

ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова»
Минздравсоцразвития РФ,
Санкт-Петербург

*Опухоли кожи
составляют наиболее
частую разновидность
новообразований
у человека. Избыточное
ультрафиолетовое
(солнечное) облучение
является главным
фактором риска этой
категории неоплазм*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

Е.Н.Имянитов

Введение

Опухоли кожи составляют наиболее частую разновидность новообразований у человека. В структуре заболеваемости доминирует т.н. базальноклеточный рак – считается, что за время жизни он поражает как минимум каждого третьего представителя европеоидной расы. Плоскоклеточная карцинома кожи встречается несколько реже и характеризуется относительно более агрессивным течением. Третье место по частоте, но первое по смертности занимает меланома. Помимо перечисленных выше типов новообразований, следует упомянуть несколько относительно редких разновидностей опухолей кожи – карциному Меркеля, саркому Капоши, взрывающую дерматофибросаркому (dermatofibrosarcoma protuberans) и т.д.

Меланома

Статистические данные

Меланома составляет не более 4% всех новообразований кожи, но на её долю приходится примерно 80% случаев летальных исходов в онкодерматологии. В странах с преимущественно белым населением меланома входит в первую десятку наиболее социально значимых категорий опухолей, как в отношении заболеваемости, так и смертности. Заболеваемость меланомой колеблется от ~1 до 55 случаев на 100 тысяч человек в год, в зависимости от географического расположения, поведенческих особенностей и расовой принадлежности изучаемой популяции. Индивидуальный риск данной патологии составляет примерно 2%. Меланома характеризуется весьма агрессивным течением и резистентностью к стандартной цитостатической терапии, поэтому 5-летняя выживаемость больных с метастатическим процессом находится в пределах 10-15% [30].

Роль ультрафиолетового облучения

Заболеваемость меланомой характеризуется тенденцией к росту. Вероятно, существенную роль в данном феномене играют улучшение уровня жизни и, как следствие, появившаяся у представителей среднего класса возможность к регулярным путешествиям на солнечные курорты [13]. Действительно, если рассматривать встречаемость меланомы в целом, то наибольшее число случаев, по-видимому, обусловлено эпизодической экспозицией представителей белой расы к большим дозам ультрафиолетового (UV) облучения.

UV-лучи представляют из себя невидимый компонент солнечного света – их длина волны составляет менее 400 нм. Лучи спектра 320-400 нм относятся к категории UV-A, 280-320 нм – к UV-B, а 10-280 нм – к UV-C. Атмосфера Земли, в частности её озоновый слой, защищает живые существа от наиболее мутагенной части UV-спектра – лучей с длиной волны менее 310 нм. UV-B излучение обладает прямой ДНК-повреждающей активностью – оно вызывает ковалентные сшивки расположенных по соседству пар тимининов или цитозинонов (т.н. пиримидиновые димеры), что в конечном счёте приводит к заменам нуклеотидов – мутациям. UV-A воздействует на генетический аппарат клетки преимущественно опосредованно, через продукцию свободных радикалов, которые, в свою очередь, вызывают целый спектр повреждений ДНК. Следует прокомментировать, что представленная схема является весьма упрощённой – в реальной ситуации каждый из спек-

тров UV-лучей обладает множественным механизмом действия [19, 37].

В процессе эволюции кожа человека освободилась от шерстяного покрова и поэтому выработала защитные барьеры, позволяющие снизить мутагенный эффект UV-облучения. В частности, у родоначальников человечества – представителей негроидной расы – кожа содержит «активный» вариант защитного пигмента, меланина. Меланин вырабатывается меланоцитами и проникает в расположенные по соседству кератиноциты. Данное вещество играет роль хромофора – оно поглощает ультрафиолетовые лучи и свободные радикалы. Меланин встречается в различных изоформах, что по крайней мере отчасти обусловлено полиморфизмом рецептора меланокортина (MC1R). Исходный тип данного рецептора, продуцирующий т.н. эумеланин, обладает высокой способностью к поглощению ультрафиолета. В процессе миграции из Африки в северные страны преимущество в отборе стали получать люди, которые способны усваивать достаточное количество ультрафиолета даже в странах с низкой солнечной инсоляцией – так возникла разновидность рецептора меланокортина, продуцирующая другую, неспособную к эффективной абсорбции УФ-лучей разновидность меланина – феомеланин [19].

