

# СОДЕРЖАНИЕ

|   |     |
|---|-----|
| <b>ПРЕДИСЛОВИЕ</b> .....  | 8   |
| <b>СОКРАЩЕНИЯ</b> .....   | 9   |
| <b>1. ЛЕНТИГИНОЗ</b> .....  | 10  |
| Эфелиды.....  | 10  |
| Простое лентиго.....  | 10  |
| Актиническое лентиго (пигментный ранний актинический кератоз, солнечное лентиго).....       | 12  |
| Чернильное лентиго.....   | 17  |
| Крупноклеточная акантома.....   | 17  |
| Меланотические пятна.....   | 18  |
| PUVA-лентиго.....   | 21  |
| Невус Беккера.....  | 23  |
| Пятна «кофе с молоком».....   | 24  |
| Литература.....   | 28  |
| <b>2. КОЖНЫЙ МЕЛАНОЦИТОЗ</b> .....  | 30  |
| 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> .....   | 98  |
| 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 металлазией .....  | 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        |
| Шпицидные 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 шпицидные 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        |
| Шлициодная меланома.....   | 433        |
| Меланоцитома .....   | 437        |
| Меланома типа голубого невуса.....   | 437        |
| Сравнительная геномная гибридизация .....                                  | 445        |
| Флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i> .....                           | 445        |
| Литература.....  | 447        |

# ПРЕДИСЛОВИЕ

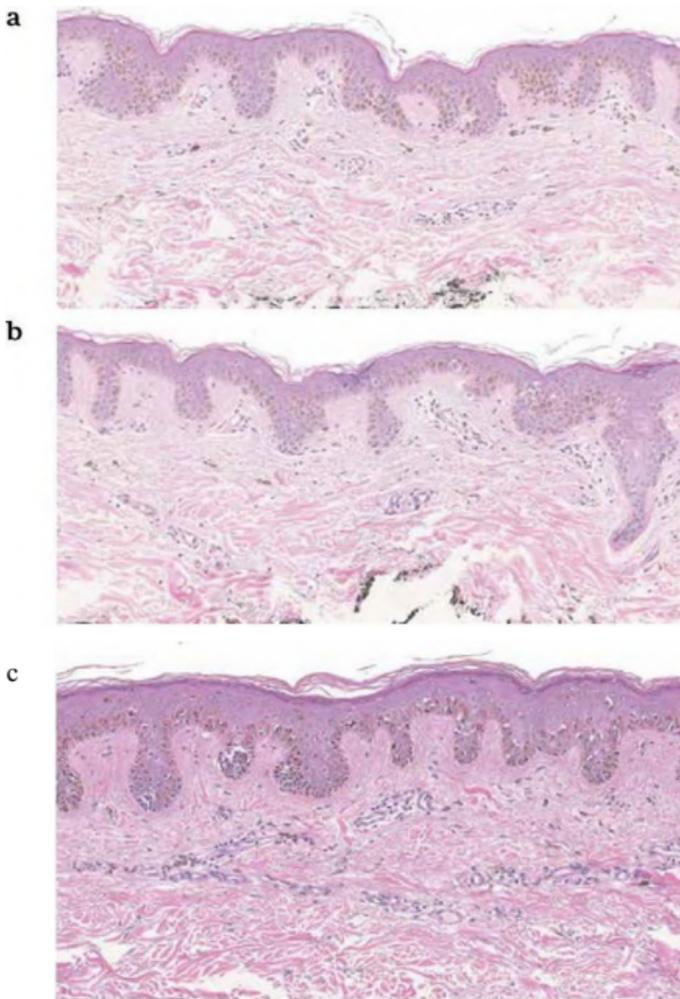
Гистоморфологическое исследование пигментных новообразований кожи составляет основную часть нашей повседневной практики как дерматопатологов. В данной книге мы обобщили опыт работы с пигментными новообразованиями кожи и привели не только типичные примеры, но и необычные варианты, а также широкий спектр проявлений, которые наблюдаются при этих опухолях. Работая над изданием, мы ставили перед собой цель тщательно проиллюстрировать наиболее трудные разделы по меланокитарным 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 меланокитарных 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 меланокитарных образований невозможно точно классифицировать как абсолютно доброкачественные или злокачественные с помощью лишь традиционной гистологии или иммуногистохимии. Новые данные о молекулярном патогенезе меланокитарных 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 меланокитарных новообразований. В этой книге мы не только особо выделяем иммуногистохимическую диагностику, но и рассматриваем применение вспомогательных молекулярных методов при некоторых меланокитарных 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.

