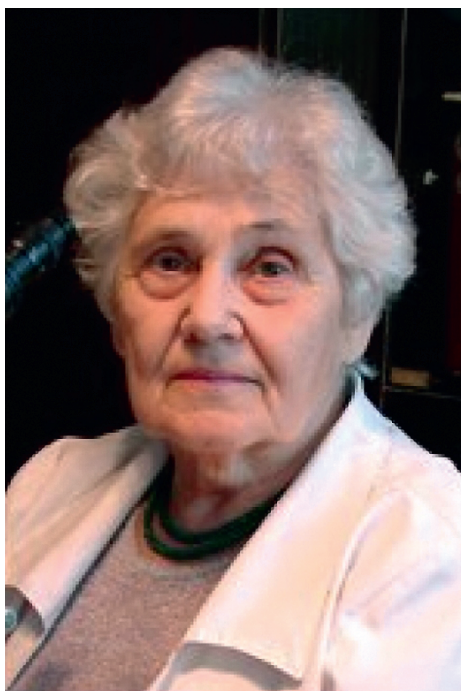


*Антонине Сергеевне Горделадзе — лучшему  
учителю морфологии и жизни*



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив .....	12
Редакционная коллегия .....	13
Благодарности .....	13
Предисловие .....	14
Список сокращений и условных обозначений .....	16
Введение. Биография «императора всех болезней» .....	17
<b>Глава 1. Клинические проявления опухолей кожи .....</b>	<b>23</b>
1.1. Клиническая диагностика опухолей кожи .....	23
1.2. Методы терапии .....	29
<b>Глава 2. Некоторые нововведения в 4-м издании гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения .....</b>	<b>30</b>
2.1. Кератиноцитарные опухоли .....	30
2.2. Меланоцитарные опухоли .....	31
2.3. Опухоли придатков кожи .....	35
2.4. Гематолимфоидные опухоли .....	37
2.5. Опухоли мягких тканей кожи .....	38
2.6. Гистологическая классификация опухолей кожи Всемирной организации здравоохранения .....	38
<b>Глава 3. Кератиноцитарные/эпидермальные опухоли .....</b>	<b>49</b>
3.1. Общие сведения .....	49
3.2. Базальноклеточная карцинома .....	57
Нодулярная базальноклеточная карцинома .....	64
Поверхностная базальноклеточная карцинома .....	66
Микронодулярная базальноклеточная карцинома .....	69
Инфильтративная базальноклеточная карцинома .....	70
Склерозирующая/морфеоподобная базальноклеточная карцинома .....	72
Базально-плоскоклеточная карцинома .....	74
Пигментная базальноклеточная карцинома .....	75
Базальноклеточная карцинома с саркоматоидной дифференцировкой .....	76
Базальноклеточная карцинома с придатковой дифференцировкой .....	76
Фиброэпителиальная базальноклеточная карцинома .....	77
3.3. Плоскоклеточная карцинома .....	80
Кератоакантома .....	87
Акантолитическая плоскоклеточная карцинома .....	91
Веретенкоклеточная плоскоклеточная карцинома .....	92
Веррукозная (бородавчатая) плоскоклеточная карцинома .....	93
Аденосквамозная (железисто-плоскоклеточная) карцинома .....	95
Светлоклеточная плоскоклеточная карцинома .....	95
3.4. Другие (необычные) варианты плоскоклеточной карциномы .....	96
3.5. Болезнь Боуэна .....	97
3.6. Лечение карцином .....	100
3.7. Карцинома из клеток Меркеля .....	102
3.8. Предзлокачественные кератозы .....	106
Актинический кератоз .....	106
Мышьяковый кератоз .....	112
PUVA-кератоз .....	113

3.9. Бородавки .....	113
Бородавка обыкновенная ( <i>verruca vulgaris</i> ) .....	113
Подошвенная бородавка ( <i>verruca plantaris</i> ) .....	114
Плоская бородавка .....	115
Болезнь Хека .....	116
Лечение бородавок .....	116
3.10. Доброкачественные акантомы/кератозы .....	119
Себорейный кератоз .....	119
Простое (солнечное) лентиго .....	125
Лихеноидный кератоз .....	127
Светлоклеточная акантома .....	128
Крупноклеточная акантома .....	129
Бородавчатая дискератома .....	130
Другие доброкачественные кератозы .....	131
<b>Глава 4. Меланоцитарные опухоли .....</b>	<b>133</b>
4.1. Доброкачественные меланоцитарные опухоли .....	134
4.2. Злокачественная меланома кожи .....	139
4.3. Меланоцитомные образования кожи с интермиттирующим солнечным повреждением .....	154
Поверхностно распространяющаяся меланома .....	154
Меланотическая макула, простое лентиго и лентигинозный меланоцитарный невус .....	157
Пограничный, сложный и дермальный невусы .....	165
Диспластический невус .....	165
<i>Nevus spilus</i> .....	169
Акрально-специфические невусы (молочной железы, подмышечной области, скальпа, ушной раковины) .....	171
Галоневус .....	172
Невус Мейерсона .....	175
Рецидивирующий невус .....	176
Глубоко проникающий невус и меланоцитома .....	177
Комбинированный невус .....	178
Пигментная эпителиоидная меланоцитома .....	182
4.4. Меланоцитарные опухоли кожи с хроническим солнечным повреждением .....	182
Меланома из злокачественного лентиго ( <i>lentigo maligna melanoma</i> ) .....	182
Десмопластическая меланома .....	183
4.5. Опухоли Спитц .....	186
Злокачественная опухоль Спитц (меланома Спитц) .....	188
Невус Спитц .....	188
Пигментный веретенклеточный невус (невус Рида) .....	192
4.6. Меланоцитарные опухоли акральных участков кожи .....	194
Акральная меланома .....	194
Акральный невус .....	196
4.7. Меланоцитарные образования половых органов и слизистых оболочек .....	197
Меланомы слизистых оболочек (генитальные, оральные, синоназальные) .....	197
Генитальный невус .....	198