Развитие человеческой цивилизации в последние 2-3 столетия сопровождалось массовым перемещением людей в непривычные климатические пояса. Неудивительно, что одним из главных последствий подобных переселений стало резкое увеличение частоты опухолей кожи. Так, если у проживающих в США негров встречаемость меланомы на 100 тысяч человек в год составляет примерно 1 случай, то аналогичный показатель для представителей европеоидной расы находится в пределах 20-30 [<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>]. Примечательно, что заболеваемость меланомой слизистых оболочек, патогенез которой не связан с солнечной инсоляцией, является примерно одинаковой у представителей всех рас [36].

Однако, главенствующую роль в частоте меланомы играет не столько эмиграция, сколько возможность белого населения ездить на солнечные курорты и подвергаться интенсивному загораю [13]. Например, в большинстве развитых стран Европы заболеваемость меланомой в конце прошлого века составляла 10-20 случаев на 100 тысяч человек в год, а в относительно бедных Белоруссии, Латвии, Литве, Сербии – не более 3. Интересно, что единственной профессиональной категорией людей, у которых увеличен риск меланомы, являются лётчики и стюардессы – предполагается, что именно эти индивидуумы имеют наибольшие возможности для эпизодического интенсивного загора [25].

Сохранение бледного оттенка кожи считалось привилегией относительно обеспеченных слоёв общества Европы и Северной Америки вплоть до середины XX века. Несколько десятков лет назад в моду вошли солярии, позволяющие получать косметический загар посредством

искусственного ультрафиолетового облучения. Эпидемиологические исследования достоверно демонстрируют, что злоупотребление соляриями может заметно увеличивать риск меланомы [9].

Канцерогенное действие ультрафиолета не сводится к его мутагенному эффекту. Предполагается, что определённая роль в этом процессе принадлежит воспалительному действию UV-лучей, т.к. процессы воспаления сопровождаются выбросом целого спектра факторов пролиферации и, следовательно, создают благоприятную среду для прироста клеточной массы. Помимо этого ультрафиолетовое облучение обладает локальным иммуносупрессивным воздействием, что может способствовать «ускользанию» трансформированных клеток от защитных систем организма [15, 19, 27].

Другие факторы риска

До 5% пациентов с меланомой сообщают о кровных родственниках, переболевших этим же заболеванием, – таким образом, соответствующий семейный анамнез является существенным фактором риска. Помимо этого, резкое увеличение вероятности развития меланомы наблюдается у тех людей, которые уже переболели данной патологией – это связано с тем, что среди пациентов наблюдается повышенное количество индивидуумов с неблагоприятным генотипом или историей избыточного UV-облучения [11, 25].

Заболеваемость меланомой ассоциирована с присутствием на коже множественных невусов. Наибольшая вероятность возникновения меланомы наблюдается у людей с бледными оттенками кожи, особенно у блондинов и рыжеволосых. Как упоминалось выше, решающим фактором риска развития меланомы является эпизодическое облучение интенсивными дозами ультрафиолета; в наибольшей мере роль опасных спектров солнечных лучей проявляется у тех индивидуумов, которые подверглись избыточной инсоляции в детском возрасте. Примечательно, что заболеваемость меланомой несколько выше у лиц с высоким социально-экономическим статусом: по-видимому, это связано с расширенными возможностями к путешествиям и посещению соляриев. Выраженный иммунодефицит, возникающий у реципиентов пересаженных органов и пациентов с ВИЧ-инфекцией, не демонстрирует явной корреляции с увеличением риска меланомы [3, 25].

Молекулярная генетика

Меланома характеризуется значительной гетерогенностью молекулярного портрета, причём профиль генетических нарушений строго коррелирует с особенностями этиопатогенеза заболевания. Принято различать 4 основных группы меланом: 1) опухоли, возникшие на участках кожи, подвергавшихся хроническому солнечному облучению; 2) опухоли на скрываемых одеждой участках кожи; 3) новообразования кистей и стоп, развившиеся в переходных зонах эпителия; 4) меланомы слизистых оболочек [7].

