

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ПРЕДИСЛОВИЕ.....</b>	<b>8</b>
<b>СОКРАЩЕНИЯ .....</b>	<b>9</b>
<b>1. ЛЕНТИГИНОЗ.....</b>	<b>10</b>
Эфелиды.....	10
Простое лентигино.....	10
Актиническое лентигино (пигментный ранний актинический кератоз, солнечное лентигино).....	12
Чернильное лентигино.....	17
Крупноклеточная акантома.....	17
Меланотические пятна.....	18
PUVA-лентигино.....	21
Невус Беккера.....	23
Пятна «кофе с молоком».....	24
Литература.....	28
<b>2. КОЖНЫЙ МЕЛАНОЦИТОЗ.....</b>	<b>30</b>
Невус Оты и невус Ито.....	30
Монгольское пятно.....	32
Невус Сана и невус Хори.....	32
Голубой невус.....	34
Гистологические варианты голубого невуса.....	38
Комбинированный голубой невус.....	38
Смешанный голубой невус.....	38
Беспигментный голубой невус.....	38
Десмопластический (склерозирующий) голубой невус.....	38
Голубой невус с атипичными клетками.....	44
Эпителиоидный голубой невус (пигментные эпителиоидные меланоцитомы).....	44
Клеточный голубой невус.....	49
Варианты клеточного голубого невуса.....	66
Беспигментный клеточный голубой невус.....	66
Бляшковидный голубой невус.....	70
Атипичный клеточный голубой невус.....	72
Меланома типа голубого невуса (злокачественный голубой невус).....	76
Глубоко пенетрирующий невус.....	83
Кожная гамартома из клеток нервного гребня.....	84
Литература.....	94
<b>3. ПРИОБРЕТЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ.....</b>	<b>98</b>
Обычный приобретенный меланоцитарный невус.....	98
Гистологические особенности меланоцитов в обычных приобретенных меланоцитарных невусах.....	98
Варианты меланоцитарного невуса.....	100

Меланоцитарный невус Унны .....	100
Меланоцитарный невус Мишера .....	100
Меланоцитарный невус Мейерсона .....	102
Меланоцитарный кокардный невус .....	102
Меланоцитарный пятнистый невус .....	103
Инвертированный меланоцитарный невус типа А (клональный невус) .....	104
«Старый» меланоцитарный невус .....	104
Баллоноклеточный меланоцитарный невус .....	107
Нейротизированный меланоцитарный невус .....	107
Меланоцитарный невус с жировой метаплазией .....	107
Меланоцитарный невус с псевдососудистыми пространствами .....	107
Меланоцитарный невус с фигурами митозов в дерме .....	108
Травмированный меланоцитарный невус .....	108
Комбинированные меланоцитарные невусы .....	109
Галоневус .....	133
Невусы у беременных .....	147
Рецидивирующие/персистирующие невусы .....	148
Невусы особой локализации .....	157
Акральный меланоцитарный невус .....	166
Генитальный невус .....	169
Литература .....	179
<b>4. НЕВУСЫ ШПИЦ .....</b>	<b>184</b>
Введение .....	184
Интраэпидермальный/пограничный невус Шпиц .....	185
Смешанный невус Шпиц .....	185
Внутридермальный невус Шпиц .....	199
Варианты невуса Шпиц .....	209
Пигментный веретенноклеточный невус Рида .....	209
Атипичный пигментный веретенноклеточный невус Рида .....	210
Невус Шпиц с диспластическими признаками (невус Spark) .....	210
Десмопластический невус Шпиц .....	218
Ангиоматоидный невус Шпиц .....	222
Гиалинизирующий невус Шпиц .....	225
Невус Шпиц с галореакцией .....	225
Полиповидный невус Шпиц .....	230
Плексиформный невус Шпиц .....	232
Педжетоидный невус Шпиц .....	232
Рецидивирующие/персистирующие невусы Шпиц .....	232
Шпицоидные образования с утратой <i>BAP1</i> .....	240
Невус Шпиц с мутациями <i>HRAS</i> .....	241
Невус Шпиц с фузиями гена <i>ALK</i> .....	241
Атипичные шпицоидные образования .....	242
Достижения иммуногистохимических и молекулярных исследований атипичных образований Шпиц .....	251
Литература .....	257
<b>5. ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕВУСЫ .....</b>	<b>261</b>
Диспластический меланоцитарный невус .....	261
Диспластический невус как фактор риска и предшественник меланомы .....	262
Синдром диспластического невуса .....	263
Варианты диспластического невуса .....	266

