

МЕЛАНОМЫ С ВЕРЕТЕНОКЛЕТОЧНОЙ МОРФОЛОГИЕЙ: ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ

[В. А. Хейнштейн^{1,2}, К. В. Шелехова^{1,2}](#)

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
(г. Санкт-Петербург)

²ГБУЗ «Клинический научно-практический центр специализированных видов
медицинской помощи (онкологический)» (г. Санкт-Петербург)

Исследовано 58 меланом с веретеноклеточной морфологией. По результатам комплексного анализа установлено, что спектр их неоднороден и включает несколько разновидностей с различным биологическим поведением. Показано, что нодулярные и поверхностно-распространяющиеся веретеноклеточные меланомы имеют достоверно лучший прогноз ($p < 0,05$) по сравнению с другими меланомами веретеноклеточного спектра. Для комбинированных и поверхностно-распространяющихся вариантов характерно лимфогенное распространение опухоли, а десмопластические экземпляры склонны к развитию местных рецидивов.

Ключевые слова: веретеноклеточная меланома, безрецидивный период.

Хейнштейн Валерия Александровна — аспирант отдела морфологии опухолей ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова», врач-патологоанатом ГБУЗ «Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, e-mail: heinstein@mail.ru

Шелехова Ксения Владимировна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела морфологии опухолей ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова», заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург, e-mail: kshelekhova@mail.ru

Вступление. Меланома остается одной из основных проблем общественного здравоохранения во многих странах. В структуре онкологических заболеваний кожи меланома составляет около 13 %, причем в последние десятилетия регистрируется неуклонный рост заболеваемости во всем мире среди европеоидного населения [1].

Злокачественные меланоцитарные опухоли разнообразны по архитектуре, морфологии клеток и составу стромы. Особую группу представляют веретеночлеточные варианты опухоли, представляющие значительные трудности в диагностике. В литературе меланомы, состоящие из популяции веретеновидных клеток, обозначают термином «веретеночлеточная меланома» (ВМ) [2–4]. Однако четкое определение данного понятия и диагностические критерии отсутствуют, как следствие нет единого представления об эпидемиологических и клинических особенностях веретеночлеточных экземпляров меланомы, нюансах гистологического строения, а также влияния феномена веретеночлеточности на биологическое поведение и прогноз.

Целью настоящей работы явилось исследование клинико-морфологических особенностей, а также биологического поведения спектра ВМ.

Материал и методы. Были просмотрены меланомы и веретеночлеточные опухоли кожи архива НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова за 1982–2014 годы и Санкт-Петербургского клинического научно-практического (онкологического) центра за 2012–2014 годы. Среди них выявлено 58 случаев, отвечающих следующим критериям:

1. дермальная/эпидермо-дермальная пролиферация атипичных веретеновидных клеток (не менее 80 %);
2. доказательство меланоцитарной дифференцировки (наличие типичной интраэпидермальной меланоцитарной опухоли и/или иммуногистохимические маркеры меланоцитарного генеза).

Морфологический анализ проводился по микропрепаратам, окрашенным гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, по Вейгерту, ШИК-реактивом и импрегнированных серебром. В каждой опухоли были оценены силуэт, симметричность, гистологическая архитектура, наличие юнкционального компонента, изъязвление эпидермиса, наличие пигмента, уровень инвазии по Кларку, толщина по Бреслоу, размер клеток, ядер, особенности их формы, выраженность атипизма, митотическая активность, тип и выраженность коллагенизации стромы, ее качественный состав, наличие воспалительного инфильтрата, его качественный состав и внутриопухолевое распределение, наличие перинеуральной и васкулярной инвазии, а также сопутствующие изменения эпидермиса и дермы.

