0
Себорейный кератоз	134	48	35	44,9
Базальноклеточный рак	55	19,6	11	14,1
Пиогенная гранулема	2	0,7	2	2,5
Всего	280	100	78	100

Таким образом, при проведении только клинической диагностики по правилу ABCD (Friedman R.) меланомы кожи (n=65), меланоцитарных невусов (n=1271, включая 259 диспластических невусов), немеланоцитарных (n=280) новообразований кожи после сопоставления с данными морфологического исследования было установлено, что чувствительность клинической диагностики МК составила 65%. Клиническое правило ABCD не позволило выявить МК на ранней стадии развития, когда толщина опухоли по Бреслоу не превышала 1мм (17) или когда опухоль не имела характерной клинической картины в первую очередь в случаях беспигментной (2) или узловой (4) формы МК. Клинические признаки МК определялись при немеланоцитарных невусах и меланоцитарных новообразованиях кожи в 28% и 11% случаев соответственно. Общая специфичность при диагностике доброкачественных опухолей кожи (n=1551) при использовании правила ABCD составила 86%.

2. Клиническая дерматоскопическая диагностика с использованием 10-кратного увеличения в отраженном свете с использованием цифровой zoom-фотографии

На втором этапе комплексного дерматоскопического обследования был проведен анализ признаков опухолевого поражения кожи, которые установлены при осмотре поверхности пигментных новообразований с 10-

кратным увеличением в условиях отраженного света. Эффективность данного вида исследования была оценена при исследовании 65-ти меланом кожи, 46-ти диспластических и 95-ти доброкачественных меланоцитарных невусов (табл. 10).

Таблица 10

Дифференциальная диагностика пигментных меланоцитарных новообразований кожи при цифровой ZOOM-фотографии

Признак	Меланома (n=65)	Диспластический невус (n=46)	Невус (n=95)
Исчезновение кожного рисунка	62 (95%)	35 (76%)	67 (71%)
Неровная поверхность	48 (89%)	32 (70%)	65 (68%)
Отсутствие блеска	23 (35%)	9 (20%)	3 (12%)
Участки депигментации	11 (17%)	6 (9%)	7 (7%)
Зеркальный блеск *	17 (26%)	0	2 (2%)
Эрозии и изъязвления*	14 (22%)	0	3 (3%)
Отсутствие волос на поверхности невуса*	30 (46%)	3 (7%)	8 (8%)

* - поздние признаки меланомы.

Увеличенные фотографии пигментных новообразований, подозрительных на МК, были тщательно проанализированы с целью поиска и выявления дополнительных микропризнаков ранней МК.

Как видно из данных представленных в табл. 10 при использовании цифровой Zoom - фотографии (10x) четко визуализируются признаки, характерные для инвазивной меланомы кожи: зеркальный блеск, поверхностные точечные эрозии и изъязвления, отсутствие волос на поверхности новообразования. В тоже время, достоверных признаков ранней МК или диспластического невуса при исследовании в отраженном свете с 10-кратным увеличением не выявлено. Такие признаки как исчезновение

кожного рисунка, неровность поверхности (шероховатость, бугристость), отсутствие блеска, депигментированные участки могут встречаться как при невусах, так и при МК.

3. Цифровая поверхностная эпилюминисцентная микроскопия (дерматоскопия)

На третьем этапе обследования проводилась цифровая поверхностная эпилюминисцентная микроскопия (дерматоскопия). Первой задачей дерматоскопического исследования было проведение дифференциальной диагностики типичных меланоцитарных новообразований (невусов) и других пигментированных немеланоцитарных опухолей кожи (себорейный кератоз, базальноклеточный рак, гемангиома, дерматофиброма и др.), которые имеют свои характерные дерматоскопические признаки. Было исследовано 280 пигментированных немеланоцитарных новообразований кожи у 199 больных.

При проведении поверхностной эпилюминисцентной микроскопии 280 пигментированных немеланоцитарных новообразований кожи были установлены ряд характерных дерматоскопических признаков различных видов опухолевого поражения кожи, которые имели прямую корреляцию с результатом морфологического исследования послеоперационных препаратов. Дерматоскопическое исследование позволило установить правильный диагноз в 72 (92,3%) из 78 случаев пигментированных немеланоцитарных новообразований кожи у больных с клиническими признаками, подозрительными на МК. Таким образом, применение методики эпилюминисцентной дерматоскопии позволило значительно снизить количество ложноположительных результатов диагностики МК и повысить показатель специфичности в группе с немеланоцитарными пигментными новообразованиями с 72% до 92,3%.

Разработанная методика комплексного дерматоскопического диагностического исследования и выявленные критерии могут быть

использованы для проведения дифференциальной диагностики на первом этапе обследования пациентов с подозрением на МК (табл. 11).

