

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова

Реферат

«Меланоцитарные опухоли»

Выполнила: ординатор 1-го года

Акулич Ксения Павловна

Проверил:

Зав. кафедрой, КМН,

Хоржевский Владимир Алексеевич

Красноярск

2022

Оглавление

1. Введение.....	3
2. Невус.....	4
3. Меланома.....	8
4. Список литературы.....	14

Введение.

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ- опухоли, происходящие из меланоцитов и родственных им клеток. Как и многие другие опухоли, меланоцитарные опухоли делятся на доброкачественные, злокачественные и опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом.

К доброкачественным относят различные клинико-морфологические варианты невусов, к злокачественным – варианты меланом. До настоящего времени существовало большое количество классификационных схем опухолей меланин-образующей ткани. Крупные геномные исследования позволили выработать подход к классификации опухолей из меланоцитов, учитывающей целый ряд аспектов. Основан он на разделении опухолевых процессов на те, которые возникают под влиянием ультрафиолета солнечного света и те, в развитии которых инсоляция не играет ключевой роли.

Таким образом, в действующей классификации ВОЗ выделены две большие группы:

1. Опухоли кожи, подвергающейся краткосрочному воздействию солнечного света.
2. Опухоли кожи, подвергающейся постоянному воздействию солнечного света.

Несмотря на то, что обе группы состоят из довольно разнородных нозологических единиц как по морфологическим, так и по клиническим проявлениям, такое деление обосновано патогенетически.

Так, установлено, что под влиянием солнечного света происходят перестройки генов NF1, NRAS, KIT, BRAF (пер.V600e).

Наряду с остальными, именно последний вариант мутации является ключевым звеном событий канцерогенеза в меланоцитарных опухолях.

Наличие мутации p.V600e в гене BRAF клеток меланоцитарных опухолей характерно для неоплазий, развивающихся вне связи с повреждающим действием ультрафиолета солнечного света.

Эти опухоли проявляют наиболее злокачественное течение с ранним метастазированием и плохим ответом на терапию. Так, наличие этой мутации (она является драйверной) снижает 5-летнюю выживаемость с 50% до 23%.

Особую роль эта мутация приобрела в связи с разработкой терапевтических препаратов таргетно инактивирующих ген BRAF p.V600e.

Результатом развития такой терапии стало появление на рынке целого ряда препаратов, применение которых позволило достичь уровень 5-летней выживаемости пациентов с BRAF p.V600e больший в сравнении не только с пациентами, не получавшими препарат, но даже в сравнении с пациентами без мутации.

Для опухолей, развивающихся под влиянием ультрафиолета солнечного света ключевым звеном является первичное развитие в коже солнечного эластоза. Это морфологическое отображение кумулятивного солнечного повреждения с дезорганизацией коллагена дермы, его замещением аморфным субстратом.

Большинство меланом, диагностированных на участках, подверженных инсоляции, в странах с высоким уровнем солнечной активности развивались на коже с признаками солнечного эластоза.

Таким образом, действующая классификация имеет сразу несколько обоснований:

1. Этиологическую;
2. Патогенетическую;
3. Клиническую;
4. Терапевтическую.

Невус

Невусы – доброкачественные ограниченные опухолевые пролифераты невусных клеток (тип меланоцитов).

Классификация меланоцитарных невусов. Различают следующие группы меланоцитарных невусов:

1. Врождённые меланоцитарные невусы (невусы малого размера, невусы средней величины, гигантские врождённые меланоцитарные невусы).
2. Приобретённые меланоцитарные невусы (lentigo simplex, пограничный, внутридермальный и смешанный невусы, гало-невус, глубоко пенетрирующий невус и другие).

3. Веретено- и эпителиоидноклеточные невусы (невус Спитц и пигментный веретеночлечный невус Рид).
4. Голубые невусы (обычный и клеточный).
5. Меланоцитозы кожи (монгольское пятно, невус Ито и невус Ота).
6. Диспластические меланоцитарные невусы.

Существует несколько теорий невогенеза.

Теория «локальных событий». Невогенез – это результат локальных событий в дерме или эпидермисе. Единственная невусная клетка-предшественник, локализованная в коже, подвергается воздействию трансформирующих агентов, вызывающих процессы пролиферации и локальной миграции.

