

МЕЛАНОМА: НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И ДИАГНОСТИКИ

Ахмедова А.А.¹, Шихлярова А.И.¹, Шейко Е.А.¹, Сустретов В.А.¹

¹ФБГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Меланома считается одной из наиболее агрессивных опухолей, отличается ранним течением и множественным метастазированием. Часто бывает невозможно предсказать течение опухолевого процесса, дать правильный прогноз на исход этого заболевания. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза меланомы, продолжают существовать трудности при диагностике, классификации, прогностических критериях оценки развития опухоли и выборе методов адекватного лечения. Многие вопросы, касающиеся меланомы кожи, продолжают оставаться неясными, недостаточно изученными, поэтому исследования данного вида опухоли среди ученых всего мира представляют большой научный и практический интерес. В представленной статье произведен анализ современной литературы, дана всесторонняя информация по современным представлениям по патофизиологии, эпидемиологии, клиническим признакам и методам диагностики меланомы.

Ключевые слова: меланома, патогенез, эпидемиология, клинические признаки, диагностика.

MELANOMA: SOME MODERN ASPECTS OF DEVELOPMENT AND DIAGNOSTICS

Akhmedova A.A.¹, Shikhlyarova A.I.¹, Sheiko E.A.¹, Sustretov V.A.¹

¹FGBU "Rostov Research Oncology Institute" Russia, Rostov-on-Don, e mail: rnioi@list.ru

Melanoma is considered as one of the most aggressive tumors, is characterized by early course and multiple metastasis. It is often impossible to predict the course of the tumor process, to give a correct prognosis for the outcome of the disease. Despite numerous studies devoted to the study of the pathogenesis of melanoma, there continue to be difficulties in diagnosing, classifying, prognostic criteria for evaluating tumor development and selecting methods for adequate treatment. Many issues related to skin melanoma continue to remain unclear, insufficiently studied, therefore research of this type of tumor, among scientists around the world, is of great scientific and practical interest. In the presented article the analysis of the modern literature has made, the comprehensive information on modern representations on pathophysiology, epidemiology, clinical signs and methods of diagnostics of a melanoma are given.

Keywords: Melanoma, pathogenesis, epidemiology, clinical signs, diagnostics.

Согласно данным МАИР в последнее время было зарегистрировано более 14,1 млн новых случаев злокачественных новообразований и около 8,2 млн смертей от них. В мире каждый седьмой смертельный случай – от рака, от этого заболевания умирает больше, чем от СПИДа, туберкулеза и малярии вместе взятых [12; 17; 34]. Ежегодно в мире заболеваемость кожи, среди которых меланома составляет 3-5%, продолжает расти [12; 17; 18; 38]. Меланома имеет агрессивное течение, средняя 5-летняя выживаемость 18% на поздних стадиях развития опухоли и 7,8 месяца составляет медиана продолжительности жизни. Считается, что развитие этой опухоли является главной причиной смерти больных с онкопатологией кожи [1; 4; 28]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости населения меланомой в мире составляет около 5%, этот показатель считается одним из самых высоких среди злокачественных новообразований всех локализаций [25; 34; 36; 40]. В Российской Федерации в структуре заболеваемости злокачественными опухолями, по данным Давыдова М.Е. и Аксель Е.М., составила 16%. Число случаев этого заболевания в последние пять лет

увеличилось с 3,18 до 3,95 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста составил 2%, а общий прирост заболеваемости 21,8%. При этом удельный вес больных с III-IV стадиями составил более 30%. Стандартизованный показатель смертности оказался равным 1,5 на 100 000 населения. Прирост смертности за период 2002-2012 гг. составил 14,7% [1-4].

