

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ГОЛОВЫ И ШЕИ

Вишневская Я.В.

**ФГБУ НМИЦ онкологии имени
Н.Н. Блохина Минздрава России
2017г.**

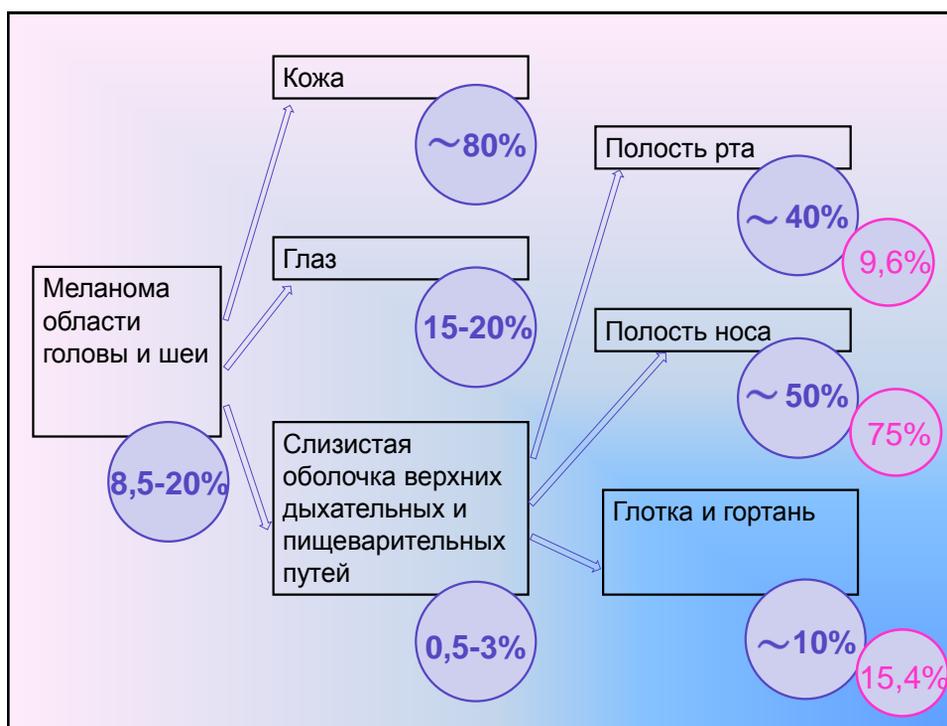


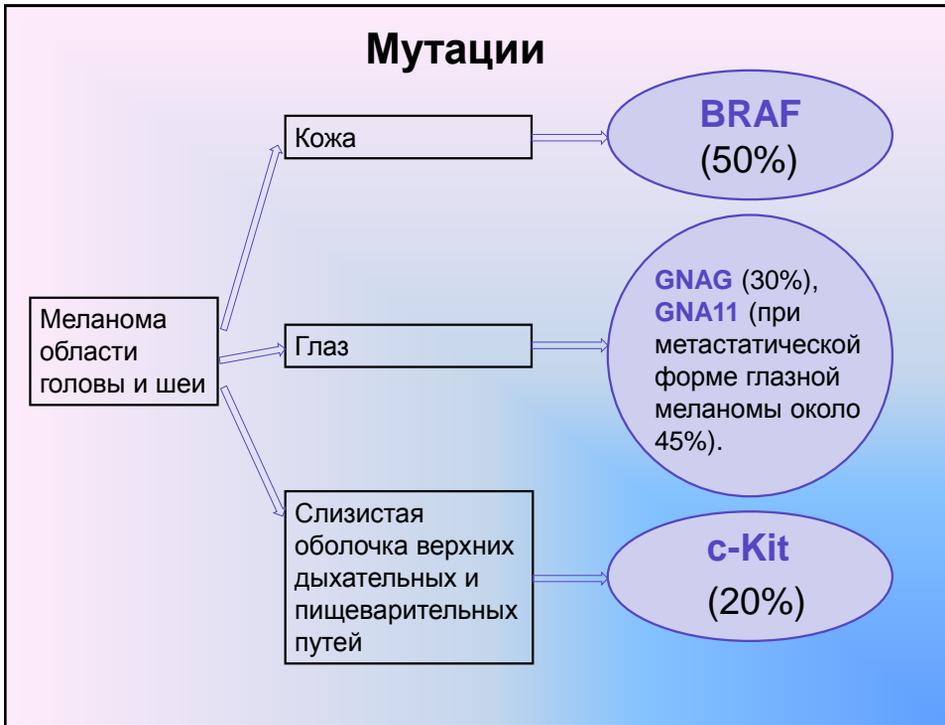
История

- **Hippocrates** впервые описал меланому в 5 веке до н.э. как болезнь, обнаруженную у мумий инков Перу.
- Первые упоминания о меланоме встречаются в работах **John Hunter** (шотландского хирурга). В 1787 году он описал меланому, как «раковые грибковые наросты».
- В 1806 г. французский патолог и клиницист, профессор **Rene Laennec** первым описал меланому. Он рассмотрел несколько случаев т.н. черной опухоли и ввел для ее обозначения термин «les melanoses» (от греч. Melas — черный).
- В 1838 г. английский профессор патологии **Сэр Robert Carswell** в своем атласе патологической анатомии впервые опубликовал рисунки с меланомой кожи, печени, легких, мозга и кишечника.

История

- Понимание биологических свойств меланомы кожи было достигнуто в конце 60-х годов XX века и связано с именами двух американских ученых-патологов: W. H. Clark и A. Breslow.
- В 1967 г. **Wallace H. Clark** внедрил в практику микроскопической диагностики меланомы кожи определение уровней инвазии опухоли.
- В 1970 г. **Alexander Breslow** предложил методику установления микростадии первичной меланомы кожи, измеряя толщину опухоли в миллиметрах с помощью микрометра, установленного в окуляр микроскопа, с помощью которого производится замер наибольшего вертикального сечения опухоли.





Особенности меланомы кожи головы и шеи

- Встречаются в два раза чаще у мужчин;
- Возникает в более старшем возрасте, чем меланомы кожи других локализаций;