Таблица 11

Основные дерматоскопические признаки пигментированных немеланоцитарных новообразований кожи

Вид опухоли	Дерматоскопические признаки
Гемангиома	- красные «лакуны» - тромботические массы черного цвета
Себорейный кератоз	- крипты («комедо-подобные» отверстия) - «роговые жемчужины» («молочно-подобные» кисты) - возвышения и складки («мозговидные извилины») - сосуды в виде «булавок» или «шпилек» - четкие края - кератин (гиперкератоз) - участки по типу «отпечатков пальцев» - сине-серые ячеистые структуры
Базальноклеточный рак	- «древовидные» сосуды разного диаметра - изъязвление - серо-голубые шаровидные структуры разного диаметра - «листовидные» структуры
Дерматофиброма	- центральная рубцово-подобная область белого цвета - деликатная пигментированная сеть по периферии - глобуло-подобные структуры в центральной области (редко по периферии) - мелкие сосуды или розовый цвет в зоне рубцово-подобных изменений

Комплексное дерматоскопическое исследование было проведено для диагностики 1271 пигментированного меланоцитарного новообразования кожи у 283 больных. При сопоставлении данных комплексной дерматоскопии и морфологического исследования были выявлены диагностические критерии, которые могут быть использованы для проведения дифференциальной диагностики на втором этапе обследования пациентов с подозрением на меланому кожи.

Основные дерматоскопические признаки наиболее часто встречающихся пограничных, смешанных и внутридермальных невусов представлены в данной табл. 12.

Таблица 12

Основные дерматоскопические признаки пигментированных меланоцитарных новообразований кожи в зависимости от вида опухоли

Вид опухоли	Дерматоскопические признаки
Пограничный невус	- пигментированная ретикулярная сеть
Смешанный невус	- шаровидные коричневые структуры («глобулы») - пигментированная ретикулярная сеть
Папилломатозный внутридермальный невус	- папилломатозные структуры («булыжная мостовая») - шаровидные коричневые структуры («глобулы») - единичные или множественные крипты («комедо-подобные» отверстия) - сосуды в виде «запятой»
Голубой невус	- гомогенная серо-голубая пигментация по всему новообразованию

При анализе дерматоскопической картины всех доброкачественных меланоцитарных невусов (исключая невусы с признаками меланоцитарной дисплазии) было отмечено, что во всех случаях определялся 1 или 2 цвета и симметричная структура новообразования, состоящая из одного или двух вышеперечисленных структурных элементов (табл.13).

Таблица 13

Общие дерматоскопические признаки доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи

Дерматоскопические признаки	Доброкачественные меланоцитарные невусы
Цвет	1-2 цвета
Структура	симметрия структуры (1-2 структурных элемента)

Данная особенность доброкачественных меланоцитарных невусов впервые описана в алгоритме S.Meinzes (Menzies SW et al., 1996). Автор считает, что наличие одного цвета и симметричной структуры никогда не определяется при МК. Однако, по данным других авторов симметричная

структура и наличие одного цвета могут присутствовать при меланоме малых размеров или беспигментной меланоме. Результаты наших исследований показали, что все доброкачественные меланоцитарные новообразования без признаков меланоцитарной дисплазии имели симметричную структуру и равномерную пигментацию (1 или 2 цвета).

При клиническом подозрении на МК дерматоскопическое исследование позволило уточнить диагноз в 136 из 141 случая меланоцитарного невуса: без признаков меланоцитарной дисплазии – в 100% (95 из 95); с признаками меланоцитарной дисплазии – в 41 из 46 наблюдений. При этом удалось установить не только морфологический вариант меланоцитарного невуса, но и с высокой вероятностью (91%) предположить наличие меланоцитарной дисплазии. Специфичность диагностики в группе с меланоцитарными пигментными новообразованиями повысилась, по сравнению с данными клинического осмотра, с 89% до 99,6%.

На основании выявленных дерматоскопических признаков разработан диагностический алгоритм для выявления как доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи, так и диспластических невусов. Этот алгоритм может быть использован как при первичном обследовании, так и при динамическом наблюдении в группах риска развития МК, после проведения первого этапа дифференциальной диагностики.

Для сравнительной оценки эффективности клинической и дерматоскопической диагностики МК было обследовано 65 больных первичной МК, подтвержденной при гистологическом исследовании операционного материала.

В представленной группе пациентов дерматоскопическое исследование являлось основным этапом диагностики МК. Нами были использованы 4 известных дифференциально-диагностических алгоритма: 1/ Pattern analysis (Rehemberger H et al., 1987); 2/ дерматоскопическое правило ABCD (Stolz W et al., 1994); 3/ правило 11-признаков (Menzies SW et al., 1996); 4/ правило 7-признаков (Argenziano G et al., 1998).

Эффективность диагностики МК на основе этих алгоритмов представлена в табл.14.

