

Конференция «Онкоцитология» - 2021



Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика меланом различных локализаций

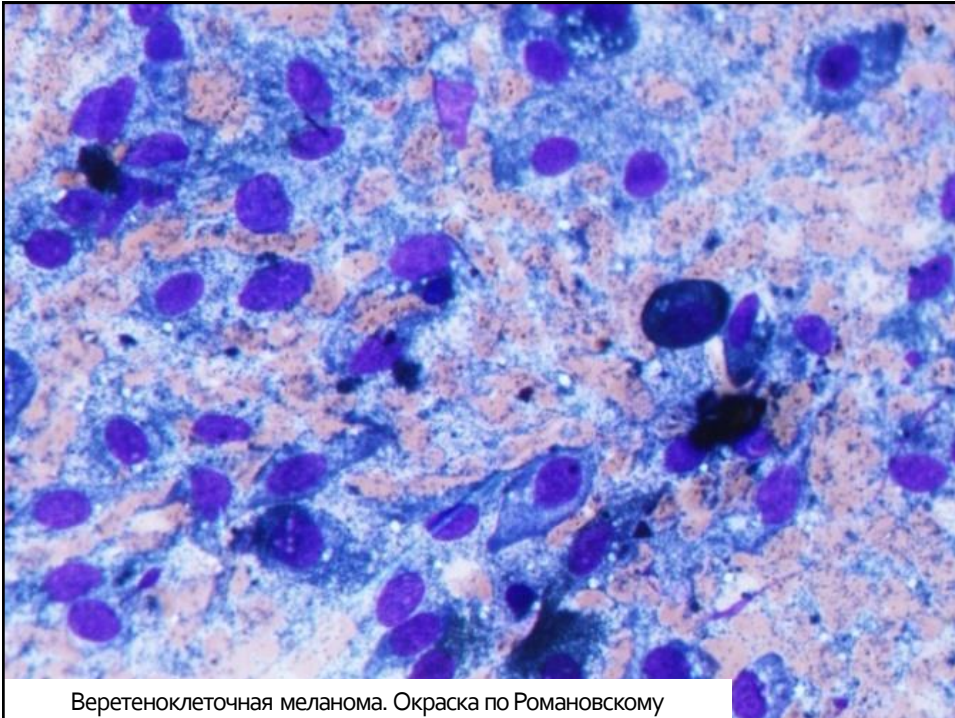
†Савостикова М.В., Федосеева Е.С.

Центр патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ



Меланома

- опухоль, развивающаяся из меланобластов, меланоцитов или невусных клеток, подвергшихся злокачественной трансформации
- цитологически может быть верифицирована как первичное или метастатическое поражение
- высоко вариабельна морфологически



Первичная меланома

- выделяют три основных подтипа: меланома **кожи, слизистых** и **uveальная меланома**
 - Меланома кожи представляет более 90% наблюдений
 - Меланома слизистых – менее 1.5% всех меланом, встречается в ротовой полости, женских половых органах, аноректальной зоне
 - Увеальная меланома (радужки, цилиарного тела, хориоидеи) – 5-7% всех меланом, самая распространенная внутриглазная злокачественная опухоль у взрослых пациентов, с крайне агрессивным течением



[Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. 1. СПб.: Наука, 1995, стр. 151]

[Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 1998;83:1664-1678]

Метастатическая меланома

- может быть обнаружена **практически в любом органе**: лимфатические узлы, легкие, печень, ЦНС, кости, ЖКТ, мягкие ткани, другие участки кожи и т.д.
- **1-8%** всех меланом составляют вторичные опухоли без первичного очага (**ММБПО**)

Не выявлен первичный очаг меланомы после тщательного осмотра кожных покровов

Не подтверждена меланома при пересмотре гистологических препаратов ранее удаленных меланоцитарных новообразований



**ММБПО
(MUP)**

[Scott JF, Gerstenblith MR. "Melanoma of Unknown Primary". In: Scott JF, Gerstenblith MR, editors. *Non cutaneous Melanoma*. Brisbane (AU: Codon Publications (2018))
 [Das Gupta T, Bowden L, Berg JW. Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg Gynecol Obstet* (1963) 117:341-5]
 [Зинченко С.В., Рудык А.Н., Хасанов Р.Ш. Лечение больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2009; 20 (3): 3-12]
 [Марочко А.Ю., Косых Н.Э., Брянцева А.И. и др. Метастазы меланомы без выявленного первичного очага. *Дальневост. мед. журн.* 2009; 1: 47-9]