Диспластический (атипичный) невус у лиц среднего и пожилого возраста .....	266
Диспластический невус с педжетоидным распространением меланоцитов .....	267
Литература .....	290
<b>6. ВРОЖДЕННЫЕ НЕВУСЫ .....</b>	<b>292</b>
Врожденный меланоцитарный невус .....	292
Меланома, ассоциированная с врожденным меланоцитарным невусом .....	294
Врожденный невус с нейрофиброматозными признаками .....	296
Врожденный голубой невус .....	297
Врожденный невус Шниц .....	297
Врожденный невус с признаками дисплазии .....	297
Пролиферативные узелки во врожденных невусах .....	297
Литература .....	320
<b>7. МЕЛАНОМА .....</b>	<b>323</b>
Введение .....	323
Факторы риска .....	323
Гистологические характеристики меланомы в заключении патоморфолога .....	325
Толщина по Бреслоу .....	325
Уровень по Кларку .....	326
Радиальная и вертикальная фазы роста .....	326
Фигуры митозов .....	326
Изъязвление .....	327
Регрессия .....	327
Лимфососудистая инвазия .....	327
Периневральная инвазия .....	328
Микроскопические сателлиты .....	328
Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль .....	328
Классификация (подтипы меланомы) .....	328
Злокачественное лентиго .....	329
Поверхностно распространяющаяся меланома .....	331
Акральная лентигинозная меланома .....	376
Узловая меланома .....	385
Десмопластическая меланома .....	399
Невоидная меланома .....	413
Меланома слизистых оболочек (полости рта, вульвы и полового члена) .....	414
Лентигинозная меланома .....	422
Первичная дермальная меланома .....	427
Кожные метастазы меланомы .....	427
Меланома у детей .....	432
Шпицoidная меланома .....	433
Меланоцитома .....	437
Меланома типа голубого невуса .....	437
Сравнительная геномная гибридизация .....	445
Флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i> .....	445
Литература .....	447

# ПРЕДИСЛОВИЕ

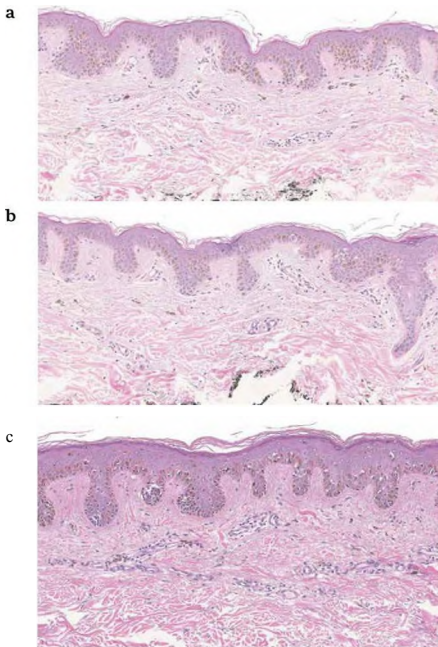
Гистоморфологическое исследование пигментных новообразований кожи составляет основную часть нашей повседневной практики как дерматопатологов. В данной книге мы обобщили опыт работы с пигментными новообразованиями кожи и привели не только типичные примеры, но и необычные варианты, а также широкий спектр проявлений, которые наблюдаются при этих опухолях. Работая над изданием, мы ставили перед собой цель тщательно проиллюстрировать наиболее трудные разделы по меланоцитарным опухолям и описать свой взгляд на диагностику этих образований. Мнения, высказанные в настоящей книге, — это наши личные представления по той или иной теме. Применять предложенную информацию, как и в любой другой области патологической анатомии, следует с учетом своего собственного опыта.

