

НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н. Петрова  
Минздрава РФ,  
Санкт-Петербург

# Патоморфологическая характеристика и особенности меланомы кожи. Прогностические факторы

*... большинство злокачественных меланом проходят две стадии роста: длительную существующую фазу радиального роста, когда иссечение опухоли дает блестящий результат, и фазу вертикального роста, в результате которого возникает риск развития отдаленных метастазов.*

**К.М. Пожариский, проф., А.Г. Кудайбергенова, канд. мед. наук, Е.Е. Леенман, канд. мед. наук**

В течение XX века в статистике злокачественной меланомы произошли значительные изменения. Во-первых, с начала века началось быстрое нарастание частоты заболеваемости этим видом новообразований в большинстве западных стран, где среди общей популяции каждое десятилетие происходит удвоение случаев этого заболевания. С другой стороны, произошло резкое снижение смертности от него: в первой четверти века 5-летняя выживаемость в большинстве лечебных центров составляла только 12,5%, в настоящее время она возросла до 70–80%. Такой разительный успех в лечении злокачественной меланомы достигнут главным образом благодаря ранней ее диагностике.

В этом отношении решающую роль сыграло доказательство того, что большинство злокачественных меланом в своей прогрессии проходят 2 стадии роста: длительно существующую (от 2 до 10 лет, чаще всего в пределах 3–5 лет) стадию бляшки, или фазу радиального роста, когда хирургическое иссечение дает блестящий результат, и фазу вертикального роста, в результате которого обычно образуется массивный узел и возникает риск развития отдаленных метастазов [8]. Развитие меланомы в зависимости от прохождения ими указанных фаз роста легло в основу их классификации.

## **Классификация злокачественной меланомы [10]**

1. Без фазы радиального роста  
Узловая меланома
2. С фазой радиального роста  
Поверхностно-распространяющаяся меланома  
Злокачественная лентиго-меланома  
Акральная лентигозная меланома  
Лентигозная меланома слизистых оболочек  
Меланома с неклассифицированной фазой радиального роста
3. Необычные и неклассифицированные формы  
Десмопластическая и нейротропная меланома  
Минимально отклоняющаяся меланома  
Злокачественный голубой невус и родственные поражения.  
Неклассифицированные варианты с фазой вертикального роста.

Фаза радиального роста является стадией в развитии злокачественной меланомы, при которой происходит медленный, но прогрессивный рост меланотических клеток, ограниченных эпидермисом (in situ) или способных к локальной инвазии в сосочковый слой дермы (микроинвазия), но без образования опухолевого узла (рис.1)

При ней происходит горизонтальное увеличение образования за счет более или менее циркулярного распространения меланотических клеток. Особенности «микроинвазивной меланомы» суммированы ниже.

## **ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ИНВАЗИВНОЙ МЕЛАНОМЫ В ФАЗЕ РАДИАЛЬНОГО РОСТА. «МИКРОИНВАЗИВНАЯ МЕЛАНОМА» [10]**

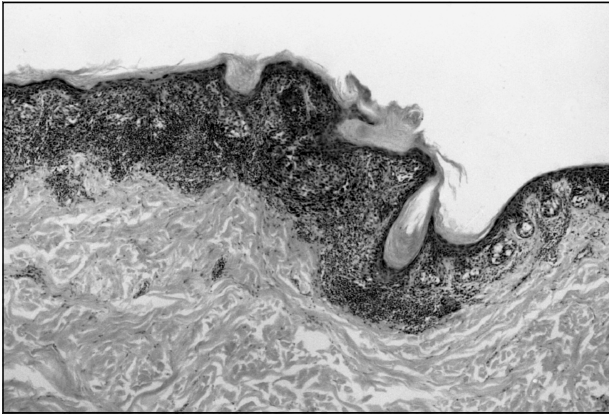
### **Гистологическая структура**

#### **Кератиноциты:**

- Ширина обычно больше 6 мм, многие могут быть величиной в 1 см.
- Асимметричные с отдельными фокусами неравномерного утолщения/удлиненные, акантогические выросты.
- В некоторых случаях гиперкератоз.

#### **Лимфоциты:**

- Плотная лентовидная лимфоцитарная инфильтрация в сосочковом слое дермы.



**Рис. 1. Злокачественная меланома в фазе радиального роста. Микроинвазивная меланома, II уровень инвазии по Clark. Густой лимфоидный инфильтрат в основании опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Лупа.**

- Лимфоциты могут образовывать розетки вокруг меланоцитарных клеток поражения в эпидермисе.