Причины возникновения **ММБПО/МUP**

- **первичная меланома кожи исчезла**: была травмирована или подверглась разрушению
- **частичный или полный регресс кожной меланомы** (10-56 % и 0,3 % соответственно)
- **беспигментный (амеланотический) тип меланомы**
- меланома ошибочно принята за невус
- расположение очага меланомы в глубоких слоях кожи, внутренних органах или лимфатических узлах **ввиду дизонтогенеза или захвата тканями меланоцитов**

[Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. 2. СПб.: Наука, 1996, стр. 280]
 [Vaab G.H., Bride C.M. Malignant melanoma. The patient with an unknown site of primary origin. *Arch Surg.* 1975. 110 (8): 896-900]
 [Анисимов В.В., Раджабова З.А., Веснин А.Г., Барчук А.С. Оценка метода регионарного распространения опухолевого процесса у больных первичной меланомой кожи – Усовершенственная медицинская технология. СПб., 2008]

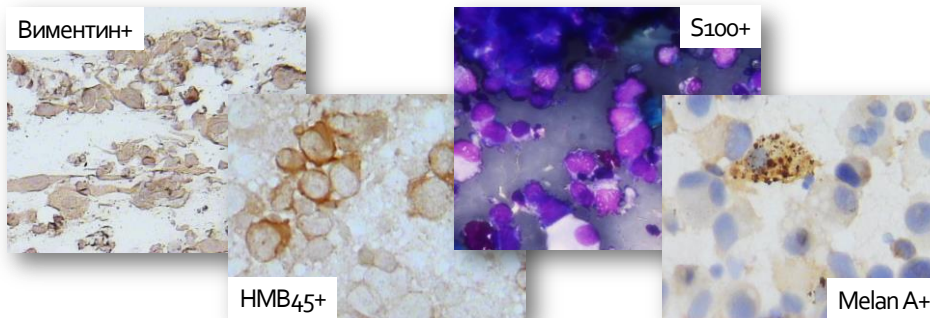
ИЦХ/ИГХ маркеры меланомы

Общие	<ul style="list-style-type: none"> Виментин, SOX-10, S100, 80-100% <p>! ОЦК (АЕ1/АЕ3), 3-10 %</p>
Специфические меланоцитарные	<p>«Меланомный коктейль»:</p> <ul style="list-style-type: none"> Melan-A (Mart-1) HMB45 Тирозиназа <p>+ MITF (микрофталемия-ассоциированный транскрипционный фактор)</p>
Прогностические	<p>p53, Ki67, белки теплового шока, Vcl-2, VLA-4, $\alpha 5/\beta 1$ интегрин, CD26, CD31, CD34, C-kit (CD117), NM23, E-кадгерин, циклины D1 и D3, p16INK-4a, фактор коагуляции VIII, подоплаин</p>

[Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина, Казань, 2012]
 [Вишневская Я.В., Строганова А.М., Сендерович А.И., и др.. Современная гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярногенетическая диагностика меланомы кожи. Сибирский онкологический журнал. 2012; 4: 74-75]

