



Санкт-Петербургский государственный университет

Клиническая,

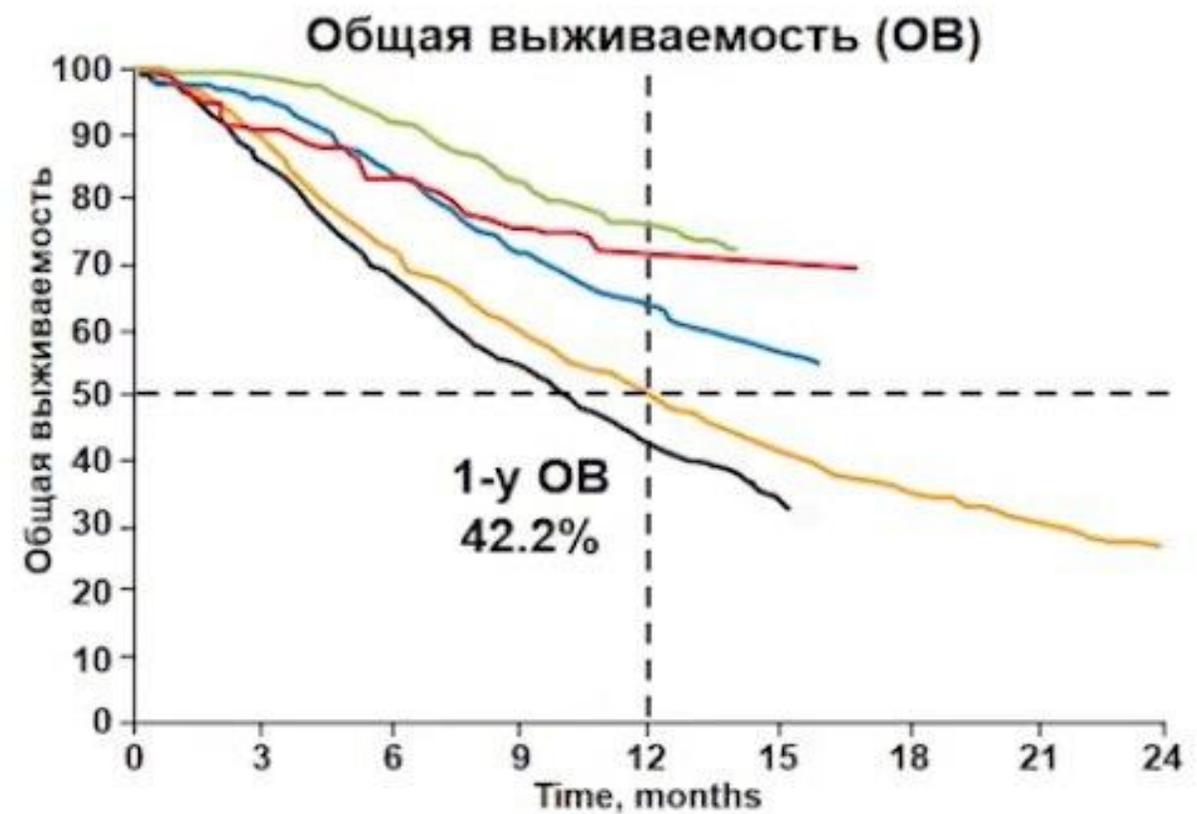
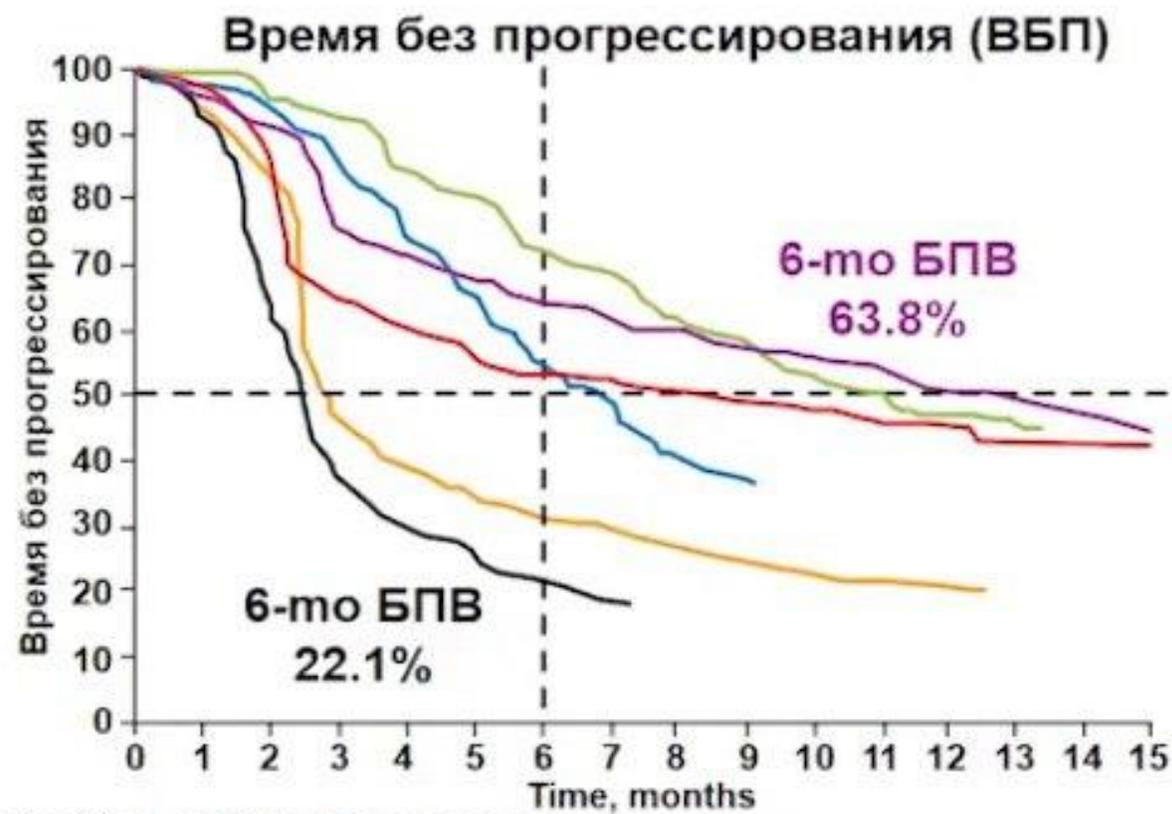
Медицинский факультет



