

Меланома.

Соответствие дерматоскопических признаков патогистологической картине

Г.В. Драгун, С.Л. Ачинович, С.Л. Школяр

Гомельский государственный медицинский университет

Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Гомель, Республика Беларусь

Цель: сравнение дерматоскопических признаков меланомы с патогистологической картиной.

Материалы и методы. Проведено дерматоскопическое исследование шести пациентам с подозрением на меланому и последующим патогистологическим подтверждением диагноза. Дерматоскопическое исследование проводилось неполяризованным дерматоскопом Heine Delta 20 с использованием иммерсионного масла. Оценка морфологических параметров проводилась с использованием световой оптической микроскопии, окраска препаратов гематоксилином-эозином.

Результаты. Проведенное дерматоскопическое исследование показало соответствие дерматоскопической картины результатам патогистологии.

В статье рассматриваются вопросы этиологии, эпидемиологии, клинические формы меланомы кожи, дерматоскопические паттерны и гистологическая картина. Представлены случаи меланомы с дерматоскопической картиной, подтвержденные гистологически.

Ключевые слова: *меланома, дерматоскопия, гистологическая картина*

Melanoma.

Match dermatoscopic signs of histological picture

G.V. Dragun, S.L. Achinovich, S.L. Shkolar

Gomel State Medical University

Gomel Regional Clinical Oncologic Clinic

Gomel, Republic of Belarus

This article discusses the etiology, epidemiology, clinical forms of melanoma, dermatoscopic Paterna and histology. A case of melanoma dermatoscopic painting, confirmed histologically.

Key words: melanoma, dermatoscopy, histology

Введение

Меланома – злокачественная опухоль меланоцитарного происхождения, характеризуется непредсказуемым и агрессивным течением, метастазирует как лимфогенно, так и гематогенно.

Меланома может возникать как на неизменной коже (*de novo*), так и на фоне некоторых меланоцитарных невусов. К таким невусам, прежде всего, относятся: диспластический невус (атипичный невус или невус Кларка), гигантский врожденный меланоцитарный невус, клеточный голубой невус.

Несмотря на то, что во всем мире наблюдается рост заболеваемости меланомой, показатели смертности вследствие этого заболевания стабилизировались. Прежде всего, стабилизация смертности связана с ранней диагностикой меланомы. Наиболее высокая заболеваемость меланомой кожи среди белого населения США (18,4 случая на 100 тысяч населения) [1] и Австралии (30-50 случаев на 100 тысяч населения) [2]. В Европе она несколько ниже и оценивается приблизительно в 10 случаев на 100 тысяч населения [3].

Меланома чаще встречается в возрасте 30-60 лет, но может возникать в любом возрасте.

Факторами риска развития меланомы являются: воздействие ультрафиолетового облучения, фенотипические характеристики, меланома в анамнезе, мутация в p16, BRAF или MC1R, пигментная ксеродерма, иммуносупрессия (обсуждается) [4].

Основные клиничко-морфологические формы меланомы: 1. Поверхностно распространяющаяся меланома; 2. Лентиго-меланома; 3. Узловая меланома; 4. Акрально-лентигинозная меланома.

Классификация клинических форм меланомы по Кларку (Clark) помогает различить опухоли клинически и гистологически, но прогностически не является значимой. Важным прогностическим фактором первичной меланомы кожи является толщина опухоли по Бреслоу (Breslow). На момент установления первичного диагноза меланомы кожи толщина опухоли является важнейшим критерием оценки стадийности (таблица 1) [5, 8].

Таблица 1 – Стадирование меланомы кожи по AJCC, 6-я классификация, и 10-летний прогноз при различных стадиях заболевания (2002)

Выделяют 5 уровней инвазии меланомы по Кларку:

I уровень инвазии: атипичные меланоциты и/или их комплексы располагаются в пределах эпидермиса, что соответствует стадии *in situ*;

II уровень инвазии: клетки опухоли разрушают базальную мембрану и проникают в верхние отделы сосочкового слоя дермы;

III уровень инвазии: опухоль инвазирует сосочковый слой дермы (начало фазы вертикального роста);

IV уровень инвазии: клетки меланомы проникают в сетчатый слой дермы;

V уровень инвазии: опухоль распространяется в подкожно-жировую клетчатку.

Согласно Бреслоу, меланому классифицируют в зависимости от ее толщины в миллиметрах [6]:

1. Тонкая меланома (толщина опухоли составляет меньше 0,75 миллиметра).
2. Промежуточная меланома (толщина ее составляет 0,76—3,99 миллиметра).
3. Толстая (глубокая) меланома (толщина опухоли превышает 4 миллиметра).

Установлена четкая прямая зависимость повышения уровня смертности от толщины и глубины инвазии меланомы. Для тонких меланом с толщиной опухоли менее 0,76 мм 10-летний уровень выживаемости составляет 99,5%. Однако, этот уровень значительно уменьшается до 48% при наличии очагов толщиной более 3 мм [7].

Основные факторы прогноза и их влияние при меланоме кожи (таблица 2) [9].