Иммуногистохимическое исследование выполнено на автостейнере Ventana BM XT с использованием следующих антител: S100 (Genemed, Poly, 1:200), MelanA (Genemed, A103, 1:100), Melanosome (Genemed, HMB45, 1:100), Melanoma associated antigen (Ventana, PNL2, RTU), Melanoma associated antigen (Ventana, KBA.62, RTU), SOX10 (Cell Marque, Poly, 1:50), SMA (Cell Marque, 1A4, 1:200), CyclinD1 (Cell Marque, SP4, RTU), EMA (Cell Marque, E29, 1:100), Claudin1 (BOX Spring, Poly, 1:100), MITF (Cell Marque, C5/D5, 1:300), Collagen IV (DCS Innovative Diagnostic System, CIV22, 1:100), BRAF (BOX Spring, VE1, 1:100), c-Kit (Genemed, CD117, 1:100), DOG1 (Ventana, SP31, RTU), Nestin (Cell Marque, 10C2, 1:100). Были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты пациентов для выяснения катамнеза.

Результаты и обсуждение. По данным клинико-морфологического и иммуногистохимического анализов и с учетом отдаленных результатов отобранные ВМ были разделены на 6 групп: нодулярные веретеночлеточные (НВМ), поверхностно-распространяющиеся веретеночлеточные (ПРВМ), комбинированные (КМ), саркоматоидные (СМ), смешанные десмопластические (СДМ) и чистые десмопластические меланомы (ЧДМ).

Первая группа представлена нодулярными веретеноклеточными меланомами, которые составили на нашем материале 32,8 % от всех ВМ. Средний возраст пациентов данной группы — $64,6 \pm 14,0$ лет, соотношение мужчин и женщин составило 1:1,7. В большинстве случаев (42 %) опухоль располагалась на нижних конечностях, реже на туловище (32 %), верхних конечностях (10,5 %) и в области головы и шеи (10,5 %). У одного пациента локализация опухоли была неизвестна. Клинически НВМ представляла собой узел или полиповидное пигментированное образование. Гистологически нодулярная меланома характеризовалась компактной узловой пролиферацией пухлых веретеновидных клеток, формирующих пучки и/или гнезда, разделенные слабо выраженным коллагеновыми волокнами, визуализирующимися при окраске по Массону, а также четким отграничением от дермы/гиподермы, отсутствием радиальной фазы роста либо минимальным вовлечением эпидермиса.

Вторая группа — поверхностно-распространяющиеся веретеноклеточные меланомы, составившие 17,2 %. Средний возраст данной группы составил $67,6 \pm 12,0$ лет, соотношение мужчин и женщин — 1:1,5. Опухоль располагалась на коже нижних конечностей (40 %), туловища (30 %) и лица (20 %). У одной пациентки (10 %) образование локализовалось в области вульвы. Макроскопически ПРВМ проявлялась пигментированным пятном и/или плоской бляшкой с четкими контурами. Гистологически ПРВМ характеризовались выраженной «радиальной» фазой роста, четкой границей с окружающими тканями, компактной пролиферацией пухлых веретеновидных клеток, формирующих пучки, разделенные слабо выраженным пучками коллагеновых волокон.

Группа комбинированных веретеноклеточных меланом составила 6,9 %. Все пациенты были женщинами, средний возраст которых составил $67,25 \pm 10,3$ года. Опухоль локализовалась на коже туловища (50 %), нижних конечностей (25 %), лица (25 %). Опухоли данной группы имели макроскопические признаки нодулярной либо поверхностно-распространяющейся меланомы. Ведущим диагностическим признаком всех образований данной группы явилась морфологическая неоднородность в пределах одной опухоли, выражающаяся в сочетании нодулярной либо поверхностно-распространяющейся меланомы с десмопластической формой, а также гетерогенность иммунофенотипа в пределах одной опухоли.

Четвертую разновидность представили саркоматоидные меланомы — 13,8 %. Средний возраст пациентов составил $69,4 \pm 22,0$ года, соотношение мужчин и женщин — 1:3. Макроскопически СМ представляла собой плоскую бляшку светло-серого или белесоватого цвета без четких контуров с окружающей кожей и подкожной клетчаткой, располагающуюся на коже нижних конечностей (50 %), лица (25 %) и туловища (12,5 %). У одного (12,5 %) пациента локализация опухоли была неизвестна. Общим морфологическим признаком всех опухолей явилась диффузно-компактная дермальная пучковая пролиферация веретеновидных опухолевых клеток с межпучковым типом коллагенизации, придававшая опухоли саркоматозный вид.