ИЦХ

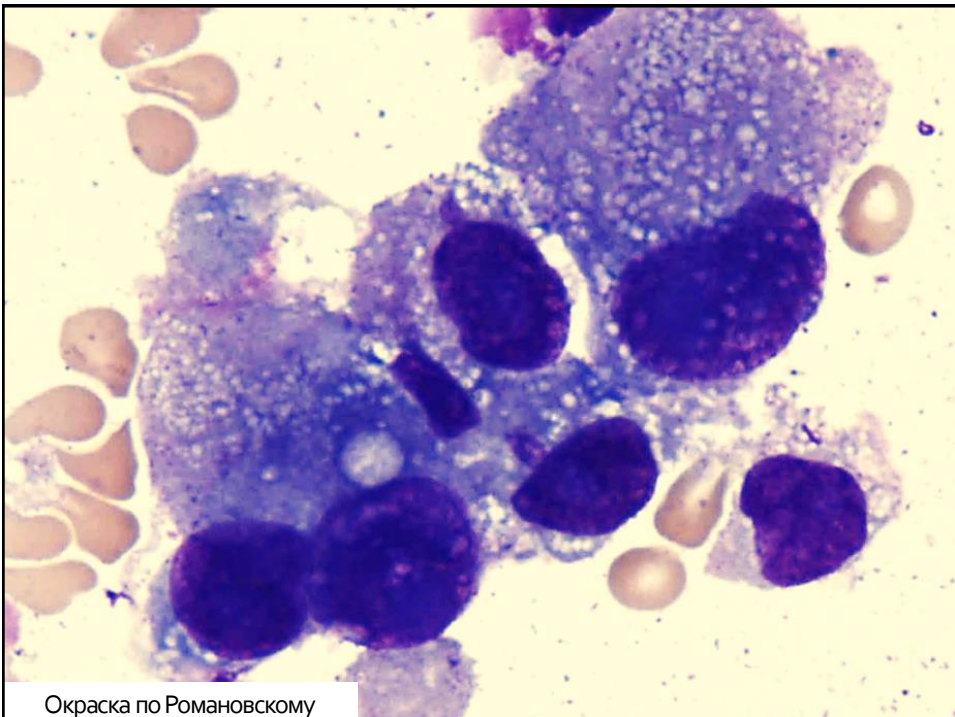
- HMB45 и S100 обладают наибольшей чувствительностью в отношении меланомы – 85% и 95% соответственно
- Точность ИЦХ в выявлении метастазов меланомы в лимфатические узлы практически 100%*



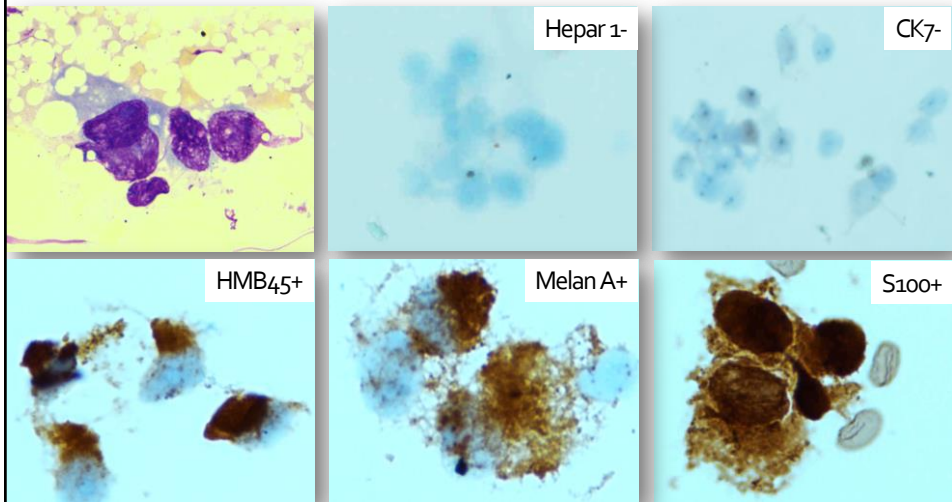
[Gupta D., Deavers M.T., Silva E.G., Malpica A. Malignant melanoma involving the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases. Am J Surg Pathol. 2004 Jun; 28(6):771-80]
 [Диссертация Савостиковой М.В., 2006. Иммуноцитохимическое исследование в диагностике и оценке важнейших факторов прогноза злокачественных и доброкачественных образований. МНИОИ им. П.А. Герцена]

Клинический пример №1

- Жен., 67 лет
- Из анамнеза:
 - Рак молочной железы – 7 лет назад
 - Увеальная меланома – 4 года назад (после брахитерапии)
- **Цитологический материал:** ТИАБ узлового образования левой доли печени



