# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРМИНОЛОГИИ, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ В ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

**В.В. Мордовцева[1, 2], Ю.Ю. Сергеев[3], Н.А. Горбань[4]**

*[1]Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;*
*[2]ООО «Лаборатория Гемотест»; Россия, 107045 Москва, Рождественский бульвар, 21, стр. 2;*
*[3]Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи; Россия, 121309 Москва, ул. Барклая, 13, стр. 1;*
*[4]ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, Госпитальная площадь, 3*

***Контакты:** Вероника Владимировна Мордовцева gveesha@mail.ru*

*Диагностика меланоцитарных новообразований является одним из самых сложных разделов патоморфологии. Это объясняется видовым разнообразием меланоцитарных невусов и меланомы кожи, отдельными неопределенными диагностическими критериями, а также неодинаковой степенью выраженности этих признаков в разных образованиях. Расхождения мнений и низкая воспроизводимость отдельных диагнозов представляют сегодня реальную проблему. Однако есть особый тип диагностических ошибок, связанный с неверной трактовкой и практическим применением основополагающей терминологии. Разбору наиболее часто встречающихся ошибок данного типа посвящена статья.*

***Ключевые слова:** меланома, дисплазия, лентиго, лентигинозная гиперплазия, уровни инвазии, фазы роста*

***Для цитирования:** Мордовцева В.В., Сергеев Ю.Ю., Горбань Н.А. Актуальные проблемы терминологии, используемой в гистологической диагностике меланоцитарных новообразований кожи. Онкопатология 2018;1(1):18–23.*

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-1-18-23

## Actual problems of the terminology used in histological diagnostics of melanocytic skin neoplasms

***V.V. Mordovtseva[1, 2], Yu.Yu. Sergeev[3], N.A. Gorban'[4]***

*[1]Institute for Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;*
*[2]Laboratory Gemotest LLC; Build. 2, 21 Rozhdestvensky Boulevard, Moscow 107045, Russia;*
*[3]Society of Dermoscopy and Optical Skin Diagnostics; Build. 1, 13 Barklaya Str., Moscow 121309, Russia;*
*[4]N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defence of Russia; 3 Gospital'naya Square, Moscow 105229, Russia*

*Diagnosis of melanocytic neoplasms is one of the most challenging problems in pathomorphology. This can be explained by a significant diversity of melanocytic nevi and skin melanoma, unclear diagnostic criteria, and varying severity of signs in different neoplasms. A discrepant expert opinion and low reproducibility of certain diagnoses pose a significant problem. However, there is a particular type of diagnostic errors associated with misinterpretation and incorrect practical application of fundamental terms. The article is devoted to the analysis of the most common errors of this type.*

***Key words:** melanoma, dysplasia, lentigo, lentiginous hyperplasia, levels of invasion, phases of tumour growth*

***For citation:** Mordovtseva V.V., Sergeev Yu.Yu., Gorban' N.A. Actual problems of the terminology used in histological diagnostics of melanocytic skin neoplasms. Onkopatologiya = Oncopathology 2018;1(1):18–23.*

Терминология в медицине – отправная точка для создания любой системы классификации, в идеале основанной на четких и воспроизводимых диагностических критериях. Именно четкость определений может помочь свести к минимуму субъективность трактовки общепринятых понятий (концепций).

Очевидно, что терминология важна как для унифицированного подхода к диагностике меланоцитарных новообразований кожи, так и для достоверности эпидемиологических сведений о них.

Ошибки в диагностике меланоцитарных новообразований, связанные с принципиально неверной трактовкой основополагающих понятий, представляют собой особую разновидность ошибок, искусственно раздвигающих так называемую серую зону, и без того занимающую довольно большое место в данном диагностическом спектре. Наиболее распространенными среди патоморфологов ошибками из этой группы являются употребление в качестве диагноза заведомо неверного термина «лентигинозная меланоцитарная дисплазия» и смешение понятий клинико-морфологического типа меланомы кожи и уровня инвазии. Разбору этих 2 типичных ошибок и посвящена данная статья.

Задача опровержения устоявшихся ложных представлений чрезвычайно сложна, но это лишь подчеркивает ее важность и актуальность. Следует признать, что погрешности в переводе с английского языка оригинальных текстов занимают не последнее место среди причин распространенности таких представлений. Поэтому необходимо восстановить справедливость и дать мировоззрениям классиков медицины новую жизнь без искаженных понятий.

