

Нодулярные меланомы кожи. Дерматоскопическая диагностика

М.В. Жучков, М.А. Тарасова, Д.Б. Сонин

Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»
390046, г. Рязань, ул. Спортивная, д. 9

Цель. Изучение особенностей дерматоскопической картины нодулярной формы меланомы с помощью модифицированного анализа паттерна Киттлера.

Материал и методы. Проанализированы клинические и дерматоскопические изображения 127 пациентов с гистологически верифицированной нодулярной формой меланомы кожи. Пациентам проводилась неполяризованная дерматоскопия очагов узловой меланомы. Интерпретация полученных дерматоскопических изображений осуществлялась с помощью модифицированного анализа паттерна Гарольда Киттлера.

Основные результаты. В нашем исследовании были выявлены две наиболее важные дерматоскопические черты нодулярной меланомы, отличающие ее от других клинических типов этой злокачественной опухоли: 1) преобладание дерматоскопических изображений с одним паттерном (бесструктурным); 2) преобладание серых точек, кругов, комков и черных периферических точек и комков как основных признаков нодулярной меланомы.

Ключевые слова: **дерматоскопия, нодулярная меланома, модифицированный анализ паттерна Киттлера.**

Контактная информация: misha.juchkov@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (6): 27—33.

Nodular skin melanomas and dermoscopic diagnostic therein

M.V. Zhuchkov, M.A. Tarasova, D.B. Sonin

Ryazan Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary
Sport str., 9, Ryazan, 390046, Russia

Aim. The study of dermoscopic pattern characteristics of nodular melanoma with the use of modified Kittler's pattern analysis.

Materials and methods. Clinical and dermoscopic images of 127 patients with histologically distinctive nodular form of skin melanoma were examined. Nonpolarized dermoscopy of nodular melanoma foci was carried out to patients. Interpretation of obtained dermoscopic images was performed with the use of pattern analysis modified by Harold Kittler.

Main results. The two most important dermoscopic features of nodular melanoma that distinguish it from other clinical types of this malignant tumor were revealed in our investigation: 1) the prevalence of dermoscopic images with one pattern (structureless); 2) the prevalence of "grey dots, circles, clods" and "black peripheral dots and clods" as main features of nodular melanoma.

Key words: **dermoscopy, nodular melanoma, modified Kittler's analysis of the pattern.**

Corresponding author: misha.juchkov@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 6: 27—33.

■ Первое клиническое описание того, что мы сегодня понимаем под термином «меланома», было сделано выдающимся клиницистом Рене Теофилом Геоцином Лайэннеком [1]. Несмотря на то что с момента открытия данного заболевания прошло уже более 140 лет, изучение различных аспектов канцерогенеза меланомы кожи становится с каждым годом все более и более актуальной задачей. Если в отношении медикаментозной терапии метастатических форм меланомы в клинической дерматоонкологии наметился определенный прогресс (адьювантная терапия интерфероном альфа-2b, ингибиторы протеинкиназы B-Raf, антитела к CTLA-4 и пр.), то ранняя диагностика этой злокачественной опухоли кожи по-прежнему остается слабым звеном медицины [2]. Основной причиной этого является недостаточно широкое внедрение в клиническую практику метода дерматоскопии, неоднократно продемонстрировавшего себя в качестве полезного инструмента в диагностике не только ранних меланом, но и сложных в дифференциально-диагностическом отношении форм данного заболевания [3].

В настоящее время современная дерматоонкология располагает относительно большим числом так называемых дерматоскопических алгоритмов, позволяющих оценивать получаемые врачом дерматоскопические изображения опухолей кожи. К числу наиболее известных относятся алгоритм ABCD Вильгельма Штольца, протокол Мензиеса, алгоритм из семи пунктов Джузеппе Арджентиано и пр. Но, к сожалению, большинство из них построены на т. н. метафорическом языке дерматоскопии, подразумевающим использование в лексиконе врача сложных и неоднозначных терминов, некоторые из которых с трудом поддаются точному определению и вызывают у практикующих специалистов различные ассоциации. Без преувеличения, венцом изучения возможностей анализа дерматоскопических изображений стал возрожденный выдающимся австрийским дерматологом Гарольдом Киттлером модифицированный анализ паттерна Пихамбергера, Штейнера и Вульфа, получивший в дерматоонкологических кругах эпонимическое название «анализ паттерна Киттлера». Последний подразумевает описание опухоли с помощью простых геометрических терминов и постепенный уход от неопределенной метафорической терминологии [4].

