

Меланоцитарные опухоли кожи

Содержание лекции.

Важность изучения меланоцитарных опухолей и пигментных поражений кожи определяется их связью со злокачественной меланомой. Большинство доброкачественных меланоцитарных поражений кожи не имеют клинического значения. Но среди них встречаются такие, которые или симулируют злокачественную меланому, или являются ее потенциальными предшественниками. Кроме того, такие пигментные образования, как врожденный гигантский невус, имеют не только косметическое, но и не менее важное психосоциальное значение для пациента.

Меланоцитарные (пигментные) поражения кожи – это доброкачественные новообразования и злокачественные опухоли из меланоцитов эпидермиса и меланоцитов дермы. Меланоциты – клетки, которые в эмбриогенезе происходят из неврального гребня и способны продуцировать в своих меланосомах пигмент меланин. В неизменной коже меланоциты содержатся в базальном слое эпидермиса в виде единичных клеток среди базальных эпидермоцитов.

Доброкачественные меланоцитарные новообразования – меланоцитарные невусы.

Термин «невус» является групповым и обозначает доброкачественное новообразование или порок развития различных компонентов кожи: невус сальных и потовых желез, сосудистый, эпидермальный невус и др. Как видно, происхождение и гистогенез различных невусов разные. Мы рассмотрим лишь невусы из меланоцитов, которые называются меланоцитарными – МН. МН – это очаг пролиферации меланоцитов с накоплением в них различных количеств пигмента меланина. Большинство меланоцитарных невусов не являются истинными опухолями и характеризуются лишь пролиферацией (увеличением числа) меланоцитов или изменением степени их пигментации. Различают: МН, возникающие из меланоцитов базального слоя эпидермиса – МН эпидермального происхождения и МН из меланоцитов дермы – МН дермального происхождения.

Клинические формы **МН эпидермального происхождения** отражают различные этапы эволюции невуса, этапы пролиферации и миграции эпидермальных меланоцитов от эпидермиса в сосочковый слой подлежащей дермы:

1. Плоское поражение;
2. Возвышающееся поражение;
3. Куполообразное поражение;
4. Полиповидное поражение;
5. Полип на ножке.

Как видно, клинические формы МН зависят от накопления меланоцитов в дерме с появлением выбухающего пигментного образования и постепенным формированием полипа.

При нормальной эволюции приобретенного МН пролиферация меланоцитов начинается в базальном слое эпидермиса. Эпидермальные очаги пролиферации меланоцитов – это плоские, непальпируемые, пигментные точечные образования от 1 до 3 мм в диаметре, которые появляются преимущественно на открытых для УФ лучей участках кожи, чаще на лице и предплечьях. Они появляются в раннем детстве и, постепенно расширяясь, достигают в период полового созревания от 3 до 7 мм в диаметре (слайд). Реже

такие очаги появляются в первые дни после рождения или являются врожденными.

Гистологически они представлены очагом линейной пролиферации пигментсодержащих меланоцитов базального слоя эпидермиса и меланоцитов эпидермальных акантотических тяжей, тотально замещаая базальный слой. На этой ранней стадии меланоцитарное образование обозначают термином **простое лентиго – lentigo simplex (слайд)**, а тип пролиферации меланоцитов – лентигинозный, поскольку пролиферацию меланоцитов наблюдают не только в базальном слое эпидермиса, но и в акантотических эпидермальных тяжах (лентиго). Это самый первый этап эволюции меланоцитарного образования. Проллиферирующие меланоциты содержат большое количество пигмента, поэтому пигментное пятно имеет темнокоричневую окраску вплоть до черного оттенка, что может вызвать предположение врача о наличии малигнизации пигментного образования. Простое лентиго стабилизируется на этой стадии в течение очень долгого времени, иногда даже подвергается инволюции. Но чаще простое лентиго трансформируется в **пограничный меланоцитарный невус (junctional nevus) - слайд**. Пограничный невус клинически мало отличается от простого лентиго. Это мелкое пятнистое образование до 4-5 мм в диаметре, имеет равномерную коричневую окраску, правильную форму и четкие очертания. Мелкие до 2-3 мм в диаметре пятна имеют более интенсивную окраску, по мере роста пятна интенсивность окраски уменьшается. Отличить при осмотре пациента простое лентиго от мелкого пограничного невуса не всегда возможно, да и не имеет клинического смысла. Гистологически - эпидермальные меланоциты начинают формировать гнездные скопления в дермо-эпидермальной зоне. Гнездный тип роста пролиферирующих меланоцитов отличает типичный пограничный невус от простого лентиго. Они имеют тенденцию откапливаться в подлежащую дерму. Гнездную меланоцитарную пролиферацию наблюдают не только в базальном слое эпидермиса, но и в эпидермальных акантотических тяжах, а также в базальном слое волосяных фолликулов. Описанные изменения являются эпидермальным этапом меланоцитарной пролиферации, который начинается с простого лентиго. Его рассматривают как первый этап эволюции пограничного невуса, как его незрелую форму. Являясь начальной (эпидермальной) фазой пролиферации меланоцитов, пограничный невус не пальпируется, всегда имеет плоскую форму и выраженную в начале пигментацию, которая начинает постепенно уменьшаться. Непальпируемые меланоцитарные невусы более 5 мм в диаметре необходимо рассматривать как подозрительные в отношении диспластического невуса и тщательно за ним наблюдать.

Начало миграции эпидермальных меланоцитов в подлежащую дерму означает трансформацию пограничного невуса в **смешанный меланоцитарный невус (compound nevus)**. Это пигментное образование до 7 мм в диаметре, причем чем большие размеры оно имеет, тем более оно возвышается над поверхностью кожи. Смешанный невус более 10 мм практически не встречается. Как и пограничный невус, смешанный МН чаще встречается на открытых для солнечных лучей участках кожи. После периода его эволюции в детском и подростковом возрасте смешанный МН длительно, в течение десятилетий, остается в стабильном состоянии и затем подвергается инволюции или трансформации в интрадермальный невус. Смешанным этот невус называют потому, что пролиферация эпидермальных меланоцитов сочетается в нем с миграцией и накоплением невусных клеток в подлежащей

дерме. В дерме они постепенно созревают, содержание в них меланина постепенно уменьшается или он полностью исчезает. Накопление меланоцитов в дерме приводит к тому, что пигментное пятно начинает постепенно приподниматься над поверхностью кожи, становится куполообразным. Степень его пигментации по мере созревания дермальных меланоцитов уменьшается. В отличие от диспластического невуса эпидермальный компонент смешанного МН не распространяется за пределы дермального компонента, т.е. не формируются т.н. эпидермальные «плечи» пигментного новообразования.

Спустя несколько лет или десятилетий эволюции пролиферация эпидермальных меланоцитов смешанного невуса прекращается и эпидермальный компонент МН исчезает. Это означает трансформацию смешанного невуса в **интрадермальный меланоцитарный невус (intradermal nevus)**. Интрадермальный МН всегда возвышающееся над кожей образование от 2 до 7 мм в диаметре, часто приобретает форму папулы или полипа бледно-коричневого цвета. Иногда пигментация его отсутствует, полип приобретает розоватый или красноватый оттенок. Интрадермальный невус – это последний этап эволюции МН. Меланоциты располагаются в сосочковом слое дермы, в ряде случаев распространяясь в ретикулярный слой. При распространении меланоцитов в глубокие слои дермы можно предполагать, что данный интрадермальный невус является врожденным, особенно в тех случаях, когда размеры образования более 10 мм в диаметре. Из-за выраженности меланоцитарного пролиферата в толще дермы такой невус всегда полиповидный и нередко расположен на ножке. Иногда в покрывающем полип эпидермисе наблюдают избыточную кератинизацию – в таких случаях говорят о полиповидном МН с гиперкератозом. При наличии в полипе волос волосяной фолликул может подвергнуться сдавлению невоклеточной тканью. Если сдавленным оказывается поверхностный отдел фолликула он растягивается и может подвергнуться деструкции, разрыву. Это проявляется внезапным увеличением размеров меланоцитарного образования, что связано с воспалительной реакцией вокруг разорвавшегося фолликула. Все это может вызвать подозрение врача в отношении малигнизации невуса. Его гистологическое исследование уточняет характер патологического процесса: обнаруживают деструкцию волосяного фолликула с воспалительной реакцией и наличием в составе воспалительного инфильтрата гигантских многоядерных клеток рассасывания инородных тел.

В течение лет или иногда десятилетий дермальный МН вступает в фазу созревания и инволюции. Созревание начинается с меланоцитов базального слоя невуса. Эти клетки начинают терять пигмент меланин, уменьшаются в размерах и становятся вытянутой формы, их трудно отличить от дермальных фибробластов. Поверхностные более крупные меланоциты частично сохраняют способность синтезировать меланин. Все это придает определенную зональность строения интрадермального невуса, особенно выраженную при его созревании. Меланоцитарные полипы бледнеют или даже становятся розоватого цвета из-за прекращения в них синтеза меланина. Такие полипы нередко располагаются на вытянутой ножке. Созревание и старение интрадермального МН протекает в различных формах. Это, прежде всего, замещение невуса соединительной тканью что приводит к его ангиофиброматозной трансформации (фибротизации) с последующей спонтанной регрессией этого образования. Важным клиническим примером фибротизации МН может служить т.н. фиброзная папула носа, чаще в области его крыльев.

Гистологически обнаруживают лишенный меланина интрадермальный меланоцитарный невус с фибротизацией его стромы. Другим проявлением инволюции МН является его липоматоз с атрофией невусных клеток – липоматозный невус, а также «нейротизация» невуса. При его нейротизации невусные клетки формируют невральные структуры, которые могут быть ошибочно истолкованы гистологом как изолированная нейрофиброма кожи.

Таким образом клинические проявления МН тесно связаны с фазами его развития. Так, пограничный МН – всегда плоское пигментированное образование, потому что в нем пролиферация меланоцитов ограничена лишь эпидермисом. По мере накопления меланоцитов в дерме (смешанный невус) пигментное образование начинает приподниматься над кожей, становится куполообразным или полиповидным, выраженность его пигментации уменьшается. Ясно, что интрадермальный невус – всегда полиповидное образование, а из-за отсутствия в нем эпидермального меланоцитарного компонента пигментация его слабо выражена. Становится понятным, что все разобранные формы МН от пограничного до интрадермального являются формами-фазами меланоцитарной пролиферации и миграции невусных клеток от эпидермиса в подлежащую дерму.