4.8. Меланоцитарные опухоли, возникающие в голубом невусе .....	199
Меланома из голубого невуса .....	199
Простой голубой невус .....	200
Клеточный голубой невус .....	204
Монгольское пятно .....	206
Невус Ито и невус Ота .....	207
4.9. Меланоцитарные опухоли, возникающие во врожденном невусе .....	208
Врожденный меланоцитарный невус поверхностного типа .....	208
Врожденный гигантский меланоцитарный невус .....	210
Пролиферативные узлы во врожденном меланоцитарном невусе .....	211
Меланома, возникающая в гигантском врожденном невусе .....	212
Меланома детства .....	213
4.10. Меланоцитарные опухоли глазного яблока (окулярные) .....	214
Уvealная меланома .....	214
Конъюнктивальная меланома .....	215
Конъюнктивальный первичный приобретенный меланоз с атипией/меланома <i>in situ</i> .....	216
Конъюнктивальный невус .....	216
4.11. Нодулярные, невоидные, метастатические меланомы .....	217
Нодулярная меланома .....	217
Невоидная меланома .....	219
Метастатическая и персистирующая меланомы .....	221
4.12. Редкие гистологические формы меланомы .....	223
4.13. Малигнизация невусов .....	223
4.14. Иммуногистохимическая и молекулярно-биологическая характеристика меланоцитарных опухолей .....	224
4.15. Дифференциальная диагностика меланоцитарных опухолей .....	231
<b>Глава 5. Опухоли придатков кожи .....</b>	<b>239</b>
5.1. Общие сведения .....	239
5.2. Доброкачественные опухоли с апокриновой и эккринной дифференцировкой .....	243
Гидроцистома/цистаденома .....	243
Сирингома .....	244
Порома .....	247
Сирингофиброаденома .....	249
Гидраденома .....	250
Спираденома .....	252
Цилиндрома .....	254
Тубулярная и тубулярно-папиллярная аденомы .....	255
Сосочковая сирингоцистаденома .....	257
Смешанная опухоль (хондроидная сирингома) .....	259
Миоэпителиома .....	260
5.3. Злокачественные опухоли с апокриновой и эккринной дифференцировкой .....	261
Аденокарцинома придатков кожи, неуточненная .....	261
Микрокистозная придатковая карцинома .....	262
Порокарцинома .....	263
Злокачественные новообразования, возникающие из спираденомы, цилиндромы или спираденоцилиндромы .....	264



Злокачественная смешанная опухоль .....	266
Гидраденокарцинома .....	267
Муцинозная карцинома .....	268
Эндокринная муцин-продуцирующая карцинома потовой железы .....	270
Папиллярная карцинома пальца .....	270
Аденокистозная карцинома .....	271
Апокриновая карцинома .....	273
Сквамоидная эккринная протоковая карцинома .....	274
Сосочковая сиригоцистаденокарцинома .....	275
Секреторная карцинома .....	275
Крибриформная карцинома .....	275
Перстневидно-клеточная/гистиоцитоидная карцинома .....	276
5.4. Доброкачественные опухоли с фолликулярной дифференцировкой .....	276
Трихобластома .....	276
Пиломатриксама .....	279
Трихолеммома .....	281
Трихофолликулома .....	282
Акантома волосяной оболочки .....	283
Опухоль фолликулярной воронки .....	284
Меланоцитарная матриксама .....	285
Триходискома с преобладанием веретеновидных клеток .....	285
5.5. Злокачественные опухоли с фолликулярной дифференцировкой .....	285
Пиломатриксомная карцинома .....	285
Пролiferирующая трихолеммальная опухоль .....	286
Трихобластная карцинома/карциносаркома .....	287
Трихолеммальная карцинома .....	287
5.6. Опухоли с себацейной дифференцировкой .....	288
Невус сальных желез .....	288
Себацейная аденома .....	290
Себацеома .....	291
Себацейная карцинома .....	292
5.7. Локально-специфические опухоли .....	296
Болезнь Педжета и экстрамаммарная болезнь Педжета .....	296
Аденокарцинома аногенитальных маммароподобных желез .....	300
Сосочковая гидраденома .....	300
Фиброаденома и филоидная опухоль аногенитальных маммароподобных желез .....	301
5.8. Опухоли придатков кожи смешанного строения .....	301
5.9. Дифференциальная диагностика с метастатическими опухолями .....	302
<b>Глава 6. Гематолимфоидные опухоли .....</b>	<b>303</b>
6.1. Общие сведения .....	303
6.2. Грибовидный микоз и синдром Сезари .....	311
Грибовидный микоз .....	311
Синдром Сезари .....	332
6.3. Лимфоидные гиперплазии, имитирующие первичные лимфомы кожи .....	339
Лимфоцитозама кожи .....	341
Т-клеточная кожная лимфоидная гиперплазия .....	343
Кожная лимфоидная гиперплазия, имитирующая грибовидный микоз .....	344

Лимфоматоидный контактный дерматит .....	345
Лимфоцитарная инфильтрация .....	345
6.4. Первичные кожные CD30+ Т-клеточные лимфопролиферативные расстройства .....	347
Лимфоматоидный папулез .....	348
Первичная кожная анапластическая CD30+ крупноклеточная лимфома ...	352
Кожная Т-клеточная лейкоemia/лимфома взрослых .....	357
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома .....	358
6.5. Кожные проявления хронической активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр .....	359
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа .....	359
Везикулярная вакциноподобная кожная Т-клеточная лимфома .....	359
6.6. Первичные кожные периферические Т-клеточные лимфомы, редкие варианты .....	360
Первичная кожная гамма/дельта-положительная Т-клеточная лимфома ...	360
Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома .....	361
Первичное кожное CD4+ мелко/средне-Т-клеточное лимфопролиферативное расстройство .....	361
6.7. Вторичное кожное вовлечение при Т-клеточных лимфомах и лейкоемиях.....	362
Системная анапластическая крупноклеточная лимфома .....	362
Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома .....	363
Т-клеточная пролимфоцитарная лейкоemia .....	363
6.8. Первичная кожная лимфома маргинальной зоны .....	363
6.9. Первичная кожная лимфома из фолликулярного центра .....	367
6.10. Кожная диффузная крупноклеточная В-лимфома нижних конечностей .....	371
6.11. Внутрисосудистая крупноклеточная В-лимфома .....	373
6.12. EBV-позитивная язва кожи и слизистых оболочек .....	373
6.13. Лимфоматоидный гранулематоз .....	374
6.14. Кожное вовлечение при первичных внекожных В-клеточных лимфомах и лейкоемиях .....	374
Лимфома из клеток мантийной зоны .....	374
Лимфома Бёркитта .....	375
Хроническая лимфоцитарная лейкоemia/лимфома из мелких лимфоцитов .....	376
6.15. Т-лимфобластная и В-лимфобластная лейкоemia/лимфома .....	376
Бластная плазмцитоподобная опухоль из дендритических клеток .....	377
Кожное поражение при миелоидной лейкоемии .....	378
Кожный мастоцитоз .....	379
6.16. Гистиоцитоз и дендрито-клеточные новообразования .....	383
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса .....	383
Гистиоцитоз из неопределенных клеток/опухоль из неопределенных дендритических клеток .....	387
Болезнь Розаи–Дорфмана .....	387
Ювенильная ксантогранулема .....	388