Гистологическая диагностика меланоцитарных образований — одна из самых трудных в патологической анатомии. Это обусловлено субъективностью оценки и гистологическими вариантами тех или иных нозологических форм. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в отношении диагностики и прогнозирования течения и исхода этих новообразований. Общеизвестно, что ряд меланоцитарных образований невозможно точно классифицировать как абсолютно доброкачественные или злокачественные с помощью лишь традиционной гистологии или иммуногистохимии. Новые данные о молекулярном патогенезе меланоцитарных пролиферативных измене-

ний позволили выявить генетические различия между невусами и меланомой, что может быть использовано в качестве мишеней при разработке тест-систем для молекулярной диагностики. Для выявления хромосомных нарушений предпочтительным методом является флюоресцентная гибридизация *in situ*. Доказана ее диагностическая эффективность при исследовании лимфоидных образований и солидных опухолей. Недавно этот метод прошел валидацию для диагностики меланоцитарных новообразований. В этой книге мы не только особо выделяем иммуногистохимическую диагностику, но и рассматриваем применение вспомогательных молекулярных методов при некоторых меланоцитарных образованиях, которые практически невозможно диагностировать исключительно гистоморфологически.

Мы обязаны нашим учителям, коллегам и студентам, которые нас направляли и ставили перед нами задачи все эти годы. Также мы благодарим многих патологов, которые поделились своими сложными случаями, консультируясь с нами, а мы, в свою очередь, в результате такого взаимодействия получили новые знания. Основным источником материала для написания книги были подразделения дерматопатологии Медицинского колледжа Висконсина, Онкологического центра MD Anderson Техасского университета и компании Miraca Life Science (с 2018 г. называется Inform Diagnostics). Наконец, мы в большом долгу перед нашими семьями, которые поддерживали нас все эти годы.

Даннас, США  
Хьюстон, США  
Jose A. Plaza  
Victor G. Prieto

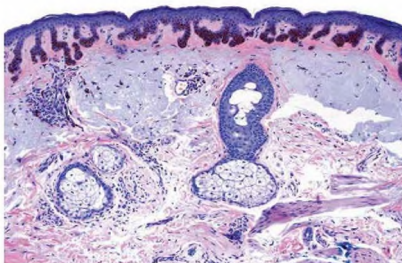


**РИС. 1.2.** Простое лентиго. Отмечаются удлинение эпидермальных гребней и пигментированные кератиноциты на фоне отсутствия признаков повреждения кожи от действия солнечных лучей (а). В эпидермисе количество пигмента варьирует, иногда оно очень велико (б). Ранняя стадия трансформации в пограничный невус («юнгит») (с)

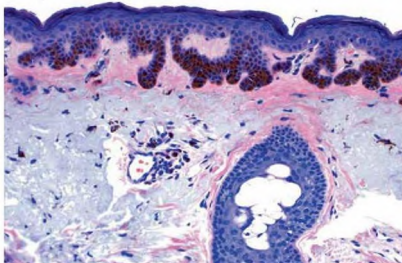
кератоз возможно появление плотной лихеноидной воспалительной инфильтрации в ответ на вакуольную дистрофию в зоне дермо-эпидермальной границы, известной как доброкачественный лихеноидный кератоз. Актиническое лентиго может регрессировать, и в нем также будут наблюдаться лихеноидные изменения.

Иногда наблюдается постепенное нарушение структуры эпидермиса с нарастанием клеточной атипии, т. е. обычный актинический кератоз. В случае тяжелого актинического поражения нередко встречается сочетание пигментного актинического кератоза и солнечного лентиго (РИС. 1.3).

а



б

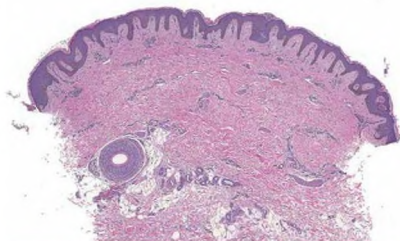
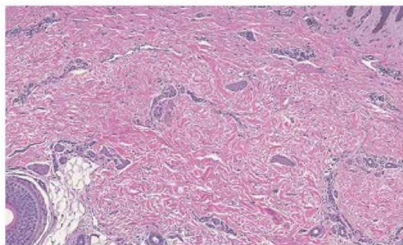


**РИС. 1.3.** Солнечное лентиго. Удлиненные и пигментированные эпидермальные гребни с выраженным солнечным эластозом (а). При большом увеличении определяются пигментированные эпидермальные гребни и отсутствие меланоцитов (б)