Фазы эволюции МН
Линейная пролиферация меланоцитов эпидермиса – простое лентиго
Линейная и гнездная пролиферация меланоцитов эпидермиса – пограничный невус
Миграция эпидермальных меланоцитов в дерму – смешанный меланоцитарный невус
Прекращение эпидермальной меланоцитарной пролиферации – интрадермальный невус
Инволюция невуса - фибротизация, нейротизация, липоматоз

На коже головы и шеи МН имеют некоторые клинико-морфологические особенности. Это прежде всего папулезные образования, которые представлены у взрослых малопигментированным смешанным или интрадермальным невусом. Нередко они имеют розоватую или красноватую окраску из-за утраты пигмента по мере созревания невуса у взрослых. На коже лица и шеи взрослых пациентов чаще обнаруживают невусы в фазе их инволюции. Они представлены фиброваскулярными полипами и их меланоцитарную природу не всегда можно доказать. На коже волосистой части головы и шеи МН часто распространяются глубоко в дерму до нижней трети ретикулярного слоя. Это обстоятельство может быть причиной нерадикального удаления невуса при т.н. shave excision. Из-за распространения невуса в глубокие слои дермы они могут быть врожденными и т.о. иметь больший риск в отношении малигнизации. На коже лица чаще чем в других участках встречаются комбинированные МН –

например, сочетания с голубым невусом, что также необходимо учитывать при его удалении.

К **особым вариантам меланоцитарного невуса** относятся:

1. Halo nevus;
2. Врожденный гигантский пигментный невус;
3. Эпителиоидный или веретенноклеточный невус (ювенильная меланома).
4. Балонноклеточный невус;

Эти меланоцитарные новообразования выделяются в особые варианты потому, что они по своим клиническим и морфологическим признакам нередко симулируют злокачественную меланому

Клинически **Halo nevus** представляет собой мелкое, четко очерченное пигментное образование, которое напоминает доброкачественный смешанный МН, но в отличие от него окружено широкой зоной депигментации – т.н. halo (слайд) - ореол или нимб – нередкий симптом злокачественной меланомы. Зона депигментации не имеет клинических признаков воспаления, а сам невус персистирует в течение многих месяцев и даже лет. Он внезапно появляется на коже и в течение нескольких месяцев можно наблюдать постепенную депигментацию этого новообразования. В конечном итоге в отличие от злокачественной меланомы гало-невус подвергается инволюции и во многих случаях исчезает. Встречается преимущественно у молодых людей чаще на коже туловища. Часто бывает множественным (слайд) и сочетается с диспластическим невусом. После инволюции часто рецидивирует. В крови у таких пациентов обнаружены циркулирующие антитела к меланоцитам и клеткам злокачественной меланомы, которые элиминируются после инволюции гало невуса.

Гистологическое исследование этого пигментного образования показало, что в начальных этапах своего развития гало-невус имеет признаки смешанного меланоцитарного невуса, причем комплексы невусных клеток расположены в резко выраженном лимфоидном и макрофагальном инфильтрате (слайд). Показано, что лимфоциты гало-невуса имеют фенотип Т-лимфоцитов-киллеров. Из-за выраженного лимфо-макрофагального инфильтрата вокруг меланоцитарных комплексов эпидермис лишен пигмента и просветлен (гало). Дальнейшая эволюция гало-невуса связана с разрушением невоидных клеток лимфо-макрофагальным инфильтратом, что приводит к резорбции меланоцитов, уменьшению синтеза в них меланина и исчезновению невуса. На этой стадии новообразование представляет собой лихеноидный воспалительный дерматоз, в котором произошла полная резорбция меланоцитарной ткани. Нетрудно видеть, что на примере гало-невуса мы наблюдаем клинико-морфологические проявления реакции гиперчувствительности замедленного типа – ГЗТ, осуществляемой Т-лимфоцитами-киллерами. Она приводит к иммунному цитолизу меланоцитов и резорбции пигментного новообразования.

Врожденный гигантский пигментный невус (ВГПН) - может поражать значительные площади кожи туловища, конечностей, лица, волосистой части головы. Его нередко сопровождают сателлитные врожденные невусы кожи более мелких размеров. Клиническое значение ВГПН состоит в том, что эта форма невуса имеет, во-первых, предрасположенность к трансформации в злокачественную меланому и, во-вторых, он иногда сочетается с меланозом мягких мозговых оболочек. Полагают, что злокачественная меланома

возникает в 10 – 13% случаев ВГМН и может встречаться при рождении ребенка или вскоре после него (слайд). Лептоменингеальный меланоз сочетается с ВГМН тогда, когда невус поражает кожу шеи или волосистой части головы. Описаны единичные наблюдения, в которых ВГМН волосистой части головы распространялся в твердую мозговую оболочку и в ткань головного мозга, где пигментированные меланоциты диффузно инфильтрировали мозговые оболочки, входящие в головной мозг сосуды, а также мозговое вещество. Возникающая на этом фоне злокачественная меланома метастазирует в пределах центральной нервной системы. Такая связь МН с компонентами нервной ткани не случайна, показывает их общий эмбриогенез и объясняет свойство меланоцитов экспрессировать иммунные маркеры нейрогенной дифференцировки.

Гистологически ВГМН имеет морфологию смешанного МН. Его особенностью является то, что он проникает глубоко в ретикулярный слой дермы и нередко распространяется в подкожный жир, где меланоциты часто формируют т.н. невральные структуры.