Таблица 2 – Прогностические факторы при меланоме

Дерматоскопия – один из неинвазивных оптических методов прижизненной микроскопической диагностики кожи, при помощи которого кожу можно рассматривать с таким увеличением, что становятся видимыми цвет и структура эпидермиса, дермо-эпидермальное соединение и сосочковый слой дермы. Достоинством метода является визуализация внутрикожных пигментных, сосудистых и гиперкератотических изменений. Цифровая дерматоскопия предусматривает повторный просмотр дерматоскопических изображений, что позволяет наблюдать за новообразованием в динамике.

В дерматоскопии разработана терминология и набор диагностических критериев, а также разработаны дифференциально-диагностические алгоритмы на основе анализа дерматоскопических признаков для диагностики меланомы. К применяемым на сегодняшний день в дерматоскопической практике алгоритмам относятся: ABCD, ABCDE, ABC, Мейнзеса, Аргензиано, CASH, с которыми можно ознакомиться в литературе по дерматоскопии.

Семь дерматоскопических признаков меланомы: атипичная пигментная сеть, бело-голубая «вуаль», структуры регресса, атипичные полосы (псевдоподии и лучистость), атипичные сосуды, эксцентричная гомогенная пигментация, асимметричные пигментные точки и глобулы.

Меланома in situ локализуется в пределах эпидермиса и характеризуется радиальной фазой роста. Диагностически значимые дерматоскопические признаки в меланоме in situ нередко слабо выражены или располагаются в специфичных участках новообразования

[10]. Для нее характерны такие признаки как эксцентричная пигментная сеть, эксцентричная гомогенная пигментация, асимметричные пигментные глобулы и структуры регресса.

Поверхностно распространяющаяся меланома в стадии in situ (рисунок 1-4).

Данное меланоцитарное образование настораживает относительно асимметрии цвета и строения (см. рис.1).

Дерматоскопически определяются атипичная пигментная сеть в виде утолщенных и разветвленных полос неравномерно расположенных по периферии, бело-голубая «вуаль», занимающая значительную площадь образования, неравномерные единичные глобулы неправильной формы, а также единичные гипопигментированные участки - структуры регресса (см. рис.2). Бело-голубые структуры («вуаль») являются дерматоскопическим паттерном, характерным чаще для меланомы в фазе вертикального роста, но в данном случае этот признак отражает скопление пигмента меланина в верхних слоях дермы (см. рис.3). Помимо меланомы, бело-голубые структуры могут встречаться в невусах Спиз и невусах Кларка (диспластических) [11].

Гистология отражает классическую картину поверхностно распространяющейся меланомы с характерным для нее педжетоидным типом распространения атипичных меланоцитов с инфильтрацией эпидермиса, включая зернистый слой. Опухолевые клетки крупные с обильной цитоплазмой. Ядра атипичных меланоцитов больших размеров с неровной ядерной мембраной. В сосочковом слое дермы скопление пигмента меланина, выражена лимфоидная инфильтрация, как результат иммунного ответа, что является в некотором роде благоприятным признаком (см. рис.3-4).

Гистопатологическое заключение: Поверхностно распространяющаяся меланома in situ, фаза радиального роста, толщина опухоли до 0,15 мм по Бреслоу.

10-летняя выживаемость пациентки в случае полноценного хирургического иссечения опухоли может составить до 100%.

Тонкая инвазивная меланома

Тонкой инвазивной меланоме присущи те же клинические признаки, что и меланоме in situ, но все же инвазия предполагает приподнятость образования над уровнем кожи. Дерматоскопическая картина инвазивной части опухоли характеризуется наличием бело-голубых структур («вуали»). Микроинвазивная меланома стадии радиального роста является следствием прогрессирования меланомы in situ. Размеры таких меланом, как правило, не менее 5-6 мм.

Тонкая инвазивная меланома (рисунок 5-10)

Это пигментное образование размерами 2х3 мм, едва возвышающееся над кожей, внешне не представляющее никаких опасений (см. рис.5). Однако, факт отягощенного анамнеза пациентки по меланоме, послужил пристальному дерматоскопическому осмотру.

Данное образование несколько напоминает невус Рида, хотя морфологически оказалось меланомой. На светло-коричневом фоне определяются участки серо-голубого цвета (бело-голубые структуры), а также черно-коричневые нерегулярные глобулы, расположенные преимущественно в центральной части и верхнем полюсе образования. Местами, по периферии, определяется слабовыраженная лучистость (см. рис.6). Темно-коричневый цвет глобул соответствует скоплениям меланоцитов насыщенных пигментом или самого меланина в эпидермисе (см. рис.9). Более глубокое отложение пигмента в дерме, в том числе скопления меланофагов (макрофаги поглотившие пигмент меланин) (см. рис.10), дерматоскопически соответствует очагам серо-голубого цвета (см. рис.6).

Гистопатологическое заключение: Меланома, лентигинозная форма, преимущественно *in situ* с очагом инвазии на уровне сосочкового слоя дермы, II уровень инвазии по Кларку, фаза радиального роста, толщина опухоли до 0,5 мм по Бреслоу.

Меланома средней толщины (промежуточная меланома)

Для более толстых меланом характерны такие дерматоскопические признаки как атипичные сосуды и бело-голубая «вуаль», хотя могут иметь место и другие выше перечисленные признаки.

В толстых инвазивных меланомах диагностические дерматоскопические признаки могут быть стерты или немногочисленны, а иногда вообще отсутствуют.

Многоцветная меланома средней толщины (рисунок 11-14)

Условный термин «многоцветная меланома» используется в литературе [10] и обычно представляет собой инвазивную опухоль. Разнообразие окраски такой меланомы является результатом ее распространения в коже на различную глубину.

При визуальном осмотре меланомы, представленной на рисунке 11, определяются несколько цветов. Более отчетливо все цвета просматриваются в объективе дерматоскопа (см. рис. 12). Темно- и светло-коричневые области соответствуют эпидермальному отложению пигмента. Неправильной формы глобулы и точки, расположенные хаотично, соответствуют скоплениям пигмента также в пределах эпидермиса. Вновь образованные сосуды придают отдельным участкам розовый цвет, а в центральной зоне образования определяется бело-голубая «вуаль», - результат вовлечения в процесс дермы (см. рис. 12-13).

Гистопатологическое заключение: Поверхностно распространяющаяся меланома в фазе вертикального роста, III уровень инвазии по Кларку, митотическая активность умеренная, умеренное отложение пигмента, толщина опухоли 1,5 мм по Бреслоу.

Узловая меланома на фоне сложного невуса, толщиной 4 мм по Бреслоу (рисунок 15-18)

При клиническом осмотре врач любой специальности обратит внимание на подобное образование и немедленно направит пациента к онкологу (см. рис. 15).

Для узловой меланомы характерен вертикальный рост опухолевых клеток. Такие дерматоскопические признаки как атипичная сеть, неправильные полосы (подтеки), присущие поверхностно распространяющейся меланоме и отражающие радиальный рост опухоли, в узловой меланоме, как правило, отсутствуют. Только гистологически можно точно поставить диагноз узловой меланомы. В этом случае, в периферических отделах узла эпидермис не поражен латеральнее трех эпидермальных выростов за пределами опухоли [12].

Дерматоскопическая картина в данном случае представлена бело-голубой «вуалью», расположенной вокруг невуса, псевдолакунами, напоминающими икринки или лакуны при гемангиомах, а также атипичными сосудами синусоидного типа в нижнем полюсе образования (см. рис.16).

Гистопатологическое заключение: Узловая меланома на фоне сложного невуса, высоким содержанием пигмента, умеренной митотической активностью, IV уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли 4 мм по Бреслоу.

Регресс меланомы

Иммуноопосредованная реакция организма на новообразование может привести к регрессу определенного участка меланомы, а иногда и всей опухоли. Дерматоскопическая картина отражает постепенное замещение диагностически значимых меланоцитарных элементов белыми и серыми структурами, появление которых вызвано фиброзом в сосочковом слое кожи и пигментацией меланофагов, соответственно [10].

Меланома с признаками регресса (рисунок 19-22)

На черно-коричневом фоне опухоли отчетливо видны участки гипопигментации (см. рис. 19). В очаге регресса, в правом полюсе образования, дерматоскопически определяются вкрапления серо-голубого цвета (см. рис.20). Это меланофаги (макрофаги, поглотившие пигмент меланин). Также имеются и другие, определяющие меланому дерматоскопические признаки, такие как атипичная пигментная сеть, бело-голубая «вуаль» и неправильной формы глобулы. Гистологически в очагах регресса наблюдается

истончение рогового слоя, отсутствие опухолевых клеток меланоцитарного ряда, расширение и уплотнения сосочкового слоя дермы за счет фиброза, лимфоцитарная инфильтрация и меланофаги (см. рис. 21-22).

Гистопатологическое заключение: Меланома, лентигинозная форма, II уровень инвазии по Кларку, фаза радиального роста, толщина опухоли 0,5 мм по Бреслоу.

Гипопигментированная меланома

Диагностика меланомы с малым содержанием пигмента всегда представляет определенные трудности как клинически, так и при проведении дерматоскопии. Атипичные сосуды (точечные и линейные сосуды неправильной формы), а также остатки пигмента являются главными дерматоскопическими признаками таких опухолей.

Гипопигментированная меланома с эксцентричной очаговой пигментацией (рисунок 23-30)

Клинически образование представляет собой овальной формы розовую бляшку с эксцентрично расположенными двумя очагами пигментации светло-коричневого цвета (см. рис. 23). Данное образование представляет интерес, прежде всего из-за трудности в диагностике. Пациент 25-ти лет, находился на стационарном лечении в кожном отделении с диагнозом хронический лихеноидный параспориоз. И только после разрешения элементов сыпи основного заболевания случайно было замечено данное образование. Дерматоскопически определяются точечные и линейные сосудистые структуры неправильной формы, а также эксцентричные фокусы пигментации в правом полюсе опухоли (см. рис. 24). На гистологических снимках отражен наглядный пример сосудистых структур. Сосуды, расположенные параллельно поверхности кожи, дерматоскопически визуализируются как линии. Точечные же сосуды соответствуют перпендикулярному расположению по отношению к эпидермису. Эксцентричные фокусы пигментации соответствуют остаточному лентиго по периферии образования (см. рис. 25-30).

Гистопатологическое заключение: Меланома, лентигинозная форма, фаза радиального роста, II уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли 1 мм по Бреслоу.

Заключение.

Таким образом, в условиях роста заболеваемости меланомой, использование такого вспомогательного метода как дерматоскопия в практике врачей дерматологов, онкологов и врачей других специальностей, позволяет предположить данное заболевание на ранних стадиях ее развития с последующим патогистологическим исследованием.

Библиографический список

1. *Elder D.E.* Metastatic melanoma // *Pigment Cell.* 1987. Vol.8. p. 182-204
2. *Elwood J.M., Jopson J.* Melanoma and sun exposure: an overview of published studies // *Int. J. Cancer.* 1997. Vol. 73.p.198-203
3. *KirKwood J.M., Strawderman M.N., Ernstoff M.S.* et al. Interferon alfa – 2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 // *J. Clin. Oncology.* 1996. Vol. 14. P. 7-17.
4. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: Д36 В 3 т. / Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012- . Т. 2. – 2012. – с.: ил.
5. Айгентлер Т.К. Меланома кожи / Т.К. Айгентлер, Л-О. Мюгге, А. Бенбенек, К. Гарбе // *Дерматолог* 2012. Том 03. №1. – С. 155 – 170. В сотрудничестве со Springer-Verlag *Дерматолог* 3 · 2012 | 001.
6. *Кубанова, А.А.* Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия in vivo в диагностике меланоцитарных новообразований кожи / А.А. Кубанова, В.В. Чикин, Ю.Ю. Штиршнайдер, О.Р. Катунина // *Вестник дерматологии и венерологии* 2014. №3. – С. 85—94.
7. *Friedman R.J., Gutkowitz-Krusin D., Farber M.J.* et al. The diagnostic performance of expert dermoscopists vs a computer-vision system on small-diameter melanomas. *Arch Dermatol* 2008; 144: 476—482.
8. *Дерматоскопия в клинической практике. Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Потекаева* – М.: Студия МДВ, 2011 -144 с.: илл. (стр. 131-132)
9. *Молочков В.А., Молочков А.В.* Клиническая дерматоонкология. М.: Из-во студия МДВ, 2011. – 340 с., ил., табл. (стр. 47).
10. Боулинг Джонатан
Б 86 *Диагностическая дерматоскопия. Иллюстрированное руководство / Пер. с англ. под ред. А.А. Кубановой* – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – с. 160: ил.
11. Д 36 *Дерматоскопия / Р.Джор, Х.П. Сойер, Дж. Ардженциано и др.; пер. с англ. под ред. Л.В. Демидова.* – М.; ООО «Рид Элсивер», 2010. – 244 с.: ил.
12. *Галил-Оглы, В.А. Молочков, Ю.В. Сергеев.* Дерматоонкология. – М.: Медицина для всех, 2005. – с. 170 – 211.

Таблица 1 – Стадирование меланомы кожи по AJCC, 6-я классификация, и 10-летний прогноз при различных стадиях заболевания (2002)

| Стадия | TMN | Критерии стадирования | 10-летняя выживаемость, % |
|-------------|---------|--|---------------------------|
| IA | T1aNoMo | T1a = меланома кожи толщиной менее 1 мм по Breslow, уровень инвазии по Clark менее III, без изъязвления | 87,9 |
| IB или | T1bNoMo | T1b = меланома кожи толщиной менее 1 мм по Breslow, с изъязвлением или уровнем инвазии по Clark более IV | 83,1 |
| | T2aNoMo | T2a = меланома кожи толщиной от 1,01 до 2,0 мм по Breslow, без изъязвления | 79,2 |
| IIA или | T2bNoMo | T2b = меланома кожи толщиной от 1,01-2,0 мм по Breslow, с изъязвления | 64,4 |
| | T3aNoMo | T3a = меланома кожи толщиной от 2,01-4 мм по Breslow, без изъязвления | 63,8 |
| IIB или | T3bNoMo | T3b = меланома кожи толщиной от 2,01-4 мм по Breslow, с изъязвлением | 53,9 |
| | T4aNoMo | T4a = меланома кожи более 4мм толщиной по Breslow без изъязвления | 50,8 |
| IIIC | T4bNoMo | T4b = меланома кожи более 4 мм толщиной по Breslow с изъязвлением | 32,3 |
| IIIA или | TaN1aMo | Любая меланома кожи без изъязвления, микрометастазы в одном лимфоузле | 63 |
| | TaN2aMo | Любая меланома кожи без изъязвления, микрометастазы в 2-3 лимфоузла | 56,9 |

Таблица 2 – Прогностические факторы при меланоме

| Прогностические факторы | Влияние на прогноз |
|----------------------------------|---|
| Толщина опухоли (мм) | Ухудшается с увеличением толщины |
| Уровень инвазии | Ухудшается при увеличении уровня |
| Изъязвление | Ухудшается при его наличии |
| Количество митозов | Ухудшается с увеличением их количества |
| Опухольинфильтрирующие лимфоциты | Улучшается при их наличии |
| Регресс | Роль противоречива: есть сообщения, как об улучшении, так и об отсутствии эффекта |
| Микроскопические сателлиты | Ухудшают прогноз |
| Ангиотропизм | Ухудшает прогноз |
| Сосудистая/лимфатическая инвазия | Ухудшают прогноз |
| Тип опухолевых клеток | Прогноз лучше при веретенообразных клетках |
| Возраст пациента | Прогноз с возрастом ухудшается |
| Пол | У женщин лучше, чем у мужчин |
| Локализация | При опухоли на конечностях прогноз лучше, чем при локализации на туловище, голове и шее, ладонях и подошвах |



Рисунок 1 – Меланома кожи левого плеча



Рисунок 2 – Дерматоскопическая картина

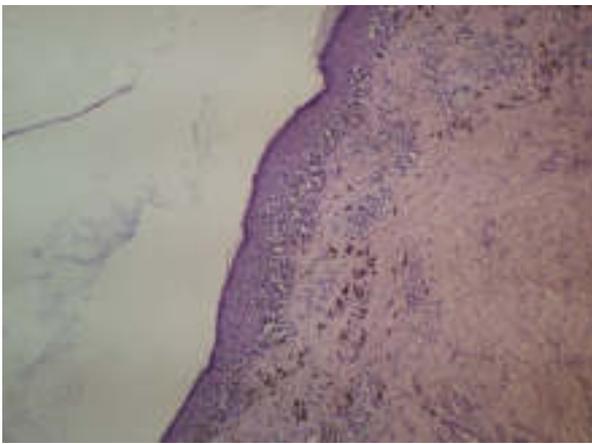


Рисунок 3 – Обзорный снимок (x 40)

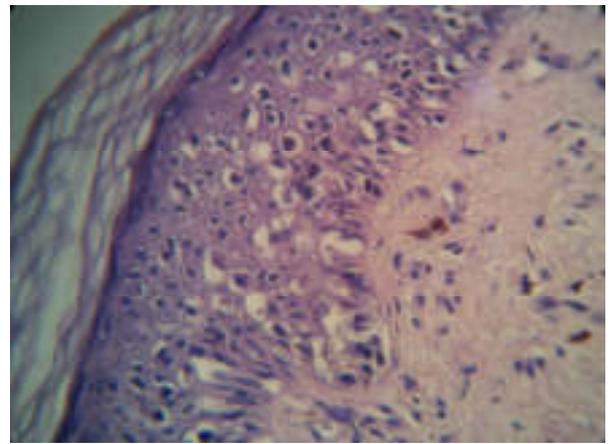


Рисунок 4 – Педжетоидное распределение атипичных меланоцитов (x 100)



Рисунок 5 – Меланома кожи правой голени



Рисунок 6 - Дерматоскопическая картина

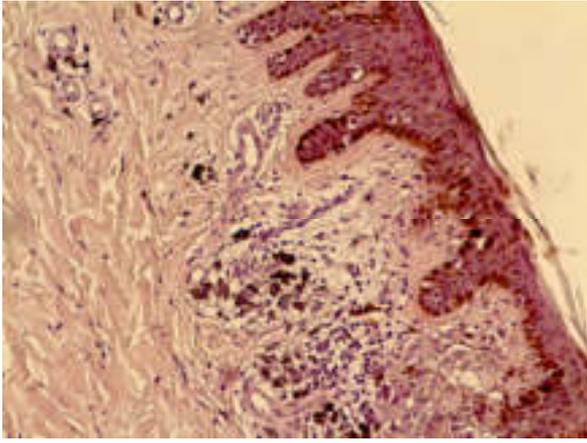


Рисунок 7 – Лентигинозное расположение атипичных меланоцитов в зоне базальной мембраны (x100)

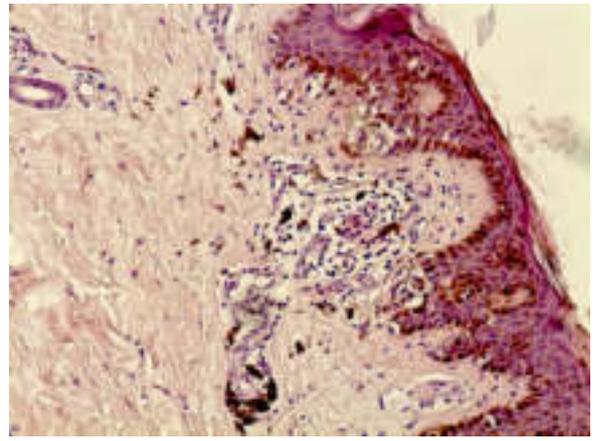


Рисунок 8 – Гнезда опухолевых клеток с микроинвазией в сосочковый слой дермы (x100)

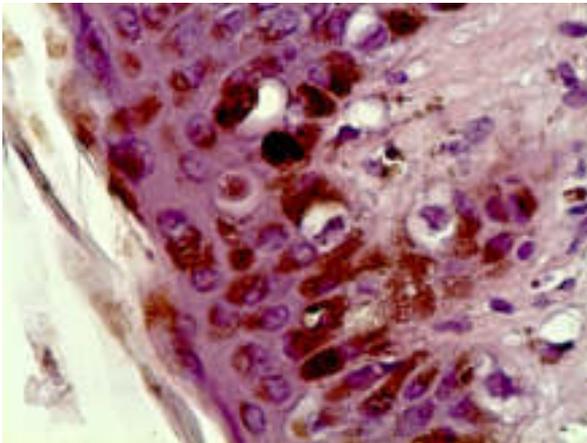


Рисунок 9 – Отложение пигмента меланина в эпидермисе (x400)

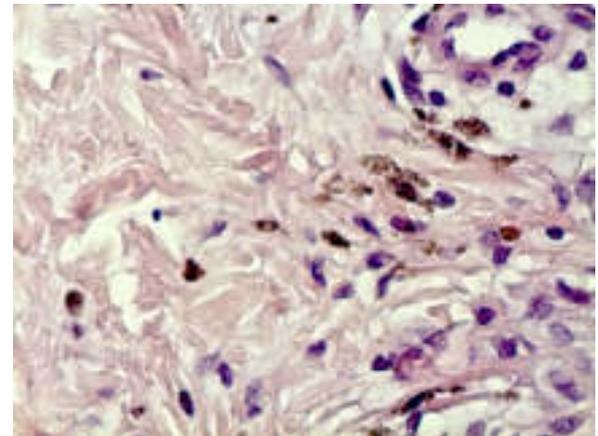


Рисунок 10 – Меланофаги в дерме (x400)



Рисунок 11 - Меланома кожи левой лопаточной области



Рисунок 12 – Дерматоскопическая картина

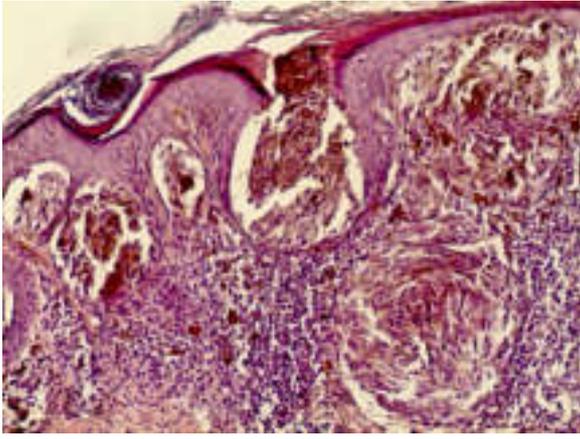


Рисунок 13 - Инвазия опухоли (x100)

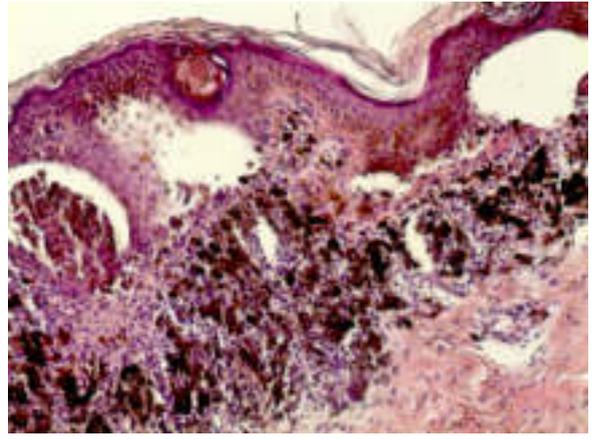


Рисунок 14 – Край опухоли и невус (x100)



Рисунок 15 – Меланома кожи спины

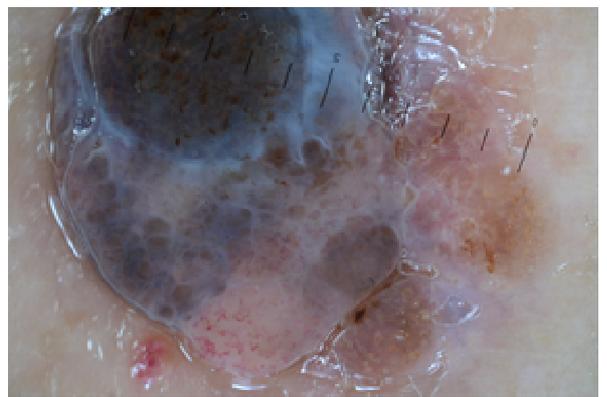


Рисунок 16 – Дерматоскопическая картина

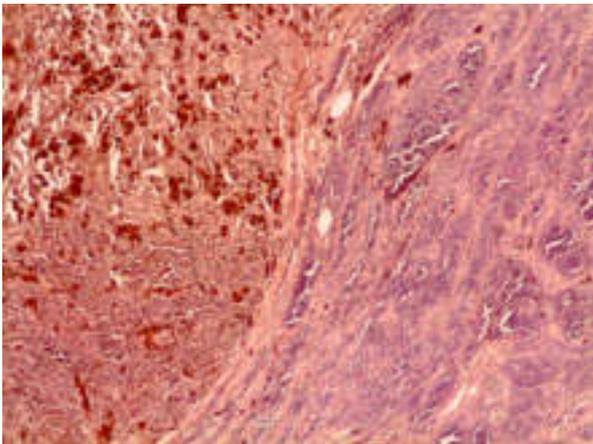


Рисунок 17 – Грань между меланомой и невусом (x40)

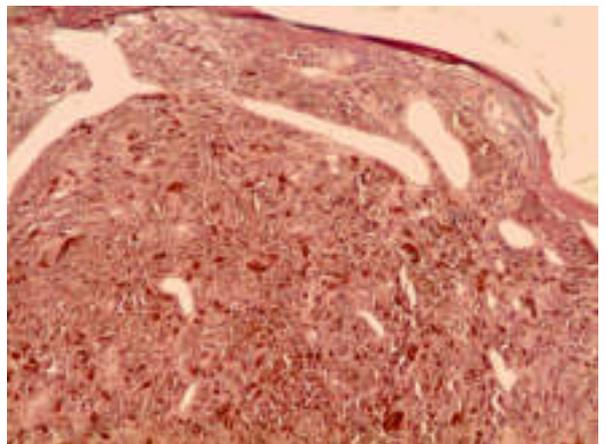


Рисунок 18 – Сосуды синусоидного типа (атипичные сосуды) (x40)



Рисунок 19 – Меланома левого плеча



Рисунок 20 – Дерматоскопическая картина

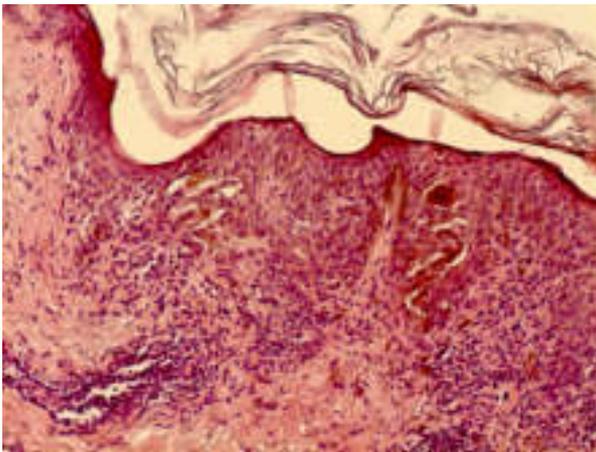


Рисунок 21 – Гнезда атипичных меланоцитов с инвазией в дерму. Лимфоидная инфильтрация. Телеангиоэктазии в сетчатом слое дермы (x100)

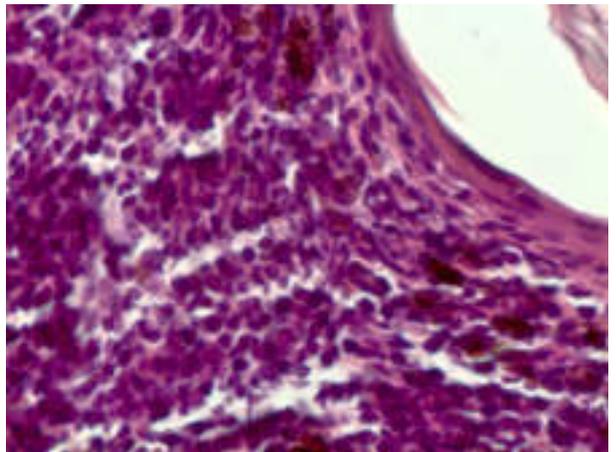


Рисунок 22 – Очаг субинволюции. Выраженная лимфоидная инфильтрация. Меланин в зоне проекции базальной мембраны (x400)



Рисунок 23 – Меланома кожи левого бедра



Рисунок 24 – Дерматоскопическая картина

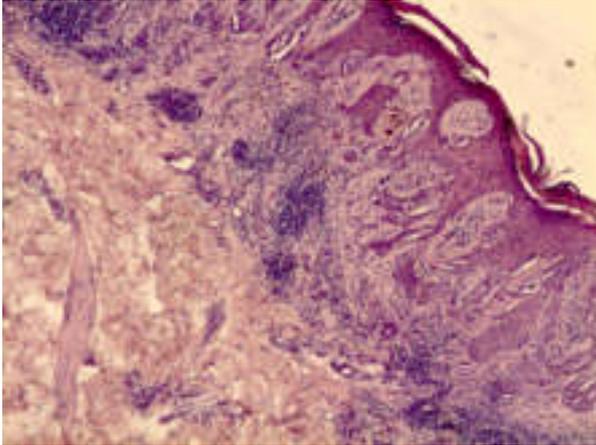


Рисунок 25 – Обзорный снимок. Акантоз. Лимфоидная инфильтрация дермы. Мышца поднимающая волос (x40)

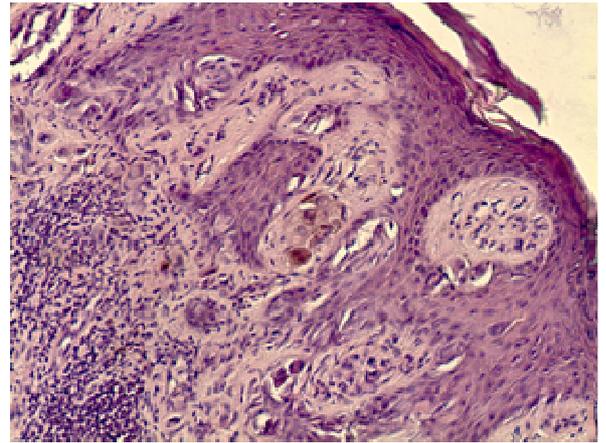


Рисунок 26 – Гнезда клеток меланомы с инвазией в сосочковый слой. Очаги пигмента (x100)

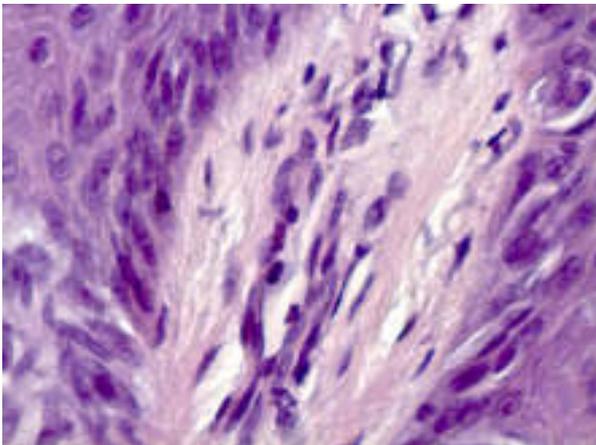


Рисунок 27 – Сосуд сосочка дермы (x400)

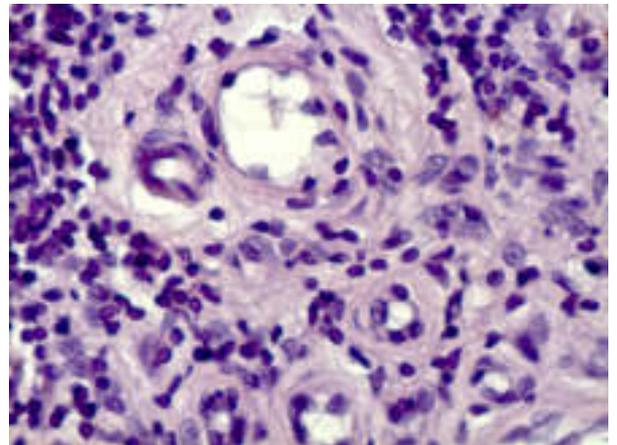


Рисунок 28 – Лимфоидная инфильтрация сосудов дермы (x400)

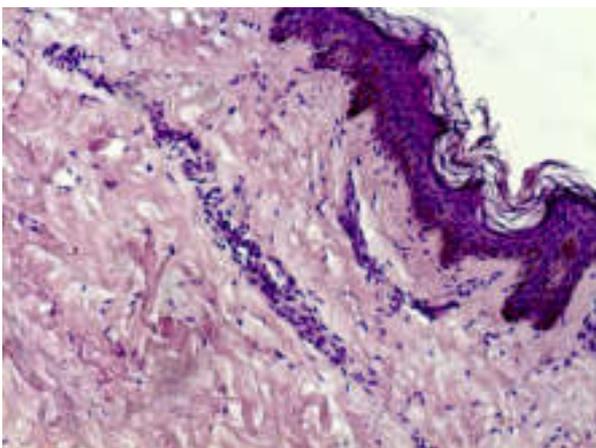


Рисунок 29 – Остаток лентиго по краю опухоли. Лимфоидная инфильтрация линейных сосудов дермы (x100)

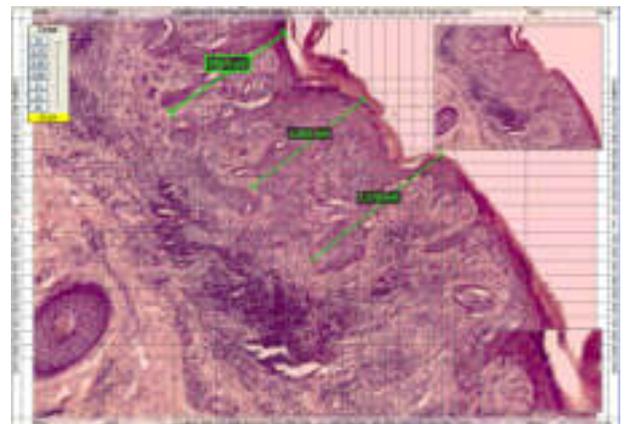


Рисунок 30 – Определение толщины меланомы по Бреслоу (x40)