Термин «дисплазия» по отношению к меланоцитарным образованиям несет несколько иную смысловую нагрузку, нежели для плоскоклеточных или железистых интраэпителиальных процессов. Основоположник современных взглядов на опухолевую прогрессию в меланоцитарных образованиях американский профессор У.Г. Кларк описал вместе с соавторами диспластический невус (невус Кларка), который имеет свою клинико-морфологическую картину [1–4]. Термин «дисплазия» используется только в концепции невуса Кларка и подразумевает цитологическую атипию невусных клеток внутриэпидермального компонента. Следует отметить, что описание диспластических невусов было изначально дано в контексте наследственного синдрома множественных атипичных невусов с высокой частотой семейной меланомы (B-K mole syndrome, FAMMM-синдром, синдром диспластических невусов) [5].

С тех пор было показано, что меланома значительно чаще развивается *de novo* на непораженной коже [6]. Данные литературы и практический опыт в большинстве случаев опровергают факт злокачественной трансформации меланоцитарных невусов. По результатам гистологического исследования 990 случаев поверхностно-распространяющейся меланомы кожи только 254 (25,7 %) опухоли развились на фоне существовавшего ранее меланоцитарного невуса, а из 111 случаев узловой меланомы – 3 (2,7 %) [7]. Согласно другим источникам развитие меланомы кожи на фоне невуса встречается в 8,0–21,6 % случаев, причем большинство авторов выделяют мелкие врожденные меланоцитарные невусы как основные фоновые образования для развития меланомы [8–10]. Исключение составляет вышеупомянутый семейный синдром диспластических невусов, при котором частота развития меланомы на фоне невуса может достигать 54,2 % [11], однако такие пациенты встречаются в клинической практике крайне редко. Часто описываемые в литературе «вероятные» и «достоверные» клинические признаки трансформации доброкачественных меланоцитарных образований в меланому (постепенное изменение формы, размера, консистенции образования и др.) являются, на наш взгляд, естественным развитием меланомы. Можно предположить, что в большинстве случаев описываемый пациентами факт «перерождения родинки» является ничем иным, как переходом опухоли из стадии горизонтального роста в стадию вертикального [12]. Поэтому можно с уверенностью утверждать, что спорадический диспластический невус не является облигатным предшественником меланомы. В тех случаях, когда малигнизация имеет место, она происходит отнюдь не «фокусами» на фоне дисплазии, а на 1 участке, чаще латеральном, и имеет вполне определенный фенотип, обычно поверхностно-распространяющейся меланомы (рис. 1).

Ссылаясь на работы У.Г. Кларка [2, 13, 14], процесс развития неоплазии можно представить следующим образом. Изначально происходит локальная пролиферация клеток, фенотипически сходных с клетками ткани, в которых развивается процесс (1-й этап). С течением времени в этой зоне появляются клетки, которые отличаются от изначальных клеток. Они пролиферируют и либо локально замещают свойственный ткани тип клеток, либо смешиваются с последними в различных пропорциях. Клеточный состав таких образований может быть достаточно гетерогенным (2-й этап). Наконец, на 3-м этапе, обычно при общей

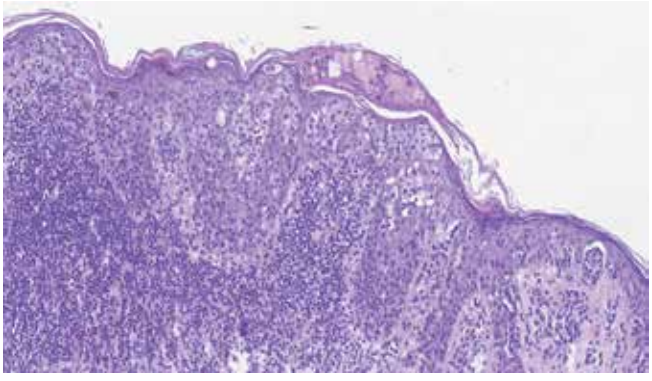


**Рис. 1.** *Поверхностно-распространяющаяся меланома на фоне невуса-предшественника (правый угол). Четкие различия в лимфоцитарной инфильтрации стромы в зоне меланомы и ее отсутствие в зоне невуса*

**Fig. 1.** *Superficial spreading melanoma on the background of a precursor nevus (right corner). Stromal lymphocytic infiltration is clearly seen in the area of melanoma, whereas in the area of the nevus it is absent*

незначительной гетерогенности клеточной популяции, доминируют клетки, отличные от родоначальных, могут появляться признаки атипии отдельных клеток. Все 3 этапа совершаются в пределах одного тканевого компартмента – источника неопластического процесса, и таким образом образования остаются *in situ* и не способны метастазировать. В ряде случаев неопластический процесс может сразу начаться с этапа, описываемого как 3-й. Логично предположить определенную вариабельность проявлений между новообразованиями различных классов, а также между отдельными опухолями одного класса. Меланоцитарные новообразования, соответствующие по характеристикам 2-му и 3-му этапам, составляют так называемую биологическую серую зону, в которую входят как абсолютно доброкачественные пролиферации, так и образования с более серьезным потенциалом.