Смешанные десмопластические меланомы составили 22,4 %. Средний возраст пациентов — $66,0 \pm 14,7$ года, соотношение мужчин и женщин составило 3:1. СДМ располагались на коже туловища (30,8 %), лица (30,8 %), нижних конечностей (15,35 %). У одного пациента (7,7 %) опухоль локализовалась в анальной области, у двух больных локализация была неизвестна. Макроскопически опухоль проявлялась в виде беспигментного уплотнения кожи или плоской бляшки без четких границ с окружающими тканями. Отличительной чертой данной группы явилась морфологическая неоднородность в пределах одной опухоли в виде участков классической десмопластической меланомы,

сочетающихся с фокусами эпителиоидного или саркоматоидного строения.

Шестая группа — чистые десмопластические меланомы, составившие 6,9 %. Средний возраст пациентов данной группы составил $67,25 \pm 11,00$ лет. Соотношение мужчин и женщин — 1:3. Опухоль локализовалась на коже туловища (25 %), верхних конечностей (25 %). У одной пациентки (25 %) опухоль располагалась в области влагища. У одного больного локализация опухоли была неизвестна. Макроскопически ЧДМ представляла собой беспигментное уплотнение кожи, напоминающее рубец. Все образования данной группы характеризовались наличием малоклеточной популяции тонких веретеновидных клеток, диффузно инфильтрирующих дерму, с межклеточным типом коллагенизации, составляющая 90 % и более, отчетливо визуализируемым при окраске по Массону.

Нейротропизм — частый признак, сочетающийся с веретеновидностью клеток меланомы и являющийся проявлением одного из путей распространения опухоли [5, 6]. В нашем исследовании периневаляная инвазия наблюдалась во всех выделенных группах.

Таблица 1

Периневаляная инвазия в меланоме веретенноклеточного спектра

Группа	Периневаляная инвазия, количество случаев	
	абс.	%
НВМ	1	5
ПРВМ	3	30
КМ	4	100
СМ	3	37,5
СДМ	9	69
ЧДМ	4	100

Примечание: НВМ — нодулярная веретенноклеточная меланома, ПРВМ — поверхностно распространяющаяся веретенноклеточная меланома, КМ — комбинированная меланома, СМ — саркоматоидная меланома, СДМ — смешанная десмопластическая меланома, ЧДМ — чистая десмопластическая меланома

Все опухоли исследуемого спектра экспрессировали S100, SOX10, KBA.62 и Nestin, что совпадает с данными других авторов [7–11]. Наблюдалась выраженная и диффузная экспрессия HMB45, Melan A и PNL2 в группах нодулярной и поверхностно-распространяющейся меланомы, в саркоматодном и смешанном десмопластическом типах выявлялись лишь отдельные окрашенные клетки, а опухолевые клетки группы чистой десмопластической меланомы были негативны к этим маркерам [9–11]. Экспрессия SMA наблюдалась только в саркоматоидном и десмопластических подвариантах [7]. Интересным феноменом явилась внутриопухолевая неоднородность иммунофенотипа всех исследованных случаев комбинированной меланомы, проявившаяся наличием участков с отчетливой меланоцитарной дифференцировкой, экспрессирующих PNL2, HMB45 и Melan A, и фокусами, экспрессирующими лишь общие маркеры клеток-предшественников нервного гребня, такие как S100, SOX10 и Nestin.

Сравнительный анализ прогноза меланом веретенноклеточного спектра представлен в табл. 2. У 20 % пациентов с НВМ после иссечения первичной опухоли было диагностировано прогрессирование заболевания в виде местного рецидива, метастазов в лимфатические узлы и отдаленного метастаза в желудок. Медиана безрецидивного

периода составила 18 месяцев.