BRAF

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. Мутации BRAF, как правило, затрагивают 600-й кодон и встречаются примерно в 50% меланом, в заметной доле случаев папиллярных опухолей щитовидной железы, а также в небольшом проценте новообразований толстой кишки, лёгкого и т.д. 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 серин-треониновой киназы. В результате BRAF безостановочно передаёт стимулы к киназам MEK и MAPK, которые играют ключевую роль в запуске процессов клеточного деления [8, 32].

Мутации в гене BRAF наблюдаются преимущественно в новообразованиях, возникающих на необлучённых уча-

стках кожи. Примечательно, что аномалии этого онкогена могут обнаруживаться ещё на стадии диспластического невуса – это свидетельствует о том, что самой по себе активации BRAF недостаточно для полной реализации злокачественного генотипа. До недавнего времени считалось, что доминирующей мутацией в позиции 600 гена BRAF является замена валина на глутаминовую кислоту (V600E) (рис.1). Примечательно, что единственная зарегистрированная для медицинского применения тест-система (Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test, <http://molecular.roche.com/assays/Pages/cobas4800BRAFV600MutationTest.aspx>) способна распознавать лишь этот вариант мутации. Относительно недавние исследования установили, что до 20% замен в 600-м кодоне могут быть представлены другими вариантами: V600K (валин на лизин), V600R (валин на аргинин) и V600M (валин на метионин) [24]. Другой интересной особенностью BRAF является высокая частота интратуморальной гетерогенности его статуса. Примечательно, что процесс опухолевой прогрессии может сопровождаться селекцией в

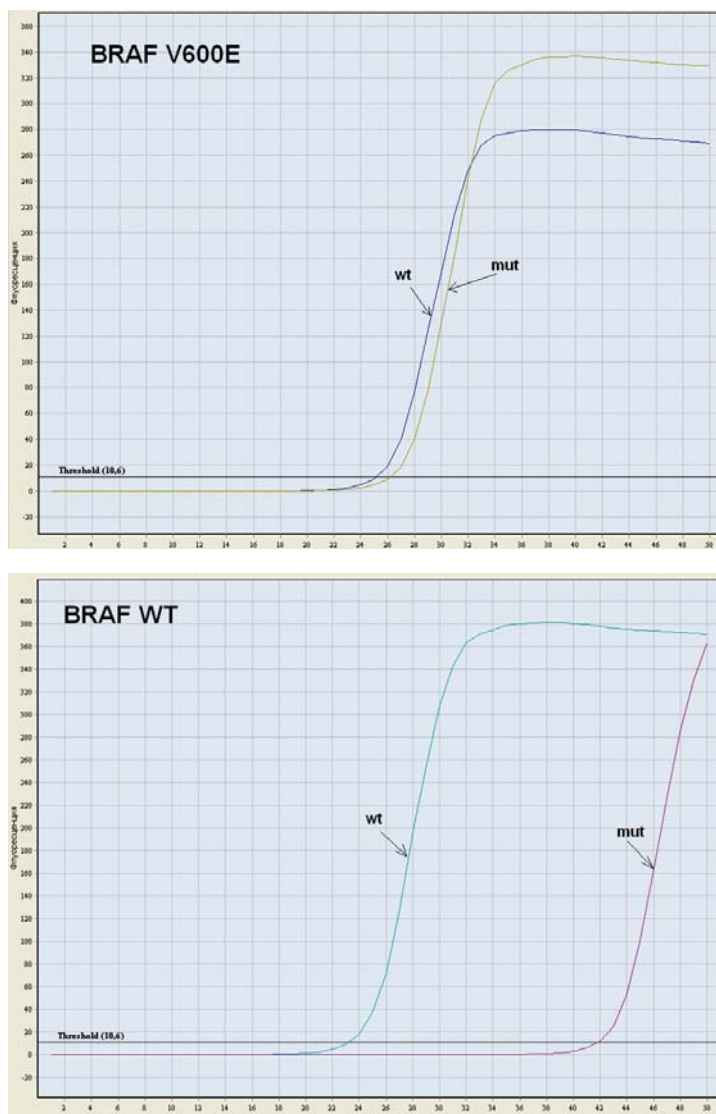


Рис.1. Выявление мутации BRAF V600E методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции