

Профилактика и диагностика рака кожи: новый подход к старой проблеме

АРСЕНИЙ ТРУХАНОВ, д.б.н.,

генеральный директор

ЕЛЕНА ШУГИНИНА, к.м.н.,

заместитель генерального директора

по медицинской части

НАТАЛЬЯ ЖУЧЕНКО, к.м.н.,

врач-генетик

ОЛЬГА РАССОХИНА, врач-

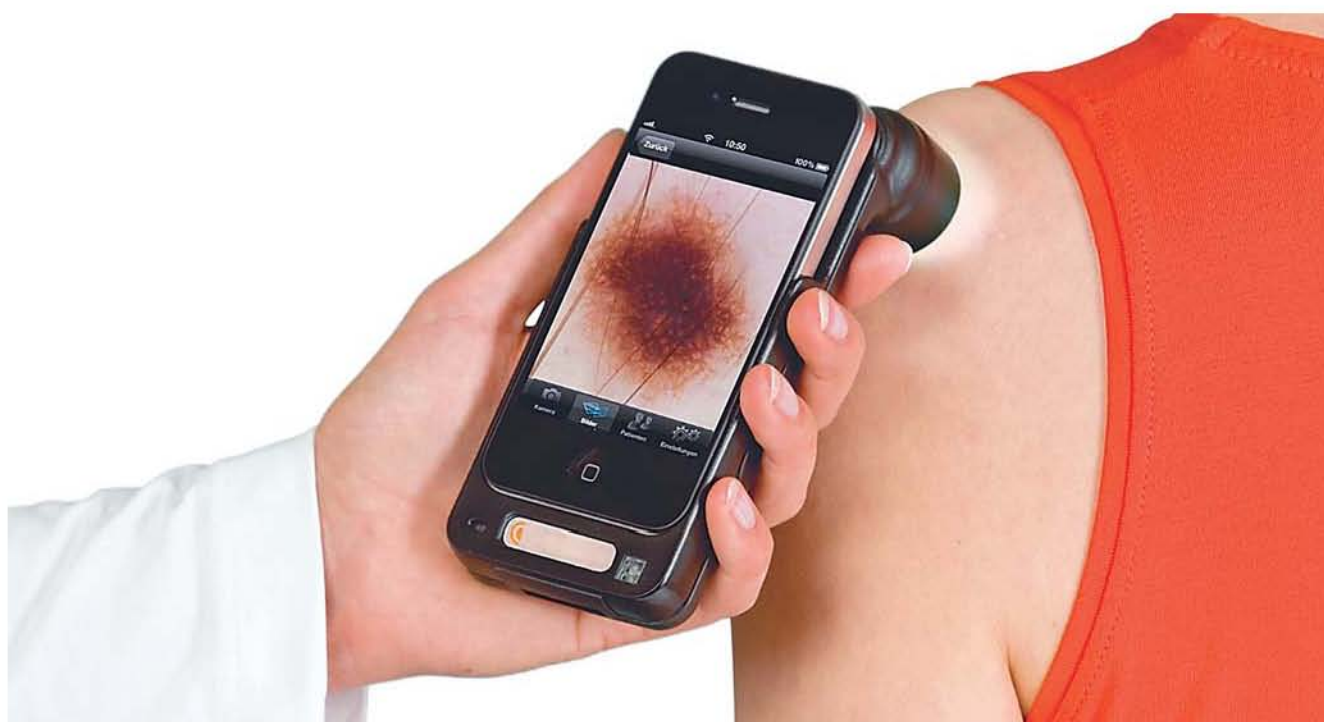
дерматолог, косметолог

Клиника активного долголетия

«Институт Красоты на Арбате»

Москва

Распространенность злокачественных опухолей кожи растет. Ключевым фактором успешной профилактики их развития и лечения, бесспорно, является ранняя диагностика. Какие методы дифференциальной диагностики новообразований кожи есть сегодня в распоряжении врачей? Каковы алгоритмы персонализированного подхода к профилактике рака? Какое место занимает в нем генетический онкоскрининг? На каких базовых положениях должны строиться общественные программы борьбы с раком?



Согласно Информационному бюллетеню ВОЗ № 310, май 2014 г., онкологические заболевания включены в число десяти ведущих причин смерти населения. В 2012 г. смертность только от рака лег-

ких, трахеи и бронхов составила 1,6 млн человек и увеличилась на 400 млн человек по сравнению с 2000 г. Злокачественные опухоли кожи (немеланомные новообразования и меланома) являются наиболее частым видом ра-

ка — на их долю приходится более 50% от общего числа опухолевых заболеваний. Меланома занимает 4% от всех злокачественных опухолей кожи, но она вызывает 79% смертельных исходов от всех опухолей кожи

(Противораковое общество России, www.procr.ru). Именно поэтому в 1999 г. в Европе был создан комитет по профилактике рака кожи — Euromelanoma. Своевременность и правильность этого шага подчеркивает принятая в мае 2005 г. резолюция 58-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения о профилактике рака и борьбе с ним (WHA58.22). В этом документе обозначены четыре компонента борьбы с раком — профилактика, раннее выявление, диагностика и лечение, а также паллиативная помощь. По мнению ВОЗ (Девятое пленарное заседание, 25 мая 2005 г. A58/VR/9), по меньшей мере одна треть всех случаев заболевания раком предотвратима.

Базовые положения профилактики рака

Профилактика рака является самой эффективной по стоимости долгосрочной стратегией борьбы с раком. Ее базовыми положениями являются:

1. Избавление от табачной зависимости — табакокурения и употребления бездымного табака (называемого также оральным табаком, жевательным табаком или нюхательным табаком), которая приводит к развитию многих типов рака, включая рак легких, пищевода, гортани, ротовой полости, горла, почек, мочевого пузыря, поджелудочной железы, желудка и шейки матки.

2. Регулярная физическая активность и поддержание здорового веса тела наряду со здоровым питанием. Это значительно снижает риск развития рака пищевода, ободочной и прямой кишки, молочной железы, слизистой оболочки матки и почек.

3. Преодоление алкогольной зависимости в целях профилактики рака полости рта, глотки,

гортани, пищевода, печени, ободочной и прямой кишки, молочной железы.

4. Вакцинация и другие меры профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний. Инфекционные агенты приводят почти к 22% случаев смерти от рака населения развивающихся стран и к 6% — промышленно-развитых регионов. Доказано, что вирусный гепатит В и С вызывает рак печени; вирус папилломы человека — рак шейки матки; бактерия *Helicobacter pylori* увеличивает риск возникновения рака желудка. В некоторых странах паразитарная инфекция шистосомоз повышает риск развития рака мочевого пузыря, печеночная двуустка увеличивает риск появления холангиокарциномы желчных протоков.

5. Охрана окружающей среды. Загрязнение воздуха, воды и почвы канцерогенными химическими веществами приводит к 1-4% всех раковых заболеваний (МАИР/ВОЗ, 2003 г.).

6. Охрана труда. Более 40 факторов — веществ, смесей и условий труда — на рабочих местах являются канцерогенными по отношению к людям и входят в категорию канцерогенов, связанных с профессиональной деятельностью (J. Siemiatycki et al., 2004). Эти канцерогены имеют причинную связь с раком легких, мочевого пузыря, гортани и кожи, а также с лейкемией и раком носоглотки, мезотелиомой (раком плевры или грудной полости).

7. Защита от излучения. Канцерогеном для человека является ионизирующее излучение, которое может приводить к развитию лейкемии и образованию ряда плотных опухолей, и представляет более высокий риск для молодых людей. Ионизирующее излучение опасно для лиц, подвергающихся его воздействию в медицинских целях и в связи с профессиональной деятельно-

стью. Однако оно является важным диагностическим и терапевтическим инструментом. Радиологические медицинские процедуры должны назначаться строго по необходимости и проводиться надлежащим образом, чтобы преимущества излучения превышали связанные с ним потенциальные риски, особенно при назначении детям.

Опасен газ радон, содержащийся в почве и строительных материалах, он вызывает от 3 до 14% всех раковых заболеваний легких. Это вторая по значимости после табачного дыма причина их развития. Уровень содержания радона в домах можно уменьшить путем улучшения вентиляции и герметичности полов и стен.

8. Фотозащита. Ультрафиолет (УФ), и в частности солнечное излучение, является канцерогенным для человека, вызывая все основные типы рака кожи, такие как базальноклеточная карцинома (БКК), плоскоклеточная карцинома (ПКК) и меланома. В глобальных масштабах в 2000 г. было диагностировано более 200 000 случаев меланомы и произошло 65 000 связанных с меланомой случаев смерти. Использование солнцезащитных средств

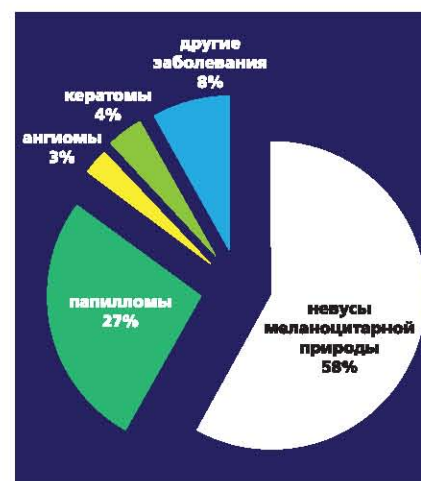


Рис. 1. Распределение доброкачественных новообразований кожи по нозологическим формам.

защитных средств и защитной одежды, позволяющее избежать чрезмерного воздействия УФ, является эффективной профилактической мерой. Испускающие УФ-устройства для искусственного загара в настоящее время также классифицируются как канцерогенные для людей, что обусловлено их связью с раковыми заболеваниями кожи и с меланомой глаз.

Все перечисленные 8 положений являются опорными для построения общественных программ профилактики рака. Другая ее составляющая, не менее важная, — персонализированные программы, опирающиеся на раннюю дифференциальную диагностику.

Ранняя диагностика новообразований кожи

Серьезный вклад в улучшение ранней диагностики новообразований кожи внес российский Комитет Евромеланомы (первый председатель — д.м.н., проф. Н.Н. Потекаев). В России по инициативе Национального альянса дерматовенерологов и косметологов (президент — д.м.н., проф. Н.Н. Потекаев) ежегодно проходит День диагностики меланомы, стартовавший в 2007 г. в «Институте Красоты на Арбате». Эта акция, начатая в Бельгии в 1999 г., распространилась по всей Европе, от Швеции до Кипра, Мальты, Ирландии и России. Сегодня ее проводят в 29 странах. Основные задачи Комитета Евромеланомы: повышение профессиональной компетенции врачей и просвещение населения по вопросам дерматоонкологии в соответствии с официальной линией Европейской ассоциации дерматоонкологов.

Еще одним достижением российского Комитета Евромеланомы и Национального альянса дерматологов и косметологов

стало внедрение в клиническую практику дерматоскопии. В нашей клинике проводилось обучение этому методу диагностики врачей-дерматовенерологов, создано первое отечественное руководство по дерматоскопии, разработаны и внедряются в практику программы краткосрочного повышения квалификации по дерматоскопии для дерматовенерологов, онкологов и врачей общей практики (72 часа).

Методы диагностики новообразований кожи

Дерматоскопия — метод оптической диагностики кожи, который позволяет детально изучить внутрикожные изменения

кожи. Повышает информативность диспансерного наблюдения пациентов, страдающих предопухолевыми заболеваниями кожи и меланомоопасными невусами, что чрезвычайно важно в связи с ростом заболеваемости меланомой и раком кожи (рис. 1). Кроме того, дерматоскопия дает возможность диагностировать ряд инфекционных и паразитарных заболеваний кожи, болезней волос и ногтей, контролировать эффективность лечения хронических дерматозов. Она дает возможность перейти от субъективной оценки состояния кожного покрова к объективной и документировать выявленные изменения. В нашей стране первый кабинет



Примерно у 70% людей, у которых выявляется мутация гена *CDKN2A*, развивается меланوما кожи в течение жизни. Мутации в этом гене являются наиболее распространенной причиной наследственной меланомы.

Существует все больше доказательств того, что вариации в гене *MC1R* совместно с мутациями в гене *CDKN2A* увеличивают риск развития меланомы. Этот ген отвечает за определенные фенотипические признаки: светлая кожа, рыжие волосы, а главное — чувствительность к УФ-излучению.

в пигментных, сосудистых, рубцовых и гиперкератотических очагах поражения. Этот вид диагностики занимает срединное положение между клиническим и гистологическим исследованием кожи: дополняет первое, но никак не исключает необходимости гисто-морфологической верификации диагноза при новообразованиях кожи. Внедрение дерматоскопии в клиническую практику позволяет оптимизировать проведение профилактических осмотров населения с целью диагностики злокачественных новообразований

цифровой фотодерматоскопии был создан в 2007 г. в «Институте Красоты на Арбате», на его базе проводилась постдипломная профессиональная подготовка специалистов.

С целью ранней диагностики новообразований кожи помимо дерматоскопии используется **ультразвуковое сканирование** и **ультразвуковая доплерография**. Персонализированные программы диспансерного наблюдения предусматривают, наряду с дерматоскопическим картированием новообра-



Рис. 2. Персонализированный подход к профилактике рака кожи опирается на поэтапное проведение ранней диагностики новообразований.

зований, **генетическое тестирование**.

С позиций генетической классификации заболеваний человека большинство злокачественных новообразований относится к болезням, обусловленным мутациями в соматических клетках. Также существуют и наследственные формы опухолей, обязательным компонентом развития которых является наследование генной мутации через половые клетки родителей. На каждом из этапов формирования опухоли развертываются скоординированные в патологическом направлении процессы, сначала на молекулярном, а затем на клеточном уровне.

Персонализированная программа диагностики и профилактики развития рака кожи

Ранняя дифференцированная диагностика новообразований является основой борьбы с раком. Исходя из этого, в нашей клинике была разработана и внедрена в практику персонализированная программа диагностики и профилактики развития рака кожи. Она предусматривает поэтапную диагностику новооб-

разования, причем необходимость проведения каждого последующего этапа продиктована результатами предыдущего. Подробно программа и клинические примеры результатов ее применения представлены на рисунке 2 и фото 1–5 соответственно. Кроме того, в дополнение к данной программе, в практику Клиники активного долголетия внедрен **трехэтапный алгоритм проведения генетического тестирования**.

Генетический онкоскрининг

Первый этап — создание базовой панели: определение генов предрасположенности к онкологическим заболеваниям. В основе этого тестирования лежит анализ индивидуальных способностей организма активировать или дезактивировать попадающие в него канцерогены экзогенной или эндогенной природы. К эндогенным факторам, негативно влияющим на разные органы, можно причислить следующие: УФ-излучение (мишень — кожа), красное мясо (мишень — толстый кишечник), бензопирен в составе сигаретного дыма (мишень — легкие) и др. К экзогенным факторам относятся не-

которые гормоны. Детоксикационный потенциал организма определяет риск возникновения онкопролиферативных заболеваний разных органов.

Наиболее изученными ферментами, влияющими на метаболизм канцерогенных веществ, являются ферменты, кодируемые генами семейства цитохрома P450, которые участвуют в метаболизме ряда канцерогенных веществ, а именно ПАУ (полициклических ароматических углеводородов), гетероциклических аминов, ариламинов, нитрозоаминов, афлатоксинов, стероидов и др. Например, ген *CYP1A1* экспрессируется в легких, катаболизирует ПАУ и ариламины, от уровня его экспрессии зависит риск развития рака легкого. Таким образом, канцерогенный эффект ПАУ или других веществ, способных вызвать малигнизацию ткани, является результатом взаимодействия между метаболическими процессами, ведущими к активации или детоксикации канцерогенных веществ, а также зависит от индивидуальной способности организма восстанавливать ДНК.

Базовая панель позволяет на первом этапе определить у конкретного человека органы-мишени, не способные сопротивляться воздействию канцерогенных факторов. С ее помощью клиницист, опираясь на семейный анамнез, фенотипические и клинические данные, формирует группы риска.

Второй этап — диагностика конкретных генетических мутаций, лежащих в основе опухолевого роста. Известны специфические молекулярные маркеры, на их основе разработаны тесты ранней диагностики опухолей. Так, при семейной форме рака молочной железы тестируются гены наследственных форм рака (*BRSA1*, *BRSA2*), которые являют-

ся причиной около 30–40% семейных случаев рака молочной железы. Для выявления соматических мутаций существуют специализированные панели.

Установлены также *специфические молекулярные маркеры развития меланомы кожи* в группах риска (наследственные и спорадические случаи). На основе ДНК-маркеров разработаны диагностические панели меланомы кожи. Важно определить мутации в следующих генах:

■ Ген *CDKN2A*. Примерно у 70% людей, у которых выявляется мутация гена *CDKN2A*, развивается меланома кожи в течение жизни. Мутации в этом гене являются наиболее распространенной причиной наследственной меланомы.

■ Ген *MC1R*. Существует все больше доказательств того, что вариации в гене *MC1R* совместно с мутациями в гене *CDKN2A* увеличивают риск развития меланомы. Этот ген отвечает за определенные фенотипические признаки: светлая кожа, рыжие волосы, а главное — чувствительность к УФ-излучению.

■ Ген *MDM2*. В 2009 году были опубликованы данные исследования, демонстрирующие, что мутация в этом гене у женщин увеличивает риск развития меланомы в более молодом возрасте (моложе 50 лет). Однако эта зависимость не выявлена у мужчин.

Риск значительно увеличивает при выявлении мутаций сразу в трех этих генах.

Соматические мутации в генах *BRAF*, *EGF*, *P16* связаны с наследственными формами меланомы кожи; ген *BRAF* определяет эффективность терапии меланомы.

Третий этап — мониторинг молекулярных и цитогенетических маркеров. Эти маркеры обнаруживаются задолго до кли-

нических признаков малигнизации, что позволяет вовремя начать более тщательную диагностику и превентивную терапию. Рекомендуется применять в рамках ежегодных диспансеризаций и в группах риска оценку метилирования ДНК и цитогенетического статуса.

Изменения в экспрессии гена без изменения его нуклеотидной структуры относятся к эпигенетической регуляции, которую можно определить как наследственный код, отличный от геномной последовательности

4) разработаны эффективные методы, позволяющие проводить качественный и количественный анализ метилирования ДНК.

Диагностика метилирования ДНК позволяет определить заболевание на ранних стадиях опухолеобразования.

Оценка цитогенетического статуса на основе микроядер в букаральном эпителии человека является современным методом индивидуальной диагностики состояния здоровья и его мониторинга. Изменения, диагности-



Внедрение дерматоскопии в клиническую практику позволяет оптимизировать проведение профилактических осмотров населения с целью диагностики злокачественных новообразований кожи. Оно повышает информативность диспансерного наблюдения пациентов, страдающих предопухолевыми заболеваниями кожи и меланомаопасными невусами, что чрезвычайно важно в связи с ростом заболеваемости меланомой и раком кожи.

нуклеотидов. К функциональным маркерам эпигенетической регуляции относится метилирование ДНК.

Диагностическую ценность тестирования метилирования ДНК определяют следующие факторы:

1) целый ряд генов, вовлеченных в канцерогенез, инактивируется посредством метилирования (*CDKN2A*, *p16*, *p14*, *RB1*, *LKB*, *ER*, *RAR2β*, *VHL*, *DAP*, *MGMT*, *CDI* и др.);

2) определяется метилирование только тех генов, которые вовлечены в канцерогенез. Метилирование в ДНК из нормальных тканей не наблюдается;

3) метилирование является одним из наиболее ранних событий в канцерогенезе;

руемые с помощью этого метода, отражают нестабильность генома человека, которая может быть связана с дебютом и/или развитием онкологического процесса.

Клинический случай

Пациентка Н., 28 лет. Обратилась в клинику по поводу увеличения размеров пигментного новообразования на верхней губе справа, изменения его окраски, ощущения покалывания, болезненности. Новообразование присутствует длительное время (с раннего детства) (фото а).

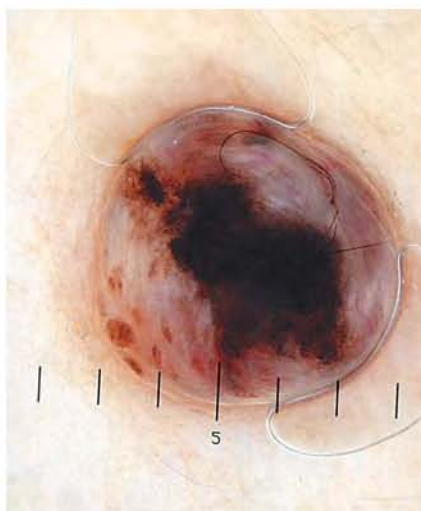
При детальном осмотре отмечено: на верхней губе справа плотный узелок, асимметрично окрашенный в коричневый, серый и синюшно-черный цвет,



а



б



в

размером 0,7x0,5 см, с гладкой поверхностью, на которой сохранен кожный рисунок. Клиническая картина не позволяет исключить малигнизацию дермального невуса (голубого?) (фото б).

При дерматоскопии выявлено: меланоцитарное новообразование, симметричное, полихромное. Видны ограниченные участки гомогенной голубой пигментации, красновато-коричневые крупные гранулы по периферии очага, чернильные пятна: крупное, выходящее за пределы средней трети очага поражения, и более мелкое в левом верхнем квадрате (фото в).

При ультразвуковом сканировании в дерме обнаружен очаг пониженной эхогенности с довольно четкими границами и выраженным сосудистым рисунком по периферии.

Принято решение коллегиально онкологом и пластическим хирургом об удалении невуса в связи с риском малигнизации.

Гистологическое заключение: дермальный невус.

Дальнейшее наблюдение и лечение. Через 2 недели после иссечения новообразования: рисунок верхней губы сохранен; с целью профилактики образо-

вания гипертрофического рубца на верхней губе в келоидогенной зоне проведен превентивный сеанс букки-терапии (фото г).

Через 4 месяца после иссечения невуса: рисунок верхней губы не нарушен. Сформирован атрофический рубец. С целью улучшения эстетического вида запланирована коррекция ширины рубца с помощью лазера Fraxel (фото д).

В заключение подчеркнем, что современные методы диагностики новообразований кожи открывают широкие возможности для реализации персонализированных программ профилактики рака кожи. Однако помним, что оптимальных результатов можно добиться только сочетанием общественных и персонализированных программ. Поэтому в центре внимания должно быть не только применение инновационных диагностических и терапевтических технологий, но и просвещение населения по вопросам риска развития рака, в частности вреда избыточного УФ-облучения, пропаганда здорового образа жизни, принятие на государственном уровне действенных мер по охране окружающей среды и здоровья населения.

КЗ



г



д