Теория «системного невогенеза». Единичная трансформированная невусная клетка-предшественник приводит к формированию множества системных невусов посредством распространения по лимфатическим сосудам и гематогенной диссеминации. Эта теория объясняет одновременное множественное появление невусов и наличие нодальных форм невусов (невоидные инклюзии в лимфатических узлах). В рамках этой теории меланоцитарная стволовая клетка под индуцирующими факторами трансформируется в незрелого невусного предшественника. Эта клетка-предшественник до момента изменения локальных факторов микроокружения остается спящей или под их влиянием пролиферирует с формированием невуса. Рыхло расположенные клетки распространяются в лимфатическую систему с накоплением в лимфатических узлах, с последующей диссеминацией по кровотоку и имплантацией в коже (тканях/органах).

Локализация. Невусы располагаются преимущественно на коже (реже в слизистых оболочках). Наибольшее количество невусов расположено на спине и чаще они встречаются у мужчин. Выявлены расовые различия частоты встречаемости невусов.

Морфологическое исследование эксцизионно удаленного пигментного образования является единственным методом достоверной дифференцировки доброкачественного и злокачественного процесса.

Макроскопически невус выглядит чаще как экзофитное образование (реже – пятно) с мелкобугристой поверхностью, четкими границами, коричневого

цвета. При микроскопическом исследовании в дерме определяются скопления невусных клеток в виде гнезд. Расположение невусных клеток носит симметричный характер, как по вертикальной, так и по горизонтальной осям. Для невусной клетки характерен феномен «созревания». Этот термин обозначает уменьшение размеров невусных клеток в направлении от эпидермиса вглубь дермы.

Лимфоидные инфильтраты не характерны для невуса и могут появляться наряду с другими клетками воспаления при травме невуса. В невусах отсутствуют явления цитологической атипии и митозы (особенно патологические).

Выделяют следующие морфологические варианты невусов:

1. Пограничный. При этом типе невуса невусные клетки располагаются на границе эпидермиса и дермы.
2. Дермальный. В этом случае невусные клетки расположены в дерме и ограничены от эпидермиса сосочковым слоем дермы в котором не определяются невусных клеток.
3. Комбинированный. При этом варианте невусные клетки расположены на эпидермально-дермальной границе, а также в дерме.

Наиболее часто встречается последний морфологический вариант невусов. Существуют особые формы невусов, выделяемые на основании своей клинической и морфологической картины.

Особыми клиничко-морфологическими вариантами приобретённых и врождённых невусов являются веретено- и эпителиоидноклеточные, голубые, диспластические невусы и меланоцитозы.

Веретено- и эпителиоидноклеточные невусы. Различают два типа веретено- и эпителиоидноклеточных невусов: невус Спитц и невус Рид. Невус Спитц (впервые описан Софией Спитц в 1948 г под названием «ювенильная меланома») в основном встречается у детей и лиц молодого возраста на коже лица и нижних конечностей, отличается быстрым увеличением в размерах (как правило, в течение нескольких недель), но обычно не превышает в диаметре нескольких миллиметров. Меланин в ткани невуса содержится в небольшом количестве или отсутствует, поэтому цвет узелков обычно не отличается от цвета нормальной кожи. Невус Рид представляет собой небольшой хорошо отграниченный, равномерно и интенсивно пигментированный узелок, образованный веретеновидными меланоцитами. Его можно рассматривать как своеобразный вариант невуса Спитц.

Голубыми (синими) невусами называются невусы иссиня-чёрной окраски из-за глубокого расположения пигмента в коже. Синеватый оттенок обусловлен поглощением коллагеновыми волокнами дермы оптического излучения с большей длиной волны (красный конец спектра), в то время как коротковолновое излучение (синий конец спектра), обладающее более высокой проникаемостью, достигает сетчатки исследователя. Этот оптический феномен называется эффектом флорконтраста Тиндаля [Tyndall effect].

Меланоцитозы кожи. Кожными меланоцитозами называются невусы с наличием рассеянных между коллагеновыми волокнами дермы меланоцитами, не образующих очаговых скоплений. Выделяют три основных типа меланоцитозов кожи: монгольское пятно, невус Ито и невус Ота. Так называемые монгольские пятна локализуются обычно в крестцово-копчиковой области и встречаются, как правило, у детей в странах Азии и Африки. Невус Ито располагается на коже плеча, он крайне редко выявляется у лиц белой расы. Невус Ота (окулодермальный меланоцитоз) – врождённый невус кожи лица и тканей глазного яблока (конъюнктивы, склеры, сосудистого тракта, зрительного нерва), часто с вовлечением слизистых оболочек полости рта и носа со стороны поражения, а иногда тканей орбиты и лобной доли головного мозга. При наличии невуса Ота у лиц белой расы нередко развиваются меланомы кожи и мозговых оболочек.

Диспластические меланоцитарные невусы. Невусы с гистологическими признаками малигнизации называются диспластическими, однако эти невусы не всегда трансформируются в меланому. Различают два типа диспластических невусов: невусы с низким риском малигнизации (как правило, менее 10% невусов трансформируются в меланому) и невусы с высоким риском малигнизации (до 100% таких невусов трансформируются в меланому). К диспластическим невусам с высоким риском малигнизации относятся невусы с наличием меланомы в анамнезе или у близких родственников. Диспластические невусы с низким риском малигнизации характеризуются отсутствием такого анамнеза. Внешне диспластические невусы представляют собой в различной степени пигментированные пятна, иногда с наличием папулы, возвышающейся над поверхностью пятна с неоднородной пёстрой окраской. Границы диспластического невуса, как правило, иррегулярные и нечёткие.

Доброкачественные меланоцитарные опухоли глаза, оболочек мозга, лимфоузлов и внутренних органов. Невусы встречаются также на слизистых оболочках, в различных структурах глаза (конъюнктиве, сосудистой оболочке глаза, диске зрительного нерва). Невусы сосудистой оболочки глаза, диска зрительного нерва и мозговых оболочек, образованные крупными интенсивно пигментированными клетками, называются меланоцитомами (магноцеллюлярными невусами). Врождённый невус

сосудистого тракта глаза с более-менее распространенным диффузным поражением (без образования опухолевого узелка) называется меланоцитозом глаза. Меланоцитоз глаза нередко сочетается с аналогичными изменениями склеры, решетчатой пластинки и мягкой мозговой оболочки зрительного нерва. Встречается изолированный диффузный меланоцитоз оболочек головного мозга. Меланоцитарные невусы изредка обнаруживаются во внутренних органах (например, в предстательной железе), а также в лимфатических узлах; их развитие, возможно, обусловлено метастазированием зрелых меланоцитов.

Меланома.

МЕЛАНОМА - это групповое понятие, объединяющее злокачественные меланоцитарные опухоли.

Частота развития меланомы повышается с возрастом и если диагностика меланомы в возрасте до 14 лет является казуистикой, то к 50 годам частота встречаемости на 100 000 населения составляет 5,7 с постепенным повышением к 75 годам до показателя 24,7.

Меланома является самой частой злокачественной опухолью женщин в возрасте от 25-29 лет и шестой по частоте среди мужчин.

К факторам риска относят: отягощенный по меланоме семейный анамнез, большое число невусов, светлая кожа, экспозиция ультрафиолетом, возраст свыше 50 лет, генодерматозы (ксеродерма и т.п.).

Наряду с микроскопически определяемыми изменениями существуют критерии риска меланомы, определяемые клинически при осмотре пациента:

1. Асимметрия пигментации
2. Неровные контуры распространения пигмента
3. Вариации интенсивности пигментации в пределах одного образования
4. Диаметр образования более 6 мм
5. Динамическое изменение цвета образования.

Морфологическая диагностика удаленной эксцизионно опухоли – единственный достоверный метод диагностики меланомы. Недопустимо удаление пигментных образований кожи без последующего патологоанатомического исследования (лазерная абляция, выжигание и т.п.).

Морфологические критерии диагностики меланомы.

Морфологическая диагностика меланомы складывается из комплексного анализа критериев:

1. Архитектурные критерии;
2. Цитологические критерии;
3. Критерии окружения.

Архитектурные критерии.

1. Асимметрия вертикальная и латеральная.

Для меланомы характерен неравномерный рост клеток относительно центра, что обусловлено различным пролиферативным потенциалом опухолевых клеток в составе единого пула.

2. Нечеткая граница роста.

Опухолевый пролиферат при меланоме имеет нечеткие границы, что является проявлением инфильтративного типа роста, характерного для многих злокачественных опухолей. Опухолевые клетки на границе с окружающими тканями в виде цепочек и «языков» распространяются между волокнистыми структурами дермы и подкожной жировой клетчатки.

3. Распространение опухолевых клеток в поверхностные слои эпидермиса. Опухолевые клетки при меланоме способны распространяться не только вглубь дермы, но и вверх – в толщу эпидермального пласта, выходя в верхнюю его треть. Такое свойство опухолевых клеток позволяет диагностировать некоторые формы меланом без выраженного вертикального роста в дерме.

4. Замещение эпидермиса.

Выраженная колонизация эпидермального пласта опухолевыми клетками приводит к его разрешению, полному замещению опухолевым пролифератом, часто с изъязвлением на поверхности.

5. Отсутствие вертикального «созревания».

В разделе, посвященном морфологическим характеристикам невуса указывался феномен «созревания» невусных клеток. При меланоме такой феномен не только отсутствует, но и напротив – опухолевые клетки не только сохраняют свои размеры, но, зачастую, увеличиваются в размерах.

6. Демаркационный воспалительный инфильтрат.

Для меланом характерен демаркационный (отграничивающий) лимфоплазмочитарный инфильтрат, формирующийся на границе роста опухоли с окружающими тканями. В составе такого инфильтрата определяются плазматические клетки и цитотоксические Т-лимфоциты.

7. Десмопластическая реакция.

Опухолевые клетки при меланоме вырабатывают большое количество активных факторов, включая факторы миграции, пролиферации и активации фибробластов (IL -1 β , IL -6, IL - 8, матриксная металлопротеиназа -1) – результатом становится уплотнение окружающей стромы за счет продукции коллагена активированными фибробластами. При микроскопическом исследовании участки десмоплазии представлены зоной фиброза с интенсивно - эозинофильной волокнистой тканью (при окраске по Ван - Гизону – красной, при трихромной окраске по Массону – синей).

Цитологические критерии

1. Клеточный полиморфизм.

Это критерий общий для многих злокачественных опухолей. При меланоме реализация этого критерия не имеет границ. Опухолевые клетки могут быть веретеновидными, эпителиоидными, многоядерными, липобластоподобными, анаплазированными. Другими словами , меланома может иметь практически любую морфологию, что при отсутствии в цитоплазме пигмента (и это встречается нередко).

2. Митозы. Выраженная митотическая активность опухолевых клеток - типичный для меланомы критерий. При микроскопическом исследовании с постоянством удается обнаружить большое количество патологических митозов. Патологические митозы – это митозы с неправильным расхождением хроматина – обычно это многополюсное расхождение хроматина с формированием «ежистых», «ёршикоподобных», «звездчатых» структур.

3. В клетках меланомы, наряду с активирующими мутациями, наблюдаются мутации, повреждающие гены, вовлеченные в регулирование процессов апоптоза. Результатом становится обнаружение в опухолевом субстрате большого количества апоптотических телец.

4. Пигментация меланином. Как и её предшественница, клетка меланомы способна синтезировать меланин. При этом спектр активности синтеза меланина может быть от субтильного до экстенсивного, когда в клетке с трудом удастся разглядеть ядро. Причем, в пределах опухоли может наблюдаться градиент синтеза и накопления меланина. Меланин обнаруживается не только в цитоплазме опухолевых клеток, но и во внеклеточном пространстве в результате высвобождения его из опухолевых клеток. Часто меланин фагоцитируется опухолевыми макрофагами, накопление в цитоплазме которых меланина дало им название – меланофаги. Следует отметить, что факт синтеза меланина опухолевыми клетками меланомы имеет несколько значений: с одной стороны, является фактором неблагоприятного прогноза (обеспечивает метастатическую мобильность клетки, усиливает пролиферативную активность клеток), а с другой – становится предметом иммунотерапевтического воздействия.

5. Эпидермальная реакция. В зоне опухолевой пролиферации при меланоме возникает реактивная пролиферация эпидермиса с формированием глубоких акантотических тяжей. Акантоз – явление погружной пролиферации эпителия эпидермиса вглубь дермы.

6. Пролиферация сосудов. Среди активных молекул, вырабатываемых в микроокружение опухолевые клетки выделяют и факторы неоангиогенеза (новообразования сосудов). Важнейшим из таких факторов становится фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Установлена прямая связь активности выработки VEGF клетками меланомы, развитием сети сосудов в окружении опухоли, глубиной инвазии и метастатическим потенциалом. При микроскопическом исследовании на границе опухолевого роста в дерме определяется развитая сеть сосудов капиллярного и синусоидного типов.

7. Инвазия в сосуды. Инвазия в сосуды (и при меланоме это чаще лимфатические сосуды) определяет метастатический потенциал любой опухоли, в том числе и меланомы. Это облигатный критерий злокачественности процесса.

8. Периневральная инвазия. Это еще один несомненный признак злокачественности процесса. Клетки меланомы способны распространяться периневрально. При микроскопическом исследовании не всегда это очевидно.

КРИТЕРИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ

Как и для других злокачественных опухолей критерий распространенности по классификации TNM является очень важным для оценки прогноза и выбора лечебной тактики в отношении пациента (для меланомы также используется и понятие нулевой стадии («0») – это так называемая меланома *in situ*). Однако, для меланомы разработаны и другие морфологические критерии, имеющие высокую предсказательную силу. Среди них выделяют: глубину инвазии, изъязвление, наличие микроскопических сателлитов (отпочковавшихся комплексов опухолевых клеток), митотическую активность, К таким критериям также относят критерии глубины инвазии. Существует два таких критерия: Уровень инвазии по Кларку и глубина инвазии по Бреслоу.

Уровень инвазии по Кларку

Оценивается микроскопически по отношению опухолевой ткани к гистологическим структурам.

I – все опухолевые клетки располагаются в пределах эпидермального слоя, не прорастая базальную мембрану;

II – базальная мембрана, разделяющая эпидермис и дерму разрушается опухолевыми клетками, которые начинают прорастать в верхний, сосочковый слой дермы;

III – сосочковый слой целиком заполнен опухолевыми клетками, но в сетчатом слое их не наблюдается;

IV – клетки меланомы проникают в сетчатый слой дермы;

V – рост опухолевых клеток наблюдается в подкожной жировой клетчатке.

Глубина инвазии по Бреслоу

Параметр, определяемый при микроскопическом исследовании с применением морфометрии – прямого измерения глубины инвазии опухолевой ткани, выраженной в миллиметрах.

Оба параметра обладают значительной предсказательной силой. Так, при уровне инвазии по Кларку-II 10-летняя выживаемость составляет 90%, а при уровне V – снижается до 50%. Длительные наблюдения позволили сделать выводы, что даже в пределах одного уровня инвазии можно выделить пациентов с принципиально различным прогнозом. Например, в уровень III по Кларку попадут пациенты с глубиной инвазии от 1,5 мм до 3 мм. При этом прогностический показатель по Кларку III определяет 10-летнюю

выживаемость равную 80%. При оценке по Бреслоу прогноз для пациентов с инвазией 1,5 мм составит – 82%, при инвазии 3,0 мм – 70%

Список литературы.

1. Автандилов Г.Г., Казанцева И.А., Червонная Л.В. Закономерность накопления ДНК в ядрах клеток ростковой популяции при дисплазии и злокачественном росте тканей человека.// Научное открытие, диплом № 68 от 12.2. 1998.-Москва.
2. Анисимов В.В., Вагнер Р.И, Барчук П.Д. Меланома кожи (эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика).// Санкт-Петербург, Наука.-1995.-С.152.
3. Апатенко А.К. В кн. «руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека». // Москва- Медицина.- 1971.- С. 424-486.
4. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. Автор: Винай Кумар, Абуль К. Аббас, Нельсон Фаусто, Джон К. Астер. 2016
5. Боговский П.А. Морфологические проявления прогрессии опухолей.// Архив патологии.- 1982.-№ 2.- С. 3-8.