

Особенности диагностики беспигментной меланомы

А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, А. С. Бишарова, Т. А. Сысоева

Беспигментная меланوما (БМ) (син.: амеланотическая меланомы) представляет собой злокачественную меланоцитарную опухоль, в которой отсутствует меланиновый пигмент. Согласно наблюдениям И. А. Ламоткина (2011) БМ может начинаться в виде розовой или синюшно-розоватой или слабо пигментированной папулы, в редких случаях возможна тонкая ножка. При распаде папулы образуется язва с твердыми и приподнятыми краями и папилломатозным дном. По мнению автора, БМ характеризуется быстрым ростом и изъязвлением [1].

Меланомы кожи — злокачественная, меланоцитарная опухоль, которая часто встречается у пациентов с увеличенным количеством меланоцитарных невусов. Являются ли невусы, особенно клинически атипичные невусы, предшественниками меланомы, до сих пор вопрос дискуссионный. Патологоанатомические исследования показали, что от 20% до 30% меланом содержат клетки невуса, что свидетельствует о прямой трансформации невуса в меланому. Современные представления патогенеза меланомы часто указывают на прогрессирование от нормальных меланоцитов к меланоме, причем невусы представляют собой промежуточный шаг для некоторых подтипов меланомы. Большинство меланом (70–80%), однако, возникают *de novo*, то есть без ассоциированного невуса, а у большинства больных меланомой отсутствуют клинически атипичные невусы или увеличенное количество невусов. Кроме того, по некоторым оценкам, риск превращения отдельного невуса в меланому составляет гораздо меньше, чем один из 1000 [2].

Поэтому не так редко в своей практике дерматолог может столкнуться с первичной меланомой, не содержащей пигмент. Низкое количество пигмента объясняется дефицитом фермента тирозина или функциональными изменениями синтеза меланина, которые возникают при нарушениях клеточной дифференцировки. Ключевую роль в этом процессе играет микроРНК — miR-211, влияющая на пигментацию путем продвижения (miR-203) или нарушения синтеза (miR-125b и miR-145) [3, 4]. МикроРНК — это новый класс малых молекул РНК, которые регулируют экспрессию генов, при патологии они подавляют экспрессию гена на стадии трансляции (синтеза белка из аминокислот) либо вызывают нарушение транскрипции (перенос информации с ДНК на РНК) определенных генов [3]. Делеции в генах микроРНК, а также сбой механизма их созревания могут являться важным звеном процесса трансформации клетки при меланоме. Благодаря небольшому размеру каждая микроРНК, как правило, может взаимодействовать с несколькими мРНК-мишенями — именно с теми, в которых имеются комплементарные участки. Учитывая спектр генов, регулируемых микроРНК, очевидно, что нарушения в их функционировании могут существенно влиять на все стадии опухолевого процесса, в том числе и на синтез меланина [3, 4].

Прогноз БМ аналогичен прогнозу обычной меланомы с учетом показателей по Breslow, но именно при отсутствии пигмента чаще встречается поздняя диагностика, которая и ухудшает прогноз. Заболеваемость БМ оценивается в пределах от 1,8% до 8,1% от всех меланом [5].

Многочисленные источники литературы указывают на обнаружение БМ на слизистой прямой кишки, именно как метастатической меланомы без указания в анамнезе первичной меланомы на коже, во всех этих случаях даже при тщательном обследовании пациента не всегда удавалось выявить первичный очаг [6]. Необнаружение у части больных первичной меланомы кожи объясняется тем, что при появлении первых метастазов она не только перестает расти, но и подвергается иногда под влиянием иммунной системы обратному развитию вплоть до полной регрессии. Среди всех наблюдений метастазов рака, при невыявлении первичного очага, на долю меланомы приходится до 12,6% наблюдений [7].

В период с 1998 по 2003 г. проведено международное когортное исследование, которое включало 2387 пациентов (1065 женщин, 1322 мужчин, средний возраст больных около 58,3 года), из них у 527 имелся рецидив меланомы. Среди участников оценивались фенотип, генотип, проводилось гистологическое исследование уровня пигментации новообразования. Благодаря анализу многопараметрической модели, установлено, что БМ коррелирует с фенотипом, отсутствием в анамнезе предшествующей меланомы, наличием веснушек и повышенной чувствительностью к солнцу [8].

Клинические проявления БМ можно разделить на три типа: эритематозное пятно на коже, в местах повышенной инсоляции, бляшка без изменений цвета кожи и папулонодулярное образование, которое является наиболее частой формой БМ [5].

Основные клинические признаки, на которые приходится ориентироваться дерматологу при первичном осмотре, это быстрый рост, изъязвление или болезненность, которые являются общими клиническими признаками злокачественного процесса, хотя и такие подсказки не всегда присутствуют [9]. Например, Е. С. Снарская и соавт. (2014) наблюдали пациентку, у которой диагностировали беспигментную узловатую меланому кожи в области голени. Особенности БМ у данной больной являлся быстрый рост безболезненного образования после пребывания в зоне повышенной инсоляции, который сопровождался умеренным зудом [10].

В настоящее время дополнительным объективным методом диагностики новообразований является дерматоскопия. Оценка непигментированных узловатых новообразований — одна из самых сложных задач в неинвазивной визуализации [11].

В дерматоскопии при оценке обычных пигментных новообразований строение кровеносных сосудов имеет второстепенное значение, и его учитывают лишь в общей картине образования, то есть они менее значимы, чем пигментированные узоры и цвет. При отсутствии пигмента узор сосудов приобретает первостепенное значение именно в диагностике непигментированных образований [12].

Применяя различные алгоритмы к беспигментному или малопигментному образованию, можно опираться только на изменение сосудистого рисунка и его архитектоники. Поэтому диагноз меланомы можно предположить только при наличии измененной сосудистой картины [13].

При дерматоскопическом исследовании БМ основными признаками будут полиморфные, линейные (все виды) и/или точечные сосуды, при этом на элементе будут отсутствовать чешуйки, наблюдаться белые линии в поляризованном свете и могут быть видны остатки пигмента, чаще в виде коричневых бесструктурных зон. Нужно учитывать, что, как и в случае с пигментными образованиями, всегда сначала оценивается узор в целом, только в данном случае не пигментный, а сосудистый, и затем рассматриваются дополнительные признаки [14].

Нужно обратить внимание, что хорошая видимость сосудистых структур зависит от правильно проведенной методики дерматоскопического обследования. Сосудистые структуры не видно под воздействием высокого давления на элемент, так как происходит сдавление сосудов, особенно если опухоль выступает над уровнем визуально неизменной кожи. Таким образом, линза дерматоскопа при контакте с новообразованием должна устанавливаться с осторожностью на поверхность опухоли с контролем надавливания и использованием большого количества иммерсионной среды [13].

Сосуды могут визуализироваться в форме точек, комков и линий. Линии могут быть прямыми, изогнутыми, петлеобразными, серпантинными, винтовыми и клубочковыми. Если преобладает один тип сосудов, то это «мономорфный» узор сосудов. Если же виден более чем один тип узора, то он называется «полиморфным». Кроме типа сосудов, важным с диагностической точки зрения является также их расположение [14].

Для точной диагностики важна визуализация в поляризованном свете дерматоскопа. Так как образы, которые рассматриваются при поляризованном освещении, не похожи на те, что видны в традиционном контактном дерматоскопе с неполяризованным источником света. При этом следует учитывать, что существует два вида белых структур, важных для диагностики БМ, которые можно заметить лишь при исследовании поляризованным светом. Это перпендикулярные белые линии, они могут быть короткими или длинными, но не пересекаться под прямым углом по отношению друг к другу, такие линии могут характеризовать меланому. Данные линии не следует путать с ретикулярными белыми линиями, которые перекрещиваются друг с другом и также видны под дерматоскопом с неполяризованным источником света.

При осмотре в поляризованном свете не стоит упускать из виду и «четыре точки», расположенные в форме квадрата. Хотя эта структура более характерна для актинического кератоза, она также может встречаться при меланомах на коже в местах, поврежденных солнечным излучением, хотя значительно реже. В дерматоскопе с неполяризованным источником света данная структура может быть не столь выразительной и выглядеть как одиночный комок [14]. Необходимо помнить, что любое непигментное новообразование с язвой подлежит гистопатологическому исследованию. При отсутствии изъязвления в первую очередь следует отличать плоские новообразования от узловатых, так как зачастую сосуды с одинаковой морфологией обладают различным диагностическим значением. Это зависит от того, является ли новообразование плоским или узловатым. Одно и то же строение сосудов обладает различным диагностическим значением не только в зависимости от того, является ли новообразование плоским или узловатым, но также и от его толщины. Петли капилляров, которые прорастают из поверхностного сосудистого сплетения и тянутся по направлению к поверхности кожи, могут выглядеть как точки и как изогнутые или петлеобразные линии, в зависимости от угла, под которым мы их рассматриваем. В плоских новообразованиях большинство этих сосудов просматриваются как их окончания и потому выглядят как точки или короткие изогнутые линии. Когда новообразование становится толще, сосуды рассматриваются наискось и выглядят как петли.

При злокачественных новообразованиях неоваскуляризация является более распространенным явлением, так как эти новообразования становятся толще [14, 15].

Таким образом, если сосудистый узор полиморфный, специалист проверяет наличие сосудов в виде точек. Если они есть, то исключить меланому нельзя и новообразование следует исследовать гистопатологически [14, 15].

При этом нужно учитывать, что морфология сосудов у одиночных новообразований не имеет большого значения при постановке диагноза, поэтому в отличие от плоских новообразований разграничение мономорфных и полиморфных сосудистых узоров в узлах бессмысленно.

Shamir Geller и соавт. (2017) в своем исследовании установили важные признаки БМ — корреляцию линейных нерегулярных сосудов, отмеченных на дерматоскопии, с гистопатологическим нахождением кластеризованных расширенных сосудов на периферии опухоли [9].

Важные исследования проведены в отделении меланомы университета Флоренции, которые в ходе ретроспективного анализа проспективно собранных данных в течение 10-летнего периода (2003–2013 гг.) установили дерматоскопические признаки акральной БМ, клинический диагноз которой чрезвычайно сложен для дерматолога. Важно отметить, что только 20,7% пациентов с акральной БМ имели правильный предоперационный диагноз подозрительного меланоцитарного поражения. Первоначальные ошибочные диагнозы были диагностированы как экзематоидные, бородавчатые, ангиоматозные поражения. Дерматоскопически все акральные БМ показали наличие четко определенной «эритематозной однородной области» с атипичным полиморфным сосудистым рисунком с пунктированными, глобулярными и гломерулярными сосудами [16].

Поскольку дополнительные, несосудистые признаки обычно не встречаются, поэтому классифицировать такие образования сложнее. Следовательно, алгоритм для непигментных узловых новообразований довольно прост, но неспецифичен. Все узлы обязательно должны быть подвергнуты гистопатологическому исследованию, за исключением случаев, когда специалист уверен в диагнозе доброкачественного образования [14, 15]. К сожалению, на данном этапе развития дерматоскопической диагностики слабая специфичность сосудистых узоров для узловатых непигментированных образований означают, что до сих пор нет соответствующего алгоритма, который позволил бы с уверенностью поставить точный диагноз.

Есть два основных принципа. Первый принцип основан на том, что ввиду отсутствия четкой и убедительной истории возникновения новообразований с язвой в анамнезе пациента необходимо обязательно провести гистологическое исследование. Второй принцип — беспигментные узлы с сосудами, расположенными хаотично, следует также анализировать гистологически, если специалист не уверен в диагнозе доброкачественного образования [17].

Представляем собственный случай первичной диагностики беспигментной меланомы. К нам обратилась женщина 36 лет, 2-й фототип, в личном и семейном анамнезе без особенностей. Со слов больной известно, что пятно розового цвета возникло 6 месяцев назад на правом предплечье. За последнее полгода пятно постепенно увеличивалось в размере. На макрофотографии: пятно неправильной формы, неравномерной красно-коричневой окраски, около 8 мм в диаметре (рис. 1).



Дерматоскопическая фотография сделана при помощи дерматоскопа DermLite 3 и фотоаппарата Nikon, методом контактной поляризованной дерматоскопии.

На дерматоскопической фотографии (рис. 2) представлен беспигментный элемент, у которого отсутствуют признаки пигментного образования (сеть, линии и др.). На нем видны множественные белые структуры, так называемые ортогональные полосы, и большое количество точечных сосудов. Учитывая, что у данного элемента отсутствуют признаки, характерные для таких беспигментных образований, как базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак кожи и других новообразований, мы предположили предварительный диагноз: беспигментная меланома. Поэтому пациенту была рекомендована консультация врача-онколога и диагностическая эксцизионная биопсия.

Исследование соскоба и отпечатков опухолевидного образования: «Скопления, разрозненно лежащий и солидный пласт клеток неправильной формы, преимущественно крупных размеров с гетерохромными ядрами с неравномерно распределительной серо-голубой цитоплазмой. В отдельных клетках — клевидная черная зернистость. Заключение: цитограмма меланомы».

Таким образом, при осмотре беспигментного образования не стоит упускать из внимания такие клинические признаки злокачественного процесса, как быстрый рост, субъективные ощущения, прямая связь с повышенной инсоляцией. К сожалению, на данном этапе развития дерматоскопической диагностики слабая специфичность сосудистых узоров для узловатых непигментированных образований означает, что до сих пор нет

соответствующего алгоритма, который позволил бы с уверенностью поставить точный диагноз. Однако следует учитывать, что при отсутствии пигмента узор сосудов приобретает первостепенное значение. Применяя различные алгоритмы к беспигментному или малопигментному образованию, нужно ориентироваться только на изменение сосудистого рисунка и его архитектоники, а именно при наличии сосудистого узора, представленного всеми видами сосудов, винтообразные сосуды или сосуды в виде розовых и красных комков, дополнительным признаком являются белые линии, видимые в поляризованном свете.

Литература

1. Ламоткин И. А. Клиническая дерматоонкология. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 499 с.
2. Rachel M. Cymerman, Yongzhao Shao, Kun Wang, Yilong Zhang, Era C. Murzaku, Lauren A. Penn, Iman Osman, David Polsky. De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival // JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2016, October, vol. 108, Issue 10, 1.
3. Швецова Ю. И. Исследование роли онко-микроРНК в регуляции прогрессии и метастазирования опухолевых клеток меланомы in vivo. Автореферат дисс. ... к.м.н. Красноярск, 2015. 25 с.
4. Vitiello M., Tuccoli A., D'Aurizio R. Context-dependent miR-204 and miR-211 affect the biological properties of amelanotic and melanotic melanoma cells // Oncotarget. 2017, Apr 11; 8 (15): 25395–25417.
5. Fernanda Teixeira Ortega, Rogério Nabor Kondo and etc. Primary cutaneous amelanotic melanoma and gastrointestinal stromal tumor in synchronous evolution // An Bras Dermatol. 2017, Sep-Oct; 92 (5): 707–710.
6. Sciacca V., Ciorra A. A., DiFonzo C., Rossi R. et al. Long-term survival of metastatic melanoma to the ileum with evidence of primary cutaneous disease after 15 years of follow-up: a case report // Tumori. 2010. Vol. 96. № 4. P. 640–643.
7. Brogelli L., Reali U. M., Moretti S. et al. The prognostic significance of histologic regression in cutaneous melanoma // Melanoma Res. 1992. Vol. 2. № 2. P. 87–91.
8. Vernali S., Waxweiler W. T., Dillon P. M. and etc. Association of Incident Amelanotic Melanoma With Phenotypic Characteristics, MC1R Status, and Prior Amelanotic Melanoma // JAMA Dermatol. 2017, Oct 1; 153 (10): 1026–1031. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.2444.
9. Shamir Geller, Melissa Pulitzer, Mary Sue Brady, Patricia L. Myskowski. Dermoscopic assessment of vascular structures in solitary small pink lesions — differentiating between good and evil // Dermatol Pract Concept. 2017, Jul; 7 (3): 47–50.
10. Снарская Е. С., Аветисян К. М., Андрюхина В. В. Беспигментная узловатая меланома кожи голени // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014, № 2, с. 4–7.
11. Halpern A. C., Marghoob A. A., Sober A. J. Clinical characteristics of melanoma. In Balch CHA, Sober A. J. et al. eds. Cutaneous Melanoma. Vol. 1. 5th edn. Quality Medical Publishing, Inc., Missouri, 2009: 917.
12. Argenziano G., Zalaudek I., Corona R., Sera F., Cicale L., Petrillo G. et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study // Arch Dermatol. 2004; 140: 1485–1489.
13. Kreusch J. F. Vascular patterns in skin tumors // Clin Dermatol. 2002; 20: 248–254.
14. Киттлер Г., Розендаль К., Эмерсон А., Цандь Ф. Дерматоскопия. Алгоритмический метод, основанный на анализе узора. Гданьск, 2014. С. 319.
15. Zalaudek I., Kreusch J., Giacomel J., Ferrara G., Catricala C., Argenziano G. How to diagnose on pigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors // J Am Acad Dermatol. 2010; 63: 361–374; quiz 375–366.
16. De Giorgi V., Gori A., Savarese I., D'Errico A., Papi F., Grazzini M., Scarfi F., Covarelli P., Massi D. Clinical and dermoscopic features of truly amelanotic plantar melanoma // Melanoma Res. 2017, Jun; 27 (3): 224–230.
17. Zell D., Kim N., Olivero M., Elgart G., Rabinovitz H. Early diagnosis of multiple primary amelanotic/hypomelanotic melanoma using dermoscopy // Dermatol Surg. 2008; 34: 1254–1257.

А. А. Кубанов¹, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Бишарова, кандидат медицинских наук

Т. А. Сысоева, кандидат медицинских наук

ФБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: derma2006@yandex.ru

Особенности диагностики беспигментной меланомы/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, А. С. Бишарова, Т. А. Сысоева
Для цитирования: Лечащий врач № 8/2018; Номера страниц в выпуске: 76–79

Теги: злокачественная меланоцитарная опухоль, атипичные невусы, меланин, тирозин