Следующий за 3-м этап – этап генерации особого клона клеток, способных к проникновению в другие ткани и органы и к преимущественному выживанию в них, т.е. возникновение злокачественной опухоли. Несмотря на то что 2-й этап предшествует 3-му, именно присущая опухоли на этом этапе гетерогенность клеток и возможность атипии части из них делают их особенно трудными для интерпретации и классификации [15].

Дисплазия применительно к меланоцитарным новообразованиям кожи не может быть самостоятельным диагнозом. Цитологическая атипия, которую обычно подразумевают под словом «дисплазия», в самых обычных ситуациях имеет место в диспластическом невусе (следует отметить, что веретеноклеточные невусы имеют свои атипичные варианты – атипичный невус Рида, атипичный невус Спитц, атипичный клеточный голубой невус) и злокачественной меланоме. Но в диспластических невусах Кларка, как неоднократно подчеркивал автор, атипия/дисплазия является фокальной, случайной и определяется лишь в части внутриэпидермальных клеток невуса (random atypia), в то время как в меланоме все клетки являются атипичными, эта атипия носит универсальный характер (monotonous atypia) [2, 3, 13].

Не менее известный американский ученый А.Б. Акерман считал, что в невусах Кларка, имеющих особую гистологическую картину, вообще нет дисплазии и, соответственно, термин «диспластический невус» следует упразднить [16]. А.Б. Акерман ранее писал о сходной терминологической проблеме: «То, что описывалось как атипичная меланоцитарная гиперплазия, было вовсе не гиперплазией, а неоплазией, в большинстве случаев – меланомой *in situ*. Более того, не так называемая гиперплазия расценивалась патоморфологом как атипичная, но сами меланоциты. Что касается дисплазии (неважно, каким словом заменяет морфолог этот термин), результат получается такой же, как в случае с атипичной меланоцитарной гиперплазией: уход от специфического диагноза, а именно меланомы *in situ* в большинстве случаев и разновидности пограничного невуса – в других» [17].

Исходя из вышеизложенного, становится понятно, что употребление термина «дисплазия» в качестве диагноза предполагает универсальный характер морфологических изменений, а это невусу Кларка никак не соответствует. Универсальная дисплазия – это меланома.

Однако термин, который критиковал А.Б. Акерман, сам по себе не столь ошибочный, просто им заменяли (и, возможно, до сих пор заменяют) диагноз невуса или меланомы. Но в нем нет ни слова о лентигинозной дисплазии. Да это и невозможно в принципе, ведь «лентигинозный» означает «сходный с лентиго», «такой, как в лентиго», но в лентиго нет дисплазии, а есть гиперплазия, причем как меланоцитов, так и кератиноцитов. Эпидермальные выросты удлиняются, чтобы вместить аномально большое число меланоцитов, их становится больше на единицу площади, отсюда термин «лентигинозная гиперплазия». Меланоциты в лентиго располагаются в базальном слое, их число увеличено по сравнению с нормой, но они никогда не сливаются в гнезда (гнездо – уже признак невуса). Это обычно сопровождается гиперпигментацией базального слоя (рис. 2). Если в невусах (пограничных или смешанных) помимо гнезд увеличено число отдельных меланоцитов в базальном слое и есть реактивная гиперплазия эпидермиса (как в лентиго), такие невусы называются лентигинозными. Лентигинозными могут быть как обычные приобретенные (редко), так и диспластические невусы (часто).

Описан лентигинозный процесс в эпидермисе над десмопластической и нейротропной меланомой, включающий гиперплазию эпидермиса и пролиферацию меланоцитов в базальном слое (с признаками цитологической атипии или без нее), который нельзя рассматривать как горизонтальную фазу роста [18],

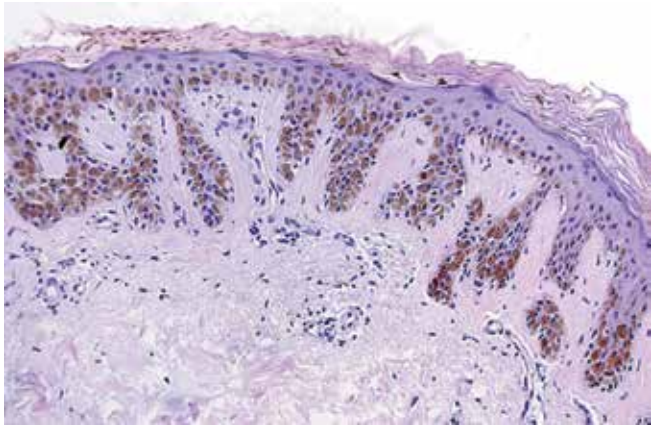


**Рис. 2.** *Лентиго*
**Fig. 2.** *Lentigo*

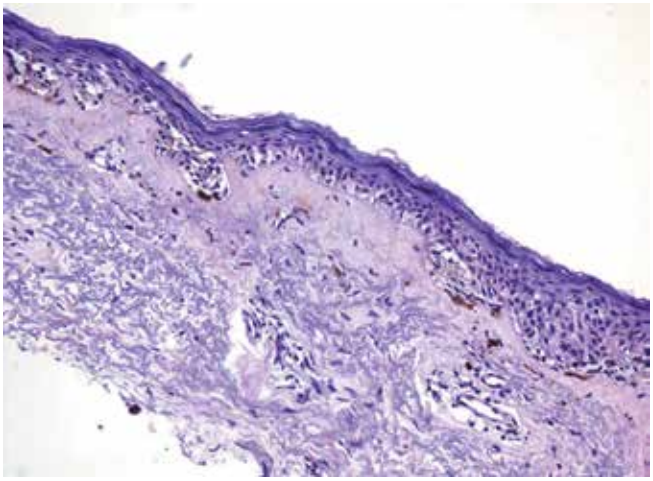


**Рис. 3.** *Злокачественное лентиго (лентиго-меланома in situ)*
**Fig. 3.** *Lentigo maligna (lentigo melanoma in situ)*

что совпадает с нашими личными наблюдениями. В классической лентиго-меланоме (lentigo maligna melanoma) атипичные меланоциты располагаются обычно в базальном слое без педжетоидного роста в вышележащие слои. Гиперплазии эпидермиса при этой форме меланомы нет, напротив, характерна его атрофия на фоне солнечного эластоза (рис. 3), а неопластические меланоциты хотя и располагаются в основном поодиночке («как в лентиго»), особенно в эпителии волосяных фолликулов, но являются универсально атипичными и сливаются в характерные гнезда-щели [19]. Название этого типа меланомы скорее историческое, основанное на клинических наблюдениях развития данного типа меланомы на фоне длительно существующего пигментного пятна (злокачественное лентиго, предраковый меланоз Дюбрейля). В настоящее время общепринято считать злокачественное лентиго меланомой *in situ*.

Теперь о смешении форм меланомы и уровней инвазии. Уровней инвазии меланомы по Кларку всего 5 [20]:

- меланома *in situ* (внутриэпидермальный рост);
- микроинвазивная меланома (отдельные клетки проникают из эпидермиса в сосочковый слой дермы, располагаются субэпидермально под базальной мембраной);
- инвазия в сосочковый слой дермы до сетчатого слоя (начало вертикальной фазы роста, туморогенная фаза);
- инвазия в сетчатый слой дермы;
- инвазия в подкожную клетчатку.

Еще одна распространенная ошибка в заключениях – это 1-й уровень инвазии с началом 2-го или 2-й с началом 3-го. Уровень инвазии меланомы может быть только один. В сомнительных для морфолога ситуациях иммуногистохимическое исследование может помочь только с уточнением наличия микроинвазии (2-й уровень по Кларку), но в остальных случаях оно проблему не решит.

Первый и 2-й уровни инвазии меланомы составляют горизонтальную фазу роста. Эта фаза выявляется не во всех меланомах, некоторые разновидности (узловая меланома) начинают развиваться сразу с вертикальной фазы – с 3-го уровня инвазии, т. е. изначально обладают метастатическим потенциалом. Существуют некоторые очень удачные классификации меланомы, основанные на наличии или отсутствии горизонтальной фазы роста. Например, классификация D. Elder и G. Murphy (1991) [21]:

- меланома с фазой горизонтального роста:
  - поверхностно-распространяющаяся меланома;
  - лентиго-меланома;
  - акральная лентигинозная меланома и меланома слизистых оболочек;
- меланома без фазы горизонтального роста:
  - узловая меланома;
  - десмопластическая и нейротропная меланома;
  - меланома с минимальной степенью злокачественности (minimal deviation melanoma); сюда относят также невоидные и спитцоидные меланомы, галомеланомы и др.;
  - злокачественный голубой невус;
  - неклассифицируемая фаза вертикального роста.

Поверхностно-распространяющаяся и узловая меланома – принципиально разные клинико-морфологические типы и потому не могут присутствовать одновременно в одной опухоли [22]. Возникновение узла в поверхностно-распространяющейся меланоме происходит закономерно при прогрессии опухоли, а сам узел представляет собой вертикальную фазу роста, а не комбинацию узловой меланомы и поверхностно-распространяющейся. Таким же образом при наличии узла, представляющего вертикальную фазу роста, внутриэпидермальный компонент следует рассматривать как горизонтальную фазу роста, а не меланому *in situ,* так как это единый опухолевый процесс (рис. 4). Меланома *in situ* подразумевает исключительно горизонтальную фазу роста и 1-й уровень инвазии.

Иногда для глубоко инвазивных опухолей с массивным изъязвлением не удается достоверно классифицировать клинико-морфологический тип. Эта ситуация не отражается на прогнозе выживаемости и тактике лечения, так как основными факторами, важными для клиницистов, являются уровень инвазии и толщина по Бреслоу. Современная клиническая классификация также учитывает дополнительные гистологические показатели (митотический индекс, наличие изъязвления и/или регресса, лимфоцитарную инфильтрацию опухоли), но они являются в большей степени уточняющими, а не определяющими.

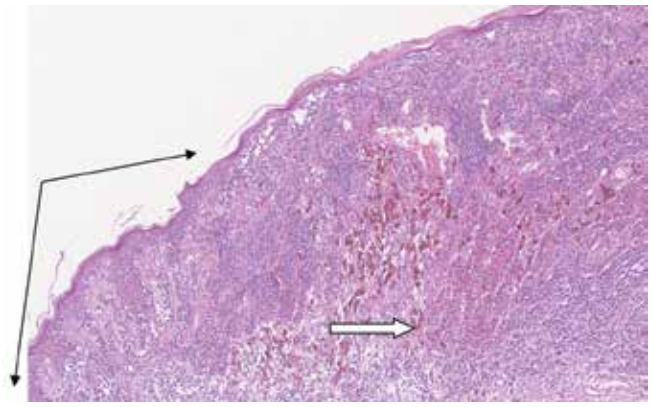


**Рис. 4.** *Поверхностно-распространяющаяся меланома в стадии вертикального роста (указана белой стрелкой). Горизонтальная фаза роста указана черными стрелками*

**Fig. 4.** *Superficial spreading melanoma in the vertical growth phase (white arrow). Radial growth phase is indicated by black arrows*

С другой стороны, и в начале роста меланомы, особенно в «тонких» меланомах <6 мм в диаметре, клинико-морфологический тип может быть плохо выражен и на момент диагностики не укладываться в классификацию. На наш взгляд, в таких случаях более важно не пропустить меланому, а не идентифицировать ее клинико-морфологический тип. Диагностика ранних меланом и меланомы *in situ* является областью экспертной оценки и сопровождается наибольшим числом разночтений и разногласий; критерии диагностики ранней меланомы на сегодняшний день не разработаны.

Во всех случаях, затруднительных для диагноза, существует возможность получения второго мнения, т.е. консультирования гистологического препарата у коллег. Залогом успешного взаимодействия является обсуждение. Но обсуждение должно базироваться на одинаковой (или сходной) интерпретации без искажения основополагающих терминов и соответствующих им морфологических изменений в каждом конкретном случае.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


1. Clark W.H.Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. In: Advances in Biology of the Skin, Vol. 8, The Pigmentary System. Eds.: I.W. Montagna, F. Hu. London: Pergamon Press Ltd., 1967. Pp. 621–647.
2. Clark W.H.Jr., From L., Bernardino E.A., Mihm M.C. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 1969;29(3):705–27. PMID: 5773814.
3. Clark W.H.Jr., Evans H.L., Everett M.A. et al. Early melanoma. Histologic terms. Am J Dermatopathol 1991;13(6):579–82. PMID: 1805653.
4. Clark W.H.Jr., Hood A.F., Tucker M.A., Jampel R.M. Atypical melanocytic nevi of the genital type with a discussion of reciprocal parenchymal-stromal interactions in the biology of neoplasia. Hum Pathol 1998;29(1 Suppl 1):S1–24. PMID: 9445124.
5. Clark W.H.Jr. The dysplastic nevus syndrome. Arch Dermatol 1988;124(8):1207–10.
6. Haenssle H.A., Mograby N., Ngassa A. et al. Association of patient risk factors and frequency of nevus-associated cutaneous melanomas. JAMADermatol 2016;152(3):291–8. PMID: 26536613. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.3775.
7. Marks R., Dorevitch A.P., Mason G. Do all melanomas come from “moles”? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. Australas J Dermatol 1990;31(2):77–80. PMID: 2095738.
8. Fernandes N.C. The risk of cutaneous melanoma in melanocytic nevi. An Bras Dermatol 2013;88(2):314–5. PMID: 23739702. DOI: 10.1590/S0365-05962013000200030.
9. Rhodes A.R., Melski J.W. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. J Pediatr 1982;100(2):219–24. PMID: 7057329.
10. Maia M., Russo C., Ferrari N. et al. Small congenital melanocytic nevus and the risk of developing melanoma. An Bras Dermatol 2003;78(2):189–95. DOI: 10.1590/S0365-05962003000200006.
11. Clark W.H., Goldstein A.M., Tucker M.A. Prospective for cutaneous malignant melanoma. Considerations of the precursor state and heritability. Br Med Bull 1995;51(3):717–46. PMID: 7552090.
12. Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю. Меланома кожи в практике дерматолога. Фарматека 2017;17(350):67–73. [Sergeev Yu.Yu., Mordovtseva V.V., Sergeev V.Yu. Skin melanoma in dermatological practice. Farmateka = Pharmateca 2017;17(350):67–73. (In Russ.)].
13. Clark W.H.Jr. The nature of cancer: morphogenesis and progressive (self)-disorganization in neoplastic development and progression. Acta Oncol 1995;34(1):3–21. PMID: 7865232.
14. Clark W.H.Jr. From the melanocyte to melanoma to tumor biology. Adv Cancer Res 1994;65:113–40. PMID: 7879663.
15. Мордовцева В.В. Понятие о дисплазии применительно к меланоцитарным невусам. Пластическая хирургия и косметология 2013;1:78–81. [Mordovtseva V.V. Concept of dysplasia in terms of melanocytic nevi. Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya = Plastic Surgery and Cosmetology 2013;1:78–81. (In Russ.)].
16. Hurwitz R.M., Tavel M.E. The mythical concept and untoward consequences of a diagnosis of dysplastic nevus: an overdue tribute to A. Bernard Ackerman, MD. Dermatol Pract Concept 2015;5(1):31–4. PMID: 25692079. DOI: 10.5826/dpc.0501a05.
17. Ackerman A.B. Mythology and numerology in the sphere of melanoma. Cancer 2000;88(3):491–6. PMID: 10649238.
18. Bastos Junior Cde S., Piñeiro-Maceira J.M., Moraes F.M. Desmoplastic melanoma associated with an intraepidermal lentiginous lesion: case report and literature review. An Bras Dermatol 2013;88(3):408–12. PMID: 23793214. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20131817.
19. Clark W.H.Jr., Mihm M.C. Lentigo maligna and lentiqo-maligna melanoma. Am J Pathol 1969;55:39–67.
20. Suffin S.C., Waisman J., Clark W.H.Jr., Morton D.L. Comparison of the classification by microscopic level (stage) of malignant melanoma by three independent groups of pathologists. Cancer 1977;40(6):3112–4. PMID: 589569.
21. Elder D., Murphy G. Atlas of tumor pathology: melanocytic tumors of the skin. Bethesda: Armed Forces Institute of Pathology, 1991. 212 p.
22. World Health Organization Classification of Tumours 2006. 3rd edn. Eds.: P.E. LeBoit, G. Burg, D. Weedon, A. Sarasain. Lyon: IARC Press, 2006.

**Вклад авторов**
В.В. Мордовцева: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение фотоматериалов;
Ю.Ю. Сергеев: написание текста рукописи;
Н.А. Горбань: научное редактирование рукописи.
**Authors' contributions**
V.V. Mordovtseva: article writing, reviewing of publications of the article's theme, making photos;
Yu.Yu. Sergeev: article writing;
N.A. Gorban': scientific article editing.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Статья поступила:** 24.12.2017. **Принята к публикации:** 09.02.2018
**Article received:** 24.12.2017. **Accepted for publication:** 09.02.2018