#### Дифференциальный диагноз

Иногда в базальном слое эпидермиса можно обнаружить крупные и изолированные меланоциты с клеточной атипией на фоне в остальном обычного солнечного лентиго. Такая картина наблюдается при тяжелом поражении кожи солнечными лучами. Эти меланоциты вариабельны по размеру и форме, могут содержать увеличенные везикулярные ядра неправильной формы и с обильной цитоплазмой. В связи с этим иногда достаточно трудно отличить спровоцированную солнечным повреждением кожи интраэпидермальную гиперплазию меланоцитов при солнечном лентиго от начинающейся меланомы *in situ* (меланомы типа злокачественного

лентиго), особенно в небольших биоптатах, взятых из крупных образований. И в том, и в другом новообразовании будет увеличено количество цитологически атипичных меланоцитов в базальном слое эпидермиса. Ценным дифференциально-диагностическим признаком служит наличие пограничных гнезд в меланотитарном новообразовании (в данном случае — в меланоме *in situ*). Кроме того, для меланомы *in situ* характерен сливающийся рост отдельных меланоцитов с замещением базального слоя эпидермиса и распространением вокруг придатковых структур (см. далее в описании меланомы *in situ* типа злокачественного лентиго). Если же основным образованием является солнечное лентиго,

**a****b**

**РИС. 1.15.** Невус Беккера. Пример с равномерной гиперплазией эпидермиса с участками гипермеланоза (а). Обратите внимание на гиперплазию гладкомышечных клеток, которые не связаны с фолликулярными единицами (b)

#### Дифференциальный диагноз

В основном дифференциальный диагноз невуса Беккера проводят с пятнами «кофе с молоком». Внешний вид этих образований позволяет быстро различить их, поскольку невусы Беккера обычно возвышаются над поверхностью кожи и отличаются гипертрихозом, а пятна «кофе с молоком» — плоские образования. Однако гистологически эти два состояния могут иметь некоторые общие признаки. Невус Беккера отличают по наличию эпидермального папилломатоза, хорошо заметных сально-волосяных фолликулов и гладкомышечных пучков в дерме. В пятнах «кофе с молоком» все эти признаки отсутствуют. В обоих образованиях можно обнаружить небольшую гиперплазию меланоцитов в базальном слое.

#### ПЯТНА «КОФЕ С МОЛОКОМ»

##### Клинические проявления

Пятна «кофе с молоком» — отдельно расположенные доброкачественные пигментные пятна. Несмотря на приведенную аналогию с цветом кофе с молоком, пигментация этих пятен варьирует от светло- до темно-коричневого цвета. Эти образования часто встречаются в детском возрасте (у 10-20 % здоровых детей) и в большинстве случаев считаются естественным явлением. Вместе с тем следует определить, является ли наличие множественных пятен «кофе с молоком» у конкретного пациента нормой или свидетельствует о связи с системным расстройством, например с нейрофиброматозом (НФ). Эти пятна встречаются при рождении, однако чаще всего появляются в ран-

исчезает. Эти новообразования намного чаще появляются на первом и втором десятилетиях жизни, но могут быть и врожденными. Почти у половины пациентов невус Ито наблюдается одновременно с невусом Оты [7]. В редких случаях возможно развитие меланомы [8].

## МОНГОЛЬСКОЕ ПЯТНО

### Клинические проявления

Монгольское пятно — устаревшее название серо-голубых пятен с характерным расположением в области крестца (включая ягодичную и поясничную области). Эти образования следует называть «голубые невусы» или «кожная меланцитома». Некоторые образования иногда обнаруживают вне крестцовой области — на задней поверхности бедер, голених, грудной клетке, спине и плечах [9]. Как правило, размер этих образований составляет несколько (3-5) сантиметров, но в некоторых случаях они достаточно крупные и занимают всю нижнюю часть спины и ягодич (> 10 см в диаметре). Обычно они уже имеются при рождении или появляются вскоре после него и чаще всего встречаются у японцев, китайцев и темнокожих лиц (преимущественно у мужчин). В большинстве случаев эти пятна самопроизвольно уменьшаются в грудном или детском возрасте, исчезая к периоду полового созревания (в отличие от невуса Ито и Оты, которые не исчезают). В зрелом возрасте эти пятна сохраняются редко, в таких случаях они располагаются вне крестцовой области. Монгольские пятна не связаны с развитием меланомы. Они могут быть одним из маркеров болезней накопления, таких как синдром Гурлера, GMI-ганглиозидоз, муколипидоз 1-го типа [10-12]. Существование широко распространенных капиллярных мальформаций (пламенеющий невус) в сочетании с этой разновидностью голубого невуса, пятнистым невусом, невусом Оты и анемичным невусом называют пигментно-сосудистым факотомозом [13].