Эпителиоидноклеточный (веретенноклеточный) невус – т.н. доброкачественная ювенильная “меланома” встречается преимущественно у детей на коже лица и конечностей, однако в 15% случаев поражает молодых женщин, у которых данное пигментное образование встречается на коже бедра. Это возвышающееся образование правильной формы, до нескольких мм в диаметре. Из-за небольшого количества меланина невус имеет розоватый оттенок на коричневатом фоне. Однако, у взрослых пациентов пигментация как правило усилена и невус имеет черно-голубой оттенок (слайд).

Гистологически это смешанный МН (2 слайда), клетки которого полиморфны и имеют веретенновидную или эпителиоидную форму с умеренно выраженным клеточным воспалительным инфильтратом. Необычный клеточный состав и воспалительная клеточная реакция делают это новообразование крайне подозрительным в отношении злокачественной меланомы. До того, как Spitz описал это новообразование в 1948 году (Spitz-nevus) диагноз злокачественной меланомы был в этих случаях нередок.

Не следует думать, что меланоцитарные новообразования могут встречаться только в чистом виде и не сочетаются друг с другом. В настоящее время выделен т.н. **“глубоко пенетрирующий меланоцитарный невус”**, который представляет собой сочетания смешанного МН, голубого и веретенноклеточного невусов. Из-за такого сочетания меланоциты распространяются глубоко в ретикулярный слой дермы и в подкожный жир. Клинически наиболее часто ошибочно диагностируют голубой невус или злокачественную нодулярную меланому. Диагноз усложняется тем, что при гистологическом исследовании обнаруживают признаки периневрального роста невусных клеток, которые в данном случае не указывают на злокачественность процесса.

Меланоцитарные новообразования эпидермального происхождения могут быть кожными проявлениями ряда клинических синдромов:

1. Синдром множественных пигментных пятен (multiple lentiginos syndrome), которые образуются на коже туловища у людей среднего возраста, нередко достигают многих тысяч, имеют форму от точечных поражений до 5 мм в диаметре. Пятна темнокоричневого цвета, часто сочетаются с папилломатозными невусами кожи, отдельные пятна могут достигать 5 см. Этот

синдром наследуется по доминантному типу и сочетается с нарушениями электрической проводимости сердца и аномалиями внутренних органов (гениталий, легочной артерии, центральной нервной системы, глаз). Эпидемиологические исследования показали, что наличие очень большого количества невоидных образований кожи является фактором риска в возникновении злокачественной меланомы кожи, особенно в случаях, когда пигментные пятна крупных размеров или имеют неравномерную окраску и неровные края.

1. **Синдром Пейтца –Егерса (Peutz-Jeghers syndrome)** – темно-коричневые пятна в периоральной или периорбитальной области, на ладонях и стопах, на губах и слизистой оболочке полости рта, иногда на конъюнктиве. Важно, что эти кожные проявления сочетаются с аденомами (аденоматозными полипами) желудочно-кишечного тракта, чаще желудка и тонкой кишки (полипоз Пейтца-Егерса). Из полипов желудка и кишки часты кровотечения, они могут малигнизироваться.

Меланотическое пятно при синдроме Олбрайта. Этот синдром характеризуется сочетанием полиоссальной формы фиброзной дисплазии кости с ускоренным половым созреванием девочек и меланотическими пятнами кожи. Меланотические пятна немногочисленны, достигают больших размеров и имеют неправильную форму

Старческое лентиго –пигментные пятна на открытых частях тела (лицо, кожа кистей рук), появляются у людей после 70 лет, нередко у кавказцев. Это равномерно окрашенные коричневые пятна неправильной формы до 1 см и более, иногда соседние пятна сливаются между собой. Злокачественная трансформация их не характерна. Старческое лентиго иногда клинически напоминает себорейный кератоз. Однако, при себорейном кератозе выражен гиперкератоз, образование возвышается над кожей и имеет более темную окраску из-за большего содержания меланинового пигмента.

Гистологически при простом и сенильном лентиго обнаруживают развитие эпидермального акантоза с наличием в базальном слое эпидермиса и в акантотических тяжах пролиферирующих крупных пигментсодержащих меланоцитов. В меланотических пятнах при синдроме Олбрайта наблюдают гиперпигментацию меланоцитов базального слоя эпидермиса без увеличения их числа.

Меланоцитарные невусы дермального происхождения (из меланоцитов дермы):

1. Голубой невус;
2. Монгольское пятно ;
3. Невус Ота.

Наибольшее значение имеет т.н. **голубой невус** – доброкачественное новообразование из высокопигментированных меланоцитарных клеток веретеновидной формы, которые локализованы в ретикулярном слое дермы. Глубокое залегание опухоли, перегруженной меланином придает эпидермису над этой опухолью голубоватый оттенок – оптический феномен, связанный с рассеиванием и трансмиссией коллагеном дермы отраженного от меланоцитов света. Голубой невус встречается не только в коже, но также крайне редко в слизистых оболочках полости рта, влагалища и шейки матки, в предстательной железе. В коже голубой невус обнаруживают в двух формах: простая и клеточная формы голубого невуса. Отмечают связь голубого невуса с болезнью Реклингаузена.