Болезнь Эрдхайма–Честера .....	390
Ретикулогистиоцитоз .....	390
<b>Глава 7. Опухоли кожи мягкотканного происхождения и нервной ткани .....</b>	<b>392</b>
7.1. Общие сведения .....	392
7.2. Опухоли из жировой ткани (адипоцитарные опухоли) .....	395
Атипическая липоматозная опухоль .....	395
Дедифференцированная липосаркома .....	396
Плеоморфная липосаркома .....	397
Липома .....	398
Веретенноклеточная/плеоморфная липома .....	399
Ангиолипома .....	399
Липоматозный поверхностный невус .....	400
7.3. Фиброзные, фиброгистиоцитарные и гистиоцитарные опухоли .....	401
Слизисто-воспалительная фибробластная саркома .....	401
Выбухающая дерматофибросаркома и ее варианты .....	401
Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль .....	404
Поверхностный фиброматоз .....	404
Дерматомиофиброма (фиброзная гистиоцитома) и ее варианты .....	405
Эпителиоидная фиброзная гистиоцитома .....	408
Фибромы .....	408
Поверхностная акральная фибромиксома .....	414
Кожная миксома .....	414
Дерматомиофиброма .....	415
Миофиброма и миофиброматоз .....	415
Бляшковидная CD34+ дермальная фиброма .....	416
Нодулярный фасциит .....	417
7.4. Гладкомышечные опухоли .....	417
Кожная лейомиома .....	417
Кожная лейомиосаркома (атипическая гладкомышечная опухоль) .....	419
7.5. (Мио)перичитарные опухоли .....	420
Гломусная опухоль и ее варианты .....	420
Миоперичитома и ее варианты .....	422
Ангиолейомиома .....	423
7.6. Сосудистые опухоли .....	424
Кожная ангиосаркома .....	424
Гемангиоэндотелиомы .....	426
Саркома Капоши .....	429
Атипическое сосудистое образование .....	434
Кожный эпителиоидный ангиоматозный узел .....	435
Гемангиомы .....	435
Лимфангиома (поверхностная лимфатическая мальформация) .....	449
7.7. Опухоли кожи из нервной ткани .....	450
Нейрофиброма и ее варианты .....	450
Солитарная ограниченная неврома .....	455
Дермальная миксома нервных оболочек/нейротеккома .....	456
Периневрома .....	457
Гранулезоклеточная опухоль .....	458
Шваннома .....	459
Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов .....	460

7.8. Опухоли с неясной дифференцировкой .....	461
Атипичная фиброксантома и ее варианты .....	461
Плеоморфная дермальная саркома .....	461
Миксофибросаркома .....	462
Эпителиоидная саркома .....	463
Дермальная светлоклеточная саркома .....	463
Саркома Юинга .....	464
Примитивная не-невральная гранулезоклеточная опухоль .....	465
<b>Глава 8. Врожденные опухолевые синдромы, ассоциированные</b> <b>со злокачественными новообразованиями кожи .....</b>	<b>466</b>
8.1. Семейная меланома .....	466
8.2. Пигментная ксеродерма .....	466
8.3. Невоидный синдром базальноклеточной карциномы .....	467
8.4. Комплекс Карни .....	468
8.5. Синдром, предрасполагающий к развитию <i>VAPI</i> -опухолей .....	468
8.6. Синдром Мюира–Торре .....	468
<b>Глава 9. Опухоли, не вошедшие в классификацию Всемирной организации</b> <b>здравоохранения .....</b>	<b>469</b>
9.1. Кисты (эпидермальная, пилонидальная, атерома) .....	469
9.2. Кожный рог .....	473
9.3. Контагиозный моллюск .....	474
9.4. Кондилома .....	476
9.5. Карциносаркома .....	481
9.6. Дермальная меланома .....	482
9.7. Хондрома, остеома .....	482
9.8. Остеосаркома .....	482
9.9. Менингиома кожи .....	482
9.10. Кистозная себaceous опухоль .....	483
9.11. Трихогерминома .....	484
9.12. Светлоклеточная карцинома придатков кожи (с комедонекрозами) ....	484
9.13. Баллонный невус, баллонная меланома .....	484
9.14. Гигантоклеточная опухоль сухожильной оболочки .....	485
9.15. Синовиальная саркома .....	486
9.16. Метастатическое поражение кожи .....	486
Заключение .....	487
Список литературы .....	488
Приложение. Морфологическая диагностика опухолей кожи.	
Стандарты работы с опухолями кожи .....	508
Предметный указатель .....	509

## ВВЕДЕНИЕ. БИОГРАФИЯ «ИМПЕРАТОРА ВСЕХ БОЛЕЗНЕЙ»

Первые описания рака зафиксированы в египетских папирусах, датированных 2500 г. до н.э. Гиппократ описал неязвенные и образующие язвы опухоли, которые он назвал *carcinomas* (в переводе с греч. — краб), поскольку эти опухоли имели пальцевидные выступы, напоминающие крабовые. Позже Цельс использовал латинский термин, означающий «рак», для обозначения опухолей. Термин «онкология» происходит от греческого слова *oncos* (отек), которое Гален использовал для описания опухолей.

Первые зафиксированные описания меланомы (слово происходит от греч. *melas* — темный и *oma* — опухоль) в истории появились в трудах Гиппократа в V в. до н.э., а затем в трудах греческого врача Руфуса Евфесийского (Rufus of Ephesus). Хотя археологические доказательства рака, как правило, немногочисленны, опухоли можно диагностировать по скелетам людей, пораженных остеолитическими метастазами в кости или костными остеосаркомами. Самыми ранними вещественными доказательствами меланомы являются диффузные метастазы меланомы, обнаруженные в скелетах мумий (возраст которых составляет около 2400 лет по радиоуглероду) из Перу.

В европейской медицинской литературе, включая работы Хаймора (Highmore, 1651), Бонета (Bonet, 1651), Хенрици и Нотнагеля (Henrici and Nothnagel, 1757), неоднократно упоминались «смертельные черные опухоли с метастазами и черной жидкостью в организме». Шотландскому хирургу Джону Хантеру (John Hunter), работающему в Медицинской школе больницы Святого Георгия в Лондоне, приписывают первое хирургическое удаление меланомы, отраженное в медицинской литературе. В 1787 г. он прооперировал и успешно удалил рецидивирующую меланому из челюсти 35-летнего мужчины. Хантер назвал ее «злокачественным грибковым наростом». Хотя было неясно, знал ли Хантер, с чем имеет дело, сохранившаяся опухоль была диагностирована как меланома позже, в 1968 г., и до сих пор находится в Хантерском музее в Lincolns Inn Fields в Лондоне.



Рис. В1. Раковый мелан (Cancer Melane). J.L. Alibert «Nosologie Naturelle». Paris, 1817



Рис. В2. Акварельный рисунок, показывающий меланоз на пятке и ноге. Delamotte William Alfred



Первые профессиональные акварели опубликованы в атласе дерматолога Hospital St. Louis и королевского врача — барона Жана Луи Алибера (baron Jean Louis Alibert, 1768–1837) «Nosologie naturelle». Это издание вышло в Париже в 1817 г. В 1806 г. Алибер первым описал больного грибовидным микозом и опубликовал акварель этого заболевания в 1832 г. в «Monographie des dermatoses ou précis théorique et pratique des maladies de la peau» (см. обложку). У Алибера в классификации была нозология «Рак», которую он объяснил и описал с помощью примеров. В качестве пациента выступала 52-летняя женщина. «Раковый антрацин, который начинался с маленького черного пятна, который рос все больше и больше. Чуть позже у пациента появились метастазы на коже и в лимфатических узлах. Женщина умерла от опухоли». Другие примеры в этой нозологической группе — «Раковый глобулё» и «Раковый мелан» (рис. B1, B2).

В нозологии «Les Angiosis» мы можем прочесть историю пациента с диагнозом «Naematonsie tubereuse». На иллюстрации показан метастаз злокачественной меланомы (рис. B3).

В 1836 г. вышел в свет атлас Пьера Райера (1793–1867) «Traite des Maladies de la Peau» с иллюстрациями пациентов с меланомой, в том числе с большим количеством метастазов.

«Старческие веснушки» описал Джонатан Хатчинсон (Jonathan Hutchinson, 1828–1913) в 1890 г. как предраковую стадию злокачественных пигментированных опухолей кожи.



Рис. B3. Узловатая меланома с метастазированием. J.L. Alibert «Nosologie Naturelle». Paris, 1817

В XIX в. научная онкология получила распространение с появлением современного микроскопа. Рене Лаэннек (René Laënnec) сделал первое описание меланомы в 1804 г. Он был первым, кто осознал, что меланома — это отдельное заболевание, не связанное с отложениями сажи, обычно обнаруживаемыми в легких пациентов при вскрытии. В лекции, прочитанной в Париже в 1804 г. и позднее опубликованной в 1806 г., он ввел термин «меланоза» для описания этих опухолей (рис. В4, В5).

Джейкоб (Jacob) описал базальноклеточную карциному в 1827 г.

В 1853 г. сэр Джеймс Пэджет (Sir James Paget), хирург-консультант больницы Святого Варфоломея в Лондоне, представил отчет о 25 случаях меланомы, в котором он описал переход меланомы из фазы радиального роста в фазу вертикального роста.

В 1872 г. Мориц Капоши (Moritz Kaposi) впервые описал саркому, названную впоследствии его именем (саркома Капоши), которую он обнаружил у пяти пожилых пациентов и которую первоначально назвал «идиопатической множественной пигментной саркомой кожи». Более века спустя обнаружение этой болезни у молодых гетеросексуалов в Нью-Йорке, Сан-Франциско и других прибрежных городах США стало одним из первых признаков появления новой болезни, которая теперь называется синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом). Саркома Капоши — это опухоль, вызванная вирусом герпеса, ассоциированным с саркомой Капоши (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV), открытым в 1993 г. В 1898–1900 гг. в трехтомном атласе «Handatlas hautkrankheiten» Мориц Капоши проиллюстрировал многие кожные заболевания, включая стадии грибовидного микоза (рис. В6–В9).

Впервые во втором томе «Руководства к изучению болезней кожи» профессоров Ферденада Гебры и Мориса Капоши, изданного в 1883 г. в Санкт-Петербурге на русском языке в переводе профессора дерматологии А.Г. Полотебнова, есть глава, посвященная дерматоонкологии, — «Carcinoma. Рак. Krebs».

В 1902 г. А.Г. Полотебнов в своей монографии «Есть ли основания считать проказу заразительной» писал: «Если бы от меня зависело, я бы устроил убежище и для страдающих раковыми болезнями» (автор имеет в виду

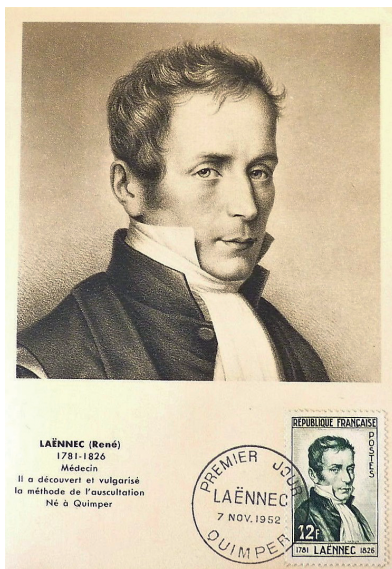
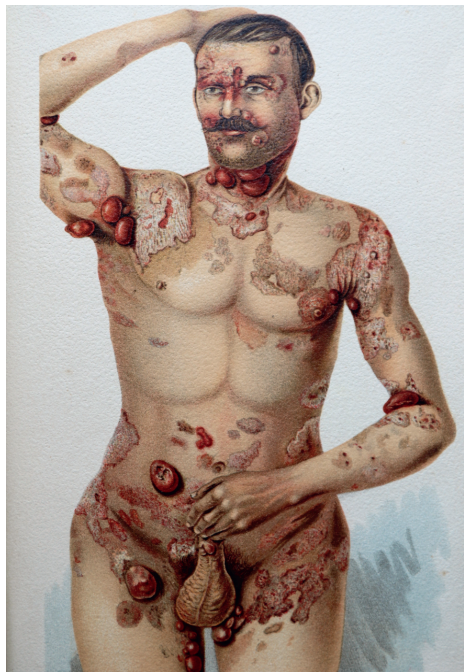


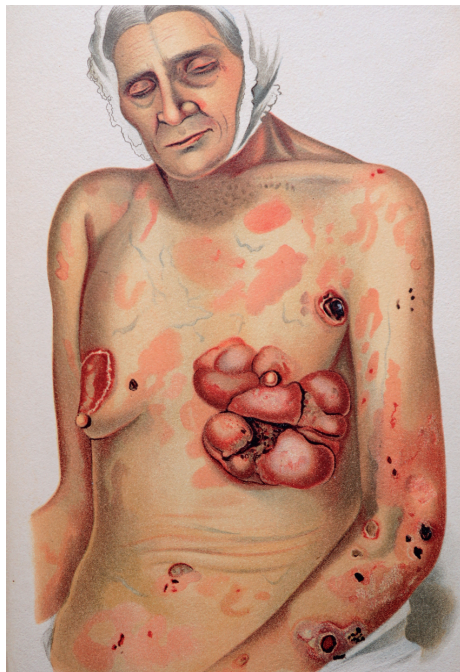
Рис. В4. Рене Лазннек. Почтовая марка на открытке первого дня гашения



Рис. В5. Рене Лазннек. Бронзовая медаль



**Рис. В6.** Грибовидный микоз (*mycosis fungoides, stadium eczematозum et stadium tumorum*). Moritz Kaposi «Handatlas hautkrankheiten»



**Рис. В7.** Грибовидный микоз (*mycosis fungoides, stadium eczematозum et fungosoulcerosum*). Moritz Kaposi «Handatlas hautkrankheiten»

злокачественные новообразования кожи и слизистых оболочек). Таким образом, А.Г. Полотебнова можно считать инициатором создания отделения дерматоонкологии.

Американский ученый Джон Темплтон Боуэн (John Templeton Bowen) отметил плоскоклеточную карциному *in situ* в 1912 г.

Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow), основоположник клеточной патологии, сформулировал основы современной патологии рака, поскольку продемонстрировал, что раковые клетки происходят из других клеток. Он также предположил, что хроническое облучение вызывает рак. Эксперименты, проведенные дерматологами, физиками и другими учеными-медиками между XIX и XX вв., показали, что рак кожи был вызван ультрафиолетовым излучением, а пигментация кожи выступает защитным фактором от излучения. Они также продемонстрировали, что определенные химические вещества могут усиливать повреждение кожи и образование рака кожи, в то время как другие химические вещества способны блокировать радиацию и защищать кожу. В 1928 г. появился первый солнцезащитный крем. Хотя уже было известно, что ультрафиолетовое излучение может вызывать рак кожи, только в 1940-х годах повреждение нуклеиновых кислот стало очевидным. В 1956 г. австралийский математик Генри Ланкастер (Henry Lancaster) впервые установил связь между солнечным светом (ультрафиолетовым излучением) и заболеваемостью меланомой. Он заметил, что риск развития меланомы, особенно у европейцев, напрямую связан с «широтой» или интенсивностью солнечного света.





**Рис. В8.** Грибовидный микоз (*mycosis fungoides, stadium et fungosulcerosum*). Moritz Kaposi «Handatlas hautkrankheiten»



**Рис. В9.** Грибовидный микоз (*mycosis fungoides, stadium infiltration et fungosumstadium*). Moritz Kaposi «Handatlas hautkrankheiten»

В 1970-х годах были открыты онкогены и гены-супрессоры опухолей, как важные семейства генов, связанные с развитием рака. В совокупности было обнаружено, что 81% всех меланом, возникающих на коже, имеют мутацию *BRAF* или *NRAS*. В наше время предрасположенности к меланоме продолжают идентифицироваться.

С XVI в. раковые заболевания лечили хирургическим путем, пока опухоль была локализована. Важное концептуальное развитие в химиотерапии рака предложил немецкий врач Пауль Эрлих (Paul Ehrlich), который первым высказал идею «магической серебряной пули», препарата 606-го химического соединения (лат. *salv(are)* — спасти + арс(еник) — мышьяк), которое убивает только болезнетворные клетки, оставляя здоровые ткани нетронутыми (рис. В10–В12).

Американский хирург Фредерик Эдвард Моос (Mohs) совершил революцию в хирургии рака кожи в 1930-х годах, и этот метод остается жизненно важным для лечения рака кожи и сегодня. Варианты медицинского неинвазивного лечения стали возможны благодаря инновациям в молекулярной биологии в 1960-х годах.

Хотя большая часть работ XIX в. имела решающее значение для определения меланомы как заболевания, проведенные исследования носили описательный характер и давали мало понимания ее этиологии. Польза тщательного наблюдения в сочетании с количественными методами оказалась важной во второй половине XX в. в определении прогноза и лечения меланомы. В 1966 г. Уоллес Кларк (W.H. Clark) разработал стандартную шкалу для оценки прогноза меланомы на основе гистологического исследования. Система, называемая



Рис. В10. Пауль Эрлих. Аверс и реверс медали

уровнями Кларка, относится к степени нисходящего пути на пять уровней кожи и подкожного слоя, каждый из которых более опасен, поскольку опухолевые клетки проникают глубже в эпидермис, дерму и, в итоге, в гиподерму. Пятилетняя выживаемость колеблется от 99% для меланомы I уровня по Кларку (меланома *in situ*) до 55% для пациентов с меланомой V уровня по Кларку. В 1969 г. Кларк опроверг ранее широко распространенное предположение, что все меланомы возникают из невусов; его серия из 209 случаев показала, что только у 20 (9,6%) пациентов присутствовали клетки невуса.

В 1970 г. Александр Бреслоу (Alexander Breslow) заметил, что прогноз кожной меланомы, по-видимому, зависит как от размера опухоли, так и от уровня инвазии, причем толщина опухоли является наиболее важным показателем размера. Толщину по Бреслоу определяли как общую вертикальную глубину меланомы от зернистого слоя эпидермиса до области наиболее глубокого проникновения в кожу. Поражения II уровня по Кларку и поражения с максимальной толщиной менее 0,76 мм были связаны с более благоприятным прогнозом. Эти критерии помогли в разделении пациентов на наличие или отсутствие профилактической диссекции лимфатических узлов (а теперь и биопсии сторожевого узла). Новаторская работа Кларка и Бреслоу актуальна и по сей день, поскольку толщина опухоли является основным прогностическим фактором для локализованной меланомы в текущей версии системы определения стадии меланомы.

Революция в геномике, которая сформировала исследования в XX в., доказала, что меланома представляет собой гетерогенную группу рака с различными мутационными профилями, и все открытия в лечении рака кожи еще впереди!



Рис. В11. Пауль Эрлих, его ученик Сахатино Хата и 606-е соединение, синтезированное Эрлихом совместно с химиком Бертгеймом. Аверс медали



Рис. В12. Пауль Эрлих. Реверс медали. *Per aspera ad astra* (Через тернии к звездам)

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

---

## 1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

Диагностика опухолей кожи основана на результатах тщательного осмотра всего кожного покрова и видимых слизистых оболочек больного, а также на его всестороннем обследовании с использованием клинических и гистологических методов. Определенное значение для постановки диагноза имеют данные анамнеза и характер субъективных ощущений больного. Порядок работы с больным включает выслушивание жалоб, предварительный осмотр опухолей кожи, целенаправленный сбор анамнеза и тщательный осмотр всего кожного покрова и слизистых оболочек. Диагностику опухолей кожи следует начинать с осмотра, а не со сбора анамнеза («кожа сообщает о диагнозе сыпью, а не словами»), так как предварительный расспрос больного о характере развития, причинах и течении дерматоза существенно затрудняет правильную диагностику из-за субъективных оценок и умозаключений, формирующихся в результате расспроса пациента. При сборе анамнеза жизни нужно обращать внимание на условия труда и быта больного, фототип кожи, наследственный анамнез и т.д. Собирая анамнез болезни, следует установить ее давность, характер течения, сезонность, выяснить возможные причины заболевания. Осмотр больного надо проводить в теплом, хорошо освещенном помещении, лучше всего при рассеянном дневном свете. При осмотре обращают внимание на состояние здоровой кожи: ее окраску (фототип), степень увлажнения и сальности, тургор и другие характеристики, а также на состояние волосяного покрова и ногтевых пластинок (для исключения генетических заболеваний), что дает возможность составить определенное представление о функциональном состоянии кожи. Объективными признаками заболеваний кожи являются морфологические элементы кожного образования. Опухоли кожи чаще всего представлены *пигментным пятном, папулой и узлом*.

### Дерматоскопия

Дерматоскопия как метод визуализации за счет оценки цвета и структуры образования приближает клинический диагноз к морфологическому. Метод дает увеличение в 6–100 раз, при подключении компьютера стандартизует картину, позволяя сравнивать ее с течением времени.

## Этапы развития дерматоскопии

Д.В. Соколов и соавт. указывают, что первая попытка изучения капилляров ногтевого ложа с помощью микроскопа была предпринята Йоханом Кольхоусом (Johan Kolhaus) в 1663 г.

В 1893 г. П. Унна (P. Unna) первым в дерматологии использовал метод микроскопии с иммерсионным маслом для изучения структур кожи при различных заболеваниях, поскольку эта методика повышала проникновение света в дерму. В 1916 г. E. Wiess сообщил об исследовании капилляров кожи у живого человека с помощью специально сконструированных для этой цели моно- и бинокулярного микроскопов.

Термин «дерматоскопия» был введен в 1920 г. немецким дерматологом Йоганном Зафьером (Johann Saphier), который в серии публикаций описал новый диагностический инструмент, напоминающий бинокулярный микроскоп со встроенным источником света для исследования кожи. J. Saphier изучил кровеносные капилляры кожи в патологических очагах у больных туберкулезом и сифилисом, впервые описал так называемые глобулы в структуре меланоцитарных невусов (МЦН). В середине XX в. Л. Голдман (L. Goldman) усовершенствовал метод поверхностной эпилюминесцентной микроскопии кожи, разработал простой портативный микроскоп для исследования поверхности кожи и применил его с диагностической целью для оценки пигментированных образований кожи и опухолей кожи, включая меланомы кожи.

В 1971 г. Р. МакКей (R. MacKie) впервые определил преимущество поверхностной микроскопии при установлении дооперационного диагноза пигментированных образований кожи и при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей кожи.

Эти исследования были продолжены несколькими группами австралийских и немецких дерматоонкологов.

Существенный вклад в развитие дерматоскопии внесли специалисты во главе с Х. Пехамбергером (H. Pehamberger), которые использовали стереомикроскоп с увеличением до 40 раз, позволяющий получать трехмерные изображения исследуемых структур. В 1987 г. ими был сформирован первый дифференциально-диагностический алгоритм (pattern analysis) меланоцитарных и немеланоцитарных, злокачественных и доброкачественных пигментированных новообразований кожи.

В 1989 г. в Гамбурге прошла первая рабочая встреча по проблемам дерматоскопии, итоги которой приведены в статье F.A. Bahmer и соавт. Были приняты рекомендации, включающие список дерматоскопических признаков меланомы кожи: неравномерная пигментная ретикулярная сеть, неравномерные точки и пятна, неравномерные полосы, бело-голубая вуаль, неравномерная пигментация, участки регрессии пигментного новообразования, атипичные сосуды.

Известный немецкий дерматовенеролог О. Braun-Falco вместе со своими учениками в 1990 г. разработал и внедрил в повседневную клиническую практику немецких дерматологов ручной дерматоскоп.

В 1994 г. W. Stolz и соавт. на основе клинического правила ABCD (asymmetry, borders, colour, diameter, elevation — асимметрия, нечеткие границы,



неравномерная окраска, крупные размеры, приподнятость образования) разработали дерматоскопический дифференциально-диагностический алгоритм ABCD для диагностики меланомы кожи.

В 1996 г. S. Menzies и соавт. составили 11-позиционный тест, который оказался полезным как для начинающих, так и для опытных дерматоонкологов.

Дерматоскопическое «правило 7 признаков» с простой системой подсчета баллов было предложено в 1998 г. G. Argenziano и соавт. Согласно этому правилу дерматоскопические признаки меланомы кожи делят на большие и малые.