## НЕВУС САНА И НЕВУС ХОРИ

### Клинические проявления

Другое название невуса Сана — темно-синий невус скул. Это редкий меланцитоз, представляющий собой одну из приобретенных форм невуса Оты. Невус Хори — редкий приобретенный невус с двусторонней локализацией, также похожий на невус Оты. Невус Сана имеет такую же локализацию, как и невус Оты, но чаще расположен в зоне иннервации скуловой ветви верхнечелюстного нерва. В отличие от невуса Оты при невусе Сана никогда не происходит вовлечение глаз, и он никогда не бывает врожденным. Невус Хори имеет вид двусторонних симметричных синеватых пятен в лобной, височной областях и на носу. Оба этих меланцитоза наблюдаются исключительно у лиц азиатско-

го происхождения, чаще у женщин [14]. Злокачественная дегенерация не описана.

### Гистопатология

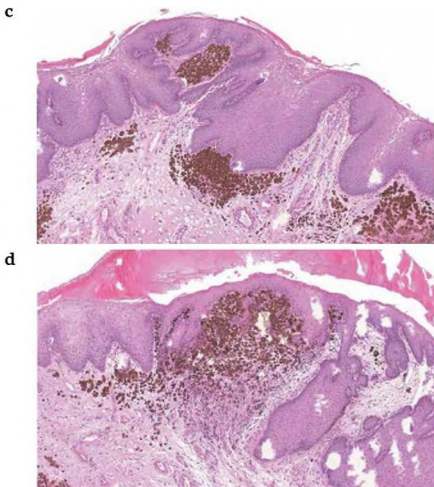
Гистологические изменения при всех перечисленных меланцитозах практически одинаковые. В сосочковом слое и верхней части сетчатого слоя наблюдается ленточное распределение изолированных пигментированных веретеновидных биполярных или отростчатых меланцитов, окруженных фиброзированной стромой. Эти пигментированные дендритные клетки морфологически весьма похожи на клетки голубого невуса, т. е. в них имеются овальные ядра с нежным равномерно распределенным хроматином и незаметными ядрышками. Клетки имеют характерные длинные тонкие отростки, их цитоплазма содержит мелкозернистые гранулы меланина. Эти веретеновидные клетки равномерно распределены в дерме, иногда группируются вокруг придатков и/или нервно-сосудистых структур. В некоторых случаях клетки распространяются глубоко в дерму и подкожную жировую клетчатку. В дерме редко встречаются меланофаги, связанные с дендритными клетками (в отличие от голубых невусов). В большинстве случаев меланциты расположены отдельно друг от друга и не образуют скоплений. Иногда они формируют конгломерат, как в голубом невусе. Бывает, что эти меланциты немногочисленны, выявить их помогает специальное окрашивание, например по методу Массона-Фонтаны.

В невусах Оты и Ито в отличие от других меланцитозов меланциты обычно расположены в поверхностном слое дермы, а также наблюдается гиперпигментация эпидермиса и нормальное или очаговое увеличение количество интраэпидермальных меланцитов без формирования пограничного компонента.

### Дифференциальный диагноз

Иногда гистологическая картина этих кожных меланцитозов совершенно не очевидна, поэтому, если патолог не имеет клинических данных о пигментном образовании, гистологически оно может оказаться нераспознанным. Клиническая картина более очевидна по сравнению с гистологической. В сомнительных случаях выявляют дендритные меланциты, используя иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание на антигены меланцитов (MART-1, gp100, HMB-45) или специальные окраски (метод Массона-Фонтаны). Кроме того, в случаях нетипичного расположения этих образований гистологическая картина также может быть недооценена и принята за структуру нормальной кожи. На кожный меланцитоз может быть похожа экзогенная или эндогенная гиперпигментация дермы (вследствие отложения гемосидерина), однако если присмотреться внимательно, то гемосидериновая пигментация обусловлена присутствием гемосидерина в макрофагах, а не меланина в меланцитах. В затруднительных случаях удобно использовать специальные окраски, т. к. гемосидерин выявляется окрашиванием на железо (реакция Перлса), например, при пигментации после приема миноциклина.





**РИС. 2.18** (окончание)

макрофагами и распространяющихся в глубину дермы или подкожную жировую клетчатку, клиновидной структуры и второстепенного компонента дермального невуса без дифференцировки дендритных клеток свидетельствует в пользу КГН.

#### Иммуногистохимия и молекулярная диагностика

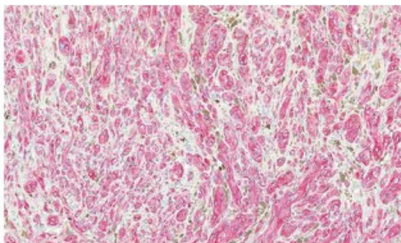
Опухолевые клетки в КГН обычно экспрессируют S-100p, MART-1 и HBM-45. Экспрессия S-100p или антигена HMB-45 может отсутствовать, особенно в случаях с выраженной десмоплазией и/или нейротизацией. В некоторых образованиях наблюдается экспрессия CD34 и цитоплазматического bcl-2 [5]. Применение хромогена красного цвета позволяет усилить контраст между меланином и иммунным окрашиванием.

ИГХ-оценка пролиферативной активности позволяет отличить невусы от меланомы [31]. Наиболее часто используемый маркер пролиферации MIB-1 (Ki-67) позволяет обнаружить клетки в фазе G1, G2, S или M. Его экспрессия бывает часто повышена в меланомах и

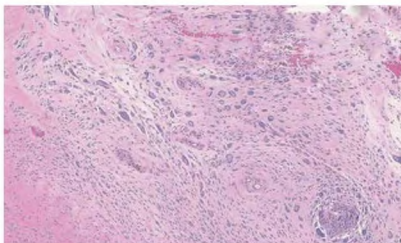
редко — в доброкачественных невусах, включая КГН. С целью дифференциальной диагностики меланомы и доброкачественных невусов изучали экспрессию фосфогистона H3 — маркера клеток, находящихся в состоянии митоза. Фосфогистон H3-позитивные ядра в ходе исследований установлены почти в 100 % меланом в отличие от КГН, в которых реакция была отрицательной или слабоположительной [63].

Сравнительная геномная гибридизация (СГГ) — мощный дополнительный метод, обеспечивающий скрининг всей геномной ДНК меланоцитарной опухоли. Результаты многих исследований с использованием СГГ показали явные различия между атипичными невусами и меланомой. Это свидетельствует о том, что дермальные меланоцитарные пролиферации, которые гистопатологически однозначно можно расценить как доброкачественные или злокачественные, характеризуются несовпадающим спектром хромосомных aberrаций [64, 65]. Согласно результатам исследований, КГН не содержат хромосомных aberr-

f



**РИС. 2.21** (окончание)



**РИС. 2.22.** Клеточный голубой невус с многоядерными гигантскими клетками в виде венков. В данном случае КГН состоит из многоядерных клеток

раций, тогда как в явной МПГН определяются многочисленные хромосомные aberrации [66]. В других исследованиях установлено, что в большинстве голубых невусов имеется нормальное количество хромосомных копий, хотя в определенном числе случаев наблюдаются хромосомные аномалии [63]. В одном исследовании однозначно доброкачественный КГН проявил необычное клиническое течение (рецидив). Методом СГГ в нем установлены aberrации числа копий [63], что подчеркивает значимость корреляции молекулярных и гистопатологических данных. Как показывает наш опыт, гистологически сомнительные голубые невусы следует удалять радикально, а пациентов тщательно наблюдать.

## ВАРИАНТЫ КЛЕТОЧНОГО ГОЛУБОГО НЕВУСА

### БЕСПИГМЕНТНЫЙ КЛЕТОЧНЫЙ ГОЛУБОЙ НЕВУС

Этот вариант гистологически похож на классический КГН, но характеризуется минимальным содержанием пигмента в цитоплазме или в меланофагах [67]. Для установления гистологического диагноза беспигментного КГН необходима тщательная оценка типичных структурных и цитологических особенностей КГН, поэтому при исследовании мелких биоптатов поставить однозначный диагноз бывает нелегко. Одним из диагностических критериев служит выявление двухфазного характера опу-