К настоящему времени дерматоскопические паттерны и признаки меланомы кожи описаны с помощью анализа паттерна Киттлера достаточно полно [5]. Но все эти характеристики относятся прежде всего к поверхностно распространяющимся и акральным формам меланомы, в то время как описание особенностей дерматоскопической картины нодулярной клинической формы меланомы относится к библиографической редкости [6—8].

Именно поэтому **целью** нашего исследования было изучение особенностей дерматоскопической картины нодулярной меланомы кожи с помощью модифицированного анализа паттерна Киттлера.

Материал и методы

В исследование было включено 127 пациентов с нодулярной клинической формой меланомы кожи, диагностированных в ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» за период 2012—2016 гг. Средний возраст пациентов в исследовании составил $51,4 \pm 3,7$ года. Пациенты включались в исследование только после оценки окрашенных гематоксилин-эозином микропрепаратов двумя патологоанатомами, имеющими специальную подготовку в области гистопатологии кожи, и подтверждения специалистами наличия патоморфологических критериев меланомы кожи (гнезда опухолевых клеток, педжетоидное расположение клеток, больший размер опухолевых гнезд в дерме, нежели в эпидермисе, выраженная атипия клеток, наличие митозов пр.). Критериями исключения из исследования были наличие специфической локализации нодулярной меланомы, не позволяющей провести полноценное дерматоскопическое исследование ($n = 3$); иные клинические формы меланомы (лентиго-меланома, поверхностно распространяющаяся с нодулярными элементами вертикальной инвазии и пр.), наличие крустозных элементов на поверхности нодулярной меланомы, не позволяющих оценить дерматоскопический паттерн ($n = 2$); наличие при клинически определяемом и фотовизуализированном нодулярном опухолевом очаге гнезд и/или педжетоидно расположенных клеток опухоли на расстоянии в четыре и более дермальных сосочков от визуальных границ меланомы ($n = 3$); гистологические признаки т. н. редких форм меланомы (десмопластическая, шпицоидная и пр.) ($n = 2$). Пациентам проводилась иммерсионная (неполяризованная) дерматоскопия с помощью аппарата Heine delta 20 (Германия) до эксцизионной биопсии и гистоморфологического исследования. В качестве инструмента оценки дерматоскопических изображений использовался анализ паттерна Гарольда Киттлера. Сущность данного метода подразумевает описание дерматоскопического изображения с помощью пяти простых геометрических терминов: линия, точка, комок (глобула), псевдоподия и круг, образующих различные варианты т. н. паттернов и признаков. Линией называют непрерывающийся на определенном расстоянии двумерный объект, длина которого существенно превышает его толщину. Точка представляет собой объект настолько малых размеров, что при стандартном увеличении дерматоскопа исследователь не может интерпретировать его форму. Комок (clod, англ.) представляет собой фактически любой объект с четко осматриваемыми границами, достаточный в размере, чтобы

принять любую форму, отличную от точки. Псевдоподия характеризуется как линия, на одном из концов которой определяется утолщение в виде груши. Под кругом понимается геометрическая фигура, фактически представляющая собой линию, равноудаленную от находящейся в центре этого круга мнимой точки. Последней, но не по своему значению, структурой в модифицированном анализе паттерна Киттлера является т. н. бесструктурная зона. Последняя представляет собой когерентную область с отсутствием преобладания какого-либо одного из пяти основных элементов. Справедливости ради стоит отметить, что, поскольку именно меланин отвечает за формирование большинства структур в дерматоскопическом изображении пигментного новообразования, бесструктурная область не должна рассматриваться исследователем как пустота. Эта область опухоли, количества основных элементов в которой недостаточно, чтобы сформировать определенный паттерн, или они недостаточно хорошо объективизируются, чтобы сформировать тот или иной признак. Любой из этих дерматоскопических элементов в анализе паттерна Киттлера может сформировать свой паттерн, включая бесструктурную зону.

При оценке дерматоскопического изображения в нашем исследовании с использованием модифицированного анализа паттерна принимались во внимание следующие обстоятельства. Во-первых, дерматоскопически меланома кожи может характеризоваться любым паттерном и/или любым признаком. Если, к примеру, при проведении дерматоскопии себорейной кератомы мы никогда не встретим псевдоподии, а в случае пигментной базалиомы — круги, то в случае дерматоскопической диагностики меланомы таких исключений нет. При данной опухоли возможно наличие любых дерматоскопических паттернов, но, что более важно, для диагностики меланомы их должно быть более двух, причем расположенных преимущественно асимметрично. Кроме того, важным моментом является наличие в паттерне/паттернах более двух цветов (или оттенков цвета, как в случае с коричневым), также расположенных асимметрично. Во-вторых, в классическом анализе паттерна Киттлера существуют семь наиболее характерных для всех клинических типов меланомы признаков — структур, количества повторений которых на исследуемом изображении недостаточно, чтобы считать их самостоятельным паттерном. К ним относятся асимметричная бесструктурная область любого цвета, кроме телесного, черные точки и комки по периферии опухоли, белые линии, серые линии, круги, точки и комки, радиальные линии и/или псевдоподии по периферии очага, не занимающие всей границы опухоли, толстые ретикулярные линии, полиморфные сосуды, параллельные линии на гребешках.

Изображения, получаемые от пациентов, были зафиксированы с помощью фотоаппарата Canon. Изображения для анализа и последующего изучения сохранялись в формате JPEG и анализировались двумя специалистами в области дерматоскопии, имеющими опыт с области оценки опухолей с использованием неполяризованной дерматоскопии и применения анализа паттерна Киттлера, независимо друг от друга. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждение

Дизайн данной исследовательской работы не подразумевал проведения сравнительного исследования и сопоставления частоты встречаемости тех или иных дерматоскопических стигм у пациентов с различными клиническими формами меланомы кожи. Авторы настоящей статьи убеждены в некорректности клинической классификации меланомы кожи и выделении нодулярной ее формы. Но, учитывая «привлекательность» этой клинической классификации для потребностей реальной клинической практики, именно она использовалась в настоящем исследовании. Целью данной исследовательской работы было выявление наиболее характерных дерматоскопических особенностей нодулярной меланомы, зная о которых, врач-дерматолог сможет, взяв в руки дерматоскоп, быстро установить правильный дерматоскопический диагноз.

В результате исследования были выявлены следующие дерматоскопические особенности нодулярных меланом кожи. Одними из наиболее важных признаков большинства поверхностно распространяющихся меланом кожи является наличие двух и более дерматоскопических паттернов и/или наличие двух и более преобладающих цветов, располагающихся в образовании асимметрично. Как показали результаты нашего исследования, данная особенность в нодулярных меланомах встречается далеко не всегда. Среди пациентов в нашем исследовании наличие двух асимметрично расположенных паттернов наблюдалось только у 59,8% ($n = 76$), у остальных же пациентов наблюдался только один дерматоскопический паттерн ($n = 51$). Этим единственным наличествовавшим паттерном был бесструктурный паттерн. В случае наличия двух паттернов (нодулярных меланом с тремя паттернами в нашем исследовании не было выявлено) вторым помимо бесструктурного был паттерн либо точек ($n = 54$), либо комков ($n = 22$). Преобладающими цветами в бесструктурном паттерне (в том числе в образованиях с двумя паттернами) были синий ($n = 12$), серый ($n = 59$), черный ($n = 18$), коричневый ($n = 38$). При оценке цвета бесструктурного паттерна оценивались как цвета собственно бесструктурной зоны, так и цвета различных дерматоскопических структур, которые в общем когерентном изображении нельзя было оценить и интерпретировать как одну из пяти геометри-

ческих структур описательного языка дерматоскопии. То есть при оценке цвета бесструктурного паттерна оценивался также цвет т. н. помех (цит. по Г. Киттлеру). Цветами точек, количество которых в образовании было достаточным, чтобы определить паттерн, были серый ($n = 9$), черный ($n = 41$), коричневый ($n = 4$). Цветами комков, количество которых в образовании было достаточным, чтобы определить паттерн, были черный ($n = 17$), коричневый ($n = 5$).

При анализе характера суммарного цвета дерматоскопического изображения было показано, что в исследовании ни у одного пациента с нодулярной меланомой кожи, даже при наличии одного паттерна (бесструктурного), не было выявлено одноцветных изображений. То есть даже при наличии преобладающего цвета в бесструктурном паттерне цветовая палитра помех на изображении сильно варьировала от черного до синего цвета, создавая полихромную. Так, среди пациентов в исследовании наиболее частыми сочетаниями цветов (вне зависимости от количества и характера паттернов) были черный и серый ($n = 31$), черный и синий ($n = 29$), серый и синий ($n = 15$), серый и коричневый ($n = 16$), коричневый и белый ($n = 17$). Сочетаниями трех и более цветов в новообразовании было одновременное наличие черного, серого и коричневого ($n = 12$), черного, серого и белого ($n = 7$). Несмотря на то что результаты данного исследования продемонстрировали чрезвычайную вариабельность суммарного цветового диапазона дерматоскопических изображений нодулярных меланом кожи, основным выводом из этой части наблюдения является понимание того, что нодулярная ее форма никогда не бывает монохроматичной.