Окраска по Романовскому

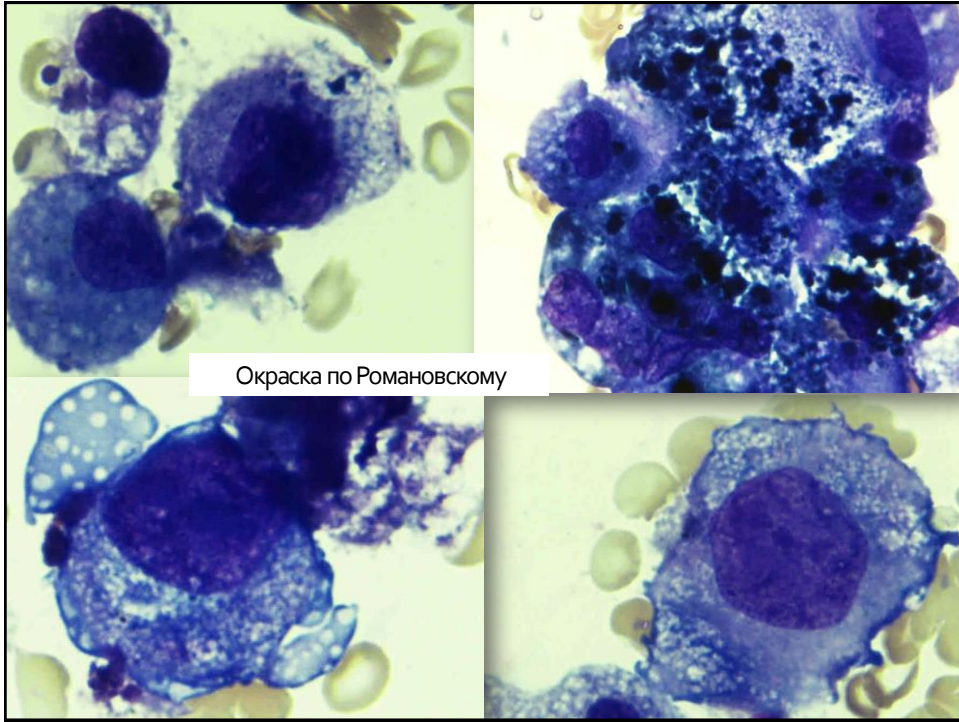
ИЦХ: меланома

! Почти у половины пациентов с увеальной меланомой на момент диагностики уже есть метастатические поражения

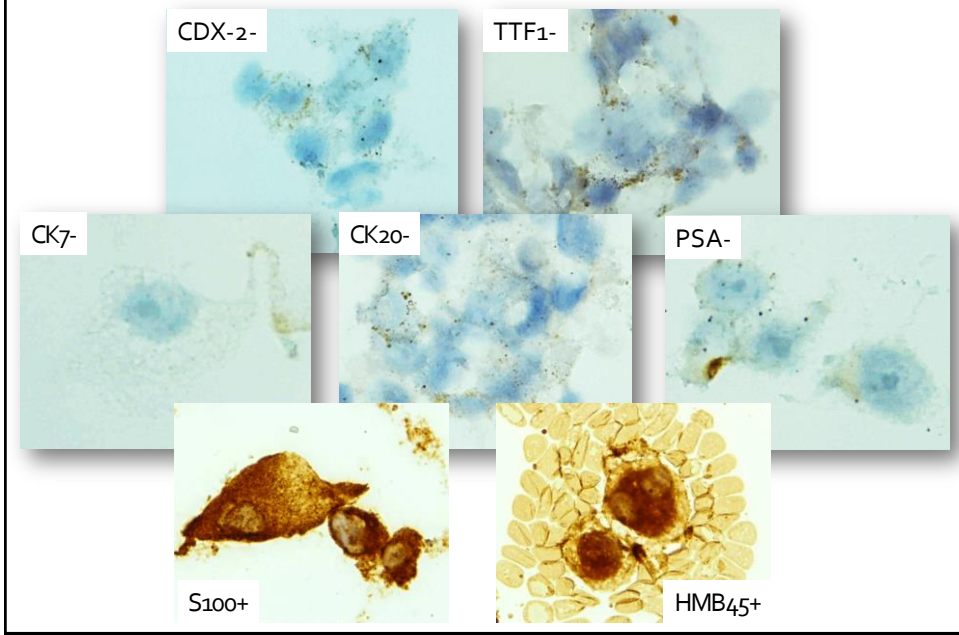
[Berus T., Halon A., Markiewicz A. et al. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma - A Comprehensive Review. Anticancer Res. 2017 Dec;37(12):6541-6549]