Для комбинированных и поверхностно-распространяющихся вариантов, по нашим данным, более характерно лимфогенное распространение опухоли ($p < 0,05$). У 20 % пациентов ПРВМ были выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах, медиана безрецидивного периода составила 30 месяцев. В группе комбинированных меланом метастазы диагностированы в 50 % случаях, медиана безрецидивного периода — 16,5 месяцев.

Десмопластические варианты как смешанные, так и чистые, характеризовались диффузно-инфильтративным ростом и выраженной периневральной инвазией, что отражалось в раннем прогрессировании опухоли в виде местных рецидивов. У 75 % пациентов СДМ были выявлены местные рецидивы опухоли, а медиана безрецидивного периода составила 11 месяцев. В нашем исследовании у 100 % пациентов ЧДМ были выявлены местные рецидивы опухоли, что связано, вероятно, с малым объемом выборки. Медиана безрецидивного периода — 9 месяцев. В некоторых работах высказывается предположение, что поведение десмопластических меланом ближе к саркомам с гематогенным, а не лимфогенным распространением, и как результат, не включают лимфодиссекцию в стандартный протокол лечения больных [12, 13].

Саркоматоидная группа занимает промежуточное прогностическое значение и характеризуется как развитием местных рецидивов, так и лимфогенным распространением. У 75 % пациентов было диагностировано прогрессирование заболевания в виде метастазов в регионарных лимфатических узлах (25 %) и местного рецидива (50 %). Медиана безрецидивного периода в данной группе составила 17 месяцев.

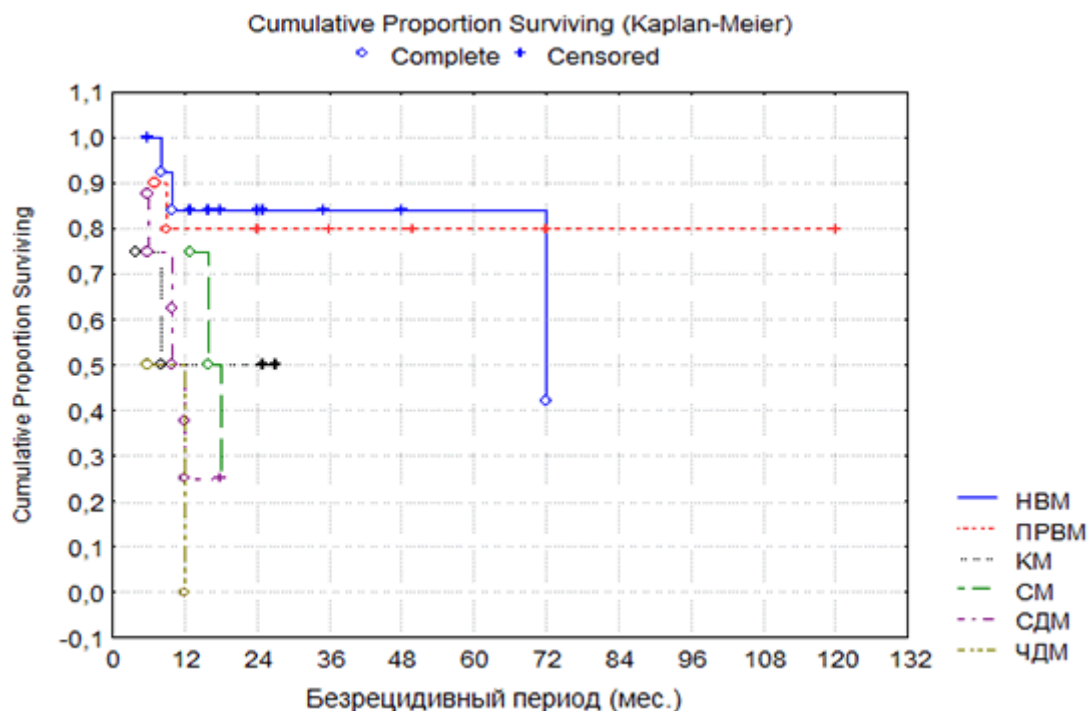
Таблица 2

Сравнительный анализ прогноза меланом веретеноклеточного спектра ($p < 0,05$)

Группа	Количество пациентов с прогрессированием заболевания (%)	Медиана безрецидивного периода (мес.)
НВМ	20	18
ПРВМ	20	30
КМ	50	16,5
СМ	75	17
СДМ	75	11
ЧДМ	100	9

Примечание: НВМ — нодулярная веретеноклеточная меланома, ПРВМ — поверхностно распространяющаяся веретеноклеточная меланома, КМ — комбинированная меланома, СМ — саркоматоидная меланома, СДМ — смешанная десмопластическая меланома, ЧДМ — чистая десмопластическая меланома

Самая высокая медиана безрецидивного периода, по результатам проведенного исследования, выявлена в группе ПРВМ и составила 30 месяцев, наименьшая — наблюдалась в группе ЧДМ — 9 месяцев. На рисунке продемонстрировано, что группы НВМ и ПРВМ имеют достоверно лучший прогноз ($p < 0,05$) с более длительным безрецидивным периодом по сравнению с другими меланомами веретеноклеточного спектра.



Анализ безрецидивного периода меланом веретенноклеточного спектра

Заключение. По результатам анализа ВМ показано, что спектр их неоднороден и включает несколько разновидностей с различной морфологией и биологическим поведением. Выявленные особенности биологического поведения разновидностей ВМ могут быть использованы в практической онкологии для оптимизации лечебной тактики.

Список литературы

1. Visual screening for malignant melanoma : a cost-effectiveness analysis / E. Losina [et al.] // Archives of Dermatology. — 2007. — Vol. 143, N 1. — P. 21-28.
2. Massi G. Histological diagnosis of nevi and melanoma / G. Massi, P. E. LeBoit. — Springer Science & Business Media, 2013.
3. Weedon D. Lentiginos, nevi and melanomas / D. Weedon // Skin pathology. — 2002. — Vol. 2. — P. 812.
4. Barnhill R. L. Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma / R. L. Barnhill, M. Piepkorn, K. J. Busam. — Springer Science & Business Media, 2014.
5. Desmoplasia and neurotropism. Prognostic variables in patients with stage I melanoma / S. C. Baer [et al.] // Cancer. — 1995. — Vol. 76, N 11. — P. 2242-2247.
6. Hamza S. Prognostic parameters of malignant melanoma / S. Hamza // Diagnostic Histopathology. — 2010. — Vol. 16, N 7. — P. 330-336.
7. KBA62 and PNL2 : two newer melanoma markers —Immunohistochemical analysis of 1563 tumors Including metastatic, desmoplastic, and mucosal Melanomas and their mimics / P. Aung Phyu [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2012. — Vol. 36, N 2. — P. 265.
8. SOX10 Expression in Malignant Melanoma, Carcinoma, and Normal Tissues / A. Mohamed [et al.] // Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. — 2013. — Vol. 21, N 6. — P. 506-510.
9. Longacre T. A. Desmoplastic and spindle-cell malignant melanoma : an immunohistochemical study / T. A. Longacre, B. M. Egbert, R. V. Rouse // The American journal of surgical pathology. — 1996. — Vol. 20, N 12. — P. 1489-1500.
10. Prieto V. G. Use of immunohistochemistry in melanocytic lesions / V. G. Prieto, C. R. Shea

- // Journal of cutaneous pathology. — 2008. — Vol. 35, N s2. — P. 1-10.
11. Ordóñez N. G. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma : a review and update / N. G. Ordóñez // Human pathology. — 2014. — Vol. 45, N 2. — P. 191-205.
 12. Scolyer R. A. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care / R. A. Scolyer, G. V. Long, J. F. Thompson // Molecular oncology. — 2011. — Vol. 5, N 2. — P. 124-136.
 13. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma : a study of 252 patients / R. Murali [et al.] // Cancer. — 2010. — Vol. 116, N 17. — P. 4130-4138.

MELANOMAS WITH SPINDLE-CELL MORPHOLOGY: FEATURES OF MORPHOLOGY AND BIOLOGICAL BEHAVIOUR

[*V. A. Heinstain^{1,2}, K. V. Shelekhova^{1,2}*](#)

¹FSBE «Scientific and research institute of oncology n. a. name N. N. Petrov» (St. Petersburg)

²SBHE «Clinical scientific and practical center of specialized types of medical care (oncologic)»
(St. Petersburg)

58 melanomas with spindle-cell morphology are investigated. According to results of the complex analysis it is established that their range is non-uniform and includes some options with various biological behavior. It is shown that nodular and superficial extending spindle-cell melanomas have authentically best forecast ($p < 0,05$) in comparison with other melanomas of spindle-cell range. Lymphogenous tumor spread is typical for combined and superficial extending options and desmoplastic copies are inclined to development of local recurrence.

Keywords: spindle-cell melanoma, recurrence-free period.

About authors:

Heinstain Valeria Aleksandrovna — post-graduate student of tumors morphology department at FSBE «Scientific and research institute of oncology n. a. name N. N. Petrov», pathologist at SBHE «Clinical scientific and practical center of specialized types of medical care (oncologic)», e-mail: heinstein@mail.ru

Shelekhova Ksenia Vladimirovna — doctor of medical science, senior research associate of tumors morphology department at FSBE «Scientific and research institute of oncology n. a. name N. N. Petrov», head of pathoanatomical unit at SBHE «Clinical scientific and practical center of specialized types of medical care (oncologic)», e-mail: kshelekhova@mail.ru

List of the Literature:

1. Visual screening for malignant melanoma : a cost-effectiveness analysis / E. Losina [et al.] // Archives of Dermatology. — 2007. — Vol. 143, N 1. — P. 21-28.
2. Massi G. Histological diagnosis of nevi and melanoma / G. Massi, P. E. LeBoit. — Springer Science & Business Media, 2013.
3. Weedon D. Lentiginous, nevi and melanomas / D. Weedon // Skin pathology. — 2002. — Vol. 2. — P. 812.
4. Barnhill R. L. Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma / R. L. Barnhill, M. Piepkorn, K. J. Busam. — Springer Science & Business Media, 2014.
5. Desmoplasia and neurotropism. Prognostic variables in patients with stage I melanoma / S. C. Baer [et al.] // Cancer. — 1995. — Vol. 76, N 11. — P. 2242-2247.
6. Hamza S. Prognostic parameters of malignant melanoma / S. Hamza // Diagnostic Histopathology. — 2010. — Vol. 16, N 7. — P. 330-336.

7. KBA62 and PNL2 : two newer melanoma markers —Immunohistochemical analysis of 1563 tumors Including metastatic, desmoplastic, and mucosal Melanomas and their mimics / P. Aung Phyu [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2012. — Vol. 36, N 2. — P. 265.
8. SOX10 Expression in Malignant Melanoma, Carcinoma, and Normal Tissues / A. Mohamed [et al.] // Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. — 2013. — Vol. 21, N 6. — P. 506-510.
9. Longacre T. A. Desmoplastic and spindle-cell malignant melanoma : an immunohistochemical study / T. A. Longacre, B. M. Egbert, R. V. Rouse // The American journal of surgical pathology. — 1996. — Vol. 20, N 12. — P. 1489-1500.
10. Prieto V. G. Use of immunohistochemistry in melanocytic lesions / V. G. Prieto, C. R. Shea // Journal of cutaneous pathology. — 2008. — Vol. 35, N s2. — P. 1-10.
11. Ordóñez N. G. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma : a review and update / N. G. Ordóñez // Human pathology. — 2014. — Vol. 45, N 2. — P. 191-205.
12. Scolyer R. A. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care / R. A. Scolyer, G. V. Long, J. F. Thompson // Molecular oncology. — 2011. — Vol. 5, N 2. — P. 124-136.
13. Prognostic factors in cutaneous desmoplastic melanoma : a study of 252 patients / R. Murali [et al.] // Cancer. — 2010. — Vol. 116, N 17. — P. 4130-4138.