- У детей возникает редко, часто ассоциируется с гигантским врожденным невусом;
- Метастазирование - в лимфатические узлы, подкожно-жировую клетчатку, кожу, легкие, печень, головной мозг, кости скелета и др. органы;
- У 2-5% больных mts меланомы кожи в регионарных лимфоузлах головы и шеи обнаруживаются при НПО;
- Течение агрессивное, прогноз хуже, чем при меланоме других участков кожи:

5-летняя общая выживаемость – 17-20%,

10-летняя общая выживаемость - 5%

Shashanka R., Smitha B.R., 2012

Факторы риска

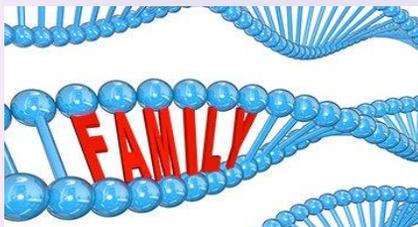
- Генетически обусловленный белый цвет кожи
- I и II фототип кожи по Т. Фитцпатрику;



- **УФ - излучение**
- длительность и интенсивность воздействия УФ-лучей;
- солнечные ожоги (≥ 5), перенесенные даже в детском или подростковом возрасте.

Факторы риска

• Наследственность



- отягощенная наследственность - наличие у близких родственников меланомы или рака кожи;

- нарушение функции супрессоров опухолевого роста, одним из которых является ген **CDKN2A**, локус хромосомы 9p21, кодирующий протеины p16 и p14ARF и второй — ген **CDK4** (cyclin-dependent kinase 4) с локализацией в хромосоме 12q14.

Факторы риска

• Половая принадлежность:

- мужчины чаще и тяжелее болеют меланомой, т.к. андрогены стимулируют рост опухоли.
- меланома чаще развивается у женщин, длительно принимавших гормональные противозачаточные таблетки.



• Возраст:

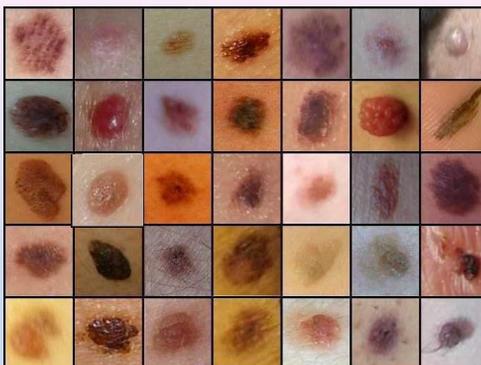
- пожилой возраст, т.к. в течение жизни на человека оказывают влияние многочисленные повреждающие внешние и внутренние факторы: УФ-излучение, ионизирующая радиация, курение, прием некоторых лекарственных препаратов. В последнее время меланом все чаще встречается у молодых людей.

Факторы риска

- **Доброкачественные новообразования кожи**

- диспластический
- пограничный
- т.н. «Атипичные родинки»

- врожденные – 30%
- приобретенные – 70%



- Наличие большого количества невусов (опасно наличие более 100 родинок или более 50 в возрасте до 20 лет)

Gandini S. et al., 2005

Факторы риска



- **Травмирование невуса**

- хроническая травма (трение одеждой, др.)
- острая травма (во время бритья, др.)



- **Пониженный иммунитет (иммунодефициты)**

В норме иммунная система распознает и уничтожает клетки с измененной ДНК. Если ее функция понижена, механизм нарушается. Рискует больные, получавшие лечение с целью понижения активности иммунной системы: при пересадке органов, аутоиммунных заболеваниях (псориаз или ревматоидный артрит) и др.

Факторы риска

- Предраковые заболевания кожи

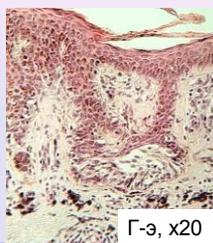


Меланоз
Дюбрея



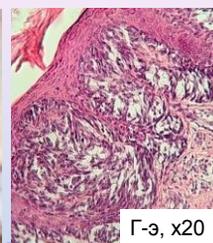
Пигментная
ксеродерма

Фактор риска - меланоз Дюбрея



Г-э, x20

- гиперпигментация базального слоя эпидермиса;
- утолщение эпидермиса за счет акантотических разрастаний умеренно полиморфных меланоцитов – картина **лентигиозной меланоцитарной дисплазии**;
- лимфоплазмоцитарная инфильтрация.



Г-э, x20

- поверхностно-распространяющийся тип - появление гнездных скоплений и «арок» атипичных меланоцитов в юнкциональной зоне, митозы, воспалительная инфильтрация – картина **злокачественного лентиго**;
- вертикальная фаза роста – узловой тип роста меланомы.

Фактор риска – пигментная ксеродерма

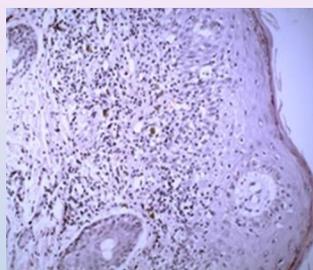
- Генетически разнородная патология, возникающая из-за **дефекта фермента УФ-эндоуклеазы**, отвечающего за восстановление клеточной ДНК кожи после воздействия на нее солнечных лучей или радиации и проявляющаяся высокой чувствительностью к влиянию УФ излучения.



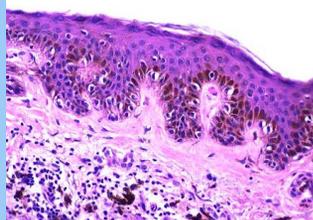
- В 75% случаев заболевание начинается в первые 6-12 месяцев жизни (реже -15-65 лет) весной и летом.
- Возникает одинаково часто у мальчиков и девочек.
- Часто отмечается поражение полости рта, глаза и нервной системы.
- **Меланома** развивается в 2 000 раз чаще, по сравнению с лицами того же возраста без этой патологии.

Гистология пигментной ксеродермы

- Атрофия и истончение пораженных участков эпидермиса, воспалительный инфильтрат верхнего слоя кожи, увеличение гранул меланина в клетках основания эпидермиса (**lentigo simplex**), изменение структуры и распад коллагеновых волокон.
- Бородавчатые разрастания эпидермиса, актинический **кератоз**, **папилломы**, фибромы.
- Малигнизация – меланома, плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак



гиперкератоз,
гиперпигментация,
эпидермотропизм, г-э, x10



lentigo simplex, г-э, x10

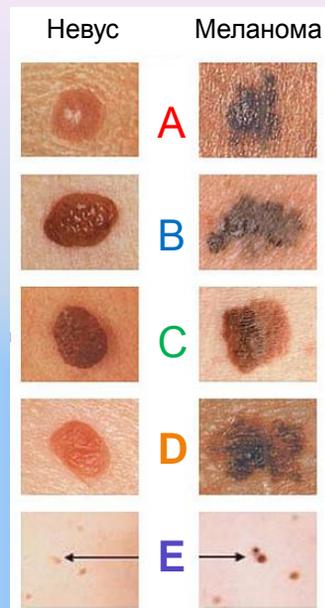
Тестовые системы для оценки новообразований кожи

- ABCDE
- Glasgow
- «ФИГАРО»



Тестовая система ABCDE

- **A** (Assymetry) — **асимметрия** новообразования;
- **B** (Boundary) — **границы** (их неровные контуры);
- **C** (Colour) — **цвет** (неравномерный — монохромный, полихромный);
- **D** (Dimention) — **размер** максимальный горизонтальный (> 6 мм);
- **E** (Enlargement) — увеличение **скорости роста** за короткий промежуток времени.



Гистологические параметры для первичной меланомы кожи головы и шеи

- **изъязвление**
- **толщина опухоли по A. Breslow**
- уровень инвазии по W.Clark
- форма роста
- гистологический тип
- наличие/отсутствие пигмента
- митотический индекс
- сосудистая (ангиолимфатическая) инвазия
- выраженность лимфоидной инфильтрации
- спонтанная регрессия
- сателлит (сателлиты), транзитный метастаз
- предсуществующий невус
- края резекции удаленного лоскута кожи

Дифференциальная диагностика меланомы и других опухолей кожи

Меланома →

- метатипический (плоскоклеточный неороговевающий, базальноклеточный) рак
- нейроэндокринный рак из клеток Меркеля
- крупноклеточные лимфомы
- саркома Капоши
- веретеноклеточные саркомы (лейомиосаркома из мышц, поднимающих волос, фибросаркома, MPNST, др.)
- эпителиоидноклеточные саркомы (эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома, альвеолярная рабдомиосаркома и др.)
- метастазы

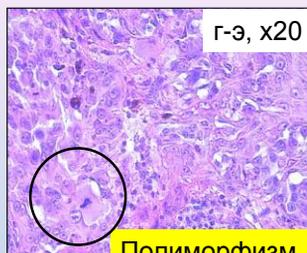
Меланома кожи головы и шеи у детей

- Меланома кожи является редкой опухолью в детском возрасте и составляет до **0,9 %** от всех злокачественных опухолей у детей.
- Меланома кожи головы и шеи по данным НИИДО РОНЦ им. Н.Н.Блохина (Белышева Т.С., Орлова К.С., Утяшев И.А., 2016г.) составила **23,8%**, занимая 2 место после меланомы кожи нижних конечностей. Мальчики – **41,4%**, девочки – **58,6%**.
- Выделяют спорадическую и наследственную (5-14%) формы меланомы.
- Факторы риска - бесконтрольная инсоляция и солнечные ожоги, особенно опасные в грудном и детском возрасте.

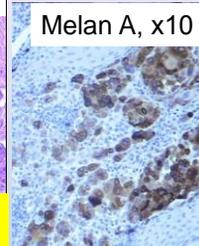
Меланома кожи головы и шеи у детей



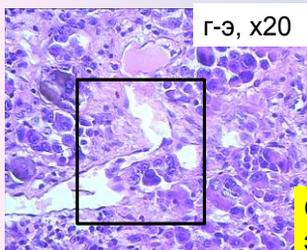
Пациентка М. 3х лет
(фото из архива
Белышевой Т.С., РОНЦ
им. Н.Н.Блохина)