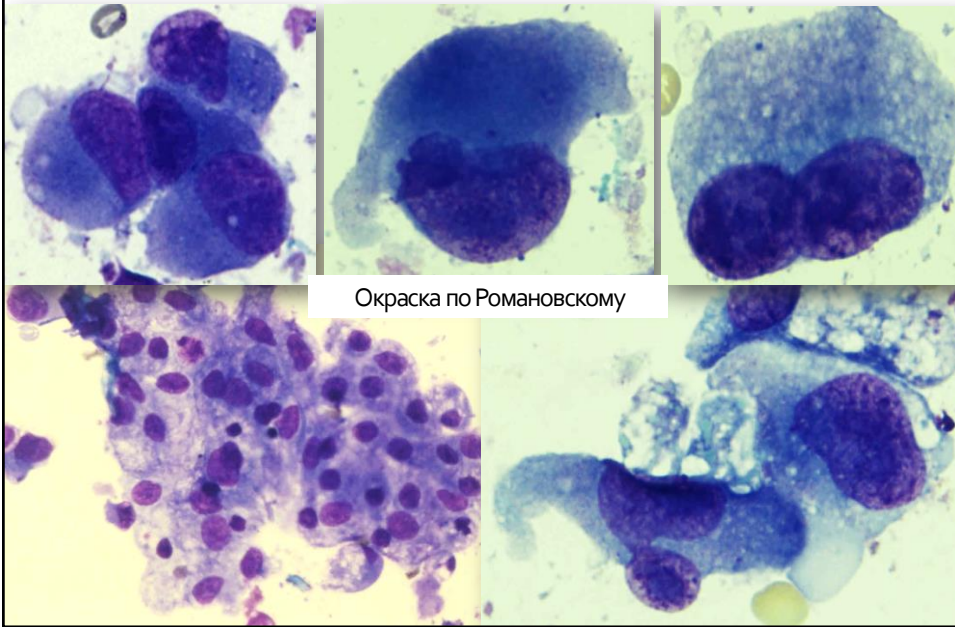
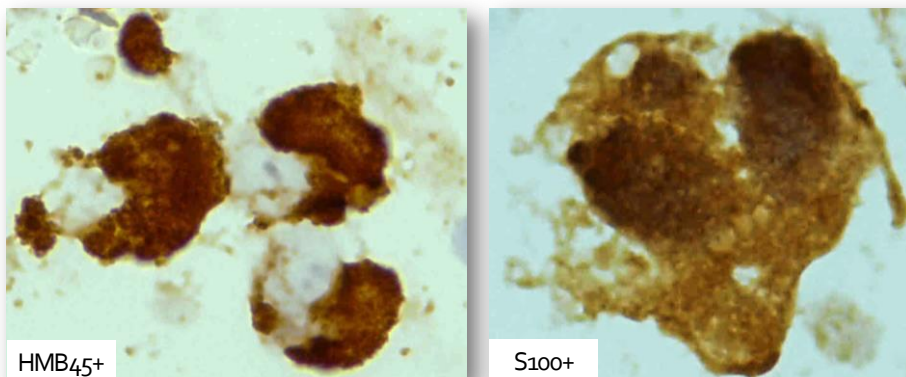
Клинический пример №2

- Муж, 69 лет
- Из анамнеза:
 - ацинарноклеточный рак предстательной железы
 - низкодифференцированный рак желудка
- Поступил в клинику без сознания, при обследовании выявлены:
 - солитарный очаг в правом легком $\approx 1.5 \text{ см } \varnothing$
 - множественные очаги в головном мозге
- **Цитологический материал:** ТИАБ узлового образования правого легкого

