

Гузанова Олеся Владимировна

магистрант

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Фирсова Наталья Викторовна

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Балацюк Елена Валерьевна

канд. мед. наук, младший научный сотрудник

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

врач-патологоанатом

ГУЗ «Центральная городская клиническая больница»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Анашкина Юлия Анатольевна

лаборант-исследователь, магистрант

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГИСТОТОПОГРАФИИ ДИСПЛАСТИЧЕСКОГО НЕВУСА И УЗЛОВОЙ МЕЛНОМЫ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Аннотация: диспластические невусы (ДН) и узловая/нодулярная меланома (УМ) представляют собой пигментные новообразования кожи, которые могут быть сложными для дифференциальной диагностики. УМ – является наиболее агрессивным подтипов по сравнению с другими формами меланомы из-за отсутствия радиального роста. ДН чаще всего определяют, как промежуточное поражение между доброкачественными невусами и меланомой. ДН по клинической и гистологической картине схожи с меланомой. Данная статья направлена на выявление основных гистологических сходств и отличий ДН и УМ.

Ключевые слова: диспластические невусы, узловая меланома, меланоциты, невоидные клетки, BRAF, NRAS.

Диспластический невус (ДН) – приобретенный меланоцитарный очаг с атипичными клиническими и гистологическими признаками. Несмотря на сходство с меланомой по клинической картине и ее гистопатологическим особенностям, прогрессирование ДН в меланому, некоторыми исследователи считают происходит относительно редко [11].

ДН пятно коричневого цвета с диаметром не менее 5 мм, с изменчивой пигментацией, асимметрией и/или прерывистыми или нечеткими границами [5]. Спорадические ДН могут быть представлены единично или множественно. Появляются и в подростковом, и в зрелом возрасте, располагаются чаще на открытых участках тела верхних конечностей и верхней половине туловища [2]. Выделяют типы ДН – лентигинозный, по типу яичницы-глазуны, по типу затмения, с

мелкими темными точками, с эксцентрической гиперпигментацией, по типу мишени, эритематозный тип. ДН могут быть наследственными и спорадическими (ненаследственными). Наследственные ДН обычно множественные. Чаще всего развиваются в подростковом возрасте. Имеют крупные размеры, часто являются атипичными.

Для правильной постановки диагноза применяют дерматоскопию. Гистологический диагноз ДН, установленный ВОЗ в 2018 году, основан на диагностических критериях Международной группы [21] по изучению патологии меланомы:

- 1) ширина более 4 мм;
- 2) архитектура с нерегулярными/неоднородными скоплениями внутриэпидермальных меланоцитов и повышенной плотностью невомеланоцитов;
- 3) цитологические признаки атипичных меланоцитов.

Выделяют следующие гистологические варианты ДН: классический, ДН с признаками врожденного; ДН Шпица; диспластический комбинированный; диспластический гало-nevus; диспластический нейротизированныйnevus (нейроневус).

ДН имеют определенные цитологические черты: атипичные невусные клетки веретеновидной или округлой формы (педжетоидные) с крупными полиморфными ядрами и укрепленными ядрышками [7]. Также обнаружено увеличенное количество одиночных и гнездовых меланоцитов неправильной формы. Отличительной гистологической особенностью ДН признана его способность к хаотичным разрастаниям в эпидермисе и дерме (атипичная пролиферация меланоцитов).

ДН происходят из меланоцитов. Для ДН характерно в эпидермисе акантоз, дисплазия и пролиферация меланоцитов, в дерме лимфоплазмоцитарные инфильтраты. В отличие от меланомы, у ДН отсутствует инвазия в поверхностные слои эпидермиса [6]. В ДН педжетоидные клетки расположены локально в эпидермисе в небольшом количестве. В нижних слоях эпидермиса и верхней дерме присутствуют небольшие гнезда вытянутой формы, окруженные коллагеном. Дермоэпидермальный переход (юнкциональная зона) представлен гомогенными

эпидермальными тяжами с утолщениями. Невоидные клетки могут быть расположены вдоль дермоэпидермального перехода или в гнездах. В ДН отмечаются гнезда невусных клеток на вершинах эпидермальных гребней или их боковых сторонах. В ряде случаев они могут формировать «мостики» между соседними гребнями [4]. Одним из примечательных микроскопических проявлений ДН является фиброплазия сосочкового слоя дермы [19]. Этот вид образований обычно характеризуются поверхностной пластинчатой фиброплазией (относительно прямые слои коллагена в сосочковом слое дермы, непосредственно под соединительнотканым компонентом) и концентрическим фиброзом (округлые слои коллагена, окружающие соединительнотканый компонент в сосочковом слое дермы). Оба типа фиброза в ДН обычно сопровождаются лёгкими или умеренными поверхностными инфильтратами из лимфоцитов дермы [12].

Во всех случаях ДН наиболее часто встречается лентигинозная меланоцитарная дисплазия (ЛМД), напоминающая те изменения меланоцитов, которые происходят в *lentigo simplex* [2]. Гистологическая дисплазия классифицируется как легкая, умеренная и тяжелая, данную классификацию используют наиболее часто. Согласно классификации, ВОЗ опухолей кожи 2018 г., рекомендуется выделять две степени низкую степень дисплазии (*high grade dysplasia*) и высокую степень дисплазии (*high grade dysplasia*). Легкая степень дисплазии характеризуется небольшой степенью пролиферации – увеличением числа меланоцитов в базальном слое и наружных слоях эпидермиса. Умеренная степень характеризуется более выраженной пролиферацией меланоцитов, местами меланоциты полностью заменяют базальный слой кераноцитов. Атипия клеток более выражена, чем у легкой степени. Тяжелая степень характеризуется увеличением размеров гнёздных скоплений меланоцитов.

Для проведения иммуногистохимических исследований ДН обычно используют иммуномаркеры p16, Ki67 и HMB45 [10], а также иммуномаркеры PRAME, SOX10 или S-100, Melan-A или MART-1 для отличия меланомы от ДН.

Melan-A помогает отличить меланому от других видов рака или доброкачественных состояний. Окрашивание Melan-A следует использовать с осторожностью в качестве дополнения к обычной гистологии при оценке ДН с лёгкой или умеренной атипией. Это связано с тем, что выявление паджетоидного меланоцитоза с использованием этого метода потенциально может привести к ошибочному диагнозу меланомы.

Окрашивание HMB45 у ДН обычно присутствует только в соединительных и поверхностных меланоцитах дермы, но отсутствует в более глубоких слоях дермы [22].

Одним из методов определения пролиферативной активности опухоли служит индекс Ki-67-положительных клеток, данный белок появляется в ядре клетки в конце G1-фазы и с высокой интенсивностью экспрессируется до завершения митоза. При исследовании пролиферативной активности кожи с использованием маркера пролиферации (Ki-67) опухоль считается доброкачественной, если в ткани опухоли отсутствует реакция антител с ядрами клеток или количество окрашенных клеток менее 21%. Новообразования считаются злокачественными, если окрашено более 22% ядер опухолевых клеток, и они определяются как диспластические [1]. У ДН индекс пролиферации Ki-67 в дермальном компоненте низкий, менее 5% меланоцитов окрашиваются в «горячих точках» дермы [22].

Комбинированное использование иммуномаркеров Ki67, HMB-45 и p16 даёт более надёжные результаты для постановки верного диагноза.

Обычно ДН характеризуются низким уровнем мутаций. Драйверные мутации в меланоцитах инициируют образование невусов. Одной из причин возникновения ДН являются мутации в генетическом аппарате, которые возникают из-за воздействия УФО. Действие данного фактора является пусковым механизмом для мутаций в генах BRAF или NRAS, которые активизируют раннее начало процессов пролиферации в клетках ДН. Генетические изменения, присутствующие при ДН, включают: промежуточную микросателлитную нестабильность между доброкачественными невусами и меланомой, аллельные потери в 1p, 9p и 17p,

аномалии ДНК, сходные с поверхностно распространяющейся меланомой, мутацию V600E в гене BRAF, потерю генов – супрессоров опухоли (TP53 и CDKN2A) и изменения в онкогены (RAS), хотя и с более низкими частотами, чем в меланоме [20]. Мутации гена BRAF и NRAS являются ведущими среди всех изменений. С точки зрения механизма, примерно в 58% ДН присутствует мутация BRAF [18]. ДН демонстрируют так же и другие мутации, такие как мутация промотора TERT, гемизиготная замена CDKN2A и другие мутации, приводящие к активации MAPK [18].

Узловая меланома (УМ) – одна из разновидностей меланомы, является самой агрессивной и прогностически неблагоприятной формой рака кожи. УМ характеризуется первично вертикальным ростом и считается самым неблагоприятным типом в плане прогноза опухоли из-за отсутствия фазы радикального роста. С гистогенетической точки зрения фаза радиального роста, считается неопухолевой фазой, ограниченной эпидермисом (*in situ*) или сосочковым своем дермы (микроинвазия), не обладающей метастатической способностью. Вертикальная фаза роста, напротив, представляет собой опухолевую фазу, характеризующуюся слиянием узлов, более глубоким проникновением в дерму или за её пределы, метастатическим потенциалом и высокой митотической активностью [16]. Очаги УМ растут быстро (0,5 мм в месяц), развивают глубину инвазии быстрее чем другие меланомы радиального роста и составляют 66% опухолей толщиной 3 мм [15]. УМ характеризуется более высоким риском формирования региональных и отдаленных метастазов даже на ранних стадиях, а также повышенным риском развития рецидивов [9].

Клинически УМ представлена одиночным образованием округлым или овальным узлом с четкими границами. Обычно имеет черный цвет, но иногда окрашена в синий, серый, коричневый, красный или в цвет кожи.

При гистологическом исследовании УМ всегда определяется глубокий уровень инвазии [3]. Отмечается размножение атипичных меланоцитов в дермо-эпидермальной соединительной зоне, разрушение базальной мембранны и проникно-

вение меланоцитов в дерму без радикального роста, их ранний контакт с кровеносными и лимфатическими сосудами [8]. Неоплазия в ряде случаев распространяется не только в эпидермисе и дерме, но и в подкожной клетчатке [3]. Цитологически эта форма представлена преимущественно эпителиоидными клетками с меланином в цитоплазме или без него, крупными ядрами с эозинофильными ядрышками, с выраженной атипией и многочисленными митозами. Также микроскопическими признаками являются куполообразные дермальные пузырьки с выступающими краями, высокий митотический и пролиферативный индекс, лимфоваскулярная инвазия и периневральная инфильтрация, а иногда и некроз опухоли [16].

Основным фактором прогноза меланомы кожи является толщина опухоли по Бреслоу, измеряемая при гистологическом исследовании и уровень инвазии по Кларку. Прогноз является благоприятным если толщина опухоли составляет не более 1 мм, а уровень инвазии 2–3 мм.

Иммуногистохимия играет ключевую роль в диагностике и прогностической характеристике. S-100 является важным маркером меланомы. Существуют также и другие полезные маркеры, такие как Melan A, ki-67, MITF, HMB-45 и тирозиназа. Ki-67 является лучшим маркером для оценки пролиферации клеток. Во всех случаях кожной меланомы выявлена положительная экспрессия Ki-67, и она была тесно связана с увеличением толщины по Бреслоу, уровнем Кларка, изъязвлением, лимфоваскулярной инвазией и количеством митозов.

Белок S-100 участвует во многих клеточных процессах, включая рост клеток, прохождение клеточного цикла, клеточную подвижность, гомеостаз кальция, транскрипцию и фосфорилирование белков. При меланоме экспрессия S-100 возрастает.

Иммуноокрашивание HMB-45 применяется для дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей. HMB-45 может давать положительную реакцию в доброкачественных невусах, однако окрашивание обычно ограничивается эпидермальными и папиллярными дермальными меланоцитами, а при

первичных меланомах окрашивание наблюдается как в поверхностных, так и в глубоких меланоцитах [13].

УМ чаще всего обнаруживается на открытых участках тела и лица. УФО индуцирует фотопродукты ДНК, чаще всего димеры тимины, которые, если не восстанавливать путем эксцизионной репарации нуклеотидов, вызывают ошибки в репликации ДНК, последующие в клеточных сигнальных молекулах и в конечном итоге определяют развитие канцерогенеза [9].

Основная роль в патогенезе меланомы принадлежит MARK-сигнальному пути (RAS/RAF/MEK/ERK) – ключевому регулятору клеточной пролиферации, дифференцировке, выживания и метастазирования. В УМ чаще всего встречается мутация NRAS. Мутация промотора *TERT* часто связана с увеличением толщины опухоли. Соматические мутации в промоторной области гена *TERT*, приводят к повышению активности фермента теломеразы, что в свою очередь повышает выживаемость опухолевых клеток.

Ген *CDKN2A* кодирует два белка p16 и p14, которые выполняют роль супрессора опухолей. Соматическое нарушение гена *CDKN2A* при меланоме может возникать в результате генетических делеций, инактивирующих мутаций или гиперметилирования промотора и приводит к снижению функции белков p16 и/или p14 с последующей потерей контроля над клеточным циклом [14]. Данный ген характерен для УМ, связан с высоким потенциалом инвазии и метастазирования. Одним из характерных молекулярных изменений при УМ является гиперактивация протеинкиназы RSK1, при которой конструктивное фосфорилирование способствует подвижности и инвазивности клеток меланомы [17].

Таким образом, вышеперечисленные маркеры как у ДН так и при УМ поддерживает концепцию, что ДН, это образования, если их не лечить, с неопределенным биологическим потенциалом. Выявление пациентов с ДН – главным клиническим фактором риска, позволяет включать их в программы краткосрочного и долгосрочного наблюдения, которые направленные на раннее выявление подозрительных новообразований и, как следствие, сокращения смертности, связанной с меланомой.

Список литературы

1. Ажикова А.К. Роль иммуногистохимического метода в исследованиях кожи / А.К. Ажикова // Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медицине: сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Астрахань, 2022. – С. 10–11. – DOI 10.54398/9785992614053_5. – EDN HMXFCN
2. Алгоритм раннего выявления меланомы кожи в районной поликлинике / О.А. Романова, Н.Г. Артемьева, В.Н. Марычева, Л.Р. Курашвили // Лечащий врач. – 2020. – №5. – С. 22. – DOI 10.26295/OS.2020.19.87.004. – EDN RBQLRE
3. Дикая М.В. Проблемы и перспективы развития современной медицины / М.В. Дикая // Мат-лы X Республиканской науч. практ. конф. с международным участием студентов и молодых ученых: «Проблемы и перспективы развития современной медицины». – Гомель, 2018. – С. 365–367.
4. Елагин В.В. Оптические признаки злокачественных меланоцитарных новообразований: дис. ... канд. биол. наук / В.В. Елагин. – Н. Новгород, 2022. – С. 128. – EDN XNOZBP
5. Исамухамедова Л.Б. Меланоциты и меланомы: строение, функции, методы выявления, роль в кожной патологии / Л.Б. Исамухамедова // Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2021. – №1 (8). – С. 631–643.
6. Диагностика диспластических невусов по клиническим, дерматоскопическим и гистологическим признакам / И.А. Ламоткин, Г.Н. Тарасенко, Д.И. Корабельников [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2023. – №3 (124). – С. 42–47. – DOI 10.52341/20738080_2023_124_3_42. – EDN WBXORB
7. Новик В.И. Цитологическая диагностика как метод скрининга предзлокачественных меланоцитарных новообразований и ранних форм меланомы кожи / В.И. Новик, Д.А. Древаль // Вопросы онкологии. – 2018. – №3. – С. 384–387. – EDN XWBICL
8. Очоа Дж. дель С.Л. Международные клинические рекомендации по лечению меланомы кожи / Дж. дель С.Л. Очоа, Э.А. Баткаев, Н.В. Баткаева // Вестник

последипломного медицинского образования. – 2022. – №2. – С. 9–20. – EDN CPNUJX

9. Селицкая О.В. Особенности узловой меланомы: анализ клинического случая / О.В. Селицкая // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – №5. – С. 99. – DOI 10.17513/spno.33661. – EDN AVNOMD

10. Distinct senescence mechanisms restrain progression of dysplastic nevi / F.K. Lorbeer, G. Rieser, A. Goel [et al.] // PNAS Nexus. 2024. №3 (2). Pp. 1–8.

11. Fractal dimension analysis of melanocytic nevi and melanomas in normal and polarized light – A preliminary report / P. Popecki, M. Kozakiewicz, M. Ziętek, K. Jurczyszyn // Life. 2022. №12 (7). Pp. 1–17.

12. Grading melanocytic dysplasia: updated histopathologic criteria / C.R. Shea, V.G. Prieto, C.M. Shachaf, S.R. Florell // Journal of Cutaneous Pathology published by John Wiley & Sons Ltd. 2024. Vol. 1. Pp. 1–9.

13. Melanoma biomarkers and their potential application for in vivo diagnostic imaging modalities / M. Hessler, E. Jalilian, Q. Xu [et al.] // International journal of molecular sciences. 2020. №21 (24). Pp. 1–8.

14. Molecular Markers and Targets in Melanoma / C. Teixido, P. Castillo, C. Martínez-Vila, A. Arance, L. Alos // Cells. 2021. №10 (9). Pp. 1–5.

15. Rapid dermoscopic changes in nodular melanoma / J. García-Lozano, G. Salerni, A. Cuellar-Barboza [et al.] // Dermatol Pract Concept. 2019. №10 (1). Pp. 1–2.

16. Roncati L., Piscioli F. Primary thin nodular melanoma: An early tumorigenic vertical growth phase melanoma // Dermatologica Sinica. 2020. Vol. 38. No. 2. P. 121. DOI 10.4103/ds.ds_45_19. EDN KNLQDD

17. Stark M.S., Sturm R.A., Pan Y. Assessing the genetic risk of nodular melanoma using a candidate gene approach // Brit. J. Derm. 2024. V. 190. №2. Pp. 199–206. DOI 10.1093/bjd/bjad365. EDN GUXAIJ

18. Sung W.W., Chang C.H. Nevi, dysplastic nevi, and melanoma: Molecular and immune mechanisms involving the progression // Tzu Chi Med J. 2021. №34 (1). Pp. 1–7.

19. The texture of collagen and immunoexpression of PRAME in dysplastic nevus syndrome lesions: relationship with melanoma / P.R.M. Costa, G. Vieira-Damiani, R.F. Stelini [et al.] // An Bras Dermatol. 2023. №98 (1). Pp. 128–130. DOI 10.1016/j.abd.2022.02.002. EDN NDXVEK
20. UV-Induced Somatic Mutations Driving Clonal Evolution in Healthy Skin, Nevus, and Cutaneous Melanoma / A. Loras, M. Gil-Barrachina, M.A. Marqués-Torrejón [et al.] // Life. 2022. №12 (9). Pp. 13–39.
21. WHO classification of skin tumors. 4th edition / Edited by D.E. Elder, D. Massi, R.A. Scolyer, R. Willemze. Lyon: WHO. 2018. Vol. 11. P. 470.
22. Wiedemeyer K., Hartschuh W., Brenn T. Dysplastic Nevi: Morphology and Molecular and the Controversies In-between // Surg Pathol Clin. 2021. №14 (2). Pp. 41–357.