г-э, x20
Полиморфизм
клеток, митозы

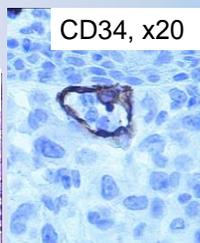


Melan A, x10

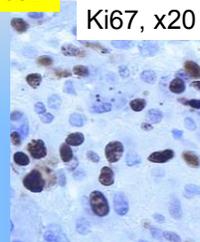


г-э, x20

Опухолевый
эмбол в сосуде



CD34, x20

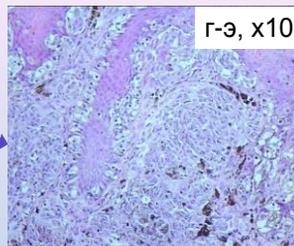


Ki67, x20

Меланома кожи головы и шеи у детей



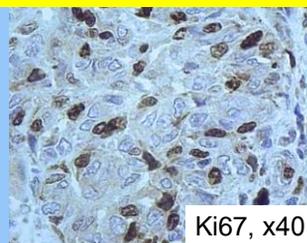
Пациент Л., 5 мес.
(фото из архива Белышевой Т.С.,
РОНЦ им. Н.Н.Блохина)



г-э, x10

Узловая эпителиоидноклеточная и невоклеточная пигментсодержащая меланома, возникшая на фоне врожденного невуса

На задней поверхности шеи -
объемное пигментное
новообразование без четких границ,
существовавшее с рождения



Ki67, x40

Первичные внекожные формы меланомы

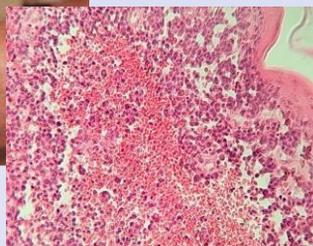
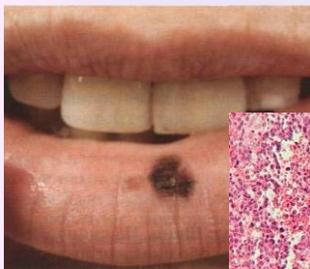
- слизистые оболочки органов головы и шеи
- прямая кишка и анус
- конечный отдел уретры
- половые органы
- оболочки головного и спинного мозга
- светлоклеточная саркома (меланома мягких тканей)
связок и апоневрозов
- сосудистая оболочка (хориоидеа) и конъюнктивa глаза



Известны наблюдения внекожной меланомы у детей на
сетчатке глаза, на слизистой оболочке верхней челюсти
и гортани, в области наружного слухового прохода.

В.Г. Поляков, 2014г.

Меланома красной каймы и слизистой оболочки губ



- 1,5% от всех меланом в области головы и шеи
- чаще поражается нижняя губа
- чаще болеют мужчины
- возраст – 30-40 лет

- факторы риска: трещина, хейлит, курение, постоянная травма, УФ-облучение, химический ожог
- наличие предшественников: невусы, лентиго Турена, перифокальный лентиго, меланоз Дюбрея, пигментная ксеродерма

Первичная меланома слизистых оболочек органов головы и шеи

- встречается редко
- разнообразие форм роста
- трудности своевременной и точной диагностики
- агрессивность течения
- раннее метастазирование
- высокий риск рецидивирования
- плохой прогноз и низкая общая выживаемость

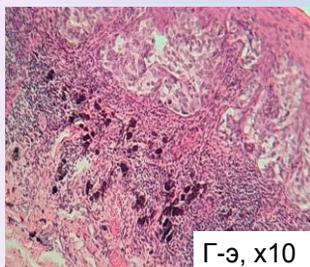


Первичная меланома слизистых оболочек органов головы и шеи

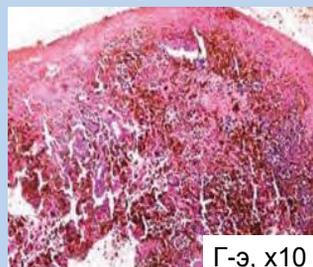
- возникает на фоне **пигментных** генетических расстройств (основной фактор риска – наличие предшественников)
- может развиваться и в тех местах, где в норме **отсутствуют меланоциты**;
- возникают у представителей **всех рас**, но преобладают представители темной расы (наиболее часто встречаются в Японии - 22-32% всех случаев меланомы).
- чаще встречается у мужчин (более 80%).
- Возраст – 35-86 лет, средний возраст – **58 лет**, большинство случаев – 6-7 десятков, крайне редко встречается у детей.

Первичная меланома слизистых оболочек органов головы и шеи

- На первых стадиях растет исключительно радиально (интенсивное подслизистое распространение), увеличиваясь по типу **пятна**, без ярких клинических проявлений, впоследствии начинает инфильтрировать подлежащие ткани и приподниматься над поверхностью слизистой оболочки с формированием **узла**.