Простой голубой невус кожи – мелкое, четко очерченное куполовидное образование голубого цвета до 1,0 см в диаметре, иногда множественное. Злокачественная трансформация его не известна. В редких случаях голубой невус присутствует в сочетании со смешанным МН и тогда его называют комбинированным. Между неизменным эпидермисом и новообразованием имеется прослойка интактной дермы. Голубой невус расположен в глубоком ретикулярном слое дермы и может распространяться в подлежащую жировую клетчатку, состоит из удлинённых веретеновидных меланоцитов, содержащих очень большое количество меланина. Из-за перегрузки меланином иногда невозможно разглядеть клеточные границы, что затрудняет морфологическую диагностику этого новообразования. Удаление этого новообразования чаще всего выполняется для исключения злокачественной меланомы и по косметическим соображениям. Однако, если голубой невус диагностирован по клиническим симптомам, то нет никакой необходимости удалять его. Нередко приходится проводить дифференциальный диагноз с дерматофибромой, содержащей большое количество гемосидерина – сидеротический вариант опухоли Глазунова. **Клеточный или пролиферирующий голубой невус** – встречается преимущественно в люмбо-сакральной области и в коже лодыжек. Это медленно растущее образование у людей молодого возраста, достигает иногда нескольких сантиметров в диаметре. Клеточный голубой невус распространяется от сосочкового слоя дермы в подкожную жировую клетчатку, имеет четкие контуры и правильную округлую форму. Эпидермис над опухолью не изменен. Состоит из клеток веретеновидной формы, которые в отличие от простого голубого невуса содержат небольшое количество меланина, но имеют признаки клеточной пролиферации. Значение клеточной формы голубого невуса в том, что иногда он может рецидивировать и исключительно редко давать метастазы в регионарные лимфатические узлы. Доброкачественную природу этого новообразования впервые установил Allen в 1949 году и с тех пор клеточный голубой невус больше не рассматривают как аналог злокачественной меланомы. Однако, в случаях диагностики атипичного клеточного голубого невуса, который имеет крупные размеры, митотическую активность, экспансивный рост и очаги некроза, необходимо выполнить радикальную эксцизию этого новообразования для исключения малигнизации голубого невуса.

Другие формы пигментных новообразований дермального происхождения имеют меньшее клиническое значение.

Диспластический меланоцитарный невус (меланоцитарная дисплазия)

Понятие о меланоцитарной дисплазии существует уже более 20 лет, введено Allen в 1978 году для характеристики пигментных образований с клиническими и морфологическими особенностями. Диспластический невус – это вариант приобретенного меланоцитарного невуса с клиническими и морфологическими признаками атипии. «Предраковое» (предзлокачественное) значение диспластического невуса в настоящее время установлено. Показано, что меланоцитарная дисплазия возникает в эпидермальных очагах пролиферации меланоцитов, т.е. в пограничном невусе, в эпидермальном компоненте смешанного невуса (т.н. «активный» юнкциональный невус по старой номенклатуре), в веснушке Гетчинсона (Hutchinson) и в меланозе

Дюбрейля (Dubreuilh). Меланоцитарная дисплазия приобретенных МН в ряде случаев наследуется близкими родственниками по доминантному аутосомному типу. Этот симптомокомплекс (множественные пигментные образования, наследственная предрасположенность, наличие злокачественной меланомы у близких родственников) в настоящее время обозначают как **синдром диспластического невуса** (два слайда). Риск развития злокачественной меланомы в течение жизни у таких больных по данным согласительной конференции национального института здоровья США (1984 год) составляет 100% - высокая степень риска. Впервые синдром диспластического невуса был описан Кларком у молодого мужчины под названием В-К-mole синдром (инициалы пациента). У этого больного были прослежены клинические признаки нарастания диспластических изменений пигментных пятен вплоть до развития злокачественной меланомы. Такие же пигментные пятна с постепенной их малигнизацией были обнаружены и у его родственников. Морфологическое исследование удаленных образований подтвердило наличие у них меланоцитарной дисплазии различной выраженности и меланомы. Синдром диспластического невуса известен также как FAMM – синдром (семейный синдром множественных атипических пигментных пятен), описанный Сакамода в 1978 году. По-видимому он является аналогом В-К-mole синдрома Кларка. Диспластические изменения эпидермальных меланоцитов обнаруживают не только при синдроме диспластического невуса, но и у лиц, не имеющих наследственных маркеров этого синдрома – спорадические случаи диспластического невуса. К ним относится и т.н. меланотическая веснушка Гетчинсона. Веснушка Гетчинсона (слайд), одиночное пятнистое образование, неравномерно окрашенное из-за наличия очагов коричневого, белесоватого и черного цвета. Существует в течение многих лет у людей среднего и пожилого возраста и по мере роста меняет свой размер, то увеличиваясь, то уменьшаясь в зависимости от преобладания меланоцитарной пролиферации (коричневые и черные очаги) или процессов регрессии (белесоватые очаги). Веснушка Гетчинсона может достигать 4 см в диаметре и более. Гетчинсон описал это пятно в 1892 году, но его предзлокачественное значение (фон для развития меланомы) было изучено Дюбрейлем двумя годами позже. Риск развития злокачественной меланомы при спорадических формах меланоцитарной дисплазии пропорционален количеству диспластических невусов и выраженности их дисплазии и составляет около 10% (низкая степень риска). Показано, что синдром диспластического невуса и спорадические случаи диспластического невуса связаны с геном, который локализован в коротком плече 1-й хромосомы. У таких больных имеется аномальная репарация ДНК, которая обнаруживается в первые часы после УФ облучения кожи. Эти данные подтверждают роль УФ облучения в возникновении и прогрессировании меланоцитарной дисплазии. Меланоцитарную дисплазию можно диагностировать морфологическими и иммуногистохимическими методами. Например, диспластические меланоциты в отличие от меланоцитов типичного невуса экспрессируют иммунный маркер меланоцитарной дифференцировки – НМВ-45, который обнаруживают также и в клетках злокачественной меланомы. Поэтому меланоцитарную дисплазию рассматривают как промежуточную стадию малигнизации. Следует добавить, что в 30% злокачественной меланомы обнаруживают фоновые изменения эпидермиса в виде меланоцитарной дисплазии. Этапы становления и малигнизации