морфологическая и молекулярная диагностика меланомы: современный подход

Автор: Андрей Исаев, VI курс
медицинского факультета СПбГУ

Санкт-Петербург, 2019 год



First line, weighted averages.

| | Химиотерапия | CTLA-4 ингибитор | BRAF ингибиторы | PD-1 ингибиторы | BRAF + MEK ингибиторы | CTLA-4 + PD-1 ингибиторы |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|--------------------------|
| 6-мо PFS (95% CI), % | 22.1 (19.1-25) | 31 (27-35.1) | 56 (53.1-58.8) | 51 (46.4-55.6) | 71.6 (68.2-75) | 63.8 (58.7-68.9) |
| 1-yr OS (95% CI), % | 42.2 (37.2-47.2) | 50.1 (45.4-54.8) | 64.4 (58.1-70.7) | 71.9 (60.7-83) | 74.5 (70.7-78.4) | ND |

CBR, clinical benefit rate (CR + PR + SD), CR, complete response; D, dabrafenib; DOR, duration of response; Ipi, ipilimumab; Nivo, nivolumab; NR, not reached; ORR, overall response rate; OS, overall survival; Pembro, pembrolizumab; PFS, progression-free survival; PR, partial response; q2w, every 2 weeks; q3w, every 3 weeks; T, trametinib; y, year(s).
Ugurel S, et al. *Eur J Cancer*. 2016;53:125-134.

Многообразие методов диагностики меланомы

- ❖ Клинические данные
- ❖ Дерматоскопия
- ❖ Морфологическое исследование
- ❖ Генетически-молекулярный анализ
- ❖ Конфокальная микроскопия (RCM)
- ❖ Мультиспектральная цифровая дерматоскопия (MelaFind, SIAscope, MoleMate)
- ❖ Анализ с применением нейронных сетей
- ❖ Ультразвуковое исследование
- ❖ Оптическая когерентная томография

Многообразие методов диагностики меланомы

- ❖ Клинические данные
- ❖ Дерматоскопия
- ❖ Морфологическое исследование
- ❖ Молекулярно-генетический анализ
- ❖ Конфокальная микроскопия (RCM)
- ❖ Мультиспектральная цифровая дерматоскопия (MelaFind, SIAscope, MoleMate)
- ❖ Анализ с применением нейронных сетей
- ❖ Ультразвуковое исследование
- ❖ Оптическая когерентная томография

Норма

Патология



Asymmetry
Асимметрия



ФИГАРО



Border
Границы



Color
Цвет



Diameter
Диаметр



Evolving
Развитие



Ф форма (выпуклая)

И изменение (размеров,
ускорение роста)

Г границы (неправильные)

А асимметрия

Р размер (более 6,0 мм)

О окраска (неравномерная)

Классификация меланомы

- ❖ Клиническая классификация
- ❖ TNM (AJCC 8th)
- ❖ Классификация в зависимости от локализации
- ❖ Этиопатогенетическая классификация (WHO)
- ❖ Морфологическая классификация (WHO)
- ❖ Молекулярно-генетическая классификация
- ❖ Степень толщины опухоли по Бреслоу
- ❖ Степень инвазии по Кларку

Прогностические факторы развития

меланомы ОСНОВНЫЕ

1. Стадирование TNM
2. Наличие/отсутствие драйверных мутаций
3. Толщина опухоли по Бреслоу
4. Микроскопические сателлиты опухоли
5. Оценка степени митотической активности на 1 мм²
6. Уровень ЛДГ (для M+)