**Меланоцитарные клетки поражения:**

- Нечетко ограничены (отдельные клетки в периферических отделах образования).
- Меланоцитарные клетки располагаются выше базальной мембраны (педжетоидные клетки).
- Педжетоидные клетки распространяются в роговой слой эпидермиса.
- Отдельные клетки могут преобладать в педжетоидных фокусах.
- Пролиферация продолжается через соединительную (пограничную) зону.
- Гнезда значительно варьируют в размерах и форме.
- Слияние интраэпидермальных гнезд.
- Клетки в гнездах могут быть разобщены.
- Меланоцитарные клетки могут распространяться вдоль придатков кожи.

**Цитологические особенности**

- Однообразные по форме клетки.
- Цитоплазма обильна с пылевидным пигментом.
- Ядерная атипия от умеренной до сильной.
- Гиперхроматоз, анизокариоз, отчетливые ядрышки, митозы в меланоцитарных клетках или кератоцитах.
- Некрозы отдельных клеток.

**ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ ДЕРМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ИНВАЗИВНОЙ МЕЛАНОМЫ В ФАЗЕ РАДИАЛЬНОГО РОСТА. «МИКРОИНВАЗИВНАЯ МЕЛАНОМА» [10]**

**Гистологическая структура**

- Поверхностная бляшка, занимающая только часть сосочкового слоя дермы.
- Бляшка может быть шириной более 1 см и почти всегда тоньше 1 мм.
- Меланоцитарные клетки в дерме располагаются по одиночке и образуют гнезда.
- Дермальные гнезда не больше эпидермальных.
- Не отмечается явного преимущественного роста дермальных гнезд.

**Реактивные изменения**

- Плотная лентовидная инфильтрация лимфоци-

тами.

- Лимфоциты могут образовывать «розетки» вокруг меланоцитарных клеток.
- Отмечается частая регрессия поражения.

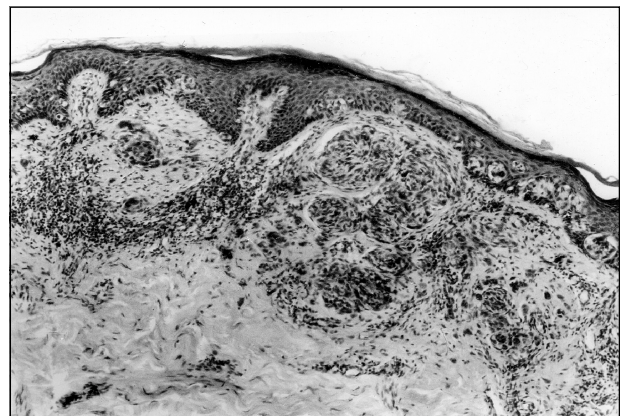
**Цитологические особенности**

- Одинаковые меланоцитарные клетки в эпидермисе и дерме.
- Митозы среди меланоцитарных клеток в дерме отсутствуют.

В этой стадии прогрессии злокачественной меланомы признаки атипии, характерные для большинства злокачественных новообразований, нечасты и выражены нерезко. Митозы присутствуют только в трети таких меланом.

Меланома в фазе радиального роста требует дифференциального диагноза с болезнью Педжета молочной железы или с экстрамаммарной формой этого заболевания, а также с педжетоидной плоскоклеточной карциномой. В таких случаях диагностическая проблема может быть легко разрешена с помощью иммуногистохимических методик: реакция на цитокератины и эпителиальный мембранный антиген будет положительной при раке, а на белок S-100 и НМВ-45 – при меланоме. Наиболее важно отличить раннюю фазу злокачественной меланомы от диспластического невуса (табл. 1).

Стадия радиального роста сменяется стадией вертикального роста, выражающейся в глубокой инвазии дермы и подлежащих тканей, образовании отчетливого опухолевого узла и сопровождающейся развитием отдаленных метастазов (рис.2). При микроскопическом исследовании поражения в этой стадии прогрессии необходимо не только точно установить диагноз, но и провести полное и правильное микростадирование. Диагноз в большинстве крупных опухолей относительно прост из-за наличия гистологических и цитологических признаков, по которым легко распознаются другие злокачественные новообразования: деструктивная инвазия окружающих тканей, некроз и изъязвление, высокая степень цитологической и ядерной атипии, частые митозы.