меланоцитарной дисплазии в клинике прослеживают с помощью повторных фотографий меланоцитарного новообразования.

Клинические проявления меланоцитарной дисплазии и малигнизации:

1. Появление зуда;
2. Возвышение над кожей отдельных участков пигментного пятна;
3. Изменение окраски пигментного пятна;
4. Напряжение кожи над пигментным пятном;
5. Появление розового венчика вокруг пигментного пятна.

Своевременная диагностика меланоцитарной дисплазии должна предотвращать развитие на ее фоне злокачественной меланомы. По мнению Clark развитие злокачественной меланомы кожи есть результат несостоятельной диагностики меланоцитарной дисплазии как фонового для меланомы процесса.

Различают 2 гистогенетические формы меланоцитарной дисплазии: лентигинозная меланоцитарная дисплазия - ЛМД и дисплазия педжетоидного типа - ПМД.

Лентигинозная меланоцитарная дисплазия (ЛМД) встречается в пигментных пятнах на открытых участках тела (лицо, кисти рук) и лежит в основе диспластического невуса, в том числе - веснушки Гетчинсона. Процесс начинается с эфелида (веснушка) когда в базальном слое эпидермиса увеличивается число меланоцитов с признаками атипичности – 1 степень ЛМД. Наличие атипичности пролиферирующих меланоцитов отличает меланоцитарную дисплазию от пограничного МН. По мере роста пигментного пятна появляются акантотические разрастания эпидермиса – лентиго с линейной и гнездовой пролиферацией в них атипичных меланоцитов – 2 степень ЛМД. В дерме появляются лимфо-макрофагальные инфильтраты с резорбцией в них меланоцитов и меланина. Клинически дермальные очаги резорбции выглядят как белесоватый и розоватый крап в пигментном пятне. Розоватый оттенок придают им сосудистые пролифераты в воспалительных очагах. При слиянии гнездовых меланоцитарных пролифератов соседних эпидермальных акантотических тяжей и нарастании воспалительных изменений дермы говорят о 3 степени ЛМД. Эта картина иногда трудно отличима от лентиго-меланомы *in situ*. Все эти диспластические процессы лежат в основе пигментных пятен при синдроме диспластического невуса, в спорадических диспластических невусах и веснушки Гетчинсона (слайд). Темп малигнизации при ЛМД невысок, особенно при локализации пигментных пятен на лице. Они долго (годы и десятилетия) сохраняются в начальном стабильном состоянии, а при развитии меланомы, она долго сохраняется в начальной фазе радиального роста.

Меланоцитарная дисплазия педжетоидного типа (ПМД) встречается на закрытых и открытых для УФ лучей участках кожи, лежит в основе т.н. предракового меланоза Дюбрейля. Это пигментное образование до 2,5 см в диаметре, слегка пальпируется, так как немного возвышается над поверхностью кожи, контуры его неровные, цвет пигментации более яркий, чем при ЛМД: участки коричневатого и черного цвета (поверхностная гиперпигментация) чередуются с красноватыми (ангиоматоз) и белесоватыми (резорбция) очагами (слайды). Гистологически пролиферирующие атипичные меланоциты имеют очень крупные размеры (слайд) и напоминают клетки Педжета при болезни Педжета молочной железы. Вначале они, в отличие от ЛМД, распространяются вверх в толщу эпидермиса, до его зернистого слоя. Акантоз, характерный для ЛМД при педжетоидной меланоцитарной дисплазии не выражен. Для ПМД крайне характерны очаги спонтанной резорбции меланина в дерме – они более

выражены, чем при ЛМД. Темпы малигнизации ПМД более высоки, чем при ЛМД, в среднем в течение 1 года. Поэтому прогностически ПМД менее благоприятна. Частично это можно объяснить большей выраженностью процессов резорбции меланоцитов при ПМД, которые, как известно, являются одним из неблагоприятных прогностических факторов этого типа дисплазии и злокачественной меланомы.

Злокачественная меланома

Злокачественная меланома убила гораздо больше больных людей, чем любая другая злокачественная опухоль кожи. Clark и McGovern считают, что в настоящее время больные не должны умирать от меланомы, поскольку сейчас имеются все условия не только для ее ранней диагностики, но и для диагностики фоновых диспластических изменений кожи. На 17 Европейском конгрессе патологов, который проходил в Мадриде в 1999 году указывалось, что в большом проценте случаев неверная диагностика меланоцитарных поражений кожи есть результат небрежности врача.

Выделяют 4 основных клинико-морфологических типа злокачественной меланомы, которые различаются по характеру их начала, течению и прогнозу: лентигинозная, педжетоидная, нодулярная и акральная формы злокачественной меланомы. Это ее клинико-анатомические и гистогенетические формы.

Начальная фаза развития в зависимости от типа злокачественной меланомы разная. Лентигинозная и педжетоидная формы злокачественной меланомы развиваются в соответствующих фоновых изменениях эпидермиса – лентигинозной и педжетоидной формах меланоцитарной дисплазии. Поэтому лентигинозная и педжетоидная формы злокачественной меланомы, начинаясь с меланомы *in situ*, имеют фазу интраэпидермального распространения – так называемая фаза радиального роста. Она более выражена у педжетоидной злокачественной меланомы, для которой более характерна внутриэпидермальная инвазия. Из-за этой особенности педжетоидную меланому называю поверхностно распространяющейся – ПРМ. Отличие нодулярной злокачественной меланомы в том, что фоновые меланоцитарные изменения эпидермиса у нее отсутствуют. А это значит, что интраэпидермальное распространение, т.е. фаза радиального роста для этой формы меланомы не характерна. Какое это имеет значение?. Значение этого факта в том, что злокачественная нодулярная меланома сразу начинается с дермальной, так называемой вертикальной фазы роста, что и определяет ее наихудший прогноз(слайды). Особой клинико-анатомической формой меланомы кожи, характеризующейся неблагоприятным прогнозом и локализующейся на акральных участках тела, является акральная злокачественная меланома. Фоновые изменения эпидермиса для нее – все та же лентигинозная меланоцитарная дисплазия, поэтому такая форма меланомы называется акрально-лентигинозная - АЛМ. Она локализуется на концевых фалангах пальцев рук и ног, на ладонях и стопах, мочках ушей (слайд). Ее особенность состоит в том, что при этой форме меланомы развивается выраженный реактивный акантоз эпидермиса с распространением акантотических тяжей в глубокий ретикулярный слой дермы. Из-за этого акральная меланома, имея морфологию внутриэпидермального радиального роста с самого начала при еще минимальной дермальной инвазии уже имеет глубокое внутридермальное распространение (вертикальный рост). Акральная меланома прогностически более благоприятна, чем нодулярная меланома.

Наличие у лентигинозной и поверхностно распространяющейся злокачественных меланом эпидермальной фазы роста определяет особенности их клинических проявлений. При этих формах злокачественной меланомы первичные изменения протекают в эпидермисе, из-за чего для них характерны изъязвления, кровоточивость, более выраженные при ПРМ. Злокачественная меланома *in situ* – это малигнизация лентигинозной или педжетоидной меланоцитарной дисплазии(слайды). Морфологически меланому *in situ* иногда трудно отличить от тяжелой меланоцитарной дисплазии, поэтому некоторые исследователи полагают возможным объединить крайнюю степень меланоцитарной дисплазии и меланому *in situ* как меланоцитарная интраэпидермальная неоплазия – МИН высокой степени риска (MIN high-grade or high risk). Врач обязан знать о сложностях морфологической дифференциальной диагностики меланоцитарных дисплазий и меланомы *in situ*, чтобы правильно интерпретировать заключения онкоморфолога, правильно определять тактику и оценивать прогноз.

Эпидермальная фаза или фаза радиального роста меланомы – это начало инвазивного роста. Фазу радиального роста выделяют потому, что при ней не наблюдается опухолевого метастазирования. Выделение фазы радиального роста имеет поэтому прогностическое значение. Фаза радиального роста меланомы – это инвазия на всю толщу эпидермиса – 1 уровень инвазии по Кларку и в сосочковый слой дермы – 2 уровень инвазии по Кларку. Поскольку опухоль даже при втором уровне инвазии не достигает субпапиллярных сосудов, метастазирование ее невозможно. Это морфологическое объяснение феномена отсутствия метастазов в фазе радиального роста злокачественной меланомы. При этой фазе роста злокачественная меланома имеет длительное течение, более длительное в случаях лентигинозной злокачественной меланомы (годы), особенно на лице. В фазе радиального роста ПРМ быстрее изъязвляется и кровоточит, ее инвазия в дерму и метастазирование происходят быстрее, в течение 1 года. Пятилетняя выживаемость больных лентиго-меланомой колеблется от 80 до 90 %, в то время как у больных ПРМ этот показатель составляет лишь 70 % (W.F.Lewer).

Уровни инвазии меланомы, которые выделил Кларк, являются важным прогностическим фактором этой опухоли. После фазы радиального роста начинается фаза вертикального роста – инвазия меланомы в ретикулярный слой дермы - т.е. 3 уровень инвазии. С 3-го уровня инвазии начинается вертикальный рост и метастазирование меланомы. Вспомним, что именно с 3-го уровня начинается рост нодулярной меланомы. Она с самого начала имеет фазу вертикального роста и уже в начале своего роста может метастазировать. Нодулярная меланома имеет поэтому наихудший прогноз. При 4-ом уровне инвазии опухоль прорастает до границы дермы и подкожного жира, 5-ый уровень инвазии знаменует собой прорастание меланомы в подкожный жир. В качестве прогностического фактора используют также измерение толщины опухоли по Бреслоу, поскольку она как и уровень инвазии имеет прогностическое значение.

Таким образом, прогностически самой неблагоприятной формой злокачественной меланомы является нодулярная меланома – отсутствует фаза радиального роста, нет фоновых изменений эпидермиса. Далее следует акрально-лентигинозная злокачественная меланома – фаза радиального роста хотя и присутствует, но из-за выраженного глубинного акантоза опухоль с самого начала проникает в ретикулярный слой дермы и имеет 3 уровень

инвазии. На 3-ем месте по степени злокачественности стоит поверхностно распространяющаяся меланома, возникающая в очагах педжетоидной меланоцитарной дисплазии. Это ее место во многом определяется более выраженными процессами самопроизвольной резорбции опухоли. Наименее злокачественной протекает лентиго-меланома. Так гистогенез различных форм злокачественной меланомы объясняет особенности их клинического течения и прогноз.

Таблица 1

**Морфогенез
клинико – анатомических (гистогенетических)
форм злокачественной меланомы**

Фоновые изменения эпидермиса - меланоцитарная дисплазия

Лентигинозная дисплазия – ЛМД (синдром диспластического невуса, пятно Гетчинсона)	Педжетоидная дисплазия – ПМД (на открытых и закрытых для УФ участках кожи, меланоз Дюбрейля)
Злокачественное лентиго - <i>lentigo maligna in situ (MIN)</i>	Педжетоидная злокачественная меланома <i>in situ (MIN)</i>
Лентигинозная злокачественная меланома (в том числе – акрально-лентигинозная)	Поверхностно- распространяющаяся (педжетоидная) злокачественная меланома
Фаза радиального роста (1- 2 уровни инвазии)	Фаза радиального роста (1 – 2 уровни инвазии)
Фаза вертикального роста (3- 5 уровни инвазии)	Фаза вертикального роста (3 – 5 уровни инвазии)

Нодулярная меланома

фоновые изменения эпидермиса и фаза радиального роста
отсутствуют

Начальный уровень инвазии – фаза вертикального роста

Таблица 2

Исходы эпидермальной меланоцитарной пролиферации**Очаговая меланоцитарная пролиферация в эпидермисе**

типичная	атипичная
Линейная пролиферация меланоцитов эпидермиса – простое лентиго	Меланоцитарная дисплазия лентигинозного или педжетоидного типа 1 степени
Линейная и гнездная пролиферация меланоцитов эпидермиса – пограничный невус	Меланоцитарная интрадермальная неоплазия (МИН): тяжелая меланоцитарная дисплазия или меланома <i>in situ</i>
Миграция эпидермальных меланоцитов в дерму – смешанный меланоцитарный невус	Инвазия меланомы в дерму – радиальный и вертикальный рост
Прекращение эпидермальной меланоцитарной пролиферации – интрадермальный (полиповидный) меланоцитарный невус	Инвазия эпидермиса опухолью – изъязвление эпидермиса
Инволюция невуса (фибротизация, нейротизация, липоматоз)	Спонтанная регрессия меланомы, метастазирование

Для злокачественной меланомы характерны процессы самопроизвольной резорбции. Этот признак особенно выражен при поверхностно распространяющейся меланоме, поскольку резорбция меланоцитов является постоянным свойством педжетоидной меланоцитарной дисплазии, из которой ПРМ возникает. В основе этого феномена лежит иммунная селекция опухолевых клеток с большим злокачественным потенциалом. Это в какой-то мере объясняет более злокачественное течение ПРМ по сравнению с лентиго-меланомой. Крайним выражением этого процесса является полная самопроизвольная резорбция меланомы с образованием депигментированного очага на коже. В этих случаях метастазирование, как правило, уже произошло и отдаленные метастазы являются первым клиническим проявлением опухолевого процесса. Поиск очагов кожной депигментации помогает найти первичный очаг меланомы, подвергшейся самопроизвольной резорбции.

Рецидивирующий меланоцитарный невус или т.н. “псевдомеланома”. Имеет важное значение для дерматологов, которые производят нерадикальные хирургические вмешательства по поводу меланоцитарных новообразований – т.н. *shave excision* (2 слайда). Псевдомеланомой этот процесс назван для того, чтобы показать опасность нерадикального удаления пигментных новообразований, которые наиболее

часто выполняются по поводу смешанного МН или диспластического невуса и в ряде случаев у больных со злокачественной меланомой. Полагают, что оставшиеся после нерадикальной операции меланоциты активизируются под воздействием медиаторов воспаления (факторов роста) в заживающей хирургической ране. В случае ЛМД усиленная пролиферация меланоцитов возникает в оставшемся эпидермальном «плече», если удален только экзофитный компонент диспластического невуса. При ПМД атипичные меланоциты распространяются за пределы видимого пигментного пятна, что может привести к нерадикальному удалению пигментного новообразования. Для клинической дифференциальной диагностики важно отметить, что пигментация не распространяется за пределы послеоперационного рубца. В таких случаях производят иссечение рубца для гистологического исследования и исключения злокачественной меланомы. Как показали исследования Askerman рецидивный невус имеет морфологические признаки тяжелой меланоцитарной дисплазии или даже меланомы *in situ*. Нередко патолог не имеет возможность выставить в таких случаях определенный гистологический диагноз и делает заключение о т.н. меланоцитарной интраэпидермальной неоплазии – МИН. По данным американских авторов после нерадикального удаления злокачественной меланомы в фазе радиального роста, она быстро трансформируется в опухоль с вертикальным ростом и с последующим более быстрым метастазированием.