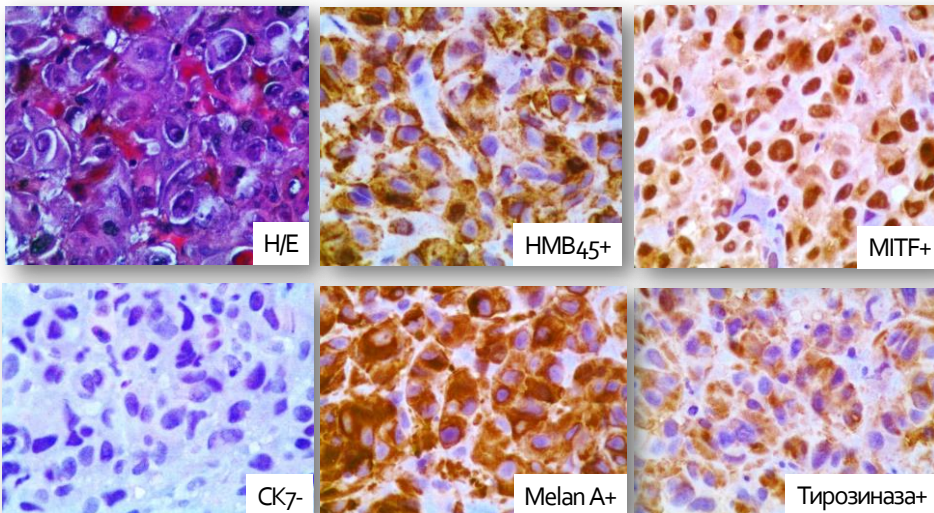


ИЦХ (легкое): меланома



Цитологический материал при ЭГДС (опухоль желудка)**ИЦХ (желудок): меланома**

Гистология (пересмотр) + ИГХ: меланома



Затем при тщательном осмотре пациента был обнаружен первичный очаг меланомы в левой подлопаточной области...

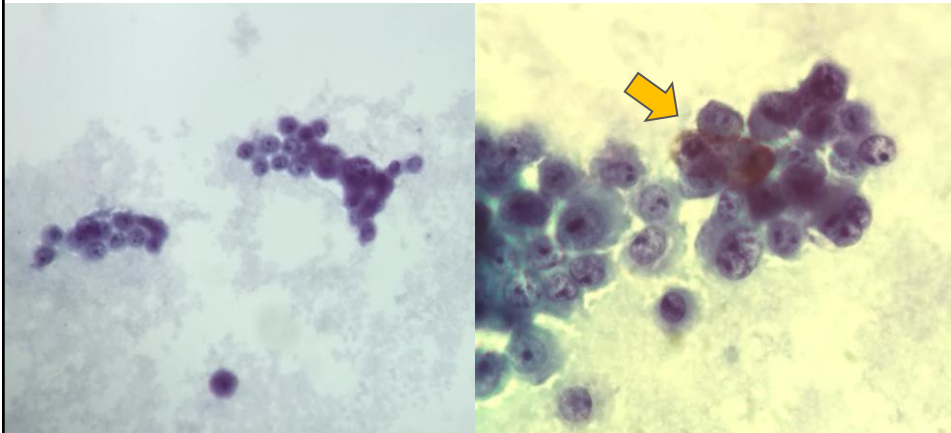
Клинический пример №3

- Жен., 37 лет
- Из анамнеза:
 - меланома грудной стенки, BRAF – позитивная
 - состояние после хирургического лечения в 2015 году, таргетная терапия с 2020 года
 - прогрессирование: мтс в легкие, плевру, внутригрудные лимфоузлы, левый надпочечник, печень, мягкие ткани, кости, головной мозг
- **Цитологический материал:** плевральный выпот (500 мл)

Меланома встречается примерно в 2% метастатических выпотов

[Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients Cancer. 1985; 56:905-909]

Цитологический материал (плевральная жидкость)