**Рис. 2. Злокачественная меланома в фазе вертикального роста. III уровень инвазии по Clark. Педжетоидные изменения в эпидермисе (правая часть рисунка). Лимфоидный инфильтрат редуцирован. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 50.**

**Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки диспластического невуса и меланомы в фазе радиального роста [10]**

Диспластический невус	Меланома в фазе радиального роста
Может быть менее 6 мм в диаметре, редко более 10 мм	Обычно больше 6 мм, часто много больше 10 мм
Довольно симметричен	Часто резко асимметрична
Однообразные, удлиненные акантотические выросты	Неравномерные утолщения эпидермиса с частым сглаживанием акантотических выростов
Отсутствуют изменения рогового слоя	Может быть гиперкератоз
Гнезда клеток преобладают над одиночными клетками в эпидермисе	Преобладают одиночные клетки в эпидермисе
Слабо выражено или отсутствует педжетоидное распространение меланотических клеток в эпидермисе	Обычно очевидно педжетоидное распространение в эпидермис вплоть до рогового слоя
Часто симметричное расположение вокруг зрелого дермального невуса	Если дермальный невус присутствует, более вероятно асимметричное расположение
Мелкоочаговая (клочковидная) лимфоцитарная инфильтрация в сосочковом слое дермы	Отчетливо выраженная лентовидная инфильтрация
Регрессия отсутствует	Регрессия обычна
Митозы в эпидермисе и дерме отсутствуют	Митозы в эпидермисе наблюдаются в трети случаев, митозы в дерме отсутствуют
Большинство клеток без признаков атипии	Большинство клеток атипичны
Рассеянные атипичные эпителиоидные клетки с пылевидным меланиновым пигментом, редкие ядрышки и анизокариоз («случайная атипия»)	Эпителиоидные клетки с пылевидным пигментом, преобладание ядрышек и анизокариоза («однообразная атипия»)
Клетки в дерме, если присутствуют, мельче, чем таковые в эпидермисе	Клетки в дерме и эпидермисе одинаковые
Меланотические клетки, расположенные в латеральном крае поражения, часто образуют гнезда	Аналогичные клетки часто одиночны и могут быть над базальной зоной

### **ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ В ФАЗЕ ВЕРТИКАЛЬНОГО РОСТА (ТУМОРОГЕННАЯ МЕЛАНОМА) [10]**

#### **Гистологическая структура:**

- Размеры опухоли колеблются от менее 1 мм до нескольких сантиметров (большинство меланом более 1 мм толщиной являются опухоленными).
- Сосуществование признаков фазы радиального роста определяется в 90% случаев.

#### **Кератиноциты:**

- Покрывающий меланому эпидермис часто сдавлен или изъязвлен, нередко над опухолью гиперкератоз.

#### **Образцы опухолевых клеток:**

- Одно или более гнезд клеток находятся в дерме.
- Гнезда в дерме больше, чем в эпидермисе.
- Сосочковый слой дермы заполнен опухолевыми клетками и расширен (уровень III).
- Ретикулярный слой дермы может быть инфильтрирован (уровень IV).
- Опухолевые гнезда сдавливают окружающие ткани.
- Клетки не становятся мельче по мере погружения в дерму, т.е. не наблюдается признаков «созревания».
- Пигмент неравномерно распределен в опухолевых клетках дермы.

#### **Реактивные изменения:**

- Лимфоцитарная инфильтрация часто редуцирована по сравнению с фазой радиального роста.
- Лимфоцитарная инфильтрация в основании

опухоли асимметрична.

#### **Цитологические особенности:**

- Клетки обычно менее пигментированы и более атипичны, чем в фазе радиального роста.
- Митозы обычно присутствуют.
- Меланомы с митозами среди опухолевых клеток в дерме являются опухоленными.

Важно подчеркнуть, что фаза вертикального роста, по-видимому, наступает из-за приобретения опухолевыми клетками новых, более агрессивных свойств, являясь проявлением прогрессии.