В 2001 г. в Риме прошел Первый всемирный конгресс по дерматоскопии. В том же году была проведена первая рабочая встреча с использованием Интернета. На обоих мероприятиях были определены показания к использованию разработанных дифференциально-диагностических алгоритмов в клинической практике. В 2003 г. Р. Джор (R. Jorh), П. Соьер (P. Soyer), Г. Аргензиано (G. Argenziano) представили трехпозиционный тест.

Разработаны компьютерные системы для дерматоскопии, которые позволяют проводить автоматическую диагностику меланомы кожи с чувствительностью 80–100% и специфичностью 60–97,8%.

Аппараты для дерматоскопии, использующие иммерсионные жидкости, более эффективны в визуализации бело-голубых областей (часто связаны со спонтанным регрессом меланомы), милиумоподобных структур и псевдофолликулярных отверстий (особенности себорейного кератоза) [239]. Поляризующие дерматоскопы более эффективны для оценки сосудистых структур и признаков фиброза. С целью повышения чувствительности и специфичности дерматоскопических методик обнаружения меланомы кожи было предложено использовать два различных типа дерматоскопа в соединении друг с другом.

Определяется нерегулярная пигментная сеть (разная толщина линий, широкие линии на периферии образования, темные точки, неравномерно распределенные пигмента по образованию). Например, на основании дерматоскопических признаков предложена клиническая классификация невусов, включающая семь категорий [104]:

- 1) шаровидный (в виде гальки);
- 2) ретикулярный;
- 3) «звездный взрыв»;
- 4) гомогенный голубой;
- 5) локально специфический;
- 6) невус со специфическими свойствами;
- 7) неклассифицируемые меланоцитарные образования.

Дерматоскопический вариант зависит от возраста, типа кожи и локализации процесса [109, 216]. Разнообразные параметры пигментных образований кожи, оцениваемых при помощи дерматоскопии, схожи у одного больного и отличаются от таковых у другого. Это требует индивидуального подхода к оценке дерматологических показателей [70]. Значение дерматоскопии повышается в связи с возможностью установления подозрительных областей по возникновению меланом: расширенная сеть, радиальный поток, псевдоножки, точки по периферии, в совокупности с историей развития образования. С учетом нечастой относительной неполноценности гистологического

исследования это порой позволяет уточнить морфологический диагноз [58]. В частности, отсутствие экзогенных факторов и преимущественно шаровидный дерматоскопический вариант свидетельствуют в пользу того, что папилломатозный невус принадлежит к тому же спектру, что и мелкий врожденный МЦН. Для решения вопроса о биологической сущности папилломатозного невуса в качестве предшественника злокачественной меланомы (ЗМ) рекомендовано выполнение дерматоскопии при скрининге [231].

Аналогично предлагаемая характеристика по семи признакам позволяет диагностировать меланому с точностью до 95% и специфичностью до 75% [82, 233]. Хорошая корреляция между дерматоскопическими данными и показателями гистологического исследования показана для «тонких» меланом [273].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает пять специфичных признаков для меланом.

1. Атипичная пигментная сеть (уплотненные и разветвленные линейные участки черного, коричневого и серого цвета, неравномерно распределенные по образованию). Резкое прерывание атипичной пигментной сети на периферии образования свидетельствует о меланоме.

2. Полоски неправильной формы, особенно если распределены в образовании неравномерно.

3. Точки и глобулы неправильной формы.

4. Неравномерно пигментированные пятна, особенно по периферии образования.

5. Бело-голубые структуры, похожие на рубцы белесоватого цвета.

Гистологически диагноз меланомы, связанной с невусом или расположенной рядом с ним, может быть упущен, если срез проходит не в том месте или в срез попадает только невус. Клиницисту следует указать подозрительные области после дерматоскопии (расширенная сеть, радиальный поток, псевдоножки, точки по периферии) вместе с историей развития образования, что позволяет уточнить морфологический диагноз [40]. Поскольку роль папилломатозных невусов в качестве предшественников ЗМ не ясна, и они часто не видны для пациентов в области спины, следует выполнять дерматоскопию при скрининге [202]. После дерматоскопии можно применять мультиспектральный цифровой анализ кожных образований (multispectral digital skin lesion analysis, MSDSLA) [294] (прежде всего для точности назначения биопсии), интегрированный цифровой дерматоскопический анализ [240].

Кроме дерматоскопии, применяются конфокальная микроскопия [259], различные виды спектроскопии [159]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) в сочетании с клинической микроскопией позволяет получать данные о толщине и глубине инвазии образования, довольно близкие по своей точности с гистологическим исследованием удаленной опухоли [201].

## Другие методы диагностики

Важным методом диагностики является самоосмотр [64, 296], фотографирование всего тела [249] со сканированием и компьютерным определением кожных образований в плане их локализации, темпов роста, изменениях в размерах, окраске и т.д. [49, 147]. Еще более точным методом диагностики по типу фотографирования всего тела является гигапиксельное фотографирование

за счет мозаичного совмещения более 1000 одномогапиксельных снимков [182]. Поскольку диагностика ЗМ на раннем этапе является залогом успеха терапии, очень важным аспектом считается информированность населения о самонаблюдении меланоцитарных образований, что значительно увеличивает вероятность определения ЗМ на начальном этапе [20].

### Биопсия образований кожи

Биопсия — прижизненное взятие тканей, органов или взвеси клеток для микроскопического исследования с диагностической целью, а также для изучения динамики патологического процесса и влияния на него лечебных мероприятий. Гистологическое исследование биопсии кожи, безусловно, является ценным диагностическим методом, который широко используется в дерматоонкологической практике. Однако нужно иметь в виду, что возможности патоморфологического исследования имеют ограничения и не всегда позволяют окончательно определить нозологию. Это больше имеет значение в диагностике воспалительных заболеваний кожи, тогда как биопсия опухолей кожи в онкодерматологии является единственным методом верификации опухоли. Однако нельзя не признать, что и в этой области возможности патоморфолога не безграничны. Так, не зная анамнеза и клинического течения процесса, различить кератоакантому в фазе роста и высокодифференцированный плоскоклеточный рак практически нельзя. Чрезвычайно сложно, а порой и невозможно с уверенностью провести дифференциальную диагностику между эритродермической формой лимфомы кожи и хроническим дерматитом. Тем не менее сопоставление гистологических изменений с клиническими проявлениями заболевания все же позволяет в большинстве случаев уточнить диагноз. Следует подчеркнуть, что значение патогистологического исследования заключается не только в подтверждении предварительного клинического диагноза, но и в исключении тех опухолей, которые предполагались на основании клинической картины. В отличие от воспалительных дерматозов, где использование современных лекарственных средств, особенно гормональных препаратов, может существенным образом изменить морфологию дерматоза, в онкодерматологии опухолевая ткань никак не реагирует на назначенную противовоспалительную терапию. Нужно отметить, что успешная диагностика болезней кожи должна основываться на принципах коллегиальности, то есть тесном сотрудничестве клинициста-дерматолога, онколога и патолога. Только совместное обсуждение всех сложных случаев патологии кожи позволяет выработать оптимальный алгоритм исследования биопсии и формулирования патогистологического диагноза. При биопсии кожи используют следующие способы взятия материала:

- инцизионная биопсия;
- пункционная биопсия;
- поверхностная и глубокая бритвенные биопсии;
- кюретаж.

Инцизионную биопсию кожи производят скальпелем с частичным или полным иссечением пораженного участка. Пункционную (трепанационную) биопсию осуществляют с помощью специального трубчатого ножа, которым забирают столбик (трепан) тканевого материала. Бритвенная биопсия

применяется редко и пригодна только в тех случаях, когда предполагаемые изменения ограничены эпидермисом и верхним слоем дермы. Биопсия должна производиться из наиболее информативного элемента и наиболее показательной его зоны в зависимости от типа патологического процесса. В большинстве случаев биопсию следует брать из центра полностью сформированного («цветущего») элемента. Однако при буллезных и пустулезных дерматозах необходима биопсия свежего элемента на границе с видимо неизмененной кожей.

**Инцизионная биопсия.** Этот метод биопсии позволяет получать достаточно крупные фрагменты кожи, которые можно использовать, если потребуются, для различных исследовательских целей. Применяется для исследования атипичных пигментных образований и в случаях, когда важно оценить состояние периферии изучаемой области. При этом методе возможно полное иссечение патологического очага.

Инцизионная биопсия включает следующие этапы.

1. Введение местного анестетика. Обычно вводят 1–2% раствор лидокаина.
2. Введение скальпеля и выполнение двух сходящихся друг с другом полукруглых разрезов, образующих в результате эллипс. При этом следует убедиться, что биоптат захватывает небольшой участок здоровой кожи. Для проведения полной эксцизии осуществляют разрез кожи широким эллипсом вокруг всей площади очага поражения.
3. Наложение швов. В зависимости от размера иссекаемого участка на края разреза накладывают 1–2 шва и более. Выбор шовного материала не имеет принципиального значения, однако для наилучшего косметического эффекта следует использовать тонкую нить.

Глубокую инцизионную биопсию используют при диагностике панникулитов, исследовании глубоких дермальных и подкожных узлов.

**Пункционная биопсия.** Является стандартной процедурой для получения исследовательского материала при воспалительных дерматозах, реже — при новообразованиях.

Пункционная биопсия включает следующие этапы.

1. Введение анестетика.
2. Введение пункционного трубчатого ножа диаметром 3–4 или 6 мм.
3. Извлечение столбика тканевого материала (его основание отсекают).
4. Наложение борной кислоты + нитрофурала + [коллагена] (Губки гемостатической коллагеновой<sup>▲</sup>).

Недостатком этого метода является малый объем получаемой ткани, не всегда достаточный для установления диагноза. Нож диаметром 3 мм используют для иссечения мелких элементов сыпи, манипуляций на лице и в других косметически значимых областях. Большой пункционный нож применяют, наряду с глубокой инцизионной биопсией, для исследования, главным образом, подкожной жировой клетчатки.

**Бритвенная биопсия.** Разрез можно производить на разной глубине, но в большинстве случаев не менее чем на уровне папиллярной дермы. Бритвенную биопсию применяют в случаях, когда ожидаемые гистологические изменения обнаруживаются в эпидермисе или поверхностном слое дермы — при себорейном и актиническом кератозах, бородавках, невусах, базалиомах.



Она противопоказана при меланоме, бесполезна при дифференциальной диагностике плоскоклеточного рака и кератоакантомы. Вариантом глубокой бритвенной биопсии является методика введения лезвия под углом 45°.

**Кюрегаж.** Самый невыигрышный метод взятия материала. Даже при очень аккуратном выполнении биоптат всегда оказывается отчасти поврежден (фрагментация, растяжение, скомканность). Скучное количество материала и его поверхностный характер — еще два негативных фактора.

Материал, полученный каждым из перечисленных методов, направляют для рутинного патогистологического исследования в растворе Формалина 10% забуференного\*. Для проведения иммунофлюоресцентного исследования гистологических препаратов (определения фиксированных в тканях иммуноглобулинов, отложений компонентов комплемента) биопсийный материал помещают в изотонический раствор натрия хлорида, а для исследования методом электронной микроскопии — в раствор глутарового альдегида или параформ.

Биопсия является важным инструментом в ведении подозрительных меланоцитарных образований, поэтому для дерматолога как первого врача, часто сталкивающегося с ними, понимание, когда и с какой целью выполнять биопсию, весьма важно [145]. Различные алгоритмы выработаны для этого — правило ABCDE, 7-ступенчатая проверка Глазго, признак «гадкого утенка», дерматоскопические признаки. Для подозрительных образований идеально иссечение шириной 1–3 мм, однако при определенных обстоятельствах возможны бритвенная, пункционная и другие виды инцизионной биопсии, хотя ряд авторов рекомендуют не проводить биопсии, а сразу широко иссекать подозрительные меланоцитарные образования [204, 271].

Кроме того, перспективны такие технологии, как генетический анализ отпечатков и автоматизированный анализ при цифровой дерматоскопии [123, 272].

## 1.2. МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Несмотря на все современные методы терапии опухолей кожи, основным является удаление образования. Наиболее точной является методика Мооса (Mohs' micrographic surgery, MMS), связанная с определением наличия остатков опухоли в краях резекции. За многие годы применения этого метода согласие дерматопатологов при «слепой» диагностике разными специалистами достигает 99% [295]. Современные технологии позволяют передавать информацию от морфолога хирургу посредством online-технологий (cloud-storage) [176]. Другой перспективной методикой является 3D-реконструкция краев резекции для определения наличия опухолевых клеток [149]. Для терапии эпителиальных опухолей кожи широко используется метод криодеструкции.