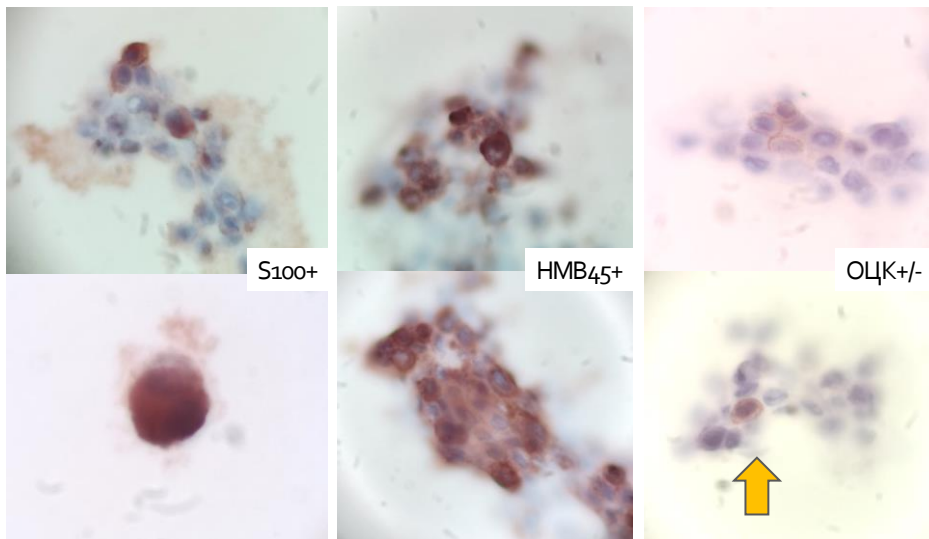


x400

Hologic ThinPrep, окраска по Папаниколау

x1000

ИЦХ (плевральная жидкость):



S100+

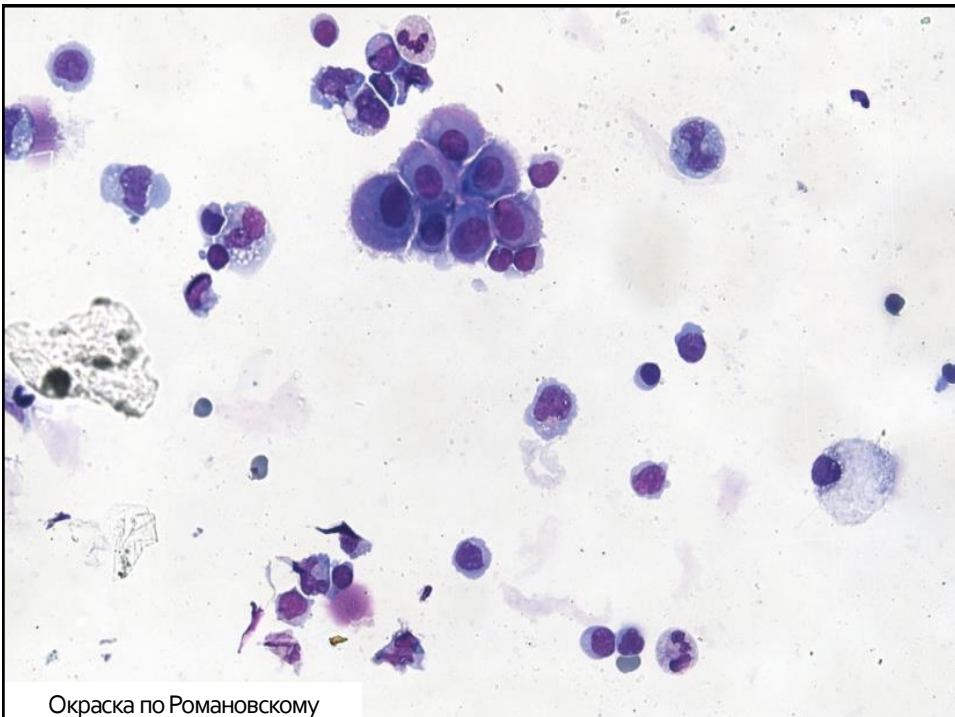
HMB45+

ОЦК+/-

[Chen N, Gong J, Chen X, Xu M, Huang Y, Wang L, Geng N, Zhou Q. Cytokeratin expression in malignant melanoma: potential application of in-situ hybridization analysis of mRNA. *Melanoma Res.* 2009 Apr;19(2):87-93. doi: 10.1097/CMR.0b013e3283252feb. PMID: 19190520]
 [Plaza JA, Suster D, Perez-Montiel D. Expression of immunohistochemical markers in primary and metastatic malignant melanoma: a comparative study in 70 patients using a tissue microarray technique. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2007 Dec;15(6):421-5. doi: 10.1097/PAI.0b013e32802e95d. PMID: 18091385].