Специфическая черта меланомы по сравнению с другими злокачественными опухолями заключается в наличии в периферических отделах образования признаков фазы радиального роста, имеющих вид бляшки, и в содержании в цитоплазме неопластических клеток меланина. В случаях амеланотических поражений гнездовая структура и бифазный клеточный состав из веретеновидных и эпителиоидных клеток дает возможность заподозрить меланому. Кроме того, для меланомы в фазе вертикального роста и ее метастазов характерны крупные ядрышки и специфические округлые внутриядерные эозинофильные псевдовключения, представляющие собой инвагинацию в ядро цитоплазмы. Макроядрышки обычно присутствуют в большинстве опухолевых клеток, но внутриядерные включения менее часты.

Наиболее характерным для развитой меланомы является наличие крупных эпителиоидных и веретеновидных

клеток; гораздо более редко встречаются меланомы, держащие перстневидные или баллонообразные клетки.

При опросе 48 авторитетных патологоанатомов было получено 50 отличительных признаков для диагноза злокачественной меланомы. Наиболее часто упоминались следующие 5 критериев: цитологическая атипия, наличие меланоцитов на всех уровнях эпидермиса, выраженная митотическая активность или атипические митозы, отсутствие созревания меланоцитов в глубоких слоях дермы, воспалительная реакция в дерме [15].

Интересно, что эти черты приложимы, главным образом, для меланом в фазе вертикального роста.

### **НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ РАЗНОВИДНОСТИ МЕЛАНОМ**

#### **Поверхностно-распространяющаяся меланнома**

характеризуется наличием микроинвазии, или фазы радиального роста, *in situ* и состоит из крупных эпителиоидных неопластических меланоцитов и педжетоидным их расположением в эпидермисе. Это самый частый тип меланом, составляющий 80% этих новообразований.

**Злокачественное лентиго** – большое плоское, неправильных очертаний, асимметричное и неодинаково пигментированное поражение открытых частей кожи с увеличенным количеством цитологически атипичных меланоцитов в базальном слое эпидермиса.

**Злокачественная лентиго-меланнома** – к описанию предыдущего поражения добавляется наличие таких же клеток в дерме, т.е. микроскопические признаки инвазии.

**Акрально-лентигинозная меланнома** – микроинвазивное или неопухоловое поражение в фазе радиального роста *in situ*, состоящее из однородных, атипичных неопластических меланоцитов, локализующихся главным образом в базальном слое (или около него) в акральном эпидермисе. Она наиболее часто встречается на подошве, ладонной поверхности кисти, особенно большом пальце. Подногтевая меланнома, являющаяся разновидностью акрально-лентигинозной меланомы, чаще всего поражает большие пальцы кисти и стопы.

**Лентигинозная меланнома слизистых оболочек.** Хотя многие из этих опухолей целиком представлены фазой вертикального роста и должны таким образом относиться к узловой меланоме, однако многие из них содержат фокусы с радиальным, нетуморогенным, ростом, обычно с лентигинозной архитектурой и часто с наличием дендритических клеток, как в акральном-лентигинозных меланоммах.

Перечисленные разновидности меланом, характеризующиеся наличием радиальной фазы роста, не отличаются прогнозом заболевания, но они имеют эпидемиологические особенности. Например, возможность развития поверхностно-распространяющихся меланом на фоне невусов и у людей с наследственной предрасположенностью или возникновение злокачественного лентиго у лиц только белой расы и на участках кожи, подвергнутых инсоляции [6, 14].

**Узловая меланнома** – злокачественная опухоль из эпидермальных меланоцитов, развивающаяся в виде опухолевого узла в результате вертикального роста клеток без каких-либо признаков фазы радиального роста и, очевидно, возникающая *de novo* в нормальной коже. Прогноз при ней в среднем хуже, чем при других мела-

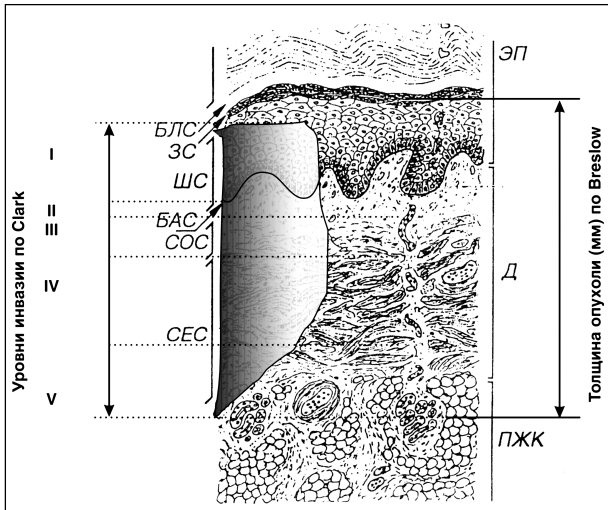
номах с выраженной фазой вертикального роста.