Таблица 14

Эффективность дерматоскопической диагностики МК с использованием известных дифференциально-диагностических алгоритмов
(материал исследования 65-ти меланом, 46-ти диспластических невусов и 95-ти нетипичных доброкачественных невусов)

Метод диагностики меланомы	Чувствительность	Специфичность
Pattern analysis	97%	82%
Дерматоскопическое правило ABCD	77%	76%
Правило 11-признаков	98%	65%
Правило 7-признаков	97%	65%

В среднем чувствительность и специфичность дерматоскопической диагностики МК с использованием известных дифференциально-диагностических алгоритмов составила 92% и 72% соответственно.

Таким образом, использование любого из известных дерматоскопических алгоритмов повышает чувствительность диагностики МК с 65% при клиническом осмотре до 92% при дерматоскопии. Невысокая специфичность при использовании данных алгоритмов обусловлена отсутствием критериев диагностики диспластических невусов. Поэтому все невусы с меланоцитарной дисплазией диагностируются как подозрительные на МК.

При использовании разработанного комплексного дерматоскопического исследования нами были выявлены следующие характерные дерматоскопические признаки МК:

- асимметрия пигментации (3-6 цветов) -----97%;
- асимметрия структуры (наличие 3 и более структурных элементов) -----97%;

- «бело-голубая вуаль» -----95%;
- расширенная нерегулярная (атипичная) пигментированная
сеть -----82%;
- неравномерные точки и пятна -----51%;
- бесструктурные участки гиперпигментации -----46%;
- атипичные сосуды -----45%;
- резкий обрыв границы с наличием неравномерных радиальных
полос или "псевдопальчиков" -----29%;
- зоны регрессии с наличием серо-голубых точек
("молотый перец")-----17%;
- рубцово-подобные участки -----5%.

Каждый из выше перечисленных дерматоскопических признаков соответствует определенной морфологической структуре опухоли, установленной при гистологическом исследовании операционного препарата.

4. Микродерматоскопия с увеличением до 120 раз

Дополнительно к стандартной дерматоскопии при пигментированных новообразованиях кожи (124 опухоли у 69 пациентов), впервые нами был применен контактный микроэндоскоп (фирма «Karl Storz» GmbH, Германия) с увеличением до 120 раз. Этот вид исследования был определен, как метод микродерматоскопии.

При анализе результатов исследования 20-ти пигментированных немеланоцитарных (дерматофиброма–3, ангиома–5, себорейный кератоз-8, базальноклеточный рак–4) опухолей, 81-го доброкачественного меланоцитарного новообразования, 12-ти диспластических невусов, 11-ти меланом было отмечено, что изучение структуры всего новообразования с помощью микротелескопа достаточно трудоемко и технически не позволяет получать полноценных цифровых фотографий, отражающих все структурные особенности опухоли кожи, что, в конечном итоге, требовало использования на первом этапе обычного дерматоскопа с возможностью видеодокументации в цифровом формате для создания обзорного снимка. Считаем, что данная

модель микроэндоскопа может быть использована на этапе детального изучения структуры наиболее подозрительных участков исследуемого пигментного новообразования.

Наиболее информативным было использование микродерматоскопии для оценки состояния микрососудистой сети пигментных новообразований кожи с выделением определенных типов их архитектоники.

По данным собственных клинических исследований при проведении дерматоскопии были выявлены 5 основных типов сосудов.

1. «Древовидные» сосуды (базальноклеточный рак).
2. Сосуды в виде «запятой» (внутридермальный невус).
3. Сосуды в виде «булавок» или «шпилек» (себорейный кератоз).
4. Сосуды в виде «короны» (гиперплазия сальных желез).
5. Атипичные сосуды (меланома):

- линейно-извитой формы;

- в виде точек;

- участки кожи, насыщенные сосудами, которые выглядят как области розового цвета.

5. Флуоресцентная дерматоскопия с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) и индукцией эндогенного протопорфирина IX (Пп IX).

В рамках разработанного метода комплексной дерматоскопической диагностики МК была апробирована методика флуоресцентной дерматоскопии с 5-аминолевулиновой кислотой при исследовании 112 пигментированных новообразованиях кожи у 78 пациентов.

Механизм действия препарата основан на способности опухолевых клеток к повышенному накоплению фотоактивного протопорфирина IX (ПпIX) в присутствии 5-АЛК. Накопление ПпIX происходит в течение нескольких часов, его высокий уровень в опухолевых клетках сохраняется в течение 1-2 суток, в то время как в нормальных клетках он быстро утилизируется в фотонеактивный гем. Результатом этого является высокий флуоресцентный контраст опухоли на фоне окружающей здоровой ткани,

что является важным фактором для выявления опухолей кожи и уточнения границ поражения.

В группе пациентов с немеланоцитарными пигментированными новообразованиями (26 наблюдений) выявлена характерная выраженная флуоресценция ПпIX как при злокачественных, так и доброкачественных эпителиальных опухолях кожи: 1/ базальноклеточный рак (n=6); 2/ себорейный кератоз (n=10).

При проведении флуоресцентной диагностики доброкачественных опухолей кожи и подлежащих мягких тканей характерное красное свечение Пп IX отмечено не во всех случаях: 1/ дерматофиброма – в 4 (67%) из 6; 2/ гемангиома – в 1 (25%) из 4 наблюдений. При сопоставлении зон активной флуоресценции ПпIX и морфологических особенностей опухолей кожи и мягких тканей было выявлено, что очаги флуоресценция совпадали с очагами повышенной пролиферативной активности. В одном случае флуоресценция гемангиомы кожи была обусловлена посттравматическим ее воспалением.

Флуоресцентная дерматоскопия была проведена в 86 случаях меланоцитарных новообразований кожи. В 65% наблюдений доброкачественных меланоцитарных опухолей кожи флуоресценция ПпIX не была выявлена. Флуоресценция меланоцитарных опухолей в 45% случаев (с учетом данных морфологического и дерматоскопического исследований), по нашему мнению была обусловлена:

- пограничной (пролиферативной) активностью -----19 %;
- посттравматическим воспалением -----17%;
- лимфо-гистиоцитарной реакцией-----8 %;
- гиперплазией сальных желез -----1 %.

При флуоресцентной дерматоскопии как диспластических невусов, так и МК была выявлена выраженная красная флуоресценция ПпIX в 75% наблюдений. Причиной отсутствия регистрации флуоресценции ПпIX в 25% случаев при МК и диспластическом невусе возможно является гиперпигментация опухоли.

Таким образом, в связи с высокой частотой ложно-положительной флуоресценции ПпIX, связанной с посттравматическим воспалением, пограничной высокой пролиферативной активностью, лимфо-гистиоцитарной реакцией и гиперплазией сальных желез, методика флуоресцентной дерматоскопии с 5-аминолевулиновой кислотой может быть использована только в плане комплексной дифференциальной диагностики МК, меланоцитарных и немеланоцитарных невусов.

6. Результаты динамической дерматоскопии пациентов с пигментными новообразованиями и МК

Несмотря на большое количество клинических исследований до настоящего момента нет единого подхода и пока не разработаны оптимальные программы наблюдения за пациентами из группы высокого риска развития МК на фоне множественных диспластических невусов.

В нашем исследовании одним из главных показаний для проведения динамического наблюдения явилось наличие факторов риска развития МК: 1/ наличие МК в анамнезе у пациента или среди близких родственников; 2/ общее количество невусов более 50, при этом имеется 3 и более диспластических невуса; 3/ I-II фототип кожи; 4/ в анамнезе больного 3 и более эпизодов солнечных ожогов кожи в течение жизни, включая выявления множественных атипичных невусов.

Для динамического наблюдения была использована оригинальная методика, включающая цифровую фотографию всех кожных покровов. В отличие от методик, которые требуют выполнения от 19 до 30 фотографий с использованием специального оборудования для профессиональной фотосъемки (Slue W et al., 1988), по разработанной нами методике было достаточно выполнения 8 фотографий в стандартных условиях.

Дополнительно к фотографированию при множественных диспластических невусах использовалось компьютерное картирование на установке FotoFinder dermoscope II фирмы FotoFinder Systems (Бад Бирнбах, Германия).

После картирования кожных покровов проводилось комплексное дерматоскопическое исследование по разработанной нами методике, включающей дерматоскопическую фотосъемку каждого атипичного невуса. Первичное обследование было проведено у 87 пациентов из группы высокого риска МК. Всем пациентам было рекомендовано повторное обследование. Однако на повторное обследование явилось 14 из 87 пациентов. Таким образом, повторное обследование в сроки от 3 месяцев до 2 лет удалось провести у 16% пациентов из группы высокого риска.

Другим показанием для динамического наблюдения и проведения повторного дерматоскопического исследования были сложные случаи диагностики с нетипичной дерматоскопической картиной в случаях единичного диспластического невуса, голубого невуса, воспаления в зоне меланоцитарного новообразования и рецидивного невуса после его удаления. Динамическое наблюдение по поводу единичных «атипичных» новообразований кожи в сроки от 3 месяцев до 2 лет проведено у 30 пациентов.

Таким образом, динамическое обследование для оценки изменений структуры пигментных новообразований кожи проведено у 44 пациентов. Всего исследовано 237 пигментированных новообразований кожи. Структура данных новообразований представлена в табл. 15.

Таблица 15

Характеристика исследованных пигментированных новообразований кожи в сроки от 3 месяцев до 2 лет

Вид опухоли	Число новообразований кожи	
	Абс.	%
Пограничный и сложный невус	123	52
Папилломатозный внутридермальный и смешанный невус	36	15,2
Пограничный и сложный невус с признаками меланоцитарной дисплазии I – IIст.	51	21,5
Пограничный и сложный невус с признаками меланоцитарной дисплазии IIIст.	4	1,7

«Голубой» невус	3	1,3
Комбинированный невус	1	0,4
Врожденный невус	5	2,1
Меланоцитарный невус с воспалением	2	0,8
Невус в области п/о рубца	7	2,9
Себорейный кератоз	3	1,3
Дерматофиброма	1	0,4
Гидроаденома	1	0,4
Всего	237	100

При сравнении повторных снимков поверхности тела пациентов (14) из группы высокого риска, сделанных в разные сроки наблюдения, было выявлено два новых пигментных новообразования. В одном случае была выявлена вторая МК через 6 месяцев после удаления первичной меланомы. Толщина первой и второй МК по Бреслоу составили 0,6 и 1,0мм соответственно. В другом случае был выявлен доброкачественный меланоцитарный невус через 1,5 года после первичного осмотра.

При наблюдении всех клинически атипичных меланоцитарных невусов у пациентов из группы высокого риска в 73% (174) случаев в сроки от 6 месяцев до 2 лет не отмечалось изменений размеров и дерматоскопической структуры данных новообразований, что свидетельствует в пользу доброкачественного характера данных новообразований и соответствует результатам других международных исследований.

В случаях меланоцитарной дисплазии I-II степени (22%) изменения дерматоскопической картины новообразований выявлены в 19 (37%) из 51 случаев, при этом только в одном случае изменения были зафиксированы в сроки от 3 до 6 месяцев. Во всех остальных случаях (18) изменения дерматоскопической структуры были определены в сроки наблюдения более 6 месяцев.

При анализе структуры пигментных новообразований кожи в процессе динамического наблюдения при наличии признаков тяжелой меланоцитарной дисплазии (2%) дерматоскопическая картина меланоцитарных новообразований изменялась в сроки от 3 до 6 месяцев в 3

из 4 случаев. В одном наблюдении изменения зарегистрированы в сроки до 3 месяцев.

В трех случаях в зоне врожденного невуса отмечалась воспалительная реакция в виде гиперемии и отека кожи. При дерматоскопии выявлялась расширенная внутрикожная сосудистая сеть. При динамическом наблюдении после проведения симптоматической противовоспалительной терапии данные изменения были купированы. Через 2-3 недели в зоне меланоцитарных новообразований определялась дерматоскопическая картина, характерная для доброкачественного меланоцитарного новообразования.

При исследовании доброкачественных немеланоцитарных новообразований кожи (5) в динамике отмечено изменение количества и размера роговых жемчужин или зон гиперкератоза при себорейном кератозе и гидроаденоме.

Всего изменилось 10% атипичных меланоцитарных новообразований, что согласуется с данными других исследователей.

Результаты использования комплексного обследования кожи пациента показали, что повторное фотографирование кожных покровов пациента необходимо для поиска вновь появившихся и изменяющихся невусов для последующей оценки изменения дерматоскопической структуры. Повторное фотографирование кожных покровов пациента позволило выявить один случай ранней меланомы, возникший на неизмененном участке кожи.

При сопоставлении данных динамики изменений дерматоскопической структуры и морфологических особенностей меланоцитарных невусов была установлена взаимосвязь между степенью выраженности меланоцитарной дисплазии и характером изменений структуры диспластических невусов при наблюдении в сроки от 3 месяцев до 2 лет.

7. Автоматическое распознавание МК на основе цифровой эпилюминисцентной дерматоскопии

При обследовании 34 (мужчин – 5, женщин – 29) пациентов со 107 пигментными новообразованиями кожи была проведена апробация медицинской установки FotoFinder dermoscope II (Германия).

Средний возраст пациентов составил 41 год. По результатам клинического обследования все пациенты были разделены на две группы. В первой группе у 12 пациентов имелось 14 пигментных новообразований кожи, подозрительных на МК, во второй группе - у 22 пациентов определялось 93 пигментных новообразования без клинических признаков МК. На первом этапе обследования у всех пациентов (n=34) была проведена автоматическая дерматоскопическая диагностика. Обследование каждого пациента с использованием установки FotoFinder dermoscope II занимало от 5 до 15 минут и включало создание электронной истории болезни, цифровых фотографий кожных покровов человека, маркировку выявленных пигментных новообразований, оценку дерматоскопической картины каждого пигментного новообразования и сохранение результатов автоматизированного анализа с определением вероятности МК. У 33 больных при обследовании в среднем выявлялось по 2 подозрительных на МК пигментных новообразования. У одной больной проведено обследование 26 пигментных новообразований кожи. На втором этапе обследования выполнялась стандартная дерматоскопия.

В результате обследования с использованием FotoFinder dermoscope II в первой группе пациентов с клиническим подозрением на МК (n=14) было выявлено 4 (29%) МК, которые были удалены и морфологически верифицированы. Два (14%) пигментных новообразования, которые при автоматической дерматоскопии имели высокую вероятность меланомы, были также удалены. При морфологическом исследовании удаленных препаратов диагностированы невусы. В остальных 8 (60%) пигментных

новообразованиях при проведении автоматической дерматоскопии признаков МК выявлено не было.

Во второй группе пациентов с наличием пигментных новообразований, без клинических признаков МК, невусы были диагностированы в 90% случаев (84 из 93). Высокая вероятность МК установлена при исследовании 8 (9%) пигментных новообразованиях. Из них диагностированы 3 диспластических невуса, подтвержденные гистологически после хирургического удаления, и 5 доброкачественных пигментных новообразований.

Лишь в одном случае (1%) при наличии клинической картины невуса автоматическая система FotoFinder dermoscope II не распознала МК диаметром 2мм. Это связано с невозможностью автоматической оценки параметров пигментного новообразования малых размеров (1-2мм), так как изменения формы, контуров, цвета и структуры минимальны. МК малых размеров была выявлена на втором этапе обследования при проведении комплексной дерматоскопии и удалена с последующим морфологическим подтверждением.

Общее количество ложноположительных заключений о наличии МК при использовании установки FotoFinder dermoscope II составило 10 (9%) случаев из 107 обследованных пигментных новообразований у 34 пациентов. Одной из причин ложноположительных результатов явилось неправильное автоматическое определение границ пигментного новообразования. Границы двух близко расположенных доброкачественных пигментных новообразований при дерматоскопии сливались, поэтому автоматическая диагностическая система неправильно устанавливала высокую вероятность МК. Данный недостаток может быть устранен при доработке программного обеспечения данной установки.

В 7 наблюдениях ложноположительная диагностика МК при доброкачественных пигментных новообразованиях была связана с наличием темно-коричневой и черной окраски, неравномерной пигментации,

неправильной формы и размера более 5мм (диспластический невус- 3, невус - 4). Для морфологической подтверждения диагноза потребовалось удалить помимо пяти МК еще три диспластических и два простых невуса.

Таким образом, первые результаты клинической апробации медицинского прибора FotoFinder dermoscope II показали, что данная установка позволяет проводить автоматическую диагностику МК с чувствительностью 80%, специфичностью 90% и точностью 90%. Небольшое число ошибок при диагностике могут быть устранены при последующей доработке данной диагностической установки. Оригинальное программное обеспечение позволяет создавать базу данных цифровых фотографий поверхности кожи тела человека и дерматоскопической картины каждого выявленного новообразования для проведения высокоэффективного первичного обследования и дальнейшего динамического наблюдения пациентов в группе высокого риска развития МК.

Заключение

МК относятся к категории наиболее агрессивных опухолей и является главной причиной смерти более 50% больных в онкодерматологии. Исследования последних лет указывают на быстрое увеличение частоты МК в большинстве стран мира, включая Россию, где в общей популяции каждое десятилетие происходит удвоение случаев этого заболевания. При этом, несмотря на доступность МК к обследованию и возможность для визуального распознавания, показатели своевременной диагностики в России и в частности в Москве в настоящее время трудно признать удовлетворительными. Более чем у 30% больных МК определяется при III-IV стадии. Эти обстоятельства требуют пересмотра ряда общепринятых онкологических принципов клинической диагностики и разработки новых методов ранней неинвазивной диагностики МК.

В настоящее время в ряде стран Западной Европы, Австралии и США в связи с реализацией возможностей современных медицинских технологий

представление о меланоме как о трудноизлечимой опухоли пересматривается.

К современным методам неинвазивной ранней диагностике МК относятся: эпилюминисцентная микроскопия (дерматоскопия), инфракрасная спектроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, высокочастотный ультразвук, оптическая когерентная томография, флуоресцентная диагностика. В России практически отсутствует опыт по использованию эпилюминисцентной и флуоресцентной дерматоскопии для выявления меланомы на ранней стадии развития, включая группы высокого риска возникновения МК.

Наиболее сложной проблемой, решению которой посвящена основная часть нашего исследования, являлась разработка метода диагностики МК на основе комплексного использования цифровой и Zoom-фотографии кожи, эпилюминисцентной и флуоресцентной дерматоскопии в сравнении с традиционной клинической диагностикой. Разработанный метод диагностики позволил повысить чувствительность и специфичность диагностики ранней МК с 65% и 86% (при клиническом осмотре) до 92% и 99% соответственно.

Впервые использован метод контактной микродерматоскопии с увеличением до 120 раз. Наиболее информативным было использование микродерматоскопии для оценки состояния микрососудистой сети пигментных новообразований кожи с выделением определенных типов их архитектоники.

Флуоресцентная дерматоскопия с 5-аминолевулиновой кислотой в связи с высокой частотой ложно-положительной флуоресценции ПпIX, связанной с посттравматическим воспалением, пограничной высокой пролиферативной активностью, лимфо-гистиоцитарной реакцией и гиперплазией сальных желез может быть использована только в плане комплексной дифференциальной диагностики МК.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов клинического, дерматоскопического и морфологического исследований при МК и атипичных доброкачественных пигментных новообразованиях кожи.

Для динамического наблюдения пациентов группы высокого риска меланомы была впервые разработана и использована оригинальная методика, включающая методику цифровой фотографии всех кожных покровов (total body photography) и динамическая дерматоскопия.

