

авторы не выявили подобных различий в выживаемости [11]. Более позднее исследование касалось оценки значимости ряда гистологических признаков для прогноза у конкретного больного. Авторы разделили больных на две группы — с «чистой» десмопластической меланомой и смешанными формами: в первой была выражена десмоплазия в строге, во второй — десмопластический компонент был лишь одним из элементов, в остальном опухоль не отличалась от типичной меланомы. Было установлено, что в 1-й группе метастазы в лимфоузлы наблюдались значительно реже, а 5-летняя выживаемость была выше, чем во 2-й группе. Более того, смертность от меланомы в 1-й группе была такой же, как и при обычной меланоме, несмотря на то, что средняя глубина инвазии была втрое больше. Авторы также установили, что метастазы в лимфоузлы при смешанных формах имели фенотип недесмопластического компонента, наблюдавшегося в первичных опухолях [12]. Поэтому имеет смысл, как предлагают Hawkins с соавт., выделять эти два подкласса опухолей и обозначать «чистую» десмопластическую меланому как *веретенноклеточную*.

Таким образом, прогноз при десмопластической меланоме лучше, чем при обычной. Однако более интересным является вопрос о биологических свойствах этой опухоли. А именно, должна ли опухоль, отличающаяся по своим морфологическим, иммуногистохимическим признакам, а также по биологическому поведению от обычной меланомы, по-прежнему рассматриваться как меланома или же как «примитивная меланоцитарная веретенноклеточная саркома» или «веретенноклеточная саркома из нервного гребешка» (почему бы не вернуться к истори-

чески сложившемуся термину «меланосаркома»)? Возможно, дальнейшие исследования дадут ответ на этот вопрос.

### Лечение

При десмопластической меланоме высок риск местного рецидива, особенно при часто встречающихся ее беспигментных формах. Он напрямую зависит от стадии, толщины > 4 мм по Breslow и наличия нейротропности и ангиотропности, о которых упоминалось выше. Соответственно, основой лечения служит своевременное удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Хотя систематических исследований не проводилось, большинство хирургов рекомендуют отступ 1–3 см. Как уже обсуждалось, биопсию сторожевого лимфоузла при «чистом» варианте можно не проводить, поскольку риск метастазов в лимфоузлы невелик.

### ■ НЕВОИДНАЯ МЕЛАНОМА

Установлено, что меланома может дифференцироваться в направлении почти любых доброкачественных меланоцитарных невусов или опухолей. Следовательно, некоторые варианты меланомы будут напоминать меланоцитарные невусы. Появление в литературе понятия «невоидной» меланомы является прямым следствием тех проблем, с которыми приходится сталкиваться при дифференциальной диагностике между меланомой и невусом. Здесь под «невоидной меланомой» подразумевается нечетко очерченная группа опухолей, в большей или меньшей степени повторяющих по своему строению и цитоморфологии меланоцитарные невусы и в то же время демонстрирующих гистологические признаки и биологическое поведение ме-

ланомы [1, 13, 19—24]. Вместе с тем, следует признать справедливым возможное возражение, что до тех пор, пока для группы «невоидных меланом» не будут изучены в течение продолжительного периода времени их клинические, гистологические и молекулярные характеристики, выделение этих опухолей в качестве отдельной классификационной формы недостаточно обосновано с научной точки зрения. Поскольку ряд таких новообразований первоначально не был распознан в качестве таковых, и диагноз был поставлен только ретроспективно, критерии гистологической диагностики остаются противоречивыми, и консенсуса между исследователями в этом отношении не достигнуто. Так или иначе, отличие меланомы от невуса является одной из наиболее сложных проблем во всей дерматопатологии, и в связи с этим в ряде случаев диагноз оказывается предметом судебных разбирательств.

### Клиническая картина

По демографическим параметрам невоидная меланома, по-видимому, близка к обычной, хотя нужны более строгие исследования. Большинство больных составляют женщины, чаще поражается кожа ног и туловища [1, 13, 19, 20]. Характерных симптомов нет. В действительности в большинстве случаев опухоль выглядит как невус, и истина выясняется только после гистологического исследования.

### Морфология

Гистологическая диагностика невоидной меланомы весьма сложна, поскольку стандартные признаки меланомы обычно отсутствуют. Например, многие опухоли бывают меньше 5—7 мм в поперечнике; асимметрия, нечет-

кость границ и педжетоидный меланоцитоз отсутствуют или оказываются выраженными в минимальной степени; могут отмечаться несомненные признаки «зрелости» опухоли, а составляющие опухоль меланоциты могут быть меньшего размера и менее атипичными, чем клетки обычной меланомы [1, 13, 19—24]. Соответственно, при исследовании опухоли под малым увеличением в большинстве случаев обнаруживается симметричная пролиферация преимущественно в дерме или только в ней невусных клеток с четкой границей между ними и окружающими тканями с элементами зрелости клеток в виде уменьшения плотности расположения клеток по мере проникновения их вглубь дермы (см. рис. 3.5—3.7 на цветной вклейке). В зависимости от того, насколько общий размер и структура конкретного образования напоминают таковые в невусе, подозрения на невоидную меланому рассеиваются или усиливаются. Часть опухолей может иметь бородавчатую или полиповидную форму и, что важно, некоторые из них могут быть беспигментными.

Общими признаками, позволяющими заподозрить невоидную меланому, являются: 1) митозы в дермальной части опухоли; 2) компоновка опухолевых клеток в виде пласта, то есть гиперклеточность и тесное расположение меланоцитов; 3) мономорфизм меланоцитов; 4) не выраженная в препарате, но отчетливая атипия меланоцитов, проявляющаяся увеличением ядер, их полиморфизмом, неровностями кариолеммы, расположением в кариоплазме хроматина в виде крупных зерен и нередко четкими ядрышками (см. рис. 3.8 на цветной вклейке); 5) недостаток обычных признаков зрелости и наличие неправильной формы

инфильтратов в основании опухоли; б) ангиотропность. Вероятно, минимальным набором признаков, необходимых для постановки диагноза, являются митозы в дермальной части опухоли, компоновка клеток в виде пласта и клеточный атипизм. Естественно, что чем больше таких признаков обнаруживается, тем уверенней можно выставлять диагноз. Говоря о морфологии опухолевых клеток, следует сказать, что их форма варьирует от кубической при относительно небольших размерах клеток до округлой, овоидной или веретеновидной при их больших размерах. Типично то, что клетки меланомы имеют один и тот же размер во всей опухоли, а у основания, хотя и лишь в некоторых случаях, с элементами снижения плотности расположения клеток, что свидетельствует о созревании опухоли. В некоторых случаях размеры меланоцитов и их ядер слегка уменьшаются по мере их углубления. В большинстве опухолей это сопровождается увеличением количества митозов. Митотическая активность особенно важна для постановки диагноза, когда она наблюдается в нижней трети популяции опухолевых клеток. Интраэпидермальный компонент при его наличии может быть незначительным. Могут встречаться меланоциты, расположенные поодиночке или в виде гнезд на границе между эпидермисом и дермой. Эти гнезда, сливаясь в агрегаты из меланоцитов, могут замещать в препарате базальные отделы эпидермиса. Сам эпидермис часто оказывается истонченным и отсепарованным от дермы. В некоторых случаях может наблюдаться педжетоидный характер роста, что служит важной находкой, подтверждающей диагноз меланомы, однако этот феномен не всегда заметен. Воспаление и некроз не такие яв-

ные, как в обычной меланоме, или могут вообще отсутствовать. В части случаев опухоль может демонстрировать периневральный и ангиотропный рост.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить с 1) различными типами меланоцитарных невусов с атипичными чертами и 2) метастазами меланомы. Трудность этой диагностики, как уже указывалось, связана с необходимостью отличать меланому от невуса и с тем обстоятельством, что в любом меланоцитарном образовании может наблюдаться целый спектр микроскопических феноменов, встречающихся как в меланоме, так и в невусах. Как и в других случаях, постановке правильного диагноза способствуют тщательный анализ микропрепарата, высокая степень настороженности патоморфолога и внимательное отношение к определенным, зачастую едва выраженным, микроскопическим признакам, являющимся, однако, ключом к точному диагнозу. Диагноз меланомы может быть заподозрен при исследовании меланоцитарного образования уже под малым увеличением. Основанием для этого часто может служить расположение меланоцитов в виде пласта или тесного скопления клеток и мноморфность дермального компонента опухоли. Вдобавок основание опухоли бывает слабо выражено с инфильтрацией дермы гиперхромными клетками, одиночными или формирующими тяжи. При большем увеличении часто можно видеть округлые, овоидные или веретеновидные меланоциты, напоминающие невусные клетки, но увеличенные в размерах, с более крупными, чем в невусе, ядрами с неровными контурами кариолеммы и ее утолще-

нием, с обычно мелкими, но хорошо различимыми ядрышками. Дальнейшее изучение микропрепарата позволяет обнаружить различной степени митотическую активность, иногда невысокую, при этом локализация митозов в нижней трети опухоли является еще одним признаком меланомы.

Особенно сложно отличить от невويدной меланомы формы меланоцитарных невусов с полиповидной компоновкой клеток или дермальные невусы, а также врожденные или имеющие похожую структуру невусы, в том числе меланоцитарные невусы с реакцией в виде гало, травмированные и воспаленные невусы, приобретенные или врожденные невусы с формированием в них атипичных дермальных узелков, меланоцитарные невусы, удаленные у женщин во время беременности, и невусы с особой анатомической локализацией, такие как невусы из области вульвы, молочных желез или волосистой части головы. Гистологические признаки меланомы в значительной степени сходны с перечисленными выше: митозы в дермальной части опухоли, гиперклеточность в дерме, монотипизм меланоцитов, расположенных в дерме, атипизм клеток и, возможно, менее выраженные признаки зрелости опухоли. Как и при всех меланоцитарных опухолях, патоморфологу прежде, чем сделать заключение о природе меланоцитарного образования, важно знать возраст и пол больного, локализацию опухоли, иметь данные о поведении опухоли с момента ее обнаружения, возможной связи с беременностью, травмировании новообразования и другие относящиеся к опухоли сведения. Точно так же для уверенной постановки диагноза меланомы патоморфолог должен обнаружить как минимум набор самых важ-

ных микроскопических признаков и, желательно, ряд дополнительных.

Таким образом, диагноз меланомы не может основываться на обнаружении какого-то единственного патоморфологического признака. Например, фигуры митозов могут наблюдаться и в невусах, особенно в невусах у молодых людей, полиповидных невусах с гиперклеточностью, невусах с реакцией вокруг них по типу гало, атипичных узелках в дерме в сочетании с невусами и травмированными невусах. Часто такие митозы обнаруживаются только в верхней половине опухоли, и их количество обычно колеблется от 1 до 4 в 1 мм<sup>2</sup>. Митозы сами по себе не должны наводить на мысль о злокачественности новообразования. Вместе с тем, более выраженная митотическая активность, митозы в нижней части опухоли и атипичные митозы должны сразу нацеливать на выявление в микропрепарате других признаков меланомы. Гиперклеточность также встречается в ряде случаев в невусах, однако в таких невусах плотность расположения клеток в глубоких слоях опухоли, где отмечаются признаки ее зрелости, снижается в направлении снизу вверх. Клеточная атипия встречается в большинстве невусов в виде атипии, обусловленной старением клеток, характеризуется увеличением размеров ядер и некоторой неровностью их контуров, а также появлением многоядерных клеток. Однако, значительное увеличение ядер, неровность их контуров, утолщение кариолеммы и явно увеличенные и множественные ядрышки в невусах не встречаются. Зрелость опухоли — вариабельный в обычных невусах признак, который зависит от глубины их вставания в дерму, вовлечения в опухоль придатков кожи и тому подобных признаков.

Некоторые исследователи рекомендуют иммуногистохимическое выявление Ki-67 и HMB-45 в качестве дополнительных методик, однако, по нашему мнению, это мало помогает в уточнении диагноза.

Следует заметить, что невоидная меланома составляет с обычной меланомой единый спектр, и выделение этих двух типов опухоли может оказаться искусственным, а отличить их друг от друга во многих случаях не представляется возможным. Необходимо подчеркнуть, что при дифференциальной диагностике невоидной меланомы всегда нужно помнить о метастазах меланомы. Хотя существуют критерии отличия метастазов от первичной меланомы, часто решающим фактором, дающим ответ на этот вопрос, оказывается клиническая информация.

Пересмотр множества такого рода опухолей, дающих основание подозревать в них невоидную меланому, позволяет разделить их на две большие группы: 1) группу неясных в диагностическом плане опухолей, в том числе многочисленных атипичных невусов без наличия в них однозначных микроскопических признаков, позволяющих расценивать их как меланому, и 2) группу опухолей, признаваемых невоидной меланомой на основании солидарного мнения нескольких патоморфологов или из-за их агрессивного биологического поведения и, в частности, метастазирования. Таким образом, на практике патоморфолог может встретиться с новообразованием, не имеющим достаточных критериев для отнесения его к меланоме. В таких случаях гистологическое заключение должно быть описательным с обозначением опухоли как атипичной меланокитарной с неопределенным биологическим потенциалом с дополнитель-

ным указанием, что полностью диагноз меланомы не может быть исключен. Далее, если опухоль прорастает на глубину 1 мм, возникает вопрос о биопсии сторожевого лимфоузла. И сегодня однозначного ответа на этот вопрос нет. Для принятия решения целесообразно привлечь самого больного и, возможно, хирурга-онколога.

Исходя из результатов опубликованных к настоящему времени исследований, прогноз при невоидной меланоме такой же, как и при обычной. В связи с этим клинический исход прогнозируют по основным стандартным показателям, таким как стадия и толщина по Бреслоу. Вместе с тем, для более точного прогноза требуются дальнейшие исследования.

## **Лечение**

Лечение такое же, как при обычной меланоме.

## **■ ШПИЦОИДНАЯ МЕЛАНОМА**

ШпицOIDные меланокитарные опухоли в течение многих лет занимают особую нишу в системе классификации меланомы, и по мере их изучения постепенно крепнет убежденность в биологической уникальности этих опухолей [13, 25—53]. В отношении них в целом остается масса нерешенных вопросов относительно биологической природы, гистогенеза и агрессивности [32—35]. Например, существуют ли злокачественные шпицOIDные опухоли как таковые? Характерно ли их возникновение в особых возрастных группах, таких как дети препубертатного возраста или больные более старших возрастных групп? Имеют ли они свой уникальный генотип? Уступают ли они по агрессивности обычной меланоме? Способны ли невусы Шпиц в целом