Как уже было сказано, меланнома в фазе вертикального роста приобретает характерные для этого типа опухоли отчетливые микроскопические черты злокачественного новообразования. Поэтому дифференциальная диагностика узловой меланомы с интрадермальным и сложным невусом не представляет значительных затруднений. В противоположность этому, веретенковидный и эпителиоидноклеточный невус (невус Spitz), часто представленный узловым образованием, может быть с трудом отличим от меланомы. При этом надо иметь в виду, что в узловой меланоме часто имеется более одного типа четко отличающихся друг от друга клеток без наличия переходных форм между ними. Обычно они складываются в гнезда и грозди без тенденции к дисконпексации и созреванию. С другой стороны, при невусе Spitz веретенковидные и эпителиоидные клетки имеют переходные черты между ними, представляя собой один тип клеток с наличием лишь чисто внешних отличий; они склонны располагаться по одиночке без образования комплексов и отмечается отчетливое созревание по мере погружения клеток в дерму. Конечно, при дифференциальном диагнозе рассматриваемых поражений надо учитывать цитологическую и ядерную атипию, наличие митозов и других признаков, характерных для злокачественных новообразований и не выраженных в доброкачественных опухолях.

Иногда возникает дифференциально-диагностическая проблема при отличии веретенковидной узловой меланомы от веретенковидного плоскоклеточного рака, атипичной фибросаркомы и других веретенковидных опухолей, включая лейомиосаркому. В конечном счете она может быть легко разрешена с помощью иммуногистохимического исследования (см. выше).

Крайне интересным и практически важным представляется вопрос о роли пигментных невусов в развитии злокачественной меланомы. В течение длительного времени бытовало широко распространенное мнение, что меланнома неизменно возникает из невуса. Однако специальное исследование, основывающееся на серийном гистологическом изучении большого (более 400) количества меланом, в большинстве случаев не обнаружило в них предсуществующих доброкачественных изменений, и был сделан вывод, что они возникают *de novo* [7]. Многочисленные другие авторы пришли к такому же заключению. Два типа невусов составляют исключение: некоторые меланомы возникают из врожденных меланокитарных невусов и семейные меланомы часто возникают из больших, неправильных очертаний родинок, названных «B-K moles». Однако меланомы такого происхождения составляют лишь очень небольшую часть опухолей этого типа [8]. Таким образом, происхождение меланом из невусов является скорее исключением, чем правилом. Предполагается, что такие случаи встречаются в 8–10% злокачественных меланом [7].

Предпринимались и продолжают предприниматься многочисленные исследования с целью определить морфологические и прогностические признаки клинического течения и исхода заболевания при злокачественной меланоме кожи. Эта задача просто решается при меланоме в фазе радиального роста: при ней наблюдается 100% выживаемость вне зависимости от тол-



**Рис. 3. Схема измерения толщины меланомы (заштрихованная область) по Breslow и уровня ее инвазии по Clark. ЭП – эпидермис, БАС – базальный слой, ШС – шиповатый слой, ЗС – зернистый слой, БЛС – блестящий слой, Д – дерма, СОС – сосочковый слой, СЕС – сетчатый слой, ПЖК – подкожная жировая клетчатка.**

щины и любых других факторов риска. В случаях меланомы в фазе вертикального роста требуется микростадирование опухоли, для чего были предложены различные морфологические критерии.

Широкое распространение получил предложенный в 1967 г. W.H. Clark способ подразделения меланом в зависимости от глубины их инвазии: I уровень – меланома, ограниченная эпидермисом без инвазии через базальную мембрану (меланома in situ), II уровень – меланома проникает в сосочковый слой дермы, но не заполняет его (рис. 3). Эти два уровня соответствуют меланоме в фазе радиального роста. Высказывается предположение, что при II уровне опухолевые клетки, хотя и инвазируют через базальную мембрану, но они только переживают в сосочковом слое дермы, а не пролиферируют здесь. III уровень представляет истинную опухоль, которая харак-

теризуется переходом в фазу вертикального роста, полностью заполняет и растягивает сосочковый слой дермы, образуя узел. IV уровень инвазии – распространение клеток опухоли между пучками коллагена в ретикулярном слое дермы. V уровень – инвазия в подкожную клетчатку. Во многих работах была показана полезность описанных уровней инвазии для оценки возможностей возникновения метастазов в региональные лимфатические узлы и выживаемости больных [1]. Однако в последнее время высказывается мнение, что уровень инвазии имеет клиническое значение только при меланоме, толщина которой равна или меньше 1 мм.

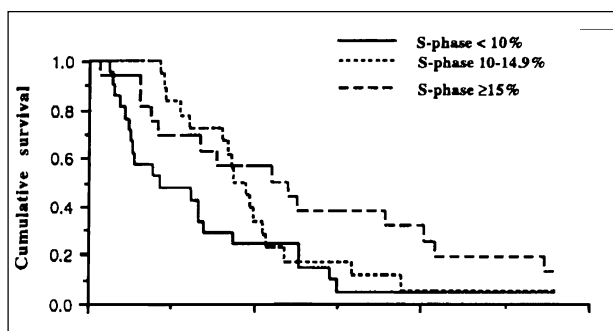
В 1970 г. А. Breslow [3] предложил в качестве критерия микростадирования меланомы толщину опухоли, измеряемую в гистологическом препарате с помощью окулярного микрометра (рис. 3) от зернистого слоя эпидермиса до наиболее глубокой точки инвазии. Он определил, что меланомы тоньше 0,76 мм редко дают метастазы и хороший прогноз при таких опухолях был установлен в ряде исследований. В частности, было показано, что 8-летняя выживаемость при меланоме тоньше 0,76 мм составляет 98%. Среди таких тонких меланом большинство находятся в фазе радиального роста, но, около 15% из них демонстрируют ранние признаки фазы вертикального роста и соответственно у 10% больных с такими меланомами наблюдаются регионарные метастазы [10].

Среди других независимых прогностических показателей рассматривается частота митозов и изъязвление опухоли (неблагоприятные признаки), а также такие признаки, как клеточный тип опухоли, изъязвление, инвазия сосудов и другие [1].

Для улучшения прогностических возможностей были разработаны многофакторные модели, в которых выживаемость больных меланомой оценивалась по совокупности нескольких факторов. В частности, W.H. Clark [5] с помощью регрессионного анализа определил значимость 6 независимых предсказательных факторов для 8-летней выживаемости больных меланомой I кли-

**Таблица 2. Значимость независимых прогностических факторов для 8-летней выживаемости больных меланомой кожи I клинической стадии**

Прогностический фактор	Выраженность фактора	Значимость фактора для выживаемости
Митотический индекс	0/мм <sup>2</sup>	11,69
	0,1–6,0/мм <sup>2</sup>	3,49
	>6,0/мм <sup>2</sup>	1,00
Инфильтрация опухоли лимфоцитами	Выраженная	11,31
	Не выраженная	3,5
	Отсутствует	1,00
Толщина опухоли	< 1,7 мм	4,04
	> 1,7 мм	1,00
Локализация опухоли	Конечности	3,8
	Туловище	1,00
Пол	Женский	2,92
	Мужской	1,00
Регрессия опухоли	Отсутствует	2,79
	Имеется	1,00



**Рис. 4. Выживаемость больных диссеминированной меланомой кожи в зависимости от доли клеток опухоли, находящихся в S-фазе [16].**

нической стадии в фазе вертикального роста (табл. 2).

На основании полученных данных составлены таблицы, дающие возможность оценить вероятность выживаемости конкретного больного в зависимости от выраженности прогностических факторов.

В последние годы изучены многочисленные признаки, отражающие различные уровни структурной и функциональной организации опухоли, направленные на поиск новых прогностических критериев при злокачественной меланоме (табл. 3). В качестве примера таких исследований можно привести изучение содержания ядерной ДНК в меланоме. В одной из работ [18] было показано, что больные с метастатической меланомой, которая характеризовалась высокой анеуплоидией, имели лучшую выживаемость, чем в случаях диплоид-

ных опухолей. Прогностическое значение показателей цитометрии ДНК в меланоме было подтверждено в других исследованиях [9, 19, 21]. Правда, в них говорится о неблагоприятном прогнозе при анеуплоидных опухолях. Была также продемонстрирована отчетливая зависимость выживаемости больных, получивших химиотерапевтическое лечение диссеминированной меланомы, от доли опухолевых клеток, находящихся в S-фазе митотического цикла [16] (рис. 4).