При сопоставлении данных динамики изменений дерматоскопической структуры и морфологических особенностей меланоцитарных невусов была установлена взаимосвязь между степенью выраженности меланоцитарной дисплазии и характером изменений структуры диспластических невусов при наблюдении в сроки от 3 месяцев до 2 лет.

Впервые проведена апробация медицинской установки FotoFinder dermoscope II (Германия) для автоматического распознавания МК. Несмотря на высокие результаты автоматической диагностики меланомы на основе дерматоскопии в настоящее время данная методика не может заменить опытного специалиста и может использоваться только в качестве дополнительной информации для принятия клинического решения.

Таким образом, использование комплексной методики дерматоскопического исследования позволяет с высокой точностью не только установить диагноз МК, но и определить вид всех выявленных доброкачественных пигментированных новообразований кожи.

В результате проведенных исследований впервые в стране разработана методика дерматоскопического обследования и динамического наблюдения пациентов в группе высокого риска развития МК.

Учитывая неинвазивный характер и высокую эффективность метод дерматоскопии также может быть использован для скрининга в группах высокого риска меланомы.

Выводы:

1. Разработана методика комплексного дерматоскопического исследования пигментных новообразований кожи, включающая цифровую фотографию и компьютерное картирование кожных покровов, Zoom – фотографию с увеличением до 10 раз, эпилюминисцентную дерматоскопию с увеличением до 150 раз.
2. На основе данных клинического, дерматоскопического и морфологического исследований определены критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи, основанные на выделении 39 специфичных дерматоскопических признаков.
3. На основе данных комплексной дерматоскопии впервые разработаны диагностические критерии диспластического невуса с чувствительностью 89 %.
4. Для формирования групп повышенного риска развития МК выделены следующие признаки:
 - 1-й и 2-й фототип кожи;
 - 50 и более невусов (включая диспластические невусы);
 - МК в анамнезе;
 - наличие родственников страдающих МК;
 - другие онкологические заболевания в анамнезе;
 - три и более эпизодов солнечного ожога кожных покровов;
 - частое посещение солярия и проведение ПУВА-терапии.
5. Разработана схема мониторинга дерматоскопических диагностических признаков при динамическом наблюдении и скрининге пациентов в группах высокого риска развития МК.
6. Чувствительность и специфичность клинической диагностики МК с использованием правила ABCD составила 65% и 86% соответственно. Ошибки отмечены при диагностике МК на ранней

стадии развития, когда толщина опухоли по Бреслоу не превышала 1мм или относилась к беспигментному или узловому типу меланомы.

7. Разработанный симптомокомплекс трехэтапного дерматоскопического исследования с многофакторным компьютерным анализом позволил повысить чувствительность и специфичность диагностики ранней МК с 65% и 86% (при клиническом осмотре) до 92% и 99% соответственно.
8. При использовании разработанного симптомокомплекса дерматоскопического исследования удалось в 20 раз снизить количество ложно-положительных результатов диагностики МК при доброкачественных пигментных новообразованиях кожи.
9. Эффективность автоматизированной компьютерной дерматоскопической диагностики на установке FotoFinder dermoscope II составила: чувствительность - 80%, специфичность - 90%, точность - 90%. Диагностические ошибки и ложно-отрицательные результаты отмечены при размерах МК менее 3мм.
10. Метод контактной микродерматоскопии с увеличением до 150 раз позволяет с высокой точностью оценивать состояние микрососудистой сети пигментных новообразований кожи и выявляет характерный для злокачественных опухолей кожи (беспигментная меланома, базальноклеточный рак) тип кровеносных сосудов.
11. Флуоресцентная дерматоскопия с 5-аминолевулиновой кислотой (Аласенс) выявляет краевое свечение, соответствующее зоне повышенной пролиферативной активности опухоли кожи.

Практические рекомендации:

1. Дерматоскопическое исследование следует включить в программу ранней диагностики МК у больных из группы высокого риска: 1/ наличие МК в анамнезе у пациента или среди близких родственников; 2/ общее количество невусов более 50, при этом имеется 3 и более

- диспластических невуса; 3/ I-II фототип кожи; 4/ в анамнезе больного 3 и более эпизодов солнечных ожогов кожи в течении жизни.
2. При выявлении доброкачественных пигментных новообразований немеланоцитарной или меланоцитарной природы и отсутствии факторов риска возникновения МК данная категория пациентов не требует динамического наблюдения.
 3. При выявлении признаков МК проводится её хирургическое удаление с детальным гистологическим исследованием операционного препарата. В дальнейшем данная категория пациентов попадает в группу высокого риска развития новых очагов МК.
 4. Динамическое наблюдение больных с диспластическими невусами (особенно при диспластическом синдроме) позволяет по динамике изменения структуры новообразований своевременно диагностировать развитие тяжелой меланоцитарной дисплазии или меланомы *in situ*. Контрольное обследование необходимо проводить каждые 6 месяцев.
 5. Автоматическая диагностика меланомы на основе дерматоскопии в настоящее время может использоваться только в качестве дополнительной информации для принятия клинического решения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Соколов Д.В., Булычева И.В., Шашков Б.В., Соколов В.В., Кузьмин С.Г. Комплексная ранняя диагностика меланомы кожи // Тез.докл. V Всерос. научн.-практ. конфер. с межд. участ. «Отечественные противоопухолевые препараты», г.Москва, 21-24марта 2006 г. - Российский Биотерапевтический Журнал. – 2006г. - том 5, №1 - С.10-11
2. Соколов Д.В., Махсон А.Н., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н. Современная цифровая дерматоскопия в онкодерматологии // Тез.докл. VI Всерос. научн.-практ. конфер. с межд. участ. «Отечественные противоопухолевые препараты», г.Москва, 24-26марта 2007 г. - Российский Биотерапевтический Журнал. – 2007г. - том 6, №1 - С.70

3. Демидов Л.В., Соколов Д.В., Булычева И.В., Шашков Б.В., Махсон А.Н., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г., Соколов В.В. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т.18, №1. – стр.36-41.
4. D. Sokolov, I. Bulchyeva, B. Shashkov, A. Makhson, G. Vorozhtsov, S. Kuzmin, V. Sokolov Complex early diagnostics of skin melanoma // Abstracts of 21st World Congress of Dermatology, Buenos Aires, 30 Sept. – 5 Oct., 2007. - ID 5670 – p.109
5. Соколов Д.В., Ворожцов Г.Н., Махсон А.Н., Кузьмин С.Г. Комплексный метод ранней диагностики меланомы кожи // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 6-10.
6. Соколов Д.В., Махсон А.Н., Демидов Л.В., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г., Соколов В.В. Дерматоскопия (эпильюминисцентная поверхностная микроскопия): in vivo диагностика меланомы кожи (Обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 5(29) – С. 63-67.
7. Соколов Д.В., Булычева И.В., Махсон А.Н., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г., Шашков Б.В., Соколов В.В. Комплексная неинвазивная диагностика меланомы кожи // Тез.докл. VII Всерос. научн.-практ. конфер. с межд. участ. «Отечественные противоопухолевые препараты», г.Москва, 17- 19 марта 2008 г. - Российский Биотерапевтический Журнал. – 2008г. - том 7, № 1 - С. 24.
8. Соколов Д.В., Демидов Л.В., Потеекаев Н.Н., Бельшева Т.С., Махсон А.Н., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г., Соколов В.В. Методы неинвазивной диагностики меланомы кожи // Клиническая дерматология и венерология - 2008г. - № 4 - С. 6-9.
9. Соколов Д.В., Демидов Л.В., Бельшева Т.С., Потеекаев Н.Н., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г., Соколов В.В., Махсон А.Н. История развития метода поверхностной эпильюминисцентной микроскопии (дерматоскопии) кожи // Клиническая дерматология и венерология - 2009г. - № 1 - С. 11-14.

10. Соколов Д.В., Демидов Л.В., Булычева И.В., Махсон А.Н., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г., Шашков Б.В., Соколов В.В. Возможности скрининга меланомы кожи в условиях онкологического учреждения // Тез.докл. VIII Всерос. научн.-практ. конфер. с межд. участ. «Отечественные противоопухолевые препараты», г.Москва, 21-22 апреля 2009 г. - Российский Биотерапевтический Журнал. – 2009г. - том 8, № 2 - С. 42.
11. D. Sokolov, A. Makhson, G. Vorozhtsov, S. Kuzmin, I. Bulchyeva, V. Sokolov Complex dermoscopy diagnostics of melanoma in Moscow oncology hospital № 62 // Final program of 12th World Congress on cancer of the skin, Tel Aviv, may 3-6, 2009. - 24 – p.34
12. D. Sokolov, I. Bulchyeva, A. Makhson, G. Vorozhtsov, S. Kuzmin, V. Sokolov Complex dermoscopy diagnostics of pigmented skin lesions in Moscow oncology hospital № 62: 4 years clinical experience // Final program of 7th World Congress on Melanoma & 5th Congress of the European Association of Dermato-Oncology (EADO), Vienna, may 12-16, 2009. – P69 – p.302
13. Соколов Д.В., Бельшева Т.С., Булычева И.В., Потекаев Н.Н., Махсон А.Н. Дерматоскопия пигментированного себорейного кератоза // Клиническая дерматология и венерология - 2009г. - № 3 – С.29-31
14. Соколов Д.В., Булычева И.В., Махсон А.Н., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г. Диспластический невус // Российский онкологический журнал. – 2009г. – № 5 – стр. 45-47
15. Соколов Д.В., Булычева И.В., Демидов Л.В., Махсон А.Н. Дерматоскопия пигментных новообразований кожи. – Лидер-М, 2009г. – 32стр.

Список патентов на изобретение по теме диссертации

1. Патент на изобретение «СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ», заявка на изобретение № 2006 113230 от 20.04.06г., положительное решение 20.08.07г., зарегистрировано 20.11.07г. БИПМ № 32.