Стадия пятна



Стадия узла

Гистология меланомы слизистых оболочек органов головы и шеи

Гистологический тип

- эпителиоидная
- веретенноклеточная
- мелкоклеточная
- лентигинозная

Пигмент

- есть – 90%
- нет – 10%

Изъязвление

- чаще есть

Митозы

- более 5 в 1мм²

TILs

- отсутствуют
- слабо выражены (<10%)
- выражены (>10%)

Сателлиты

- часто

Характер роста

- in situ - **15%**
- инвазивный – **30%**
- комбинация инвазивного и in situ - **55%** (до **85%**).

Меланома полости рта

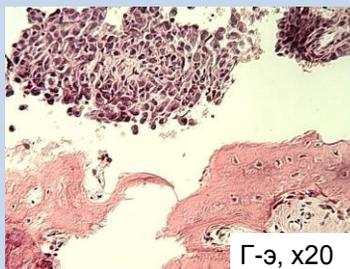


Стадия пятна



Стадия узла
(фото из архива Задеренко И.А.,
РОНЦ им. Н.Н.Блохина)

- 0,5% от общего числа всех новообразований ротовой полости
- 80% - поражение возникает на участках, где слизистая оболочка покрывает костные образования (твердое небо и десна);



Г-э, x20

Прорастание меланомы в кость

Ajay Kumar et al, Uttar Pradesh, 2015

Меланома полости рта



слизистая оболочка нёба (32%) и дна полости рта



слизистая оболочка верхней (16%) и нижней челюсти и десен (15%)



язык



слизистая оболочка щёк



Дифференциальная диагностика меланомы и других дисхромий полости рта

Меланома

Немеланоцитарного происхождения

Меланоцитарного происхождения

- очаговый меланоз (в т.ч. Дюбрея, курильщиов)
- диффузная меланиновая гиперпигментация (при болезни Реклингхаузена, синдроме Олбрайта)
- пигментные невусы

- первичная надпочечниковая недостаточность
- синдром Пейтца-Егерса
- лекарственные дисхромии (транквилизаторы, пероральные контрацептивы, противомаларийные средства)
- татуировка амальгамой
- отравление тяжелыми металлами (висмут, ртуть, свинец)
- волосатый черный язык
- болезнь Фордайса

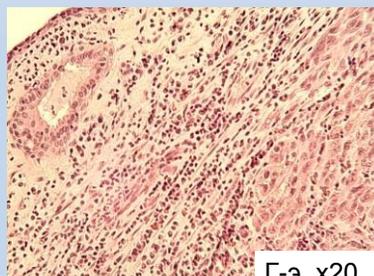
Меланома синоназальной области



- 3% от общего числа всех новообразований синоназальной области

Факторы риска

- травма
- курение
- наличие прешественников
- УФ облучение
- хронические синуситы



Г-э, x20

Эпителиоидноклеточная
беспигментная меланома

Ashok Shah, URMС, 2012 - фото

Меланома синоназальной области

Локализация

- преддверие носа (~15%)
- латеральная стенка
- носовая перегородка
- ольфакторная область
- верхнечелюстная (гайморова) пазуха (~60%)
- решетчатый лабиринт (10%)
- лобные пазухи

Течение

- в пазухах длительное время течет бессимптомно
- быстрое прорастание в соседние органы и ткани
- быстрое метастазирование в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы

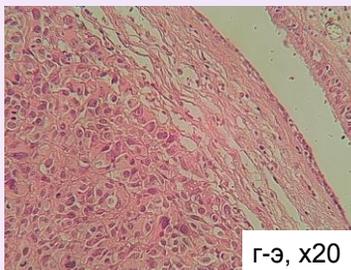
Меланома гортани

- Возраст – 20-80 лет, средний возраст - 48 лет
- 57% - женщины
- Более 60% возникают в **надгортанной зоне**, включая надгортанник, черпаловидно-надгортанные складки, морганиевы желудочки, ложные голосовые связки и грушевидные синусы. Не задокументировано поражение подсвязочного отдела.

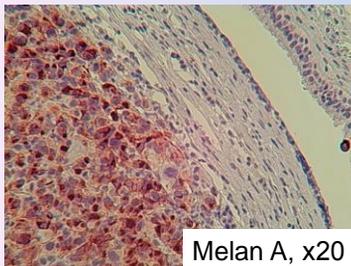
Прогноз плохой:

- средняя продолжительность жизни 3,5 года;
- 5-летняя общая выживаемость – менее 20%;
- метастазы в регионарных л/у – 80%;
- быстрое развитие дистанционных метастазов - головной мозг, легкие, кости.
- .

Морфология меланомы гортани



г-э, x20



Melan A, x20

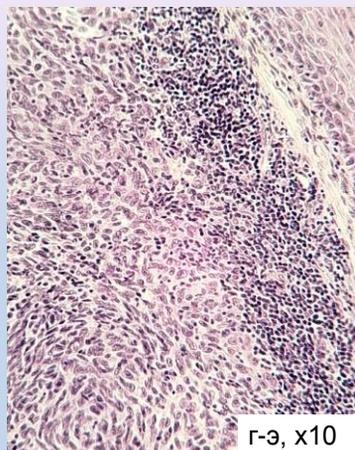
Эпителиоидноклеточная
беспигментная меланома

- Злокачественная дегенерация происходит из **интраларингиальных меланоцитов**, меланоцитарного интраларингиального **невуса** или **лентиго**. Меланоциты могут локализоваться под слизистой оболочкой, в железах слизистой оболочки или строме.

Первичная меланома глотки

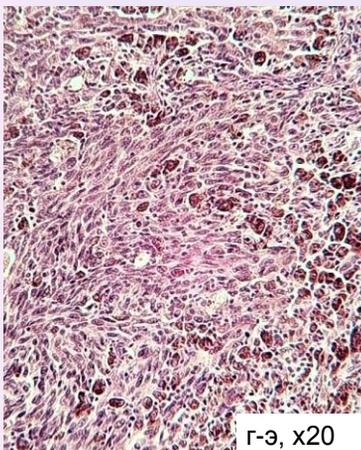
Факторы риска

- чрезмерно горячая и острая пища, крепкий кофе, крепкие алкогольные напитки;
- жевание и курение табака (особенно курение трубок);
- вирусные инфекции;
- воздействие химических реагентов;
- несоблюдение гигиены полости рта;
- наследственность.



Веретеноклеточная
беспигментная меланома,

Морфология меланомы глотки



Веретеноклеточная
пигментсодержащая
меланома, г-э, x10

- **из носоглотки** - в полость носа, к орбите, вниз - в ротоглотку, вверх - в полость черепа к большим крыльям основной кости с повреждением ряда черепно-мозговых нервов.
- **из ротоглотки** – в язык, гортаноглотку, полость рта, сонную артерию.
- **из гортаноглотки** – в грушевидный синус.

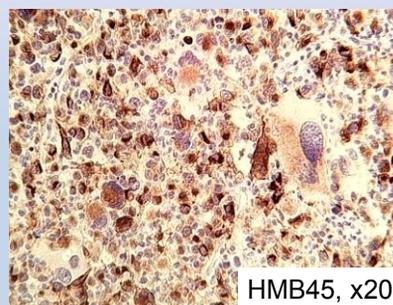
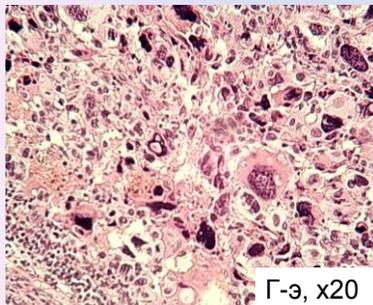
Дифференциальная диагностика меланомы и других опухолей слизистых оболочек области головы и шеи

М
Е
Л
А
Н
О
М
А



- низкодифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак,
- нейроэндокринный рак
- крупноклеточные лимфомы
- веретеноклеточные саркомы (MPNST, лейомиосаркома, ангиосаркома, фибросаркома, др.)
- эпителиоидноклеточные саркомы (альвеолярная рабдомиосаркома и др.)
- метастазы

Дифференциальная диагностика меланомы и других опухолей слизистых оболочек области головы и шеи



Эпителиоидноклеточная беспигментная меланома с наличием гигантских резко полиморфных клеток.

***Спасибо за
внимание!***