Пациентов с нодулярной меланомой, имевших два и более паттерна, располагавшихся симметрично, в исследовании не было, что не удивительно, учитывая характер нозологии. При оценке асимметрии паттерна в исследовании принималось во внимание то, что абсолютное большинство нодулярных меланом являются абсолютно симметричными в клиническом отношении опухолями. При анализе дерматоскопических изображений оценивалась именно асимметрия паттерна/паттернов, а не видимых границ самой опухоли. Под симметрией в анализе паттерна Киттлера подразумевается при наличии двух паттернов три варианта их расположения: во-первых, когда один определяется в центре образования, а второй — по периферии; во-вторых, когда наблюдается картина, противоположная первой; в-третьих, когда структуры одного паттерна равномерно распределены внутри другого. Под симметрией при наличии трех и более паттернов подразумевалось, что они будут равномерно располагаться друг в друге наподобие мишени. Все остальные варианты расположения дерматоскопических паттернов внутри новообразования в соответствии с концепцией анализа паттерна Гарольда Киттлера считались

асимметричными. У всех 76 пациентов, имевших два паттерна в образовании, они располагались асимметрично друг по отношению к другу. Аналогичное можно было отметить и в отношении распределения цвета в образовании.

Среди т. н. признаков меланомы у пациентов с нодулярной формой этого злокачественного новообразования кожи по понятным причинам не было выявлено ни одного пациента с признаком параллельных линий на гребешках, толстых ретикулярных линий и псевдоподий/радиальных линий, расположенных по периферии, но не занимающих всю окружность данного образования. У пациентов с одним паттерном (бесструктурным) частота выявления признаков была следующей: периферические черные точки или комки ($n = 27$), серые круги/линии/точки/комки ($n = 19$), полиморфные сосуды ($n = 42$). У пациентов с двумя паттернами (бесструктурным и паттерном комков/точек) частота выявления признаков была следующей: периферические черные точки или комки (данная ситуация формировалась, когда при наличии, например, дополнительного паттерна комков на периферии образования идентифицировалось несколько точек) ($n = 8$), серые круги/линии/точки/комки ($n = 9$), белые линии ($n = 2$), полиморфные сосуды ($n = 69$).

Обсуждение

Дерматоскопическая картина нодулярной клинической формы меланомы в целом имеет все основные характеристики, встречающиеся и при других клинических типах меланомы (поверхностно распространяющейся, лентиго-меланоме), но тем не менее имеет некоторые характерные особенности: отсутствие облигатности наличия двух и более паттернов, отсутствие некоторых признаков меланомы, присутствующих в других клинических формах этой опухоли.

Для более наглядной иллюстрации характерных отличительных особенностей дерматоскопической картины нодулярной меланомы мы отобрали несколько клинических примеров, наиболее точно отражающих часто встречающиеся стереотипы сочетания паттернов и признаков у данной категории пациентов.

Пациентка 49 лет, анамнез новообразования 2 года, локализация — область предплечья (рис. 1, 2). Дерматоскопически определяется наличие бесструктурного паттерна. Последний необязательно представляет собой когерентную гомогенную область одного или нескольких цветов. Наличие бесструктурного паттерна обозначает, что та или иная область дерматоскопического изображения новообразования либо содержит определенную степень помех (цитата по Г. Киттлеру) в виде небольшого (или большого) количества не идентифицируемых как один из пяти классических дерматоскопических элементов структур, либо эти структуры можно интерпретировать на изображении, но их количества недостаточно, что-



Рис. 1. Нодулярная меланома (клиническое изображение)



Рис. 2. Нодулярная меланома (дерматоскопическое изображение)



Рис. 3. Нодулярная меланома (клиническое изображение)



Рис. 4. Нодулярная меланома (дерматоскопическое изображение)

бы сформировать паттерн, и гомогенная область преобладает. Так и в данном клиническом примере: количества структурированных точек и комков серого, черного и темно-коричневого цветов недостаточно, чтобы стать самостоятельным паттерном, но их вполне хватает, чтобы стать полноправными признаками меланомы, учитывая их асимметричную и периферическую локализацию в опухоли. Полиморфизм определяемых в образовании сосудов и наличие более чем одного

цвета бесструктурной области (серая и черная) являются еще одними монетами в копилку диагноза меланомы.