Меланома кожи (МК) является злокачественной опухолью, имеющей нейроэктодермальное происхождение. МК развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Выделяют кожные формы меланомы, их более 90%, а также внекожные формы опухоли, к которым относят меланому глаза, слизистых, оболочек головного и спинного мозга. Для МК характерно раннее и множественное метастазирование, быстрое прогрессирование и низкая чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам [3; 5; 7; 13]. На сегодняшний день многие вопросы, касающиеся этиологии меланомы, до сих пор не разработаны полностью [16]. Известно, что *Sy*-родственный ген *HMg-Box 10 (SOX10)* является ядерным транскрипционным фактором, который играет важную роль в дифференцировке меланоцитарных клеток. Было показано, что он является чувствительным маркером меланомы, включая веретенообразные и десмопластические подтипы. Авторы произвели оценку частоту экспрессии этого гена в меланоме, карциноме, доброкачественных новообразованиях и неопухолевых тканях с рутинной иммуногистохимией для *SOX10*. Результаты показали: первичная меланома включала 49 эпителиоидных, 19 веретенообразных клеток, 22 десмопластических и 19 смешанных веретенновидных клеток. Все первичные меланомы (за исключением 8 десмопластических и 11 метастатических меланом) были *SOX10*-позитивными. Чувствительность и специфичность для *SOX10* в диагностике меланомы составляют 1,0 и 0,93 соответственно. Положительные и отрицательные прогностические значения составляют 0,87 и 1,0 соответственно. Авторы сделали вывод, что *SOX10* является чувствительным специфическим маркером для меланомы [26].

В свете представлений молекулярно-генетической теории в основе злокачественного роста лежат повреждения на уровне генотипа нормальной клетки. Эти нарушения могут носить как генетический (на уровне мутации генов, хромосомных aberrаций, изменения количества генов или целостности хромосом), так и эпигенетический, обменный характер (например, сбои в ферментной системе ДНК) [2; 33]. Согласно литературным данным, возникновение меланомы кожи обусловлено активацией гена *ERK*, вследствие проявления патологического усиления каскада *MAP*-киназ, что в свою очередь обусловлено мутацией гена *BRAF*, который кодирует протеинкиназу *B-Raf* [3; 35]. Онкоген *BRAF* кодирует молекулу, участвующую в передаче пролиферативного сигнала с мембранных

тирозинкиназных рецепторов к ядру. Семейство киназ RAF представлено несколькими генами, однако неслучайные опухоль-ассоциированные повреждения установлены только для BRAF. В то время как нормальный BRAF активируется только в случае поступления сигнала от расположенного выше белка семейства RAS, повреждения гена BRAF приводят к автономной активации этой серинтреониновой киназы. В результате BRAF безостановочно передаёт стимулы к киназам MEK и MAPK, которые играют ключевую роль в запуске процессов клеточного деления. Имелись противоречивые данные о распространенности и клинико-патологических характеристиках мутаций BRAF и NRAS. Для решения этой проблемы использован метаанализ оценки частот мутаций BRAF и NRAS, а также изучена связь между этими мутациями и клинико-патологическими параметрами кожной меланомы. Данные исследований учитывали период между 1989 и 2010 годами. Мутации BRAF и NRAS были зарегистрированы в 36 и 31 исследованиях с участием 2521 и 1972 пациентов, соответственно. Эффекты оценки результата рассчитывались с помощью коэффициентов шансов (OR). Мутации BRAF и NRAS определялись в 41% и 18% кожных меланом соответственно. Авторы сделали выводы, что эти мутации были связаны с гистологическим подтипом опухоли, но не с возрастом и полом заболевших. Мутация BRAF чаще всего обнаруживалась у пациентов с поверхностной меланомой (OR = 2,021; P < 0,001) и при меланоме кожи, возникающих без облучения солнцем (OR = 2,043; P = 0,001). Напротив, мутация NRAS часто проявлялась у пациентов с узловой меланомой (OR = 1,894; P < 0,001) и при меланоме, возникающих при хроническом солнечном облучении кожи (OR = 1,887; P = 0,018). Этот объединенный анализ показывает, что случаи мутаций BRAF и NRAS в кожных меланоме различаются в зависимости от гистологического типа и местоположения опухоли, а также зависят от степени воздействия солнца [22]. Известно, что онкоген KIT представляет собой мембранный тирозинкиназный рецептор, играющий существенную роль в дифференцировке клеток меланоцитарного ряда. Мутации гена KIT наблюдаются примерно в 15% исключительно редких разновидностей меланом – опухолей слизистых покровов и переходных зон эпителия [8].

Риск развития МК может быть обусловлен различными факторами. Авторы обычно их называют факторами риска и подразделяют на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные) [2; 27; 38; 39]. Эти факторы могут влиять на развитие МК как изолированно, так и комбинированно [24; 27].

Ученые определяют, что ультрафиолетовое излучение (УФИ), ионизирующая радиация, электромагнитное излучение, флюоресцентное освещение и хроническая травматизация кожи являются основными внешне-средовыми экзогенными этиологическими факторами, приводящими к развитию рака кожи, включая и МК [29; 31; 32]. Связь между

УФИ и злокачественными опухолями кожи хорошо известна. УФИ обладает прямым повреждающим действием на геном клетки, способно вызывать образование активированных молекул кислорода, включая перекись водорода, гидроксильные радикалы, супероксидный радикал, синглетный кислород, передоксидные радикалы, что также может приводить к повреждению ДНК и других клеточных и субклеточных структур. УФ-излучение обладает прямой ДНК-повреждающей активностью – оно вызывает ковалентные сшивки расположенных по соседству пар тиминов или цитозинов (пиримидиновые димеры), что в конечном счёте приводит к заменам нуклеотидов – мутациям, воздействует на генетический аппарат клетки преимущественно опосредованно, через продукцию свободных радикалов, которые, в свою очередь, вызывают целый спектр повреждений ДНК. Представленная схема является весьма упрощённой [21; 27]. Ультрафиолетовое облучение, несомненно, играет определенную роль в развитии МК, но его участие не так ясно, как для других раковых заболеваний кожи, таких как плоскоклеточный рак. По-видимому, больше рисков связано с прерывистым (рекреационным), чем с профессиональным (продолжительным) пребыванием на солнце [29]. Таким образом, авторы делают вывод, что для развития МК наиболее опасным в настоящее время считается двухнедельный отпуск с интенсивным воздействием солнца на кожу. В последние годы во многих литературных источниках, можно найти информацию о том, что УФИ может отрицательно повлиять на иммунную систему кожи и привести к общему подавлению иммунитета, заблокировать естественную противоопухолевую защиту [21; 26]. Тем не менее особенности клинического течения меланомы кожи, включающие случаи спонтанной регрессии опухоли и развитие аутоиммунных паранеопластических синдромов (аутоиммунный тиреоидит, витилигоподобная депигментация и т.д.), а также многочисленные факты выявления у пациентов меланомаспецифических иммунных реакций (клеточного и гуморального типа) свидетельствуют о важной роли иммунных механизмов в патогенезе этого заболевания.

В литературе описано [21], что УФИ приводит к сокращению числа дендритных клеток кожи (клеток Лангерганса) в эпидермисе, что нарушает процесс представления антигенов. В своей работе Schwarz T. указывает, что кератоциты начинают освобождать ряд цитокинов: ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ-10, что может привести к активации супрессорных Т-лимфоцитов [32]. В иммуносупрессию вовлекаются также клетки эндотелия, тучные клетки, фибробласты. Sarchio SN подчеркивает, что для возникновения меланомы кожи большое значение имеет суммарное время и площадь воздействия УФИ на кожу, а также с какого возраста человек начал получать такое облучение [30; 31]. Следует обратить внимание на факт, что МК может возникать на защищенных от УФИ участках кожи, это предполагает

влияние и других этиологических факторов на возможное образование и развитие МК [21; 23; 30].

Универсальным фактором канцерогенеза многих опухолей, включая меланому, является ионизирующая радиация, которая обладает выраженными мутагенными свойствами [16]. Есть данные, что различные виды электромагнитного излучения оказывают неблагоприятное воздействие на различные системы организма человека, отмечен высокий риск развития меланомы среди работников электронной промышленности [2; 16]. В специально проведенном исследовании J. Elwood [32] установил статистически достоверное увеличение риска развития меланомы кожи у лиц, которые продолжительный срок работали в помещениях с флюоресцентным освещением.

Еще одним значимым фактором развития опухолей кожи является травматизация неизменной кожи. Существуют единичные наблюдения развития меланомы в послеоперационных рубцах и хронических язвах кожи. Тем не менее в литературе [2; 3; 17] упоминается факт, что у чернокожих африканцев, не использующих обувь, меланома встречается чаще на подошвенной поверхности стоп, чем на коже других частей тела; возможно, это связано с хроническими повреждениями кожи данной области. Более значительным фактором риска развития меланомы признается травматизация невусов. Опасность развития МК представляет как многократное, так и однократное повреждение невуса, что имеет практически эквивалентное значение [2; 17; 39]. Авторы получили четкие указания, что на месте травмирования пигментного невуса впоследствии развилась меланома, так, из 976 больных с МК у 563 (57,7%) первоначально на этом месте невус был травмирован. По сборным данным [2; 3; 13], частота выявления этого фактора составляет 30–88%. Травматизация невуса запускает пусковой механизм развития меланомы [3; 7].

Важное значение для формирования МК имеют также химические факторы риска, контакт с бензолом, поливинилхлоридом, пластмассами, пестицидами и радиоактивными материалами и др. [2; 3; 7].

Из биологических факторов риска возникновения меланомы кожи наибольшее значение имеют вирусные и бактериальные инфекции, кожные заболевания, особенности и рацион питания, прием лекарственных препаратов.

Эндогенные факторы условно подразделяются на две группы. В одну из них входят некоторые особенности биологии организма, в другую группу - патологические изменения кожи [2]. Установлено, что уровень пигментации организма человека является одним из важных факторов риска развития меланомы [5; 7]. Чем ниже этот уровень, тем чаще возникает опухоль. Выделяют светлый фенотип, к которому относятся лица со светлыми волосами, белым цветом кожи, голубыми или светлыми глазами. У таких людей, возможность

развития МК более чем в 2 раза выше, чем у остальных. Признаком нарушения уровня пигментации кожи является наличие большого числа веснушек, что обусловлено скоплением пролиферирующих меланоцитов в базальном слое эпидермиса и эпителии наружных отделов волосяных фолликулов. У таких лиц отмечается высокий процент развития МК. Наблюдения показали также наличие высокой частоты развития меланомы кожи в отдельных семьях, где наблюдается моногенное наследование фатальной предрасположенности к меланоме. Около 30% «меланомных» семей имеют врождённый дефект в гене CDKN2A. У меньшей части семей выявлена мутация в гене CDK4. Однако как минимум 50% случаев выраженной семейной агрегации меланомы не могут быть объяснены известными генетическими повреждениями; следует ожидать, что в недалёком будущем применение методов массивного параллельного секвенирования позволит идентифицировать новые гены наследственной меланомы. По данным различных авторов, частота встречаемости семейной меланомы колеблется в широких пределах: от 0,4% до 12,5%. Есть данные литературы, что наследственная меланомы связана с диспластическим невусным синдромом, присутствующим в семье [9; 11; 16]. Повышает риск развития злокачественных опухолей наличие у людей иммунных нарушений [3; 8]. В работе DePrey и соавт. [14] также подчеркивается высокая вероятность возникновения злокачественных опухолей, в том числе и МК у пациентов, получающих иммуносупрессорную терапию после трансплантации органов. Установлен факт более частого возникновения опухолей кожи, например саркомы Капоши (опухоль кожи) и некоторых лимфопролиферативных заболеваний, у лиц с ВИЧ-синдромом, а также у людей, перенесших операции по трансплантированию органов и вынужденных жить в условиях искусственно создаваемой лекарственной иммунодепрессии. Поэтому нельзя исключить, что иммунодефицитные состояния у людей могут увеличивать риск развития опухолевых заболеваний, в том числе и меланомы кожи [13; 23; 26; 27]. За последние десятилетия заболеваемость МК и смертность от нее увеличились также среди лиц пожилого возраста. Авторы [30] делают вывод, что пожилые пациенты с меланомой имеют худший результат, потому что они не получают такого же лечения, как их младшие коллеги, поскольку имеют связанные с возрастом изменения иммунитета и то, как они могут влиять на ответ меланомы [30].

Не вызывает сомнения значение гормонального фактора в этиологии меланомы. Имеется биологическое обоснование возможности влияния гормонов и репродуктивных факторов на частоту возникновения меланомы [18; 19]. Возможность влияния эстрогена как на число меланоцитов, так и содержание внутриклеточного и внеклеточного меланина было показана в экспериментах на животных. Эстрогенорецепторы были обнаружены в клетках человеческой меланомы. Хорошо известен факт, что при использовании у женщин эстрогена

с целью контрацепции или для уменьшения менопаузальных симптомов иногда возникает гиперпигментация кожи, степень такой гиперпигментации ассоциирована с длительностью применения этого гормона. В процессе меланогенеза, кроме эстрогенов, участвуют и мужские половые гормоны – андрогены. Поэтому когда уровень половых гормонов невысок, до начала полового созревания, в препубертатном периоде, меланомы кожи развиваются крайне редко. Существует высокая коррелятивная связь между периодами гормонального расцвета человека и высокого уровня заболеваемости меланомой. Показано, что риск развития меланомы у женщин снижается после двусторонней овариэктомии. В процессе меланогенеза также активную роль играет меланостимулирующий гормон (МСГ). Отмечено снижение секреции МСГ с увеличением возраста человека. Возможно, снижение секреции этого гормона обуславливает уменьшение частоты встречаемости меланомы кожи у лиц после 50 лет. Беременность активизирует процессы меланогенеза, поэтому ей отводится наибольшая роль из репродуктивных факторов риска развития меланомы. Считается, что беременность способна простимулировать малигнизацию существующих невусов. По литературным данным [2; 3; 5; 11], у 4% женщин, больных первичной меланомой кожи, на фоне предшествующих пигментных невусов, опухоли возникли в течение 9-месячного срока беременности. Также значительно повышается риск развития меланомы кожи после рождения первого ребенка в возрасте старше 31 года или рождения «крупных плодов» [2].

Предмеланомные заболевания кожи также играют большое значение. Пигментная ксеродерма кожи (*xeroderma pigmentosum*) – это редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит неспособность ДНК восстанавливать повреждения, причиненные УФ-излучением. Частота этого заболевания 1:250 000. Пигментная ксеродерма, или злокачественный эфелидоз, представляет собой наследственный, рецессивно передающийся фотодерматоз. Заболевание выражается в наличии множественных пигментных пятен кожи, возникающих вскоре после рождения преимущественно на открытых частях тела. Очень часто к периоду полового созревания у пациентов уже возникают множественные синхронные и метакронные злокачественные опухоли кожи, в том числе и меланомы. Заболевание развивается в результате дефекта репарации ДНК, отличается повышенной светочувствительностью и характеризуется рецессивным типом наследования. Пигментная ксеродерма представляет собой большой риск возникновения меланомы кожи. Таким образом, пигментную ксеродерму можно рассматривать как облигатный предрак для меланомы кожи, поскольку только незначительное число пациентов с этим заболеванием достигают зрелого возраста. Меланотическое пятно (или веснушка) Хатчинсона (синонимы: ограниченный предраковый меланоз, *melanosis praemaligna*, *lentigo** maligna*, старческое лентиго) впервые описал J. Hutchinson в 1890 г. В отечественной литературе это заболевание принято

называть меланозом Дюбрейля. Меланоз Дюбрейля описывается в литературе под названием лентиго, старческое лентиго, а также меланотическая веснушка Хатчинсона. Клинически заболевание представляет собой своеобразные участки пигментации кожи у людей среднего и пожилого возраста. Гораздо чаще меланоз Дюбрейля локализуется на коже лица, но может встречаться и в других анатомических областях тела. Его кардинальными признаками являются неравномерность окраски (пигментации) пятна и неровность его краев по типу географической карты. Такое пигментное образование с возрастом может достигать весьма значительных размеров - до 5 и даже 10 см в диаметре. Гистологически данное поражение близко к пограничному невусу. Меланоз Дюбрейля аналогично с пигментной ксеродермой можно рассматривать как облигатный предрак. Однако в отличие от ксеродермы практически все опухоли, возникающие на фоне меланоза Дюбрейля, являются меланомами. Изучены признаки возникновения и развития меланомы в пределах дисплатического невуса. Авторы считают, что для трансформации в злокачественную меланому наиболее опасны дисплатические невусы, формирующие полный В-К mole синдром [3; 11].

Таким образом, МК может развиваться как на неизменной коже, так и на фоне предмеланомных ее заболеваний, в частности предсуществующего невуса. Выделяют следующие признаки злокачественной трансформации пигментных образований кожи [20] (метод ABCDE):

A (asymmetry) – асимметрическая форма образования;

B (borders) – неправильные, нечеткие границы;

C (color) – разнородная окраска;

D (diameter) - диаметр образования, превышающий 6 мм;

E (evolution) – изменения, происходящие в пигментном образовании.

Непростой проблемой является первичная диагностика пигментных опухолей кожи, и их клинические проявления доминируют в дифференциальной диагностике этих опухолей. Для правильного первичного диагноза меланомы некоторые авторы [3; 24] рекомендуют в первую очередь получить данные анамнеза больного с последующим макроскопическим и микроскопическим изучением новообразования.

Давность заболевания, объективные и субъективные симптомы, их динамику, фоновые процессы, а также наследственные и семейные признаки можно выявить в результате опроса. Очень важны такие данные анамнеза, как возраст. Так, у детей МК выявляются крайне редко, а в пубертатном возрасте заболеваемость ее резко возрастает. У женщин климактерического периода и при наличии беременности отмечается увеличение заболеваемости МК, что подтверждается сведениями о гормональной зависимости меланоцитарных опухолей [10].

Дифференциальная диагностика между МК и целым рядом пигментных образований кожи проводится при макроскопическом исследовании. Дерматоскопия может выявить характерные для МК признаки: неравномерная окраска пигментного пятна (его различные цветовые комбинации, варьирующие от черного, коричневого, серого, синего до розового и белого цвета); края пятна неровные с зубцами и выступами; наличие элементов воспаления и инфильтраций; поверхность опухоли шероховатая, неравномерная, пластинчатая, присутствуют корки, есть очаговые изъязвления [9; 15]. Был предложен упрощенный алгоритм дерматоскопической оценки меланомы. Авторы выделили три основных признака, отличающих меланому от других пигментных образований кожи: 1. Дерматоскопическая асимметрия пигментации и строения. 2. Атипичная пигментная сеть. 3. Бело-голубые структуры. Проведенный авторами статистический анализ показал, что наличие любых двух признаков указывает на высокий риск меланомы [9; 20].

По клиническим проявлениям МК подразделяются на плоские (бляшковидные) и узловатые (экзофитные). Опухоли, имеющие плоскую форму с пестрой окраской и ровным краем, часто со светлыми беспигментными участками. Эти МК определяются как более благоприятные, для них характерен медленный рост и позднее метастазирование. Узловые меланомы чаще всего имеют гладкую или изъязвленную и наркотизированную поверхность. По оценке агрессивности инфильтративного роста первичного очага и быстроты метастазирования эти формы МК отличаются наибольшей злокачественностью. Сроки клинического проявления метастазирования этой формы меланомы от момента ее возникновения составляет 2-3 года [2; 3; 15]. В 20% случаев, при клинико-морфологических сопоставлениях, диагноз МК продолжает оставаться ошибочным. Авторы связывают этот факт с многообразием вариантов пигментообразующих меланоцитарных опухолей кожи, а также с различными опухолями кожи немеланоцитарного генеза [7; 15; 22]. Все более широко используют современные молекулярно-генетические методы обследования пациентов с подозрением на МК [6; 22; 37], для уточнения диагноза рядом автором предлагаются тесты по определению специфических биомаркеров меланомы MelanA\MART-1, HMB45, а также KBA62 и PNL2 [8].

Гистологический метод исследования продолжает оставаться одним из основополагающих диагностических тестов в постановке клинического диагноза МК. При гистологическом исследовании МК необходимо указывать на гистологический вариант строения, клеточный тип, уровень инвазии по Кларку, а также указать максимальную толщину опухоли в мм по Бреслоу, определение митотического индекса, наличие транзиторных или сателлитных метастазов, оценку области краевой резекции на наличие опухолевых клеток [2; 20; 22].

- Гистологический тип МК: поверхностно распространяющаяся, лентиго-меланома, узловая и акральная.
- Клеточный тип МК: эпителиоидно-клеточная, веретеночлеточная, невоклеточная (мелкоклеточная) и смешанная.
- Уровень инфильтративного роста по Кларку: I уровень - эпидермис, II уровень - сосочковый слой дермы, III уровень – ретикулярный слой дермы, IV уровень – потовые железы, V уровень - жировая клетчатка; чем глубже инфильтрация тканей злокачественными меланоцитами, тем хуже прогноз.
 - Толщина опухоли по Бреслоу (благоприятный вариант 0,76 мм).
 - Изъязвления.
 - Выраженность пигментации.
 - Митозы, в том числе патологические.
 - Ангиоматоз.
 - Фоновые процессы.
 - Выраженность реактивного инфильтрата.

Для уточнения диагноза используют также: магнитно-ядерный резонанс, компьютерную томографию, сцинтиграфию с изотопом фосфора, методы радионуклидного обследования для обнаружения метастазов в лимфатические узлы и др. органы. Для установления метастазов в печень проводят изучение ЛДГ. В качестве стандартного метода диагностики микрометастатического поражения региональных лимфоузлов используется метод биопсии «сторожевого» лимфоузла. Этот метод позволяет выявлять микрометастазы МК в клинически неизменных региональных лимфатических узлах и отказаться от выполнения профилактических лимфодиссекций, нарушающих естественную циркуляцию лимфы [2; 5; 7; 12; 15; 19; 20; 38].

Таким образом, в настоящее время не существует надежных способов профилактики и диагностики меланомы. Многие вопросы, касающиеся МК, продолжают оставаться неясными, недостаточно изученными, поэтому исследования этой опухоли представляют большой научный и практический интерес. Вероятно, сократить смертность от меланомы поможет разработка новых современных методов ее раннего выявления и средств противоопухолевого воздействия.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М.: Издательская группа РОИЦ, 2014. – 226 с.

2. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Практическая онкология. - 2001. – Т. 8. - С. 4-11.
3. Меланома / под ред. У. Шавран; пер. с англ.; под ред. Л.В.Демидова. – М.: Гранат, 2015. – 240 с.
4. Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпенков А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сибирский онкологический журнал. - 2015. - № 5. - С. 95-101.
5. Романова О.А. Ранняя диагностика и профилактика меланомы. - М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 96 с.
6. Франциянц Е.М., Позднякова В.В., Курышова М.И., Ильченко Г.В. Некоторые молекулярно-биологические аспекты патогенеза меланомы кожи // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-2. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20062> (дата обращения: 30.09.2017).
7. Червонная Л.В. Пигментные опухоли кожи. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 224 с.
8. Aysheva S.N., Iyevleva A.G., Efimova N.V. et al. KIT mutations in Russian patients with mucosal melanoma // Melanoma Res. – 2011. – Vol. 21. – P. 555-559.
9. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // J. Clin. oncol. – 2009. - Vol. 27. – P. 6199-06.
10. Balch C.M., Gershenwald J.F., Soong S.L., Thompson J.F. Update on the melanoma staging system the importance of sensal node stanging and primary tumor mitotic rate // J. Surg. Oncol. - 2011. - Vol. 104. - P. 379-385.
11. Busam K.J., Mujumdar U., Hummer A.J. et al. Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors // Am. J. Sung. Pathol. - 2004. – Vol. 28 (11). – P. 1518–1525.
12. Cancer Incidence in Five Continents / Ed. By D. Forman, F.Bray, D.H. Brewster et al. // J. Ferlay Lion: IARC. - 2013. - Vol. X. - URL: https://www.iars.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/C15volX_Full/pdf.
13. Coit D.G., Thompson J.A., Andtbacka R. et al. Melanoma, version 4.2014. // J. Natl. Compr. Cancer Network. - 2014. - Vol. 12 (5). - P. 621–629.
14. DePry J.L., Reed K.B., Cook – Norris R.H., Brewer J.D. Iatrogenic immunosupressin and cutaneous malignancy // Clin. Dermatol. - 2011. - Vol. 29. - P. 602-613.
15. Ellis M.S., Weerrasinghe R., Corless C. Sentinel lumph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes // Am. J. Surg. - 2010. - Vol. 199 (5). - P. 633-668.
16. Garbe C., Leiter U. Melanoma epidemiology and trends // Clin Dermat. - 2009. - Vol. 27. – P. 3-9.

17. Global cancer Facts7 Figures. 3rd Edition is a publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia. - URL: <https://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf>.
18. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Eng. J. Med.* - 2010. - Vol. 363 (8). - P. 771-723.
19. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* - 2011. - Vol. 61 (20). - P. 69-90.
20. Jones R.E. Questions to the editorial boards and other authorities. What are your five most important histologic criteria for the diagnosis of malignant melanoma // *Amer. J. Dermatopathol.* - 1984. - Vol. 73. - P. 75-82.
21. Kanavy H.E., Gerstenblith M.R. Ultraviolet radiation and melanoma // *Semin. Cutan. Med. Surg.* - 2011. - Vol. 30. - P. 222-228.
22. Lee J.H., Choi J.W., Kim Y.S. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma : a meta – analysis // *Br. J. Dermatol.* - 2011. – Vol. 164 (4). – P. 776-784.
23. Lucy L. Chen B.A. Natalia Jaimes et al. Desmoplastic melanoma: A review // *Am. Acad. Dermatol.* – 2013. - Vol. 68 (5). – P. 825-833.
24. Madronio C.M. Melanoma Pattern of care study New South Walles. - Sydney: The University of Sydney, 2016. – 95 p.
25. Mayer J.E., Swetter S.M., Fu T., Geller A.C. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007–2013) and future directions: Part II. Screening, education, and future directions // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2014. - Vol. 71 (4). - P. 611-621.
26. Mohamed A., Gonzales R.S., Lawson D., Wang J. SOX10 Expression in Malignant Melanoma, Carcinoma, and Normal Tissues // *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol.* – 2013. – Vol. 21 (6). – P. 506-510.
27. Murali R., Shaw H.M., Lai K. et al. Prognostic factors in cutaneous desmoplastics melanoma: a study of 252 patients // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116 (17). – P. 4130–4138.
28. National Healthcare Quality Report, 2013. - URL: <http://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/2013nhqr.pdf>.
29. Pierard G.E., Hermanns-Le T., Dewalque L. et al. In vivo skin fluorescence imaging in young Caucasian aboults with early malignant melanomas // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* - 2014. - V. 4. - P. 225-230.
30. Russo A.E., Ferrau F., Antonelli G. Malignant melanoma in elderly patients: biological, surgical and medical issues // *Expert Rev. Anticancer Ther.* - 2015. - Vol. 15 (1). - P. 101–108.

31. Sarchio S.N., Kok L.F., OSullivan C. Dermal mast cells affect the development of sunlight – induced skin tumours // *Exp. Dermatol.* - 2012. - Vol. 21. - P. 241-248.
32. Schwarz T. Mechanisms of UV-induced immunosuppression // *Keio J. Med.* - 2005. - Vol. 54. - P. 165-171.
33. Shanesmith Rebecca P., Smart Chandra, Cassarino David S. Tissue Microarray Analysis of Ezrin, KBA.62, CD166, Nestin, and p- Akt in Melanoma Versus Banal and Atypical Nevi, and Nonmelanocytic Lesions // *Am. J. Dermatopathol.* – 2011. - Vol. 33 (7). – P. 663-668.
34. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* - 2012. - Vol. 62. – P. 10-29.
35. Smithers B.M., Hughes M.C., Beesley V.L. et al. Prospective study of patterns of surgical management in adults with primary cutaneous melanoma at high risk of spread, in Queensland, Australia // *J. Surg. Oncol.* - 2015. - Vol. 112 (4). - P. 359–65.
36. Sondak V.K., Glass L.F., Geller A. Risk stratified screening for detection of melanoma // *JAMA Network.* - 2015. - Vol. 313 (6). - P. 616–624.
37. Uzdensky A., Demyanenko S., Bibov, Kit O. et al. Expression of proteins involved in epigenetic regulation in human cutaneous melanoma and peritumoral skin // *Tumor Biology.* - 2014. - N. 35, № 8. - P. 8225-8233.
38. Vuong K., McGeechan K., Armstrong B.K., Cust A.E. Risk prediction models for incident primary Cutaneous melanoma: a systematic review // *JAMA Dermatol.* - 2014. - Vol. 150 (4). - P. 434–444.
39. Watts C.G., Dieng M., Morton R.L. et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review // *Br. J. Dermatol.* - 2015. - Vol. 172 (1). - P. 33–47.
40. Wu X.C., Eide M.J., King J. et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006 // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2011. - Vol. 65. – P. 26-37.