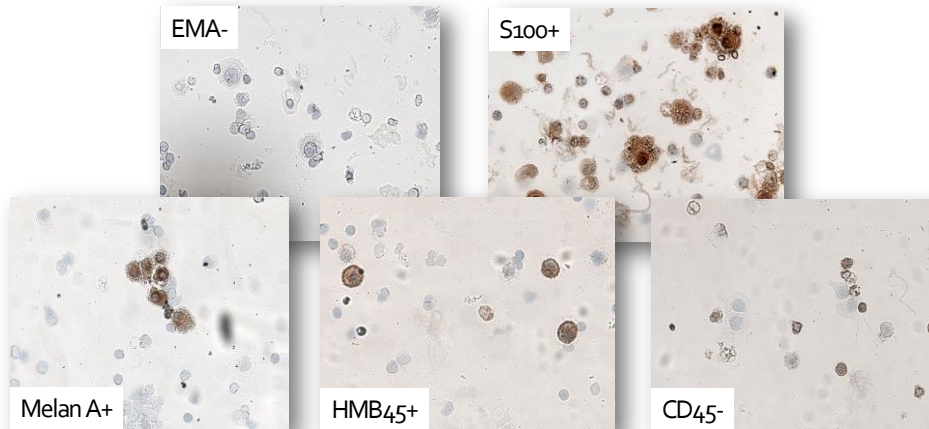
Клинический пример №4

- Жен., 36 лет
- Из анамнеза:
 - меланома левого предплечья
- Поступила в клинику с генерализованными судорожными припадками, при МРТ выявлены:
 - множественные очаги в головном мозге
- **Цитологический материал:** ликвор (4 мл)



Окраска по Романовскому

ИЦХ: меланома



- В спинномозговой жидкости меланома выявляется в 6-18% метастатических поражений
- По нашему собственному опыту – в 7,7% (N=39)

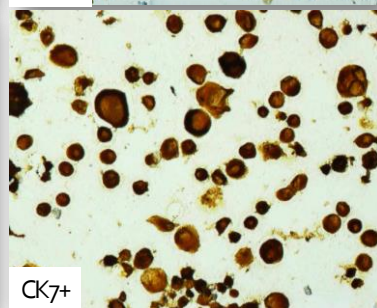
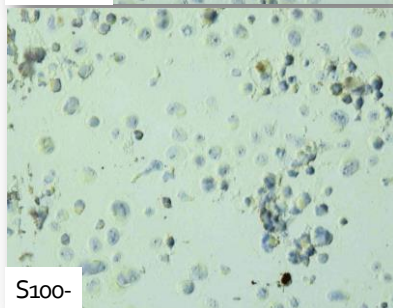
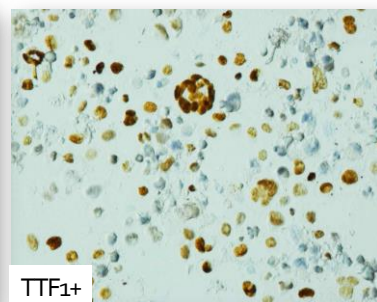
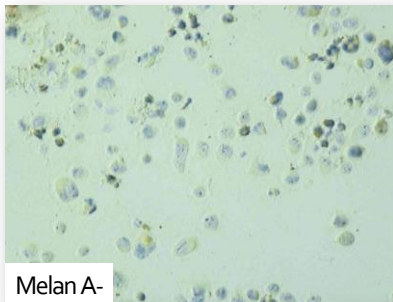
[Samadder N.J., Smith K.R., Hanson H., Pimentel R., Wong J., Boucher K., Akerley W., Gilcrease G., Ulrich C.M., Burt R.W., Curtin K. Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. JAMA Oncol. 2016 Mar; 2 (3): 340–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4265]
 [Manola J., Ibrahim J., Atkins M., Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic. J Clin Oncol. 2000 Nov 15;18 (22): 3782–93]

Клинический пример №5

- Муж, 49 лет
- Из анамнеза:
 - множественные метастатические поражения костей, лимфатических узлов, легких
 - плеврит, асцит
- Цитологический материал: ТИАБ надключичного лимфатического узла



ИЦХ: аденокарцинома легкого



Вывод:

- ИЦХ – необходимый уточняющий метод в диагностике первичной и метастатической меланомы, особенно при первично-множественных ЗНО и неизвестной локализации первичного очага



Благодарю за внимание!