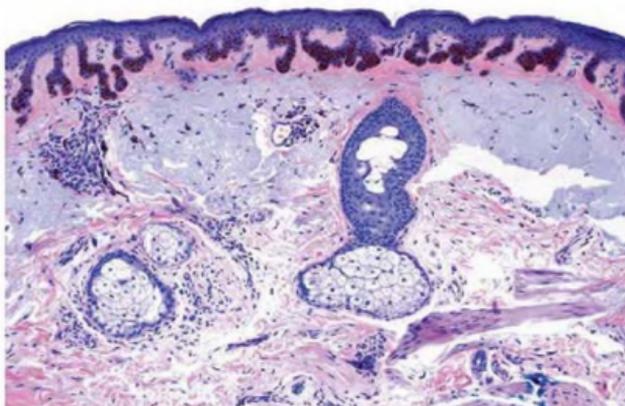
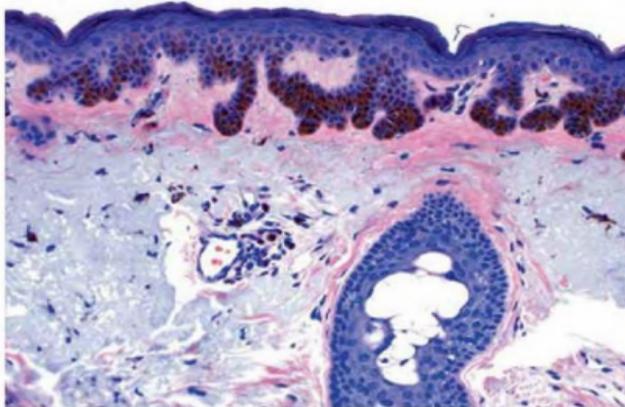
*Даннас, США  
Хьюстон, США  
Jose A. Plaza  
Victor G. Prieto*



**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 («юнгиго») (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).

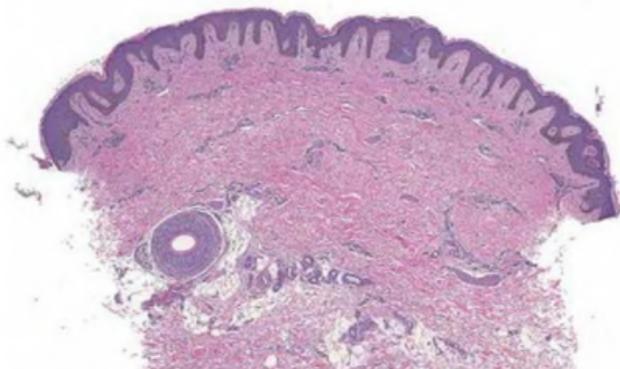
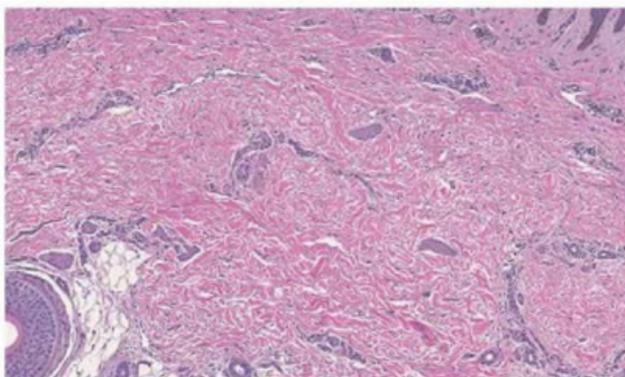
**а****б**

**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 варьируются 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 поражением кожи интраэпидермальную гиперплазию меланоцитов при солнечном лентиго от начинающейся меланомы *in situ* (меланома 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 меланоцитарном 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 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 салыно-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 мультисистемным 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 меланцистома». Некоторые образования иногда обнаруживаются 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 Гурлер, 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 факоматозом [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.

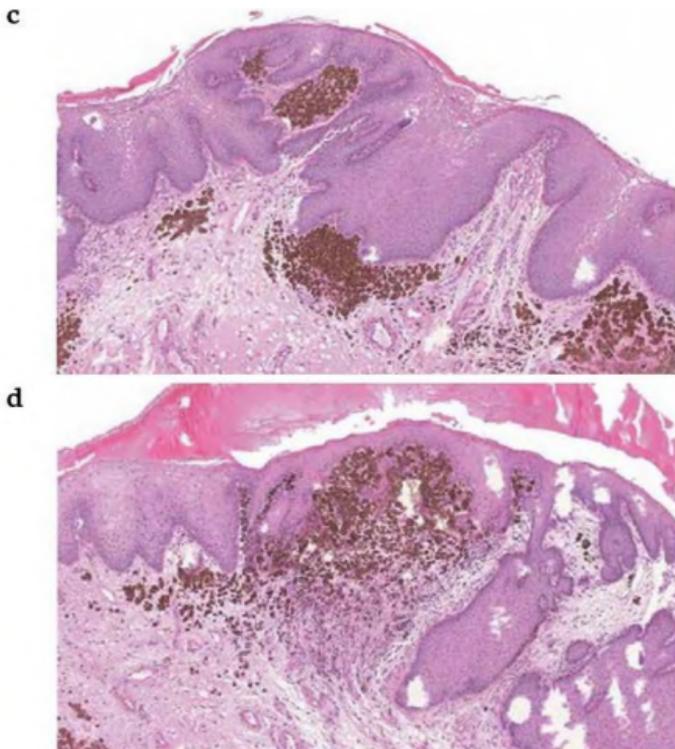
### Гистопатология

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 встречается меланофаги, связанные с дендритными клетками (в отличие от голубых невусов). В большинстве случаев меланцитозы расположены отдельно друг от друга и не образуют скоплений. Иногда они формируют конгломерат, как в голубом невусе. Бывает, что эти меланцитозы немногочисленны, выявить их помогает специальное окрашивание, например по методу Массона-Фонтаны.

В невусах Оты и Ито в отличие от других меланцитозов меланцитозы обычно расположены в поверхностном слое дермы, а также наблюдается гиперпигментация эпидермиса и нормальное или очагово увеличенное 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 меланцитозы, используя иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание на антигены меланцитозов (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 миноцилина.



**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

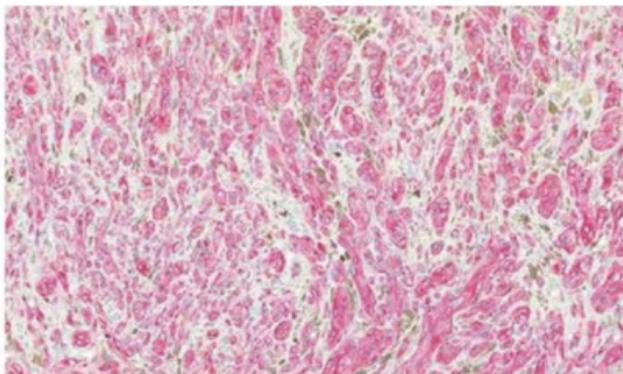
Опухолевые клетки в КГН обычно экспрессируют S-100 $\alpha$ , MART-1 и HMB-45. Экспрессия S-100 $\alpha$  или антигена HMB-45 может отсутствовать, особенно в случаях с выраженной десмоплазией и/или нейротизацией. В некоторых образованиях наблюдается экспрессия CD34 и цитоплазматического bcl-2 [5]. Применение 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

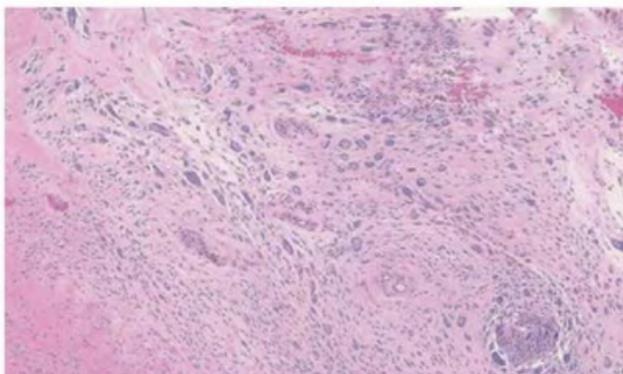
редко — в доброкачественных невусах, включая КГН. С целью дифференциальной диагностики меланомы и доброкачественных невусов изучали экспрессию фосфогистона H3 — маркера клеток, находящихся в состоянии митоза. Фосфогистон H3-позитивные ядра в ходе исследований установлены почти в 100 % меланом в отличие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

Сравнительная геномная гибридизация (СГГ) — мощный дополнительный метод, обеспечивающий скрининг всей геномной ДНК меланокитарной опухоли. Результаты многих исследований с использованием СГГ показали явные различия между атипичными невусами и меланомой. Это свидетельствует о том, что дермальные меланокитарные 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 МТГН 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-