

И.И. Яковцова¹, В.Д. Садчиков¹, М.В. Садчикова¹, О.В. Долгая¹, А.Е. Олейник¹,
С.В. Данилюк¹, Н.С. Иванюта²

Морфологические критерии прогноза у больных меланомой кожи

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования,

²Областной кожно-венерологический диспансер, г. Харьков

Ключевые слова: меланома кожи, прогноз.

Среди морфологических критериев прогноза у больных меланомой кожи наибольшее значение имеют толщина, глубина инвазии, изъязвление опухоли, наличие микросателлитов и метастазов в регионарные лимфоузлы, выраженность пролиферативной активности опухолевых клеток, инвазия их в сосуды. Значение клинико-анатомического типа и клеточного варианта меланомы, степень пигментирования, выраженность в ней воспалительной инфильтрации, фиброплазии, признаков регрессии дискуссионно.

Морфологічні критерії прогнозу у хворих на меланому шкіри

І.І. Яковцова, В. Д. Садчиков, М. В. Садчикова, О.В. Долгая, А.Е. Олійник, С.В. Данилюк, Н.С. Иванюта

Серед морфологічних критеріїв прогнозу у хворих на меланому шкіри найбільше значення мають товщина, глибина інвазії, виразка пухлини, наявність микросателітів і метастазів у регіонарні лімфовузли, ступінь проліферативної активності пухлинних клітин, інвазія їх у судини. Значення клініко-анатомічного типу та клітинного варіанту меланоми, ступінь пігментації, вираженість у ній запальної інфільтрації, фіброплазії, ознак регресії є дискусійними.

Ключові слова: меланома шкіри, прогноз.

Патологія. – 2012. – №1 (24). – С. 34–37

Morphological criteria for prognosis in patients with melanoma

I. Yakovtsova, V. Sadchikov, M. Sadchikova, O. Dolgaya, A. Oleynik, S. Danilyuk, N. Ivanyuta

Among the morphological criteria of prognosis in patients with melanoma of the skin the most important ones are thickness, depth of invasion, ulceration of the tumor, the presence of microsatellites and metastases in regional lymph nodes, the severity of the proliferative activity of tumor cell invasion into blood vessels. The value of clinical, anatomical and cell-type variant of melanoma, the degree of pigmentation, the severity of her inflammatory infiltration, fibroplasia, signs of regression is controversial.

Key words: melanoma of the skin, prognosis.

Pathologia. 2012; №1 (24): 34–37

Меланомы (М) составляют 10% злокачественных новообразований кожи, а среди случаев смерти от последних на них приходится 80% наблюдений [1,2,4]. В 2002 году в мире зарегистрировано 159 000 случаев впервые выявленного заболевания и 41 000 – смерти от него [1,2,4]. При определении прогноза у больных меланомой кожи наиболее существенное значение имеет оценка ряда морфологических характеристик новообразований и, прежде всего, толщины и глубины инвазии [1,2,5,6,20,25,26,29].

Цель работы

Определение оптимальных диагностических и прогностических морфологических критериев меланобластомы кожи по данным современной специализированной литературы.

Измерение толщины М, предложенное Бреслоу [3], проводится с помощью окуляр-микрометра или окулярной линейки только при инвазивных опухолях. В опухолях без изъязвления измеряется расстояние от зернистого слоя эпидермиса, а с изъязвлением – от его дна до уровня наибольшей инвазии в дерму.

Практически все авторы отмечают одинаковые тенденции 5-летней послеоперационной выживаемости

больных М в зависимости от толщины новообразований. Суммарные результаты этого показателя, по данным различных исследовательских центров, представлены в таблице 1 [10,11].

Таблица 1

5-летняя послеоперационная выживаемость больных меланомой в зависимости от толщины опухоли

Толщина опухоли, мм	5-летняя выживаемость больных, %
<0,76	96
0,76–1,49	87
1,50–2,49	75
2,50–3,99	66
>4,00	47

Предлагается использовать показатели толщины М для определения границ иссекаемого лоскута кожи. Так, интраэпидермальные опухоли рекомендуется иссекать отступая от их края 0,5 см, толщиной менее 1 мм – 1 см, толщиной более 1 мм – 2–3 см. Толщина опухоли 1–4 мм служит показанием к биопсии сторожевого лимфоузла. При наличии в последнем метастаза М больному проводят адьювантную химиотерапию. При толщине опу-

холи более 4 мм такую терапию назначают независимо от наличия поражения лимфоузлов [1,2,14,15,31]. За 7 лет наблюдения частота рецидива М после удаления при толщине опухоли до 0,76 мм составила 2,2%, а при толщине 0,76–1,5 мм – 12,5% [26].

Глубина инвазии М определяется соответственно градации ее уровней, предложенной Кларком и соавторами [16]. Таких уровней выделяют 5: I – интраэпидермальное распространение опухоли; II – инвазия опухоли в сосочковый слой дермы; III – инвазия опухоли до ретикулярного слоя дермы; IV – инвазия опухоли в ретикулярный слой дермы; V – инвазия опухоли в гиподерму. Отмечается корреляция глубины инвазии опухолей, как и их толщины, с послеоперационной выживаемостью (табл. 2). Удаление интраэпидермальных М (I уровня инвазии) обеспечивает 100% излечение больных [2,9–11].

Таблица 2

**5-летняя послеоперационная выживаемость
больных меланомой в зависимости
от уровня инвазии опухоли**

Уровень инвазии опухоли	5-летняя выживаемость больных, %
II	95
III	82
IV	71
V	49

При инфильтративных новообразованиях прослеживается связь между уровнем их инвазии и толщиной. Так, М II уровня инвазии примерно в 90% случаев имеют толщину менее 1 мм, а толщина М V уровня инвазии всегда превышает 2,5 мм, в том числе, в 80% она составляет более 4 мм. При III и IV уровне инвазии на долю опухолей толщиной менее 1 мм приходится соответственно 47% и 26%, а более 4 мм – 4% и 12% [1,9].

При определении каждого из указанных показателей имеются определенные ограничения, снижающие прогностическую ценность. При наличии папилломатоза, выраженного акантоза или атрофии эпидермиса, значительной воспалительной инфильтрации и фиброплазии в опухоли нередко возникают трудности в разграничении II и III, а также III и IV уровней инвазии.

С увеличением глубины последней нарастает возможность возникновения метастазов. Особенно это отмечается при III уровне инвазии, когда опухоль прорастает относительно рыхлый, богатый сосудами сосочковый слой дермы.

При измерении толщины М важное значение имеет ориентировка кусочков ткани (кожи) в блоках, так как от нее зависит направление гистологических срезов. Истинное значение толщины опухоли можно получить при измерении ее только в срезах, направленных перпендикулярно к поверхности кожи; в косо идущих срезах оно будет завышенным. Таким же оно может быть при выраженной гиперплазии эпидермиса, а при изъязвлении опухоли – заниженным.

При сравнительной оценке прогностического значения уровня инвазии и толщины опухоли большинство исследователей склоняются к последней, однако оба эти показателя не исключают, а дополняют друг друга.

Ухудшение прогноза у больных М отмечается при изъязвлении опухоли [11,21,23,25,29], особенно новообразований толщиной менее 1 мм [22]. В этих случаях повышается вероятность возникновения метастазов в регионарных лимфоузлах, и предлагается проводить биопсию сторожевого лимфоузла [7,27]. Однако само язвообразование связано с рядом других факторов, среди которых важное значение имеют фаза роста и толщина новообразования [9,11]. Оно возникает только в фазу вертикального роста М и, как правило, при их толщине более 1 мм; 46% новообразований толще 1,5 мм оказываются изъязвленными. Отмечена также зависимость частоты изъязвления от пролиферативной активности опухолевых клеток: чем выше последняя, тем больше вероятность дискоординации сосудисто-паренхиматозных взаимоотношений и сдавливания сосудов в опухоли [19].

Существенно ухудшает прогноз больных М инвазия опухолевых клеток в сосуды, но при ее верификации нужно быть осторожным. За просвет сосудов могут быть приняты искусственные щели, которые возникают вокруг опухолевых клеток и их комплексов вследствие сморщивания ткани в процессе гистологической обработки. Помочь в этих случаях может иммуногистохимическое исследование с выявлением эндотелиальных маркеров [3,23,28,30,35].

Отрицательное прогностическое значение имеет образование вокруг опухоли микросателлитов, возникающие в фазу вертикального роста М. Их рассматривают как локальное ее распространение или микрометастазы; микросателлиты представляют собой агрегаты клеток, отделенные от основной опухоли и имеющие диаметр более 0,05 мм. Микросателлиты увеличивают риск рецидива М, а их наличие по краю резекции кожи служит показанием к реоперации. Они часто сочетаются с сосудистой инвазией и сопровождаются увеличением частоты метастазов в лимфоузлы и снижением выживаемости больных. Так, при клинически верифицированной I стадии новообразований в случаях без микросателлитов частота метастазов составила 12%, а с сателлитами – 53%; 10-летняя выживаемость – соответственно 89% и 36%. Сателлиты, располагающиеся более чем в 5 см от края основной опухоли, относят к отдаленным метастазам (M1) [30,33,35].

Значительное ухудшение прогноза отмечено при появлении метастазов в регионарных лимфоузлах. Показано, что 10-летняя выживаемость больных с I–II стадией заболевания составила 65%, а при клинически верифицированной этой же стадии, но с выявленным гистологически метастазом в одном лимфоузле (III патологическая стадия) – 48%. Изменяется выживаемость больных и от количества лимфоузлов, пораженных метастазами. Если

при III клинической стадии в опухолевый процесс вовлечен 1 лимфоузел, она составляет 40%, 2–4 лимфоузла – 26%, 5 и более лимфоузлов – 15% [11,23,35].

Возникновение метастазов в лимфоузлы в определенной степени коррелирует с глубиной инвазии опухоли, ее толщиной, митотической активностью. Интраэпидермальные М не метастазируют. При II уровне инвазии или толщине опухоли менее 1 мм метастазы наблюдаются крайне редко, поэтому региональная лимфаденэктомия не показана. При наличии в гистологическом срезе опухоли на площади 1 мм² 6 митозов и более метастазы в лимфоузлах появляются в 12 раз чаще, чем при новообразованиях без митозов. Прослеживается связь митотической активности в опухоли с выживаемостью больных. Так, при толщине опухоли от 1,5 до 3,99 мм с количеством митозов в ней 6 и менее на 1 мм² 5-летняя выживаемость больных составила 70%, а больше 6 – 40%. Следует отметить, что с появлением метастазов в лимфоузлах среди всех прогностических факторов они занимают главенствующее место [8,11,12,14,16,18,19,23,28,30,35].

Прогностическое значение таких показателей, как клиничко-анатомический тип М, ее клеточный вариант, степень пигментообразования, наличие и выраженность воспалительной инфильтрации, фиброплазии, признаков регрессии дискутабельно [17,23,24,32,34].

Выводы

В результатах патолого-анатомического исследования М кожи должны быть отражены толщина и уровень инвазии опухоли, ее митотическая активность, наличие в ней изъязвлений, микросателлитов, инвазии опухолевых клеток в сосуды, метастазов в лимфоузлах с указанием количества последних. Отмеченные характеристики М имеют прогностическое значение и могут быть использованы при выборе тактики лечения заболевания.

Список литературы

1. Антипова С.В. Меланома. Кожная и внекожная формы / С.В. Антипова // Лекции по клинической онкологии / Под ред. Г.В. Бондарь. С.В. Антиповой. – Луганск: ОАО «Луганская областная типография», 2009. – С. 29–69.
2. Вагнер-младший Р. Опухоли кожи. Меланома / Р. Вагнер-младший, Д. Касчиато // Онкология / Под ред. Д. Касчиато; пер. с англ. – М: Практика, 2008. – С. 496–507.
3. Медведева И.И. Прогностические факторы в оценке поверхностно локализованной меланомы / И.И. Медведева // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – №1. – С. 26–29.
4. Пак Д.Д. Опухоли кожи / Д.Д. Пак, Т.Н. Лазутина // Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – С. 848–862.
5. Паришкова С.М. Морфологические критерии прогноза при меланоме кожи / С.М. Паришкова // Вопр. онкол. – 1991. – Т. 37, №3.
6. Пожарисский С.М. Патоморфологическая характеристика и особенности меланомы кожи / С.М. Пожарисский, А.Г. Кудайбрегенова, Е.Е. Леенман // Практ. онкол. – 2001. – №4. – С. 23–29.
7. Aloia T.A. Manangement of early stage cutaneus melanoma / T.A. Aloia, J.E. Gershenwald // Curr Probl. Surg. – 2005. – Vol. 42. – P. 460–464.
8. Attis M.G. Mitotic rate in melanoma: a reexamination / M.G. Attis, R.T. Vollmer // Am. J. Clin Pathol. – 2007. – Vol. 127. – P. 380–384.
9. Balch C.M. A comparison of prognostic factors Worldwide / C.M. Balch, N. Cascinelli, K. Drzewicki et al. // Cutaneus melanoma / C.M. Balch, A.N. Houghton, G.W. Milton et al. [eds]. – Philadelphia: J.B. Lippinet Company, 1992. – P. 188–199.
10. Balch C.M. An analyses of prognostic factors in 8500 patients with cutaneus melanoma / C.M. Balch, S.-J. Soong, H.M. Shaw et al. // Cutaneus melanoma / C.M. Balch, A.N. Houghton, G.W. Milton et al. [eds]. – Philadelphia: J.B. Lippinet Company, 1992. – P. 165–187.
11. Balch C.M. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patient: validation of the American Joint Committee on cancer melanoma staging system / C.M. Balch, S.-J. Soong, J.E. Gershenwald et al. // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.19. – P. 3622–3634.
12. Barnhill R.L. The importance of mitotic rate a prognostic factor for localized cutaneus melanoma / R.L. Barnhill, J. Katzen, A. Spatz et al. // J. Cutan. Pathol. – 2005. – Vol. 32, №4. – P. 268–273.
13. Breslow A. Thickness, cross – sectional areas and dept of invasion in the prognosis of cutaneus melanoma / A. Breslow // Ann. Surg. – 1970. – Vol. 172. – P. 902–908.
14. Breslow A. Prognosis in stage I cutaneus melanoma: tumor thickness as a guide to treatment / A. Breslow // Pathology of melanoma. Ed. A.B. Ackerman. – New York: Masson, 1981. – P. 313–319.
15. Breslow A. Optimal size of resection margin for thin cutaneus melanoma / A. Breslow, S.P. Macht // Surg. Ginecol. Obstet. – 1977. – Vol. 145. – P. 691–692.
16. Clark W.H. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin / W.H. Clark, L. From, E.A. Bernardino, M.C. Mihm // Cancer Res. – 1969. – V. 29, №3. – P. 705–726.
17. Clemente C.G. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneus melanoma / C.G. Clemente, Jr. M.C. Mihm, R. Bufalino et al. // Cancer. – 1995. – V. 77. – P. 1303–1310.
18. Elder D. Tumor progression, early diagnosis and prognosis of melanoma / D. Elder // Acta Oncol. – 1999. – Vol. 38. – P. 535–547.
19. Elder D.E. Cutaneus melanoma: estimating survival and recurrence risk based on histopathology features / D.E. Elder, P.A. Gimotty, D. Guerry // Dermatol. Ther. – 2005. – Vol. 18. – P. 369–385.
20. Fisher N.M. Breslow dept of cutaneus melanoma: impact of factors related to surveillance of skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma / N.M. Fisher, J.V. Schaffer, M. Berwick, J.L. Bolognia // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 53, №3. – P. 393–406.
21. Grande Sarpa H. Prognostic significance of extent of ulceration in primary cutaneus melanoma / H. Grande Sarpa, K. Reinke, L. Shaikh et al. // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – Vol. 30. – P. 1396–1400.
22. Henry K. Prognostic factors of cutaneus melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committec on Cancer (AJCC) – validation in a cohort of 1284 patients / K. Henry, M.Q. Mohamed, K. MacRae // Eur. J. Cancer. – 2002. – V. 38, №4. – P. 511–516.
23. Hmonen S. Prognosis of primary melanoma / S. Hmonen, S. Asko-Seljavacera, A.-L. Kariniemi et al. // Scand. J. Surg. – 2002. – Vol. 91. – P. 166–171.
24. Homs J. Cutaneus melanoma: prognostic factors / J. Homs, M. Kashani-Sabet, J.L. Messina, A. Daud // Cancer control. – 2005. – Vol. 12, №4. – P. 223–229.
25. Hussein M.R. Tumor-infiltrating lymphocytes and melanoma

- tumorogenesis: an insight / M.R. Hussein // Br. J. Dermatol. – 2005. – Vol. 153. – P. 18–21.
26. Johnson R.C. Follow-up of patients with thin melanoma / R.C. Johnson, N.J. Fenn, K. Horgan, R.E. Mansel // Br. J. Surg. – 1999. – Vol. 86, №5. – P. 619–621.
27. Karakousis G.C. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas / G.C. Karakousis, P.A. Gimotty, J.D. Botbyl et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – №13. – P. 1–9.
28. Kashani-Sabet M. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma / M. Kashani-Sabet, R.W. Sagebiel, C.M.M. Ferreira et al. // Arch. Dermatol. – 2001. – Vol. 137. – P. 1169–1173.
29. Leiter U. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society / U. Leiter, P.G. Buettner, T.K. Eigentler, C. Garbe // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, №18. – P. 3660–3667.
30. Nagore E. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis / E. Nagore, V. Oliver, R. Botella-Estrada et al. // Melanoma Res. – 2005. – Vol. 15. – P. 169–177.
31. Neades G.T. Safe margins in the excision of primary cutaneous melanoma / G.T. Neades, D.J.A. Orr, R. Horgan // Br. J. Surg. – 1993. – Vol. 80. – P. 731–733.
32. Phan A. Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases / A. Phan, S. Touzet, S. Dalle et al. // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 157. – P. 311–318.
33. Shaikh L. The role of microsatellites as a prognostic factor in primary malignant melanoma / L. Shaikh, R.W. Sagebiel, C.M.M. Ferreira et al. // Arch. Dermatol. – 2005. – Vol. 141. – P. 739–742.
34. Taylor R.C. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patient with cutaneous melanoma / R.C. Taylor, A. Patel, K.S. Panageas et al. // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 869–875.
35. Zettersten E. Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4 mm) / E. Zettersten, R.W. Sagebiel, J.R. Miller et al. // Cancer. – 2002. – Vol. 94, №4. – P. 1049–1056.

Сведения об авторах:

Яковцова И.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии ХМАПО.
Садчиков В.Д., д. мед. н., профессор каф. патологической анатомии ХМАПО.
Садчикова М.В., к. мед. н., ассистент каф. онкологии и детской онкологии ХМАПО.
Долгая О.В., к. мед. н., доцент каф. патологической анатомии ХМАПО.
Олейник А.Е., к. мед. н., доцент каф. патологической анатомии ХМАПО.
Данилюк С.В., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии ХМАПО.
Иванюта Н.С., врач-дерматолог ОКВД г. Харькова.

Адрес для переписки:

Данилюк Светлана Владимировна. 61089, г. Харьков, ул. 12 Апреля, 22, кв. 20.
Тел.: (057) 756 26 07.
E-mail: DocMorph@ua.ru

Надійшла в редакцію 12.02.2012 р.