

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ПРЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

С. В. Козлов — ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, профессор, доктор медицинских наук; **Е. Ю. Неретин** — ГБОУ ВПО Самарский ГМУ Минздрава России, заочный аспирант кафедры онкологии, ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, врач-онколог консультативно-поликлинического отдела.

COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS OF PREINVASIVE MELANOMA DIAGNOSTICS

S. V. Kozlov — Samara State Medical University, Head of Department of Oncology, Professor, Doctor of Medical Science; **E. Yu. Neretin** — Samara State Medical University, Department of Oncology, Post-graduate.

Дата поступления — 30.11.2012 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2013 г.

Козлов С. В., Неретин Е. Ю. Сравнительный анализ методов преинвазивной диагностики меланомы кожи // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 1. С. 88–91.

Цель: определить и сравнить методы преинвазивной диагностики меланомы кожи, включая флуоресцентную диагностику, дерматоскопию, радиотермометрию. **Материал и методы.** Использовались дерматоскоп фирмы Heine Delta 20, аппарат радиотермометрии РТМ-01-РЭС, прибор флуоресцентной диагностики «Спектр-Кластер». **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о возможности раннего выявления меланомы кожи с помощью метода дерматоскопии, метод радиотермометрии может применяться для скринингового исследования, флуоресцентная диагностика эффективна для дифференциальной диагностики меланомы кожи и меланоцитарных невусов. **Заключение.** Сделаны выводы о необходимости комплексного подхода в диагностике меланомы кожи в зависимости от различной клинической ситуации.

Ключевые слова: меланома кожи, радиотермометрия, дерматоскопия, флуоресцентная диагностика.

Kozlov S. V., Neretin E. Y. Comparative analysis of methods of preinvasive melanoma diagnostics // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013. Vol. 9, № 1. P. 88–91.

The article discusses one of the problems of oncology — skin melanoma. *The research objective* is to study and to compare diagnostic methods of preinvasive melanoma including fluorescence diagnosis, dermatoscopy and microwave radiometry. *Materials and Methods:* The survey has used dermatoscope of Heine Delta 20 Company, the unit RTM-01-RES and the instrument of fluorescent diagnostics «Spectrum-Cluster.» The *results* suggest the possibility of early detection of melanoma with the use of dermatoscopy. The method may be applied to radiometry screening study. Fluorescence diagnostics is effective for the differential diagnosis of melanoma and melanocytic nevi. *In conclusion* it has been proved the need for an integrated approach to the diagnostics of melanoma of skin, depending on the different clinical situations.

Key words: skin melanoma, radiometry, dermatoscopy, fluorescence diagnostics.

Введение. Меланома в ряду опухолей кожи занимает особое положение. Ее частота не превышает 10% от злокачественных новообразований кожи, и при этом она вызывает не менее 80% летальных исходов, приходящихся на все опухоли данной локализации [1]. По данным различных авторов, число больных меланомой кожи в мире в течение последних 30–40 лет неуклонно увеличивается [2–6]. Показатель среднегодового темпа прироста заболеваемости этой опухолью составляет 3–5% и считается одним из самых высоких среди всех злокачественных новообразований, уступая лишь раку легкого. В США прирост МК составляет 4%, а в Российской Федерации 3,9% в год [7, 8], Заболеваемость меланомой кожи в период с 2000 по 2010 г. увеличилась с 3,18 до 3,95 случая на 100 тыс. населения [8]. Среднегодовой темп прироста составил 1,99%, а общий прирост заболеваемости 21,81% [7, 8].

Рост смертности от МК может быть связан со сравнительно низкой выявляемостью меланомы на

профилактических осмотрах, а также с тем, что часто процесс диагностируется на поздних стадиях. Так, в период с 1997 по 2010 г. доля случаев МК, выявленных на профилактических осмотрах, варьировала от 8 до 12%, а количество случаев, выявленных на ранних стадиях процесса (1–2-я стадии), варьировало от 60 до 68% [7, 8]. До настоящего момента у врачей возникают трудности в проведении дифференциальной диагностики меланомы, предмеланомных новообразований и доброкачественных невусов, так как отсутствуют четкие алгоритмы клинической диагностики данных групп новообразований и оценка «вклада» отдельных признаков в формирование диагноза [1–4, 9].

Цель: определить диагностические возможности методов преинвазивной диагностики, включая дерматоскопию, флуоресцентную диагностику, радиотермометрию.

Задачи исследования:

1) оценить эффективность диагностики с использованием радиотермометрии, флуоресцентной диагностики, дерматоскопии;

Ответственный автор — Неретин Евгений Юрьевич
Адрес: г. Самара, ул. Демократическая, 30, кв. 290.
Тел.: 8-905-301-18-39, 8 (846) 994-76-57 добавочный 1349.
E-mail: evg.neretin2002@mail.ru

2) сравнить эффективность диагностики с помощью радиотермометрии, флуоресцентной диагностики, дерматоскопии.

Материал и методы. На этапе исследования с января 2009-го по декабрь 2011 г. было проведено обследование и лечение 542 больных с различной патологией кожи. Выбор пациентов произведен с использованием метода случайной выборки. В зависимости от визуальной макроскопической картины выявленной патологии и характера опухолевого процесса все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — пациенты с подозрением на меланому кожи (70 пациентов); 2-я — различные доброкачественные новообразования кожи (236 пациентов); 3-я — злокачественные новообразования кожи (236 человек) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение всех больных исследуемых групп в зависимости от локализации опухоли

Анатомическая локализация	Группы исследования		
	1-я	2-я	3-я
Волосистая часть головы и шеи	16 22,86%	55 23,31%	53 22,46%
Туловище	32 45,71%	120 50,85%	123 52,12%
Верхняя конечность	10 14,29%	33 13,98%	28 11,86%
Нижняя конечность	12 17,14%	28 11,86%	32 13,56%
Итого	70 100%	236 100%	236 100%

Выделенные группы не имели различий по полу и возрасту (табл. 2).

Всем пациентам была проведена комплексная преинвазивная диагностика, включающая радиотермометрию, флуоресцентную диагностику, дерматоскопию, и затем они были прооперированы в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с обязательным гистологическим исследованием удаленного макропрепарата. Данные предоперационной диагностики сопоставлялись с результатами гистологического исследования, который и был использован в качестве референтного.

Для дерматоскопии использовали дерматоскоп Heine Delta 20 («Heine Optotechnik», Германия) и специальное масло для иммерсии («Heine Optotechnik», Германия). Для оценки дерматоскопической картины меланоцитарного образования нами использовались дерматоскопические алгоритмы ABCDE, предложенные Kittler и коллегами в 1999 г. Радиотермометрия выполнялась на аппарате РТМ-01-РЭС. Флуоресцентная диагностика выполнялась

на аппарате фирмы Биоспек с использованием препарата Аласенс в виде мазевой аппликации. Для измерения спектра флуоресценции была использована установка «Спектр-Кластер».

Статистическая обработка материала. Для уточнения диагностической значимости клинического теста и комплексной преинвазивной диагностики меланомы кожи и меланоцитарных невусов проводился расчет ряда показателей:

чувствительность — отношение числа больных с правильно установленным диагнозом к общему числу больных с данной нозологической формой;

специфичность — отношение числа больных, у которых при использовании методов преинвазивной диагностики диагноз был опровергнут, что в последующем подтверждено гистологическим методом, к общему числу здоровых пациентов;

диагностическая точность — доля правильных результатов клинического (дерматоскопического) теста в общем их количестве;

индекс подозрения диагноза — отношение числа больных, у которых клиническим (дерматоскопическим) методом диагностирована болезнь, к числу больных, у которых нозологическая форма установлена по результатам гистологического исследования;

прогностическая ценность положительного теста — удельный вес пациентов, диагноз которым установлен при использовании клинического (дерматоскопического) метода диагностики, среди всех пациентов с данной нозологической формой;

прогностическая ценность отрицательного теста — удельный вес пациентов, у которых не выявлено данной нозологической формы ни клиническим (дерматоскопическим) методом, ни впоследствии гистологическим методом, среди всех пациентов, у которых данное заболевание не обнаружено при гистологическом исследовании;

отношение правдоподобия положительного теста — отношение показателя чувствительности к разности единицы и показателя специфичности;

отношение правдоподобия отрицательного теста — отношение разности единицы и показателя чувствительности к показателю специфичности.

Для оценки значимости факторов риска рассчитывался показатель относительного риска (RR) как отношение заболеваемости среди лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, к заболеваемости среди лиц, не подвергшихся воздействию фактора риска. Значение показателя $RR > 0,6$ свидетельствовало о повышенном риске развития меланомы кожи, при $RR > 2,0$ риск развития заболевания считали значительным.

Клинические результаты и данные лабораторных исследований были статистически обработаны с использованием *t*-критерия Стьюдента, углового преобразования Фишера, метода секвенциального

Таблица 2

Распределение пациентов по полу и возрасту

Группа	Мужчины		Женщины		Всего		Средний возраст, лет
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1-я	34	12,59%	36	13,24%	70	12,92%	63,7±10
2-я	117	43,33%	119	43,75%	236	43,54%	56,2±11
3-я	119	44,07%	117	43,01%	236	43,54%	58,3±8
Всего	270	100,00%	272	100,00%	542	100%	58,9±4

анализа Вальда, а также вычисления коэффициента корреляции. Различия считались достоверными при $P < 0,05$. Обработка данных и вычисления проводились на персональном компьютере с помощью программного обеспечения MS Excel пакета MS Office 2000 и Statgraph 4.1.

Результаты. Дерматоскопическое исследование позволяет достаточно эффективно диагностировать меланому кожи на ранней стадии. Применение этого метода позволило диагностировать меланому кожи с чувствительностью 97,14%. В табл. 3 приведены результаты дерматоскопического исследования в зависимости от категории pT.

В табл. 4 приведены данные, отражающие возможности дерматоскопической диагностики меланомы кожи в зависимости от формы новообразования кожи.

Как видно из представленных данных, специфичность диагностики составила 83,74%.

С целью определения валидности радиотермометрии в плане диагностики и дифференциальной диагностики меланомы кожи нами проведено радиотермометрическое исследование всем пациентам в исследуемой группе с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи (табл. 5).

Согласно полученным данным, радиотермометрия обладает довольно высокой диагностической чувствительностью. Так, из 70 пациентов с мелано-

мой кожи температурная асимметрия выявлена у 68 (чувствительность 97,1%). В то же время данный метод диагностики не позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими злокачественными новообразованиями кожи. Согласно полученным данным, столь же выраженная температурная асимметрия выявляется у 98,7% пациентов с базалиомой и плоскоклеточным раком кожи. Так, согласно полученным данным, у 96,7% пациентов с доброкачественными опухолями кожи достоверная температурная асимметрия не выявляется.

Для оценки возможностей применения флуоресцентной диагностики проведено исследование, в которое взяты 32 пациента с предварительным диагнозом «меланома кожи». Показанием к проведению исследования служило наличие у больного экзофитного по форме новообразования, что делало невозможным проведение дерматоскопии.

В качестве контроля флуоресцентное исследование проведено 34 пациентам с другими злокачественными новообразованиями кожи (базалиома и плоскоклеточный рак кожи) и 16 пациентам с меланодисплазией.

О степени накопления фотосенсибилизатора в новообразовании судили по результатам локальной спектроскопии (табл. 6).

Таблица 3

Возможности дерматоскопии в ранней диагностике меланомы кожи

Критерий pT	Общее количество пациентов	Из них заподозрена меланома по результатам дерматоскопии	% совпадения
pT1	30	28	93,33%
pT2	90	89	98,89%
pT3	12	11	91,67%
pT4	8	8	100,00%
Итого	140	136	97,14%

Таблица 4

Качество диагностики дерматоскопии у пациентов с различными новообразованиями кожи

Форма новообразования кожи	Частота совпадений клинического диагноза с патоморфологическим диагнозом (%)	Количество пациентов	Всего в исследуемой группе
Меланома кожи	97,14%	136	140
Доброкачественные новообразования кожи	93,33%	420	450
Базалиома, плоскоклеточный рак и другие злокачественные новообразования кожи	29,11%	23	79

Таблица 5

Результаты радиотермометрического исследования пациентов с различными доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи

Нозологическая форма опухоли	Число обследованных пациентов	Величина температурной асимметрии	P
Меланома кожи	70	2,24±0,07°C	<0,05
Рак кожи	236	2,1°±0,08°C*	<0,05
Доброкачественные новообразования кожи	236	0,21°±0,06°C**	>0,05
Контроль (симметричные участки неизменной кожи)	236	0,18°±0,05°C	>0,05

Примечание: * – значение температурной асимметрии не отличается достоверно от таковой у пациентов с меланомой кожи; ** – значение температурной асимметрии не отличается достоверно от таковой в контроле.

Таблица 6

Индекс накопления фотосенсибилизирующего препарата в новообразовании

Вид новообразования	Индекс накопления, относительные единицы
Меланома кожи	2,4±0,1
Другие злокачественные новообразования кожи	1,9±0,05
Меланоцитарный невус	0,8±0,06
Интактная кожа	0,6±0,07

Согласно полученным данным, накопление фотосенсибилизатора в области меланомы кожи и других злокачественных новообразований кожи достоверно отличается от такового в меланоцитарном невусе и в интактной коже ($p < 0,05$), но достоверно не зависит от вида злокачественного новообразования. Нет достоверных отличий в накоплении фотосенсибилизирующего препарата в меланоцитарном невусе и в интактной коже ($p > 0,05$).

Обсуждение. Высокие цифры чувствительности и специфичности дерматоскопического исследования получены у больных преимущественно с ранними стадиями опухолевого процесса (pT1, pT2), тогда как применение клинических методов диагностики, в том числе и алгоритма ABCD по Freedman, у пациентов позволило поставить диагноз меланомы кожи только лишь в 77% случаев [1, 2].

Как видим из представленных данных, у пациентов с меланомой выраженность температурной асимметрии в среднем достоверно выше, чем в контроле и чем у пациентов с доброкачественными опухолями, но достоверно не отличается от таковой у пациентов со злокачественными опухолями.

Чувствительность флуоресцентной диагностики у пациентов с меланомой кожи составила 100%. Следовательно, у всех пациентов с этой формой опухоли накопление фотосенсибилизатора в области новообразования достоверно и значимо отличалось от накопления в интактной коже.

Заключение. Дерматоскопия существенно повышает качество диагностики пигментных новообразований кожи, особенно на ранних стадиях. Чувствительность дерматоскопии в результате проведенного исследования составила 97,14%, специфичность 83,74%, что значительно выше клинического метода диагностики.

Метод флуоресцентной диагностики обладает высокой чувствительностью в плане злокачественных новообразований кожи и может применяться для дифференциальной диагностики меланомы и меланоцитарного невуса. Индекс накопления фотосенсибилизирующего препарата в меланоме составил $2,4 \pm 0,1$. В то же время данный вид диагностики не обладает должной специфичностью именно в отношении меланомы кожи. Он не позволяет дифференцировать меланому кожи и рак кожи, плоскоклеточный или базальноклеточный. Индекс накопления препарата в других злокачественных новообразованиях кожи (базалиома, плоскоклеточный рак) составил $1,9 \pm 0,05$.

Определенным преимуществом радиотермометрии по сравнению с дерматоскопией является то, что ее можно применять при наличии экзофитного компонента и при изъязвлении поверхности опухоли. Метод радиотермометрии может применяться в скрининговых исследованиях с целью предварительного разделения группы пациентов на пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи, включая меланому. Метод радиотермометрии при диагностике меланомы кожи выявляет разницу температур $2,24 \pm 0,07^\circ\text{C}$, а при диагностике других злокачественных новообразований кожи $2,1^\circ \pm 0,08^\circ\text{C}$.

Конфликт интересов. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Наличия в рукописи описания объектов патентного или другого вида прав (кроме авторского) не имеется.

Библиографический список

1. Демидов Л. В., Харкевич Г. Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение // РМЖ. 2003. Т. 11, № 11. С. 22.
2. Фрадкин С. З., Залуцкий И. В. Меланома кожи: практ. пособие для врачей. Минск: Беларусь, 2000. 221 с.
3. Анисимов В. В., Барчук А. С., Петров Н. Н. Актуальные вопросы диагностики первичной меланомы кожи // Амбулаторная хирургия. 2001. № 1 (1). С. 21–22.
4. Анисимов В. В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб., 2000. 47 с.
5. Лемехов В. Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи // Практическая онкология. 2001. № 4 (8). С. 30–31.
6. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году. М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2002. 281 с.
7. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ременик Л. В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). М., 2006. С. 25–26.
8. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ременик Л. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М., 2008. С. 26–27.
9. Tron Y. A., Bamyill R. L., Mihm Ir. M. C. Malignant melanoma in situ // Human Pathol. 2000. Vol. 21, № 12. P. 1202–1205.

Translit

1. Demidov L. V., Harkevich G. Ju. Melanoma kozhi: stadirovanie, diagnostika i lechenie // RMZh. 2003. T. 11, № 11. S. 22.
2. Fradkin S. Z., Zaluckij I. V. Melanoma kozhi: prakt. posobie dlja vrachej. Minsk: Belarus», 2000. 221 s.
3. Anisimov V. V., Barchuk A. S., Petrov N. N. Aktualnye voprosy diagnostiki pervichnoj melanomy kozhi // Ambulatornaja hirurgija. 2001. № 1 (1). S. 21–22.
4. Anisimov V. V. Melanoma kozhi (perspektivy uluchshenija diagnostiki i lechenija): avtoref. dis. d-ra med. nauk. SPb., 2000. 47 s.
5. Lemehov V. G. Jepidemiologija, faktory riska, skringing melanomy kozhi // Prakticheskaja onkologija. 2001. № 4 (8). S. 30–31.
6. Davydov M. I., Aksel» E. M. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii i stranah SNG v 2000 godu. M.: RONC im. N. N. Blohina RAMN, 2002. 281 s.
7. Chissov V. I., Starinskij V. V., Remennik L. V. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2010g. (zabolevaemost» i smertnost»). M., 2006. S. 25–26.
8. Chissov V. I., Starinskij V. V., Remennik L. V. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2012g. (zabolevaemost» i smertnost»). M., 2008. S. 26–27.
9. Tron Y. A., Bamyill R. L., Mihm Ir. M. C. Malignant melanoma in situ // Human Pathol. 2000. Vol. 21, № 12. R. 1202–1205.