Необходимо отметить, что представленная выше клиническая ситуация является наиболее типичной и распространенной среди нодулярных меланом в нашем исследовании. Пациент 53 лет с анамнезом опухоли в области бедра в 8 месяцев подтверждает типичную для нодулярной меланомы дерматоскопи-

ческую картину: бесструктурный паттерн, более чем один цвет и наличие признаков меланомы (периферически расположенные немногочисленные серые комки) (рис. 3, 4).

Как уже было сказано выше, меньшее количество пациентов с нодулярной меланомой в исследовании демонстрировали наличие более чем одного паттерна. Одним из первых пациентов в исследо-

вании, демонстрировавшим такую ситуацию, стал больной 59 лет с образованием в области спины, существовавшим около двух лет. Дерматоскопически определяются два паттерна: бесструктурный и паттерн точек (рис. 5, 6). Кроме того, на изображении визуализируются несколько характерных признаков меланомы.



Рис. 5. Нодулярная меланома (клиническое изображение)



Рис. 6. Нодулярная меланома (дерматоскопическое изображение)



Рис. 7. Нодулярная меланома (клиническое изображение)

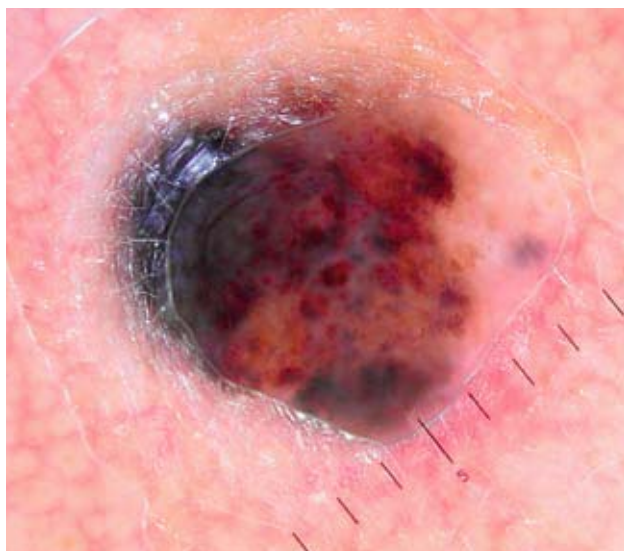


Рис. 8. Нодулярная меланома (дерматоскопическое изображение)

Выводы

Наше исследование в очередной раз подтвердило важность применения дерматоскопии при одиночных нодулярных новообразованиях кожи, вызывающих обоснованные подозрения на наличие меланомы. Кроме того, нами были выявлены две характерные дерматоскопические черты нодулярной меланомы, отличающие ее от других клинических типов (например,

от поверхностно распространяющейся). Во-первых, это наличие дерматоскопических изображений с одним паттерном (бесструктурным) и наличие более одного цвета образования (рис. 7, 8), а во-вторых, преобладание серых точек, кругов, комков и черных периферических точек и комков как признаков нодулярной меланомы из восьми предусмотренных модифицированным анализом паттерна Киттлера. ■

Литература

1. Ewing J. The problems of melanoma. *British Medical Journal*. 1930; 22; 2 (3646): 852—856.
2. Kakavand H., Wilmott J.S., Long G.V., Scolyer R.A. Targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic melanoma patients: a guide and update for pathologists. *Pathology* 2016; 48 (2): 194—202.
3. Curković D., Pastar Z., Kostović K. Dermoscopy and Early Melanoma. *Collegium Antropologicum* 2015; 39 (3): 791—795.
4. Tschandl P., Rosendahl C., Kittler H. Dermoscopy of flat pigmented facial lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 2015; 29 (1): 120—127.
5. Kittler H., Pehamberger H., Wolff K., Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncology* 2002; 3 (3): 159—165.
6. Pizzichetta M.A. Pigmented nodular melanoma: the predictive value of dermoscopic features using multivariate analysis. *British Journal of Dermatology*. 2015; 173 (1): 106—114.
7. Argenziano G. et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *British Journal of Dermatology* 2011; 165 (6): 1251—1255.
8. Menzies S.W. et al. Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. *JAMA dermatology* 2013; 149 (6): 699—709.

об авторах:

М.В. Жучков — врач-дерматовенеролог, зам. главного врача ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань

М.А. Тарасова — к.м.н., главный врач ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань

Д.Б. Сонин — к.м.н., зам. главного врача ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье