Российское общество патологоанатомов

Проект

**Правила проведения патолого-анатомических исследований при новообразованиях кожи**

**класс II МКБ-10**

Клинические рекомендации

RPS3.2.4(2019)

Москва - 2019

УДК

ББК

П68

|  |  |
| --- | --- |
| П68 | **Клинические рекомендации** RPS3.2.4 (2019) / Под ред. Шелеховой К.В. /Правила проведения патолого-анатомических исследований при новообразованиях кожи.  Российское общество патологоанатомов. - М.: 2018. Практическая медицина, 2019. - .... с. - ISBN  ISBN978-5-98811-389-8 |
|  | Клинические рекомендации предназначены для патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов и онкологов, а также для преподавателей клинических кафедр, аспирантов, ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов. Рекомендации являются результатом консенсуса между клиницистами, патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами и направлены на повышение качества прижизненной патолого-анатомической диагностики новообразований кожи. Цель рекомендаций – внедрить в практику унифицированные правила патолого-анатомического исследования и оформления заключения при исследовании опухолей кожи в соответствии с положениями Федерального закона от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и требованиями Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10). Правила распространяются на заключительные патолого-анатомические заключения в связи с лежащими в их основе общими требованиями к формулировке заключения при прижизненной патологоанатомической диагностике и при проведении клинико-экспертной работы. Авторы отдают себе отчёт в том, что построение заключения может изменяться в будущем по мере накопления новых научных знаний. Поэтому, несмотря на необходимость унификации формулировки заключения*,* некоторые предложения могут послужить поводом для дискуссии. В связи с этим любые иные мнения, замечания и пожелания специалистов будут восприняты авторами с благодарностью. |

Клинические рекомендации обсуждены и утверждены на ? Пленуме Российского общества патологоанатомов ().

|  |  |
| --- | --- |
| ISBN 978-5-98811-389-8 | © Коллектив авторов, 2019.  © Российское общество патологоанатомов, 2019.  © Практическая медицина, 2019. |

**СОТРУДНИЧАЮЩИЕ ОРГАНИЗАЦИИ**

1. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»,
2. Частное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Медико-социальный институт»,
3. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
4. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городское патолого-анатомическое бюро»,
5. Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»,
6. ФГБУ "Российская детская клиническая больница" МЗ РФ.

**СОСТАВИТЕЛИ:**

|  |  |
| --- | --- |
| Шелехова Ксения Владимировна | заведующая патологоанатомическим отделением СПб «КНПЦСВМП(о)», профессор кафедры патологической анатомии факультета дополнительного профессионального образования ЧОУ ВПО «Медико-социальный институт», доктор медицинских наук |
| Хейнштейн Валерия Александровна | врач-патологоанатом патологоанатомического отделения СПб «КНПЦСВМП(о)», доцент кафедры патологической анатомии факультета дополнительного профессионального образования ЧОУ ВПО «Медико-социальный институт», кандидат медицинских наук |
| Константинова Анастасия Михайловна | врач-патологоанатом патологоанатомического отделения СПб «КНПЦСВМП(о)», доцент кафедры патологической анатомии факультета дополнительного профессионального образования ЧОУ ВПО «Медико-социальный институт», ассистент кафедры патологии ФГБО УВО «Санкт-Петербургский государственный университет», кандидат медицинских наук |
| Клецкая Ирина Семёновна | врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ "Российская детская клиническая больница" МЗ РФ, младший научный сотрудник отдела клинической патологии НМИЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии им. Д.Рогачёва |
| Рыбакова Маргарита Григорьевна | заведующий кафедрой патологической анатомии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», доктор медицинских наук, профессор |
| Ковальский Георгий Борисович | главный внештатный специалист-эксперт по патологической анатомии Росздравнадзора по Северо-Западному федеральному округу РФ, председатель консультативно-методического совета патологоанатомической службы Санкт-Петербурга при СПб ГБУЗ ГПАБ, доктор медицинских наук, профессор |

Общероссийская общественная организация

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

г. Москва «….» \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2019 г.

В соответствии с полномочиями, определенными частью 2 статьи 76 федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», медицинская профессиональная некоммерческая организация «Российское общество патологоанатомов» разработала клинические рекомендации по вопросам оказания медицинской помощи на тему:

1. **Прижизненная патолого-анатомическая диагностика новообразований кожи.** Класс МКБ-10. Клинические рекомендации.

Общественное обсуждение \_\_\_\_\_проведено на заседаниях Санкт-Петербургского отделения Российского общества патологоанатомов в 2018 г.,

Клинические рекомендации размещены на официальном сайте Российского общества патологоанатомов, доступны по ссылке http.//www.patolog.ru/…….

Исключительное право на публикацию клинических рекомендаций предоставлено издательству «Практическая медицина» (115446 Москва, Каширское шоссе, 23, стр. 5).

Президент РОП

член-корреспондент РАН

Кактурский Л. В.

1. **Основные принципы исследования препаратов кожи**

Исследование образцов кожи – значимая часть работы многих патологоанатомических лабораторий. Объем хирургических вмешательств при опухолях кожи включает в себя биопсии и эксцизии; биопсии, в свою очередь, подразделяются на пункционные, ножевые (в т.ч. «шейв» биопсии) и трепан-биопсии. Биопсии обычно используют для верификации патологического процесса и определения дальнейшей тактики лечения и ведения пациентов. Определение адекватности резекции фрагментированных образцов биопсийного материала невозможно, и, в большинстве случаев, не входит в задачи исследования. Многие эксцизионные образцы представляют собой кусочки ткани эллиптической формы, что связано с особенностями хирургического иссечения, однако могут быть также круглые, треугольные, ромбовидные и другой формы образцы. Для правильной ориентации образца необходимо, чтобы хирург произвел маркировку, например, может быть подвязана нитка на одном из краев кусочка, указывающая на верхний (нижний, любой другой, указать какой) край.

В направлении на патологоанатомическое исследование, помимо паспортной части, включающей ФИО, пол и возраст, должны быть указаны следующие сведения:

• описание основных этапов операции (биопсии) – доступ, характер используемого инструментария (электрокоагуляция и проч., если это может повлиять на качество материала), использование кровоостанавливающих средств и шовного материала (особенно, если они попадают в препарат);

• описание status localis – максимально подробное макроскопическое описание области интереса in vivo (вид, цвет, форма, размеры, характер контуров, отношения с окружающими тканями и проч.);

• объем взятия и маркировка материала – точное анатомическое описание иссекаемой ткани (топография, размеры, маркировка краев), количество взятых кусочков, маркировка флаконов;

• основные клинические проявления заболевания – давность заболевания, важнейшие симптомы, основные результаты инструментальных и лабораторных исследований;

• сведения о предыдущих биопсиях и операциях, результаты предыдущих морфологических исследований биопсийного и операционного материала, результаты консультаций и пересмотров.

Ответственность за полноту представления диагностически значимой дополнительной клинической информации в направлении на морфологическое исследование лежит на оперирующем или лечащем враче, отсутствие в направлении данной информации не допустимо.

1. **Особенности вырезки оперативно удаленного материала опухолей кожи, описание макроскопической картины**

Изучение оперативно удаленного материала начитается с ориентации образца, это не составляет труда, если имеются анатомические ориентиры и/или хирургические обозначения. Если маркировка отсутствует, можно визуально представить образец как циферблат часов и обозначать патологические процессы согласно «стрелкам на часах». Края резекции у всех удаленных образцов кожи обязательно должны маркироваться специальными красителями, по возможности, разные края – разными цветами. Рекомендуются к использованию зеленые и синие красители, поскольку эти цвета лучше сохраняются после гистологической проводки и хорошо визуализируются в микропрепарате.

Макроскопическое описание препарата включает:

1. Объем оперативного вмешательства (биопсия, эксцизия, ре-эксзиция, другое)
2. Размеры удаленного кожного лоскута (длина, ширина и высота). Обязательно следует указать факт отсутствия каких-либо участков или фрагментации образца.
3. Любые повреждения/изменения кожи, включая цвет, послеоперационные раны, рубцы и т.д.
4. Наличие хирургических меток/ориентиров.
5. Характер патологического очага/очагов (пятно, бляшка, узел, уплотнение и т.д.), цвет и его однородность, консистенция, границы, изъязвление, расстояние до краев резекции.
6. Размеры патологического очага в трех измерениях.
7. Наличие макроскопически определимых сателлитов.
8. Описание лимфатических узлов и жировой клетчатки (если есть).

Вырезка оперативно удаленного материала производится вдоль короткой оси образца параллельными линейными разрезами строго перпендикулярно плоскости поверхности кожи с интервалами 2-3 мм. Кусочки помещаются в гистологические кассеты и маркируются. Часто возникают вопросы относительно количества кусочков, которое должно быть взято из опухоли для гистологического исследования. К сожалению, нет единого ответа на данный вопрос, поскольку количество кусочков зависит от размера образца. Образцы опухоли до 1 см, как правило, исследуются тотально. В больших образцах (более 2 см) опухоль фрагментируется (1/2, 1/3, 1/4 и т.д.), кусочки укладываются в гистологические кассеты с соответствующей маркировкой. Опухоль с ближайшим (маркированным) краем резекции должна располагаться, по возможности, в одной кассете. Края резекции в больших образцах кожи берутся в отдельные кассеты.

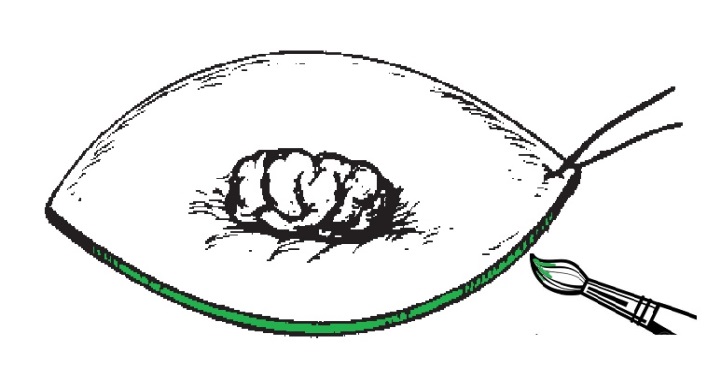
 

Рис.1. Внешний вид удаленного образца кожи с опухолью и маркированным краем резекции (слева). Последовательные параллельные серийные разрезы кожи с опухолью (справа). *Manual of surgical pathology [edited by] Susan C. Lester; illustrators, Christopher A. French, Shogun G.Curtis; illustrators, Christopher A. French, Shogun G. Curtis. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010.*

1. **Особенности микроскопического описания оперативно удаленного материала меланомы кожи**

Микроскопическое описание является обоснованием заключения (диагноза), потому оно должно быть объективным, основанным на конкретных морфологических феноменах. В микроскопическом описании/патологоанатомическом заключении должны быть отражены следующие характеристики:

* Локализация опухоли (анатомическая область, если известно)
* Гистологический тип опухоли
* Максимальная толщина (Бреслоу), применимо только к инвазивной опухоли
* Анатомический уровень, применимо только к инвазивной опухоли \*
* Изъязвление
* Края резекции
* Митотический индекс
* Инвазия в лимфатические сосуды, применимо только к инвазивной опухоли
* Периневральная инвазия, применимо только к инвазивной опухоли
* Микросателлиты, применимо только к инвазивной опухоли
* Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, применимо только к инвазивной опухоли \*
* Фаза роста, применимо только к инвазивной опухоли
* Лимфатические узлы
* Регрессия опухоли \*
* Патологоанатомическая стадия (pTNM, AJCC 8th Edition)

*\* Элементы описания, отмеченные этим значком, не являются обязательными, однако, возможно, что эти элементы являются клинически значимыми, но пока ещё не утверждены, или не используются регулярно при наблюдении пациентов.*

**Использование интраоперационной экспресс-диагностики (метод замороженных срезов)** в диагностике меланоцитарных новообразований не рекомендуется. Необходимым условием адекватного гистологического исследования являются препараты высокого качества, которого можно достичь только в срезах, изготовленных из парафиновых блоков. Также не рекомендуется использовать метод замороженных срезов в исследовании сторожевого/сигнального лимфатического узла, так как данная манипуляция может снизить чувствительность метода.

**Гистологический тип опухоли**

Гистологический тип меланомы обязательно необходимо указывать в патологоанатомическом заключении. В настоящий момент используется классификация ВОЗ 2018 года.

Данный перечень ВОЗ не является исчерпывающим; не исключается использование других диагностических терминов, например, мукозальной лентигинозной меланомы – формы, обычно наблюдаемой в вульве, меланома БДУ.

**Таблица 1. Классификация меланомы ВОЗ (2018)**

|  |  |
| --- | --- |
| Гистологический тип | ICD-O код |
| Меланоцитарные опухоли кожи, периодически подвергающейся солнечному излучению |  |
| Меланома кожи, подвергающейся солнечному излучению (поверхностно-распространяющаяся меланома) | 8743/3 |
| Меланоцитарные опухоли кожи, хронически подвергающейся солнечному излучению |  |
| Злокачественное лентиго-меланома | 8742/3 |
| Десмопластическая меланома | 8745/3 |
| Спицоидные (Шпицоидные) опухоли |  |
| Злокачественная опухоль Спиц (Шпиц меланома) | 8770/3 |
| Меланоцитарные опухоли на акральной коже |  |
| Акральная меланома | 8744/3 |
| Меланоцитарные опухоли слизистых и гениталий |  |
| Мукозальная меланома (генитальная, оральная, синоназальная)  Мукозальная лентигинозная меланома  Мукозальная нодулярная меланома | 8720/3  8746/3  8721/3 |
| Меланоцитарные опухоли, возникающие из голубого невуса |  |
| Меланома возникающая из голубого невуса | 8780/3 |
| Меланоцитарные опухоли, возникающие из врожденного невуса |  |
| Меланома возникающая из гигантского врожденного невуса | 8761/3 |
| Меланоцитарные опухоли глаза |  |
| Увеальная меланома  Эпителиоидно-клеточная меланома  Веретеноклеточная меланома, тип А  Веретеноклеточная меланома, тип B | 8771/3  8773/3  8774/3 |
| Конъюнктивальная меланома  Меланома БДУ | 8720/3 |
| Конъюнктивальный первичный приобретенный меланоз с атипией / меланома in situ | 8720/2 |
| Нодулярная, невоидная и метастатическая меланома |  |
| Нодулярная меланома | 8721/3 |
| Невоидная меланома | 8720/3 |
| Метастатическая меланома | 8720/6 |

**Толщина опухоли по Бреслоу (применимо только к инвазивной меланоме)**

Толщина: \_\_\_мм

Толщина не менее: \_\_\_ мм (объяснить)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_­­­­­\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Невозможно определить толщину (объяснить): \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Максимальная толщина опухоли измеряется с помощью окуляр-микрометра под прямым углом к прилежащей нормальной коже. Верхняя точка отсчета – верхний край зернистого слоя эпидермиса кожи, а в случае изъязвления – основание язвы. Нижняя точка отсчета является самой глубокой точкой инвазии опухоли (например, конец опухоли или изолированная группа клеток, более глубокая, чем основная масса опухоли). Если в препарате невозможно оценить толщину (верхний и нижний край опухоли), то глубина может быть оценена как “по крайней мере/не менее \_\_ мм” с комментарием, объясняющим существующие ограничения при измерении толщины. Вовлечение придатков кожи не определяет толщину опухоли, за исключением тех случаев, когда инвазивный компонент меланомы обнаружен только в данном участке. В таких ситуациях толщина опухоли по Бреслоу измеряется как расстояние от внутреннего слоя эпителия наружного корневого влагалища или внутренней люминальной поверхности потовых желез до максимально отдалённого участка инфильтрации периаднексальной дермы. Микросаттелиты, очаги нейротропизма или лимфо-васкулярной инвазии не должны быть включены в измерения толщины опухоли.

В 8-м издании системы стадирования меланомы классификационной системы TNM Американского объединенного комитета по борьбе с раком (AJCC) рекомендуется регистрировать измерения толщины опухоли до 0,1 мм, а не до 0,01 мм, из-за непрактичности и неточности измерений, особенно для опухолей толщиной >1 мм.

**\*Анатомический уровень по Кларку (применимо только к инвазивной опухоли)**

Уровень по Кларку определяется следующим образом:

I Интраэпидермальная опухоль (т.е. меланома in situ)

II Меланома распространяется в поверхностном слое дермы, но не вовлекает весь сосочковый слой

III Меланома в пределах сосочкового слоя дермы

IV Меланома проникает в сетчатый слой дермы

V Меланома инвазирует подкожную клетчатку

Использование уровней Кларка было основным требованием для субклассификации поражений pT1 согласно шестому изданию AJCC. Анатомический уровень был вытеснен митотическим индексом в седьмом издании AJCC для подразделения pT1 поражений на Т1а и Т1b. В 8-м издании уровень инвазии по Кларку больше не используется для оценки категории pT. Однако, анатомический уровень инвазии остается независимым прогностическим показателем, рекомендуемым для указания в заключении.

**Изъязвление**

Изъязвление – основной независимый прогностический фактор для меланом кожи и, если присутствует, меняет рТ стадию с Т1а на T1b, pT2a на pT2b и т.д. в зависимости от толщины опухоли. Наличие или отсутствие изъязвления должно быть подтверждено при микроскопическом исследовании.Изъязвление меланомы определяется как комбинация следующих признаков: дефект эпидермиса на всю толщу (включая отсутствие рогового слоя и базальной мембраны); наличие реактивных изменений (т.е., отложения фибрина, нейтрофилов); и истончение, стирание или реактивная гиперплазия окружающего эпидермиса в отсутствии травмы или недавнего хирургического вмешательства. Изъязвленные меланомы обычно характеризуются инвазией всего эпидермиса, в то время как неизъязвленные меланомы обычно приподнимают вышележащий эпидермис. Следует учитывать только истинное изъязвление эпидермиса и отличать его от травматического либо постбиопсийного/послеоперационного. Отсутствие фибрина, нейтрофилов или грануляционной ткани в области изъязвления может свидетельствовать о том, что оно связано с хирургическими манипуляциями. Изъязвление может присутствовать в in situ меланоме, но данный факт не влияет на стадирование заболевания. Ряд недавних исследований показал, что распространенность изъязвления (измеряемая либо в процентах от ширины кожно-инвазивного компонента опухоли, либо в диаметре) более точно предсказывает прогноз, чем просто наличие или отсутствие изъязвления.

**Края резекции**

Края резекции – это микроскопически измеренное расстояние между опухолью и маркированными латеральными и глубокими краями резекции, измеряются в миллиметрах/сантиметрах. Если латеральный край резекции поражен опухолью, необходимо это указать, независимо от того, опухоль in situ или инвазивная.

**Митотический индекс**

Митотическая активность меланомы (инвазивного компонента) является важным независимым прогностическим фактором и должна быть оценена во всех образцах первичной меланомы; для прогностических целей должно использоваться наибольшее значение в любом образце. Хотя митотическая активность опухоли больше не используется в качестве критерия pT1-категории в 8-м издании системы стадирования меланомы AJCC, митотическая активность, вероятно, будет важным параметром в прогностических моделях, разработанных в будущем, которые обеспечат персонализированный прогноз для отдельных пациентов.

Подсчет митотической активности (метод, рекомендуемый в 8-м издании AJCC) начинается с поиска так называемых «горячих точек», т.е. участков в дерме, содержащих наибольшее число фигур митоза. После подсчета митозов в «горячей точке», счет продолжается в прилежащих зонах, пока не будет оценена площадь 1 мм2. Если «горячую точку» найти невозможно и митозы редкие и разбросаны случайным образом по всему образованию, тогда выбирается репрезентативный митоз, с этого места начинается отсчет с последующим переходом на прилежащие зоны, пока не будет оценена площадь 1 мм2. Если инвазивная составляющая опухоли менее 1 мм2, то количество митозов следует оценивать и регистрировать так, как если бы они были обнаружены в пределах квадратного миллиметра. Например, если весь дермальный компонент опухоли занимает 0,5 мм2 и идентифицируется только один митоз, митотическая активность должна регистрироваться как 1/мм2 (не 2/мм2). Количество митозов должно быть указано как целое число на квадратный миллиметр. Если митозы не выявлены, то митотическая активность может регистрироваться как "не идентифицировано" или " 0/мм2. Несмотря на то, что AJCC рекомендует документировать «0», а не «не выявлено/не идентифицировано» или «менее 1», для целей составления ракового регистра все эти термины должны быть признаны эквивалентными и одинаково допустимыми.

**Инвазия в лимфатические сосуды (лимфоваскулярная инвазия)**

Лимфоваскулярная инвазия определяется как наличие клеток меланомы в просветах кровеносных и/или лимфатических сосудов. С целью идентификации присутствия там опухолевых клеток можно использовать иммуногистохимические маркеры для выявления сосудов (CD31, CD34, ERG, D2-40). Лимфоваскулярная инвазия независимо коррелирует со снижением общей выживаемости пациентов с меланомой.

**Периневральная инвазия (нейротропизм)**

Нейротропизм определяется как распространение клеток меланомы вокруг нервных оболочек (периневральная инвазия) или внедрение в периневрий и эндоневрий (интраневральная инвазия). Иногда сама опухоль может образовывать нервоподобные структуры (нейротрансформация). Нейротропизм наиболее часто встречается в десмопластических меланомах (иногда называемых десмопластической нейротропной меланомой), но может выявляться в любом подтипе меланомы. Наличие нейротропизма коррелирует с повышенным риском местного рецидива меланомы.

**\*Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль** (TILs)

Чтобы быть квалифицированными как TILs, лимфоциты должны окружать и разрушать опухолевые клетки в фазе вертикального роста. Малочисленность лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль – серьезный прогностический фактор для кожных меланом.Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, могут быть оценены полуколичественным методом, как определено ниже.

TILs не определяются: лимфоциты отсутствуют, или присутствуют, но вообще не инфильтрируют опухоль.

TILs не активны: Лимфоциты инфильтрируют меланому только фокально или не по всему основанию вертикальной фазы роста.

TILs активны: Лимфоциты диффузно инфильтрируют по всему основанию вертикальной фазы роста (рис. 2А), или по всему инвазивному компоненту опухоли (рис. 2В).



Рис.2. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

A. лимфоциты диффузно инфильтрируют всю основу инвазивной опухоли. B. лимфоциты диффузно инфильтрируют весь инвазивный компонент меланомы. (Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. Smoller B.R. et al. (2017)).

**Микросателлит(ы)**

Микросателлит(ы) определяется как микроскопический кожный и/или подкожный метастаз, обнаруженный вблизи первичной меланомы при патологическом исследовании первичного опухолевого узла. Метастатические опухолевые клетки должны располагаться отдельно от первичной опухоли. Если ткань между ними представлена фиброзом или воспалением, то это не оценивается как микросателлит, поскольку вышеупомянутые изменения могут представлять собой регресс опухоли. Минимальное расстояние от первичной опухоли до метастатического узелка (микросателлита), по данным разных авторов, отличается. В практике рекомендуется выполнять несколько серийных срезов с парафинового блока опухолевой ткани, чтобы убедиться в отсутствии опухолевых клеток между первичной опухолью и предполагаемым микросателлитом.

**Фаза роста опухоли**

Прогностическое значение гистологического типа менее значимо, чем фаза роста опухоли и глубина инфильтрации. Большинство меланом на начальных этапах чаще всего представляет собой плоское либо бляшковидное образование с центробежным ростом (распространение по радиусу круга неправильной формы).

Радиальная фаза роста представляет собой меланому in situ (опухоль ограничена эпидермисом), характеризуется пролиферацией отдельных клеток, кластеров или гнёзд атипичных меланоцитов, или комбинацией вышеописанных разновидностей. Наличие немногочисленных изолированных клеток или кластеров клеток меланомы в дерме при условии отсутствия экспансивного роста и/или митотической активности не является индикатором вертикальной фазы роста.

Вертикальная фаза роста – следующая фаза прогрессии меланомы, характеризующаяся узловой пролиферацией неопластических клеток в пределах ранее существовавшей опухоли или de novo. Ключевой биологической особенностью данной фазы является способность клеток опухоли к выживанию и пролиферации в дерме, проявляющейся формированием экспансивного опухолевого узла либо появлением митотической активности, в связи с чем выделяют следующие критерии вертикальной фазы роста для тонких меланом (толщиной менее 1 мм):

* Наличие кластера или гнезда в дерме большего размера, чем самое крупное интраэпидермальное гнездо.
* Наличие не менее одной фигуры митоза в дермальном компоненте.

Узловая меланома, по определению, опухоль с вертикальным способом роста.

**Лимфатические узлы (применимы только к инвазивной опухоли)**

Биопсия сторожевого/сигнального лимфатического узла может быть выполнена пациентам с первичными локализованными кожными меланомами толщиной 1 мм или более, а также пациентам с образованиями менее 1 мм при наличии других неблагоприятных прогностических признаков. Исследование замороженных срезов сторожевого лимфатического узла не рекомендовано. Анализ срезов сторожевого лимфатического узла на разных уровнях, окрашенных гематоксилином и эозином, увеличивает чувствительность обнаружения микроскопических метастазов меланомы; рутинный анализ (окрашенных гематоксилином и эозином срезов просто рассеченного пополам лимфатического узла) может приводить к ложноотрицательным результатам в 10-15% случаев. Использование иммуногистохимического окрашивания (например, HMB–45 или MART-1) дополнительно увеличивает чувствительность определения микроскопических метастазов меланомы и должно применяться при исследовании сторожевых лимфатических узлов. Иммуногистохимическое исследование должно использоваться в сочетании с рутинными окрасками, а не заменять стандартный гистологический анализ. Согласно 8-му изданию AJCC, иммуногистохимически определяемые микрометастазы свидетельствуют о большей, чем N0 стадии болезни, то есть лимфатический узел, в котором выявлены опухолевые клетки, независимо от их количества и метода выявления, следует считать положительным.

Для гистологического исследования как сторожевого, так и регионарных лимфатических узлов, лимфатические узлы должны быть присланы целиком. Для рутинного анализа, крупные лимфатические узлы могут быть рассечены пополам или могут быть порезаны пластинками с интервалом 2-мм, в то время как узлы меньшего размера (менее 5 мм) могут исследоваться целиком.

**\*Регресс опухоли**

Характерные черты регрессии включают: замещение опухолевых клеток лимфоцитарным воспалением, истончение эпидермиса и нерасслоенный фиброз дермы с воспалительными клетками, меланофагоцитозом и телеангиэктазией.

**Патологоанатомическая стадия (pTNM, AJCC 8th Edition)**

Данный протокол рекомендует использовать последнюю редакцию системы стадирования TNM, разработанную в AJCC и Международным Союзом по Борьбе с Раком (UICC). Важные для патологов изменения в 8 издании рекомендаций по стадированию злокачественных опухолей AJCC включают:

• Меланома T1a теперь определяется как меланома толщиной менее 0,8 мм без изъязвления;

• Меланома T1b теперь определяются как меланома толщиной от 0,8 мм до 1,0 мм или изъязвленная меланома менее 0,8 мм толщиной;

• Митотическая активность опухоли больше не используется в качестве критерия категории Т, но остается важным прогностическим фактором и должна указываться во всех инвазивных первичных меланомах;

• Указывать толщину опухоли до 0,1 мм (а не до 0,01 мм);

• Ранее используемые термины «микроскопические» и «макроскопические» в отношении региональных метастазов в лимфатические узлы, заменяются на «клинически неопределяемые» (т. е. обнаружены биопсией сторожевого лимфатического узла) и «клинически определяемые»;

• Ненодальные региональные метастазы (т.е. микросателлиты, сателлиты и транзитные метастазы) теперь формально определяются по категории N в зависимости от количества вовлеченных в опухоль узлов;

• Экстранодальное распространение больше не используется в качестве критерия N-категории (но сохраняется понятие «конгломератное» метастатическое поражение лимфатических узлов);

• Категория M1 определяется как анатомической областью отдаленных метастазов, так и уровнями ЛДГ в сыворотке крови для всех анатомических областей;

• Новая категория M1d добавлена для отдаленных метастазов в центральную нервную систему;

• pT1bN0M0 теперь является патологической стадией IA, в отличие от cT1N0M0, которая остается клинической стадией заболевания IB;

Патологоанатомическое стадирование включает микростадирование первичной меланомы и патологическую информацию о регионарных лимфатических узлах после частичной или полной лимфаденэктомии.Практически во всех исследованиях по меланомам кожи было показано, что толщина опухоли является главным прогностическим фактороми это является основой для стратификации рТ. Уровни Кларка также часто используются для указания глубины инвазии первичной опухоли,однако имеют меньшее значение для прогноза клинического исхода, чем митотическая активность или изъязвление (9,14,28-30).

**Классификация pTNM (AJCC 8th Edition)**

Первичная опухоль (pT). Смотри рис.3 (AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017)

pTX: Первичная опухоль не может быть оценена, включая регрессировавшие меланомы

pT0: Нет данных о первичной опухоли

pTis: Меланома in situ (т.е. неинвазивная опухоль)

pT1: Меланома толщиной 1 мм или менее

pT1a: Меланома толщиной 0,8 мм или менее, без изъязвления

pT1b: Меланома толщиной 0,8 мм с изъязвлением или более 0,8 мм, но менее 1 мм с или без изъязвления

pT2: Меланома толщиной от 1 до 2 мм,

pT2a: Меланома толщиной от 1 до 2 мм, без изъязвления

pT2b: Меланома толщиной от 1 до 2 мм, с изъязвлением

pT3: Меланома толщиной от 2 до 4 мм

pT3a: Меланома толщиной от 2 до 4 мм, без изъязвления

pT3b: Меланома толщиной от 2 до 4 мм, с изъязвлением

pT4: Меланома толщиной более 4 мм

pT4a: Меланома толщиной более 4 мм, без изъязвления

pT4b: Меланома толщиной более 4 мм, с изъязвлением

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | |  |
|  |  | |

Рис.3. Первичная опухоль (pT). *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017*

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |

Рис.3, продолжение. Первичная опухоль (pT). *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017*

Регионарные лимфатические узлы (pN)

pNX: Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены (лимфатические узлы не были удалены, либо удалены ранее)

pN0: Нет метастазов в регионарных лимфоузлах

pN1: Метастаз в одном регионарном лимфатическом узле или наличие микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов без метастазов в регионарных лимфатических узлах

pN1a: Клинически скрытый (микроскопический) метастаз без микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов

pN1b: Клинически выявляемый (макроскопический) метастаз без микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов

pN1c: Наличие микросателлитов, сателлитов и транзитных метастазов без метастазов в регионарных лимфатических узлах

pN2: Метастазы в двух или трех регионарных лимфоузлах или наличие микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов с метастазом в одном регионарном лимфатическом узле

pN2a: Два-три клинически скрытых (микроскопических) метастаза без микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов

pN2b: Два-три метастаза в лимфатических узлах, из которых как минимум один клинически выявленный, без микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов

pN2c: Один клинически скрытый (микроскопический) или клинически выявляемый с наличием микросателлитов, сателлитов и транзитных метастазов

pN3: Метастаз в четырех или более регионарных лимфатических узлах, сателлиты и транзитные метастазы с двумя и более опухолевыми узлами, или конгломератное метастатическое поражение лимфатических узлов с или без сателлитов и транзитных метастазов

pN3a: Четыре или более клинически скрытых (микроскопических) метастазов без микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов

pN3b: Четыре или более метастаза в лимфатических узлах, из которых как минимум один клинически выявленный, без микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов

pN3c: Два или более клинически скрытых или клинически выявленных метастаза с наличием микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов или конгломератное метастатическое поражение любого количества лимфатических узлов с наличием микросателлитов и/или сателлитов и транзитных метастазов

# Примечание: подкатегории pN1b, 2b и 3b зависят от клинической информации, которая может быть недоступна патологоанатому. Если эта информация отсутствует, следует выбрать общую подкатегорию (pN1, pN2 или pN3).

Отдалённый метастаз (pM)

Используется только при гистологическом подтверждении категории М.

pM1: Отдаленный метастаз (относящийся к данному образцу)

pM1a: Метастаз в коже, подкожных тканях, или в отдалённых лимфатических узлах

pM1b: Метастаз в лёгком

pM1c: Метастаз в любых других висцеральных органах или отдаленные метастазы любой локализации (кроме ЦНС)

pM1d: Отдаленные метастазы в ЦНС

**Рассмотрение Т- категории**

При морфологическом (микроскопическое) исследовании первичная опухоль должна быть правильно стадировано. Поэтому эксцизия первичной опухоли предпочтительнее инцизионной биопсии. Т-классификация меланомы основана на толщине первичной опухоли и наличии или отсутствии изъязвления

**Рассмотрение N- категории**

Регионарные лимфатические узлы чаще всего поражаются метастазами. Под термином регионарные метастазы в лимфатические узлы принято понимать поражение лимфоузлов, относящееся к одному лимфатическому дренирующему бассейну или к двум смежным лимфатическим дренирующим бассейнам, а также случаи с поражением лимфатических узлов в комбинации метастазов в феморальные/подвздошные, подмышечные/надключичные, шейные/надключичные, подмышечные/феморальные или двусторонние метастазы в феморальные или аксиллярные лимфоузлы. Широкое использование кожной лимфосцинтиграфии, лимфатического картирования, взятия биопсии сторожевого лимфатического узла значительно увеличило вероятность обнаружения метастазов в лимфатическом узле. Метастазы в недренирующий бассейн (бассейны) рассматриваются как М1.

**Сторожевой/сигнальный лимфатический узел**

Идентификация и оценка сторожевого лимфатического узла могут быть включены в хирургический подход к диагностике меланомы кожи. Сторожевой лимфатический узел определяется как любой лимфатический узел, получающий прямой лимфатический дренаж из первичной опухоли; для некоторых опухолей может быть более одного сигнального лимфатического узла. Клиническое обоснование идентификации сторожевого лимфатического узла и отдельной его оценки основано на предположении, что метастатическое поражение сторожевого лимфатического узла увеличивает вероятность того, что другие, более отдаленные лимфатические узлы могут также содержать метастазы. И наоборот, если сторожевой лимфатический узел негативен, то и другие регионарные лимфоузлы будут с меньшей вероятностью содержать метастазы.

**Рассмотрение категории М**

Категория «МХ» была исключена из AJCC/UICC системы TNM.Пока нет клинических или патологических признаков отдаленных метастазов, стадия определяется как клиническая М0 (т.е., нет отдаленных метастазов). рМ должна использоваться только тогда, когда метастазы подтверждены при морфологическом исследовании, это рМ1 стадия заболевания. рМХ и рМ0 не должны использоваться патологом.

**Таблица 2. Классификация патологоанатомических стадий**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стадия** | **T** | **N** | **M** |
| Стадия 0 | Tis | N0 | M0 |
| Стадия IА | T1а | N0 | M0 |
| T1b | N0 | M0 |
| Стадия IВ | T2а | N0 | M0 |
| Стадия IIA | T2b | N0 | M0 |
| T3а | N0 | M0 |
| Стадия IIВ | T3b | N0 | M0 |
| T4а | N0 | M0 |
| Стадия IIC | T4b | N0 | M0 |
| Стадия IIIA | T1-2a | N1a или N2a | M0 |
| Стадия IIIВ | T0 | N1b, N1c | M0 |
| T1-2a | N1b/c или Т2b | M0 |
| T2b/T3c | N1a-N2b | M0 |
| Стадия IIIC | T1-3a | N2c или N3a/b/c | M0 |
| T3b/T4a | Более, чем N1 | M0 |
| Стадия IIID | T4b | N1a-N2c | M0 |
| Любое T | N3a/b/c | M0 |
| Стадия IV | Любое T | Любое N | M1 |

**TNM описание**

Для обозначения особых случаев TNM или pTNM классификаций, используются символы “y”, “r” и “a”. Несмотря на то, что они не влияют на отнесение опухоли к стадии, они указывают на случаи, требующие отдельного анализа. Пост-терапевтическая стадия (yTNM) документирует размер опухоли для пациентов, чей первый курс терапии включает системную или лучевую терапию до хирургической резекции, или, когда системная или лучевая терапия применялись без хирургической резекции. В стадировании опухоли используются те же определения T, N и М и обозначаются как пост-терапевтические с символами «ус» или «ур» (усТ, усN, ycTNM, ypT, ypN, ypTNM). Важно понимать, что rTNM классификация не меняет первичную клиническую или патологическую стадию заболевания. Аутопсийная классификация (aTNM) используется для стадирования случаев меланом, не распознанных при жизни и выявленных только посмертно.

**Дополнительные описания**

Резидуальная (остаточная) опухоль (R) – это опухоль, оставшаяся у пациента после терапии, характеризуется классификацией R:

RX Наличие резидуальной опухоли не может быть оценено

R0 Нет резидуальной опухоли

R1 Микроскопическая резидуальная опухоль

R2 Макроскопическая резидуальная опухоль

**Сывороточная лактатдегидрогеназа**

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень ЛДГ (LDH) в сыворотке крови - это независимый от стадии прогностический фактор снижения выживаемости больных с меланомой IV стадии.

1. **Молекулярно-генетические исследования меланомы**

Современные прорывы в таргетной терапии меланом против активированных онкогенов привели к улучшению показателей ответа на терапию и увеличили показатели выживаемости пациентов с метастатической меланомой. В большинстве меланом, опухолевый рост/пролиферации, по-видимому, обусловлены ​​изменениями в сигнальном пути RAS / RAF / MAPK и PI3K.

**Мутации, наиболее часто встречающиеся в меланомах**

***BRAF* мутации**

*BRAF* V600E (c.1799T>A)

*BRAF* V600K (c.1798\_1799GT>AA)

*BRAF* V600R (c.1798\_1799GT>AG)

*BRAF* V600D (c.1799\_1800TG>AT)

Другие *BRAF* мутации

***NRAS* мутации**

*NRAS* Q61R (c.182A>G)

*NRAS* Q61K (c.181C>A)

*NRAS* Q61L (c.182A>T)

*NRAS* Q61H (c.183A>T)

*NRAS* G12R (c.34G>C)

*NRAS* G12S (c.34G>A)

*NRAS* G12D (c.35G>A)

*NRAS* G12V (c.35G>T)

*NRAS* G13R (c.37G>C)

*NRAS* G13S (c.37G>A)

Другие *NRAS* мутации

***KIT* мутации**

*KIT* L576P (c.1727T>C)

*KIT* K642E (c.1924A>G)

*KIT* V559A (c.1676T>C)

*KIT* W557R (c.1669T>A)

Другие *KIT* мутации

***GNAQ***

GNAQ c.548G>A(R183Q)

GNAQ c.626A>A(Q209L)

GNAQ c.626A>A(Q209P)

GNAQ c.626A>A(Q209R)

***GNA11***

*GNA11* c.546\_547delCCinsTT (R183C)

*GNA11* c.547C>T (R183C)

*GNA11* c.626A>T (Q209L)

*GNA11* c.626A>T (Q209P)

***MEK1***

*MEK1* (MAP2K1) c.157T>C (F53L)

*MEK1* (MAP2K1) c.332T>G (I111S)

*MEK1* (MAP2K1) c.362G>C (C121S)

*MEK1* (MAP2K1) c.370C>T (P124S)

*MEK1* (MAP2K1) c.371C>T (P124L)

*MEK1* (MAP2K1) c.607G>A (E203K)

*MEK1* (MAP2K1) c.790C>T (P264S)

*MEK1* (MAP2K1) c.1144A>C (N382H)

***CTNNB1***

*CTNNB1*(beta-catenin) c.110C>T (S37F)

*CTNNB1* (beta-catenin) c.110C>A (S37Y)

*CTNNB1* (beta-catenin) c.133T>C (S45P)

*CTNNB1* (beta-catenin) c.133T>C (S45F)

*CTNNB1* (beta-catenin) c.133T>C (S45Y)

***NF1***

1. **Особенности микроскопического описания оперативно удаленного материала пациентов с карциномой из клеток Меркеля**

В микроскопическом описании/патологоанатомическом заключении должны быть отражены следующие параметры:

* Локализация опухоли (анатомическая область, если известно)
* Размеры опухоли
* Толщина опухоли\*
* Края резекции
* Лимфоваскулярная инвазия
* Митотическая активность\*
* Лимфоциты, инфильрирующие опухоль\*
* Фаза роста\*
* Наличие второй злокачественной опухоли\*
* Регионарные лимфатические узлы(Требуется только в том случае, если лимфатические узлы представлены в образце)
* Патологоанатомическая стадия (pTNM, AJCC 8th Edition)

*\* Элементы описания, отмеченные этим значком, не являются обязательными, однако, возможно, что эти элементы являются клинически значимыми, но пока ещё не утверждены, или не используются регулярно при наблюдении пациентов.*

**Толщина опухоли**

Имеются опубликованные и неопубликованные данные по трем независимым проспективным группам пациентов с карциномой из клеток Меркеля, в которых исследовалась толщина опухоли (измеряемая в миллиметрах от зернистого слоя до самых глубоких опухолевых клеток) с прогностической точки зрения. Во всех трёх центрах имеются данные, говорящие о том, что предсказать исход заболевания можно более надежно по толщине опухоли, чем по ее максимальному диаметру (использующийся в настоящее время параметр для определения стадии). На 2 из стадий исход, который исследовался до сих пор – это метастаз в лимфоузел; на третьей стадии оценивалась выживаемость, специфичная для данного заболевания.

**Митотический индекс**

Было показано, что наличие более, чем 10 фигур митотического деления при большом увеличении, коррелирует с большим размером опухоли, а также с неблагоприятным прогнозом. В данных сообщениях нет определения того, что понимается под большим полем зрения; в типичном случае, окуляр 10х и объектив 40х обеспечивают площадь поля приблизительно 0.15 мм2, но этот показатель различается от микроскопа к микроскопу, и его следует определять в каждом случае отдельно путем прямого измерения и вычисления поля, или на основании спецификаций производителя. Определение количества фигур митотического деления на квадратный миллиметр, вероятно, имеет преимущество лучшей воспроизводимости результатов. Отсутствие фигур митотического деления можно отметить как «< 1/ мм2».

**Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль**

Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TILs), определяются, как лимфоциты, присутствующие на границе опухоли и стромы. Некоторые авторы предполагают, что наличие TILs – неблагоприятный прогностический признак, особенно если при этом глубина опухоли >5 мм. Поскольку специфические общепринятые методические указания для оценки TILs отсутствуют, в этом протоколе рекомендуется, чтобы, для целей единообразия, патологи для описания TILs использовали методические указания, употребляемые для оценки TILs при кожных меланомах, приведённые ниже (см. рис 2):

TILs не определяются: лимфоциты отсутствуют, или присутствуют, но вообще не инфильтрируют опухоль.

TILs не активны: Лимфоциты инфильтрируют опухоль только в очаге или не по всему основанию вертикальной фазы роста.

TILs активны: Лимфоциты диффузно инфильтрируют по всему основанию дермальной опухоли или по всему инвазивному компоненту опухоли.

**Фаза роста опухоли**

В серии исследований было обнаружено, что нодулярный характер роста опухоли как при уни-, так и при мультивариантном анализе коррелирует с более высокой выживаемостью. Нодулярный тип роста определяется как такой, при котором образуются опухоли с относительно хорошо очерченной границей с окружающими тканями, в типично случае состоящие из одного или множества узелков. Инфильтрирующий тип определяется, как такой, при котором опухоль не имеет четко выраженной границы с окружающими тканями, состоит из единичных клеток, рядов, трабекул, или клеточных тяжей, инфильтрирующихся через дермальный коллаген, или более глубокие мягкие ткани. Опухоль, демонстрирующую как нодулярный, так и инфильтрирующий типы роста, следует классифицировать, как инфильтрирующую.

**Наличие второй злокачественной опухоли**

Было показано, что карцинома из клеток Меркеля тесно связана с рядом кожных и гематологических злокачественных опухолей, в основном, это плоскоклеточные карциномы и хроническая лимфоцитарная лейкемия. Присутствие любой второй опухоли как совпадающей по времени с карциномой из клеток Меркеля, так и не совпадающей, усиливает неблагоприятный прогноз.

**Исследование лимфатического узла**

Клиническое определение поражения узла может быть проведено посредством осмотра, пальпации и/ или визуализации. «Микрометастазы» определяются путем идентификации метастаза при патологическом исследовании образцов сторожевых/сигнальных или регионарных лимфоузлов, полученных при лимфаденэктомии. «Макрометастазы» определяются как клинически обнаруживаемые узловые метастазы, подтверждаемые путем патологического исследования образцов, полученных при терапевтической лимфаденэктомии. Поскольку патолог может и не иметь этой клинической информации, подразделение N категорий в патологическом заключении является необязательным.

Транзитный метастаз определяется как опухоль, отличающаяся от первичного поражения и расположенная или (1) между первичным поражением и дренирующим руслом узла, или (2) дистальнее первичного поражения.

Метастазирование карциномы из клеток Меркеля в лимфатический узел может быть с трудом выявляемо при обычной окраске препарата гематоксилином и эозином. Было показано, что использование иммунокрасителей увеличивает чувствительность выявления скрытых метастазов в лимфатическом узле. Настоятельно рекомендуется, чтобы было выполнено хотя бы одно окрашивание иммунокрасителем, прежде, чем лимфатический узел будет признан негативным. В зависимости от предпочтения и порядков, заведённых в лаборатории, красители могут включать в себя (но не ограничиваться) AE1/AE3, CK116, Cam5.2, CD56, CK20, синаптофизин, и/или хромогранин, многие из этих красителей демонстрируют околоядерную окраску dot-like. Все результаты, полученные с помощью иммуногистохимии, следует отразить в окончательном патологическом заключении. Изолированные опухолевые клетки в лимфатическом узле классифицируются как микрометастазы (pN1 a).

**Определение стадии TNM**

В 2010 году Американский объединенный комитет по борьбе с раком (AJCC) впервые применил 4-уровневую систему для пациентов с карциномой из клеток Меркеля (MCC). Размер первичной опухоли как единственная переменная очень слабо коррелировал с выживаемостью. В системе определения стадии принимается во внимание размер опухоли (меньше, или равен 2 см, или же больше), статус лимфатических узлов и метастазирование.

Наиболее важные изменения в обновленной 8-й редакции:

• Разделение клинических и патологических сценических группировок, совместимых с другими системами постановки AJCC

• Ликвидация подгрупп I и II стадии на основании статуса лимфатических узлов

• включение категории pN1a (sn) в стадию IIIA для патологически обнаруженного клинически оккультного метастаза в лимфоузел, идентифицированного только биопсией сигнального/сторожевого лимфатического узла, без радикальной лимфаденэктомии

• включение категории T0 pN1b M0 в категорию IIIA для обозначения пациентов с клинически обнаруженными узловыми метастазами MCC с неизвестной первичной опухолью

• Разделение пациентов с транзитными метастазами в категорию pN2 без метастазов в лимфоузлы, и категорию pN3 с метастазами в лимфоузлы

Тех пациентов, у которых признаки МСС выражены неопределенно, следует относить к категории ТХ. Карцинома из клеток Меркеля in situ (например, полностью ограниченная эпидермисом или эпителием придатков) относится к категории Tis. T категория МСС классифицируется, в основном, на основании определения максимального размера опухоли с порогом меньше, или равно 2 см (Т1), больше 2 см, но меньше или равно 5 (Т2), или же больше 5 см (Т3). Инвазия первичной опухоли в кость, мышцу, фасцию, или хрящ классифицируется как Т4.

Регионарные метастазы наиболее часто обнаруживаются в регионарных лимфатических узлах. Второй признак для определения стадии относится к опухолевой массе в лимфатическом узле: микроскопическая она, или макроскопическая. Следовательно, те пациенты, у которых отсутствуют клинические или радиологические свидетельства метастазов в лимфатических узлах, но имеются метастазы в узлах, зарегистрированные при патологическом исследовании, посредством этого соглашения определяются как имеющие «микроскопические», или «клинически скрытые» метастазы в лимфатических узлах. В противоположность им, пациенты с МСС, имеющие клинические свидетельства метастазов в лимфатических узлах, подтвержденные патологическими исследованиями, в рамках этого соглашения определяются как имеющие «макроскопические» или «клинически очевидные» метастазы в лимфатических узлах.

Отдаленные метастазы определяются как метастазы, которые распространились за пределы русла лимфатического узла, сюда включается их локализация в коже, отдаленных узлах и висцеральных органах.

**Классификация pTNM (AJCC 8th Edition)**

Первичная опухоль (pT).

TX: Первичная опухоль не может быть оценена

T0: Отсутствие данных о первичной опухоли (например, узловое/метастатическое присутствие без наличия связанной с ними первичной опухоли)

Tis: Первичная опухоль in situ

T1: Максимальный размер опухоли меньше, или равен 2см

T2: Максимальный размер опухоли меньше 2, но не больше 5 см

T3: Максимальный размер опухоли больше 5 см

T4: Первичная опухоль проникает в кость, мышцу, фасцию, или хрящ

Регионарные лимфатические узлы (N)

pNX: Регионарные лимфатические узлы не исследовались

pN0: При патологическом исследовании узлы отрицательны

pN1: Метастаз в регионарном лимфатическом узле (узлах)

pN1a(sn): Микроскопические метастазы, обнаруженные на биопсии сигнального/сторожевого лимфоузла

pN1a: Микроскопические метастазы, обнаруженные при иссечении лимфоузла

pN1b: Макроскопические метастазы (клинически очевидные)

pN2: Транзитный метастаз без метастазов в лимфатические узлы

pN3: Транзитный метастаз с метастазами в лимфатические узлы

Отдаленный метастаз (M)

М0: Отдаленный метастаз отсутствует

M1: Метастаз за пределами регионарных лимфатических узлов

M1a: Метастаз в коже, подкожных тканях, или в отдалённых лимфатических узлах

M1b: Метастаз в легком

M1c: Метастаз в любых других висцеральных органах

**Классификация стадий**

Пациенты с первичной карциномой из клеток Меркеля без каких-либо признаков региональных или отдаленных метастазов (либо клинически, либо патологически) делятся на 2 стадии: первая стадия для первичных опухолей ≤2 см в размере и на стадии II для первичных опухолей> 2 см (IIA) или с экстракратной инвазией (IIB). Стадия III разделена на группы групп IIIA для пациентов с микроскопически положительными и клинически оккультными узлами и пациентов с клинически выявленными метастазами в лимфатических узлах с неизвестной первичной опухолью (T0) и IIIB для пациентов с клинически и / или радиологически обнаруженным региональным лимфатическим узлом и / или транзитными метастазами. При стадии IV карциномы из клеток Меркеля подгруппы не выделяются.

**Таблица 3.Классификация патологоанатомический стадий**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стадия** | **T** | **N** | **M** |
| Стадия 0 | Tis | N0 | M0 |
| Стадия I | T1 | N0 | M0 |
| Стадия IIA | T2 | N0 | M0 |
| T3 | N0 | M0 |
| Стадия IIВ | T4 | N0 | M0 |
| Стадия III A | T0 | N1b | M0 |
| Любая T | N1a | M0 |
| Любая T | N1a(sn) | M0 |
| Стадия IIIB | Любая T | N1b | M0 |
|  | Любая T | N2 | M0 |
|  | Любая T | N3 | M0 |
| Стадия IV | Любая T | Любая N | M1 |

1. **Особенности микроскопического описания оперативно удаленного материала пациентов с карциномой кожи (исключая глаз, опухоли головы и шеи, вульву, пенис)**

В микроскопическом описании должны быть отражены следующие параметры:

* Локализация опухоли (анатомическая область, если известно)
* Гистологический подтип опухоли
* Степень гистологической злокачественности (применимо для плоскоклеточного рака)
* Размеры опухоли
* Края резекции
* Лимфоваскулярная инвазия
* Периневральная инвазия
* Регионарные лимфатические узлы(требуется только в том случае, если лимфатические узлы представлены в образце)
* Патологоанатомическая стадия (pTNM, UICC, 8th Edition)

**Гистологические подтипы**

**Таблица 4. Классификация ВОЗ опухолей из кератиноцитов/эпидермальных опухолей**

|  |  |
| --- | --- |
| Гистологический тип | ICD-O код |
| Базально-клеточная карцинома БДУ | 8090/3 |
| * узловая | 8097/3 |
| * поверхностная | 8091/3 |
| * микроузловая | 8097/3 |
| * инфильтративная | 8092/3 |
| * склерозирующая/морфеаподбная | 8092/3 |
| * базосквамозная карцинома | 8094/3 |
| * пигментированная | 8090/3 |
| * с саркоматоидной дифференцировкой | 8092/3 |
| * с придатковой дифференцировкой | 8090/3 |
| * фиброэпителиальная | 8093/3 |
| Плоскоклеточная карцинома БДУ | 8070/3 |
| * кератоакантома | 8071/3 |
| * акантолитическая | 8075/3 |
| * веретеноклеточная | 8074/3 |
| * веррукозная | 8051/3 |
| * аденосквамозная | 8560/3 |
| * светлоклеточная | 8084/3 |
| * другие (нечастые) варианты   с саркоматоидной дифференцировкой  лимфоэпителиомаподобная карцинома  псевдососудистая  с остеокластоподобными гигантскими клетками | 8074/3  8082/3  8074/3  8035/3 |
| Плоскоклеточная карцинома in situ (Болезнь Боуэна) | 8070/2 |
| Карцинома из клеток Меркеля | 8247/3 |

**Гистологические степени злокачественности**

Гистологические степени злокачественности используются только для плоскоклеточного рака и включают в себя:

Степень 1: Высокодифференцированные опухоли, характеризуются плоским эпителием, который обычно легко распознается и значительно ороговевает. Межклеточные мостики легко увидеть, митотические фигуры располагаются преимущественно базально.

Степень 2: Умеренно дифференцированные опухоли, характеризуются большей структурной дезорганизацией, при которой клетки плоского эпителия менее заметны. Ядерный и цитоплазматический полиморфизм более выражены, митотические фигуры могут быть многочисленными. Образование кератина обычно ограничено формированием роговых жемчужин, роговых кист и отдельных ороговевших клеток.

Степень 3: В низкодифференцированных опухолях может быть сложно установить плоскоклеточную дифференцировку, обычно это происходит при обнаружении редких межклеточных мостиков или маленьких фокусов ороговения.

Степень 4: Используется для анапластических или недифференцированных опухолей.

**Классификация pTNM (UICC, 8th Edition)**

Классификация AJCC в восьмом издании включает только классификацию для карциномы кожи головы и шеи.

Первичная опухоль (pT).

TX: Первичная опухоль не может быть оценена

T0: Нет признаков первичной опухоли

Tis: карцинома in situ

T1: Максимальный размер опухоли меньше, или равен 2 см

T2: Максимальный размер опухоли меньше 2 см, но не больше или равен 4 см

T3: Опухоль более 4 см в наибольшем измерении или незначительной эрозии кости или периневральной инвазии или глубокая инвазия \*

T4a Опухоль с инвазией в кортикальную пластинку кости, распространением в костный мозг

T4b Опухоль с инвазией в аксиальный скелет, в том числе с вовлечение большого затылочного отверстия и/или распространением в эпидуральное пространство через позвоночное отверстие.

Регионарные лимфатические узлы (N)

NX: Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0: Метастазы в региональных лимфатических узлах отсутствуют

N1: Метастазы в одном лимфатическом узле 3 см или менее в наибольшем измерении

N2: Метастазы в одном ипсилатеральном лимфатическом узле, более 3 см, но не более 6

см в наибольшем размере или в нескольких ипсилатеральных узлах не более 6 см в

наибольшем измерении

N3: Метастазы в лимфатическом узле более 6 см в наибольшем измерении

Отдаленный метастаз (M)

М0: Отдаленный метастаз отсутствует

M1: Метастаз за пределами регионарных лимфатических узлов

**Таблица 5. Классификация патологоанатомический стадий**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стадия** | **T** | **N** | **M** |
| Стадия 0 | Tis | N0 | M0 |
| Стадия I | T1 | N0 | M0 |
| Стадия II | T2 | N0 | M0 |
| Стадия III | T3 | N0 | M0 |
| T1 | N1 | M0 |
| T2 | N1 | M0 |
| T3 | N1 | M0 |
| Стадия IVA | T1, T2, T3 | N2, N3 | M0 |
| Стадия IVB | Любая T | Любая N | M1 |

**Таблица 6. Классификация ВОЗ опухолей из придатков кожи**

|  |  |
| --- | --- |
| Гистологический тип | ICD-O код |
| Злокачественные опухоли с апокриновой и эккринной дифференцировкой |  |
| * Придатковая аденокарцинома БДУ | 8390/3 |
| * Микрокистозная придатковая карцинома | 8407/3 |
| * Порокарцинома | 8409/3 |
| * Порокарцинома in situ | 8409/2 |
| * Злокачественные опухоли, возникающие из спираденомы, цилиндромы или спираденоцилиндромы | 8403/3 |
| * Злокачественная смешанная опухоль | 8940/3 |
| * Гидраденокарцинома | 8402/3 |
| * Муцинозная карцинома | 8480/3 |
| * Эндокринная муцин-продуцирующая карцинома потовых желез | 8509/3 |
| * Пальцевая сосочковая аденокарцинома | 8408/3 |
| * Аденокистозная карцинома | 8200/3 |
| * Апокриновая карцинома | 8401/3 |
| * Сквамоидная эккринная пальцевая карцинома | 8560/3 |
| * Папиллярная сирингоцистаденокарцинома | 8406/3 |
| * Секреторная карцинома | 8502/3 |
| * Крибриформная карцинома | 8201/3 |
| * Перстневидно-клеточная/ гистиоцитоидная карцинома | 8490/3 |
| Злокачественные опухоли с фолликулярной дифференцировкой |  |
| * Пиломатрикальная карцинома | 8110/3 |
| * Трихобластическая карцинома/ карциносаркома | 8100/3 |
| * Трихолеммальная карцинома | 8102/3 |
| Опухоли с сальной дифференцировкой |  |
| * Себацеозная карцинома | 8410/3 |
| Опухоли, типичных локализаций |  |
| * Маммарная болезнь Педжета | 8540/3 |
| * Экстрамаммарная болезнь Педжета | 8542/3 |
| * Аденокарицинома аногенитальных маммаро-подобных желез | 8500/3 |

1. **Литература**
2. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Skin Tumours. 2006.
3. World Health Organization Classification of Skin Tumours. 2018.
4. William H. Westra. Surgical Pathology Dissection: An Illustrated Guide. - 2nd Ed.- New York: Springer-Verlag, 2003. – 258p.
5. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With melanoma of the skin, 2017.
6. College of American Pathologists. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Melanoma, 2015.
7. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Merkel Cell Carcinoma of the Skin, 2017.
8. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017.
9. Manual of surgical pathology. Susan C. Lester; illustrators, Christopher A. French, Shogun G.Curtis; illustrators, Christopher A. French, Shogun G. Curtis. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010.
10. М.А. Пальцев, П.Г. Мальков, Г.А. Франк Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала: Руководство // Архив патологии. – 2011. – Т.73. – 114 с.
11. Lovly, C., W. Pao, J. Sosman. 2018. Molecular Profiling of Melanoma. My Cancer Genome.

**Исходные данные для расчета нормативных затрат рабочего времени и материальных ресурсов при прижизненном патолого-анатомическом исследовании новообразований мягких тканей**

Таблица 7

| **Код по МКБ-10** | **Рубрика МКБ** | **Способ получения материала** | **Рекомендуемый репрезентативный объем материала** | **Методическое обеспечение исследования** | **Категория сложности материала**[[1]](#footnote-1) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Карциномы кожи, кроме аногенитальной области (в т.ч. карцинома из клеток Меркеля) | | | | | |
| С44.0 | Злокачественное новообразование кожи губы | Биопсия Операционный материал | Образец через каждый сантиметр наибольшего диаметра опухоли (в среднем 6 и менее образцов),  Ближайший край резекции - 1-2 образца | 10% забуференный нейтральный формалин.  Стандартная пробоподготовка.  Окраска гематоксилином и эозином.  Гистохимическое, иммуногистохимическое и/или молекулярно-биологическое исследование при необходимости | V |
| С44.1 | Злокачественное новообразование кожи века, включая спайку век |
| С44.2 | Злокачественное новообразование кожи уха и наружного слухового прохода |
| С44.3 | Злокачественное новообразование и неуточненных частей лица |
| С44.4 | Злокачественное новообразование кожи волосистой части головы и шеи |
| С44.5 | Злокачественное новообразование кожи туловища |
| С44.6 | Злокачественное новообразование кожи верхней конечности, включая области плечевого пояса |
| С44.7 | Злокачественное новообразование кожи нижней конечности, включая тазобедренную область |
| С44.8 | Поражение кожи, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций |
| С44.9 | Злокачественное новообразование кожи неуточненной области |
| С63.2 | Злокачественное новообразование кожи мошонки |

**Исходные данные для расчета нормативных затрат рабочего времени и материальных ресурсов при прижизненном патолого-анатомическом исследовании новообразований кожи**

Таблица 8

| **Код по МКБ-10** | **Рубрика МКБ** | | **Способ получения материала** | **Рекомендуемый репрезентативный объем материала** | **Методическое обеспечение исследования** | **Категория сложности материала**[[2]](#footnote-2) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Злокачественные меланомы кожи | | | | | | |
| С43.0 | | Злокачественная меланома губы | Биопсия Операционный материал | Образец через каждый сантиметр наибольшего диаметра опухоли (в среднем 6 и менее образцов опухоли),  Ближайший край резекции 1-2 образца | 10% забуференный нейтральный формалин.  Стандартная пробоподготовка.  Окраска гематоксилином и эозином.  Гистохимическое, иммуногистохимическое и/или молекулярно-биологическое исследование при необходимости | V |
| С43.1 | | Злокачественная меланома века, включая спайку век |
| С43.2 | | Злокачественная меланома уха и наружного слухового прохода |
| С44.3 | | Злокачественная меланома других и неуточненных частей лица |
| С43.4 | | Злокачественная меланома волосистой части головы и шеи |
| С43.5 | | Злокачественная меланома туловища |
| С43.6 | | Злокачественная меланома верхней конечности, включая область плечевого сустава |
| С43.7 | | Злокачественная меланома нижней конечности, включая область тазобедренного сустава |
| С43.8 | | Злокачественная меланома кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций |
| С43.9 | | Злокачественная меланома кожи неуточненная |
| С51.0 | | Злокачественное новообразование большой срамной губы |
| С51.1 | | Злокачественное новообразование малой срамной губы |
| С51.2 | | Злокачественное новообразование клитора |
| С51.8 | | Злокачественное новообразование вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций |
| С51.9 | | Злокачественное новообразование вульвы неуточненной части |
| С60.0 | | Злокачественное новообразование крайней плоти |
| С60.1 | | Злокачественное новообразование головки полового члена | Биопсия Операционный материал | Образец через каждый сантиметр наибольшего диаметра опухоли (в среднем 6 и менее образцов опухоли),  Ближайший край резекции 1-2 образца | 10% забуференный нейтральный формалин.  Стандартная пробоподготовка.  Окраска гематоксилином и эозином.  Гистохимическое, иммуногистохимическое и/или молекулярно-биологическое исследование при необходимости | V |
| С60.2 | | Злокачественное новообразование тела полового члена |
| С60.8 | | Злокачественное новообразование полового члена, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций |
| С60.9 | | Злокачественное новообразование полового члена неуточненной локализации |
| С63.2 | | Злокачественное новообразование кожи мошонки |

**Исходные данные для расчета нормативных затрат рабочего времени и материальных ресурсов при прижизненном патолого-анатомическом исследовании новообразований мягких тканей**

Таблица 9

| **Код по МКБ-10** | **Рубрика МКБ** | **Способ получения материала** | **Рекомендуемый репрезентативный объем материала** | **Методическое обеспечение исследования** | **Категория сложности материала**[[3]](#footnote-3) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Карциномы in situ кожи | | | | | |
| D04.0 | Карцинома in situ кожи губы | Биопсия Операционный материал | Образец через каждый сантиметр наибольшего диаметра опухоли (в среднем 6 и менее образцов опухоли),  Ближайший край резекции 1-2 образца | 10% забуференный нейтральный формалин.  Стандартная пробоподготовка.  Окраска гематоксилином и эозином.  Гистохимическое, иммуногистохимическое и/или молекулярно-биологическое исследование при необходимости | V |
| D04.1 | Карцинома in situ кожи века, включая спайку век |
| D04.2 | Карцинома in situ кожи уха и наружного слухового прохода |
| D04.3 | Карцинома in situ кожи других и неуточненных частей лица |
| D04.4 | Карцинома in situ кожи волосистой части головы и шеи |
| D04.5 | Карцинома in situ кожи туловища |
| D04.6 | Карцинома in situ кожи верхней конечности, включая область плечевого пояса |
| D04.7 | Карцинома in situ кожи нижней конечности, включая тазобедренную область |
| D04.8 | Карцинома in situ кожи других локализаций |
| D04.9 | Карцинома in situ кожи неуточненной локализации |
| D07.4 | Эритроплазия Кейра (полового члена) БДУ |

**Исходные данные для расчета нормативных затрат рабочего времени и материальных ресурсов при прижизненном патолого-анатомическом исследовании новообразований мягких тканей**

Таблица 10

| **Код по МКБ-10** | **Рубрика МКБ** | **Способ получения материала** | **Рекомендуемый репрезентативный объем материала** | **Методическое обеспечение исследования** | **Категория сложности материала**[[4]](#footnote-4) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Меланомы in situ кожи | | | | | |
| D03.0 | Меланома in situ губы | Биопсия Операционный материал | Образец через каждый сантиметр наибольшего диаметра опухоли (в среднем 6 и менее образцов опухоли),  Ближайший край резекции 1-2 образца | 10% забуференный нейтральный формалин.  Стандартная пробоподготовка.  Окраска гематоксилином и эозином.  Гистохимическое, иммуногистохимическое и/или молекулярно-биологическое исследование при необходимости | V |
| D03.1 | Меланома in situ века, включая спайку век |
| D03.2 | Меланома in situ уха и наружного слухового прохода |
| D03.3 | Меланома in situ других и неуточненных частей лица |
| D03.4 | Меланома in situ волосистой части головы и шеи |
| D03.5 | Меланома in situ туловища |
| D03.6 | Меланома in situ верхней конечности, включая область плечевого пояса |
| D03.7 | Меланома in situ нижней конечности, включая тазобедренную область |
| D03.8 | Меланома in situ других локализаций |
| D03.9 | Меланома in situ неуточненной локализации |

1. В соответствии с пунктом 25 Правил проведения патолого-анатомических исследований, утвержденных приказом Минздрава России от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований» (зарегистрирован Минюстом России от 14 апреля 2016 г. № 41799). [↑](#footnote-ref-1)
2. В соответствии с пунктом 25 Правил проведения патолого-анатомических исследований, утвержденных приказом Минздрава России от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований» (зарегистрирован Минюстом России от 14 апреля 2016 г. № 41799). [↑](#footnote-ref-2)
3. В соответствии с пунктом 25 Правил проведения патолого-анатомических исследований, утвержденных приказом Минздрава России от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований» (зарегистрирован Минюстом России от 14 апреля 2016 г. № 41799). [↑](#footnote-ref-3)
4. В соответствии с пунктом 25 Правил проведения патолого-анатомических исследований, утвержденных приказом Минздрава России от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований» (зарегистрирован Минюстом России от 14 апреля 2016 г. № 41799). [↑](#footnote-ref-4)