Несколько исследований было посвящено изучению роли иммуногистохимического определения p53 в предсказании клинического течения рассматриваемых нами опухолей. Так, в частности, было показано, что повышенная экспрессия p53 в меланоме сопровождается лучшей выживаемостью по сравнению с негативной экспрессией этого мутированного гена-супрессора (медиана выживаемости в первой группе больных была 152,4 мес против 55,7 мес во второй группе (рис. 5) [11]).

Аналогичные результаты получены другими авторами [12, 20]. Необходимо подчеркнуть, что эти данные находятся в противоречии со сведениями о прогностическом значении p53 при большинстве других новообразований (рак молочной железы, толстой кишки, легкого и др.), когда повышенная экспрессия этого маркера является свидетельством неблагоприятного исхода заболевания. Поэтому неудивительно, что и для меланом показано резкое снижение выживаемости больных при высокой экспрессии p53 [17, 22]. В кратком сообщении невозможно рассмотреть все в настоящее время изучаемые многочисленные прогностические маркеры при меланоме кожи.

**Таблица 3. Прогностические факторы при злокачественной меланоме кожи [13, с изменениями]**

Прогностические факторы	Связанные с опухолью		Связанные с организмом больного	Связанные с лечением
Существенные	Первичная меланомы Метастазы	Толщина опухоли Кожа Лимфатические узлы Распространение	Возраст Пол Локализация опухоли	Полнота иссечения
Дополнительные	Частота митозов Изъязвление Регрессия Уровень инвазии Инфильтрация опухоли лимфоцитами Фаза роста Клеточный тип Характер роста (экзофитный)			Диссекция лимфатических узлов Экцизия метастазов Химиотерапия Иммунотерапия Радиотерапия  Не доказано улучшение выживаемости
Новые и потенциально полезные	Ядрышковые организаторы Опухолевые гены-супрессоры (p53, p16) Пролиферативные маркеры (PCNA, Ki-67) Ангиогенез Адгезивные молекулы (ICAM-1, CD44) Ростовые факторы Сывороточный белок S100b Определение циркулирующих в крови клеток с помощью ПЦР обратной транскриптазы		Не используются в повседневной практике	Поливалентная вакцина  Генная терапия  Не доказано улучшение выживаемости

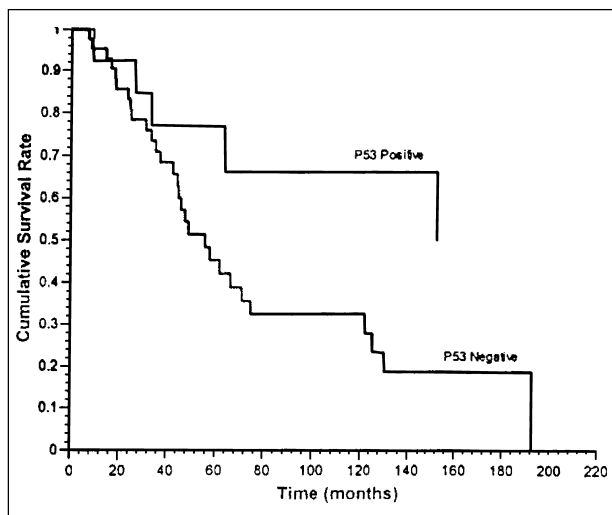


Рис. 5. Выживаемость больных меланомой при р53-протеин (р53p)-позитивных и р53p-негативных опухолях [11].

В самое последнее время авторы, проанализировав-

шие данные литературы о значении различных факторов для прогноза при меланоме кожи, пришли к выводу о том, что, кроме толщины опухоли, которая остается наиболее точным параметром, и таких организменных признаков, как возраст, локализация опухоли и пол больного ни один из многих потенциальных маркеров не получил исчерпывающих доказательств в возможности его практического использования для оценки клинического течения и исхода заболевания, особенно применительно к индивидуальному больному [10].

Интересно, что в новом предлагаемом варианте классификации меланомы по системе TNM при характеристике первичной опухоли учитывается только толщина опухоли (с градациями в 1, 2 и 4 мм) и наличие или отсутствие изъязвления без упоминания уровня инвазии [2].

Подводя итоги всему сказанному, следует заключить, что в настоящее время установлены четкие морфологические критерии двух фаз (радиальной и вертикальной) роста меланомы, резко отличающихся по исходу заболевания, но признаки микростадирования меланом все еще несовершенны, и в этом плане предстоит большая работа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер П.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Часть 2. Диагностика, клиника, прогноз заболевания. — СПб: Наука, 1996. — 274с.
2. Balch C.M., Buzaid A.C., Atkins M.B. et al. A new American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma // *Cancer (Philad.)*. — 2000. — Vol. 88. — P. 1484–1491.
3. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma // *Ann. Surg.* — 1970. — Vol. 172. — P. 902–908.
4. Buzaid A.C., Ross M.I., Balch C.M. et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1039–1051.
5. Clark W.H., Jr., Elder D.E., Guerry D.G., IV et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1989. — Vol. 81. — P. 1893–1904.
6. Clark W.H., Elder D.E., Van Horn M. The biologic form of malignant melanoma // *Hum. Pathol.* — 1986. — Vol. 17. — P. 443–450.
7. Clark W.H., Jr., From L., Bernardino E.A. et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin // *Cancer Res.* — 1969. — Vol. 29. — P. 705–726.
8. Clark W.H., Goldman L.I., Mastrangelo M.J. (Eds) *Human Malignant melanoma*. — New York a. o.: Grune and Strtion, 1979. — 509p.
9. Cohen C. Image cytometric analysis in pathology // *Hum. Pathol.* — 1996. — Vol. 27. — P. 482–493.
10. Elder D. E., Murphy G.F. *Melanocytic Tumors of the Skin. Atlas of Tumor Pathology — 3<sup>rd</sup> Series. — Fasc.2. — Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1991 — 216 p.*
11. Essner R., Kuo Ch.T., Wang H. et al. Prognostic implications of p53 overexpression in cutaneous melanoma from sun-exposed and nonexposed sites // *Cancer (Philad.)* — Vol. 82. — P. — 309–311.
12. Florenes V.A., Holm R., Fodstod O. Accumulation of p53 protein in human malignant melanoma: relationship to clinical outcome // *Melanoma Res.* — 1995. — Vol. 5. — P. 183–187.
13. Heenan P. J., Yu L.L., English D.R. *Cutaneous Malignant Melanoma // Prognostic Factors in Cancer/ Ed.M. K. Gospodarowicz. — 2<sup>nd</sup> edition. — New York a.o.: Wiley — Liss Inc, 2001. — P. 447–463.*
14. Holman C.D., Armstrong B.K. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1984. — Vol. 73. — P. 75–82.
15. Jones R.E. Questions to the editorial board and other authorities. What are your five most important histologic criteria for the diagnosis of malignant melanoma? // *Amer. J. Dermatopathol.* — 1984. — Vol. 6, Suppl. 1. — P. 337–340.
16. Karlsson M., Jungnelius U., Aamdal S. et al. Correlation of DNA ploidy and S-phase fraction with chemotherapeutic response and survival in a randomized study of disseminated malignant melanoma // *Jnt. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 65. — P. 1–5.
17. Loggini B., Rinaldi I., Pingitore R. et al. Immunohistochemical study of 49 cutaneous melanomas: p53, PCNA, Bcl-2 expression and multidrug resistance // *Tumori.* — 2001. — Vol. 87. — P. 179–186.
18. Muhonen T., Pyrhonen S., Laasonen A. et al. DNA aneuploidy and low S-phase fraction as favorable prognosis signs in metastatic melanoma // *Brit. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 64. — P. 749–752.
19. Renard N., Goldschmidt D., Decaestecker C. et al. Characterization of the nuclear deoxyribonucleic acid content and nuclear morphometry in 71 primary cutaneous melanomas // *Dermatology.* — 1997. — Vol. 194. — P. 318–324.
20. Sparrow L.E., English D.R., Heenan P.J. et al. Prognostic significance of p53 overexpression in thin melanomas // *Melanoma Res.* — 1995. — Vol. 5. — P. 387–392.
21. Talve L.A., Collan Y.U., Ekfors T.O. P90 exceeding rate as a prognostic factor in primary malignant melanoma of the skin. A DNA image cytometric study // *Ann. Quant. Cytol. Histol.* — 1997. — Vol. 19. — P. 393–403.
22. Vogt T., Zipperer K.H., Vogt A. et al. p53-protein and Ki-67 antigen expression are both reliable biomarkers of prognosis in thick stage I nodular melanomas of the skin // *Histopathology.* — 1997. — Vol. 30. — P. 57–63.