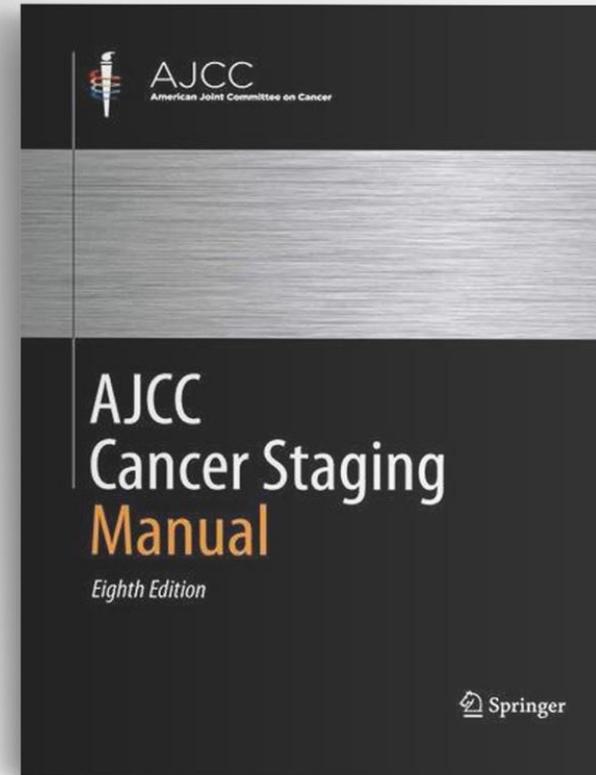
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

1. Степень выраженности инфильтрации опухоли лимфоцитами (TIL)
2. Степень периваскулярной инвазии (LVI)
3. Степень периневральной инвазии (PNI)
4. Наличие опухолевого регресса
5. Уровень инвазии по Кларку
6. Локализация опухоли

Классификация TNM (AJCC 8th Edition, 2018)



AJCC
American Joint Committee on Cancer

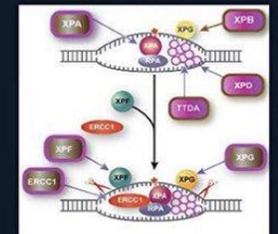
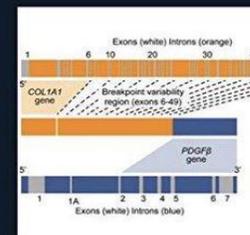
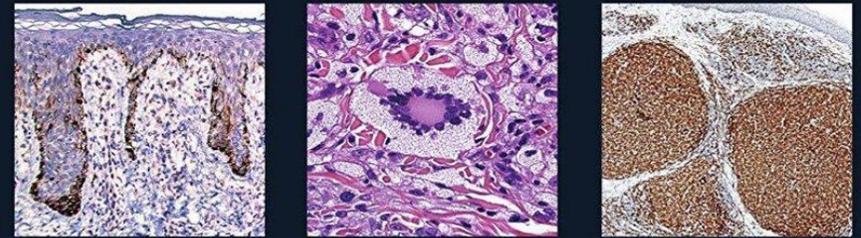


WHO Classification of Skin Tumors, 4th Edition, Volume 11 (2018)



WHO Classification of Skin Tumours

Edited by David E. Elder, Daniela Massi, Richard A. Scolyer, Rein Willemze



Классификация TNM (AJCC 8th Edition, 2018)

| T category | Thickness | Ulceration status |
|---|----------------|----------------------------|
| Tx: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage) | Not applicable | Not applicable |
| T0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma) | Not applicable | Not applicable |
| Tis (melanoma in situ) | Not applicable | Not applicable |
| T1 | ≤1.0 mm | Unknown or unspecified |
| T1a | <0.8 mm | Without ulceration |
| T1b | <0.8 mm | With ulceration |
| T2 | 0.8 to 1 mm | With or without ulceration |
| T2a | >1 to 2 mm | Unknown or unspecified |
| T2b | >1 to 2 mm | Without ulceration |
| T3 | >2 to 4 mm | With ulceration |
| T3a | >2 to 4 mm | Unknown or unspecified |
| T3b | >2 to 4 mm | Without ulceration |
| T4 | >4 mm | With ulceration |
| T4a | >4 mm | Unknown or unspecified |
| T4b | >4 mm | Without ulceration |

| Regional lymph nodes (N) | | |
|--------------------------|---|---|
| N category | Number of tumor-involved regional lymph node | Extent of regional lymph node and/or lymphatic metastasis |
| Nx | Regional nodes not assessed (eg, SLN biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason). Exception: Pathological N category is not required for T1 melanomas; use cN. | Presence of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases |
| N0 | No regional metastases detected | No |
| N1 | One tumor-involved node or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes | No |
| N1a | One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy) | No |
| N1b | One clinically detected | No |
| N1c | No regional lymph node disease | Yes |
| N2 | Two or three tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node | No |
| N2a | Two or three clinically occult (ie, detected by SLN biopsy) | No |
| N2b | Two or three, at least one of which was clinically detected | No |
| N2c | One clinically occult or clinically detected | Yes |
| N3 | Four or more tumor-involved nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with two or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases | No |
| N3a | Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy) | No |
| N3b | Four or more, at least one of which was clinically detected, or presence of any number of matted nodes | No |
| N3c | Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes | Yes |

| Distant metastasis (M) | | |
|------------------------|--|-----------------------------|
| M category | Anatomic site | M criteria |
| M0 | No evidence of distant metastases | LDH level |
| M1 | Evidence of distant metastases | Not applicable |
| M1a | Distant metastases to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node | Site below |
| M1a(0) | | Not recorded or unspecified |
| M1a(1) | | Not elevated |
| M1b | Distant metastases to lung with or without M1a sites of disease | Elevated |
| M1b(0) | | Not recorded or unspecified |
| M1b(1) | | Not elevated |
| M1c | Distant metastases to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease | Elevated |
| M1c(0) | | Not recorded or unspecified |
| M1c(1) | | Not elevated |
| M1d | Distant metastases to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease | Elevated |
| M1d(0) | | Not recorded or unspecified |
| M1d(1) | | Normal |
| | | Elevated |

Suffixes for M category: (0) LDH not elevated, (1) LDH elevated. No suffix is used if LDH is not recorded or is unspecified.

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control; SLN: sentinel lymph node; LDH: lactate dehydrogenase; CNS: central nervous system.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Категория **T**

ТОЛЩИНА

ИЗЪЯЗВЛЕНИЕ

TX: толщина первичной опухоли не может быть определена (например, вследствие неадекватного удаления)

не применимо

не применимо

TO: нет признаков первичной опухоли (например, не выявлен первичный очаг или полная регрессия меланомы)

не применимо

не применимо

Tis (меланома in situ)

не применимо

не применимо

T1

$\leq 1,0$ мм

T1a

$< 0,8$ мм

без изъязвления

T1b

$< 0,8$ мм

с изъязвлением

$0,8 - 1,0$ мм

с изъязвлением или без

| | | |
|-----------|--|-----------------|
| T2 | $> 1,0 \text{ мм}$ и $\leq 2,0 \text{ мм}$ | |
| T2a | $> 1,0 \text{ мм}$ и $\leq 2,0 \text{ мм}$ | без изъязвления |
| T2b | $> 1,0 \text{ мм}$ и $\leq 2,0 \text{ мм}$ | с изъязвлением |
| T3 | $> 2,0 \text{ мм}$ и $\leq 4,0 \text{ мм}$ | |
| T3a | $> 2,0 \text{ мм}$ и $\leq 4,0 \text{ мм}$ | без изъязвления |
| T3b | $> 2,0 \text{ мм}$ и $\leq 4,0 \text{ мм}$ | с изъязвлением |
| T4 | $> 4,0 \text{ мм}$ | |
| T4a | $> 4,0 \text{ мм}$ | без изъязвления |
| T4b | $> 4,0 \text{ мм}$ | с изъязвлением |

ПОРАЖЕНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

| категория N | количество пораженных ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ | транзитные, сателлитные или микросателлитные МЕТАСТАЗЫ |
|--------------------|--|---|
| NX | регионарные лимфоузлы не могут быть оценены (например, биопсия сторожевого лимфоузла не выполнялась или регионарные лимфоузлы ранее удалены по другой причине). <i>Исключение: морфологическое стадирование не требуется для меланомы с категорией T1, следует использовать клинические данные</i> | отсутствуют |
| NO | нет признаков поражения регионарных лимфоузлов | отсутствуют |
| N1 | один пораженный регионарный лимфатический узел ИЛИ наличие транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов | |
| N1a | один пораженный <i>клинически не определяемый</i> регионарный лимфоузел (т.е. выявленный по данным биопсии сторожевого лимфоузла) | отсутствуют |
| N1b | один пораженный <i>клинически определяемый</i> регионарный лимфоузел | отсутствуют |
| N1c | нет метастазов в регионарных лимфоузлах | присутствуют |

N2

два или три пораженных регионарных лимфатических узла ИЛИ один пораженный регионарный лимфатический узел в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов

N2a

два или три пораженных *клинически не определяемых* регионарных лимфоузла (т.е. выявленных по данным биопсии сторожевого лимфоузла)

отсутствуют

N2b

два или три пораженных *клинически определяемых* регионарных лимфоузла

отсутствуют

N2c

один пораженный *клинически не определяемый* или *определяемый* регионарный лимфоузел

присутствуют

N3

четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла ИЛИ два и более пораженных регионарных лимфатических узла в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных метастазов

N3a

четыре и более пораженных *клинически не определяемых* регионарных лимфатических узла

отсутствуют

N3b

четыре и более пораженных регионарных лимфатических узла, среди которых хотя бы один *определяется клинически*, или наличие конгломератов лимфатических узлов

отсутствуют

N3c

два или более *клинически не определяемых* или *определяемых* регионарных лимфоузлов, или конгломераты регионарных лимфоузлов

присутствуют

категория **M**анатомическая локализация
МЕТАСТАЗОВ**УРОВЕНЬ ЛДГ****M0** нет признаков отдаленных метастазов

не применимо

M1 есть отдаленные метастазы**M1a**отдаленные метастазы в кожу, мягкие
ткани (включая мышечную),
и/или нерегионарные лимфоузлы*не указан или
не определен***M1a(0)****не повышен****M1a(1)****повышен****M1b**отдаленные метастазы в легкие
с или без метастазов, соответствующих
локализациями M1a*не указан или
не определен***M1b(0)****не повышен****M1b(1)****повышен****M1c**отдаленные метастазы во внутренние
органы за исключением ЦНС с или без
метастазов, соответствующих
локализациями M1a и M1b*не указан или
не определен***M1c(0)****не повышен****M1c(1)****повышен****M1d**

отдаленные метастазы в ЦНС

*не указан или
не определен***M1d(0)****не повышен****M1d(1)****повышен**

| Т | N | M | группировка ПО СТАДИЯМ |
|--------------|------------------------|----|---------------------------|
| Tis | N0 ¹ | M0 | 0 |
| T1a | N0 | M0 | IA |
| T1b | N0 | M0 | IA |
| T2a | N0 | M0 | IB |
| T2b | N0 | M0 | IIA |
| T3a | N0 | M0 | IIA |
| T3b | N0 | M0 | IIB |
| T4a | N0 | M0 | IIB |
| T4b | N0 | M0 | IIC |
| T0 | N1b, N1c | M0 | IIIB |
| T0 | N2b, N2c, N3b или N3c | M0 | IIIC |
| T1a/b-T2a | N1a или N2a | M0 | IIIA |
| T1a/b-T2a | N1b/c или N2b | M0 | IIIB |
| T2b/T3a | N1a-N2b | M0 | IIIC |
| T1a-T3a | N2c или N3a/b/c | M0 | IIIC |
| T3b/T4a | Любая категория N ≥ N1 | M0 | IIIC |
| T4b | N1a-N2c | M0 | IIIC |
| T4b | N3a/b/c | M0 | IIID |
| Любая T, Tis | Любая категория N | M1 | IV |

Классификация в зависимости от локализации

- 1. Меланома кожи**
- 2. Меланома особых анатомических зон**
- 3. Меланома слизистых оболочек**
- 4. Меланома мягкой мозговой оболочки**
- 5. Увеальная меланома**

Меланома особых анатомических зон

- Молочные линии
- Пупок
- Волосистая часть головы
- Кожа над крупными суставами
- Акральная кожа (ладони и подошвы)
- Область ногтевой фаланги
- Аногенитальная область

Меланома слизистых оболочек

- Область головы и шеи (полость рта и носа)
- Желудочно-кишечный тракт
- Женские половые пути
- Мочевыводящие пути

Этиопатогенетическая классификация

- ❑ Комбинирует морфологические и клинические представления о меланоме
- ❑ Отражает мутационную активность опухоли и терапевтическую тактику
- ❑ Имеет прогностическое значение
- ❑ Наиболее современный подход к вопросу этиопатогенеза меланомы

Этиопатогенетическая классификация

- 1. Меланома, возникающая на коже, подверженной инсоляции**
- 2. Меланома, возникающая на участках, скрытых от солнца**
- 3. Меланома детского возраста**

Меланома, возникающая на коже, подверженной инсоляции

1. Меланома, ассоциированная с низким уровнем солнечного повреждения (Low-CSD melanoma) (поверхностно-распространяющаяся меланома)

--- наиболее распространенный тип, чаще у молодых

--- низкая мутагенная активность

2. Меланома, ассоциированная с высоким уровнем солнечного повреждения (High-CSD melanoma) (лентигинозная меланома)

--- «меланома водителей», чаще на тыле кистей и других участках, подверженных инсоляции, чаще у пожилых

--- менее агрессивное течение, высокий мутагенный потенциал

--- развивается de novo на фоне интраэпителиальной меланоцитарной пролиферации

3. Десмопластическая меланома

--- беспигментное образование, напоминающее шрам, рубец или фиброму

--- как правило, локализуется в области головы и шеи

Меланома, возникающая на участках, скрытых от солнца

1. Шпиццидная меланома

--- имеет сходство со шпиццидным невусом – доброкачественной меланоцитарной опухолью

--- характерно доброкачественное течение

2. Акральная меланома (не ассоциированная с инсоляцией)

--- более тяжелый прогноз

--- низкий уровень драйверных мутаций

3. Меланома слизистых оболочек

4. Меланома, возникающая из конгенитального невуса

5. Меланома, напоминающая голубой невус

--- не следует путать с меланомой, развившейся из голубого невуса

Клиническая классификация

меланомы

- ❖ Поверхностно-распространяющаяся меланома
- ❖ Узловая меланома
- ❖ Лентигиозная меланома
- ❖ Акральная меланома
- ❖ Беспигментная меланома
- ❖ Шпиццидная меланома
- ❖ Десмопластическая меланома
- ❖ Пигмент-синтезирующая («Animal-type») меланома

Поверхностно-распространяющаяся меланома

= Наиболее частый подтип, составляющий около 70% от общего числа меланом

= Более 60% ПРМ диагностируется как тонкие (обычно около 1 мм в толщину), поверхностные пигментные новообразования. Как правило, выглядит как пигментное пятно или тонкая бляшка с неровным краем, варьирующее от пары миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре.

= ПРМ относится к тому типу опухолей, которые обычно развиваются из предшествующего невуса

= Характерна любая локализация, несколько чаще - область спины и нижних конечностей (у женщин).

= Цвет ПРМ может быть различным: иметь оттенки красного, синего, черного, серого и белого.

= Для ПРМ характерна встречаемость в более молодом возрасте, низкий мутагенный потенциал и в целом относительно благоприятное течение.

Поверхностно-распространяющаяся меланома



Узловая меланома

- = Второй по частоте встречаемости тип, составляющий от 15 до 30% от общего числа меланом.
- = Темное пигментное, возвышающееся над поверхностью кожи (имеющее ножку или полиповидное) новообразование, но иногда выглядит как равномерно беспигментная, розовая или красная опухоль с ровными границами и небольшим диаметром.
- = Отличается поздней диагностикой и тяжелым прогнозом
- = На данный момент среди патоморфологов преобладает мнение, что УМ не является отдельным макротипом меланомы, а представляет собой вариант прогрессии других форм, соответствующий вертикальной фазе роста.

Узловая меланома



Лентигинозная меланома

- = 10-15% от общего числа меланом, чаще встречается в США
- = Развивается в зоне выраженной инсоляции и относится к типу меланом, ассоциированных с высоким уровнем солнечного повреждения.
- = Её еще называют “меланомой водителей”, она часто развивается на тыле кистей и на лице
- = Чаще встречается у пожилых, представляет собой небольшое пятно коричневого оттенка и практически всегда развивается de novo на фоне интраэпителиальной меланоцитарной пролиферации
- = Для ЛМ характерен медленный рост, с годами она может становиться темнее, асимметричнее, менять пигментацию и обретать возвышенные участки, свидетельствующие о вертикальной инвазии опухоли.
- = Отдельно выделяют разновидность лентигинозной меланомы in situ, так называемую “lentigo maligna” - опухоль, напоминающую ПРМ, но ассоциированную с высоким уровнем инсоляции, имеющую характерную гистологическую структуру и способную к длительному неинвазивному течению. Такая опухоль способна развиваться в полноценную лентигинозную меланому, но на это могут уйти десятилетия

Лентигинозная меланома



Лентигинозная меланома



Акральная меланома

- = Составляет около 5% от общего числа.
 - = Развивается на коже кистей, ступней, отдельно выделяют подногтевую акральную меланому.
 - = Внешний вид варьирует от темно-коричневого до черного, с неравномерной пигментацией и неровной поверхностью, склонностью к появлению язвочек, контактной кровоточивостью и высокой частотой агрессивного роста.
- Иногда акральная меланома может быть беспигментной и маскироваться под доброкачественные новообразования: бородавки, мозоли, вросшие ногти
- = Для акральной меланомы характерны трудности в ведении и тяжелый прогноз

Акральная меланома



Акральная меланома



Акральная (подногтевая) меланома



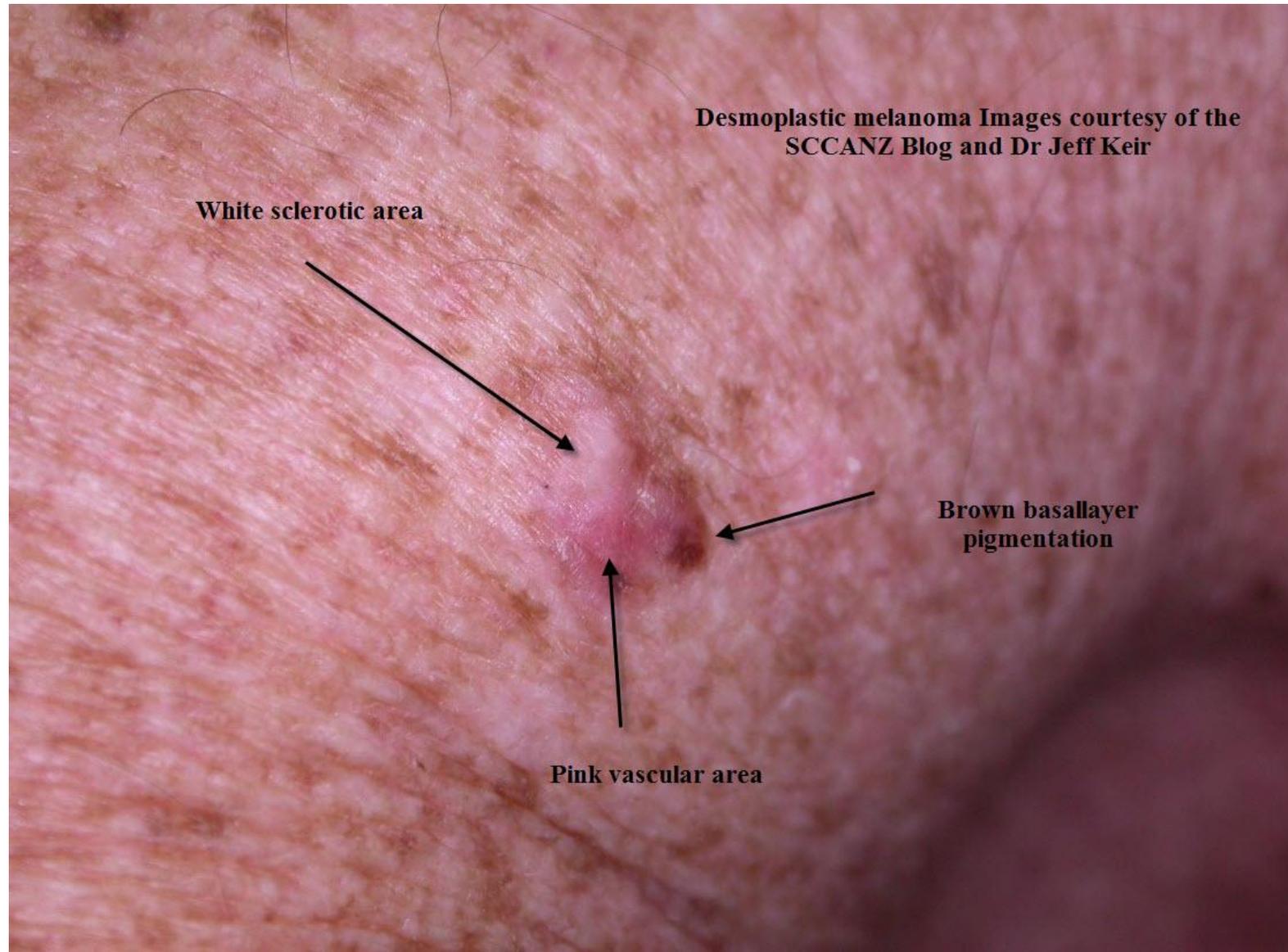
Беспигментная меланома



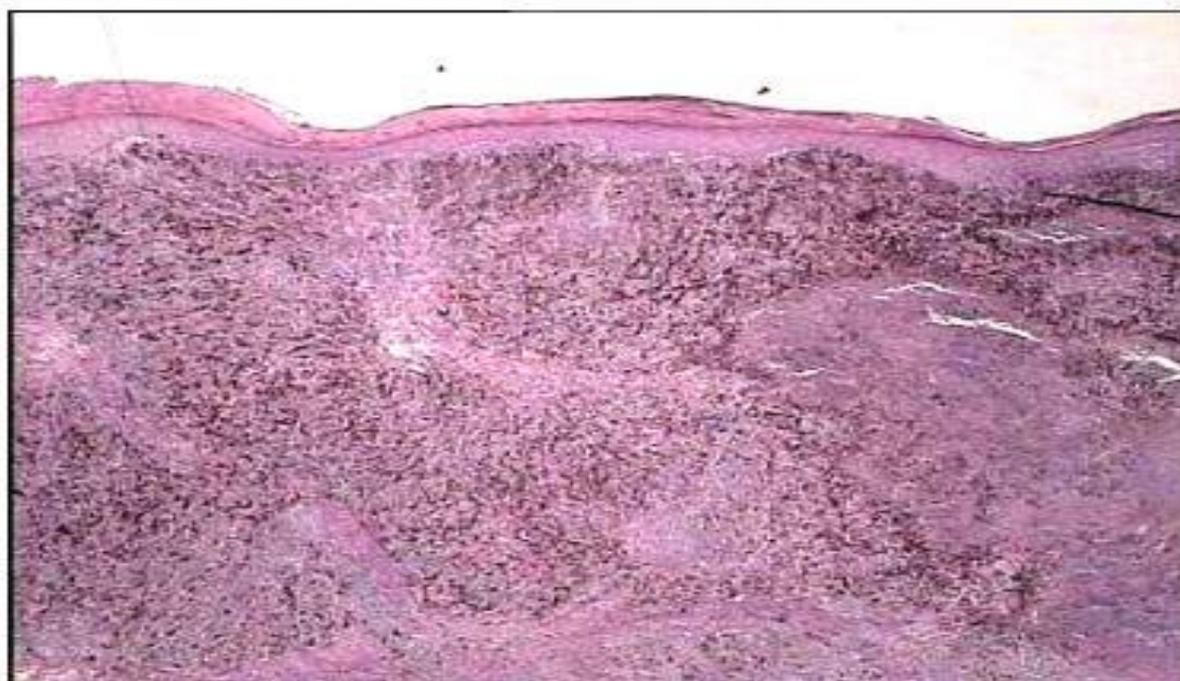
Шпиццидная меланома



Десмопластическая меланома



Melanoma, "animal type"



Этиопатогенетическая классификация в зависимости от степени

дифференцировки

1. Доброкачественная опухоль из нейроэктодермальной ткани

- невус
- интраэпителиальная меланоцитарная пролиферация без атипии

2. Меланоцитома

- low-grade (BAP-ассоциированный невус, глубоко пенетрирующий невус)
- high-grade (BAP-ассоциированная меланоцитома, меланоцитома с неопределенным потенциалом злокачественности, глубоко пенетрирующая меланоцитома, меланома in situ)

3. Злокачественная меланома

| | | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|----------------------------|
| Доброкачественное новообразование | Невус | | | | Интраэпителиальная меланоцитарная пролиферация без атипии | |
| Новообразование промежуточной дифференцировки, но ближе к доброкачественному (low-grade дисплазия, меланоцитомы) | low-grade меланоцитарная дисплазия | ВAP-1-ассоциированный невус | Глубоко пенетрирующий невус | | Интраэпителиальная меланоцитарная пролиферация с атипией | |
| Новообразование промежуточной дифференцировки, но ближе к злокачественному (high-grade дисплазия, меланоцитомы) | high-grade меланоцитарная дисплазия / меланома in situ | ВAP-1-ассоциированная меланоцитома / меланоцитома с невявленным злокачественным потенциалом | Глубоко пенетрирующая меланоцитома / меланоцитома с невявленным злокачественным потенциалом | Пигментная эпителиоидная меланоцитома / меланоцитома с невявленным злокачественным потенциалом | Lentigo Maligna | Меланома in situ |
| Злокачественные новообразования | Меланома, ассоциированная с низким уровнем солнечного повреждения (поверхностно-распространяющаяся меланома) | Меланома, напоминающая голубой невус | Меланома из глубоко пенетрирующего невуса | Меланома из пигментной эпителиоидной меланоцитомы | Меланома, ассоциированная с высоким уровнем солнечного повреждения (лентигинозная меланома) | Десмопластическая меланома |
