

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)  
*Отдел учебно-методической работы*

**Хейнштейн В. А., Шелехова К. В.  
Рогачев М. В.**

## **Алгоритм дифференциального диагноза меланом с веретеночлечной архитектурой**

*Учебное пособие*

Санкт-Петербург  
2020

УДК: 616.5-006.81-07(07)

ББК: 55.6я7

Хейнштейн В. А., Шелехова К. В., Рогачев М. В. Алгоритм дифференциального диагноза меланом с веретеночлесточной архитектурой: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. – 52 с.

ISBN 978-5-6045022-3-5

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор Рыбакова М. Г., заведующая кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В учебном пособии изложена информация о подтипах меланом с веретеночлесточной архитектурой, их морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности, а также представлен алгоритм их дифференциального диагноза.

Учебное пособие предназначено для патологоанатомов, врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено  
в качестве учебного пособия  
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России  
протокол № 5 от 9 июня 2020 г.

ISBN 978-5-6045022-3-5 © Хейнштейн В. А. Коллектив авторов, 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Общая характеристика меланом с веретеночлеточной архитектуроникой	6
Глава 2. Алгоритм дифференциального диагноза меланом с веретеночлеточной архитектуроникой	9
Глава 3. Краткая клиничко-морфологическая характеристика разновидностей меланом с веретеночлеточной архитектуроникой	13
3.1. Поверхностно-распространяющаяся веретеночлеточная меланомы	13
3.2. Нодулярная веретеночлеточная меланомы	15
3.3. Комбинированная меланомы	17
3.4. Саркоматоидная меланомы	20
3.5. Десмопластическая меланомы	22
3.5.1. Общая характеристика	22
3.5.2. Чистая десмопластическая меланомы	25
3.5.3. Смешанная десмопластическая меланомы	28
Контрольные вопросы	31
Тестовые задания	35
Список литературы	47

## Список сокращений

ДМ	– десмопластическая меланома
НМ	– нейротропная меланома
НВМ	– нодулярная веретеночлеточная меланома
ПРВМ	– поверхностно-распространяющаяся веретеночлеточная меланома
КМ	– комбинированная меланома
СМ	– саркоматоидная меланома
СДМ	– смешанная десмопластическая меланома
ЧДМ	– чистая десмопластическая меланома

## **Введение**

Меланомы составляют 13-16% в структуре заболеваемости злокачественными опухолями кожи, они разнообразны по архитектонике, морфологическим особенностям клеток и составу стромы [5, 8, 37].

В зависимости от клеточного состава выделяют четыре типа меланом: эпителиоидные, веретенноклеточные, невоидные и смешанные.

Эпителиоидно-клеточные экземпляры встречаются наиболее часто и обычно не вызывают трудностей диагностики при типичной морфологической картине [1, 2, 5, 8, 37].

Меланомы, состоящие из веретеновидных опухолевых клеток, представляют гетерогенный клинико-морфологический спектр с отличным гистологическим, иммуногистохимическим, генетическим профилем и биологическим поведением, что обуславливает важность дифференциального диагноза между данными экземплярами.

## Глава 1.

### Общая характеристика меланом с веретеночлечной архитектурной

Веретенообразность клеток – нередкий феномен среди меланоцитарных новообразований.

Меланомы с веретеночлечной архитектурной составляют около 7% в структуре злокачественных меланоцитарных образований кожи и слизистых оболочек.

Под веретеночлечной морфологией подразумевается диапазон признаков в пределах определяющей характеристики, а именно: внешнего сходства с веретеном. При этом частности, касающиеся размера, контуров, толщины, интрацитоплазматических и внутриядерных включений, формируют целый спектр веретеночлечных клеток и служат целям морфологической дифференциальной диагностики меланоцитарных образований.

На рисунке 1 представлены варианты веретеночлечного паттерна, встречающегося в меланомах.

Эпителиоидная морфология наблюдается в большинстве меланом и отражает происхождение из интраэпидермальных меланоцитов [43].

Гистогенез веретеночлечных форм меланом полностью неясен. Одни считают это проявлением дедифференцировки и метаплазии [48].

Другие связывают происхождение веретеночлечных меланом с дермальными меланоцитами типа С (шванновскими) [48].

Некоторые авторы считают, что веретеночлечный фенотип может возникать путем непосредственного сдавливания клеток между волокнами стромы [48, 51].

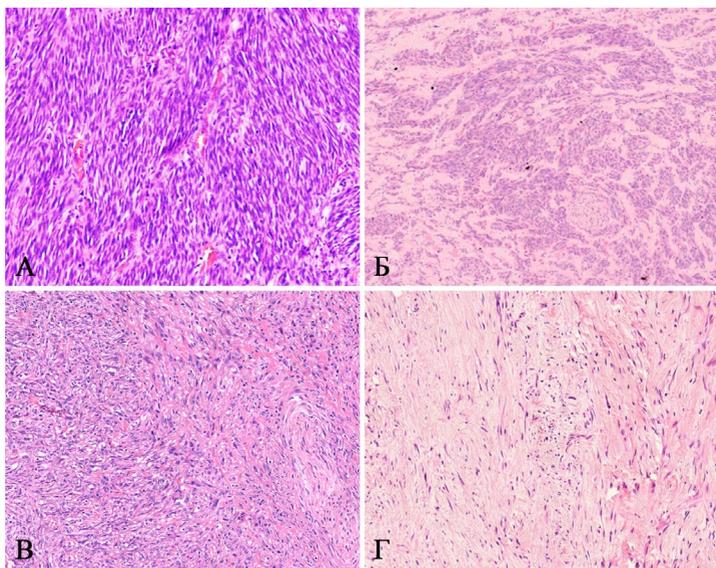


Рис. 1. Веретенноклеточный паттерн в меланомах, окраска гематоксилином и эозином.

Практика показывает, что исследуемый феномен веретенноклеточности может быть характеристикой различных нозологических подвариантов меланом, в частности, поверхностно-распространяющейся меланомы и близкой по генезу к ней нодулярной формы.

Отдельным вариантом, в котором веретенноклеточность – характерная и определяющая черта, является десмопластическая меланома.

Нейротропизм – частый признак, сочетающийся с веретенновидностью клеток меланомы и, как следствие, периневральный путь метастазирования опухоли [9, 30].

Нейротропизм – распространение опухолевых клеток вокруг нервных оболочек (периневральная инвазия) или внедрение в периневрий и эндоневрий (интраневральная инвазия). Факт наличия периневральной инвазии часто ассоциируется с увеличением толщины

опухоли и является фактором, ухудшающим прогноз заболевания у больных меланомой [30].

По данным исследований, нейротропизм повышает частоту местных рецидивов и снижает выживаемость больных меланомой [9]. В меланомах с веретенноклеточной архитектурой также наблюдается нейротрансформация. Нейротрансформация – феномен, при котором опухолевые клетки формируют нервоподобные структуры (гнезда, пучки, завитки).

Проводя анализ меланом, большинство исследователей отмечает, что эпителиоидные опухолевые клетки характеризуются наиболее полным набором иммуногистохимических и ультраструктурных маркёров меланоцитарной дифференцировки [17, 18, 28, 32].

При этом в веретеновидных клетках поверхностно-распространяющейся, нодулярной, невоидной, лентигозной форм они также выявляются в достаточном объеме [10, 36, 38, 41, 43].

Напротив, для веретеновидной популяции десмопластических меланом прослеживается тенденция своеобразной потери специфической монодифференцировки и появление признаков, указывающих на сочетанную дифференцировку: шванновскую, периневральную и (мио)фибробластическую [17, 25, 29, 32, 38, 41].

## Глава 2.

### Алгоритм дифференциального диагноза меланом с веретеночлечной архитектурой

Дифференциальная диагностика меланом с веретеночлечной архитектурой должна основываться на комплексной оценке клинических, гистологических данных и результатов иммуногистохимического исследования.

Для начала необходимо определить принадлежность опухоли к группе веретеночлечных меланом.

Для этого можно выделить следующие критерии:

1 – дермальная / эпидермодермальная пролиферация атипичных веретеночлечных клеток (не менее 80%);

2 – доказательство меланоцитарной дифференцировки опухоли (наличие типичной интраэпидермальной меланоцитарной опухоли и/или иммуногистохимические маркёры меланоцитарного генеза – диффузная экспрессия S100/SOX10).

Далее, при проведении дифференциальной диагностики между разновидностями веретеночлечной меланомы необходимо учитывать следующие признаки:

1. Силуэт опухоли, в том числе фаза роста.
2. Форма клеток и ядер.
3. Тип коллагенизации и его выраженность.
4. Экспрессия маркёров PNL2, HMB45, Melan A, SMA.

Данные морфологические и иммуногистохимические характеристики, по результатам комплексного исследования, достоверно различаются в группах меланом с веретеночлечной архитектурой, что позволило сформулировать алгоритм их дифференциальной диагностики (рис. 2, 3).

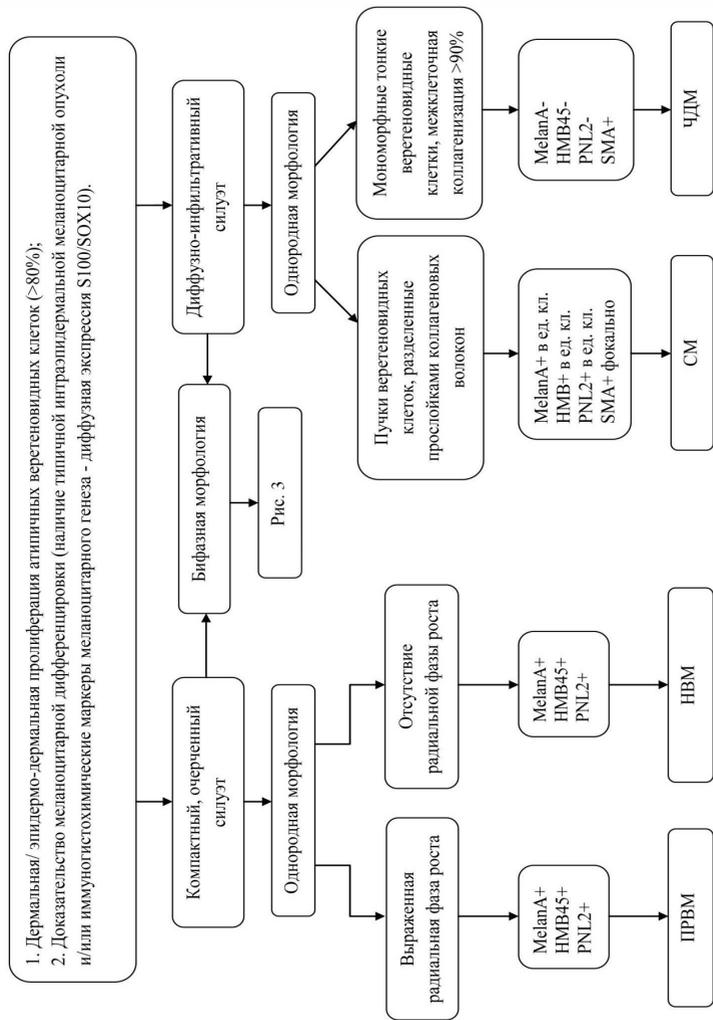


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики меланом веретеноклеточного спектра.

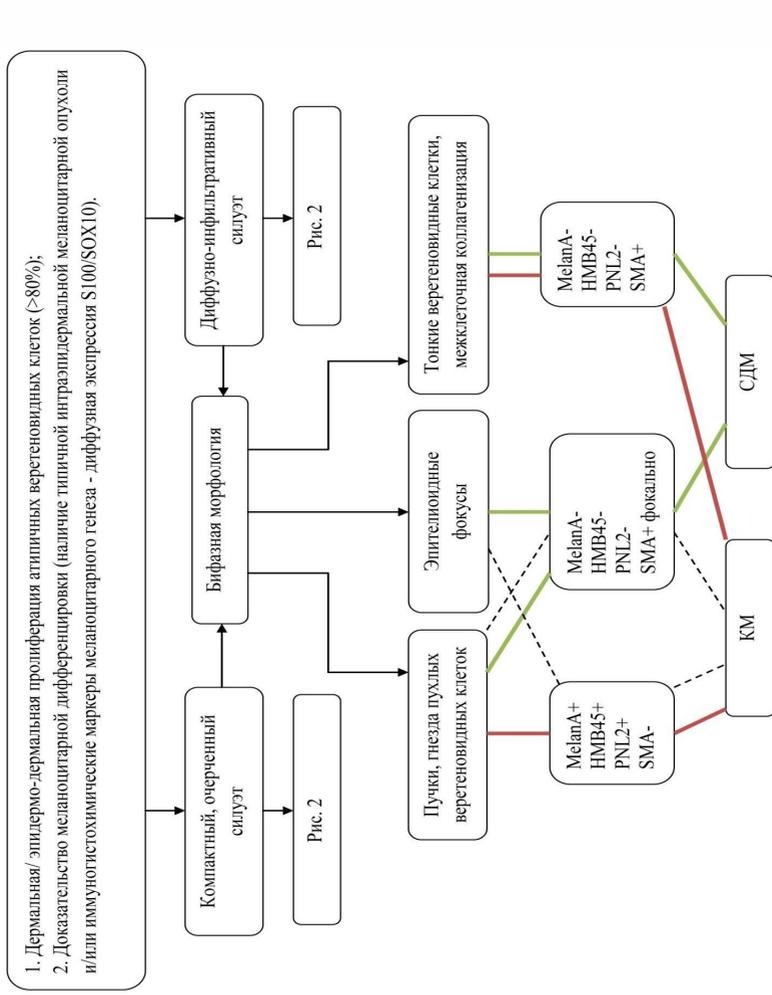


Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики меланом веретеноклеточного спектра (продолжение).

Характеристика морфологических признаков в меланомах с веретеночлесточной архитектурой представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика морфологических признаков в меланомах с веретеночлесточной архитектурой

№	Признак	Характеристика
1	Силуэт	<ul style="list-style-type: none"> <li>– диффузно-инфильтративный – диффузное расположение опухолевых клеток между здоровыми тканями, отсутствие четких границ опухоли</li> <li>– компактный / четко-очерченный – тесное расположение опухолевых клеток, четкие границы опухоли с окружающими тканями</li> </ul>
2	Морфология клеток	<ul style="list-style-type: none"> <li>– форма: округлые клетки, пухлые веретеновидные, тонкие веретеновидные и многоядерные</li> <li>– ядра: овоидные, сигароподобные, шванноподобные, многодольчатые</li> </ul>
3	Выраженность коллагенизации	<ul style="list-style-type: none"> <li>– выраженная – содержание коллагеновых волокон в опухоли более 90%</li> <li>– умеренно выраженная – содержание коллагеновых волокон в опухоли от 10 до 90%</li> <li>– слабо выраженная – содержание коллагеновых волокон в опухоли менее 10%</li> </ul>
4	Характер коллагенизации	<ul style="list-style-type: none"> <li>– межклеточная – коллагеновые волокна оплетают индивидуальные опухолевые клетки</li> <li>– межпучковая – коллагеновые волокна окружают пучки и гнезда опухолевых клеток</li> </ul>
5	Иммуногистохимические маркеры	<ul style="list-style-type: none"> <li>– PNL2 – цитоплазматическое окрашивание</li> <li>– HMB45 – цитоплазматическое окрашивание</li> <li>– Melan A – цитоплазматическое окрашивание</li> <li>– SMA – цитоплазматическое окрашивание</li> </ul>

## Глава 3.

### Краткая клинико-морфологическая характеристика разновидностей меланом с веретенклеточной архитектурой

#### 3.1. Поверхностно-распространяющаяся веретенклеточная меланома

Поверхностно-распространяющаяся веретенклеточная меланома (ПРВМ) представляет собой самую частую разновидность кожных меланом любой морфологии. Клинически она проявляется классической совокупностью признаков, обозначаемых как ABCDE (асимметрия, нерегулярные контуры, неоднородность пигментации, размер более 10 мм и прогрессия образования в виде быстрого роста, спонтанного изъязвления эпидермиса или кровотечения).

Данный тип меланом может иметь любую локализацию, но чаще развивается на коже туловища, спины, ягодиц и нижних конечностях [1, 2, 3, 10, 22, 36, 38, 41, 43].

Макроскопически ПРВМ проявляется пигментированным пятном и/или плоской бляшкой с четкими контурами. Основной морфологической диагностической характеристикой ПРВМ является выраженное распространение атипичных веретенковидных клеток вдоль эпидермодермального сочленения (при «радиальной» фазе роста) и инвазия в более глубокие слои дермы (при «вертикальной» фазе роста) с четкой границей с окружающими тканями.

В опухоли преобладают пухлые веретенковидные клетки с овоидными либо сигаровидными ядрами, выраженными ядрышками; клетки, как правило, формируют широкие пучки (рис. 4, А, Б). В некоторых опухолях могут быть выявлены признаки нейротрансформации в виде нервоподобных гнезд, пучков и концентрических структур типа завитков (рис. 5); может встречаться периневральная инвазия (рис. 4, В).

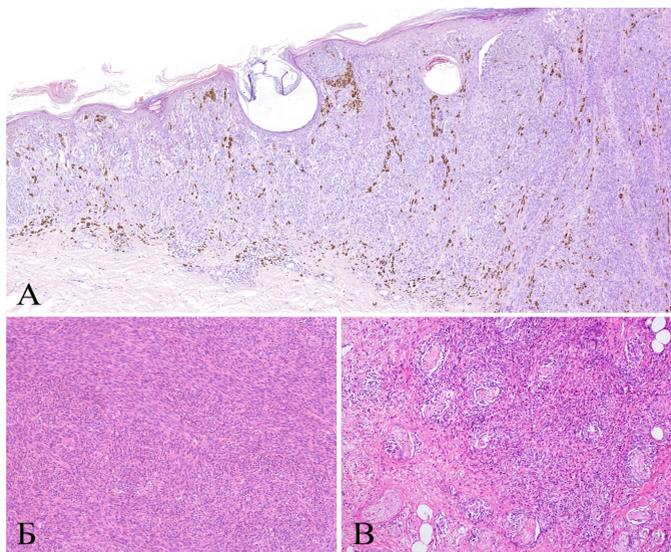


Рис. 4. Поверхностно-распространяющаяся веретеноклеточная меланома, окраска гематоксилином и эозином:

А – выраженная радиальная фаза роста,  $\times 5$ ;

Б – широкие пучки веретеновидных клеток,  $\times 10$ ;

В – выраженная периневральная инвазия,  $\times 10$ .

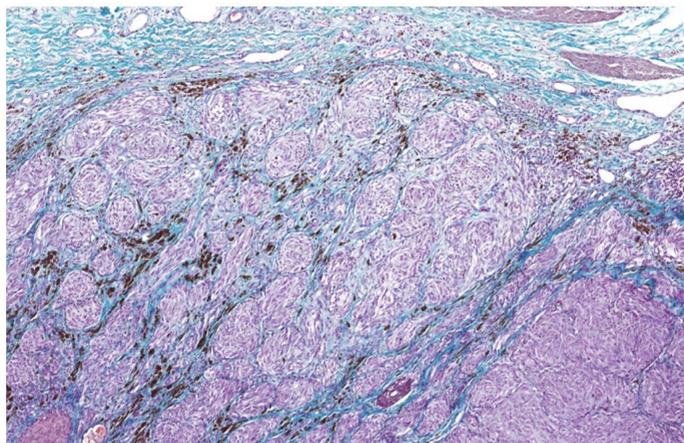


Рис. 5. Концентрические структуры типа завитков в поверхностно-распространяющейся веретеноклеточной меланоме, окраска трихромом по Массону,  $\times 5$ .

В ПРВМ наблюдается слабо выраженная межпучковая коллагенизация стромы, которая подтверждается гистохимическими окрасками (трихромом по Массону, PAS-реакцией) и иммуногистохимическим исследованием с коллагеном IV типа. Волокна, состоящие преимущественно из коллагена I и IV типов, оплетают пучки опухолевых клеток и нервоподобные структуры, создавая при этом крупноячеистую сеть.

При иммуногистохимическом исследовании в ПРВМ выявляется окрашивание меланоцитарными маркерами S100, Melan A, HMB45, PNL2, KBA.62, SOX10 и MITF. В данных меланоммах не встречаются популяции клеток с периневральной и миофибробластической дифференцировкой, поэтому экспрессия EMA, claudin1 и SMA отсутствует.

Исследования молекулярно-генетического профиля меланом выявили, что конкретные генетические изменения ассоциированы со специфическими клиническими и гистологическими особенностями заболевания [12, 24, 54].

Так, независимо от доминирующей морфологии в 50% поверхностно-распространяющихся меланом выявляется BRAF-мутация [24, 31, 34, 45, 49, 50, 52].

Для опухолей данной группы характерен как лимфогенный, так и гематогенный путь метастазирования.

### **3.2. Нодулярная веретеночлеточная меланома**

Нодулярная веретеночлеточная меланома (НВМ) характеризуется узловой архитектурой опухоли, компактным четким отграничением от дермы/гиподермы и отсутствием радиальной фазы роста либо минимальным вовлечением эпидермиса (рис. 6, А) [1, 2, 3, 10, 22, 36, 38, 41, 43].

Данный вариант чаще встречается в старшей возрастной группе пациентов и клинически проявляется быстро растущим узлом или

полиповидным образованием, как правило, пигментированным.

Гистологически эта опухоль состоит из пухлых веретеновидных клеток, могут быть единичные округлые и шванноподобные клетки. Опухолевые клетки имеют овоидные, сигаровидные гиперхромные ядра с выраженными ядрышками, дисперсно-расположенным либо глыбчатым хроматином, единичными внутриядерными включениями, умеренную эозинофильную цитоплазму.

Веретеновидные клетки располагаются широкими пучками (рис. 6, Б) и/или гнездами.

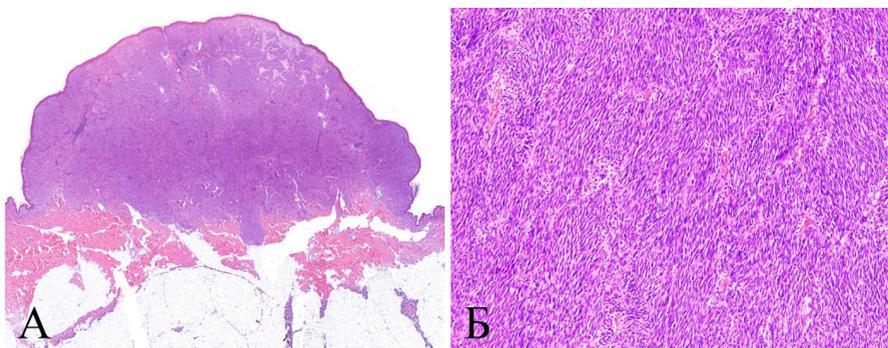


Рис. 6. Нодулярная веретенноклеточная меланома, окраска гематоксилином и эозином:

А – компактная узловая архитектоника,  $\times 1$ ;

Б – широкие пучки веретеновидных клеток, разделенные слабо выраженными коллагеновыми волокнами,  $\times 10$ .

В некоторых опухолях, так же, как и в ПРВМ, могут быть выявлены периневральная инвазия и признаки нейротрансформации.

Для всех опухолей данной группы характерна межпучковая коллагенизация (рис. 7).

Воспалительный инфильтрат, в основном, располагается по периферии опухоли, и представлен преимущественно лимфоцитами и гистиоцитами, с примесью плазматических клеток.

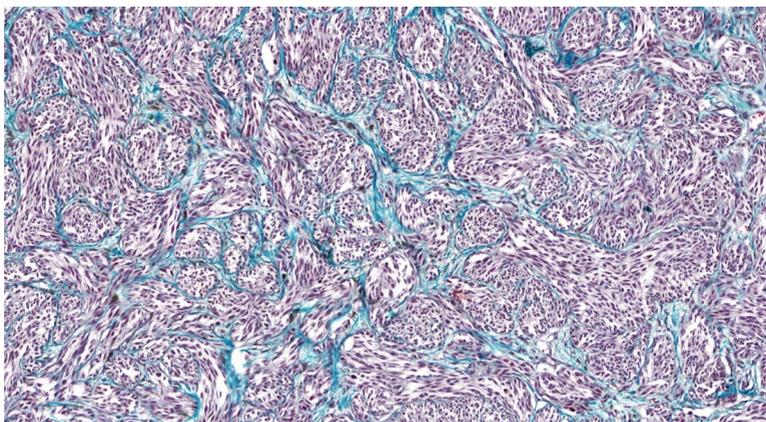


Рис. 7. Нодулярная веретенноклеточная меланома, межпучковые коллагеновые волокна, окраска трихромом по Массону,  $\times 10$ .

При иммуногистохимическом исследовании опухоли данной группы экспрессируют маркёры меланоцитарного генеза: S100, KBA.62, SOX10, MITF.

Окрашивание HMB45, Melan A, PNL2 выявляется в 50% и более опухолевых клеток.

Реакции с EMA, claudin1 и SMA негативны, как и в ПРВМ.

В нодулярных меланомах, как в эпителиоидных, так и в веретенноклеточных, чаще выявляется NRAS-мутация [34, 45, 49].

У НВМ преобладает как лимфогенный, так и гематогенный путь метастазирования.

### 3.3. Комбинированная меланома

Опухоли данной группы имеют макроскопические признаки нодулярной либо поверхностно-распространяющейся меланомы.

Ведущим диагностическим критерием комбинированной меланомы является бифазность гистологического строения, сочетающаяся с гетерогенностью иммунофенотипа.

Отличительной особенностью комбинированной меланомы является морфологическая неоднородность в пределах одной опухоли (рис. 8, А).

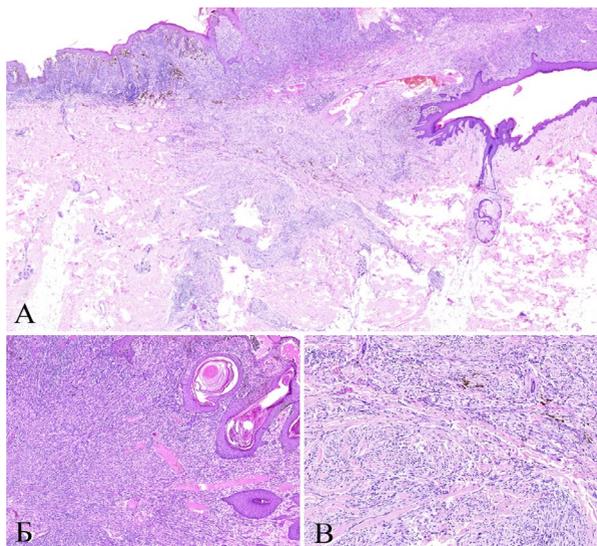


Рис. 8. Комбинированная веретенноклеточная меланома, окраска гематоксилином и эозином:

А – бифазное строение опухоли: поверхностно-распространяющаяся веретенноклеточная меланома в фазе вертикального роста, сочетающаяся с участками десмопластической меланомы в глубоких отделах дермы,  $\times 2$ ;

Б – поверхностно-распространяющийся компонент, состоящий из пучков пухлых веретеновидных клеток,  $\times 5$ ;

Б – десмопластический компонент,  $\times 10$ .

Эпидермальный и субэпидермальный компоненты представлены клетками, имеющими пухлую веретеновидную форму, овоидные либо сигаровидные гиперхромные ядра с выраженными ядрышками, умеренной эозинофильной цитоплазмой, может встречаться популяция клеток с эпителиоидной морфологией (рис. 8, Б).

Данные клетки формируют широкие пучки, разделенные слабо выраженными коллагеновыми волокнами; преобладает межпучковый

тип коллагенизации. Дермальный компонент (десмопластический) представлен диффузно-инфильтративной пролиферацией тонких веретенновидных опухолевых клеток с заостренными шванноподобными ядрами, тонким ободком цитоплазмы (рис. 8, В).

Эти клетки разделены коллагеновыми волокнами, причем преобладает межклеточное расположение этих волокон. Периневральная инвазия встречается практически во всех опухолях.

Интересным феноменом является внутриопухолевая неоднородность иммунофенотипа в комбинированных меланомах. В обоих компонентах выявляется диффузная выраженная экспрессия S100-протеина, KBA.62, Nestin, SOX10 и Cyclin D1. Реакции с Melan A, HMB45 и SMA отражает иммуногистохимическую гетерогенность опухоли. Эпидермальные и субэпидермальные участки диффузно экспрессируют меланоцитарные маркёры Melan A и HMB 45, в то время как в десмопластическом компоненте реакция с этими антителами, как правило, отсутствует, но выявляется диффузная экспрессия SMA (рис. 9).

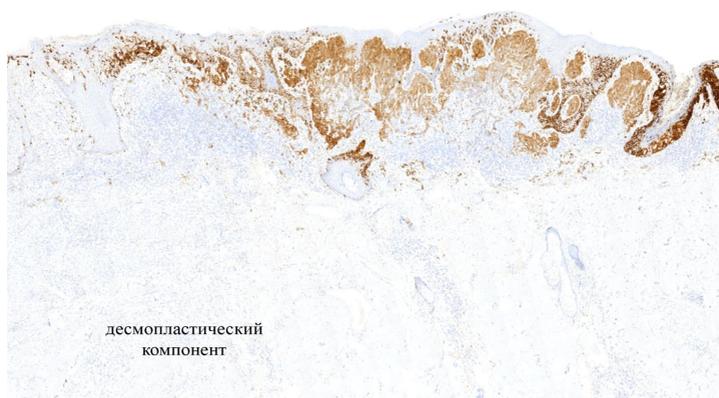


Рис. 9. Иммуногистохимическая гетерогенность в комбинированной меланоме, сочетающей эпителиоидно-веретенноклеточную поверхностно распространяющуюся форму (Melan A-позитивен) с десмопластической (Melan A-негативен), × 6.

Популяции клеток с периневральной дифференцировкой отсутствуют в обоих компонентах (EMA, claudin1 негативны).

Молекулярно-генетический профиль данных экземпляров недостаточно изучен.

Для комбинированных меланом более характерно лимфогенное распространение опухоли.

### **3.4. Саркоматоидная меланома**

Отличительным морфологическим признаком саркоматоидных меланом (СМ) является своеобразный гистологический рисунок, а именно – диффузно-компактная дермальная пучковая пролиферация веретеновидных опухолевых клеток, придающая опухоли саркоматозный вид.

Макроскопически СМ, как правило, представляет собой плоскую бляшку светло-серого или белесоватого цвета без четких границ с окружающей кожей и подкожной клетчаткой.

Гистологически выявляются расположенные преимущественно в дерме пухлые веретеновидные клетки с овоидными ядрами; опухолевые клетки формируют тонкие либо широкие пучки (рис. 10, А).

Пучки клеток, как правило, разделены слабо или умеренно выраженными прослойками коллагеновых волокон, также может наблюдаться очаговая межклеточная коллагенизация (рис. 10, Б).

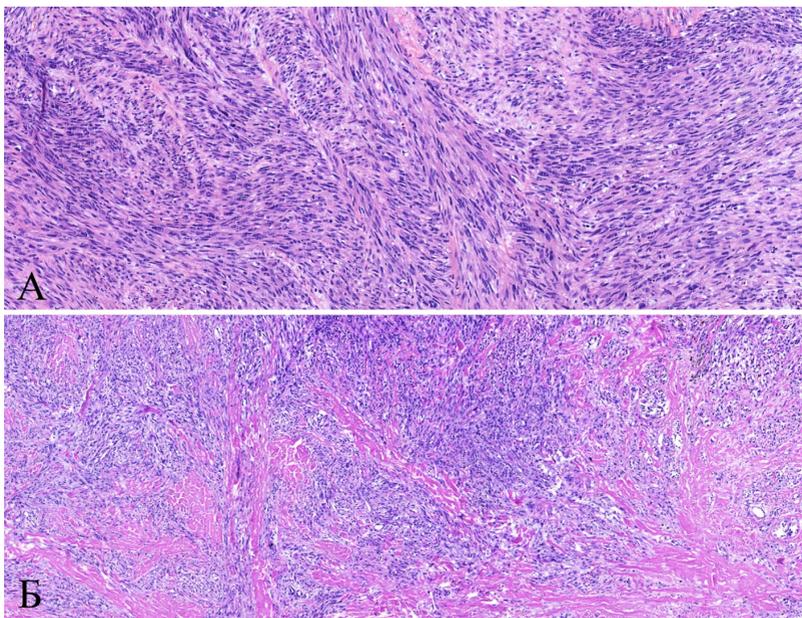


Рис. 10. Саркоматоидная веретенноклеточная меланома, окраска гематоксилином и эозином:

А – широкие разнонаправленные пучки,  $\times 5$ ;

Б – межпучковые прослойки коллагеновых волокон,  $\times 10$ .

Опухолевые клетки саркоматоидных меланом диффузно выражено экспрессируют S100, SOX10, KBA.62, Nestin и Cyclin D1.

В отдельных опухолевых клетках может наблюдаться окрашивание Melan A и HMB45, реакция с PNL2 отсутствует.

В части опухоли выявляется экспрессия гладкомышечного актина.

Актин-позитивные клетки располагаются в зонах с межклеточной коллагенизацией и количество их уменьшается в более клеточных участках.

Двойное окрашивание S100+SMA демонстрирует, что гладкомышечный актин экспрессируется на S100-негативных миофибробластоподобных клетках, расположенных между S100-позитивными меланоцитарными клетками (рис. 11).

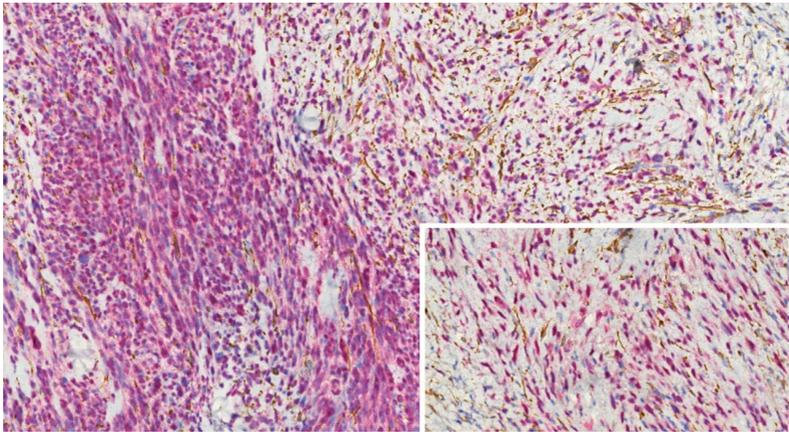


Рис. 11. Двойное окрашивание S100 (красная метка) и SMA (коричневая метка) выявляет две разные популяции клеток. Количество актин-позитивных клеток уменьшается в более клеточных участках (слева),  $\times 20$ , на вставке  $\times 40$ .

Молекулярно-генетический профиль опухолей данной группы также недостаточно изучен. По данным исследований, в единичных случаях выявляется мутация BRAF V600E.

Для опухолей данной группы характерно как лимфогенное распространение, так и местные рецидивы.

### **3.5. Десмопластическая меланома**

#### **3.5.1. Общая характеристика**

Десмопластическая меланома (ДМ) – редкий вариант, составляющий от 0,3% до 4%, по данным разных авторов [7, 11, 13, 15, 21, 23, 33, 35, 39, 40, 42, 46, 47, 53].

Впервые она была описана в 1971 году Conley с соавторами как инвазивная меланома, состоящая из веретеновидных клеток, окруженных большим количеством коллагена, характеризующаяся более благоприятным течением и частыми местными рецидивами [11, 23,

26, 44].

Опухоль чаще возникает у пожилых людей на участках тела, более подверженных инсоляции, таких, как лицо и шея (51%), нижние конечности (30%) и туловище (17%) [7, 11, 21, 23, 33, 35, 39, 40].

Ранняя клиническая диагностика затруднительна из-за отсутствия пигментации пораженного участка кожи.

Чаще всего ДМ представляет собой уплотнение, напоминающее рубец, или плоскую бляшку без четких границ с окружающими тканями.

Вовлечение нервов в ДМ по данным литературы встречается в 16,7-77,8% [7, 21, 23, 33, 35].

Генетический профиль десмопластических меланом значительно отличается от обычных [21, 29, 42].

В них выявлено повышение гликопротеина кластерина. Белок кластерин, кодируемый геном CLU, локализующийся на 8 хромосоме (8p21), участвует в ремоделировании тканей, процессах клеточной адгезии, опосредованном клеточном лизисе и др. [14].

Потеря аллеля в локусе гена нейрофиброматоза типа I (NFI) и гетерозиготности по белку матричного взаимодействия 1 (MXI1) часто обнаруживается при десмопластических меланом [29].

В единичных случаях ДМ документированы мутациями BRAFV600E и c-kit, а в целом ДМ не несут известных хромосомных аномалий, выявляемых в других типах меланом [21, 25, 42].

Интересной особенностью, встречающейся у меланом десмопластического типа, является два пути опухолевой прогрессии: прямая прогрессия и нейротрансформация.

Понятие «опухолевая прогрессия» описывает естественное течение опухоли как стадийный процесс с последовательным появлением новых субклонов с разной способностью к росту, инвазии, метастазированию и разной резистентностью к терапии, при этом происходит прогрессия, как правило, в сторону повышения злокачественности опухоли [4, 19, 27].

Прямая опухолевая прогрессия характеризуется увеличением клеточности, нарастанием полиморфизма и митотической активности с уменьшением количества фокусов межклеточной коллагенизации, что визуализируется при окраске по Массону.

Количество фибробластоподобных клеток также уменьшается, что подтверждается уменьшением количества актин-позитивных клеток.

Опухоль приобретает саркоматозный вид с грубыми широкими пучками клеток, местами формирующими ритмичные структуры; при этом сохраняется выраженная периневральная инвазия.

Нейротрансформация выражается в увеличении процента нервоподобных структур и пучков, разделенных грубыми волокнами коллагена, при этом наблюдаются миксоидные изменения стромы.

Количество актин-позитивных клеток также уменьшается, а экспрессия SMA носит межпучковый характер. Опухоль приобретает черты, более характерные для типичной злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов.

Данные особенности, возможно, отображают различные уровни меланоцитарной дифференцировки, что теоретически позволяет рассуждать о проявлении дедифференцировки клеток-предшественников.

### 3.5.2. Чистая десмопластическая меланома

Классическая гистологическая картина чистой десмопластической меланомы (ЧДМ) может быть описана следующим образом: диффузная малоклеточная инфильтрация дермы мономорфной популяцией тонких веретеновидных клеток со слабой ядерной атипией и выраженной межклеточной коллагенизацией, составляющей 90% и более (рис. 12, А, Б) [7, 11, 21, 23, 33, 35, 39, 40].

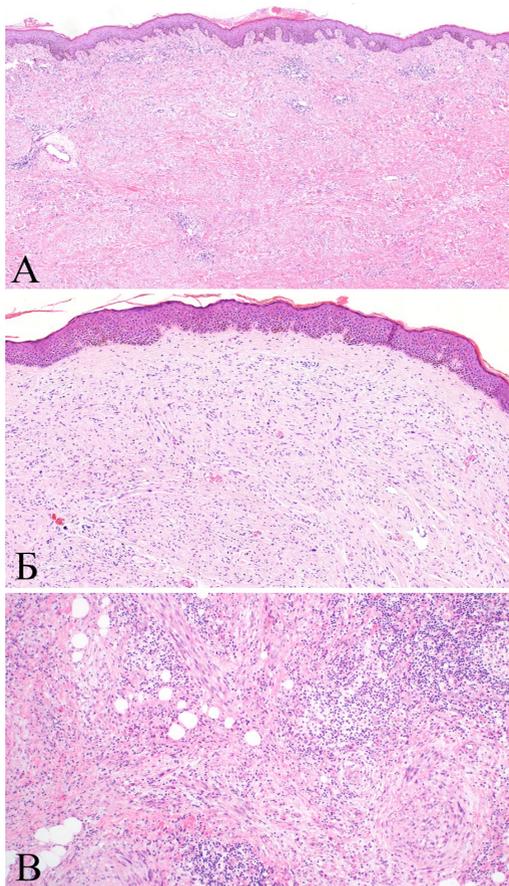


Рис. 12. Чистая десмопластическая меланома, окраска гематоксилином и эозином: А, Б – популяция веретеновидных клеток, диффузно инфильтрирующих дерму,  $\times 5$ ; В – нервоподобные пучки, оплетающие нервные волокна,  $\times 10$ .

Тонкие коллагеновые волокна располагаются между опухолевыми клетками, отделяя их друг от друга (рис. 13, А, Б). Выраженная периневральная инвазия с фокусами нейротрансформации наблюдается во всех случаях (рис. 12, В).

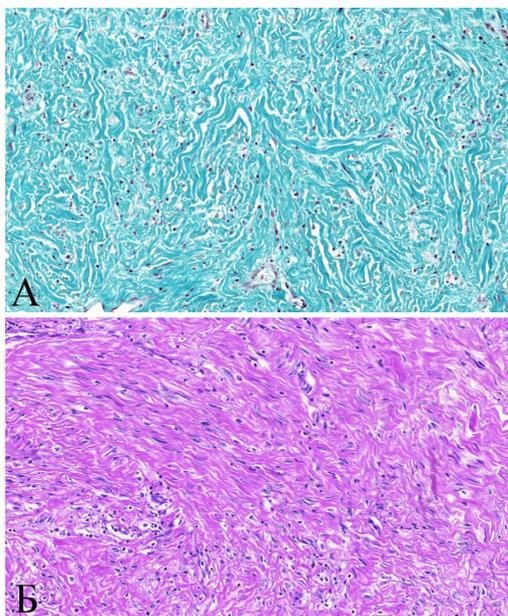


Рис. 13. Чистая десмопластическая меланома:

А – выраженная межклеточная коллагенизация, окраска трихромом по Массону,  $\times 20$ ;

Б – коллагеновые волокна, оплетающие индивидуальные опухолевые клетки, окраска ШИК-реактивом,  $\times 20$ .

Примерно в 2/3 случаев ЧДМ обнаруживается юнкциональный компонент, представленный либо гиперплазией меланоцитов, либо меланомой *in situ*, что существенно облегчает диагностику данной разновидности. Характерной особенностью являются очаговые лимфоидные инфильтраты преимущественно по периферии новообразования.

Во всех случаях имеет место диффузная выраженная экспрессия

S100-протеина, КВА.62 и SOX10.

Другие меланоцитарные маркёры, такие, как Melan A, HMB45, PNL2 негативны в ЧДМ (рис. 14).

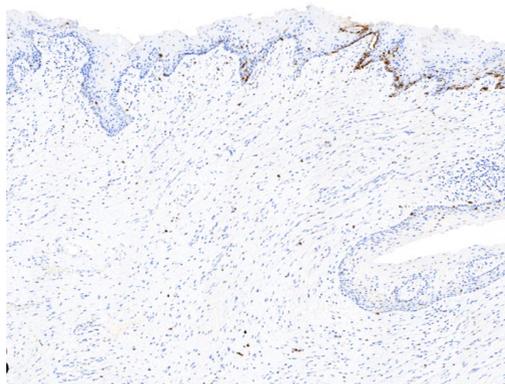


Рис. 14. Иммунопрофиль чистой десмопластической меланомы. Отсутствие цитоплазматического окрашивания PNL2 при положительном внутреннем контроле в чистой десмопластической меланоме,  $\times 10$ .

В большей части опухолей выявляется диффузная экспрессия SMA. При этом двойное окрашивание с S100 демонстрирует, что гладкомышечный актин экспрессируется на S100-негативных миофибробластоподобных клетках, расположенных диффузно между S100 позитивными меланоцитарными клетками, в свою очередь негативными к SMA.

Чистые десмопластические меланомы характеризуются диффузно-инфильтративным ростом и выраженной периневральной инвазией, что отражается в раннем прогрессировании опухоли в виде местных рецидивов. Частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы при ЧДМ составляет около 1% [11, 26, 44].

### 3.5.3. Смешанная десмопластическая меланома

Ведущим диагностическим критерием всех образований данной группы является морфологическая неоднородность в пределах одной опухоли в виде участков чистой/классической десмопластической меланомы, сочетающихся с фокусами эпителиоидного или саркоматоидного строения.

В *эпителиоидно-десмопластических вариантах* смешанной десмопластической меланомы (СДМ) в поверхностных отделах выявляется популяция эпителиоидных клеток, формирующих гнезда либо нервоподобные структуры (рис. 15, А, Б).

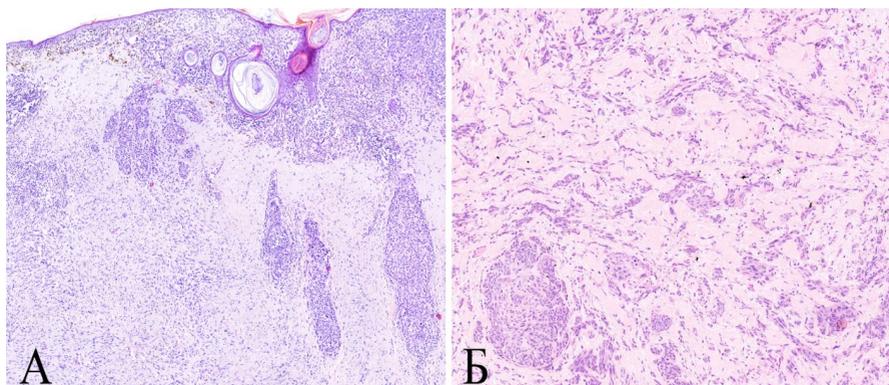


Рис. 15. Смешанная десмопластическая меланома, окраска гематоксилином и эозином:

А – эпителиоидно-десмопластический вариант опухоли,  $\times 5$ ;

Б – нервоподобные гнезда эпителиоидных клеток, расположенные среди полей десмопластической меланомы,  $\times 10$ .

В этих зонах преобладают пухлые веретеновидные клетки с умеренно выраженным полиморфизмом, овоидными либо сигаровидными ядрами с выраженными ядрышками.

Данные клетки формируют разнонаправленные широкие пучки, разделенные прослойками коллагеновых волокон. В этих участках

опухоли наблюдается очаговая, слабо выраженная межпучковая коллагенизация. В глубоких отделах дермы располагаются зоны чистой/классической десмопластической меланомы в виде диффузной инфильтрации дермы мноморфными тонкими веретеновидными клетками со слабой ядерной атипией и выраженной межклеточной коллагенизацией.

В случаях *саркоматоидно-десмопластической меланомы* опухоль состоит из фокусов чистой десмопластической меланомы, сочетающихся с более клеточными узлами и/или пучками, разделенные грубыми прослойками коллагеновых волокон.

Признаки нейротрансформации в виде нервоподобных пучков и гнезд, а также структур типа завитков встречается более чем в половине случаев.

Вовлечение нервов варьирует от фокальной периневральной инвазии до выраженного нейротропизма (рис. 16).

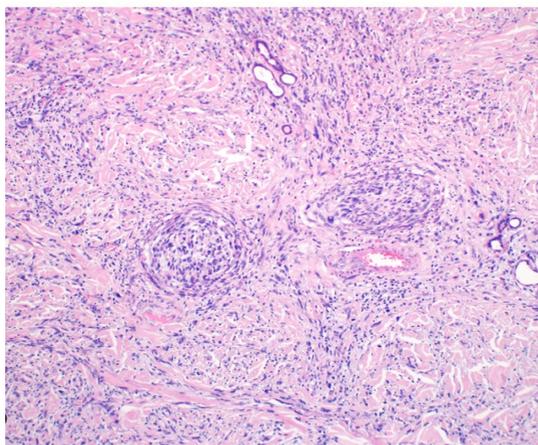


Рис. 16. Периневральная инвазия в смешанной десмопластической меланоме,  $\times 10$ .

Во всех опухолях данной группы отмечается внутриопухолевая

однородность иммунофенотипа.

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки диффузно экспрессируют S100-протеин, KBA.62, Nestin, SOX10 и MITF.

В подавляющем большинстве опухолей реакция с Melan A, HMB45 и PNL2 отсутствует, однако единичные опухолевые клетки могут экспрессировать данные маркёры.

В части опухолевых клеток наблюдается положительная реакция с гладкомышечным актином. Нужно отметить, что количество актин-позитивных клеток взаимосвязано со степенью межклеточной коллагенизации и уменьшается в более клеточных участках.

Клинически СДМ также характеризуются прогрессированием опухоли в виде местных рецидивов, однако они ведут себя более агрессивно, чем ЧДМ.

Метастатическое поражение региональных лимфатических узлов возрастает до 10 % [42, 44], а риск развития метастазов и летального исхода в случаях СДМ в 3,5 раза превышает таковой при чистом десмопластическом варианте [15, 16].

## Контрольные вопросы:

1. Гистогенез меланоцитов.
2. Типы меланом в зависимости от клеточного состава.
3. Веретенновидная морфология.
4. Гистогенез веретенноклеточных форм меланом.
5. Типы меланом с веретенноклеточной архитектурой.
6. Макроскопическая картина нодулярных веретенноклеточных меланом.
7. Микроскопическая характеристика нодулярных веретенноклеточных меланом.
8. Тип коллагенизации в нодулярных веретенноклеточных меланомах.
9. Иммуногистохимические особенности нодулярных веретенноклеточных меланом.
10. Молекулярно-генетические признаки нодулярных веретенноклеточных меланом.
11. Макроскопическая картина поверхностно-распространяющихся веретенноклеточных меланом.
12. Микроскопическая характеристика поверхностно-распространяющихся веретенноклеточных меланом.
13. Тип коллагенизации в поверхностно-распространяющихся веретенноклеточных меланомах.
14. Иммуногистохимические особенности поверхностно-распространяющихся веретенноклеточных меланом.
15. Особенности биологического поведения нодулярных и поверхностно-распространяющихся веретенноклеточных меланом.
16. Макроскопическая картина саркоматоидных меланом.
17. Микроскопическая характеристика саркоматоидных меланом.
18. Тип коллагенизации в саркоматоидных меланомах.
19. Иммуногистохимические особенности саркоматоидных

меланом.

20. Макроскопическая картина комбинированных меланом.

21. Микроскопическая характеристика комбинированных меланом.

22. Тип коллагенизации в комбинированных меланомах.

23. Иммуногистохимические особенности комбинированных меланом.

24. Особенности биологического поведения саркоматоидных и комбинированных меланом.

25. Эпидемиология десмопластических меланом.

26. Макроскопическая картина десмопластических меланом.

27. Микроскопическая характеристика чистых десмопластических меланом.

28. Тип коллагенизации в чистых десмопластических меланомах.

29. Иммуногистохимические особенности чистых десмопластических меланом.

30. Микроскопическая характеристика смешанных десмопластических меланом (эпителиоидно-десмопластических вариантов).

31. Микроскопическая характеристика смешанных десмопластических меланом (саркоматоидно-десмопластических вариантов).

32. Тип коллагенизации в смешанных десмопластических меланомах.

33. Иммуногистохимические особенности смешанных десмопластических меланом.

34. Молекулярно-генетические признаки десмопластических меланом.

35. Особенности биологического поведения чистых десмопластических меланом.

36. Особенности биологического поведения смешанных десмопластических меланом.

37. Особенности прогрессирования десмопластических мела-

НОМ.

38. Феномен нейротрансформации.
39. Определение нейротропизма.
40. Прямая опухолевая прогрессия.
41. Прогрессия путем нейротрансформации.
42. Доказательство меланоцитарной дифференцировки опухоли.
43. Силуэт опухоли.
44. Фаза роста в меланомах.
45. Гистохимические методы визуализации коллагеновых волокон.
46. Иммуногистохимические методы визуализации коллагеновых волокон.
47. Признак слабо выраженной коллагенизации.
48. Признак умеренно выраженной коллагенизации.
49. Признак выраженной коллагенизации.
50. Иммуногистохимические маркёры меланоцитарной дифференцировки.
51. Иммуногистохимические маркёры периневральной дифференцировки.
52. Иммуногистохимические маркёры (мио)фибробластической дифференцировки.
53. Взаимосвязь актин-позитивных клеток со степенью межклеточной коллагенизации в меланомах с веретеноклеточной архитектурой.
54. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом PNL2.
55. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом S100.
56. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом SMA.
57. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом

HMB45.

58. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом PNL2.

59. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом Melan A.

60. Алгоритм дифференциального диагноза меланом с веретеноклеточной архитектурой.

## Тестовые задания:

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Для какой подгруппы меланом с веретеночлесточной архитектурой характерна внутриопухолевая гетерогенность иммунофенотипа

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поверхностно-распространяющаяся веретеночлесточная меланома	
б	нодулярная веретеночлесточная меланома	
в	комбинированная меланома	+
г	саркоматоидная меланома	
д	чистая десмопластическая меланома	
е	смешанная десмопластическая меланома	

2. Какие мутации чаще встречаются в ПРВМ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CLU	
б	NFI	
в	MXII	
г	BRAFV600E	+
д	NRAS	
е	c-kit	

3. Какой тип коллагенизации наблюдается в НВМ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	межпучковый	+
б	межклеточный	

4. Что такое нейротрансформация

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	феномен, при котором опухолевые клетки формируют нервоподобные структуры	+
б	расположение опухолевых клеток вокруг нервных оболочек	
в	внедрение опухолевых клеток в периневрий и эндоневрий	

5. Для какой меланомы характерна данная микроскопическая картина: малоклеточная популяция тонких веретеночных клеток, диффузно инфильтрирующая дерму, с межклеточным типом коллагенизации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поверхностно-распространяющаяся веретеночная меланома	
б	нодулярная веретеночная меланома	
в	комбинированная меланома	
г	саркоматоидная меланома	
д	чистая десмопластическая меланома	+
е	смешанная десмопластическая меланома	

6. Какие мутации чаще встречаются в чистых десмопластических меланомах

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CLU	+
б	NFI	+
в	MXII	+
г	BRAFV600E	
д	NRAS	
е	c-kit	

7. Что понимают под прямой опухолевой прогрессией

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличением клеточности в опухоли, нарастанием полиморфизма и митотической активности	+
б	феномен, при котором опухолевые клетки формируют нервоподобные структуры	
в	появление метастазов в лимфатических узлах	
г	местные рецидивы опухоли	

8. Какими иммуногистохимическими маркерами можно подтвердить наличие периневральной дифференцировки

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Claudin1	+
б	EMA	+
в	S100	
г	PNL2	
д	SMA	

9. Какой тип коллагенизации доминирует в чистых десмопластических меланомах

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	межпучковый	
б	межклеточный	+

10. Каким иммуногистохимическим маркером можно подтвердить наличие (мио)фибробластической дифференцировки

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Claudin1	
б	EMA	
в	S100	
г	PNL2	
д	SMA	+

11. Для каких подгрупп меланом с веретеночелюточной архитектурой характерна бифазная морфология

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поверхностно-распространяющаяся веретеночелюточная меланома	
б	нодулярная веретеночелюточная меланома	
в	комбинированная меланома	+
г	саркоматоидная меланома	
д	чистая десмопластическая меланома	
е	смешанная десмопластическая меланома	+

12. Какие гистохимические окраски позволяют лучше визуализировать коллагеновые волокна

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	трихром по Массону	+
б	конго красный	
в	PAS-реакция	+
г	Грам	
д	судан IV	

13. Какая иммуногистохимическая окраска позволяет лучше визуализировать коллагеновые волокна

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	S100	
б	SOX10	
в	Collagen IV	+
г	MITF	

14. Какой тип коллагенизации наблюдается в ПРВМ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	межпучковый	+
б	межклеточный	

15. Какие иммуногистохимические маркёры используются для подтверждения меланокитарной дифференцировки опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	S100	+
б	CD45	
в	AE1/3	
г	SOX10	+
д	Vimentin	

16. Какие выделяют типы меланом в зависимости от клеточного состава

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эпителиоидные	+
б	гландулярные	
в	невоидные	+
г	смешанные	+
д	веретенноклеточные	+

17. Пути опухолевой прогрессии в меланомах десмопластического типа

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	прямая прогрессия	+
б	мезенхимальная трансформация	
в	нейротрансформация	+

18. Гистологические признаки, характерные для нодулярных веретенчатых меланом:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	диффузно-инфильтративный рост	
б	компактный, очерченный силуэт	+
в	бифазная морфология	
г	отсутствие радиальной фазы роста	+

19. Иммунофенотип, более характерный для саркоматоидных меланом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA -	
б	Melan A + в единичных клетках, HMB45 + в единичных клетках, PNL2 + в единичных клетках, SMA + фокально	+
в	Melan A -, HMB45 -, PNL2 -, SMA +	
г	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA +	

20. Иммунофенотип, более характерный для чистых десмопластических меланом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Melan A -, HMB45 -, PNL2 -, SMA +	+
б	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA -	
в	Melan A + в единичных клетках, HMB45 + в единичных клетках, PNL2 + в единичных клетках, SMA + фокально	
г	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA +	

21. Ведущими диагностическими признаками комбинированных меланом являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бифазная морфология	+
б	неоднородность иммунофенотипа	+
в	преобладание межклеточного типа коллагенизации	
г	диффузно-инфильтративный рост	

22. Ведущими диагностическими признаками смешанных десмопластических меланом являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	компактный, очерченный силуэт	
б	диффузно-инфильтративный рост	+
в	бифазная морфология	+
г	неоднородность иммунофенотипа	

23. Иммунофенотип, более характерный для ПРВМ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Melan A -, HMB45 -, PNL2 -, SMA +	
б	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA -	+
в	Melan A + в единичных клетках, HMB45 + в единичных клетках, PNL2 + в единичных клетках, SMA + фокально	
г	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA +	

24. Признаком выраженной коллагенизации является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	содержание коллагеновых волокон в опухоли более 90%	+
б	содержание коллагеновых волокон в опухоли от 10 до 90%	
в	содержание коллагеновых волокон в опухоли менее 10%	

25. Микроскопические варианты смешанных десмопластических меланом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эпителиоидно-десмопластические	+
б	эпителиоидно-невоидные	
в	саркоматоидно-десмопластические	+
г	комбинированные десмопластические	

26. Иммунофенотип, более характерный для НВМ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Melan A -, HMB45 -, PNL2 -, SMA +	
б	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA -	+
в	Melan A + в единичных клетках, HMB45 + в единичных клетках, PNL2 + в единичных клетках, SMA + фокально	
г	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA +	

27. Иммунофенотип, более характерный для смешанных десмопластических меланом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Melan A -, HMB45 -, PNL2 -, SMA +	+
б	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA -	
в	Melan A + в единичных клетках, HMB45 + в единичных клетках, PNL2 + в единичных клетках, SMA + фокально	
г	Melan A +, HMB45 +, PNL2 +, SMA +	

28. Какие мутации чаще встречаются в смешанных десмопластических меланом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CLU	+
б	NFI	+
в	MX11	+
г	BRAFV600E	
д	NRAS	
е	c-kit	

29. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом PNL2

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитоплазматический	+
б	ядерный	
в	мембранный	
г	мембранно-цитоплазматический	

30. Макроскопическая картина, более характерная для десмопластических меланом

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	уплотнение, напоминающее рубец	+
б	пигментированное пятно	
в	плоская бляшка без четких границ с окружающими тканями	+
г	плоская бляшка с четкими контурами	
д	узел	

31. Ведущими диагностическими признаками чистых десмопластических меланом являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	компактный, очерченный силуэт	
б	диффузно-инфильтративный рост	+
в	бифазная морфология	
г	неоднородность иммунофенотипа	
д	однородность иммунофенотипа	+

32. Для каких подгрупп меланом с веретенноклеточной архитектурой характерна внутриопуховая однородность иммунофенотипа

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поверхностно-распространяющаяся веретенноклеточная меланома	+
б	нодулярная веретенноклеточная меланома	+
в	комбинированная меланома	
г	саркоматоидная меланома	+
д	чистая десмопластическая меланома	+
е	смешанная десмопластическая меланома	+

33. Эмбриональный источник гистогенеза меланоцитов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	энтодерма	
б	мезодерма	
в	клетки нервного гребня	+
г	желточный мешок	

34. Для какой меланомы характерна данная микроскопическая картина: выраженная радиальная фаза роста, компактный силуэт, популяция пухлых веретеновидных клеток, формирующих пучки и гнезда, межпучковый тип коллагенизации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поверхностно-распространяющаяся веретено-клеточная меланома	+
б	нодулярная веретенклеточная меланома	
в	комбинированная меланома	
г	саркоматоидная меланома	
д	чистая десмопластическая меланома	
е	смешанная десмопластическая меланома	

35. Каким геном кодируется белок кластерин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CLU	+
б	NFI	
в	MXII	
г	BRAFV600E	
д	NRAS	

36. Макроскопическая картина, более характерная для ПРВМ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	уплотнение, напоминающее рубец	
б	пигментированное пятно	+
в	плоская бляшка без четких границ с окружающими тканями	
г	плоская бляшка с четкими контурами	+
д	узел	

37. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом HMB45

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитоплазматический	+
б	ядерный	
в	мембранный	
г	мембранно-цитоплазматический	

38. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом Melan A

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитоплазматический	+
б	ядерный	
в	мембранный	
г	мембранно-цитоплазматический	

39. Признаком умеренно выраженной коллагенизации является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	содержание коллагеновых волокон в опухоли более 90%	
б	содержание коллагеновых волокон в опухоли от 10 до 90%	+
в	содержание коллагеновых волокон в опухоли менее 10%	

40. Гистохимическая реакция для выявления меланина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	трихром по Массону	
б	конго красный	
в	PAS-реакция	
г	Грам	
д	реакция Массон-Фонтана	+

41. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом S100

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитоплазматический	
б	ядерный	
в	мембранный	
г	ядерно-цитоплазматический	+

42. Паттерн иммуногистохимической окраски с антителом SMA

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитоплазматический	+
б	ядерный	
в	мембранный	
г	мембранно-цитоплазматический	

43. Где локализуется ген, кодирующий белок кластерин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	8 хромосома	+
б	16 хромосома	
в	22 хромосома	
г	10 хромосома	
д	X-хромосома	

44. Ведущими диагностическими признаками поверхностно-распространяющихся меланом являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	компактный, очерченный силуэт	+
б	диффузно-инфильтративный рост	
в	бифазная морфология	
г	неоднородность иммунофенотипа	
д	однородность иммунофенотипа	+

45. Чем характеризуется компактный / четко-очерченный силуэт опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	диффузное расположение опухолевых клеток между здоровыми тканями, отсутствие четких границ опухоли	
б	тесное расположение опухолевых клеток, четкие границы опухоли с окружающими тканями	+

46. Для какой меланомы характерна данная микроскопическая картина: отсутствие радиальной фазы роста, компактный силуэт, популяция пухлых веретеновидных клеток, формирующих пучки и гнезда, межпучковый тип коллагенизации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поверхностно-распространяющаяся веретено-клеточная меланома	
б	нодулярная веретенноклеточная меланома	+
в	комбинированная меланома	
г	саркоматоидная меланома	
д	чистая десмопластическая меланома	
е	смешанная десмопластическая меланома	

47. Признаком слабо выраженной коллагенизации является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	содержание коллагеновых волокон в опухоли более 90%	
б	содержание коллагеновых волокон в опухоли от 10 до 90%	
в	содержание коллагеновых волокон в опухоли менее 10%	+

48. Для каких подгрупп меланом с веретенклеточной архитектурой характерна однородность морфологии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поверхностно-распространяющаяся веретеноклеточная меланома	+
б	нодулярная веретенклеточная меланома	+
в	комбинированная меланома	
г	саркоматоидная меланома	+
д	чистая десмопластическая меланома	+
е	смешанная десмопластическая меланома	

49. Макроскопическая картина, более характерная для НВМ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	уплотнение, напоминающее рубец, или	
б	пигментированное пятно	
в	плоская бляшка без четких границ с окружающими тканями	
г	плоская бляшка с четкими контурами	+
д	узел	+

50. Чем характеризуется диффузно-инфильтративный силуэт опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	диффузное расположение опухолевых клеток между здоровыми тканями, отсутствие четких границ опухоли	+
б	тесное расположение опухолевых клеток, четкие границы опухоли с окружающими тканями	

## Список литературы

1. Анисимов В. В. Меланома кожи: атлас клинико-морфологической диагностики / В. В. Анисимов, А. С. Горделадзе, А. С. Барчук, Р. И. Вагнер, В. И. Новик, А. Е. Михнин. – СПб.: Наука. – 1999. – 107 с.
2. Пожарисский К. М. Патоморфологическая характеристика и особенности меланомы кожи / К. М. Пожарисский, А. Г. Кудайбергенова, Е. Е. Леенман // Практическая онкология. – 2001. – № 4. – С. 23-29.
3. Фрадкин С. З. Меланома кожи: практическое пособие для врачей / С. З. Фрадкин, И. В. Залуцкий. – Минск: Беларусь. – 2000. – 221 с.
4. Черезов А. Е. Общая теория рака: тканевый подход / А. Е. Черезов. – М.: МГУ. – 1997. – 252 с.
5. Aitken J. F. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand / J. F. Aitken, A. Barbour, B. Burmeister, S. Taylor. – Sydney: National Health and Medical Research Council. – 2008. – 246 p.
6. Alonso S. R. Progression in cutaneous malignant melanoma is associated with distinct expression profiles: a tissue microarray-based study / S. R. Alonso, P. Ortiz, M. Pollán, B. Pérez-Gómez // The American journal of pathology. – 2004. – Vol. 164, № 1. – P. 193-203.
7. Anstey A. Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathological study of 25 cases / A. Anstey, P. McKee, E. W. Jones // British Journal of Dermatology. – 1993. – Vol. 129, № 4. – P. 359-371.
8. Armstrong B. Epidemiology of cutaneous melanoma and current trends / B. Armstrong. – New York: Martin Dunitz. – 2004. – 80 p.
9. Baer S. C. Desmoplasia and neurotropism. Prognostic variables in patients with stage I melanoma / S. C. Baer, D. Schultz, M. Synnestvedt, D. E. Elder // Cancer. – 1995. – Т. 76, № 11. – P. 2242-2247.
10. Barnhill R. L. Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma / R. L. Barnhill, M. Piepkorn, K. J. Busam. – Springer Science & Business Media. – 2014. – 530 p.
11. Beenken S. Desmoplastic melanoma histologic correlation with behavior and treatment / S. Beenken, R. Byers, J. L. Smith, H. Goepfert, R. Shallenberger // Archives of Otolaryngology. Head & Neck Surgery. – 1989. – Vol. 115, № 3. – P. 374-379.

12. Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options / C. Bertolotto. – Scientifica. – 2013. – 22 p.

13. Bruijn J. A. Desmoplastic melanoma / J. A. Bruijn, M. C. Mihm, R. L. Barnhill // *Histopathology*. – 1992. – Vol. 20, № 3. – P. 197-205.

14. Brychtova S. Nestin expression in cutaneous melanomas and melanocytic nevi / S. Brychtova, M. Fiuraskova, A. Hlobilková, T. Brychta // *Journal of cutaneous pathology*. – 2007. – Vol. 34, № 5. – P. 370-375.

15. Busam K. J. Cutaneous desmoplastic melanoma / K. J. Busam // *Advances in Anatomic Pathology*. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 92-102.

16. Busam K. J. Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors / K. J. Busam, U. Mujumdar, A. J. Hummer, J. Nobrega // *The American journal of surgical pathology*. – 2004. – Vol. 28, № 11. – P. 1518-1525.

17. Busam K. J. Analysis of microphthalmia transcription factor expression in normal tissues and tumors, and comparison of its expression with S-100 protein, gp100, and tyrosinase in desmoplastic malignant melanoma / K. J. Busam, K. Iversen, K. C. Coplan, A. A. Jungbluth // *The American journal of surgical pathology*. – 2001. – Vol. 25, № 2. – P. 197-204.

18. Busam K. J. Immunohistochemical analysis of novel monoclonal antibody PNL2 and comparison with other melanocyte differentiation markers / K. J. Busam, D. Kucukgol, E. Sato, D. Frosina // *The American journal of surgical pathology*. – 2005. – Vol. 29, № 3. – P. 400-406.

19. Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer / J. Cairns // *Science of Aging Knowledge Environment*. – 2006. – Vol. 10. – P. 197-200.

20. Carlson J. A. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathological analysis of 28 cases / J. A. Carlson, G. R. Dickersin, A. J. Sober, R. L. Barnhill // *Cancer*. – 1995. – Vol. 75, № 2. – P. 478-494.

21. Chen L. L. Desmoplastic melanoma: a review / L. L. Chen, N. Jaimes, C. A. Barker, K. J. Busam, A. A. Marghoob // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – Vol. 68, № 5. – P. 825-833.

22. Clark W. H. The biologic forms of malignant melanoma / W. H. Clark, D. E. Elder, M. Van Horn // *Human pathology*. – 1986. – Vol. 17, № 5. – P. 443-450.

23. Conley J. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma) / J. Conley, R. Lattes, W. Orr // *Cancer*. – 1971. –

Vol. 28, № 4. – P. 914-936.

24. Curtin J. A. Distinct sets of genetic alterations in melanoma / J. A. Curtin, J. Fridlyand, T. Kageshita, H. N. Patel // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353, № 20. – P. 2135-2147.

25. Davison J. M. Absence of V599E BRAF mutations in desmoplastic melanomas / J. M. Davison, E. Rosenbaum, T. L. Barrett, D. Goldenberg // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103, № 4. – P. 788-792.

26. Feng Z. Incidence and survival of desmoplastic melanoma in the United States, 1992-2007 / Z. Feng, X. Wu, V. Chen, E. Velie, Z. Zhang // *Journal of cutaneous pathology*. – 2011. – Vol. 38, № 8. – P. 616-624.

27. Foulds L. The experimental study of tumor progression: a review / L. Foulds // *Cancer research*. – 1954. – Vol. 14, № 5. – P. 327-339.

28. Gown A. M. Immunohistochemical markers of melanocytic tumors / A. M. Gown, H. Yaziji // *International journal of surgical pathology*. – 2003. – Vol. 11, № 1. – P. 11-15.

29. Gutzmer R. Allelic loss at the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene locus is frequent in desmoplastic neurotropic melanoma / R. Gutzmer, R. A. Herbst, S. Mommert, P. Kiehl // *Human genetics*. – 2000. – Vol. 107, № 4. – P. 357-361.

30. Hamza S. Prognostic parameters of malignant melanoma / S. Hamza // *Diagnostic Histopathology*. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 330-336.

31. Hingorani S. R. Suppression of BRAFV599E in human melanoma abrogates transformation / M. A. Jacobetz, G. P. Robertson, M. Herlyn // *Cancer research*. – 2003. – Vol. 63, № 17. – P. 5198-5202.

32. Huttenbach Y. Desmoplastic and spindle cell melanomas express protein markers of the neural crest but not of later committed stages of Schwann cell differentiation / Y. Huttenbach, V. G. Prieto, J. A. Reed // *Journal of cutaneous pathology*. – 2002. – Vol. 29, № 9. – P. 562-568.

33. Jain S. Desmoplastic malignant melanoma and its variants: a study of 45 cases / S. Jain, P. W. Allen // *The American journal of surgical pathology*. – 1989. – Vol. 13, № 5. – P. 358-373.

34. Lee J. H. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis / J. H. Lee, J. W. Choi, Y. S. Kim // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol. 164, № 4. – P. 776-784.

35. Lens M. B. Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review / M. B. Lens, J. A. Newton-Bishop, A. P. Boon // *British Journal of Dermatology*. – 2005. – Vol. 152, № 4. – P. 673-678.

36. Lever W. F. *Histopathology of the Skin* / W. F. Lever. – Schaumburg-Lever G. – 1983. – 699 p.
37. Losina E. Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis / E. Losina, R. P. Walensky, A. Geller, F. C. Beddingfield, L. L. Wolf, B. A. Gilchrest // *Archives of Dermatology*. – 2007. – Vol. 143, № 1. – P. 21-28.
38. Massi G. *Histological diagnosis of nevi and melanoma* / G. Massi. – Springer Science & Business Media. – 2013. – 665 p.
39. McCarthy S. W. Desmoplastic melanoma and desmoplastic neurotropic melanoma / S. W. McCarthy, K. A. Crotty, R. A. Scolyer // *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Skin*. – 2006. – P. 76-78.
40. McCarthy S. W. Desmoplastic melanoma: a diagnostic trap for the unwary / S. W. McCarthy, R. A. Scolyer, A. A. Palmer // *Pathology*. – 2004. – Vol. 36, № 5. – P. 445-451.
41. McKee P. H. *Melanoma variants* / P. H. McKee, E. Calonje. – *Histopathology*. – 2002. – 647 p.
42. Miller D. D. Mixed versus pure variants of desmoplastic melanoma: a genetic and immunohistochemical appraisal / D. D. Miller, A. Emley, S. Yang, J. E. Richards // *Modern Pathology*. – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 505-515.
43. Mooi W. *Pathology of Melanocytic Disorders 2ed.* / W. Mooi, T. Krausz. – CRC Press. – 2007. – 455 p.
44. Murali R. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma: a study of 252 patients / R. Murali, H. M. Shaw, K. Lai, S. W. McCarthy, M. J. Quinn, J. R. Stretch // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, № 17. – P. 4130-4138.
45. Petti C. Coexpression of NRASQ61R and BRAFV600E in human melanoma cells activates senescence and increases susceptibility to cell-mediated cytotoxicity / C. Petti, A. Molla, C. Vegetti, S. Ferrone // *Cancer research*. – 2006. – Vol. 66, № 13. – P. 6503-6511.
46. Quinn M. J. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma-experience with 280 patients-reply / M. J. Quinn, K. A. Crotty, J. F. Thompson // *Cancer*. – 1999. – Vol. 85, № 11. – P. 2492-2492.
47. Reiman H. M. Desmoplastic melanoma of the head and neck / H. M. Reiman, J. R. Goellner, J. E. Woods, R. C. Mixter // *Cancer*. – 1987. – Vol. 60, № 9. – P. 2269-2274.
48. Sade S. Spindle cell melanocytic lesions – part I: an approach to compound naevoidal pattern lesions with spindle cell morphology and

Spitzoid pattern lesions / S. Sade, A. Habeeb, D. Ghazarian // Journal of clinical pathology. – 2010. – Vol. 63, № 4. – P. 296-321.

49. Sensi M. Mutually exclusive NRASQ61R and BRAFV600E mutations at the single-cell level in the same human melanoma / M. Sensi, G. Nicolini, C. Petti, I. Bersani // Oncogene. – 2006. – Vol. 25, № 24. – P. 3357-3364.

50. Shinozaki M. Incidence of BRAF oncogene mutation and clinical relevance for primary cutaneous melanomas / M. Shinozaki, A. Fujimoto, D. L. Morton, D. S. Hoon // Clinical cancer research. – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 1753-1757.

51. Stenbäck F. The extracellular matrix in skin tumor development – a morphological study / F. Stenbäck, M. J. Makinen, T. Jussila, S. Kauppila // Journal of cutaneous pathology. – 1999. – Vol. 26, № 7. – P. 327-338.

52. Uribe P. BRAF mutation: a frequent event in benign, atypical, and malignant melanocytic lesions of the skin / P. Uribe, I. I. Wistuba, S. González // The American journal of dermatopathology. – 2003. – Vol. 25, № 5. – P. 365-370.

53. Wasif N. Desmoplastic melanoma – the step-child in the melanoma family? / N. Wasif, R. J. Gray, B. A. Pockaj // Journal of surgical oncology. – 2011. – Vol. 103, № 2. – P. 158-162.

54. Whiteman D. C. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin / D. C. Whiteman, W. J. Pavan, B. C. Bastian // Pigment cell & melanoma research. – 2011. – Vol. 24, № 5. – P. 879-897.

Отпечатано в ООО «АРТЕК»,  
СПб, Университетская наб., д. 19  
Подписано в печать 30.10.20  
Формат 60х90/16. Печ. л. 3,25.  
Тираж 50 экз.

ISBN 978-5-6045022-3-5



9 785604 502235