| Характерные мутации | BRAF V600E NRAS TERT | BRAF NRAS BAP1 | BRAF MAP2K1 NRAS CTNNB1 APC | BRAF PRKAR1A PRKCA | NRAS BRAF KIT TERT | NF1 |
| Конечная точка патогенеза | Меланома, ассоциированная с низким уровнем солнечного повреждения (поверхностно-распространяющаяся меланома) | | | | Меланома, ассоциированная с высоким уровнем солнечного повреждения | Десмопластическая меланома |

Морфологическая классификация

- = Эпителиоидноклеточная
- = Веретеноклеточная
- = Невоидная (симулирует невус)
- = Шпицоидная
- = Десмопластическая
- = Напоминающая голубой невус
- = «Animal type»

Классификация меланомы по Бреслоу (1970)

1. опухоли, имеющие толщину дермального компонента менее 0,75 мм;
2. 0,75 мм – 1,5 мм;
3. 1,51 мм – 3,0 мм;
4. 3,0 мм – 4,0 мм;
5. более 4,0 мм.

Классификация меланомы по Кларку (1967)

- I – все опухолевые клетки располагаются в пределах эпидермального слоя, не прорастая базальную мембрану, что позволяет диагностировать «меланому in situ»;
- II – базальная мембрана, разделяющая эпидермис и дерму разрушается опухолевыми клетками, которые начинают прорастать в верхний, сосочковый слой дермы;
- III – сосочковый слой целиком заполнен атипичными меланоцитами, но в сетчатом слое их не наблюдается;
- IV – клетки меланомы проникают в сетчатый слой дермы;
- V – рост опухолевых клеток наблюдается уже в подкожной жировой клетчатке.

Выводы

- Кардинальное изменение в восприятии меланомы с точки зрения лечения и прогноза обязывает к более внимательной диагностике и стадированию
- Взаимодействие дерматологов и онкологов – ключ к эффективной диагностике и ведению пациентов с меланомой
- Классификация меланомы отличается многогранностью и учетом прогностического потенциала
- Знание этиопатогенетических и диагностических особенностей меланомы с точки зрения современной науки – необходимо не только для онкологов, но и для специалистов других специальностей

Благодарю за внимание!

