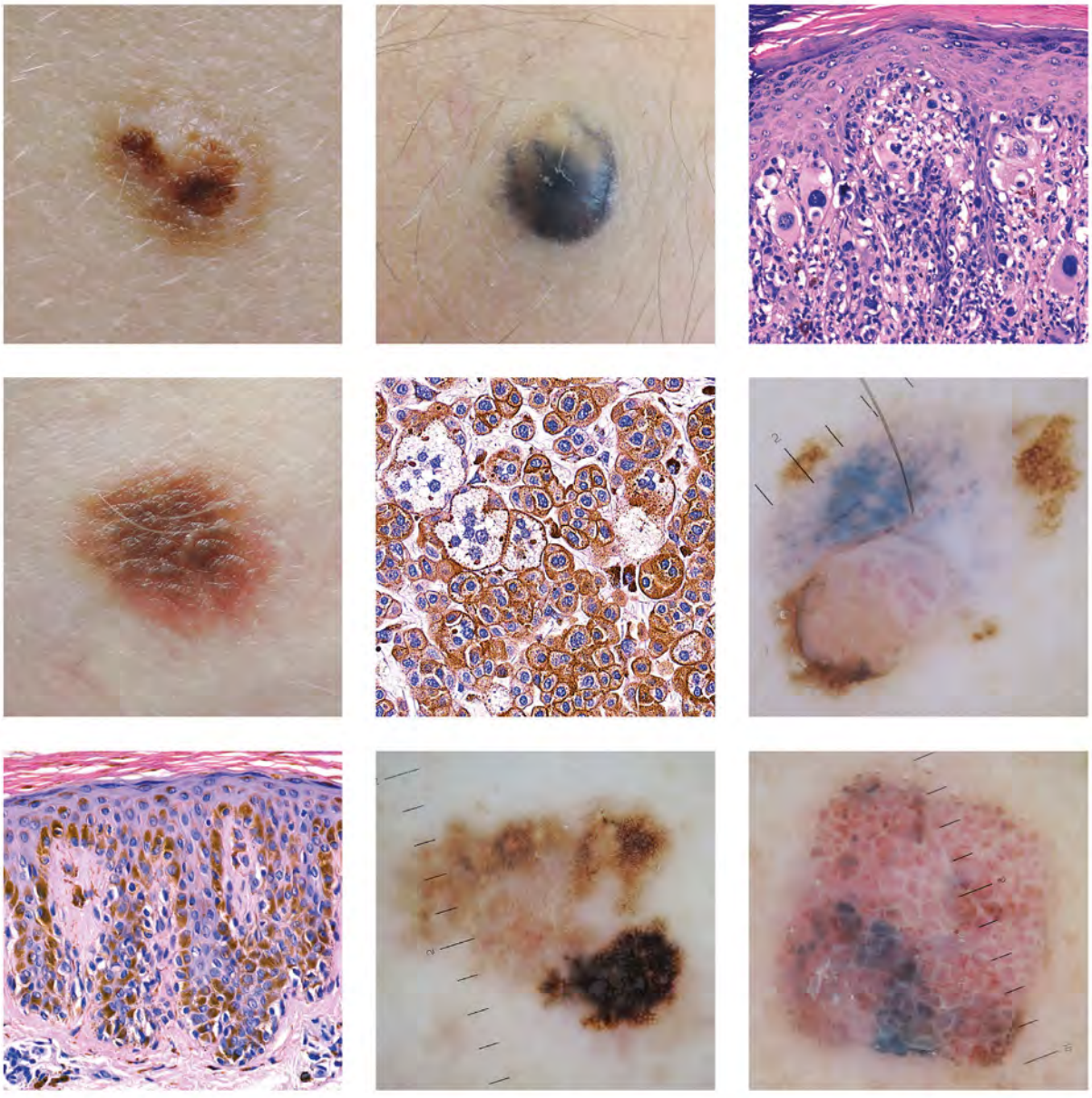
В.В. МОРДОВЦЕВА Ю.Ю. СЕРГЕЕВ

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ И МЕЛАНОМА КОЖИ

Клиника | Дерматоскопия | Патоморфология



МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ И МЕЛАНОМА КОЖИ

В.В. Мордовцева, Ю.Ю. Сергеев

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ И МЕЛАНОМА КОЖИ

Москва
2022

УДК 616-006 (072)
ББК 55.6я7
М 79

Р е ц е н з е н т ы :
Лариса Сергеевна Круглова – профессор, доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва).
Ирена Эдуардовна Белоусова – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных болезней Военно-медицинской академии, руководитель Центра дерматопатологии Межрегионального лабораторного центра, врач-патологоанатом Национального центра клинической морфологической диагностики (Санкт-Петербург).

М 79 Мордовцева В.В., Сергеев Ю.Ю. Меланоцитарные невусы и меланома кожи: Практическое руководство по диагностике меланоцитарных опухолей кожи. – 2022. – 416 с., ил., табл.
ISBN

Настоящая монография содержит сведения, необходимые для повседневной работы врачей, занимающихся диагностикой и лечением новообразований кожи. Кроме того, она будет ценным источником информации для гистологических лабораторий, так как рассматривает современные возможности иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных меланоцитарных опухолей кожи. Монография иллюстрирована 500+ изображениями клинической, дерматоскопической и гистологической картины меланоцитарных новообразований кожи из клинической практики авторов.

УДК 616-006 (072)
ББК 55.6я7

Никакая часть настоящего издания не может быть воспроизведена или передана в какой бы то ни было форме без письменного разрешения авторов.

ISBN

© Мордовцева В.В., Сергеев Ю.Ю., 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 7

1. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВОЗ (2018) 9

2. СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

2.1. Общие патоморфологические понятия 11

2.2. Частные патоморфологические понятия 14

2.3. Молекулярно-генетическая диагностика меланоцитарных новообразований 18

2.4. Дерматоскопия 20

3. ПИГМЕНТНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ КОЖИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОГО И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

3.1. Меланотическое (пигментное) пятно 22

3.2. Лентиго простое 26

3.3. Лентиго солнечное 28

4. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ

4.1. Классификация меланоцитарных опухолей кожи по системе *MPATH-Dx* 34

4.2. Обычный приобретенный меланоцитарный невус 35

4.3. Врожденный меланоцитарный невус 89

4.4. Диспластический невус 115

4.5. Рецидивный невус 136

4.6. Голубой невус 150

4.7. Дермальные меланоцитозы гамартомного типа 168

4.8. Плексиформный веретеноклеточный невус 169

4.9. Пигментная эпителиоидная меланоцитома 178

4.10. Комбинированный невус 184
4.11. Невус Спитц 196
4.12. Невус Рида 224
4.13. Невус Меерсона 237
4.14. Гало-невус 247

5. МЕЛАНОМА КОЖИ

5.1. Введение 264
5.2. Поверхностно-распространяющаяся меланома 269
5.3. Лентиго-меланома 299
5.4. Узловая меланома 310
5.5. Акральная лентигинозная меланома 325
5.6. Десмопластическая меланома 334
5.7. Невоидная меланома 342
5.8. Лентигинозная меланома 350
5.9. Спитцоидная меланома 359

ПРИЛОЖЕНИЕ

ИГХ маркеры, применяемые для диагностики меланоцитарных образований 375
Алгоритмы диагностики и интерпретации результатов FISH-исследования 385
Стадирование меланомы кожи по системе TNM 387

Литература 391

Авторы выражают благодарность коллективу
патологоанатомического отделения медицинской лаборатории
«Гемотест» в лице его руководителя
Сеппа Андрея Валентиновича за помощь в подготовке
и сканировании материала для гистологических иллюстраций.
Особая благодарность Ивановой Галине Дмитриевне
за качественное изготовление гистологических препаратов

ПРЕДИСЛОВИЕ

Пигментные опухоли кожи, в частности образования меланоцитарного генеза, с которыми в повседневной практике сталкиваются врачи – дерматологи, онкологи, хирурги и патоморфологи, составляют один из самых интересных и трудных разделов дерматоонкологии. Несмотря на распространенность этой группы опухолей кожи и наличие общепринятых подходов к их диагностике и лечению, сегодня существует проблема различной трактовки одного и того же процесса врачами разных специальностей.

В монографии используется порядок изложения материала по принципу «от простого к более сложному». Мы убеждены, что при постановке окончательного диагноза нельзя недооценивать важность анамнестических данных, результатов клинического осмотра и дополнительных неинвазивных методов диагностики, например дерматоскопии. Нужно понимать, что достоверность гистологического исследования напрямую зависит не только от квалификации патоморфолога, но также от информации, предоставленной клиницистом, и организации работы гистологической лаборатории. Неадекватный метод забора материала или неправильная ориентация биоптата в блоке не позволят провести анализ ряда существенных признаков для проведения дифференциальной диагностики.

В книге отражены вопросы клинической, дерматоскопической и гистологической диагностики меланоцитарных невусов и меланомы кожи, в качестве иллюстрационного материала приводятся наши собственные клинические наблюдения. Необходимые для повседневной работы патоморфолога сведения (действующая классификация меланоцитарных новообразований кожи ВОЗ 2018 года, коды онкошифра ICD-O) представлены в качестве справочного материала.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВОЗ (2018)

Меланоцитарные опухоли	Код ICD-O
Меланоцитарные опухоли на участках кожи, периодически подвергающихся инсоляции	
Поверхностно-распространяющаяся меланома (низкий уровень хронического фотоповреждения)	8743/3
Простое лентиго и лентигинозный меланоцитарный невус	8742/0
Пограничный невус	8740/0
Смешанный невус	8760/0
Внутридермальный невус	8750/0
Диспластический невус	8727/0
Пятнистый невус	8720/0
Невусы особых локализаций (молочной железы, подмышечной области, волосистой части головы, ушной раковины)	
Гало-невус	8723/0
Невус Меерсона	8720/0
Рецидивный невус	
Глубоко проникающий невус	8720/0
Пигментная эпителиоидная меланоцитома	8780/1
Комбинированный невус, включая *BAP1*-инактивированный невус/меланоцитому	8720/0
Меланоцитарные опухоли на участках кожи, подвергающихся хронической инсоляции	
Лентиго-меланома (меланома на фоне злокачественного лентиго)	8742/3
Десмопластическая меланома	8745/3
Спитцоидные опухоли	
Спитцоидная меланома	8770/3
Невус Спитц	8770/0
Пигментированный веретеноклеточный невус (невус Рида)	8770/0
Меланоцитарные опухоли акральной локализации	
Акральная меланома	8744/3
Акральный невус	8744/0
Меланоцитарные опухоли гениталий и слизистых оболочек	
Меланома слизистых оболочек (половых органов, ротовой полости, носовой полости и синусов)	8720/3
Лентигинозная меланома слизистых оболочек	8746/3
Узловая меланома слизистых оболочек	8721/3
Генитальный невус	8720/0
Меланоцитарные опухоли, возникающие в голубом невусе	
Меланома на фоне голубого невуса	8780/3
Голубой невус неуточненный	8780/0
Клеточный голубой невус	8790/0
Монгольское пятно	
Невус Ито	
Невус Ота	
Меланоцитарные опухоли, возникающие во врожденном невусе	
Меланома на фоне гигантского врожденного невуса	8761/3
Врожденный меланоцитарный невус	8761/0
Пролиферативные узлы во врожденном меланоцитарном невусе	8762/1

Меланоцитарные опухоли	Код ICD-O
Меланоцитарные опухоли глаза	
Увеальная меланома	
• эпителиоидноклеточная	8771/3
• веретеноклеточная, тип A	8773/3
• веретеноклеточная, тип B	8774/3
Конъюнктивальная меланома	
• меланома неуточненная	8720/3
Конъюнктивальный первичный приобретенный меланоз с атипией/меланома *in situ*	8720/2
Конъюнктивальный невус	8720/0
Узловые, невоидные и метастатические меланомы	
Узловая меланома	8721/3
Невоидная меланома	8720/3
Метастатическая меланома	8720/6

2. СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

2.1. ОБЩИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОНЯТИЯ

Акантоз. Утолщение эпидермиса за счет увеличения числа рядов кератиноцитов шиповатого слоя.

Архитектоника. В патоморфологии кожи под архитектоникой принято понимать общую структуру новообразования, видимую при малом увеличении светового микроскопа. При этом оцениваются распределение и расположение всех составляющих этой структуры, включая клеточные и внеклеточные компоненты, а также локальные отложения различных субстанций. При описании меланоцитарных новообразований A.B. Ackerman отдавал предпочтение термину «силуэт». По силуэту оцениваются симметричность образования и четкость латеральных границ: считается, что в четко отграниченных образованиях эпидермальный компонент заканчивается гнездами, а не отдельными меланоцитами.

Атипия/атипизм. В широком смысле слова означает отклонение от нормы. В гистопатологии термин применяется для обозначения плеоморфизма ядер (значительная разница в размерах и форме, увеличение их размеров по сравнению с обычным ядром конкретного типа клеток), гиперхромазии и гетерохромазии (существенная разница в интенсивности окрашивания) ядер. Также обращают внимание на наличие грубых или утолщенных контуров ядерных мембран, крупный размер ядрышек, тесное расположение ядер соседних клеток.

Гамартома. Образование, которое при световой микроскопии представляет собой аномальную организацию ткани/тканей, присущих конкретному органу. Строение этой ткани/тканей, несмотря на аберрантную организацию, на первый взгляд представляется не отличающимся от нормы, но некоторые небольшие аномалии строения могут все-таки обнаруживаться.

Классический пример гамартомы кожи – сальный невус Ядассона. Поскольку гамартома возникает в результате отклонения в эмбриональном развитии, этот термин неприменим к клеточным пролиферациям, которые начинаются после достижения тканями структурной зрелости. Например, врожденный меланоцитарный невус (глубокий тип) является гамартомой, в то время как приобретенный меланоцитарный невус – доброкачественное новообразование.

Гиперплазия. Увеличение числа нормальных клеток с сохранением относительно нормальной структуры ткани. Теоретически возможна инволюция процесса гиперплазии при прекращении действия стимула, его вызвавшего.

Дисплазия. В классической вирховской патологии это аномалия, которая формируется из-за отклонений в эмбриональном развитии. В последние годы морфологи отошли от классического понимания термина и используют его как синонимы цитологической атипии, атипичной гиперплазии, аномального характера роста, аберрантной дифференцировки, структурной (архитектоника) и цитологической атипии. Все это затрудняет обмен мнениями между морфологами.

Дистрофия. Сложный патологический процесс, в основе которого лежит нарушение клеточного метаболизма, ведущее к структурным изменениям.

- **Баллонирующая дистрофия:** крайняя степень вакуольной дистрофии с формированием одной большой вакуоли, оттесняющей ядро к мембране клетки.
- **Вакуольная дистрофия** (синоним: гидропическая дистрофия): образование в протоплазме, реже ядре клетки множества оптически пустых вакуолей (внутриклеточный отек), наблюдаемых при микроскопии. Считается, что вакуольная дистрофия является разновидностью белковой дистрофии.

Кератиноцит-меланоцитарный комплекс. Структурно-функциональная единица, состоящая из одного меланоцита и определенного, относительно постоянного числа связанных с ним кератиноцитов. Обычно указывают это число равным 36, но на разных участках кожного покрова данный показатель немного варьирует. Это относится к пространственной, трехмерной организации эпидермиса. В пределах плоскости гистологического среза в базальном слое эпидермиса отдельные меланоциты встречаются примерно через каждые 9–10 кератиноцитов. На открытых/фотоповрежденных участках тела меланоциты по отношению к клеткам базального слоя встречаются чаще, в соотношении 1:4. Меланоцит и ассоциированные с ним кератиноциты взаимодействуют по типу симбиоза. Меланоцит синтезирует пигмент в меланосомах и передает их кератиноцитам посредством апокопации, при которой кончик дендрита меланоцита отщепляется и захватывается кератиноцитом.

Меланоцитарный невус. Гамартома/порок развития или доброкачественное новообразование из аномальных меланоцитов, формирующих гнезда, тяжи либо скопления отдельных клеток.

Метаплазия. Замещение одного дифференцированного типа клеток другим под действием какого-либо стимула. Наиболее частая локализация метаплазии – эпителий и соединительная ткань.

Метастаз. Отдаленный вторичный очаг патологического процесса, возникший при распространении опухолевых клеток из первичного очага через лимфатические или кровеносные сосуды либо по серозным оболочкам. Макроскопические метастазы определяются клиническими методами исследования, микроскопические метастазы – только при гистологическом исследовании.

- **Сателлитный метастаз меланомы:** метастаз в пределах 2 см от первичной опухоли. По мнению A.B. Ackerman, это прогностический признак, свидетельствующий о наличии у пациента отдаленных метастазов.
- **Транзиторный метастаз меланомы:** метастаз, располагающийся далее 2 см от первичной опухоли и до регионарных лимфатических узлов.

Миксоидный. Дословно – напоминающий по виду муцин. Означает наличие в гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, базофильного гранулярного, нитевидного или перистого материала (вещества).

Муцин. Высокомолекулярный гликопротеин, содержащий кислые полисахариды, основным из которых является гиалуроновая кислота. В коже муцин может быть эпителиального или соединительнотканного происхождения. В норме эпителиальный муцин в коже не выявляется. Тем не менее соединительнотканный муцин присутствует в сосочках волосяных фолликулов (особенно терминальных волос в стадии анагена), а также вокруг эккринных потовых желез и проксимальных участков их выводных протоков.

Нейротизация (невральная дифференцировка). Морфологические изменения в пролиферативных образованиях с формированием структур, имитирующих нервную ткань. Наиболее часто нейротизацию можно встретить во внутридермальных невусах в процессе созревания или инволюции. Значительно реже данный феномен наблюдается в меланомах и клеточных голубых невусах.

Нейротропизм. Биологический (физиологический или патофизиологический) феномен, который означает направление роста клетки/группы клеток в сторону нерва. Нейротропизм в широком смысле означает тропность/аффинность к нерву/нервной ткани. Употребление терминов «нейротропизм» и «нейротропный» ограничено в дерматопатологии контекстом злокачественных (редко – доброкачественных) опухолей, которые растут по ходу нервов (периневральная инвазия) или внутри них.

Неоплазия. Пролиферация клеток, которая превышает рост нормальных тканей и не координирует с ним, оставаясь в таком состоянии и в дальнейшем.

Обратное развитие неопластического процесса (например, себорейного кератоза) невозможно, в отличие от гиперпластического (например, обыкновенной бородавки) после прекращения действия вызвавшего его стимула (в данном примере – вируса папилломы человека).

Паракератоз. Сохранение ядер в клетках рогового слоя эпидермиса вследствие нарушенного процесса ороговения кератиноцитов.

Регресс. В контексте опухолей кожи означает инволюцию доброкачественного или злокачественного новообразования, обычно в результате иммуноопосредованных механизмов воспаления. Сущность процесса при меланоме заключается в цитотоксическом воздействии лимфоцитов на клетки опухоли в эпидермисе и сосочковом слое дермы с последующей их гибелью. В тех редких случаях, когда все клетки меланомы в эпидермисе разрушаются, говорят о полном регрессе. Если наблюдается отграниченный фокус таких изменений, речь идет о частичном регрессе.

Рецидив. Данный термин дословно означает «возникший вновь». В контексте меланомы рецидив может принимать две формы: в виде локального

продолженного роста (персистенции) при нерадикальном удалении первичной опухоли или в виде метастаза (рецидив болезни). Следует подчеркнуть, что оба термина (продолженный рост и рецидив) нередко используют как синонимы, особенно в англоязычной литературе. Однако прогноз этих двух форм рецидива злокачественной опухоли значительно различается. При неполном удалении меланоцитарного невуса и его повторном возникновении говорят о рецидивном невусе.

Солнечный эластоз. Изменение соединительной ткани дермы с образованием базофильно окрашенных бесструктурных гомогенных масс или хаотично расположенных тонких волокон, часто напоминающих по виду спагетти. Является характерным признаком длительного воздействия ультрафиолетовых лучей (фотоповреждения).

Туморогенность. Дословно, способность давать начало опухолевому росту. Туморогенностью, например, обладают стволовые клетки и некоторые вирусы. В контексте меланоцитарных новообразований кожи туморогенной считают вертикальную фазу роста меланомы, когда в дерме формируется опухолевый узел, клетки которого обладают способностью к метастазированию.

Фиброз. Аномальное состояние соединительной ткани, изначально проявляющееся увеличением числа фибробластов, синтезирующих избыточное количество утолщенных коллагеновых волокон и компонентов внеклеточного матрикса. С течением времени фиброз может перейти в склероз, при котором число фибробластов уменьшается, а коллагеновые волокна больше не определяются как отдельные структуры с четкими границами.

Фиброз является следствием любого патологического процесса, который вызывает сокращение объема паренхимы и ее каркаса. Например, после острого воспаления или деструктивных воздействий на ткань, при длительно текущих воспалительных (казеозный туберкулез, гуммозный сифилис) или пролиферативных процессах (опухоли из придатков кожи и т.д.), сопровождающихся некрозом и гибелью клеточных элементов. Выраженность фиброза зависит от степени утраты ткани в зоне его формирования.

Фиброплазия. Синоним термина «фиброз». Выделяют концентрическую эозинофильную фиброплазию, при которой тонкие волокна коллагена повторяют (очерчивают) контуры удлиненных эпидермальных выростов с находящимися в них пограничными гнездами или солитарными меланоцитами невуса, и ламеллярную фиброплазию, отличающуюся параллельным расположением тонких коллагеновых волокон в основании эпидермальных выростов, непосредственно под расположенными в них гнездами меланоцитов.

В тех случаях, когда фиброплазия развивается в ответ на доброкачественный или злокачественный пролиферативный процесс, феномен называется десмоплазией. Десмоплазия в пределах меланоцитарных новообразований носит диффузный характер, иногда с «вихревым» расположением коллагеновых волокон.

2.2. ЧАСТНЫЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОНЯТИЯ

Атипичная меланоцитарная гиперплазия. Дословно термин обозначает аномальное/атипичное увеличение числа меланоцитов. Контекст, в котором употребляется данная формулировка, обычно предполагает наличие неоплазии и цитологической атипии меланоцитов, но не гиперплазии с патоморфологической точки зрения. В ряде случаев, когда нет других уточняющих диагностических критериев, термин используется как описательный диагноз.

Термин как с концептуальной, так и с лингвистической точки зрения являлся предметом значительной критики со стороны A.B. Ackerman и его последователей, считавших большинство подобных образований меланомой *in situ.*

Гиперхромия/гипермеланоз. Врожденное или приобретенное состояние усиленного образования пигмента, сопровождающееся гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя, а иногда и вышележащих слоев эпидермиса. Такие изменения соответствуют клиническим проявлениям в виде пигментных пятен.

Гипохромия/гипомеланоз. Врожденное или приобретенное нарушение образования пигмента, связанное с утратой части меланоцитов и/или снижением синтеза меланина. Клинически проявляется гипо- или депигментированными пятнами.

Гнездо меланоцитов. Отграниченное скопление меланоцитов, имеющее овальные или округлые очертания. В эпидермисе гнездом считается скопление из трех и более меланоцитов.

Дермальный меланоз. Редкий процесс, обычно встречается при прогрессирующей инвазивной меланоме. Вследствие массивного разрушения клеток опухоли высвобождающийся пигмент накапливается в дерме и постепенно распространяется в окружающие ткани.

Изъязвление. Отсутствие интактного эпидермиса над первичной инвазивной меланомой, с наличием серозной корки и подлежащим отложением фибрина. Обязательное условие для описания изъязвления поверхности опухоли – отсутствие в анамнезе предшествующей травмы или недавнего хирургического вмешательства. За изъязвление наиболее часто в силу различных причин ошибочно принимают трансэпидермальную элиминацию клеток опухоли, феномен поглощения эпидермиса и простую отслойку эпидермиса.

Комбинированный невус. Разновидность меланоцитарного невуса, который представлен комбинацией в одном новообразовании двух фенотипически разных компонентов, наиболее часто голубого или плексиформного веретеноклеточного невуса с обычным или врожденным невусом.

Лентигинозная пролиферация (гиперплазия) меланоцитов. Увеличение числа меланоцитов в базальном слое эпидермиса без формирования гнезд. Процесс обычно сопровождается удлинением эпидермальных выростов и увеличением их числа по сравнению с нормой (лентигинозная гиперплазия эпидермиса).

Лимфоидная инфильтрация опухоли (TILs). Один из прогностических морфологических признаков, учитываемых при диагностике злокачественной меланомы кожи. Означает непосредственное проникновение лимфоидных элементов в инвазивный компонент опухоли. Признак может отсутствовать, быть слабо или сильно выраженным. Не следует путать с перифокальной воспалительной реакцией и очаговыми воспалительными инфильтратами в окружающей опухоль дерме.

Меланома с минимальными признаками злокачественности (minimal deviation melanoma). Термин, предложенный R.J. Reed наряду с термином «пограничная меланома». A.B. Ackerman критиковал данное понятие и считал, что его использование свидетельствует об уходе от диагноза и признании невозможности его сформулировать. Ряд авторов данным термином обозначают некоторые невоидные и спитцоидные меланомы.

Меланосома. Высокоорганизованная органелла в цитоплазме меланоцита, в которой осуществляется биосинтез меланина.

Меланоцит. Клетка, имеющая невральное происхождение и способная синтезировать пигмент меланин и транспортировать его по своим отросткам в кератиноциты. В норме меланоциты расположены в коже поодиночке, в качестве солитарных единиц на относительно одинаковом расстоянии друг от друга в зоне базального слоя в эпидермисе, луковице волосяных фолликулов, матриксе ногтевых пластин, а также в органе зрения (сетчатка, сосудистая оболочка и радужка) и в головном мозге (паутинная оболочка).

В гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, меланоциты визуализируются как клетки с темными ядрами и узким ободком цитоплазмы, которая часто имеет звездчатые очертания. Ядра нормальных меланоцитов в указанной зоне имеют небольшие размеры, округлую либо овальную форму, их отличают мономорфный фенотип и монохромазия, ядрышки не видны. От окружающих кератиноцитов меланоциты отделены

светлым пространством, обычно в виде полукруга, которое является результатом сморщивания ткани в процессе обработки (по этой причине в прошлом меланоциты ошибочно называли светлыми клетками Массона).

- **Активированный меланоцит.** Спорный и устаревший термин, для которого нет общепринятого определения. Активированное состояние меланоцита, с наиболее логичной точки зрения, предполагает активный синтез меланина. Некоторые авторы применяют этот термин для обозначения цитологической атипии – увеличения размеров ядра и ядрышка.
- **Аномальный меланоцит.** Любой меланоцит, особенно в пределах меланоцитарного невуса или меланомы, цитологически и морфологически отличающийся от меланоцитов в базальном слое эпидермиса здоровой кожи. Аномальные меланоциты способны пролиферировать в пределах эпидермиса/дермы и группироваться в гнезда. Они накапливают пигмент в своей цитоплазме. При переходе в дерму обычно теряют отростки и способность синтезировать пигмент.
- **Атипичный меланоцит.** Меланоцит с признаками цитологической атипии – крупным, гиперхромным ядром и утолщенной ядерной мембраной, крупным ядрышком. В случаях, когда ядра атипичных меланоцитов в 3 раза превышают в размере ядра нормальных клеток, их называют клетки-«монстры».
- **Баллонный меланоцит.** Аномально крупный меланоцит с обильной светлой цитоплазмой и нормальным ядром. Считается, что такой вид меланоциты приобретают вследствие нарушенного формирования меланосом, а не в результате баллонирующей дистрофии, которую при патологических процессах претерпевают кератиноциты и другие эпителиальные клетки.

Педжетоидный меланоцит. Аномальный меланоцит с обильной бледно окрашенной цитоплазмой, располагающийся выше базальной мембраны. Такие меланоциты могут встречаться в эпидермисе поодиночке или формировать гнезда. Они напоминают светлые клетки, обнаруживаемые в эпидермисе при болезни Педжета. Цитоплазма педжетоидных меланоцитов может содержать мелкодисперсный (пылевидный) пигмент. R. Barnhill предложил называть такие клетки пульвероцитами.

При отсутствии пигмента дифференциальная диагностика с истинными клетками Педжета проводится на основании результатов гистохимического или иммуногистохимического исследования. Клетки Педжета DOPA-негативны и содержат либо нейтральные мукополисахариды (при болезни молочной железы), либо сиаломуцин (при экстрамаммарной болезни). Педжетоидные меланоциты, напротив, DOPA-положительны и не содержат муцин.

Педжетоидные меланоциты характерны для злокачественной меланомы кожи, особенно при локализации на туловище и проксимальных участках конечностей. Очень редко встречаются в доброкачественных невусах, преимущественно в веретеноклеточных или комбинированных, а также в невусах акральной локализации.

Травматизация невуса (о чем свидетельствует наличие эрозии, субэпидермального отложения фибрина, паракератотической чешуйко-корки) либо недавнее воздействие ультрафиолетового облучения могут сопровождаться формированием небольшого числа педжетоидных меланоцитов.

Меланоцитарная опухоль с неясным злокачественным потенциалом (MELTUMP). Термин, предложенный D. Elder для определения категории меланоцитарных пролиферaций, формирующих узлы в дерме (туморогенность), но не имеющих достаточно специфичных признаков/критериев, на основании которых их можно было бы однозначно классифицировать как доброкачественные либо злокачественные. К таким пролиферациям D. Elder относил атипичный невус Спитц, глубоко проникающий невус, ряд невоидных меланом и клеточных голубых невусов, в которых высокий митотический индекс или наличие цитологической атипии не позволяли с уверенностью исключить инвазивную меланому.

Меланоцитарная опухоль с низким потенциалом злокачественности (ВОЗ, 2018). Новообразование, которое может полностью удовлетворять традиционным критериям инвазивной меланомы, но при этом не ассоциируется с летальным исходом от данного заболевания.

Меланоцитома (ВОЗ, 2018). Туморогенное меланоцитарное новообразование, характеризующееся высокой клеточностью и/или атипией (по сравнению с обычным приобретенным невусом), а также повышенным (хотя обычно все равно низким) риском опухолевой прогрессии.

Митотический индекс. Один из прогностических морфологических признаков, учитываемых при диагностике злокачественной меланомы кожи. Оценивается только в инвазивном компоненте путем подсчета количества митозов в 1 мм^2 (в 5 полях зрения в наиболее митотически активном участке опухоли при большом увеличении микроскопа (×40).

Невусная клетка (невоцит, невомеланоцит). Меланоцит в меланоцитарном невусе. С точки зрения

A.B. Ackerman, сомнительный термин. Он считал, что меланоциты в невусах любого типа являются аномальными меланоцитами, которые не требуют дополнительных наименований. Таким образом, описывая морфологическую картину невуса, не будет ошибкой называть образующие его клетки меланоцитами.

Педжетоидный рост. Термин, предложенный W.H. Clark Jr для описания распределения пролиферирующих атипичных клеток по всей толще эпителия (эпидермиса или придатков кожи) при меланоме, болезни Боуэна или грибовидном микозе. Педжетоидный рост встречается не в каждом срезе и не в каждой отдельно взятой опухоли из перечисленных.

Поверхностная пролиферация атипичных меланоцитов неясной значимости (SAMPUS). Еще один акроним, предложенный D. Elder et al. для категории меланоцитарных образований, которые характеризуются преимущественно пограничной или смешанной эпидермо-дермальной пролиферацией меланоцитов, но располагаются не глубже сосочкового слоя дермы, без признаков туморогенной или митотической активности. Это неспецифический термин, отражающий сомнения морфолога в отношении биологического потенциала новообразования и невозможность полностью исключить горизонтальную фазу роста злокачественной опухоли.

Поглощение эпидермиса. Истончение эпидермиса над опухолью с утратой эпидермальных выростов, нередко с разрушением базального и нижних рядов шиповатого слоя. Вероятно, феномен отражает начало изъязвления, характерен для инвазивной меланомы кожи, может встречаться в гало-невусах и некоторых невусах Спитц.

Пограничное (borderline) новообразование (ВОЗ, 2018). Поверхностное меланоцитарное новообразование (эпидермальное или с поверхностным внутридермальным компонентом) с предположительно доброкачественным биологическим потенциалом. Характеризуется цитологической и структурной атипией, промежуточной между абсолютно доброкачественной и неоспоримо злокачественной опухолью. На генетическом уровне в нем определяются мутации в двух и более генах, но в меньшем количестве, чем это наблюдается в злокачественной меланоме.

Пролиферация атипичных меланоцитов. Увеличение числа меланоцитов с атипичными ядрами в базальном слое эпидермиса (иногда и в вышележащих слоях) и в эпителии придатков кожи. Термин чисто описательный и не является диагнозом. Так, пролиферация атипичных меланоцитов может наблюдаться при меланоме *in situ* и при пограничном классическом невусе Спитц.

Серая зона. Морфологический спектр меланоцитарных новообразований кожи, в котором относительно уверенно можно диагностировать и классифицировать крайние сегменты, но может быть непросто, а иногда очень сложно интерпретировать случаи, относящиеся к центральному сегменту – собственно серой зоне. Выделяют два типа опухолей, которые в настоящее время относят к серой зоне.

1. **Опухоли, проблемные только с точки зрения гистологии:** некоторые обычные приобретенные невусы, некоторые гало-невусы, невусы особых локализаций, некоторые диспластические невусы, комбинированные невусы, невусы с выраженным фиброзом (рецидивные и т.д.), часть невусов Рида и невусов Спитц, ряд голубых невусов, часть невоидных и лентигинозных меланом.
2. **Опухоли с неопределенным морфологическим фенотипом и непредсказуемым биологическим течением:** глубоко проникающий невус (атипичный), часть инвертированных/клональных невусов, невус с пролиферативными узлами, некоторые гиперпигментированные образования (эпителиоидная пигментная меланоцитома/эпителиоидный голубой невус/меланома животного типа), атипичный голубой невус, атипичный невус Рида, атипичные спитцоидные опухоли/невусы.

Смешанный невус. Разновидность невуса, при котором скопления меланоцитов обнаруживаются как в эпидермисе, так и в дерме. Этот термин содержит информацию о том, где в коже присутствуют скопления меланоцитов, но о характере самого невуса не дает никакой информации.

Созревание клеток невуса (матурация). Устоявшийся термин, в контексте меланоцитарных новообразований означает прогрессивное уменьшение снаружи вглубь размеров клеток, ядер, ядрышек (становятся трудноразличимыми или вообще исчезают), цитоплазмы.

Тельца Камино. Отдельные или сгруппированные округлые структуры небольшого размера (в среднем 30–40 мкм), которые становятся бледно-розовыми при окрашивании гематоксилином и эозином, ярко-красными при окрашивании реактивом PAS (окраска диастазорезистентная), голубыми при трихромном окрашивании по Массону. С помощью иммуногистохимического исследования показано, что тельца образованы компонентами базальных мембран, а именно ламинином и коллагеном IV типа.

Они обнаруживаются в эпидермисе примерно в 50% всех случаев пограничного или смешанного классического невуса Спитц. Несмотря на то, что наличие телец Камино почти всегда свидетельствует в пользу диагноза невуса Спитц, это не является абсолютным диагностическим признаком. В редких случаях единичные тельца Камино наблюдаются в невусах Рида, невусах Кларка и в меланоме.

Толщина меланомы по Бреслоу. Толщина опухоли в миллиметрах, которая измеряется от зернистого слоя эпидермиса или дна язвы до самой глубокой опухолевой клетки в дерме. Согласно последним рекомендациям, значение округляется до десятой доли (например, 0,7 мм, а не 0,73 и 0,8 мм, а не 0,76). При измерении толщины по Бреслоу не учитываются следующие структуры в дерме: опухолевые клетки в эпителии придатков кожи, опухолевые клетки в адвентициальной соединительной ткани вокруг придатков кожи, сателлиты и фокусы лимфоваскулярной инвазии (периневральная инвазия учитывается), разрывы и щели в пределах опухоли (их размер вычитают). Толщина по Бреслоу не измеряется в тангенциальных и поперечных срезах кожи.

Трансэпидермальная элиминация. Буквально, удаление через эпидермис. Таким образом может удаляться меланин с накоплением пигмента в роговых чешуйках, а также гнезда меланоцитов. Элиминация гнезд при активном росте новообразования наиболее характерна для невуса Спитц.

Туморальный меланоз. Узловое образование в дерме, представленное исключительно меланофагами; обычно формируется после полного регресса злокачественной меланомы.

Уровень инвазии меланомы по Кларку. Градация глубины прорастания клеток меланомы в кожу. Уровень инвазии не может определяться как I–II или III–IV, верным может быть лишь одно из значений.

Уровень I. Клетки меланомы определяются только в эпидермисе (меланома *in situ*).

Уровень II. Клетки меланомы прорастают в сосочковый слой дермы (микроинвазивная меланома).

Уровень III. Клетки меланомы достигают границы между сосочковым и сетчатым слоем дермы, полностью заполняя сосочковый слой (инвазивная меланома).

Уровень IV. Клетки меланомы прорастают в сетчатый слой.

Уровень V. Клетки меланомы прорастают в подкожную клетчатку.

Фазы роста меланомы. Концепция, предложенная в XX веке несколькими независимыми авторами под разными названиями и сформулированная в окончательном виде W.H. Clark Jr et al. (1969). Согласно ей, в определенных типах меланомы в течение вариабельного по продолжительности времени клетки опухоли пролиферируют и распределяются в эпидермисе и непосредственно под эпидермо-дермальной границей в сосочковом слое дермы (фаза горизонтального роста), прежде чем приобретают способность к формированию опухолевого узла в дерме и метастазированию (фаза вертикального роста).

Фаза горизонтального роста соответствует I и II уровням инвазии по Кларку, а фаза вертикального роста – III–V. Согласно положениям новой классификации ВОЗ (2018), фазе вертикального роста (и III уровню инвазии по Кларку) соответствует также ситуация, когда в злокачественной меланоме в сосочковом слое дермы определяется гнездо, превосходящее по размеру самое крупное гнездо в эпидермальном компоненте опухоли.

Ювенильная меланома. Термин, предложенный S. Spitz в 1948 году для обозначения злокачественной меланомы необычной морфологии у детей, которая вопреки прогнозам имела доброкачественное течение. Сама автор признала доброкачественную природу этого новообразования только в 1953 году. В настоящее время опухоль известна под названием «классический невус Спитц».

2.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Аберрация. Многозначный термин, дословно означающий отклонение от нормы или определенного значения. Хромосомные аберрации представлены различными мутациями и перестройками в структуре хромосом. Выделяют следующие виды хромосомных аберраций: делеция (потеря участка), дупликация (удвоение участка), инверсия (переворот участка) и транслокация (перенос участка). Структурные изменения хромосом подразделяют на внутрихромосомные (изменение структуры одной хромосомы) и межхромосомные (изменение двух разных хромосом), сбалансированные (не проявляющиеся фенотипически) и несбалансированные.

Амплификация. Процесс образования дополнительных копий участков хромосомной ДНК; также – накопление копий определенной нуклеотидной последовательности при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Мутация. Стойкое, внезапно возникшее под действием факторов внешней или внутренней среды изменение структуры наследственного материала на различных уровнях его организации, приводящее к изменению тех или иных признаков организма. Герминативные мутации, возникающие в половых клетках, могут передаваться последующим поколениями, в то время как соматические мутации, возникающие в прочих клетках организма, наследуются только дочерними клетками. Соматические мутации, возникшие в эмбриональном периоде, приводят к формированию пороков развития или явлению мозаицизма, а развившиеся в постнатальном периоде способствуют различным неопластическим процессам.

Секвенирование. Определение аминокислотной или нуклеотидной последовательности макромолекул белков и нуклеиновых кислот (РНК и ДНК).

Секвенирование генома нового поколения (NGS)

Краткое описание метода

Основан на одномоментном параллельном секвенировании тысяч коротких фрагментов ДНК с последующим определением нуклеотидной последовательности («сборкой» генома). Сравнение результатов анализа с референсной последовательностью позволяет выявить практически любые виды мутаций в масштабах всего генома или отдельных его частей, включая таргетное секвенирование выбранных исследователем участков генома или отдельных генов. Общий принцип подготовки материала для большинства современных секвенаторов включает фрагментирование ДНК, привязку к субстрату, амплификацию фрагментов (с помощью ПЦР) и последующее определение первичной структуры всех фрагментов.

Достоинства

- Высокая производительность.
- Широкий спектр выявляемых мутаций.

Недостатки

- Высокая стоимость анализа, малая доступность в настоящее время.
- Необходимость приобретения дорогостоящего оборудования и программного обеспечения экспертного уровня.
- Сложность биоинформатической обработки и интерпретации, а также хранения большого объема полученных данных.

Практическое применение

Возможность выявления всех значимых генетических аберраций, включая изменение копийности генов, точечные мутации, небольшие делеции и вставки, различные перестройки генома.

Сравнительная геномная гибридизация (array CGH; aCGH)

Краткое описание метода

Основан на анализе целого генома на наличие изменений копийности (числа копий) генов путем сравнения ДНК образца ткани опухоли с нормальной референсной ДНК.

Выделенную из опухоли ДНК и референсный генетический материал метят флуоресцентными красителями красного и зеленого цвета, смешивают в соотношении 1:1 и совместно гибридизируют на гистологическом стекле с предварительно нанесенными ДНК-микрочипами, содержащими множество одноцепочечных молекул ДНК. В процессе гибридизации ДНК-зонды с красными и зелеными метками конкурируют за связывание с соответствующими участками ДНК-микрочипа. Интенсивность свечения флуоресцентных сигналов разного цвета измеряют и сопоставляют для каждого фрагмента ДНК. Отличающаяся интенсивность красного и зеленого свечения свидетельствует об изменении числа копий отдельных генов.

Достоинства

- Методика хорошо отработана на парафиновых блоках.
- Более чувствительный метод, чем FISH.
-

Недостатки

- Достоверность исследования зависит от качества исследуемой молекулы ДНК (определяется особенностями фиксации и/или сохранностью материала) и количества опухолевых клеток в исследуемом образце (следует ожидать ложноотрицательных результатов теста в том случае, если опухолевые клетки составляют в образце менее 50% за счет примеси большого числа лимфоцитов и стромальных клеток).
- Позволяет выявлять только нарушения копийности генов.
- Процесс трудоемкий и дорогостоящий, относительно мало доступен в настоящее время.

Практическое применение

В невусах, за редкими исключениями (невусы Спитц), не наблюдается изменение числа копий генов. Напротив, в меланомах часто выявляются множественные нарушения копийности генов и целых хромосом, такие как гомозиготные делеции локусов генов-супрессоров опухолевого роста (*CDKN2A*, 9p21; *PTEN*, 10q23) и гемизиготные делеции отдельных плеч (6q, 8p, 9p) или целых хромосом (10). Локусы хромосом, в которых расположены онкогены (*BRAF*, 7q34; *MITF*, 3p13), часто амплифицированы, или отмечается небольшое увеличение числа копий 6p, 7 и 8q.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH)

Краткое описание метода

Основан на связывании меченных флуоресцентными красителями ДНК-зондов с комплементарными последовательностями ДНК в определенных локусах хромосом. Осуществляется путем гибридизации ДНК-зондов с гистологическими срезами исследуемой ткани с парафиновых блоков. Число флуоресцентных сигналов в ядре каждой из исследуемых клеток подсчитывается с помощью флуоресцентного микроскопа/специальной компьютерной программы и соответствует числу копий локусов хромосом, являвшихся мишенью для меченых ДНК-зондов. Для диагностики меланомы предложено три коммерческих набора FISH-зондов.

- Из четырех зондов – *CCND1* (11q13), *RREB1* (6p25), *CEP6* (центромера 6-й хромосомы), *MYB* (6q23).
- Из пяти зондов – *RREB1* (6p25), *MYC* (8q24), *CDKN2A* (9p21), *CCND1* (11q13) и *CEP9* (центромера 9-й хромосомы).
- Из шести зондов – *CCND1* (11q13), *RREB1* (6p25), *CEP6* (центромера 6-й хромосомы), *MYB* (6q23), *CDKN2A* (9p21), *CEP9*.

Достоинства

Широко доступен, поскольку проводится на срезах с парафиновых блоков; требуются только базовое лабораторное оборудование и флуоресцентный микроскоп.

Недостатки

- Оценивает копийность генов лишь в 4–6 локусах генома.
- Частота ложноотрицательных результатов составляет 15% в меланоцитарных новообразованиях с однозначным гистологическим диагнозом.
- Обладает низкой чувствительностью и специфичностью в диагностике спитцоидных опухолей и поверхностно-распространяющейся меланомы.
- Точность метода сильно зависит от квалификации исследователя и выбора им ядер для анализа результата, наличия полиплоидии в клетках опухоли.
- Существование разных алгоритмов диагностики и интерпретации результатов (см. Приложение).

Практическое применение

На основании изменений в копийности генов используемых ДНК-зондов позволяет дифференцировать однозначные меланомы и невусы с чувствительностью 87% и специфичностью 95%. В меланоме на фоне невуса позволяет подтверждать диагноз меланомы в 78% случаев. Невоидные меланомы дифференцирует от невусов с повышенной митотической активностью в 100% случаев. Возможности метода в дифференциальной диагностике атипичных спитцоидных опухолей существенно ограничены. Отрицательный результат FISH-теста не исключает диагноз меланомы.

В настоящее время разработаны соответствующие FISH-зонды (break-apart FISH probe) для выявления мутаций в генах киназ (*ALK, BRAF, NTRK1, NTRK3, ROS1, MET, MAP3K8, RET*).

2.4. ДЕРМАТОСКОПИЯ

Пигментная сеть. Признак, состоящий из пигментированных линий одинаковой толщины коричневого или черного цвета и гипопигментированных ячеек, расположенных на светло-коричневом фоне. В случае выраженных отличий толщины пигментной сети в разных участках образования говорят об атипичной пигментной сети.

Точки и глобулы. Четко очерченные, округлые либо овальные структуры коричневого или черного цвета. Точки – более мелкие по сравнению с глобулами структуры, не отличающиеся между собой по форме. В случае выраженных отличий размера отдельных глобул, нехарактерного окрашивания и/или при неравномерном распределении признака говорят об атипичных точках и глобулах.

Радиальная лучистость. Линейные структуры (полосы) коричневого или черного цвета, располагающиеся равномерно по периферии всего образования. Возможно наличие булавовидного утолщения на свободном конце отдельных полос. В случае неравномерного (сегментарного) распределения структуры говорят об атипичных полосах (псевдоподиях).

Гомогенная голубая пигментация. Бесструктурная пигментация синего цвета с металлическим оттенком, определяющаяся по площади всего образования. Возможно дополнительное определение оттенков коричневого, черного или белого цвета.

Бесструктурные зоны. Участки, лишенные отдельных дерматоскопических структур и занимающие не менее 10% от площади образования. В случае более насыщенного окрашивания по сравнению с другими участками образования говорят о зонах гиперпигментации, при окрашивании в телесный или светло-коричневый цвет – о зонах гипопигментации.

Бело-голубая вуаль. Размытый участок бело-голубого цвета, определяемый совместно с другими признаками меланоцитарных образований. Признак чаще определяется в папулезной части образования.

Участок рубцовоподобной депигментации. Бесструктурные зоны белого цвета, значительно светлее окружающей образование кожи. Признак чаще определяется в плоской части образования.

Структуры регресса. Многочисленные сгруппированные точки сине-серого цвета. В некоторых случаях могут сливаться и формировать диффузное окрашивание с аналогичным оттенком. Признак чаще определяется в плоской части образования.

Негативная сеть. Участок, представленный пересекающимися линейными структурами белого цвета и расположенными между ними округлыми структурами светло-коричневого цвета.

Структуры по типу хризалид. Короткие линейные структуры белого цвета, расположенные параллельно или перпендикулярно друг другу. Признак определяется только при осмотре в поляризованном свете.

Псевдосеть. Диффузная пигментация коричневого цвета, прерывающаяся многочисленными светлыми структурами (волосяными фолликулами). Признак определяется исключительно на коже лица.

Кольцевидно-зернистые структуры. Сочетание подчеркнутого или неоднородно окрашенного рисунка волосяных фолликулов и располагающихся в непосредственной близости от них отдельных точечных вкраплений сине-серого цвета. Признак более характерен для образований на коже лица.

Полигональные структуры. Линейные или точечные пигментные структуры, формирующие многоугольные геометрические формы, напоминающие бензольные кольца.

Параллельная пигментация. Признак, определяющийся только на коже ладоней и подошв. Проявляется диффузным окрашиванием естественных структур кожи: более узких бороздок или широких гребешков.

Линейно-извитые сосуды. Протяженные, тонкие прямые или незначительно извивающиеся сосуды. Возможен характер расположения, напоминающий запятую или штопор.

Сосуды в виде шпилек. Линейные сосуды, располагающиеся в виде петли и напоминающие шпильку для волос. Иногда возможно формирование дополнительных изгибов и завитков в области петли.

Сосуды в виде точек. Округлые мелкокалиберные сосуды, напоминающие точку. Чаще всего имеют множественный характер.

Сосуды в виде клубочков. Округлые сосуды, сформированные закрученными вокруг своей оси отдельными телеангиоэктазиями. Чаще всего имеют множественный характер и существенно превосходят по размеру точечные сосуды.

Древовидные (ветвящиеся) сосуды. Крупнокалиберный сосудистый рисунок, постепенно изменяющий свою толщину по мере деления на многочисленные более мелкие капилляры.

Атипичные (полиморфные) сосуды. Разнообразный сосудистый рисунок, представленный одновременно тремя и более видами телеангиоэктазий.

Комедоноподобные структуры. Гиперкератотические наслоения различных оттенков коричневого, черного и желтого цвета, располагающиеся на поверхности образования (чаще всего в устьях волосяных фолликулов или складках образования).

Милиумподобные кисты. Округлые структуры белесовато-желтого цвета разного размера.

3. ПИГМЕНТНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ КОЖИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОГО И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

3.1. МЕЛАНОТИЧЕСКОЕ (ПИГМЕНТНОЕ) ПЯТНО

Клиника

Нарушения пигментации в виде пятен часто встречаются в клинической практике у пациентов разных возрастных групп. Пятна имеют сходные клинические проявления, но разное происхождение: они могут быть признаком наследственного заболевания (пятна цвета «кофе с молоком») или, например, фотозависимой пигментацией (эфелиды).

«Кофейные» пятна окрашены в характерный светло-коричневый цвет, иногда с желтоватым оттенком. Бывают вариабельных размеров, имеют различную форму и очертания (рис. 1). Единичные пятна цвета «кофе с молоком», обычно не более пяти, могут встречаться у здоровых людей. Они чаще существуют с рождения, значительно реже появляются в раннем детском и подростковом возрасте, а с течением времени бледнеют. Множественные пятна чаще встречаются при таких генодерматозах как нейрофиброматоз, туберозный склероз, болезнь МакКьюна–Олбрайта, невобазалиоматоз, синдром эпителиального невуса и т.д. С точки зрения дифференциальной диагностики представляют интерес пятнистный невус и невиформный меланоз.

Эфелиды (веснушки) проявляются мелкими светло-коричневыми или темно-коричневыми пятнами на открытых участках кожи, чаще у блондинов и рыжеволосых людей. Веснушки обычно появляются в детском возрасте или юности. Под воздействием солнечных лучей в весенне-летний период их число увеличивается, пигментация усиливается, а в осенне-зимний период они становятся менее заметными.

Эфелиды являются проявлением генетических особенностей пигментации кожи, наследующихся по аутосомно-доминантному типу. Генетическую предрасположенность определяет наличие мутаций в гене *MC1R*, кодирующем рецептор к меланоцит-стимулирующему гормону – меланотропину. Этот ген также является одним из низкопенетрантных генов предрасположенности к злокачественной меланоме кожи. В коже рыжеволосых людей, склонных к образованию веснушек, преобладает феомеланин и примерно в 80% случаев обнаруживаются герминативные мутации гена *MC1R*.

Дерматоскопия

Дерматоскопическое исследование не позволяет определить природу пятна. Чаще всего образование представлено диффузным окрашиванием светло-коричневого цвета или рисунком пигментной сети без явлений атипии (рис. 2). Образования в области красной каймы губ и на слизистых оболочках проявляются большим полиморфизмом дерматоскопической картины, могут быть представлены диффузным окрашиванием, параллельными или извитыми линиями, напоминающими отпечатки пальцев или гифы, кольцевидными или полукольцевидными структурами, точками и глобулами (рис. 3–4).

Гистология

Пигментные пятна разного происхождения имеют сходную гистологическую картину. Основным признаком является гиперпигментация базального слоя (рис. 5–7). Строение эпидермиса обычно без особенностей, число меланоцитов в базальном слое иногда незначительно увеличивается. В ряде случаев, особенно при нейрофиброматозе, в меланоцитах могут выявляться гигантские меланосомы, но это не патогномоничный диагностический признак.

Дополнительные исследования

Не требуются.

Дифференциальный диагноз

Мелазма/хлоазма, пятнистый невус, невиформный меланоз.

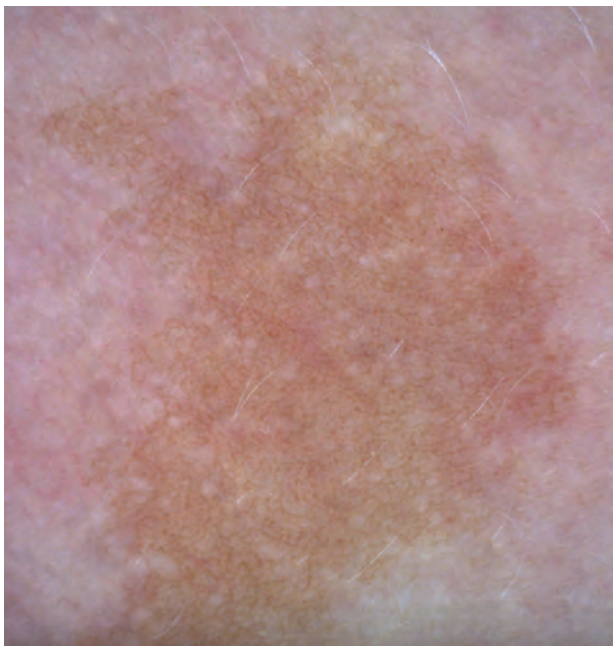


Рис. 1, 2. «Кофейное» пятно представлено едва заметной пигментацией светло-коричневого цвета. При дерматоскопическом осмотре отмечается равномерный рисунок пигментной сети

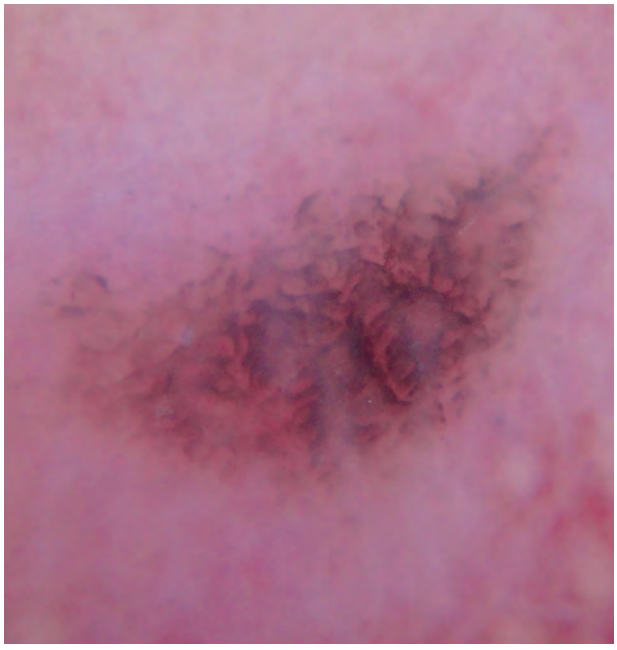
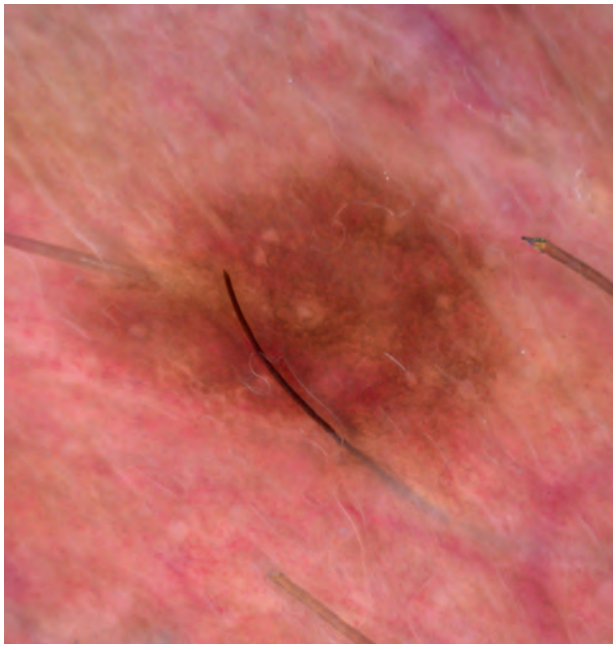



Рис. 3, 4. Дерматоскопическая картина меланотических пятен красной каймы губ и ствола полового члена. Отмечается равномерный по окрашиванию рисунок извивающихся линий и кольцевидных структур

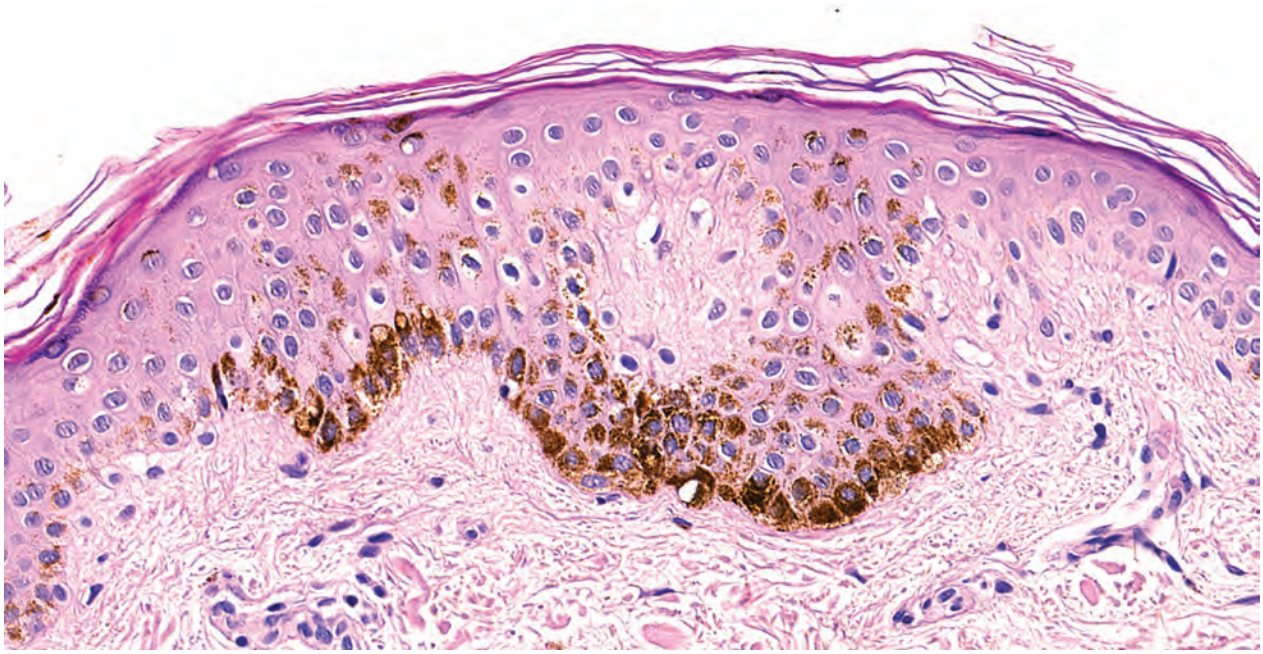


Рис. 5. Меланотическое пятно. Очаговая гиперпигментация базального слоя и частично кератиноцитов вышележащих слоев эпидермиса

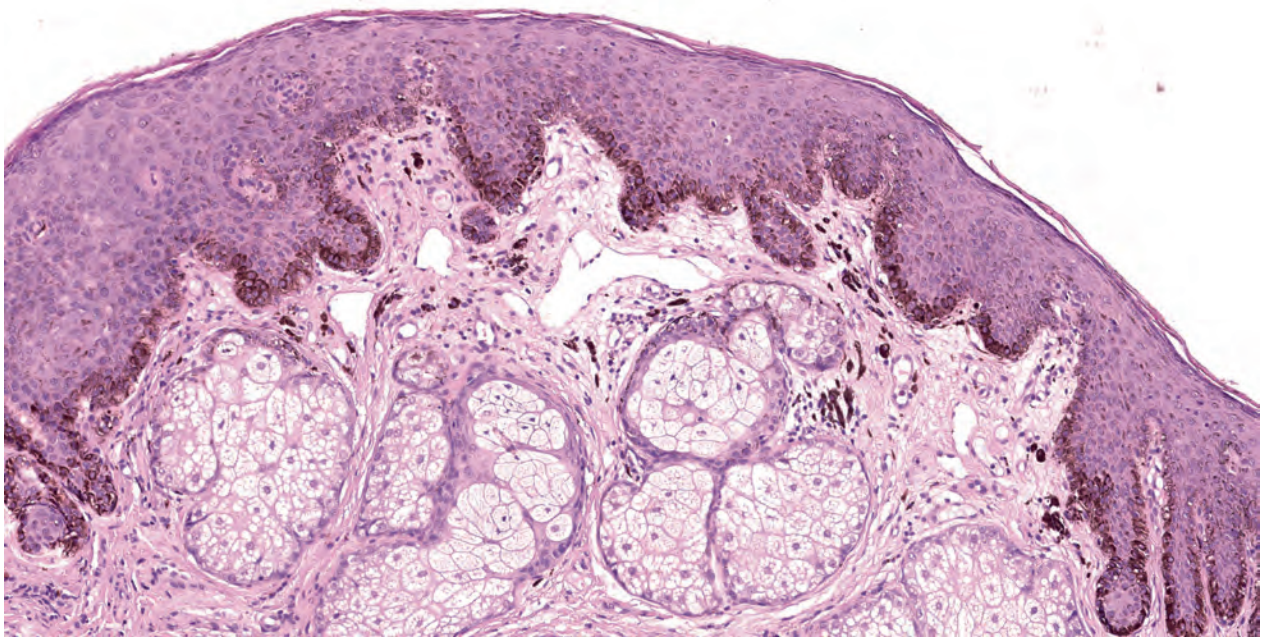


Рис. 6. Меланотическое пятно в области большой половой губы. Акантоз, гиперпигментация базального слоя эпидермиса. В дерме скопления меланофагов. От простого лентиго элемент отличают более широкие зоны акантоза и отсутствие удлинения сосочков между ними

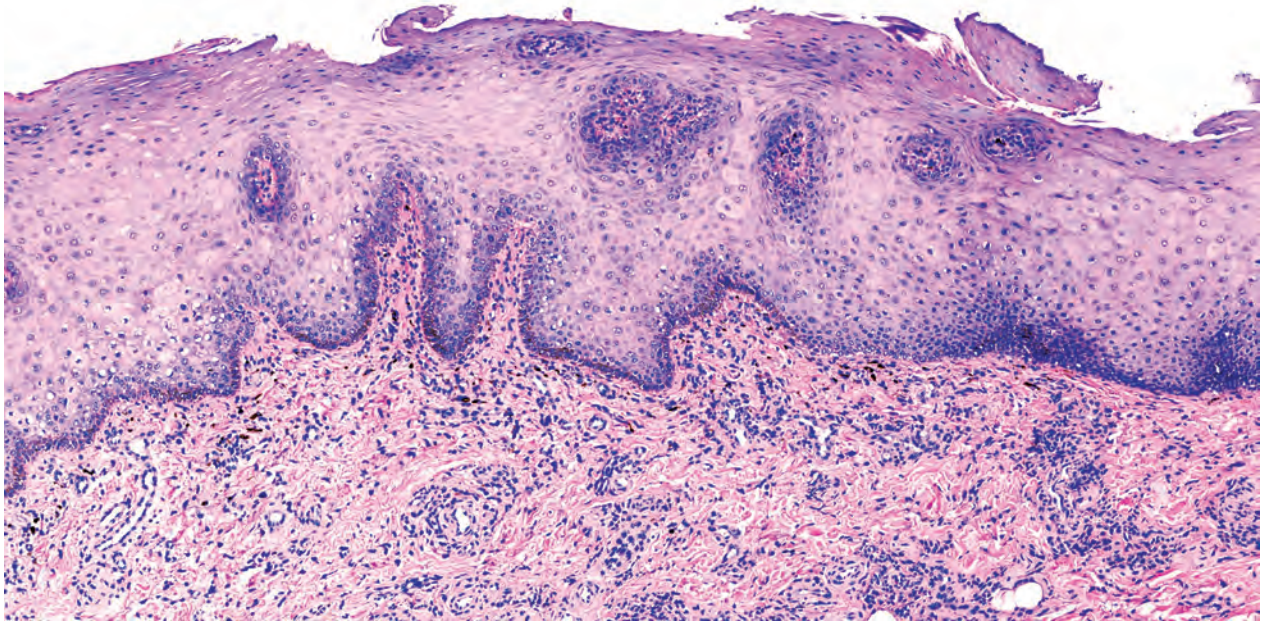


Рис. 7. Меланотическое пятно на слизистой оболочке губы

3.2. ЛЕНТИГО ПРОСТОЕ

Клиника

Пятно темно-коричневого или черного цвета с четкими контурами, равномерным характером окрашивания размером от 1 до 5 мм. Появляется в любом возрасте, встречается на любых участках кожи и слизистых оболочек, включая красную кайму губ. В области гениталий лентигинозные элементы обычно окрашены более интенсивно и могут достигать 2 см в диаметре. Распространенная лентигинозная гиперпигментация встречается при ряде генодерматозов – синдроме LEOPARD, синдроме Пейтца–Егерса–Турена, комплексе Карни и других.

Дерматоскопия

Очаги простого лентиго представлены рисунком пигментной сети без явлений атипии и мало отличаются от пограничных меланоцитарных невусов с аналогичным вариантом строения.

Гистология

Характерна лентигинозная гиперплазия эпидермиса. Эпидермальные выросты узкие, сопоставимы по длине и незначительно утолщены на концах. В базальном слое увеличено число отдельных меланоцитов, особенно в зоне верхушек эпидермальных выростов, кератиноциты гиперпигментированы (рис. 8). Часто определяется пигмент в вышележащих слоях эпидермиса, его трансэпидермальная элиминация с формированием пигментного псевдопаракератоза. В гиперпигментированных очагах простого лентиго можно увидеть длинные пигментированные отростки меланоцитов. В дерме могут определяться поверхностные лимфоцитарные инфильтраты и единичные меланофаги.

Иногда в центральной части простого лентиго выявляются небольшие участки скопления меланоцитов в пределах базального слоя, напоминающие примитивные аналоги гнезд. Можно предположить, что данный признак означает начало трансформации простого лентиго в пограничный (юнкциональный) невус. В литературе такие образования получили название *nevus incipiens* или *jentigo* (рис. 9). Некоторые авторы считают, что аналогично может выглядеть невус Рида в начале роста.

Дополнительные исследования

Не требуются.

При наличии выраженной пигментации эпидермиса отдельные меланоциты и их лентигинозное расположение в ряде случаев трудно различимы. Активированные меланоциты могут быть выявлены с помощью ядерных ИГХ реакций с маркерами MITF-1 и SOX 10. Для проведения реакции с цитоплазматическим маркером Melan A может потребоваться отбеливание срезов или использование красителя красного цвета в системе визуализации.

Дифференциальный диагноз

Солнечное лентиго, пограничный невус, эфелид, злокачественное лентиго.

Формирование гнездных скоплений меланоцитов характерно для пограничного невуса, а наличие умеренной или выраженной цитологической атипии в более чем нескольких меланоцитах требует проведения дифференциальной диагностики со злокачественным лентиго. В спорных случаях рекомендуется давать описательный диагноз – атипичная лентигинозная пролиферация меланоцитов (ВОЗ, 2018).

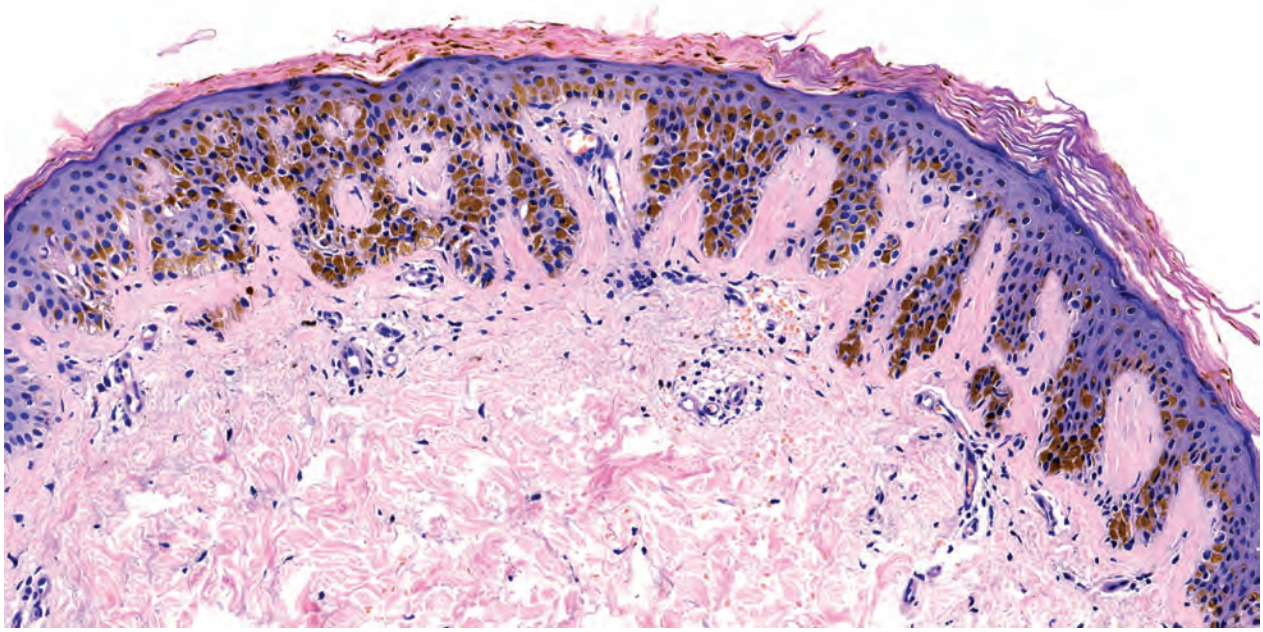


Рис. 8. Простое лентиго. Гиперкератоз с трансэпидермальной элиминацией пигмента. Гиперпигментация кератиноцитов базального и шиповатого слоев, равномерное удлинение эпидермальных выростов. Незначительная лентигинозная гиперплазия меланоцитов в базальном слое, трудно различимая из-за обилия пигмента

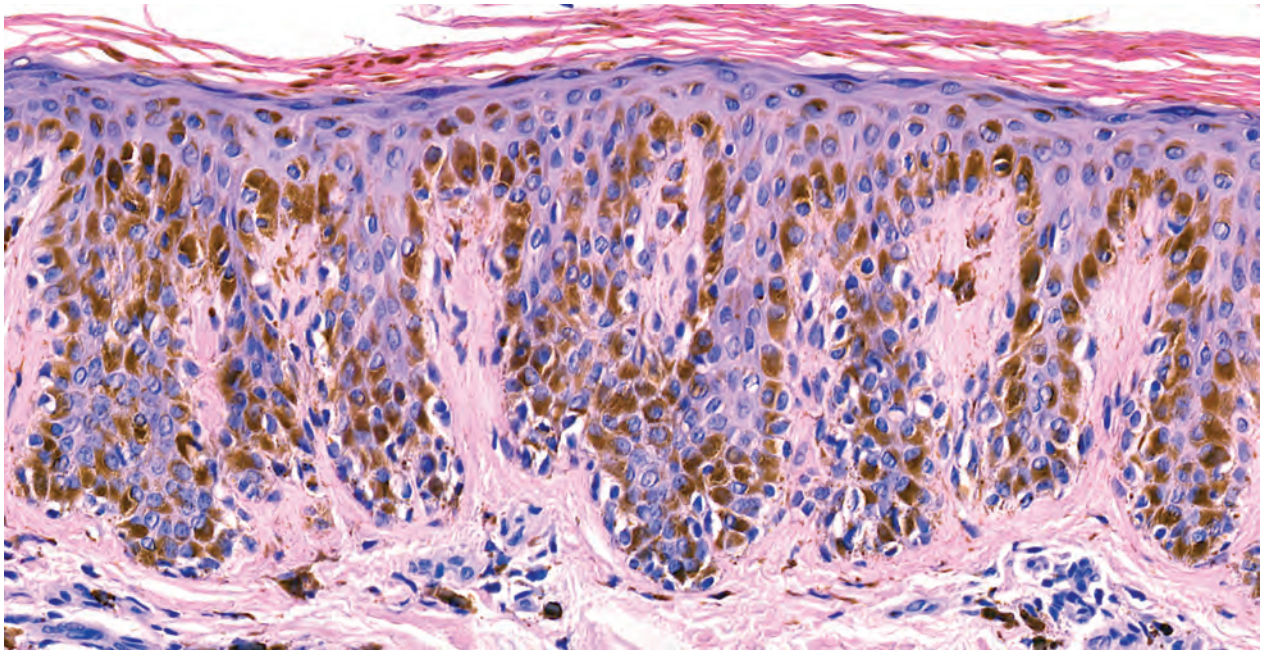


Рис. 9. *Nevus incipiens.* Отмечается формирование примитивных аналогов гнезд на фоне структур простого лентиго (удлинение и увеличение числа эпидермальных выростов, гиперпигментация базального слоя)

3.3. ЛЕНТИГО СОЛНЕЧНОЕ

Клиника

Множественные пятна светло-коричневого цвета округлой или неправильной формы с резкими границами. Размер элементов сильно варьирует и может достигать нескольких сантиметров (рис.10 А). Интенсивно окрашенные очаги сравнивают по внешнему виду с чернильными пятнами (*ink-spot lentigo*). Предпочтительная локализация – открытые участки тела, кожа в области плечевого пояса и верхней части спины.

Появляется в среднем и пожилом возрасте после многократного воздействия ультрафиолетового облучения, особенно после солнечных ожогов. При некоторых генодерматозах, связанных с нарушением репарации ДНК (пигментная ксеродерма), солнечное лентиго развивается в раннем детстве, из-за отсроченной диагностики заболевания и отсутствия фотозащиты.

Дерматоскопия

Образование представлено бесструктурной пигментацией коричневого цвета или рисунком пигментной сети. Характер окрашивания образования может быть неоднородным, также нередко отмечается пигментация устьев волосяных фолликулов, проявляющаяся множественными кольцевидными структурами коричневого цвета (рис. 10 Б). Окружающая и подлежащая кожа обычно имеет признаки фотоповреждения, заметен усиленный сосудистый рисунок (рис. 11, 12). Отличительной особенностью является резкий переход в окружающую здоровую кожу, границы образования могут иметь фестончатые очертания (так называемый край, изъеденный молью). В некоторых случаях на фоне указанных выше проявлений возможно обнаружение признаков формирующегося себорейного кератоза (рис. 13). Лентиго по типу чернильного пятна представлено рисунком пигментной сети, причем все линии образования окрашены в черный цвет и равномерны по толщине (рис. 14).

Гистология

Эпидермис с явлениями гиперкератоза, лентигинозной гиперплазии. Эпидермальные выросты часто сливаются между собой. В базальном слое нормальное или слегка увеличенное количество меланоцитов, кератиноциты гиперпигментированы. В дерме всегда определяются явления солнечного эластоза, возможны поверхностные лимфоцитарные инфильтраты и единичные меланофаги (рис. 15, 16).

Выделяют нестабильное солнечное лентиго – это лентиго с участками значительной гиперплазии меланоцитов в пределах образования. В ряде случаев в биоптате одновременно выявляются гистологические признаки солнечного лентиго, нестабильного солнечного лентиго и злокачественного лентиго, что дало основание авторам термина (L. Byrom et al., 2016) считать нестабильное солнечное лентиго вероятным предшественником злокачественного лентиго.

В действующей классификации ВОЗ (2018) солнечное лентиго отнесено к пролиферативным процессам кератиноцитов и расценивается как состояние, более близкое к себорейному кератозу (ICD-O 8052/0).

Дополнительные исследования

Для визуализации меланоцитов в базальном слое проводят ИГХ исследование с маркерами Melan A, MITF-1 и SOX 10.

Дифференциальный диагноз

Простое лентиго, пигментированный актинический кератоз, себорейный кератоз, пограничный невус, злокачественное лентиго.

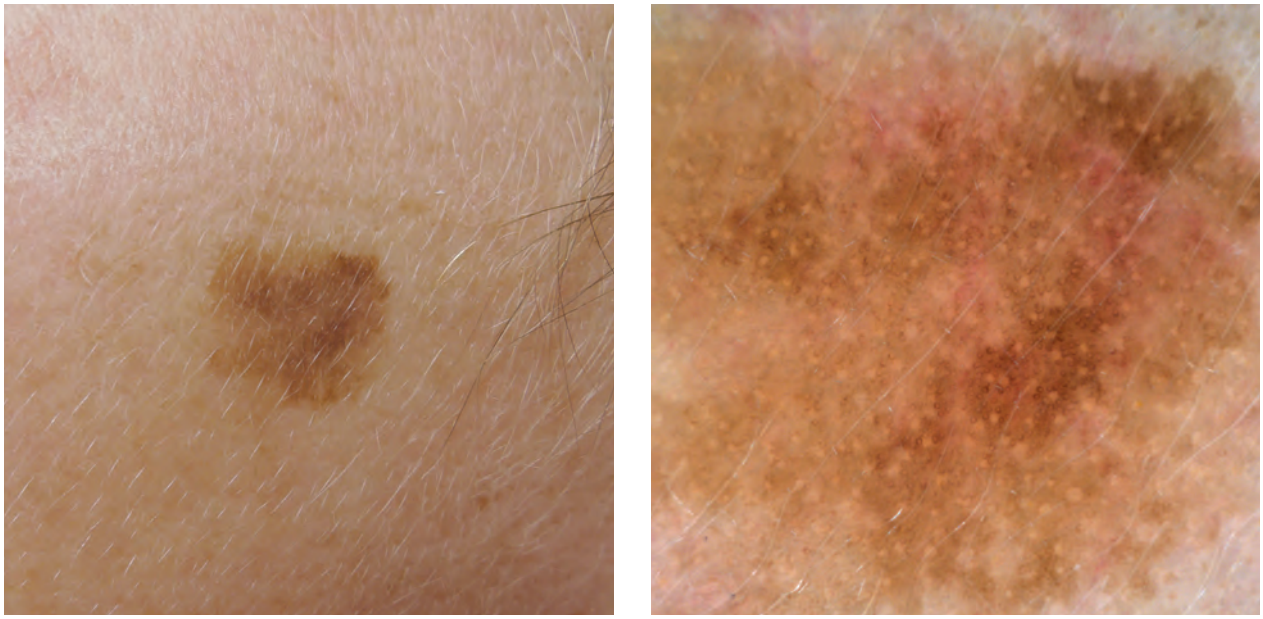


Рис. 10 А, Б. Клинико-дерматоскопическая картина крупного очага солнечного лентиго с неоднородным характером окрашивания. При дерматоскопическом осмотре отмечаются бесструктурная модель строения, подчеркнутый рисунок волосяных фолликулов

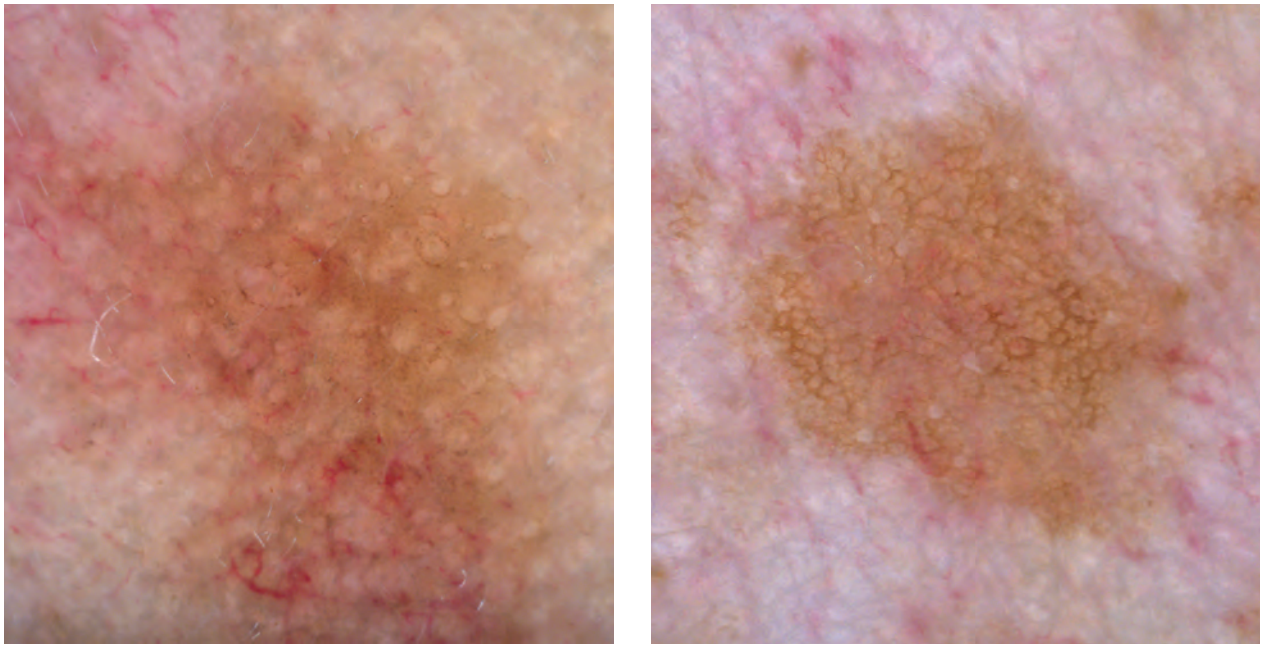


Рис. 11, 12. Типичная дерматоскопическая картина солнечного лентиго. Отмечаются наличие ретикулярной и бесструктурной модели строения, резкие границы пигментации. На окружающей коже заметны сопутствующие признаки фотоповреждения

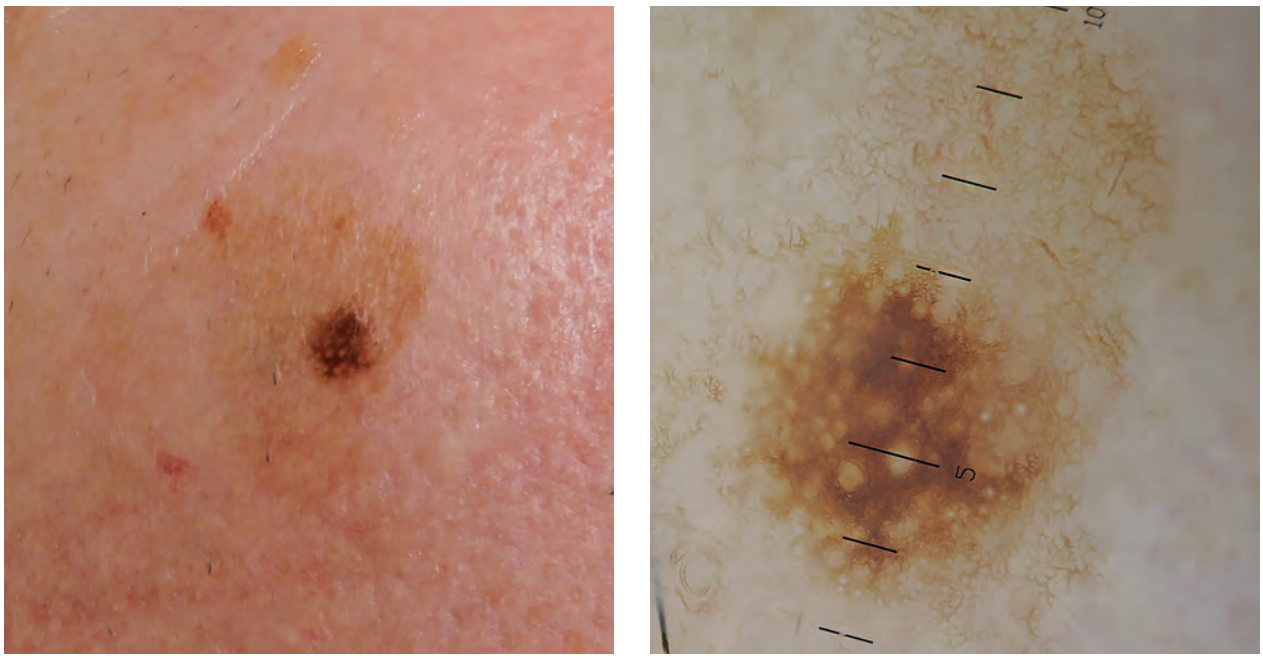


Рис. 13 А, Б. Формирование очага себорейного кератоза, представленного гиперпигментированным образованием со множественными милиумподобными кистами, на поверхности солнечного лентиго с ретикулярной моделью строения

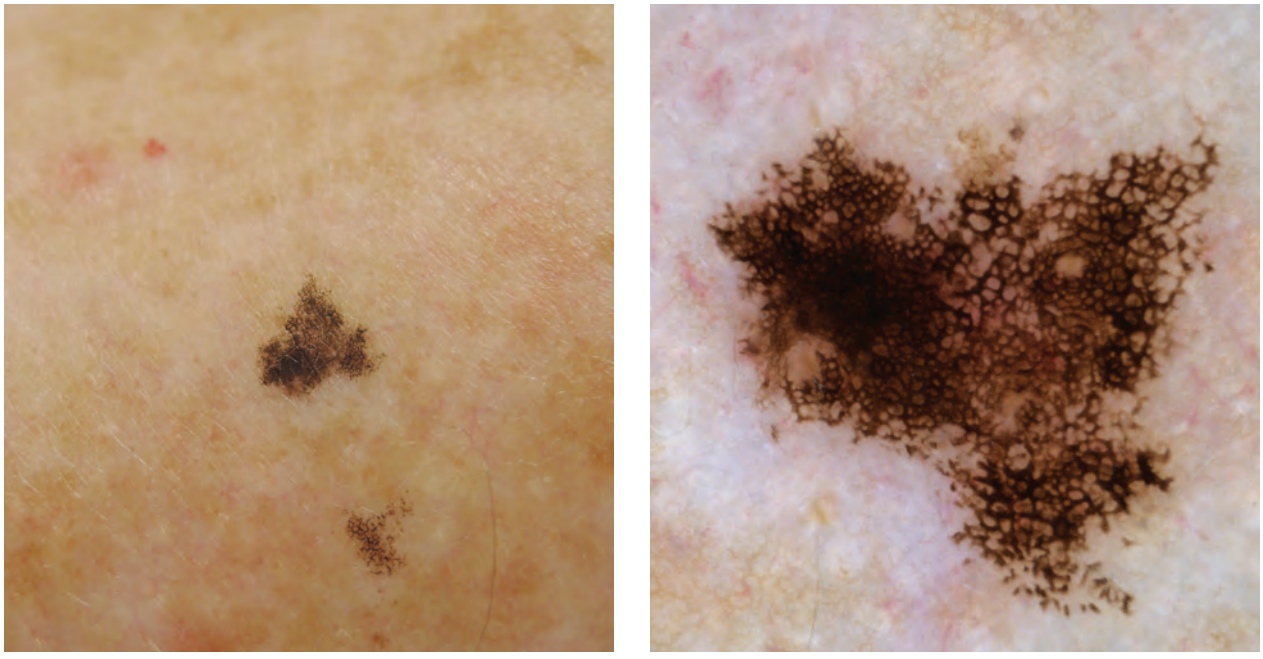


Рис. 14 А, Б. Лентиго по типу чернильного пятна, располагающиеся на фоне множественных очагов солнечного лентиго. При дерматоскопическом осмотре отмечается насыщенный по окрашиванию рисунок пигментной сети

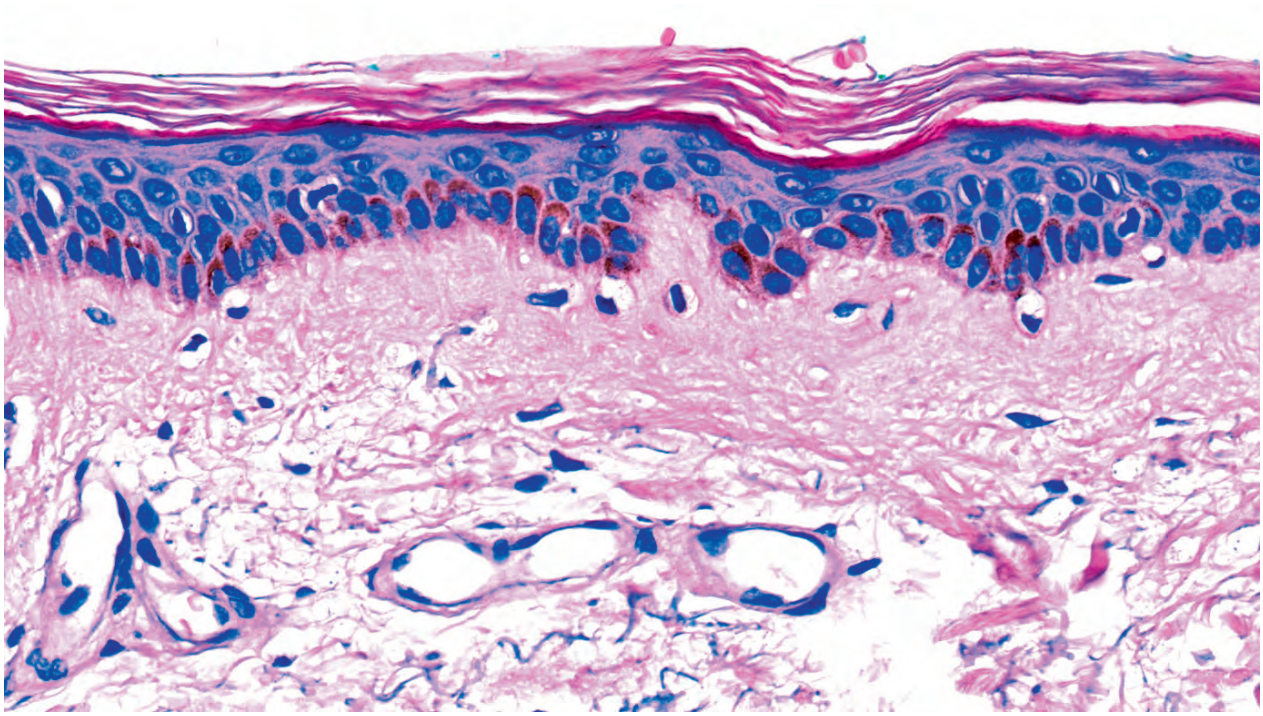


Рис. 15. Солнечное лентиго. Неравномерная гиперплазия эпидермальных выростов на фоне атрофии, гиперпигментация кератиноцитов базального слоя. В дерме солнечный эластоз, телеангиоэктазии

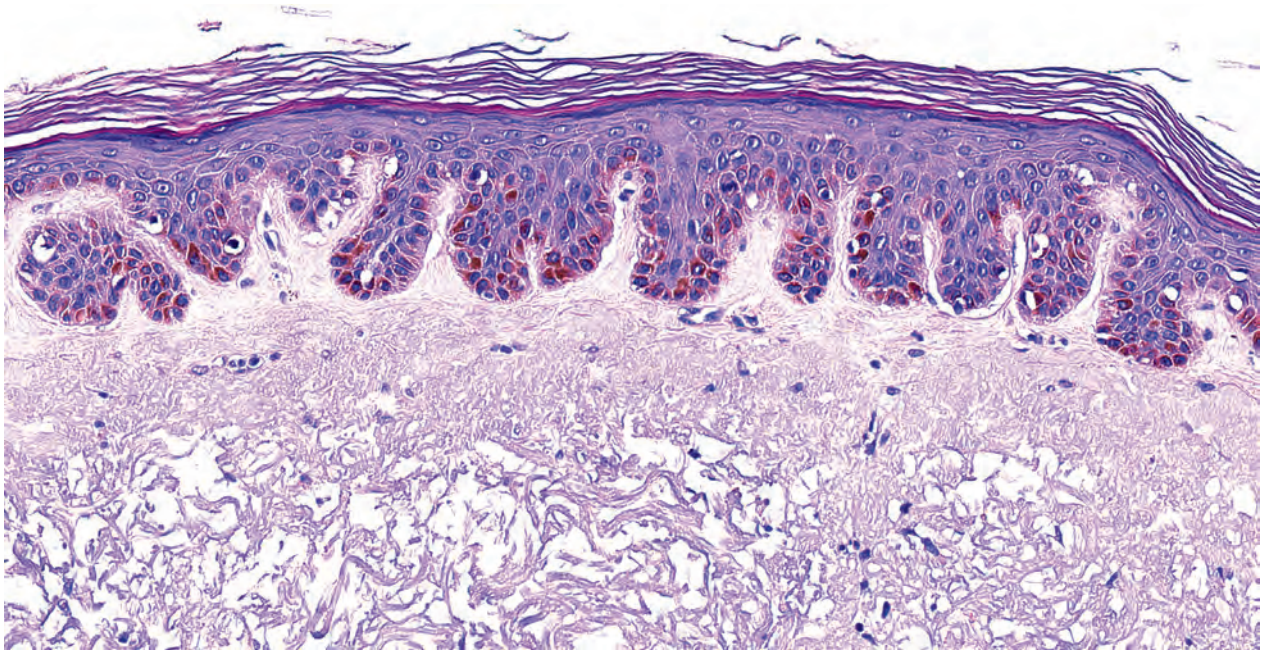


Рис. 16. Солнечное лентиго. Лентигинозная гиперплазия эпидермиса, гиперпигментация кератиноцитов базального слоя, пролиферация одиночных меланоцитов в базальном слое. В дерме выраженный солнечный эластоз

4. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ

4.1. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ ПО СИСТЕМЕ *MPATH-DX*

В классификации ВОЗ (2018) предлагается дополнительно подразделять меланоцитарные неопластические образования кожи на пять категорий по системе *MPATH-Dx* в зависимости от риска опухолевой прогрессии и возможного выбора терапии при вовлеченных краях резекции в репрезентативном биоптате (табл. 1).

Таблица 1

Классификация меланоцитарных опухолей кожи по системе *MPATH-Dx*

Класс 1	Меланоцитарные опухоли с очень низким риском опухолевой прогрессии (обычный приобретенный невус и диспластический невус с низкой степенью дисплазии). Дополнительное лечение не требуется
Класс 2	Меланоцитарные опухоли с низким, но в настоящее время не поддающимся количественной оценке риском опухолевой прогрессии (невус Спитц без атипии, диспластический невус с умеренной дисплазией). Может потребоваться полное иссечение с малым отступом (<5 мм)
Класс 3	Меланоцитарные опухоли с более высоким риском опухолевой прогрессии (диспластический невус с тяжелой дисплазией или меланома *in situ*). Требуется полное иссечение с более широким отступом (5 мм)
Класс 4	Меланома, стадия pT1a и pT1b по классификации AJCC*. Широкое иссечение с отступом 1 см, с биопсией сторожевого лимфатического узла, если это предусмотрено национальными рекомендациями
Класс 5	Инвазивная меланома, стадия pT2 и выше по классификации AJCC, с высоким риском метастазирования. Широкое иссечение (отступ >1 см); биопсия сторожевых лимфатических узлов и/или адъювантная терапия в соответствии с национальными рекомендациями

*AJCC – American Joint Committee on Cancer

4.2. ОБЫЧНЫЙ ПРИОБРЕТЕННЫЙ МЕЛАНОЦИТАРНЫЙ НЕВУС

Клиника

Наиболее часто встречающийся тип меланоцитарных невусов, отличающийся изменением клинической картины в течение жизни. Согласно одной из концепций невогенеза (теория Унны), меланоцитарные невусы изначально появляются в эпидермисе и клинически представлены плоским образованием (пограничный невус). Есть мнение, что пограничный невус может развиться из простого лентиго. В дальнейшем часть клеток постепенно погружается в дерму, что соответствует формированию папулы в центральной или периферической части плоского образования (смешанный невус). На следующем этапе уже все клетки невуса располагаются в дерме, что приводит к формированию возвышающейся по всей площади образования папулы или бляшки (внутридермальный невус). С течением времени внутридермальные невусы подвергаются инволюции, при этом могут наблюдаться изменение окрашивания образования, увеличение его объема и замещение ткани образования другими структурами (жировая, фиброзная, костная ткань). Этим объясняется редкое обнаружение обычных пограничных невусов во взрослом возрасте. Исключение составляют невусы, располагающиеся на ладонях и подошвах, а также на половых органах. По неизвестной причине акральные и генитальные невусы длительное время остаются пограничными.

Эта группа образований может локализоваться на любом участке кожных покровов, включая волосистую часть головы, чаще всего имеет однотонное окрашивание коричневого или черного цвета, округлую либо овальную форму и диаметр не более 1 см (рис. 17–20). Центральная часть некоторых пограничных и смешанных невусов иногда окрашена в более светлый, телесный оттенок или может быть гиперпигментированной. Поверхность смешанных (рис. 21–24) и внутридермальных (рис. 25–28) невусов может быть папилломатозной или гладкой, покрываться роговыми наслоениями, содержать телеангиоэктазии. Дополнительно выделяют несколько особых вариантов клинического течения обычных приобретенных невусов, отличающихся неоднородным характером окрашивания (табл. 2).

Большим полиморфизмом внешних проявлений обладают меланоцитарные невусы, располагающиеся в особых локализациях, – в области молочных желез, половых органов, крупных складок, волосистой части головы, ладоней, подошв и на некоторых других участках кожного покрова. Данные образования могут быть более крупного размера (нередко около 1 см), неправильной формы, неоднородного или гиперпигментированного характера окрашивания (рис. 29–32). Указанные признаки требуют проведения дифференциальной диагностики с более редкими разновидностями меланоцитарных невусов и меланомой кожи.

Таблица 2

Клинико-морфологические варианты некоторых разновидностей обычных приобретенных невусов

Невус с перифолликулярной гипопигментацией	Образование представлено пятном неправильной формы или с неровными границами, обусловленными венчиком гипопигментации вокруг располагающихся в пределах невуса устьев волосяных фолликулов
Невус по типу затмения	Образование представлено центральным пятном или папулой светло-коричневого цвета (реже розового) и более темным венчиком, который может быть прерывистым
Невус по типу мишени (кокардный)	Образование состоит из центрального пятна коричневого или розового цвета, промежуточной светлой зоны и пигментированного ободка
Невус по типу яичницы	Образование представлено центральной, более темной («желток»), возвышающейся частью и периферическим пятнистым компонентом («белок»)
Лентигинозный невус	Образование представлено пятном насыщенного, темно-коричневого или черного цвета, переходящим в окружающую кожу через тонкую полосу светло-коричневого цвета. На поверхности возможно определение незначительного шелушения

Дерматоскопия

Общим проявлением обычных приобретенных невусов является симметричное распределение дерматоскопических структур в пределах образования, позволяющее выделять типичные модели строения (табл. 3), и преобладание 1–2 оттенков цвета. Дерматоскопическая картина невусов, содержащих пограничный компонент, в большинстве случаев представлена типичной пигментной сетью. Дополнительными признаками данных невусов являются бесструктурные зоны, располагающиеся в центральной части образования, и равномерный периферический глобулярный компонент, свидетельствующий о росте пигментного образования (рис. 33–36). В смешанных невусах помимо ретикулярного компонента определяются глобулы, бесструктурные зоны, линейно-извитые сосуды и сосуды в виде запятой (рис. 37–40). Указанные признаки локализуются в пределах папулезной части смешанного невуса и могут располагаться неравномерно (рис. 41–42).

Внутридермальный невус характеризуется глобулярным рисунком, распределенным по всей площади образования (рис. 43–44). Нередко глобулы в таких образованиях могут иметь больший размер, сочетаются с линейно-извитыми сосудами и сосудами в виде запятой. В ряде внутридермальных невусов преобладает бесструктурная модель строения и основным определяемым признаком становится описанный выше сосудистый рисунок (рис. 45–46). Возможно наличие отдельных признаков, требующих проведения дифференциальной диагностики с меланомой кожи: неравномерного окрашивания (рис. 47) и полиморфного сосудистого рисунка, представленного в том числе ветвящимися телеангиоэктазиями и сосудами в виде шпилек (рис. 48). К неспецифическим дерматоскопическим признакам смешанных и внутридермальных невусов можно отнести комедоноподобные структуры и милиумподобные кисты, придающие некоторое сходство пигментным образованиям с себорейным кератозом.

Дерматоскопическая картина особых вариантов приобретенных меланоцитарных невусов также соответствует привычным моделям строения и не содержит выраженных признаков атипии (рис. 49–54).

Акральные меланоцитарные невусы имеют несколько особых вариантов строения (рис. 55–60).

Таблица 3

Дерматоскопические модели строения меланоцитарных невусов

Модель строения	Описание
Ретикулярная	Пигментная сеть занимает площадь всего образования
Ретикулярно-гомогенная	Пигментная сеть сочетается с центральными либо мультифокальными бесструктурными зонами гипо- или гиперпигментации
Ретикулярно-глобулярная	Пигментная сеть сочетается с глобулами, располагающимися диффузно по всей площади образования или только в его центральной части. Возможно эксцентричное расположение глобулярного компонента, придающее незначительную асимметрию модели строения, и наличие отдельных телеангиоэктазий, комедоноподобных структур и милиумподобных кист
Глобулярная	Точки и глобулы равномерно распределены по всему образованию, возможно обнаружение отдельных телеангиоэктазий, комедоноподобных структур и милиумподобных кист
Гомогенная (бесструктурная)	Площадь всего образования представлена бесструктурным окрашиванием, возможно обнаружение единичных линий пигментной сети, точек и глобул. Во внутридермальных невусах возможно обнаружение телеангиоэктазий
С периферическим глобулярным компонентом	На границе с окружающей здоровой кожей отмечается наличие точек и глобул. Данный признак может встречаться при любой из перечисленных выше моделей строения
Мультикомпонентная	Кроме пигментной сети и глобул в образовании встречаются зоны гиперпигментации и/или зоны гипопигментации. Нередко структуры распределены неравномерно, отмечается умеренная цветовая асимметрия. Возможно наличие телеангиоэктазий и других неспецифических признаков

Наиболее типичны параллельная, проявляющаяся линейными или точечными пигментными структурами, располагающимися в пределах либо в непосредственной близости от бороздок – более узких, как бы западающих участков кожи акральной локализации, и фибриллярная, при которой кожный рисунок пересекается множественными тонкими, поперечно ориентированными линейными пигментными структурами. При параллельной модели строения возможно объединение соседних пигментированных бороздок тонкими перпендикулярными линиями. В результате формируется третья типичная модель строения акрального невуса – решетчатая, напоминающая рисунок пигментной сети. Более редко выявляются привычные гомогенные (в том числе гиперпигментированные), глобулярные и смешанные модели строения, сочетающие в себе признаки акральных и обычных невусов (рис. 61–62). Непостоянный, но характерный для акральных невусов признак – обнаружение множественных, однотипных округлых структур белого цвета: выводных протоков потовых желез, располагающихся в центральной части широких, возвышающихся участков кожи, так называемых гребешков.

Невусы особых локализаций отличаются более выраженным цветовым полиморфизмом, возможным наличием структурной или цветовой асимметрии и некоторых бело-голубых структур – негативной сети, структур регресса и диффузных участков серо-синего цвета, имитирующих бело-голубую вуаль (рис. 63–67).

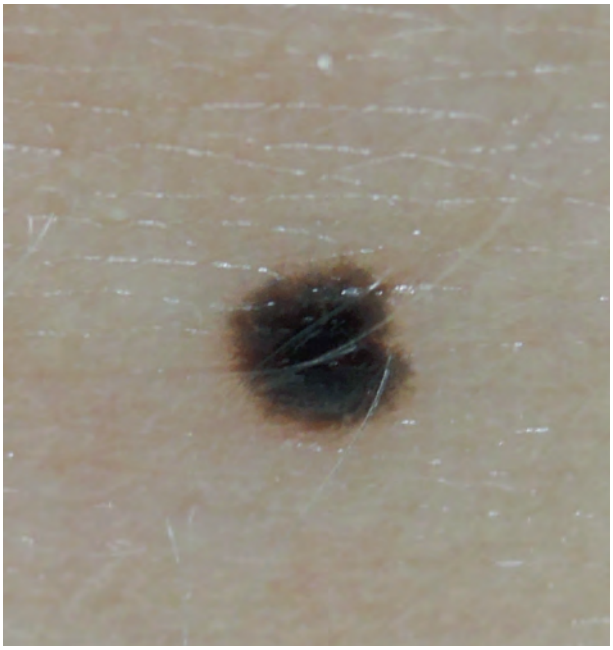


Рис. 17, 18. Пограничные меланоцитарные невусы. Образования представлены пятнами небольшого размера правильной формы с однородным характером окрашивания и сохранным кожным рисунком на поверхности

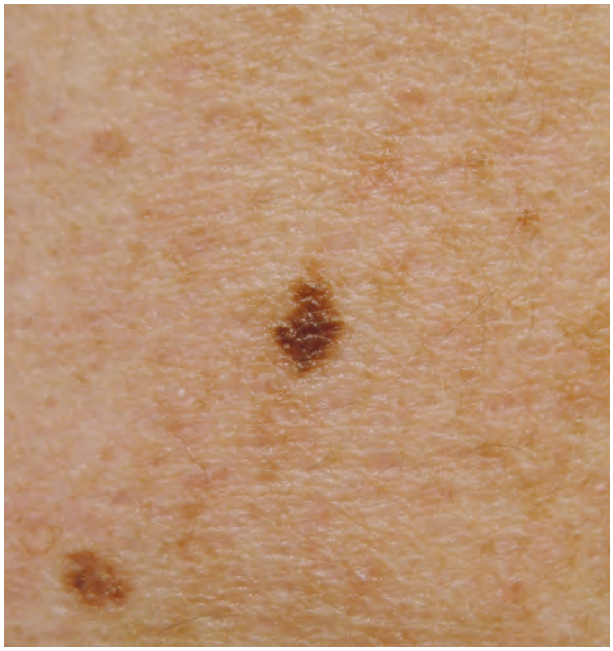
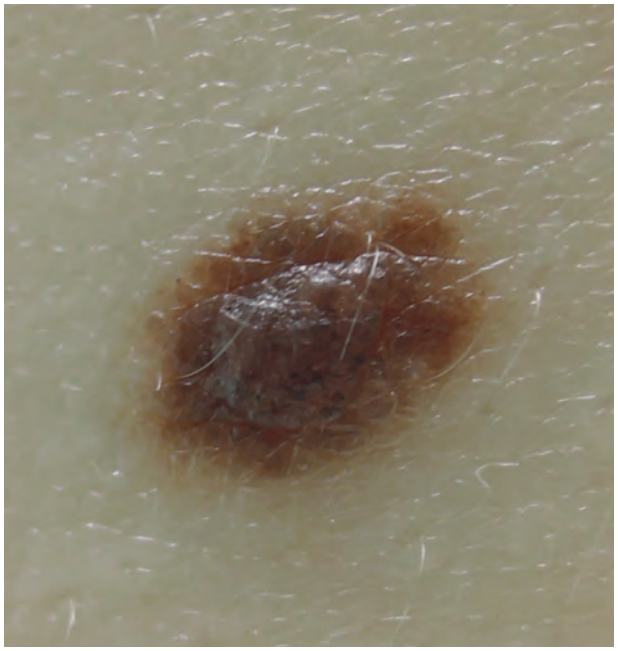


Рис. 19, 20. Пограничные меланоцитарные невусы. Некоторые образования могут иметь неправильную форму, однако при этом сохранять равномерный характер окрашивания и небольшой размер

Рис. 21, 22. Смешанные меланоцитарные невусы. Несколько неоднородный характер окрашивания и несимметричное расположение экзофитного участка не рассматриваются как критерии атипии в данных случаях



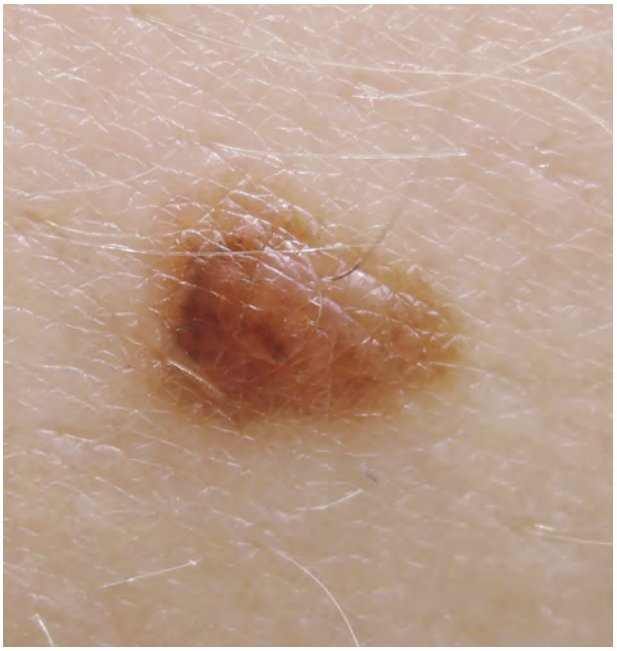


Рис. 23, 24. Смешанные меланоцитарные невусы. Центральная часть образования имеет неоднородный характер окрашивания и обычно мягкую консистенцию, периферические границы несколько размыты

Рис. 25, 26. Внутридермальные невусы с гладкой поверхностью (невусы Мишера). Однотипные полушаровидные папулы, располагающиеся на широком основании и отличающиеся по характеру окрашивания

Рис. 27, 28. Внутридермальные невусы с папилломатозной поверхностью (невусы Унны). Мягкоэластические узлы, располагающиеся на узком основании. На поверхности элементов отмечается наличие незначительных гиперкератотических наслоений и единичных телеангиоэктазий

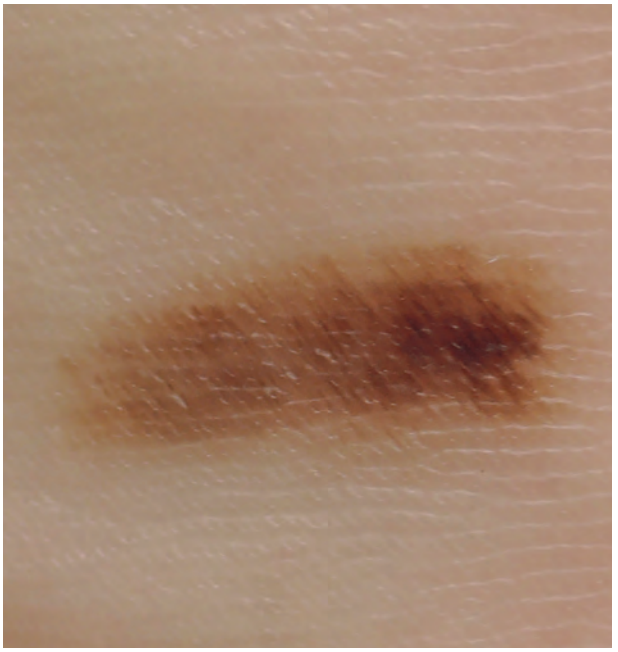
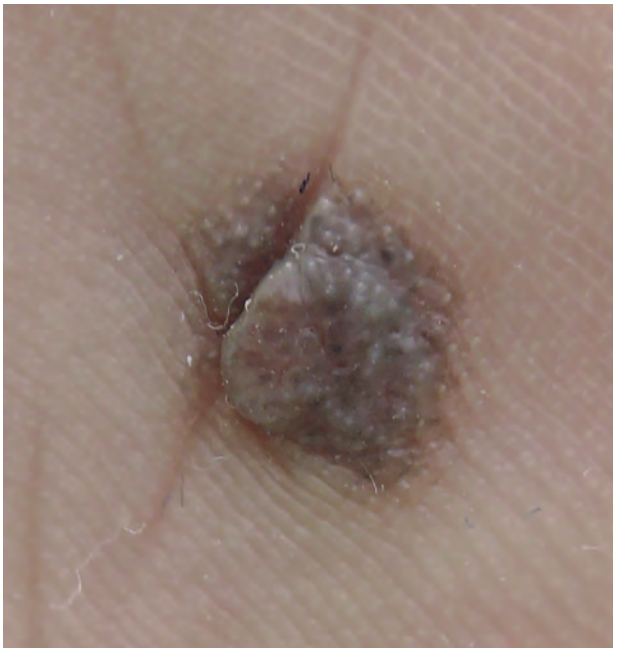


Рис. 29, 30. Типичная клиническая картина пограничных акральных невусов. Образования имеют вытянутую форму, несколько неоднородный характер окрашивания и нечеткие латеральные границы



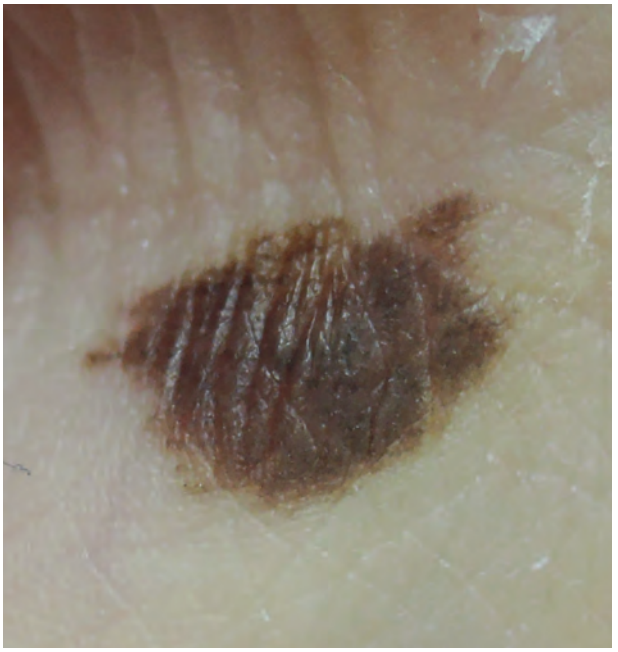


Рис. 31, 32. Реже акральные невусы содержат экзофитный компонент и являются смешанными или внутридермальными образованиями

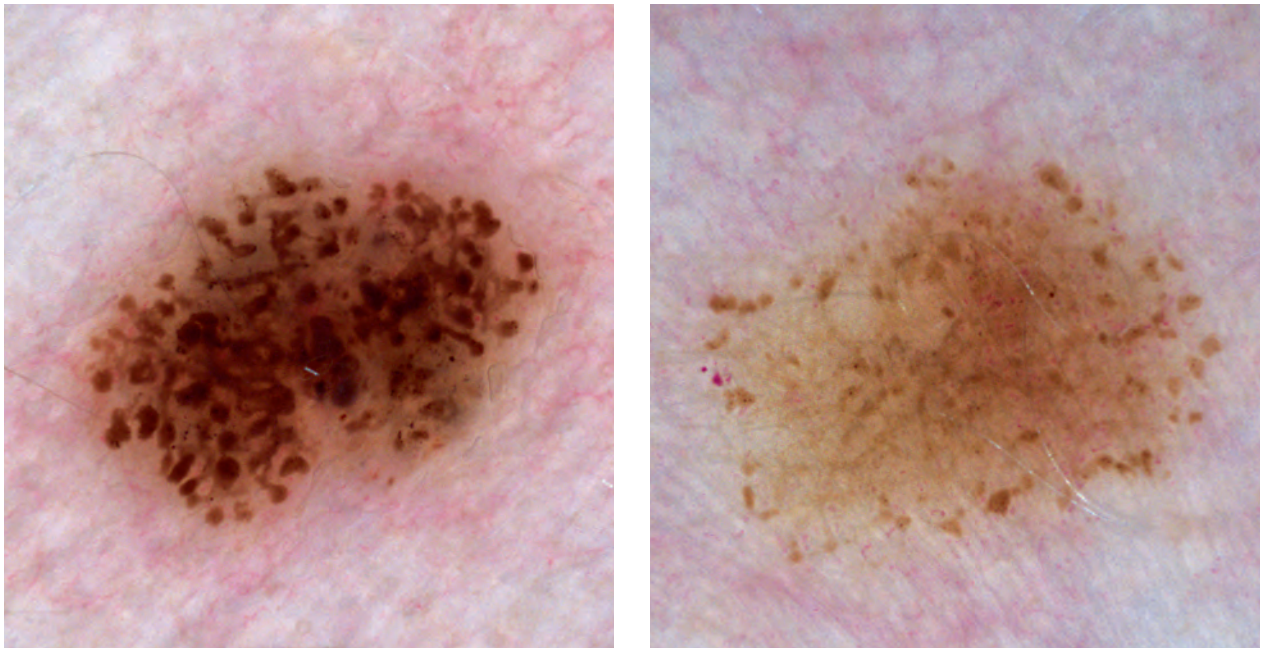


Рис. 33, 34. Дерматоскопическая картина обычных приобретенных меланоцитарных невусов с признаками активного периферического роста. Признак может выявляться в сочетании с рисунком пигментной сети, а также самостоятельно

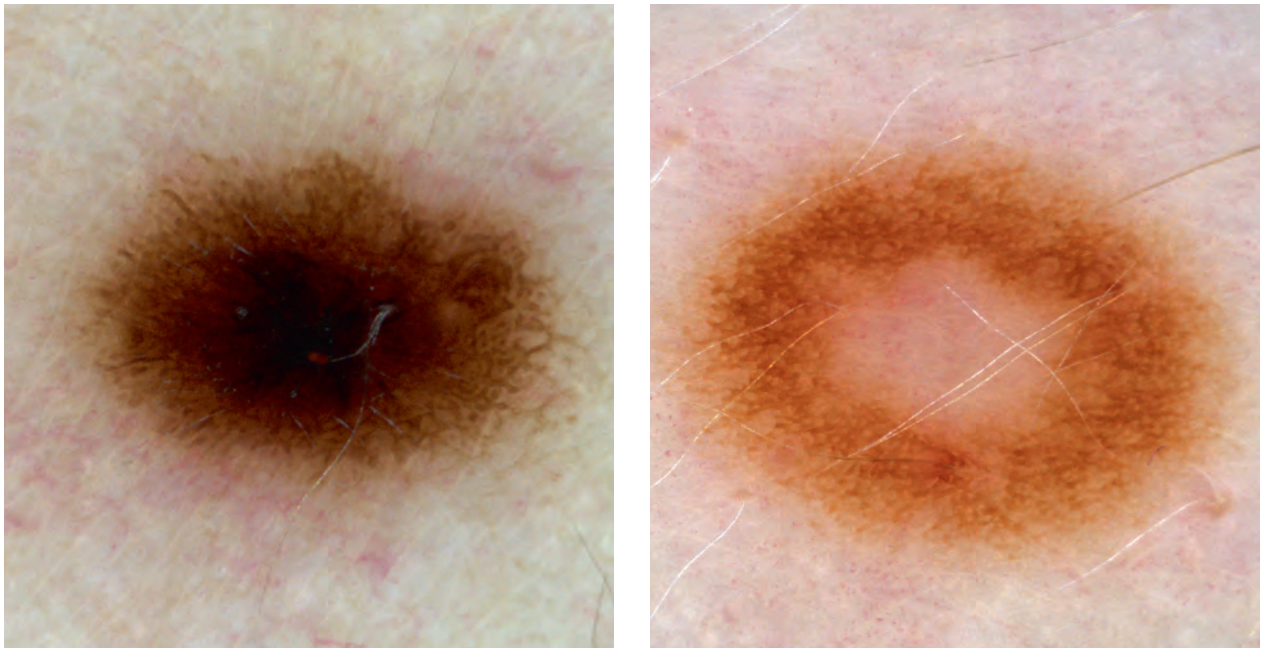


Рис. 35, 36. Дерматоскопическая картина обычных приобретенных меланоцитарных невусов с ретикулярно-гомогенной моделью строения. В образовании слева отмечается наличие зоны гиперпигментации в центре, справа – зоны гипопигментации

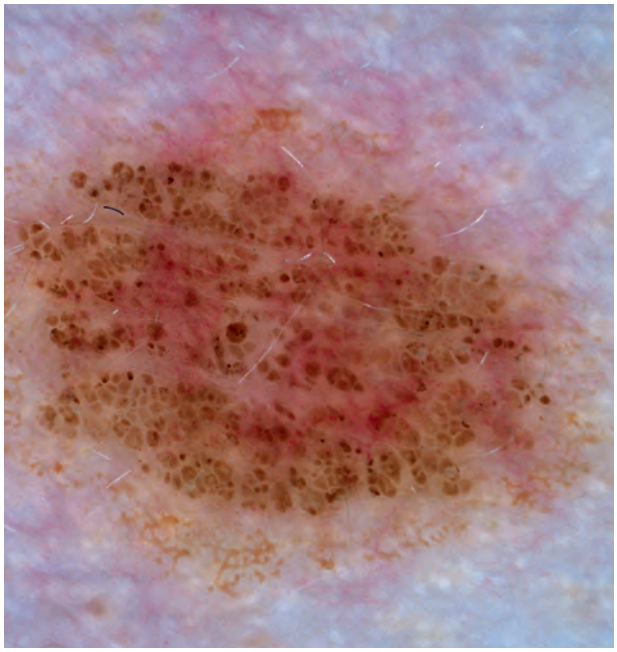
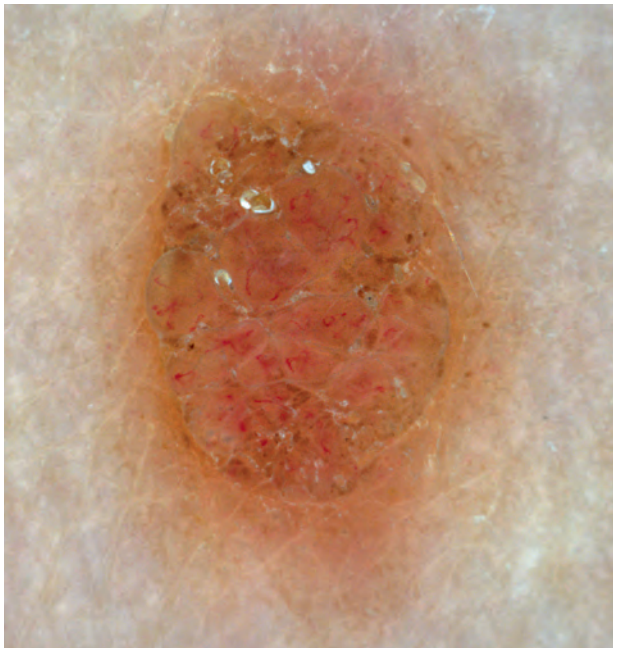



Рис. 37, 38. Смешанный меланоцитарный невус с ретикулярно-глобулярной и ретикулярно-гомогенной моделями строения. Степень выраженности глобулярного рисунка, бесструктурных зон и других признаков (комедонопо-добные структуры, телеангиоэктазии) может значительно отличаться в разных образованиях

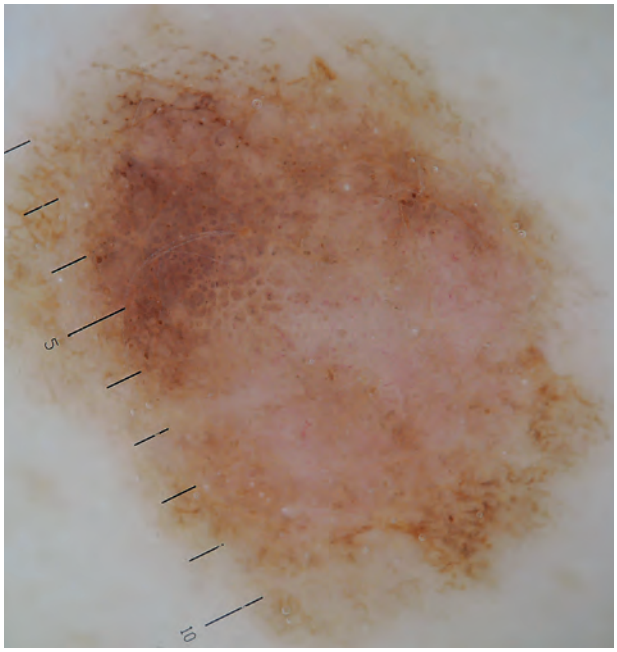
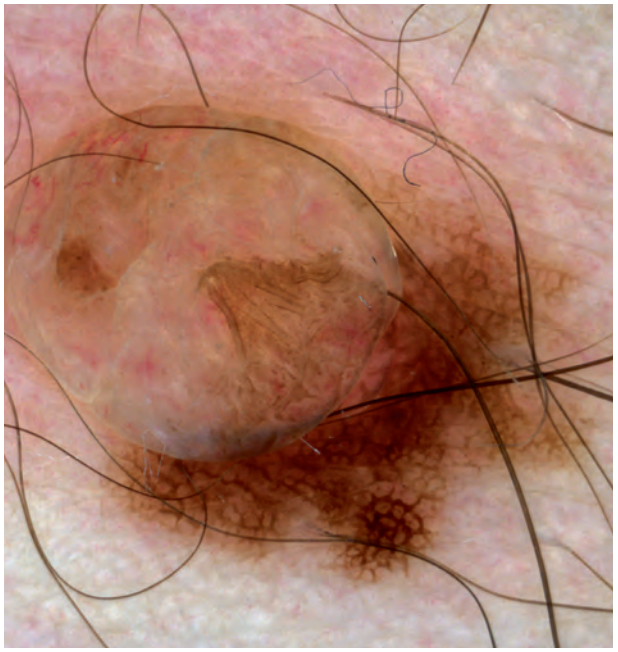



Рис. 39, 40. Смешанные меланоцитарные невусы с неоднородным характером окрашивания и несимметричным распределением дерматоскопических структур. В пределах образований не отмечается наличия дополнительных атипичных структур

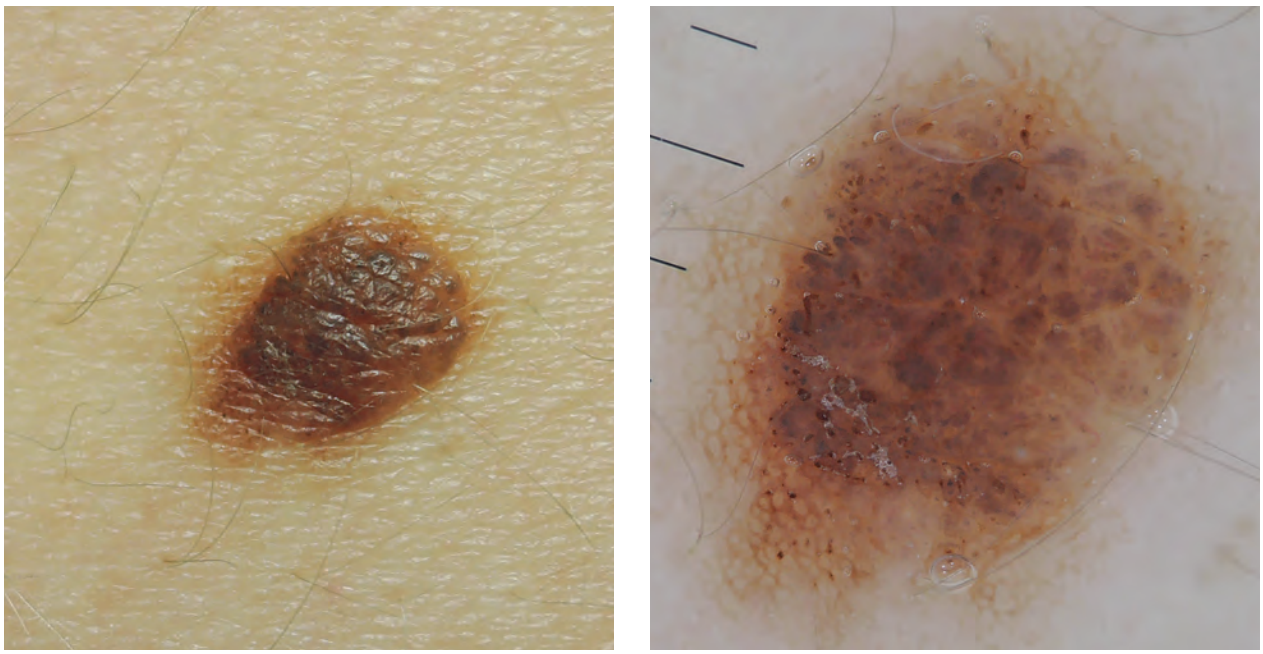


Рис. 41 А, Б. Смешанный меланоцитарный невус с однородным окрашиванием и симметричной ретикулярно-глобулярной моделью строения при дерматоскопическом осмотре

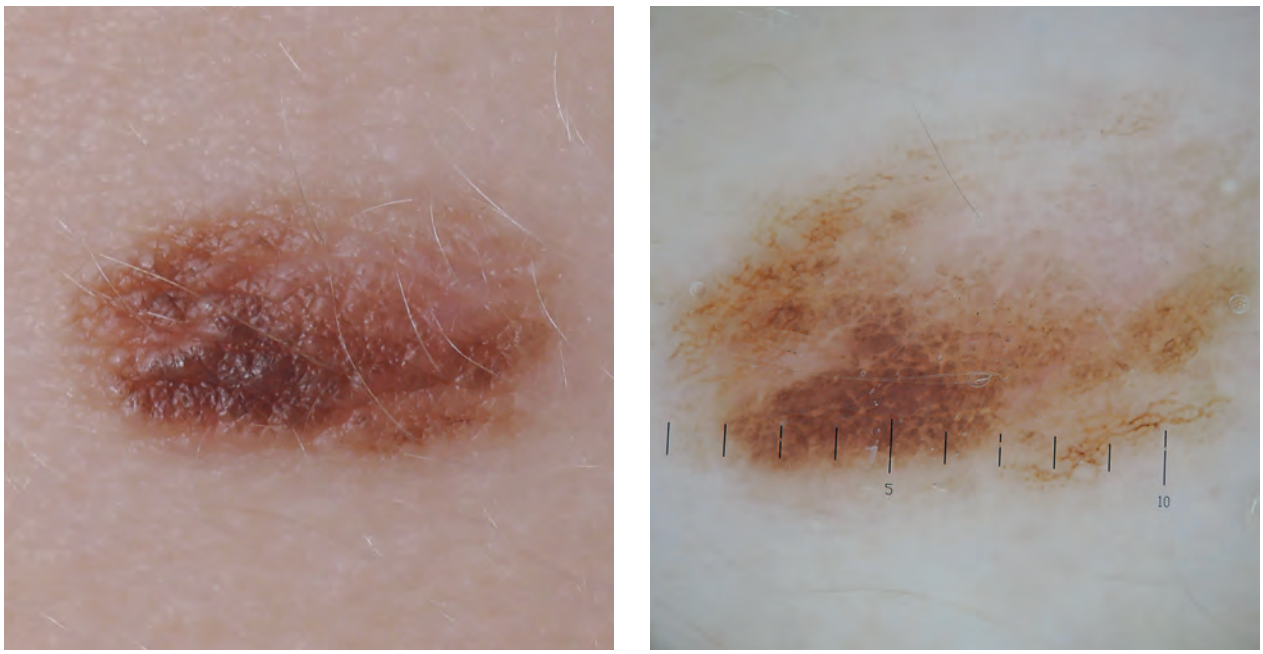
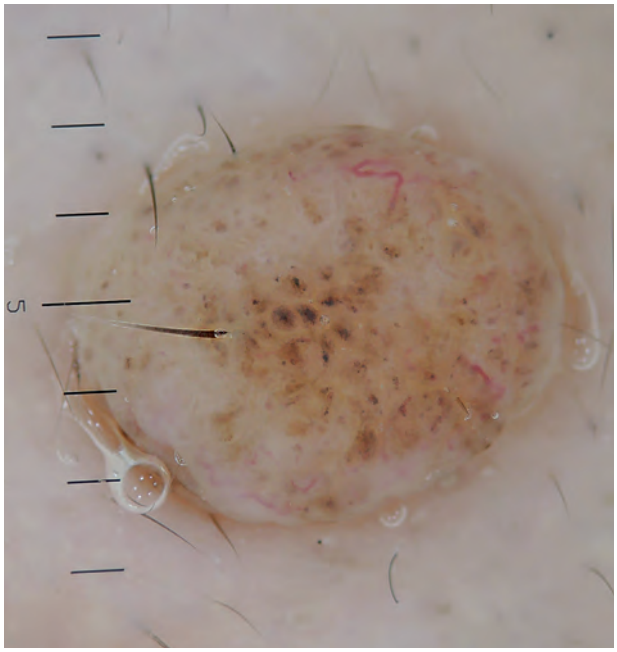


Рис. 42 А, Б. Смешанный меланоцитарный невус, незначительно возвышающийся над уровнем окружающей кожи. При дерматоскопическом осмотре отмечается наличие пигментной сети, глобул и бесструктурных зон, располагающихся неравномерно



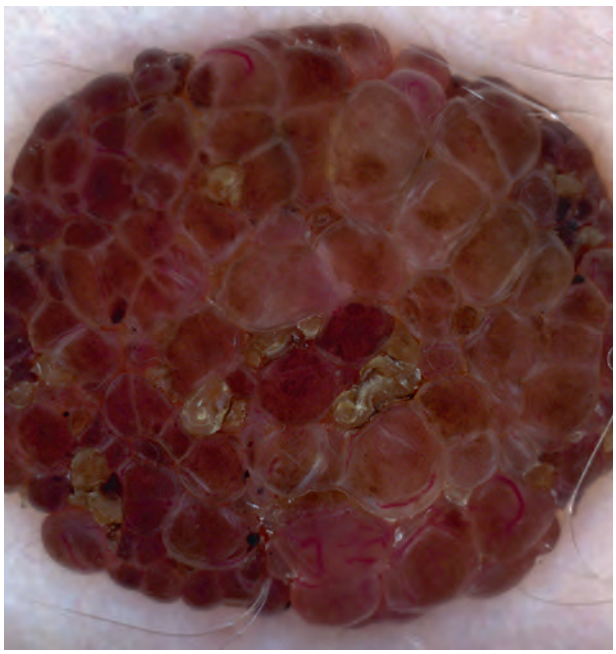
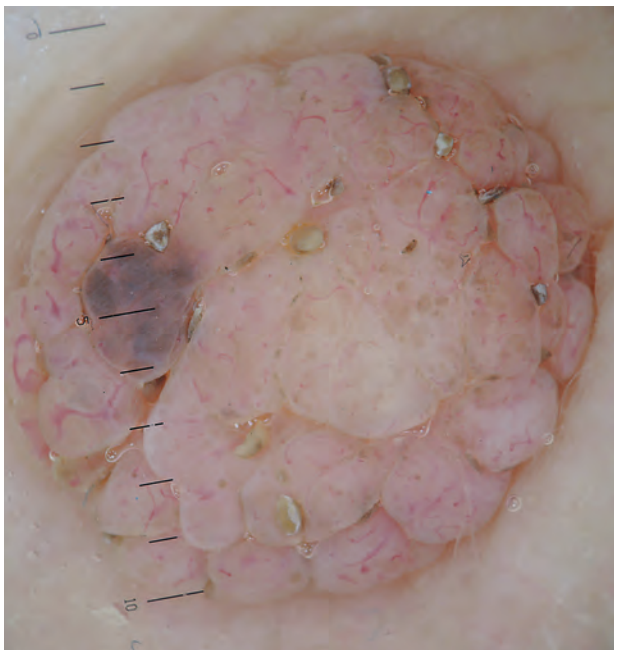


Рис. 43, 44. Глобулярная модель строения внутридермальных невусов. Помимо пигментных структур отмечается наличие немногочисленных телеангиоэктазий, единичных комедоноподобных структур



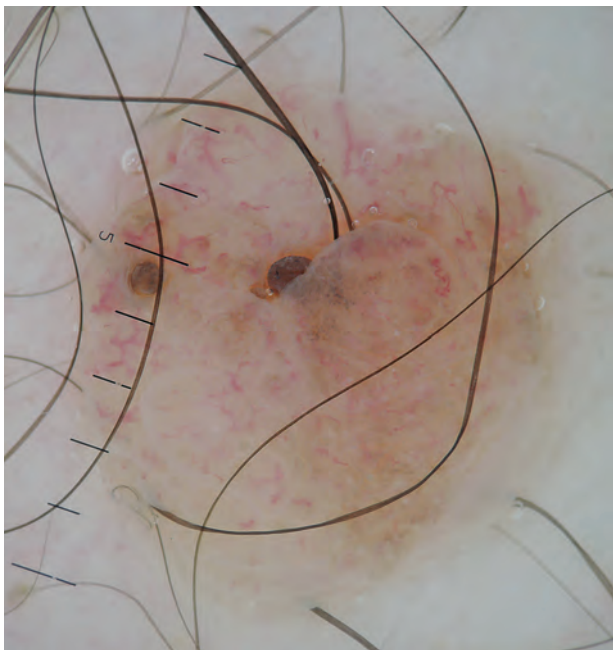


Рис. 45, 46. Гомогенная модель строения внутридермальных невусов. Помимо типичных вариантов телеангиоэктазий также отмечается наличие ветвящихся сосудов и сосудов в виде шпильки. Единичные пигментные структуры могут обусловливать неоднородный характер окрашивания

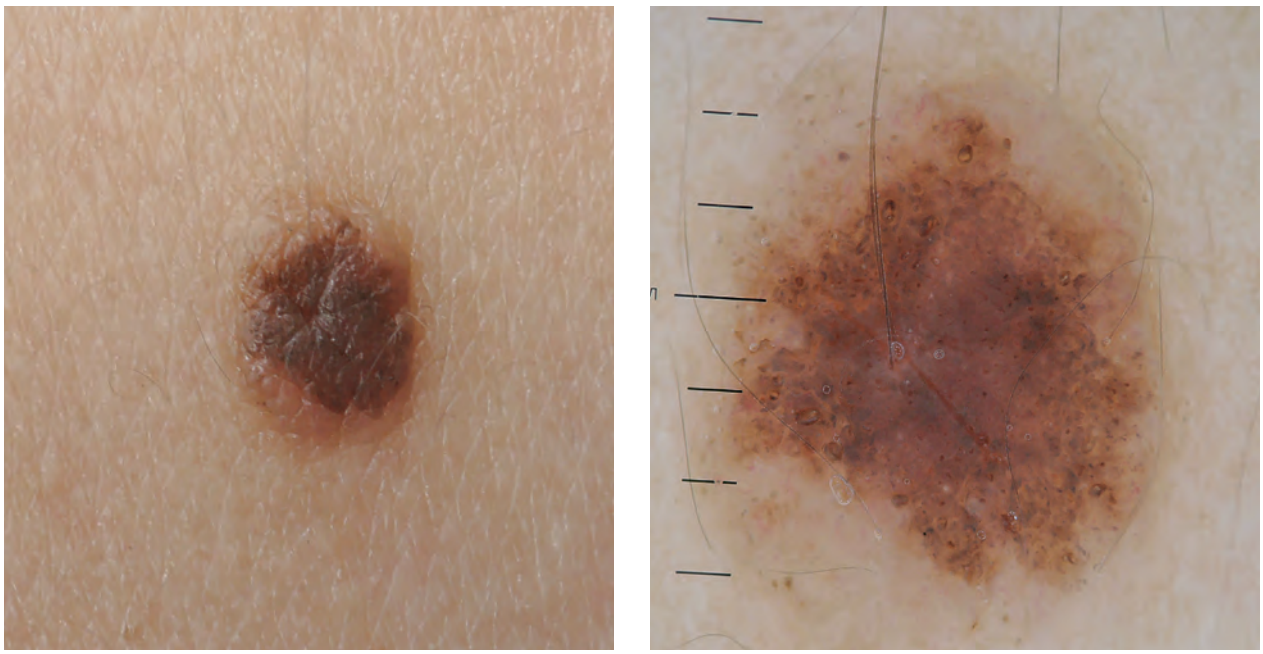


Рис. 47 А, Б. Внутридермальный невус с неоднородным характером окрашивания. При дерматоскопическом осмотре отмечается гомогенно-глобулярная модель строения

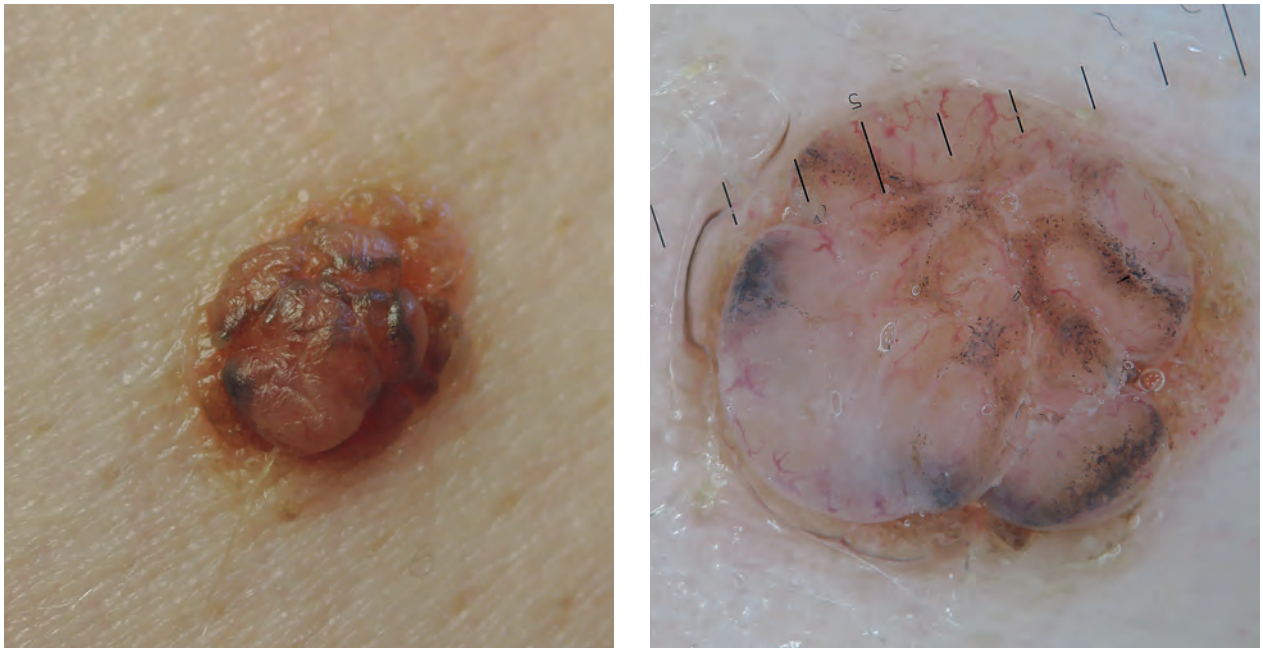


Рис. 48 А, Б. Атипичные проявления внутридермального невуса. Помимо неоднородного характера окрашивания при дерматоскопическом осмотре отмечается наличие многочисленных структур регресса, ветвящихся телеангиоэктазий

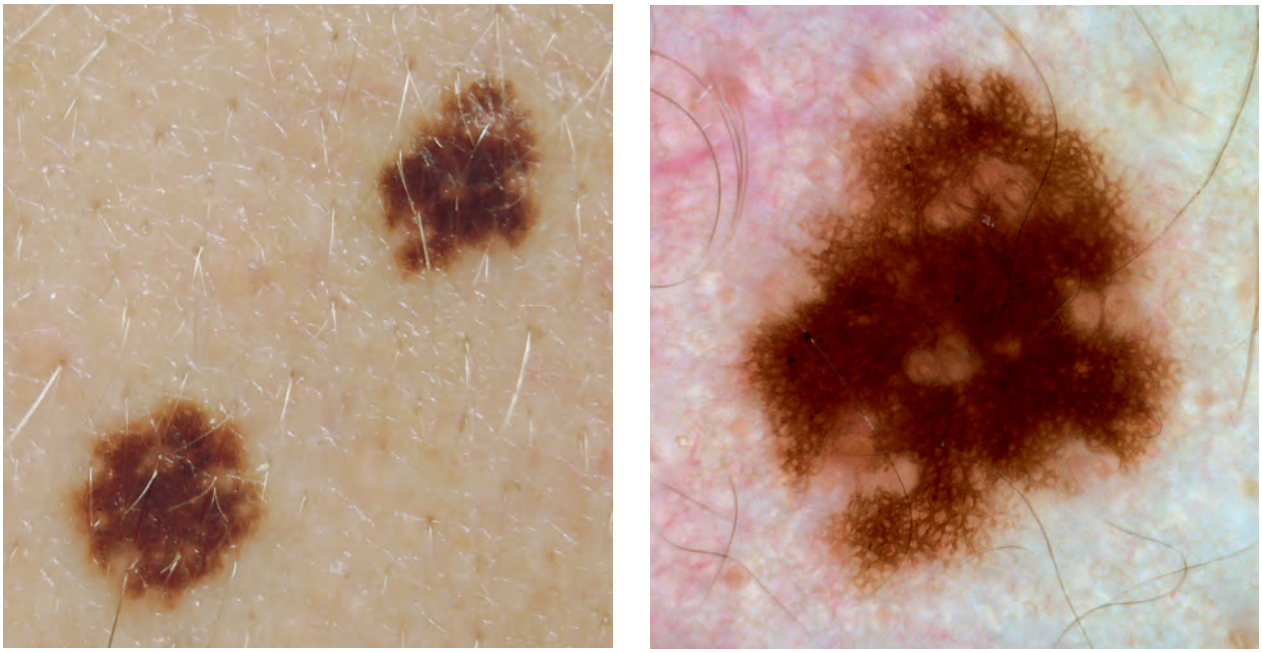


Рис. 49 А, Б. Невус с перифолликулярной гипопигментацией. При дерматоскопическом осмотре образование симметрично, представлено ретикулярной моделью строения, без явлений структурной или цветовой атипии

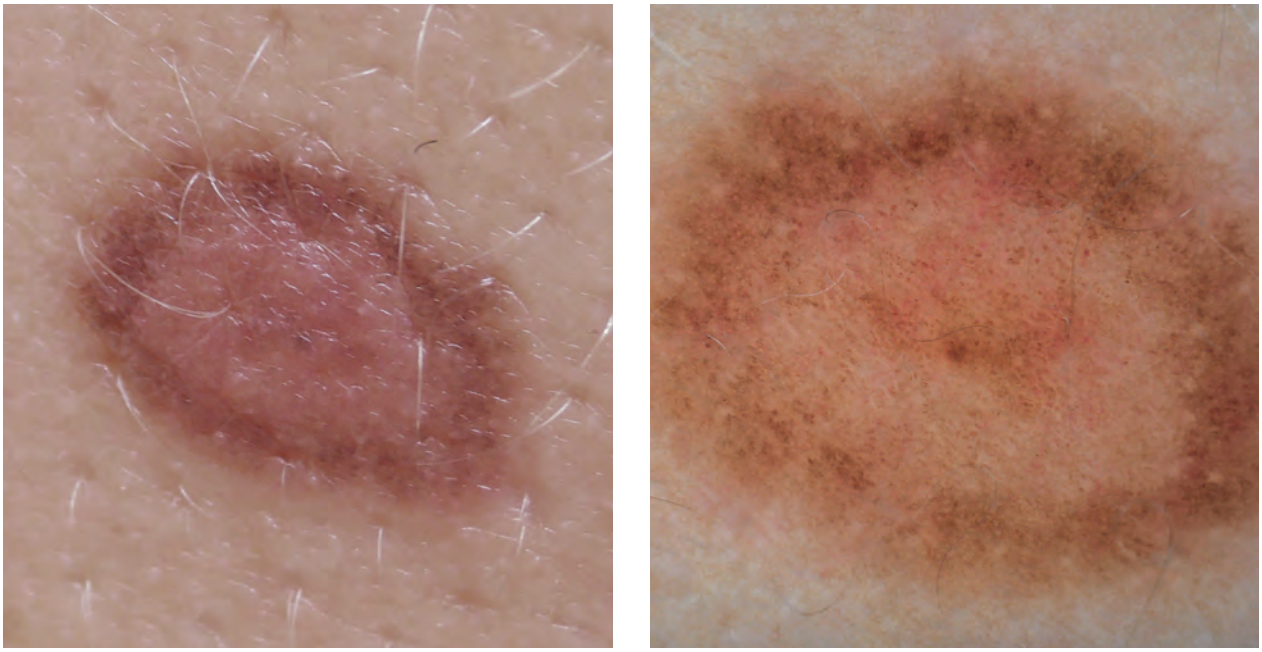


Рис. 50 А, Б. Невус по типу затмения. Центральная часть образования представлена папилломатозным экзофитным участком телесного цвета. При дерматоскопическом осмотре в образовании отмечаются участки с пигментной сетью, глобулами и зоной гипопигментации

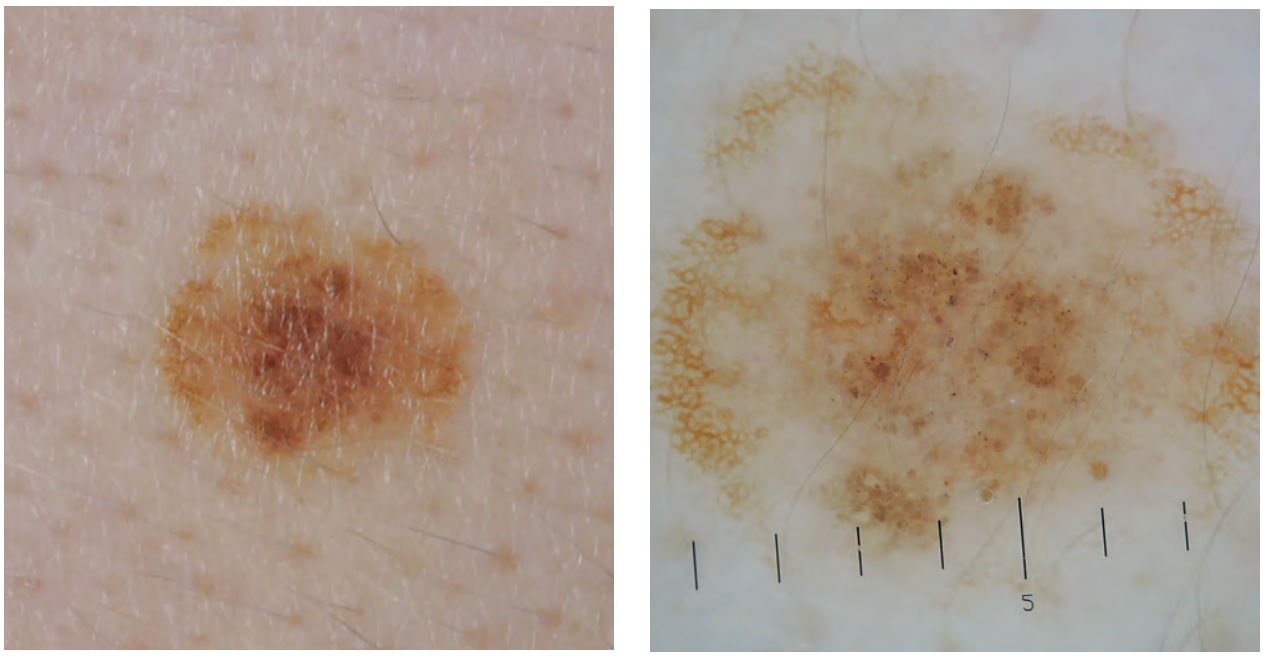


Рис. 51 А, Б. Невус по типу мишени. Между центральной и периферической зонами коричневого цвета отмечается наличие светлого участка, более заметного при дерматоскопическом осмотре

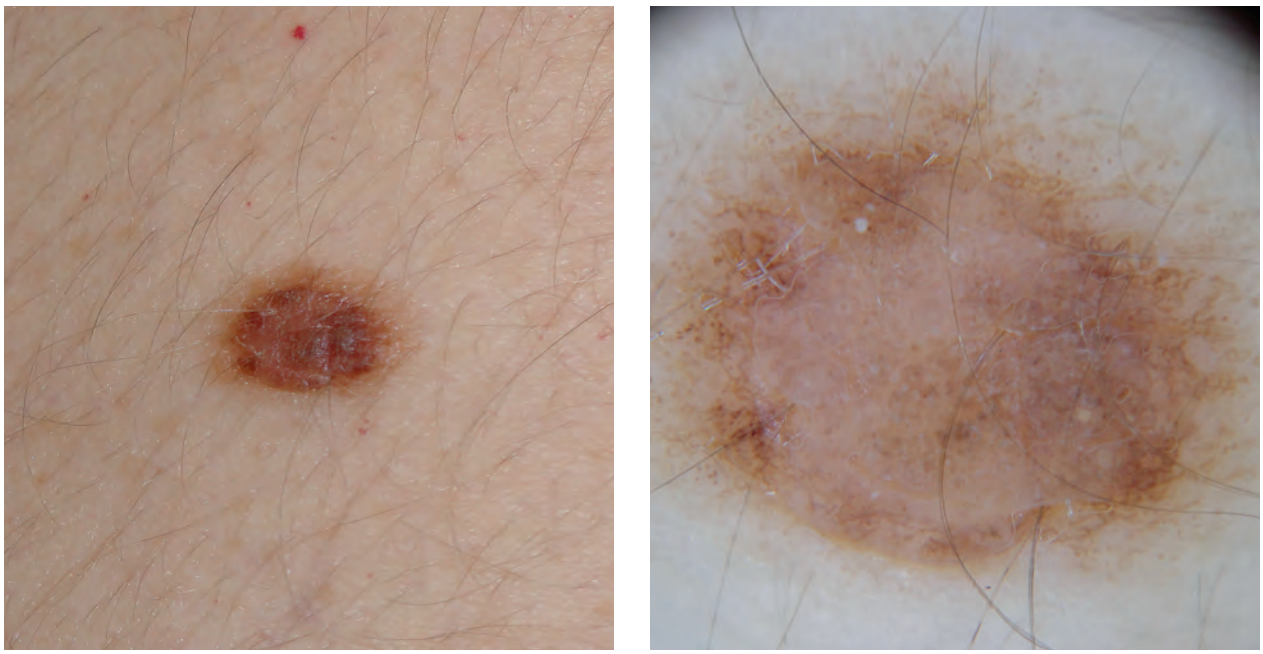


Рис. 52 А, Б. Невус по типу яичницы. Центральная часть образования представлена более насыщенным по окрашиванию экзофитным участком с гладкой поверхностью. При дерматоскопическом осмотре отмечается преобладание ретикулярно-гомогенной модели строения

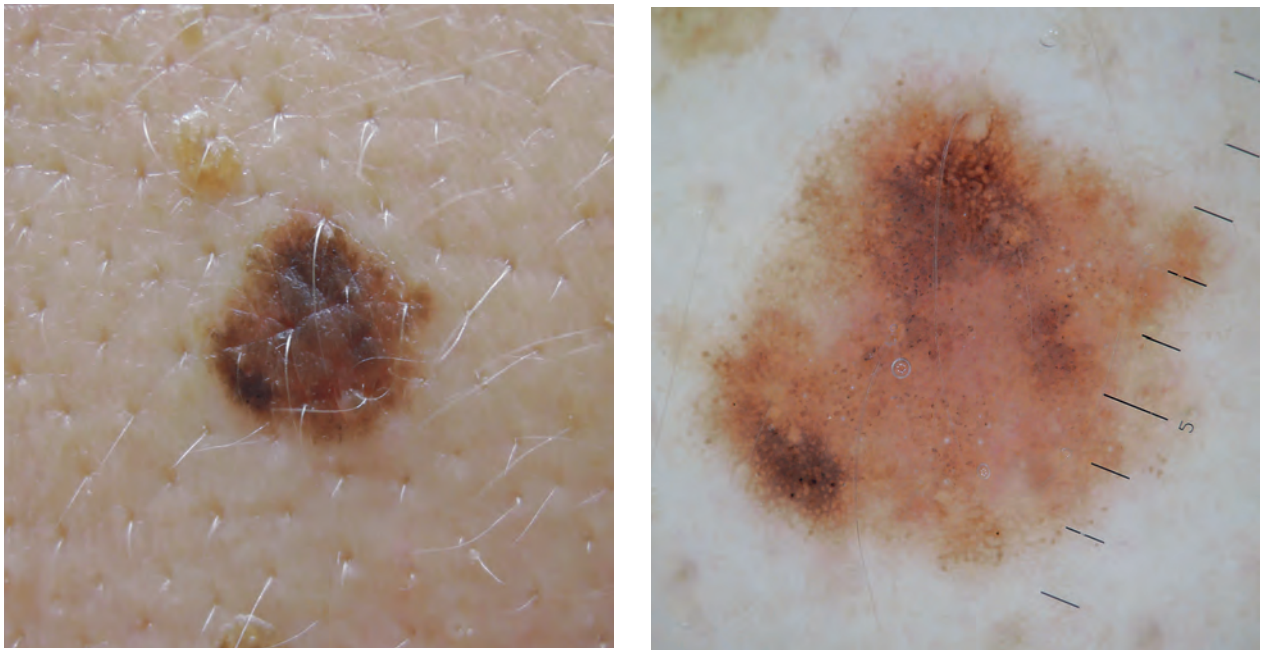


Рис. 53 А, Б. Невус по типу яичницы с более выраженным неоднородным характером окрашивания. При дерматоскопическом осмотре образование симметрично по структурам, неоднородно окрашено. Дополнительно отмечается наличие милиумподобных кист, признаков периферического роста

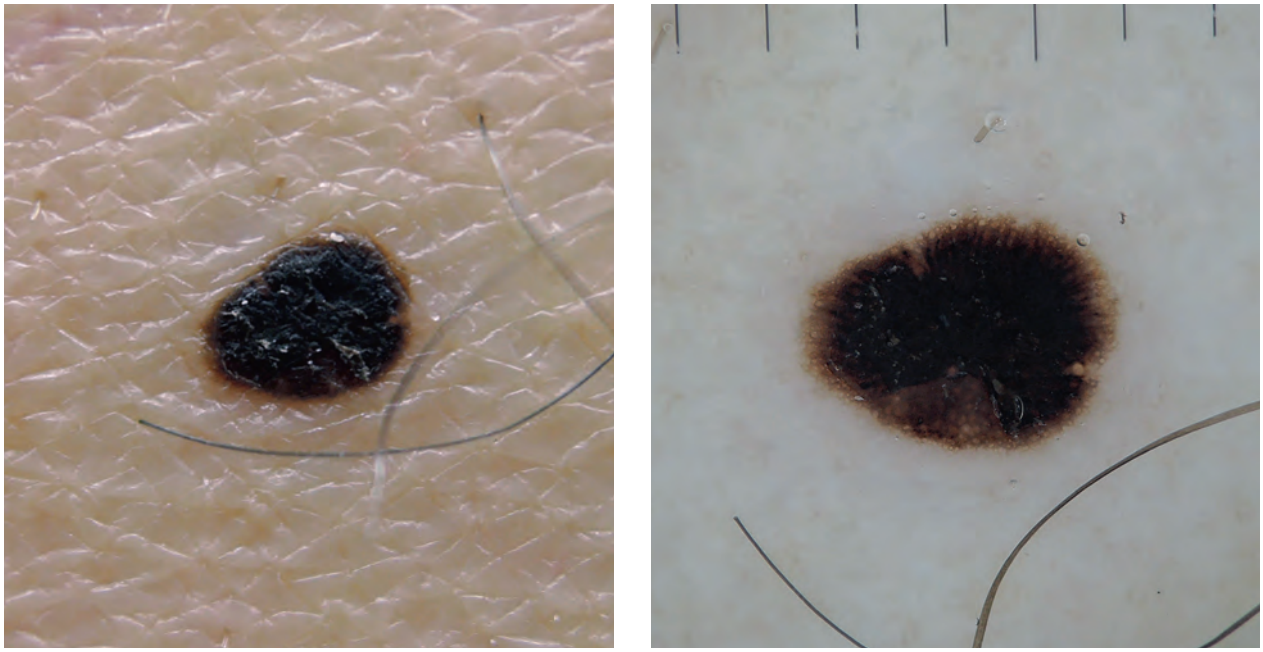


Рис. 54 А, Б. Лентигинозный невус. Гиперпигментированное образование небольшого размера с заметным шелушением на поверхности. При дерматоскопическом осмотре под чешуйкой отмечается рисунок типичной пигментной сети, окрашенной в более светлый цвет

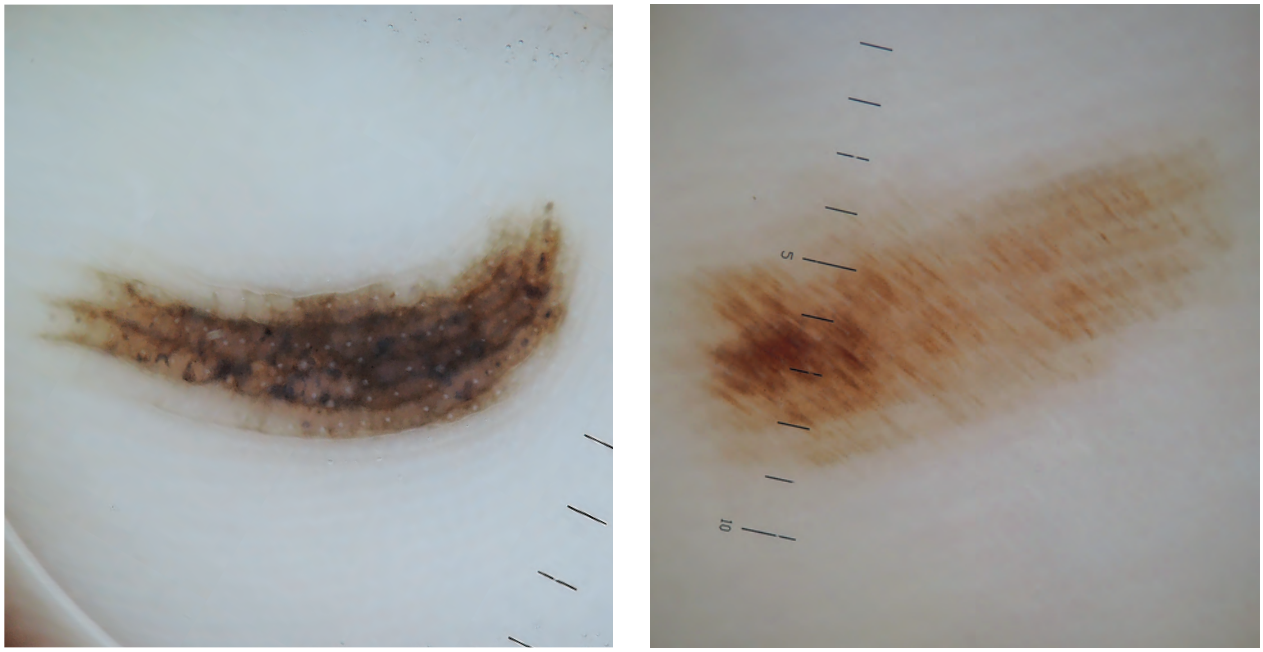


Рис. 55, 56. Наиболее частые варианты дерматоскопического строения акральных невусов – параллельная с преимущественным расположением пигмента в пределах бороздок (слева) и фибриллярная (справа)

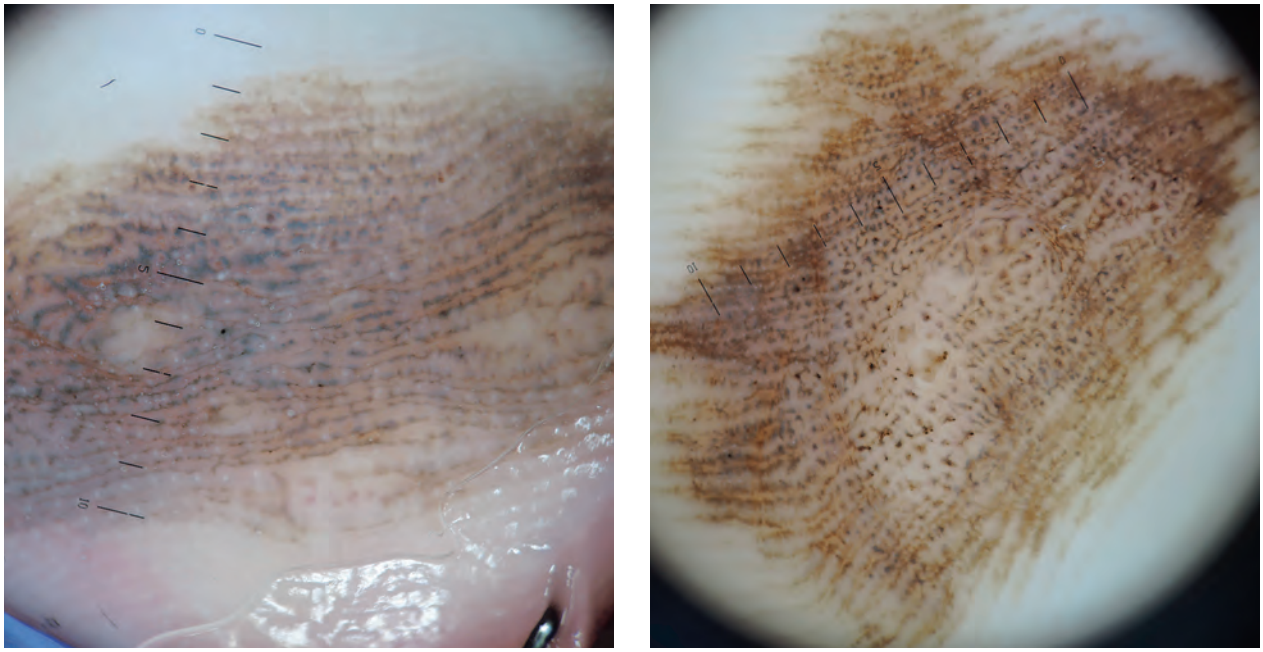


Рис. 57, 58. Параллельная модель строения акральных невусов. Пигментные структуры представлены продольной линейной пигментацией, повторяющей рисунок борозд, и отдельными точкам и глобулами, располагающимися по ходу борозд и вокруг них

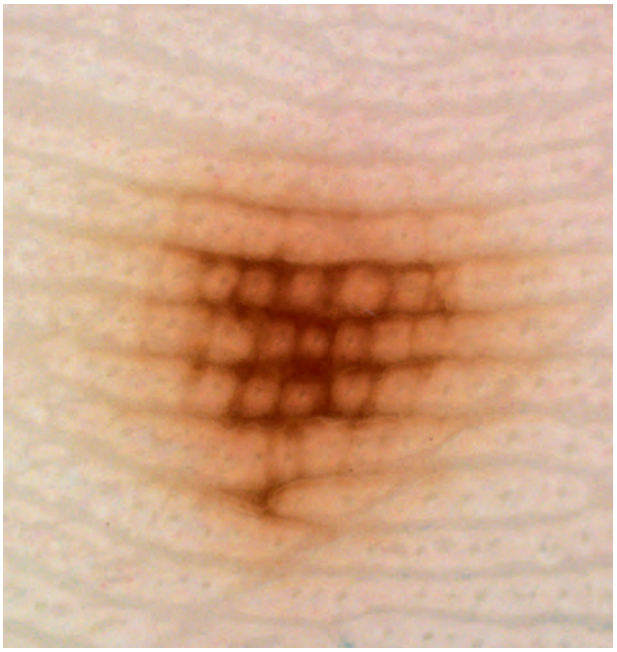
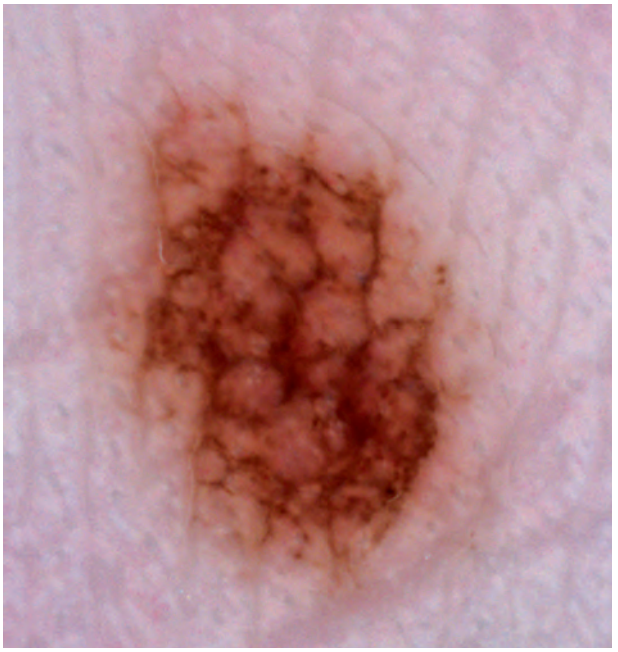



Рис. 59, 60. Решетчатая модель строения акрального невуса, напоминающая рисунок пигментной сети. Хорошо заметна преобладающая пигментация узких структур – бороздок и тенденция к их объединению за счет дополнительных перпендикулярных линий

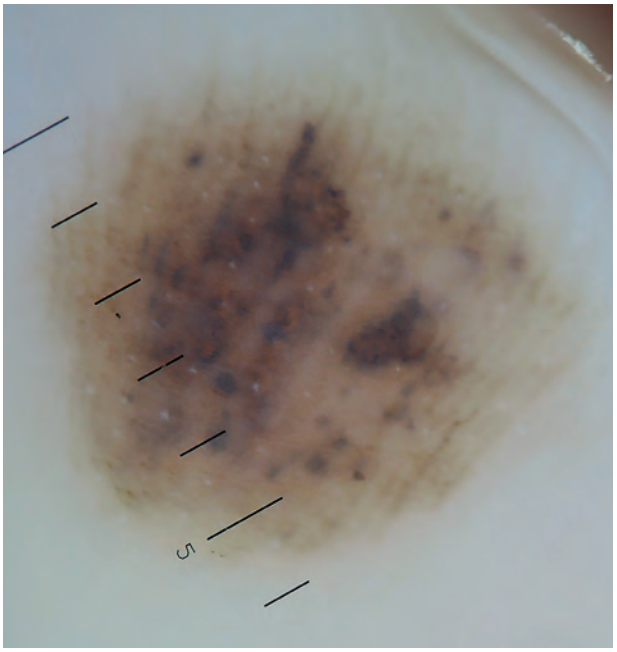
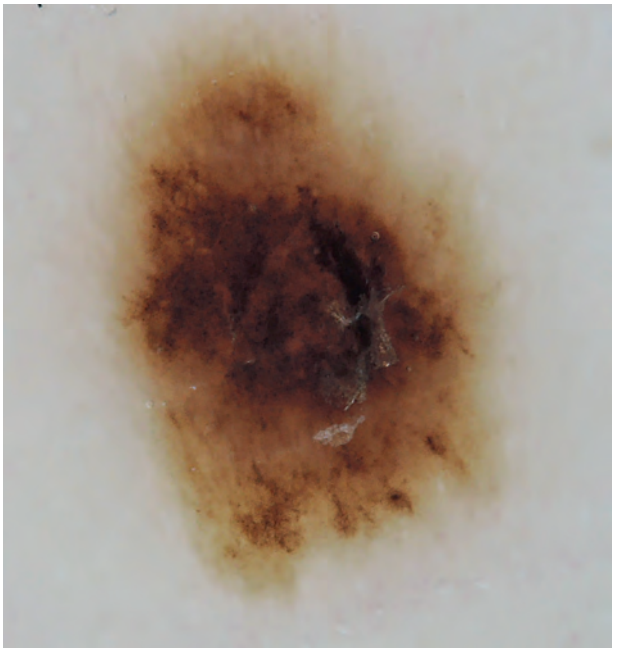



Рис. 61, 62. Смешанная модель строения акрального невуса (слева), проявляющаяся параллельной пигментацией борозд и глобулами в центральной части, и бесструктурная (справа) с преобладанием зоны гиперпигментации в центральной части образования

Рис. 63 А, Б. Смешанный невус кожи волосистой части головы с неоднородным характером окрашивания. При дерматоскопическом осмотре хорошо заметны непривычная для обычных меланоцитарных невусов полихромия и бело-голубое окрашивание

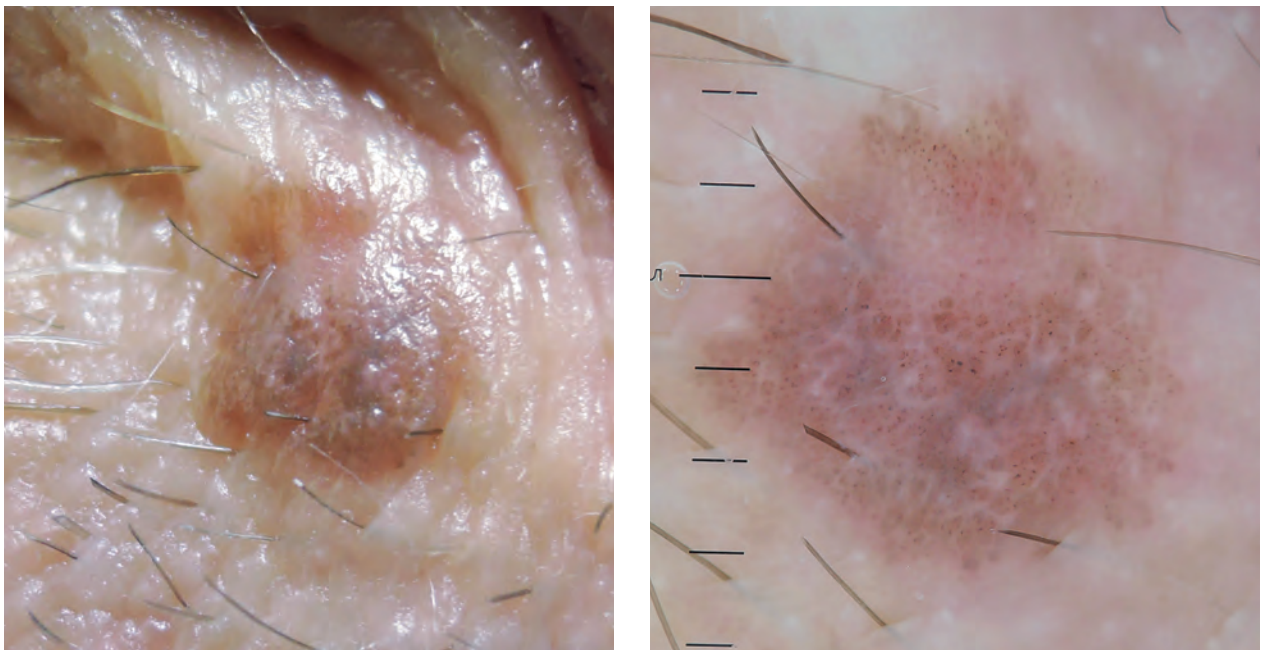


Рис. 64 А, Б. Смешанный невус генитальной области. При дерматоскопическом осмотре образование симметричное по строению и окрашиванию, представлено глобулярной моделью строения и выраженным рисунком негативной сети в центральной части

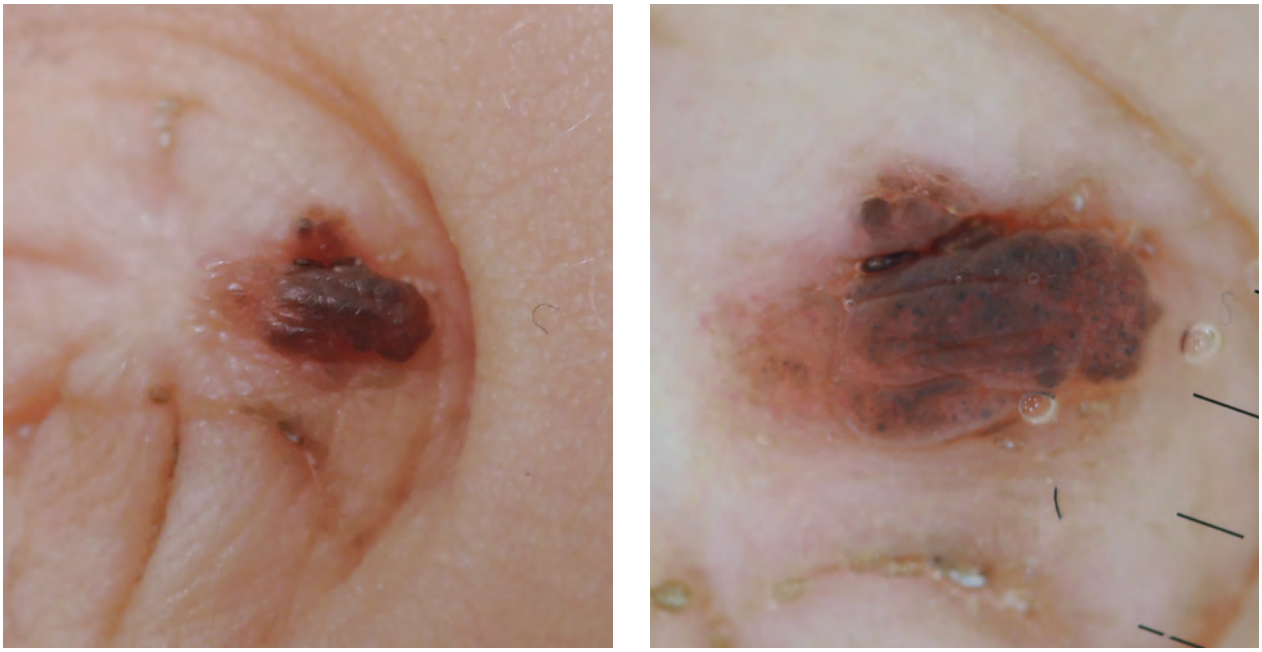


Рис. 65 А, Б. Смешанный невус неправильной формы и с неоднородным окрашиванием в области пупка. При дерматоскопическом осмотре отмечаются гомогенная модель строения, точки серого цвета

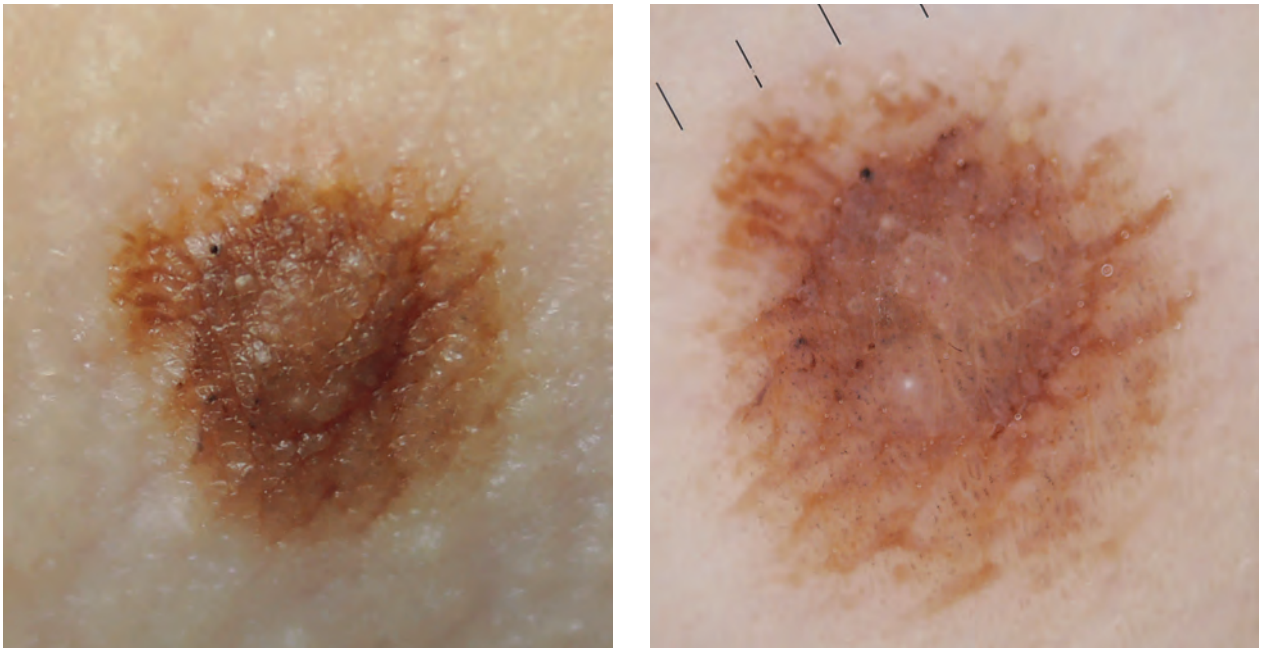


Рис. 66 А, Б. Смешанный невус аксиллярной области. При дерматоскопическом осмотре образование представлено гомогенной моделью строения, отмечаются единичные милиумподобные кисты

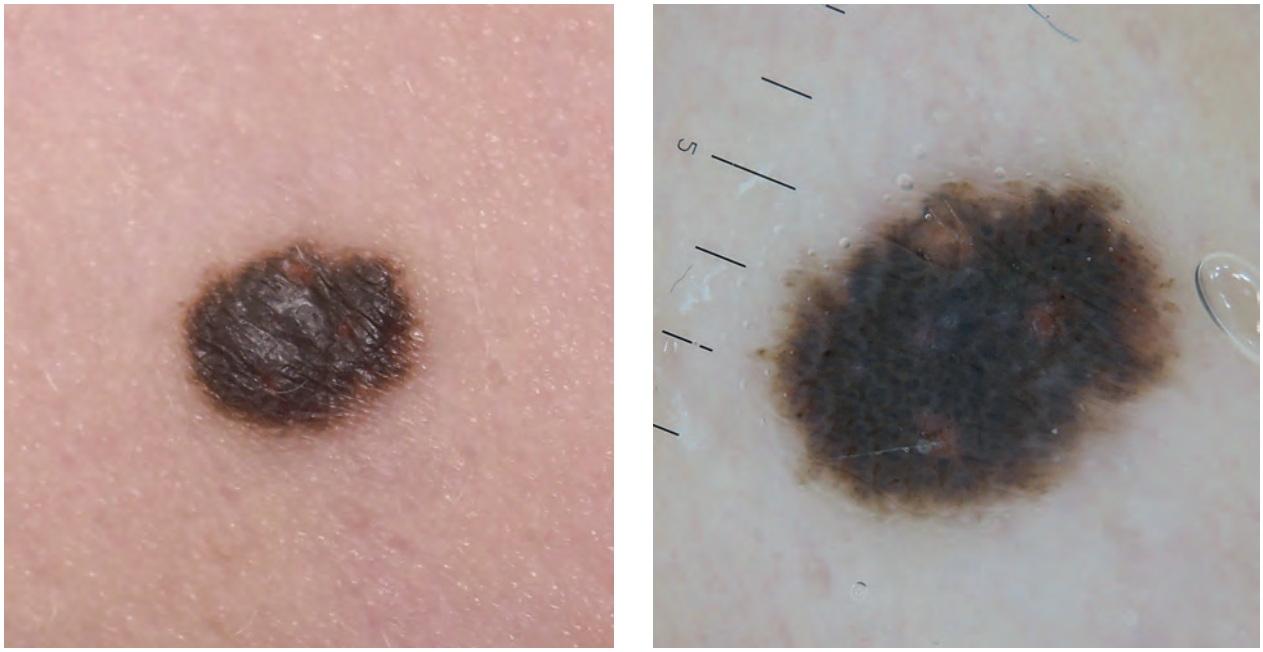


Рис. 67 А, Б. Смешанный невус аксиллярной области. Интенсивно окрашенная папула, симметричная по дерматоскопической картине, с гомогенно-глобулярной моделью строения и диффузным бело-голубым окрашиванием

Гистология

Невусные клетки немного крупнее меланоцитов здоровой кожи, с округлыми или, значительно реже, вытянутыми ядрами, небольшими базофильными ядрышками, со светлой цитоплазмой, в которой может быть большое количество пигмента.

В обычных пограничных невусах невомеланоциты преимущественно сгруппированы в гнезда, которые равномерно расположены на концах эпидермальных выростов; наличие гнезд в надсосочковых участках эпидермиса нехарактерно (рис. 68). Возможна одновременная лентигинозная пролиферация меланоцитов, при этом эпидермальные выросты удлинены равномерно (рис. 69). Общим признаком обычных невусов является симметричный гистологический силуэт, при наличии лентигинозного компонента определяется нечеткость латеральных границ. В случаях, когда невус сильно пигментирован, отмечается трансэпидермальная элиминация пигмента, а также его недержание с накоплением в меланофагах в верхних отделах дермы.

Обычный смешанный невус также является симметричным образованием, четко отграничен от окружающих тканей (рис. 70–71). Эпидермальный компонент невуса в большинстве случаев не выходит за пределы дермального, представленного гнездами небольшого размера или тяжами невомеланоцитов, занимающих утолщенный сосочковый слой. Клетки невуса иногда располагаются линейно между волокнами коллагена. Дермальные гнезда могут иметь геометрические очертания по типу мозаики, части которой разделены узкими пустыми пространствами или тонкими волокнами соединительной ткани.

В гистологической архитектонике обычного смешанного и внутридермального невуса выделяют три разновидности клеток.

Клетки типа А, относительно крупные, располагаются в самых верхних отделах дермы, имеют кубовидную или округлую форму и обильную цитоплазму, содержащую различное количество пигмента (рис. 72).

Клетки типа В значительно меньших размеров по сравнению с клетками типа А, с округлым ядром и скудной цитоплазмой, расположены преимущественно в средних отделах дермы, меланин не содержат, группируются также обычно в виде гнезд или тяжей, напоминают по виду лимфоциты (рис. 73–74). Хроматин в ядре распределен равномерно, ядерная мембрана тонкая, ядрышко точечного размера, обычно хорошо заметно в центре ядра. В ядрах невомеланоцитов типа В могут выявляться псевдовключения (рис. 75).

Клетки типа С имеют веретенообразную форму, располагаются в нижних отделах дермы в виде пучков и тяжей, разделенных тонкими волокнами соединительной ткани, иногда формируют структуры по типу мейснеровых корпускул (рис. 76–78).

Не в каждом невусе обнаруживаются одновременно все три типа клеток. Наиболее часто встречаются клетки типа В. При преобладании клеток типа А говорят об инвертированном невусе типа А (inverted type A nevus) (рис. 79), клеток типа С – о нейротизированном невусе, или невусе с невральной дифференцировкой (рис. 80).

В дермальном компоненте часто отмечается «созревание» клеток невуса снаружи вглубь, проявляющееся изменением формы клеток с округлой или эпителиоидной на вытянутую, резким уменьшением содержания пигмента и расположением клеток в глубоких отделах невуса поодиночке или рядами, разделенными коллагеновыми волокнами (рис. 81). При гнездном внутридермальном росте размеры гнезд также должны уменьшаться с глубиной.

Иногда в обычных приобретенных невусах наблюдаются особо крупные гнезда вариабельно пигментированных меланоцитов как в эпидермисе, так и в дерме (рис. 82–84). Вообще, в поверхностных отделах дермы пигмент в цитоплазме меланоцитов невуса или макрофагов чаще встречается у людей со смуглой либо этнически темной кожей, а также во врожденных невусах поверхностного типа. Клетки в пределах таких гиперпигментированных гнезд не отличаются полиморфизмом и атипией ядер, митозы не обнаруживаются. Гнезда не сдавливают окружающие невусные клетки, воспалительной реакции нет (рис. 85 А, Б). Есть мнение, что особо крупные гнезда более характерны для малых врожденных невусов и чаще встречаются у подростков и лиц молодого возраста.

Гистологические разновидности внутридермальных невусов в основном укладываются в два основных типа: невус Мишера и невус Унны. Невус Мишера имеет полушаровидный силуэт с эндофитным ростом меланоцитов в форме клина, вершина которого нередко достигает глубоких отделов сетчатого слоя. В невусах Мишера чаще преобладают клетки типа В, эпидермис уплощен, эпидермальные выросты сглажены (рис. 86).

Невус Унны имеет папилломатозный силуэт, отличается преимущественно экзофитным ростом и хорошо различимой зональностью распределения разного типа клеток (А, В, С) (рис. 87–88). Дополнительно могут наблюдаться гиперкератоз, неравномерная гиперплазия эпидермиса с лентигинозной пролиферацией меланоцитов, гиперпигментация кератиноцитов базального слоя. Иногда невус образован не гнездами и тяжами клеток, а сплошными

полями невомеланоцитов, которые расходятся в разные стороны по типу веера. Нижняя граница невуса обычно четко очерчена.

В невусах Унны невомеланоциты часто растут довольно глубоко в адвентициальной перифолликулярной соединительной ткани, не прорастая при этом в сетчатый слой дермы. В редких случаях (преимущественно у молодых людей в невусах головы и шеи) значительная часть клеток в дермальном компоненте может иметь баллонообразный фенотип (рис. 89 А–В). По мнению Ph. McKee, баллоноклеточные невусы встречаются гораздо реже баллоноклеточных меланом, поэтому анализ ядер таких клеток и исключение митозов в них имеют первостепенное значение.

На всех стадиях эволюции обычных приобретенных меланоцитарных невусов цитологическая атипия, митозы, некроз и воспалительная лимфоцитарная реакция нехарактерны. Допускаются единичные митозы в эпидермальных гнездах и поверхностных отделах дермы в невусах у детей, в меньшей степени – у взрослых. В дермальном компоненте невуса Мишера у лиц пожилого возраста или на фотоповрежденной коже лица могут встречаться атипичные крупные клетки. Ядра таких клеток темные, с плохо различимым «размазанным» хроматином, с незаметными ядрышками.

Лимфоцитарный инфильтрат может выявляться, например, в растущих невусах, как следствие травмы или раздражения, в результате развития перифолликулита в пределах невуса. Особо выраженное воспаление характерно для невуса Дюпера (Duperrat): в нем воспалительный инфильтрат обычно располагается ниже невуса и возникает в результате разрыва волосяного фолликула или эпидермальной кисты (рис. 90 А, Б). Воспаление в таких случаях может принимать гранулематозный характер с наличием гигантских клеток типа инородных тел. Инфильтраты бывают преимущественно нейтрофильными с формированием микроабсцессов. Наличие значительного числа плазматических клеток в невусах Дюпера считается частым явлением и не рассматривается как тревожный признак (рис. 91 А–Г).

В процессе инволюции длительно существующих невусов, особенно папилломатозных, обнаруживаются различные морфологические изменения: фиброз, ангиоматоз, нейротизация, замещение невусных клеток зрелой жировой тканью (жировая метаплазия) (рис. 92–93). Встречаются гигантские многоядерные невусные клетки, гетерологические элементы (хрящевая и костная ткань), «псевдоваскулярные» кавернозные пространства (рис. 94–97). В случае значительного объема гетерологичной костной ткани говорят об остеоневусе Нанта. Крайне редко могут наблюдаются так называемые аденоидные псевдогландулярные структуры.

По аналогии с «древними» шванномами выделяют так называемые старые невусы или плеоморфные невусы с дегенеративными изменениями. В них наряду с обычными невусными клетками выявляются фокусы с выраженной цитологической атипией ядер меланоцитов (рис. 98). При малом увеличении такие клетки напоминают «клетки-монстры», однако при большом увеличении обычно хорошо видно, что это меланоциты с двумя или более гиперхромными ядрами, частично перекрывающими друг друга. Они, как правило, равномерно распределены по всей площади невуса и не формируют пролиферативных скоплений (рис. 99–100). В атипичных невомеланоцитах другого типа, преимущественно эпителиоидных, могут выявляться несколько ядрышек, множественные внутриядерные псевдовключения.

Сопутствующие дегенеративные изменения стромы разной степени выраженности заключаются в наличии отека, кровоизлияний, телеангиоэктазий, отложении гемосидерина, накоплении муцина, развитии фиброза и/или солнечного эластоза, гиалиновой ангиопатии (гиалиноз сосудистых стенок) или периваскулярного склероза, тромбозе мелких сосудов (рис. 101–102). В строме также может выявляться повышенное число тучных клеток. В невусах данного типа обычно отсутствует пограничный компонент, а эпидермис заметно уплощен. Если в невусе с плоским силуэтом выявляются исключительно редкие поверхностные гнезда в дерме, даже без перечисленных выше признаков, логично рассматривать его как невус в состоянии инволюции (рис. 103).

Невусы особых локализаций

(Акральные зоны; область половых органов; молочная железа и область эмбриональной молочной линии; подмышечная впадина и другие крупные складки; пупочная область; волосистая часть головы; ушная раковина)

Меланоцитарные невусы на коже указанных локализаций гистологически могут проявляться необычными или атипичными признаками, придающими им сходство с диспластическим невусом, меланомой, а также с врожденными невусами поверхностного типа (рис. 104–115). К этим признакам относят асимметричность, неравномерное распределение гнезд разных размеров в пределах образования, цитологическую атипию, фиброплазию в поверхностных отделах дермы, лимфоцитарную воспалительную инфильтрацию. Пограничный компонент смешанных невусов может включать лентигинозную пролиферацию меланоцитов, педжетоидный рост, располо-

жение гнезд в латеральных отделах эпидермальных выростов и в эпителии волосяных фолликулов. Считается, что клеточная атипия с наличием эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой наиболее выражена в невусах молочной железы, а крупные плеоморфные гнезда с разобщенными и свободно «плавающими» в них гиперпигментированными меланоцитами – в генитальных невусах. В акральных и генитальных невусах допустимы слабо выраженный педжетоидный рост и 1–2 митоза в дерме, что не имеет большого клинического значения.

Дополнительные исследования

При иммуноморфологическом исследовании в большинстве клеток обычного приобретенного невуса выявляется положительная реакция с ИГХ маркерами S-100 и Melan A как в эпидермальном, так и в дермальном компоненте. Маркер HMB45 окрашивает невусные клетки в эпидермисе и единичные поверхностные клетки дермального компонента (клетки типа А), что отражает процесс «созревания» клеток в нижних отделах, так как клетки типа С не экспрессируют антиген gp100. В ядрах невомеланоцитов обычных приобретенных невусов сохранена экспрессия белка p16 и гена *BAP1*. В большинстве обычных приобретенных невусов, включая невусы особых локализаций, имеют место активирующие мутации онкогена *BRAF* (преимущественно *BRAF* p.V600E), реже мутации онкогена *NRAS*.

Описаны невусы Мишера и Унны, в которых выявляется значительное число митозов с помощью ИГХ маркера фосфогистона H3 (PHH3). При этом экспрессия маркера пролиферации Ki-67 может быть минимальной. Значимость этого явления неизвестна, цитологические и структурные аномалии в невусах с высоким митотическим индексом обычно не выявляются. В таких случаях для проведения дифференциальной диагностики с меланомой рекомендуется FISH-исследование. Чтобы отличить невусы с крупными внутриэпидермальными гнездами от «преимущественно гнездного» типа злокачественной меланомы, может потребоваться амплификация всего генома или сравнительная геномная гибридизация.

Дифференциальный диагноз

Лентигинозные невусы, в первую очередь смешанные, необходимо дифференцировать от диспластических. Дифференциальную диагностику пограничного лентигинозного невуса проводят также с обычным лентиго. При наличии умеренной или выраженной цитологической атипии более чем в нескольких меланоцитах и явлений солнечного эластоза следует думать об атипичном лентигинозном невусе пожилых или о злокачественном лентиго, но не о диспластическом невусе – в этих невусах нет признаков хронического фотоповреждения, а также об относительно недавно описанной лентигинозной меланоме. Некоторые авторы считают, что атипичный лентигинозный невус пожилых и лентигинозная меланома *in situ* являются синонимами. С практической точки зрения при отсутствии солнечного эластоза и наличии неравномерно распределенной высокой клеточности образования в комбинации с педжетоидным ростом следует думать о ранней меланоме (ВОЗ, 2018).

Особую трудность для дифференциальной диагностики с меланомой представляют невусы особых локализаций. В них обычно не наблюдается повышенной митотической активности и некроза отдельных меланоцитов, прослеживается созревание клеток снаружи вглубь. В меланомах более выражен педжетоидный рост, выше степень цитологической атипии, как правило, значительно выражен ответ организма в виде воспалительной реакции. Генитальные невусы чаще встречаются у женщин, при этом возраст может иметь решающее значение в постановке диагноза. Важно учитывать, что меланома данной локализации практически не встречается у молодых (до 30 лет), а у пожилых носит лентигинозный характер. Преобладание лентигинозного пограничного компонента в акральных меланоцитарных образованиях у пожилых людей или наличие воспалительной реакции в строме нехарактерны для акральных невусов и должны настораживать в отношении меланомы.

Невоидная, в том числе полиповидная, меланома может симулировать обычный приобретенный внутридермальный невус. Реакция стромы на рост опухоли входит в число значимых дифференциально-диагностических признаков. В невусе коллагеновые волокна отделяют внутридермальные гнезда и отдельные меланоциты друг от друга, причем клетки в гнездах также не прилегают друг к другу. Крупные, асимметричные пласты клеток без перемежающих волокон коллагена, по мнению многих авторов, не могут быть признаком внутридермального компонента обычного приобретенного невуса ни при каких обстоятельствах. Тесные скопления клеток с беспорядочным перекрыванием ядер являются признаком меланомы. Очень крупные или сливающиеся гнезда меланоцитов в дерме также всегда подозрительны в отношении меланомы, особенно если размеры гнезд в глубине новообразования превосходят размеры вышележащих гнезд.

Нейротизированный внутридермальный невус дифференцируют с опухолями невронального происхождения, в первую очередь с нейрофибромой.

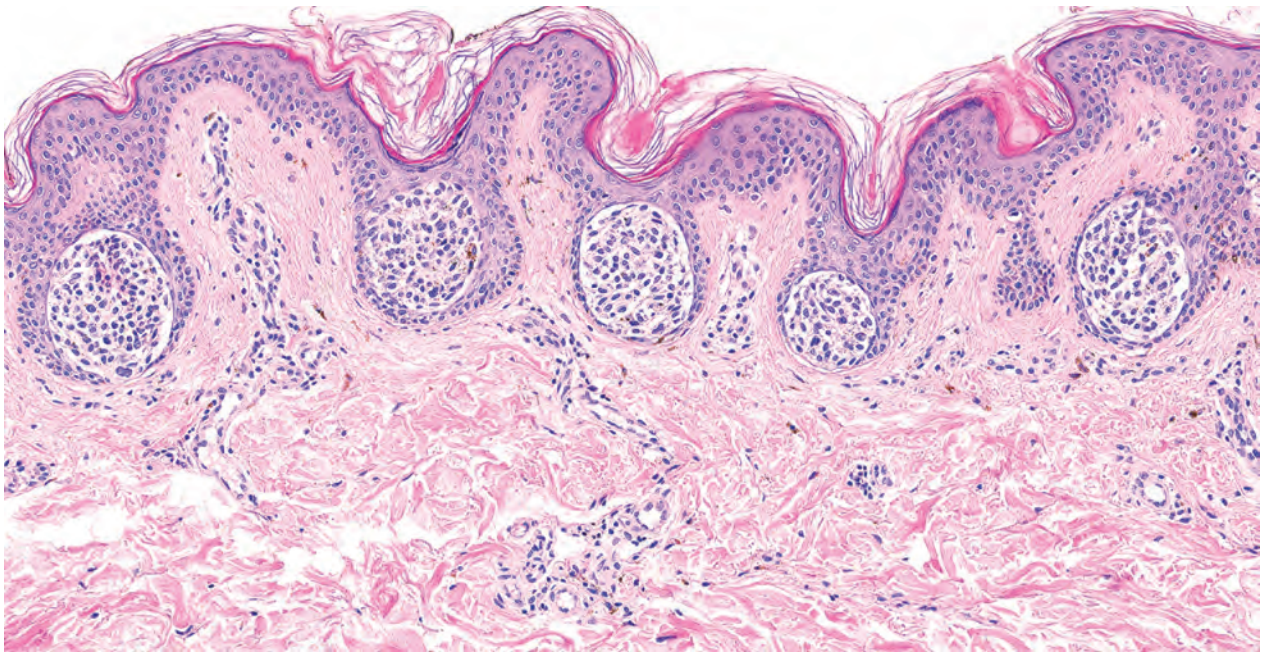


Рис. 68. Пограничный меланоцитарный невус. Эпидермальные выросты равномерно удлинены, с округлыми гнездами невусных клеток на концах

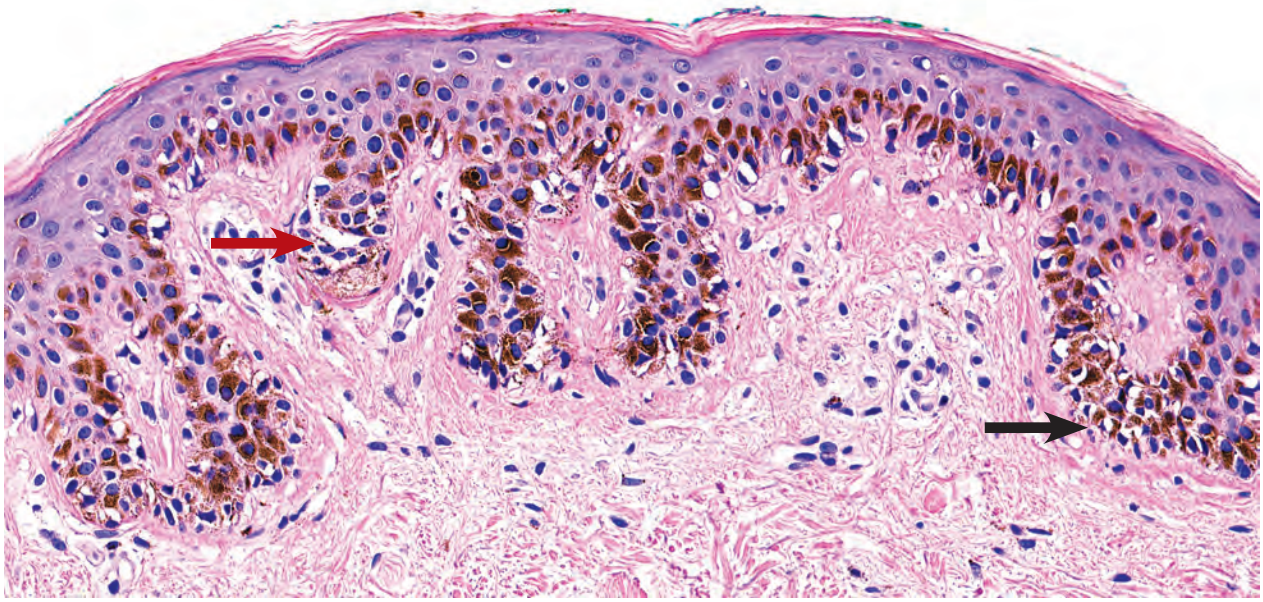


Рис. 69. Лентигинозный пограничный невус. Лентигинозная пролиферация меланоцитов; выраженное отложение пигмента, на фоне которого трудно различимо единичное, но хорошо сформированное гнездо невусных клеток на конце одного из выростов (*стрелка*). Слияние отдельных выростов между собой (*стрелка*)

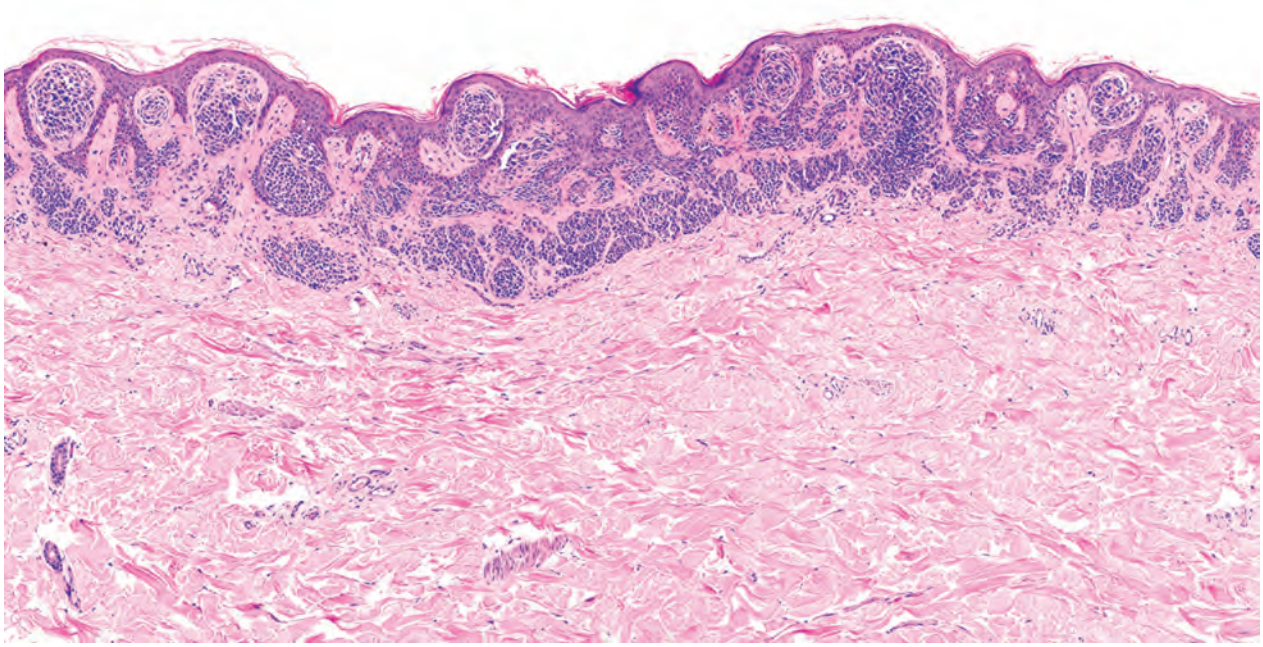


Рис. 70. Смешанный меланоцитарный невус. Образование относительно симметричное, четко отграничено по краям, эпидермальный компонент не выходит за пределы дермального

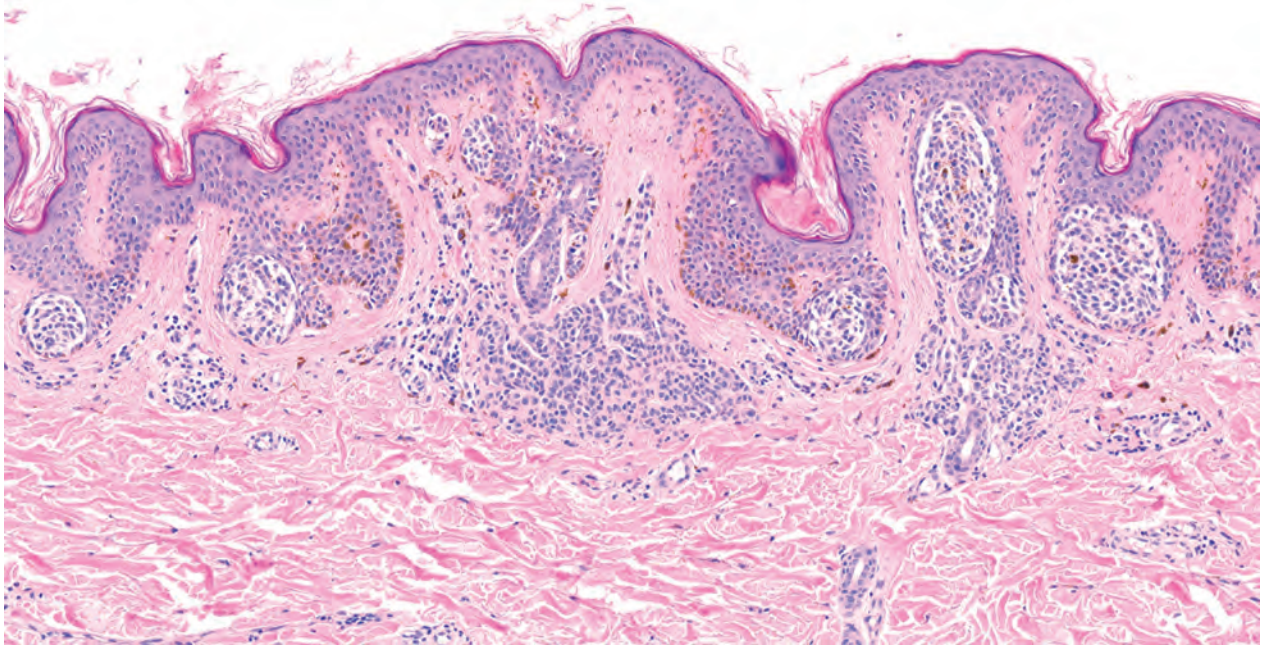


Рис. 71. Смешанный меланоцитарный невус. Эпидермальные гнезда равномерно расположены на концах удлиненных выростов. Дермальный компонент в данном случае поверхностный, скудный

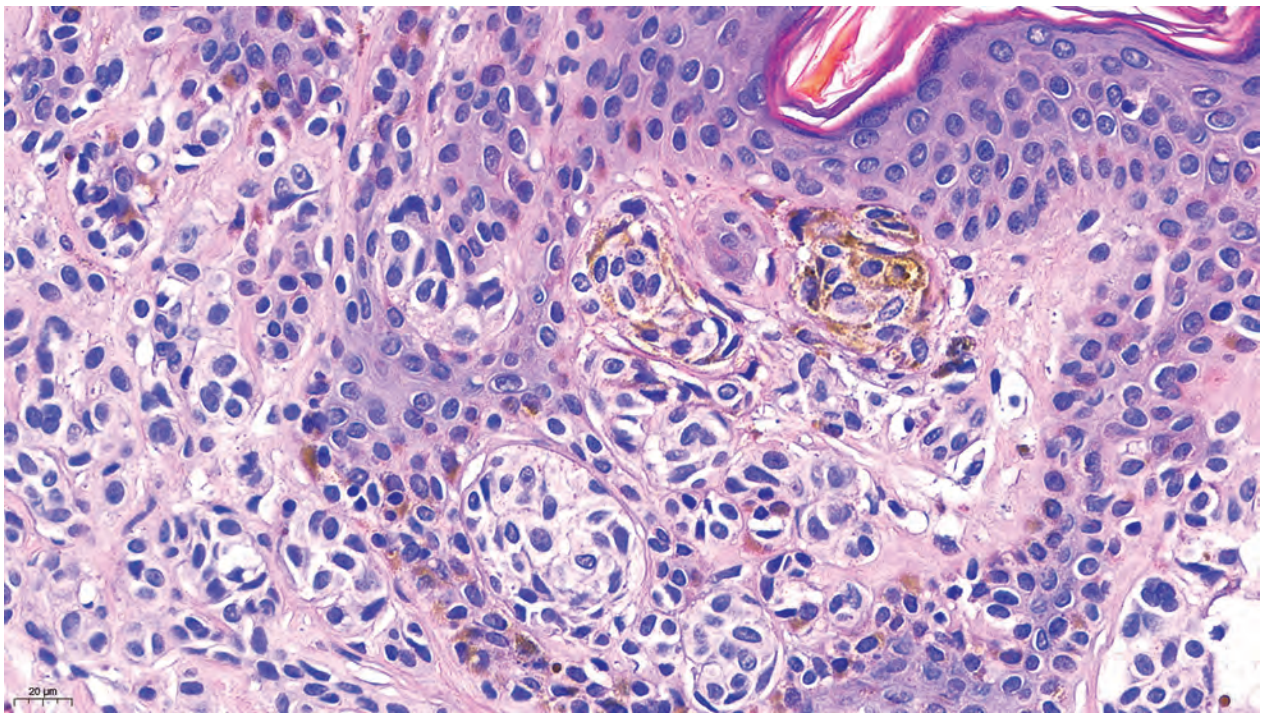


Рис. 72. Невомеланоциты типа А довольно крупных размеров, имеют обильную цитоплазму, в которой содержится пигмент в более поверхностно расположенных клетках

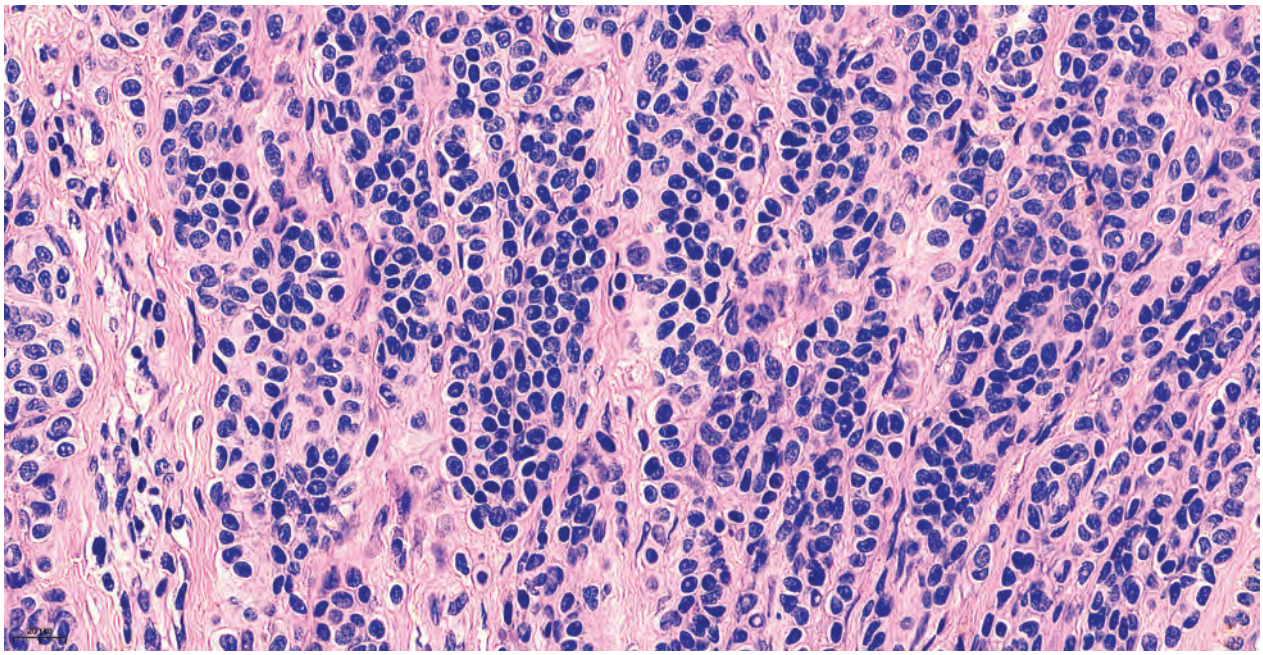


Рис. 73. Невомеланоциты типа В отличаются небольшими размерами, округлым ядром и скудной цитоплазмой, меланин не содержат, напоминают по виду лимфоциты

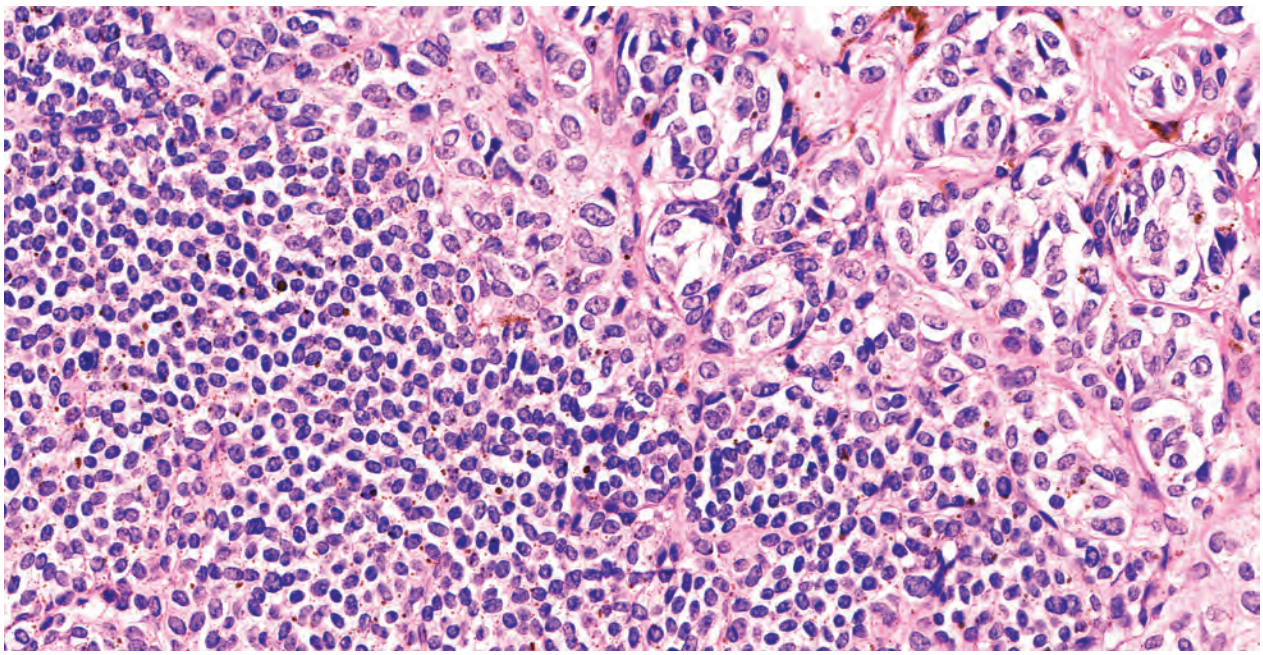


Рис. 74. На снимке наглядно представлена разница в морфологии невусных клеток типа А (вверху справа) и типа В (внизу слева)

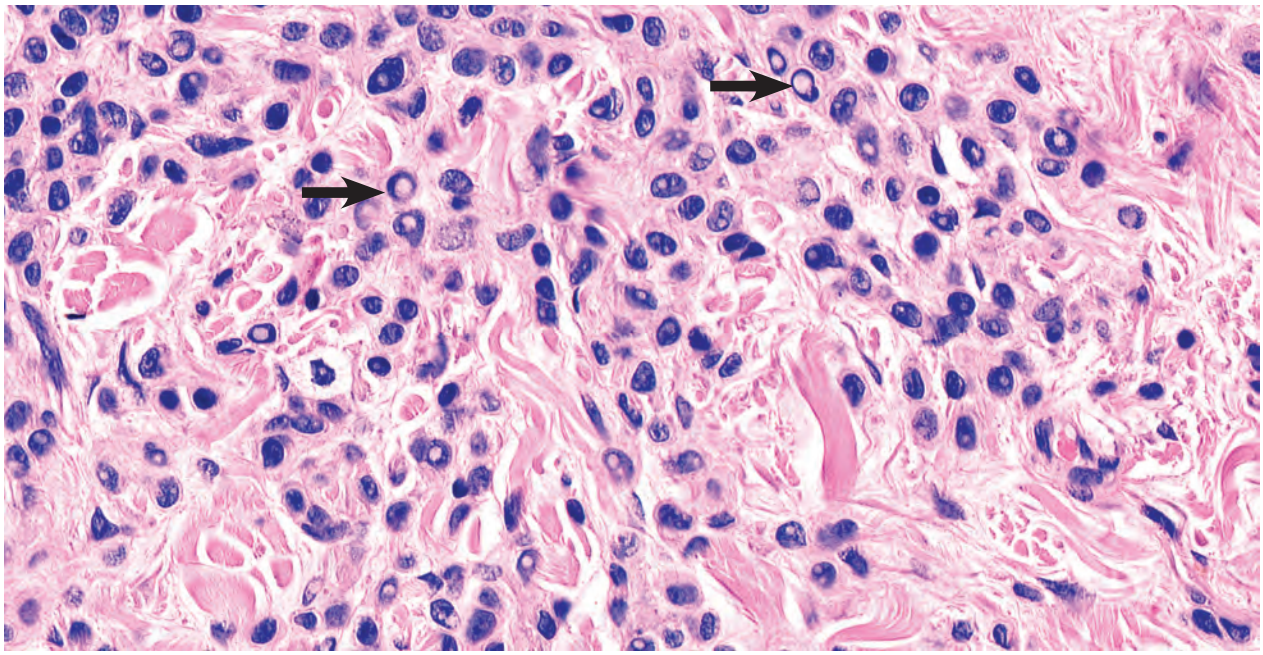


Рис. 75. Клетки типа В с внутриядерными псевдовключениями. Ядерные псевдовключения часто встречаются в разных типах невусов (особенно в плексиформном веретеноклеточном, клеточном голубом, невусе Спитц), а также в меланоме. Их наличие, даже в большом количестве (*стрелки*), не имеет дифференциально-диагностического значения

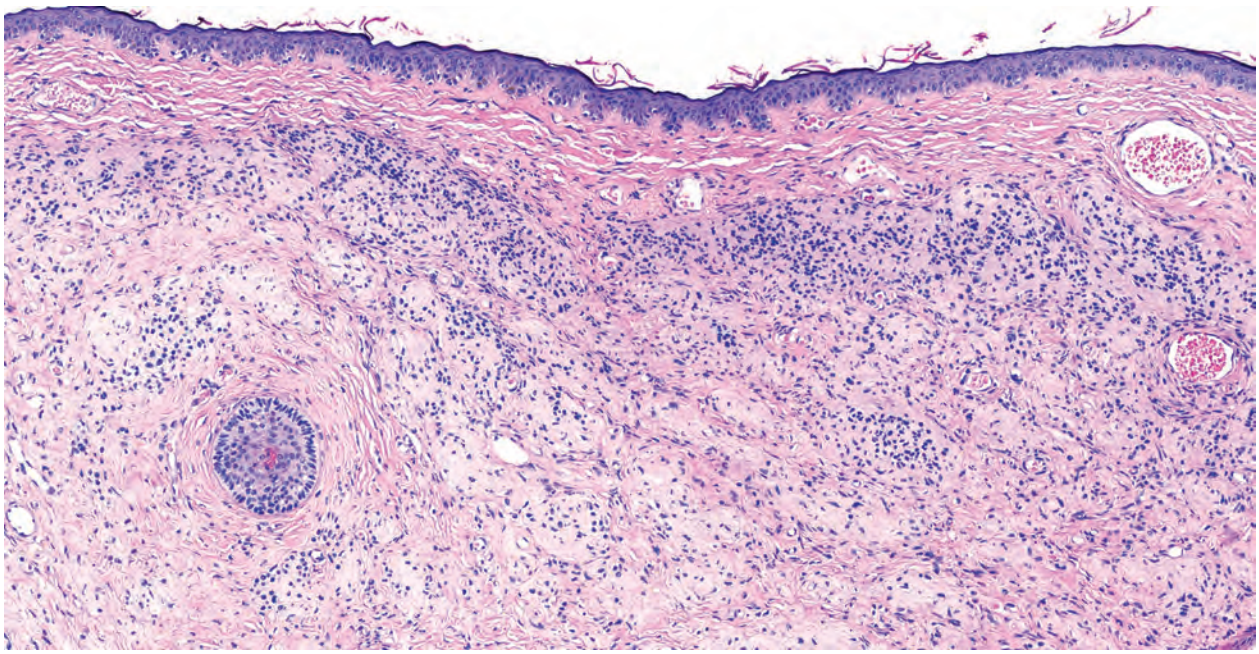


Рис. 76 А. Данный внутридермальный невус представлен преимущественным ростом невусных клеток типа С с признаками нейротизации

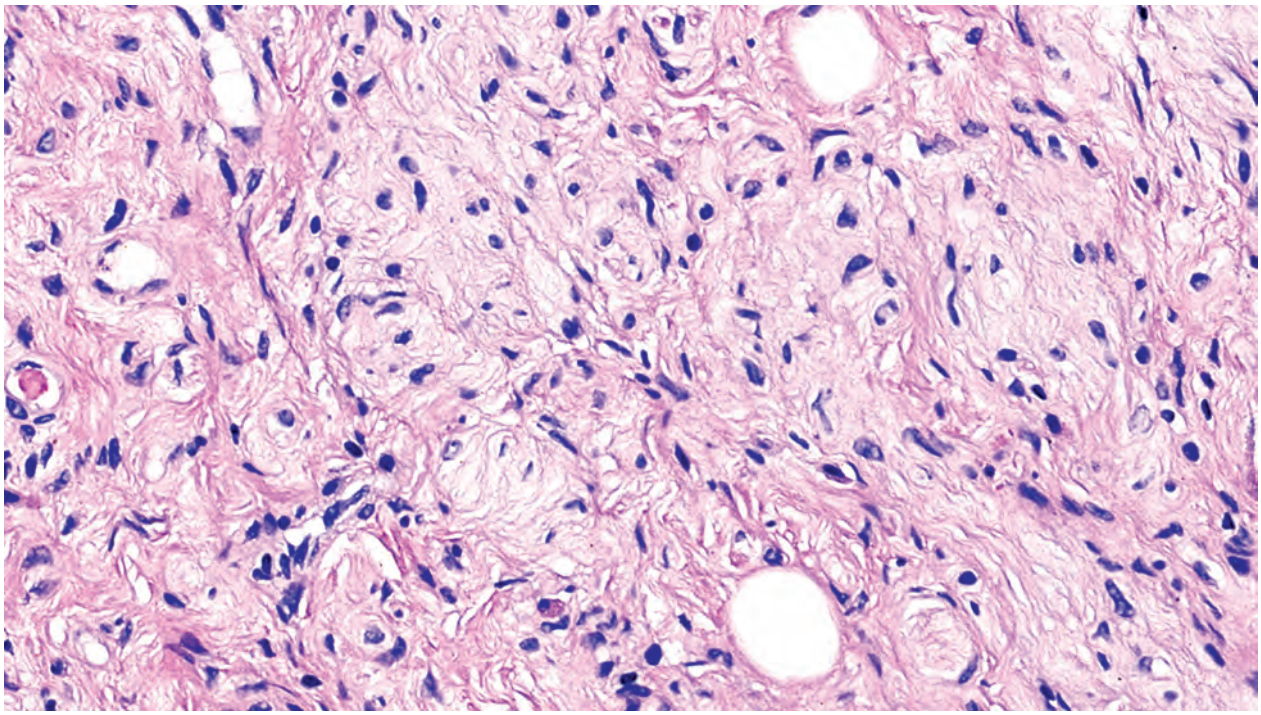


Рис. 76 Б. Признаки нейротизации невусных клеток типа С. Ядра меланоцитов вытянутые, местами волнистые, что делает их похожими на шванновские клетки

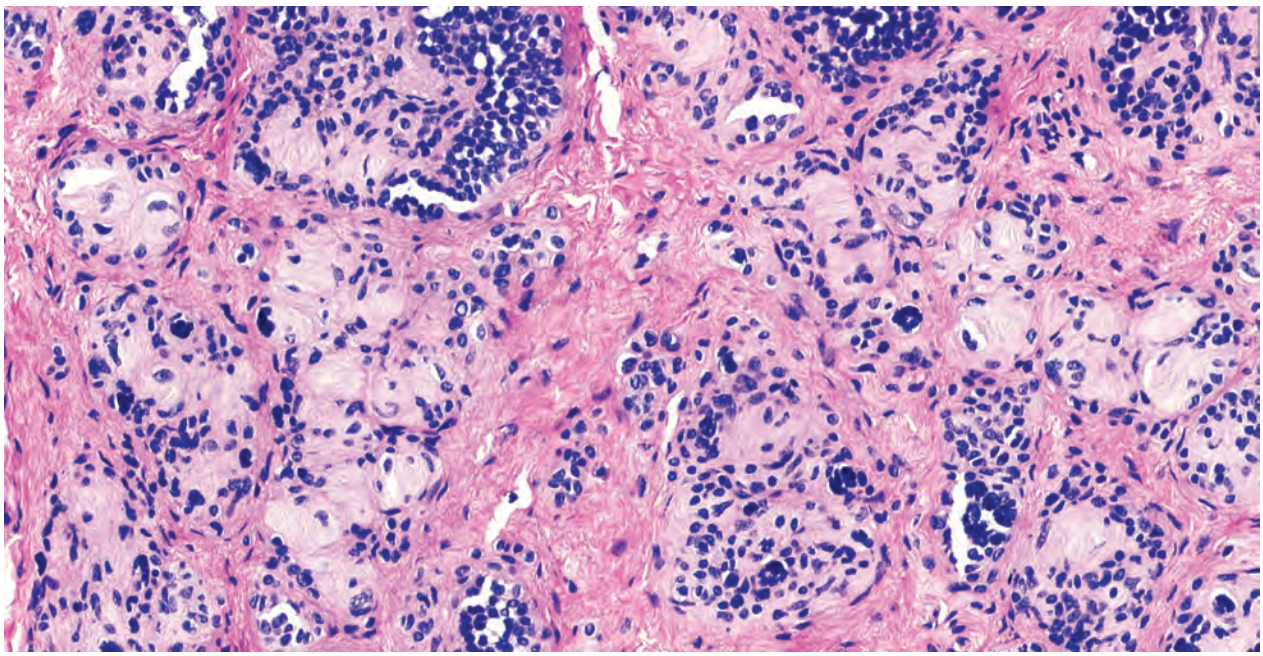


Рис. 77. Зона роста невусных клеток типа B плавно переходит в зону нейротизированных клеток типа C, формирующих структуры, напоминающие мейснеровы корпускулы

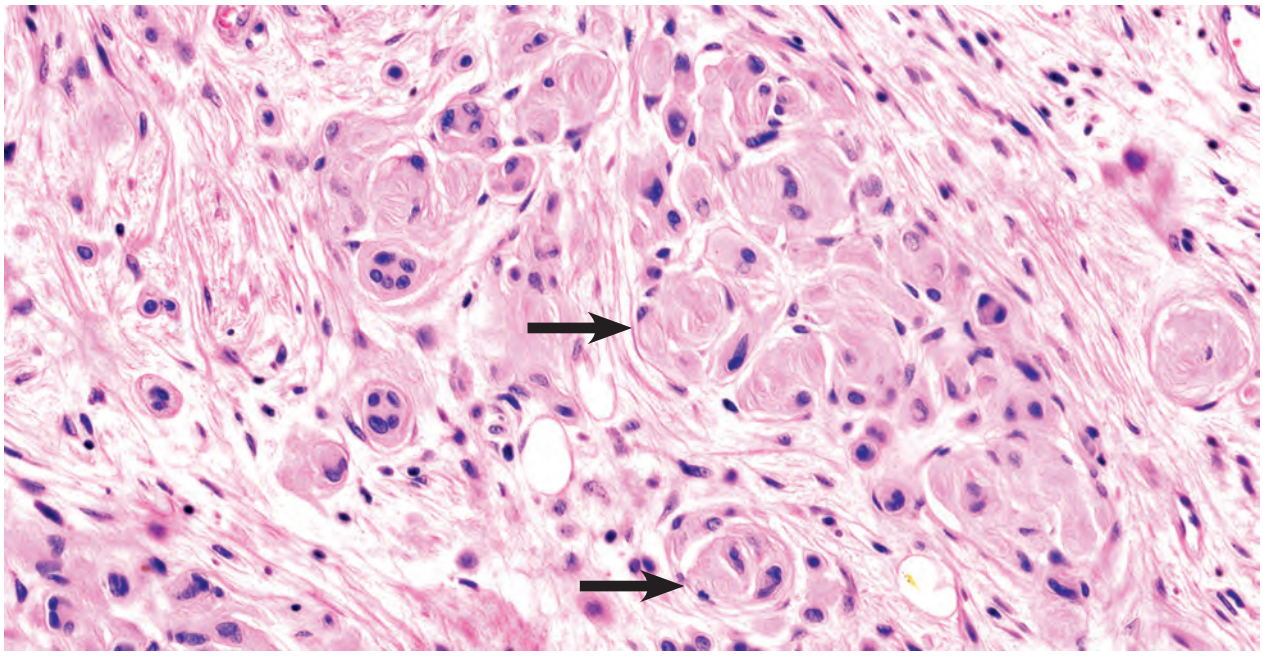


Рис. 78. Структуры, напоминающие мейснеровы корпускулы, в нейротизированном невусе (*стрелки*)

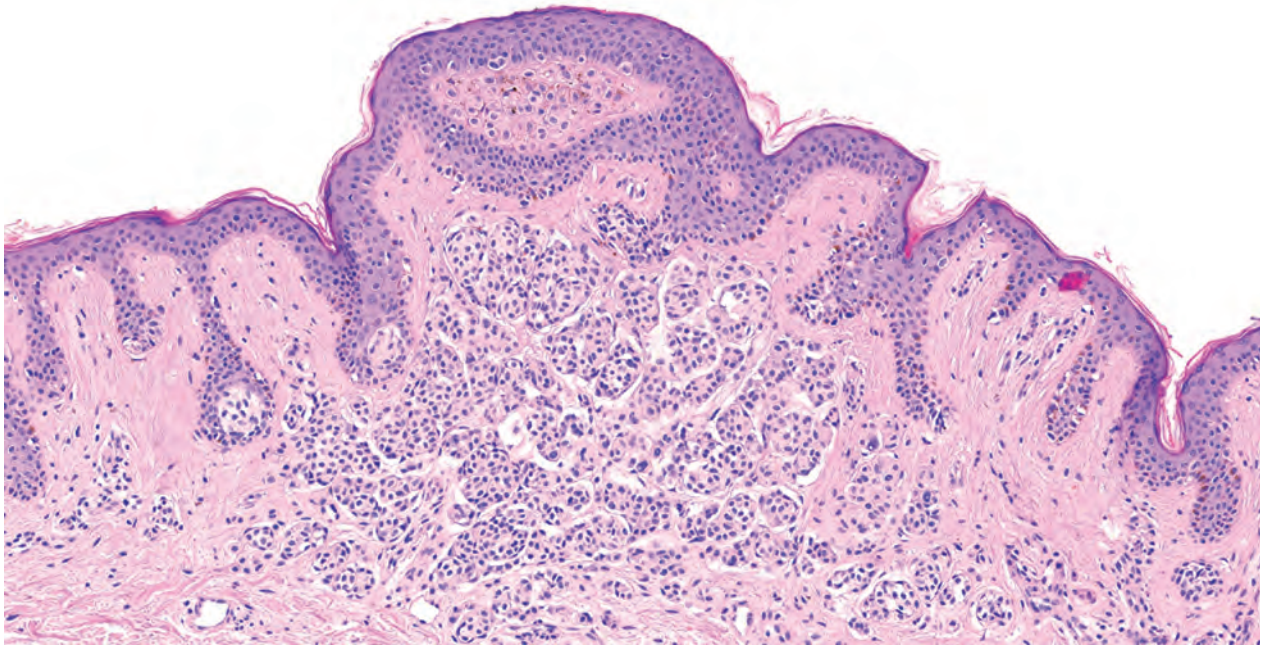


Рис. 79. Внутридермальный компонент невуса представлен преимущественным ростом невусных клеток типа А (инвертированный невус)

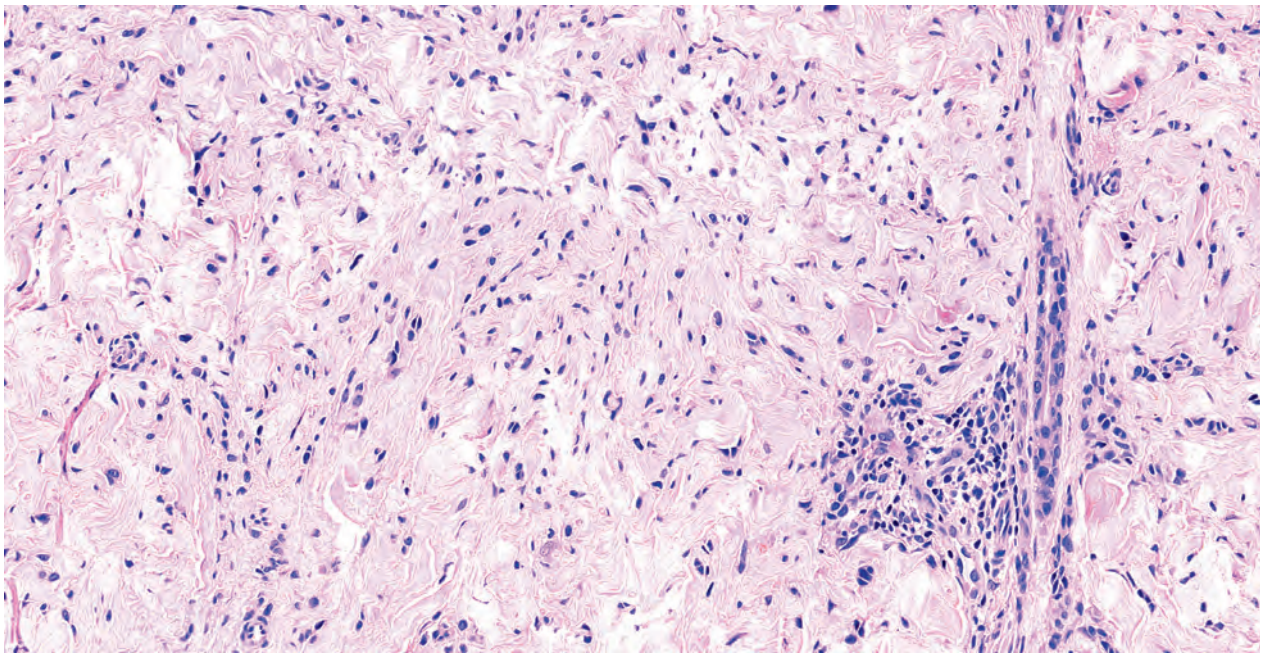


Рис. 80. Нейротизированный невус может напоминать доброкачественные опухоли неврального происхождения

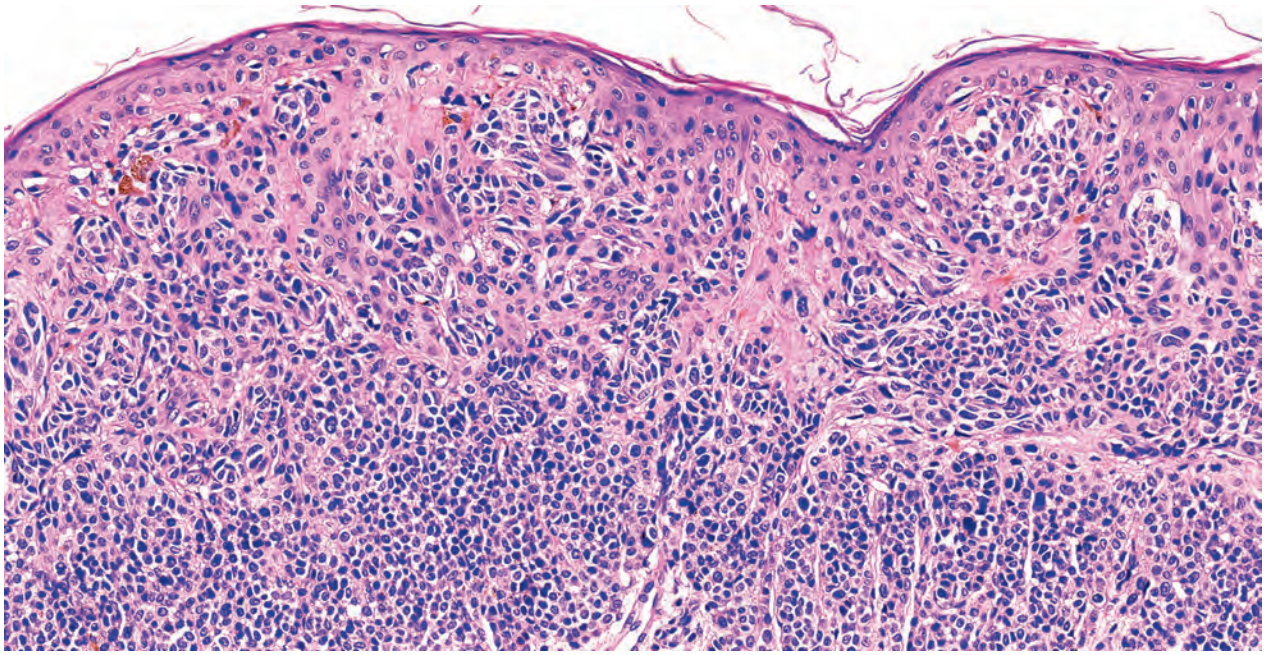


Рис. 81. Четко видно созревание невуса: изменение фенотипа меланоцитов и значительное уменьшение их размера. В данном поле зрения среди клеток невуса определяются тангенциальные срезы эпидермальных выростов

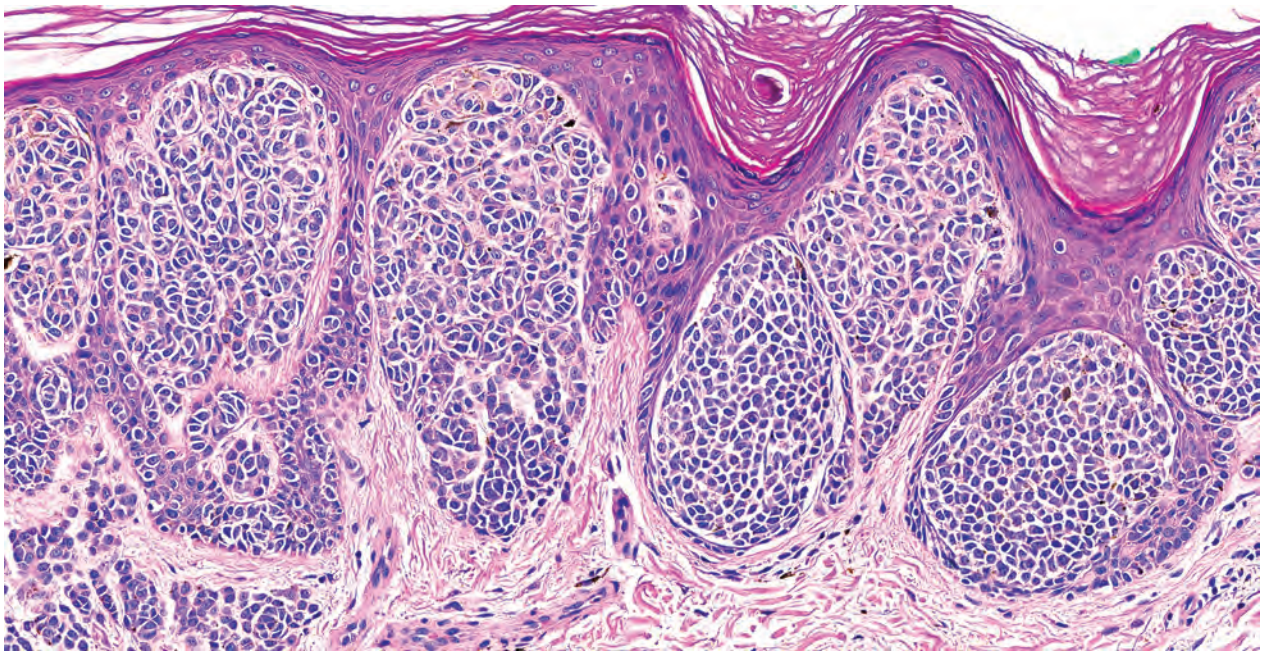


Рис. 82. Смешанный меланоцитарный невус. Эпидермальные гнезда и часть дермальных имеют необычно крупные размеры

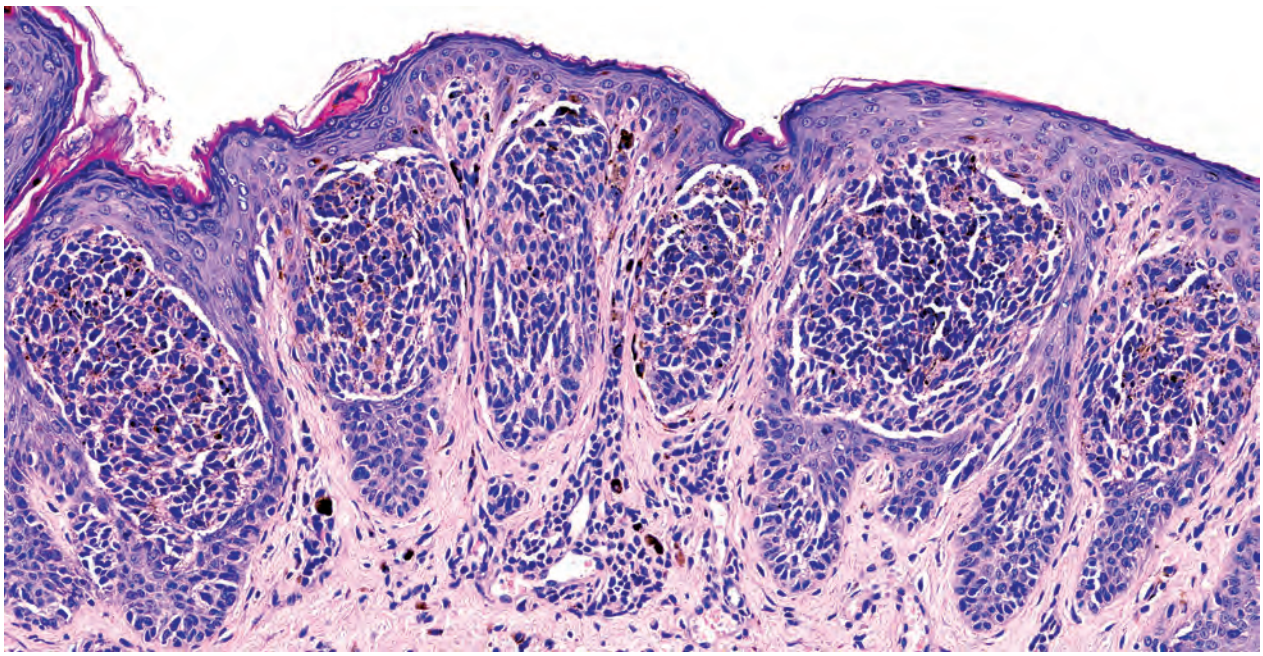


Рис. 83. Смешанный меланоцитарный невус. Крупные эпидермальные гнезда из меланоцитов с пигментированной цитоплазмой

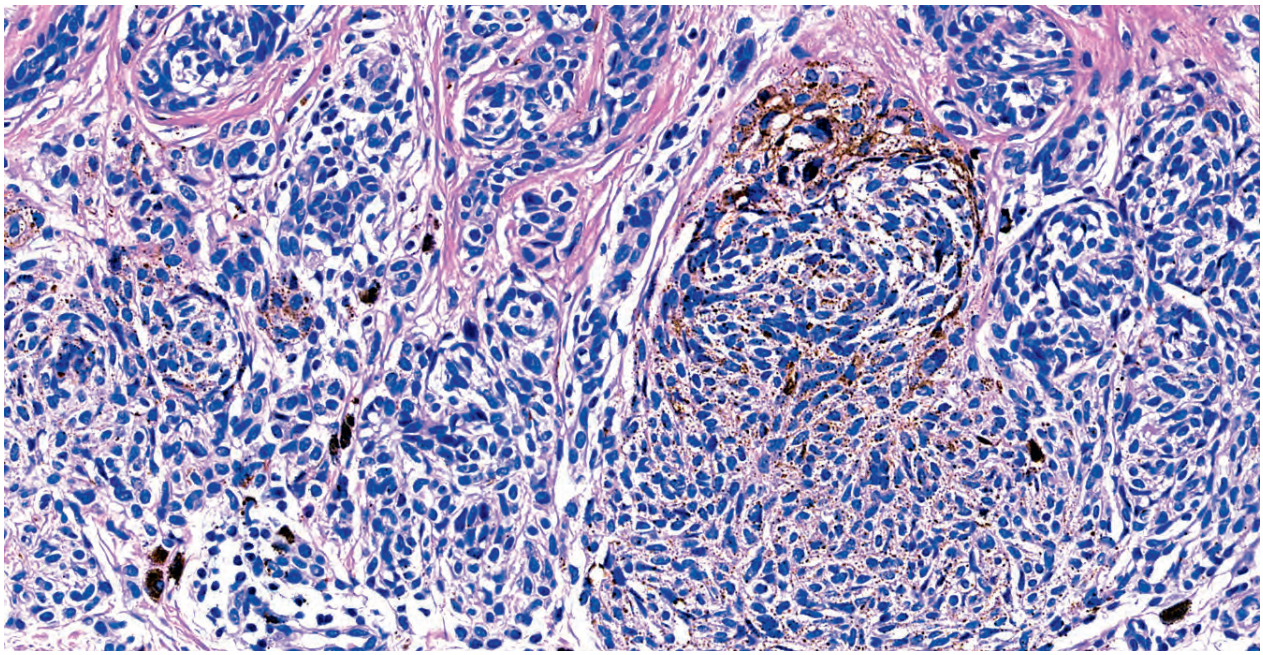


Рис. 84. Смешанный меланоцитарный невус. Часть дермальных гнезд из пигментированных меланоцитов имеет крупные размеры

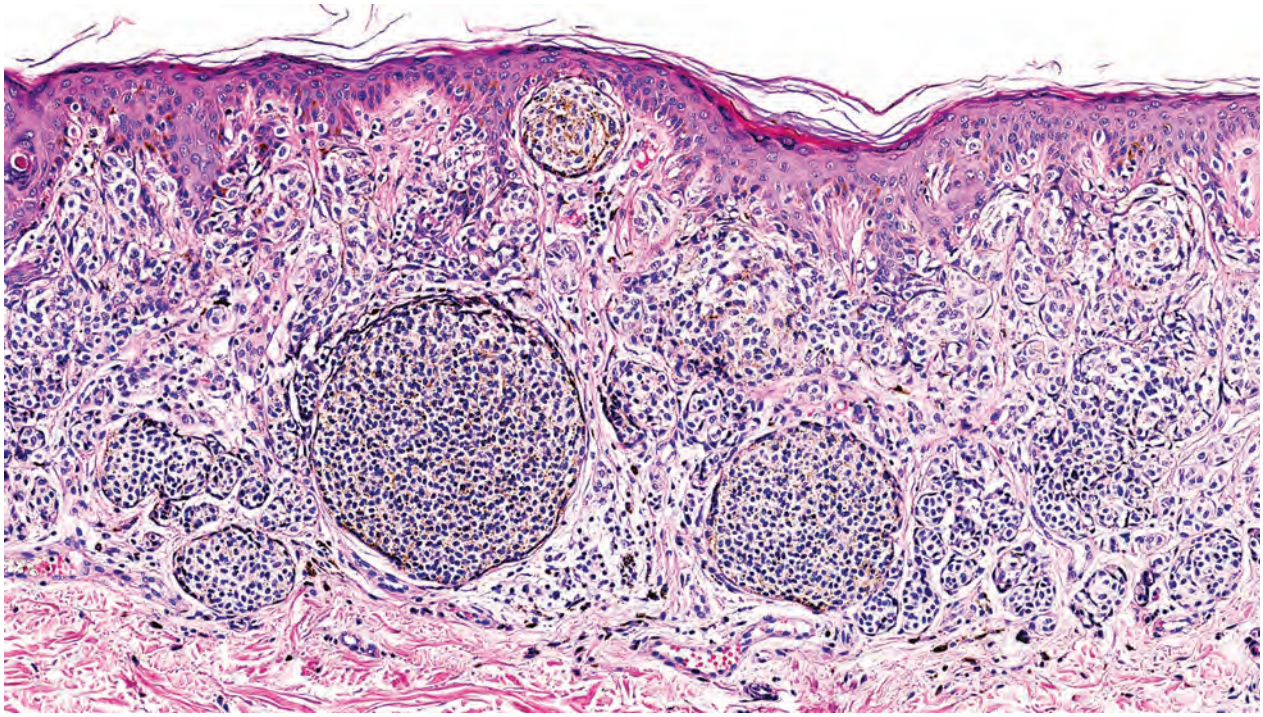


Рис. 85 А. Смешанный меланоцитарный невус. Часть наиболее глубоких гнезд в дерме имеет крупные размеры, напоминая микроскопические пролиферативные узлы во врожденных невусах. На остальных участках хорошо заметно созревание невуса с уменьшением размеров гнезд

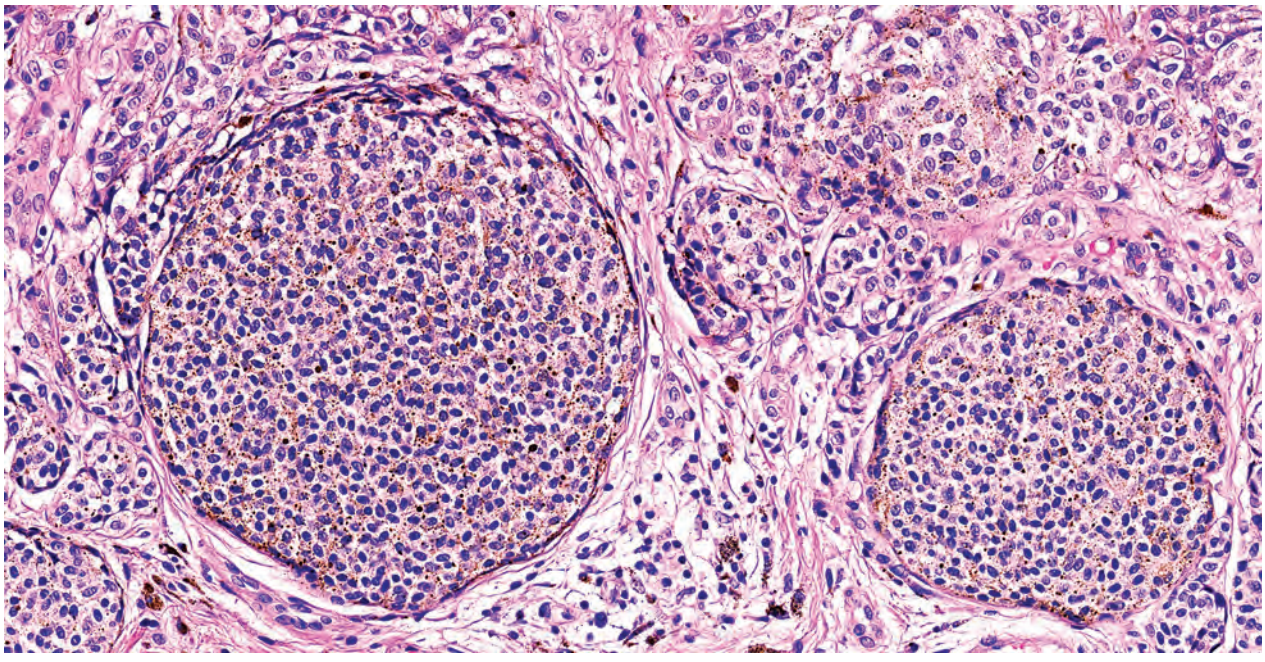


Рис. 85 Б. При большем увеличении видно, что меланоциты в крупных гнездах мономорфные, существенно не отличаются от невусных клеток в окружающих мелких гнездах, за исключением более интенсивно пигментированной цитоплазмы. Сдавления окружающих тканей не отмечается

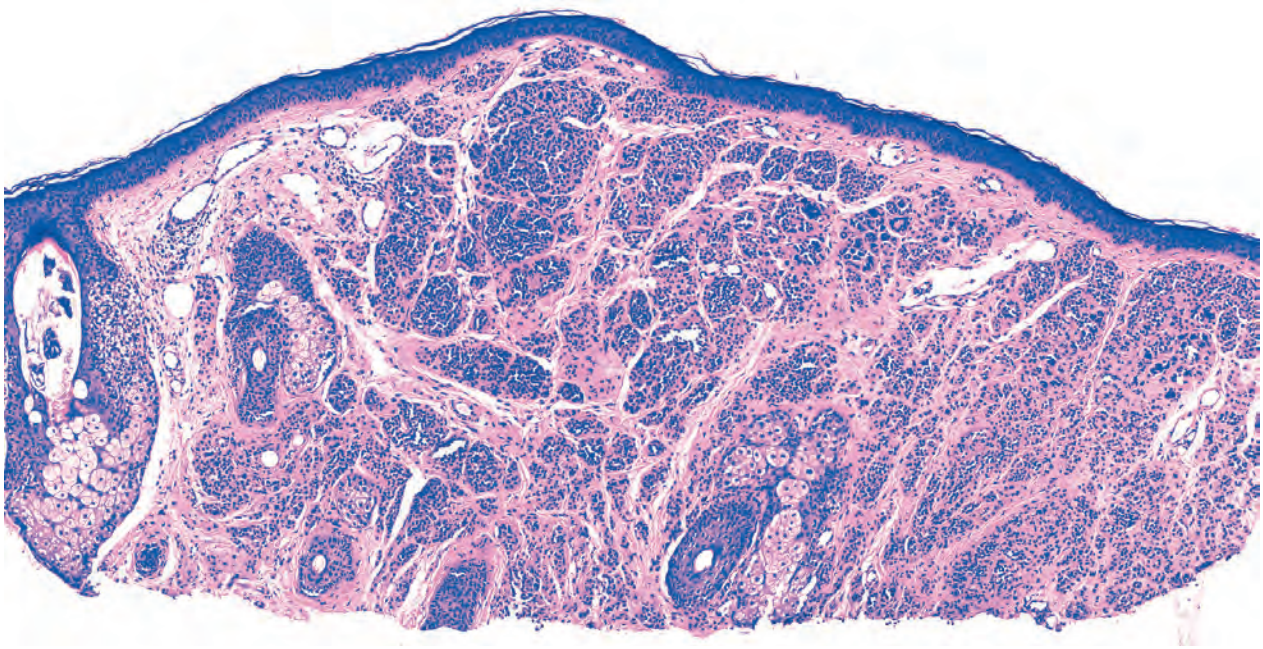


Рис. 86. Невус Мишера с эндофитным ростом меланоцитов. Эпидермис уплощен, эпидермальные выросты сглажены

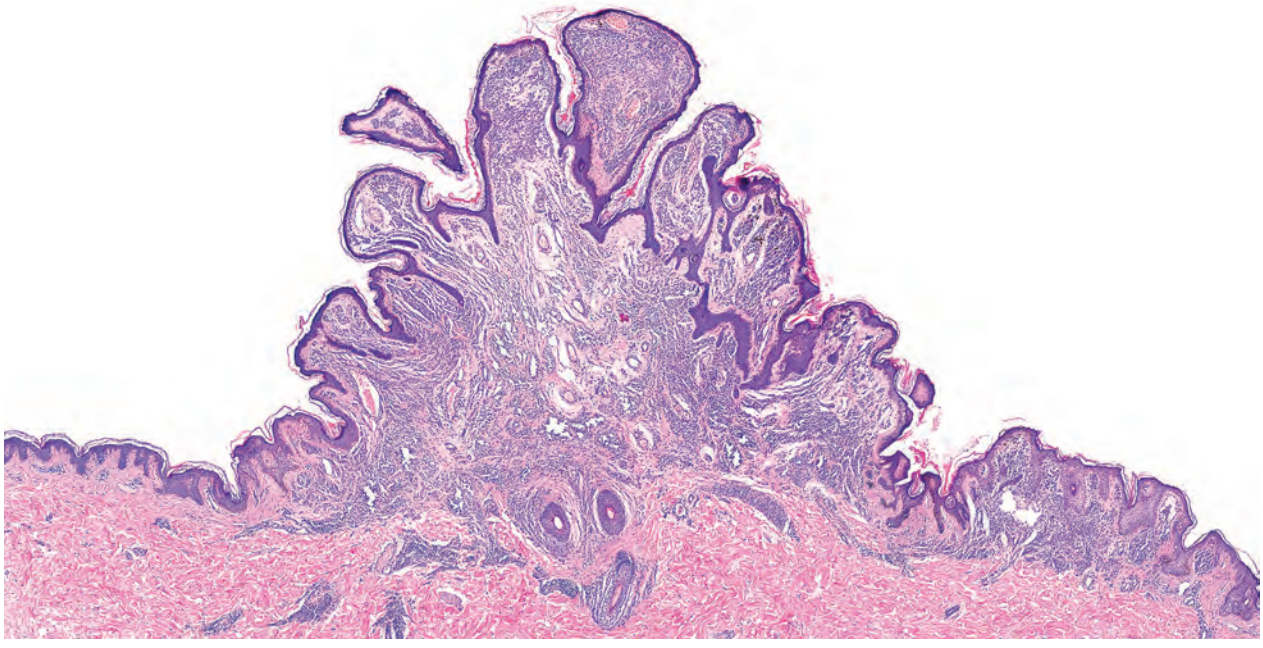


Рис. 87. Невус Унны имеет характерный папилломатозный силуэт и преимущественно экзофитный характер роста невусных клеток

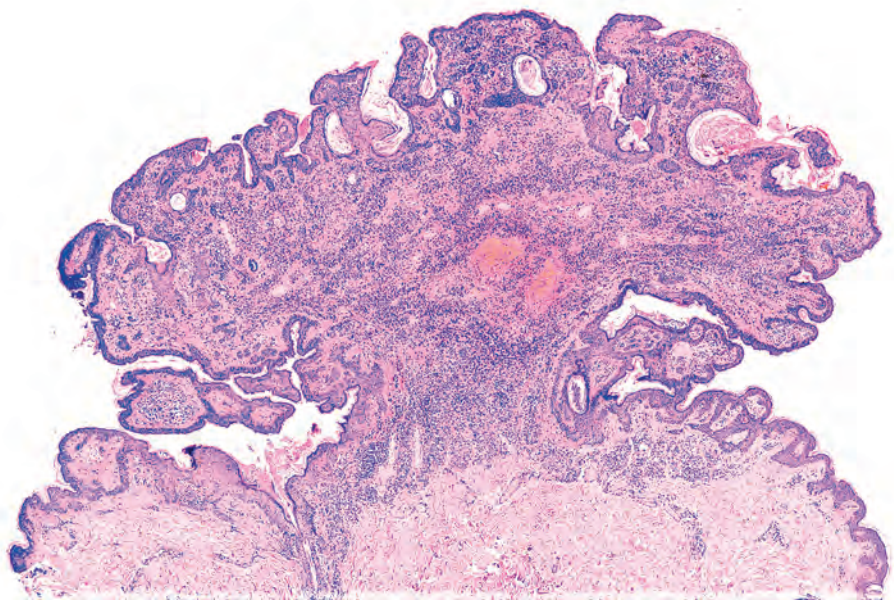


Рис. 88. Травмированный невус Унны с фокусом кровоизлияния в толще. Часть невусных клеток, растущих по ходу придатков кожи, определяется в дерме ниже уровня поверхности кожи

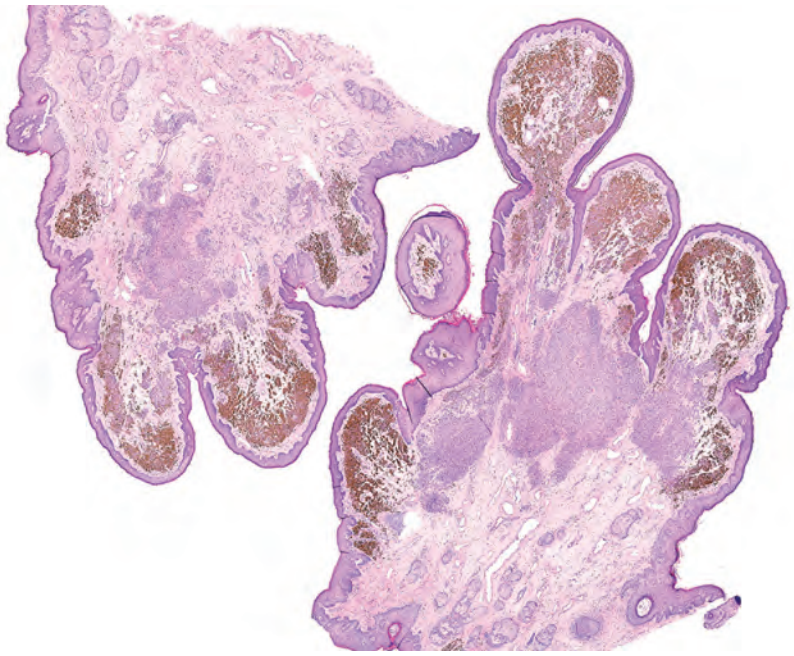


Рис. 89 А. Невус Унны с необычным силуэтом и значительным накоплением пигмента в верхних отделах

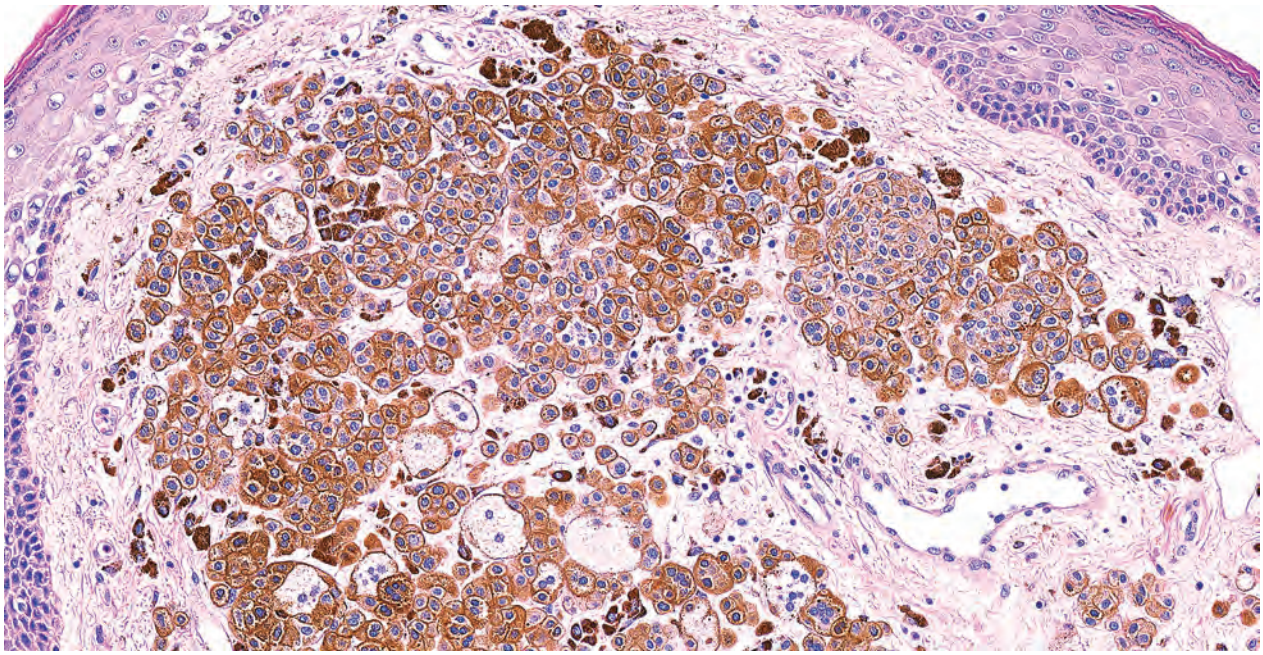


Рис. 89 Б. Фрагмент папилломатозного невуса Унны с выраженным накоплением пигмента

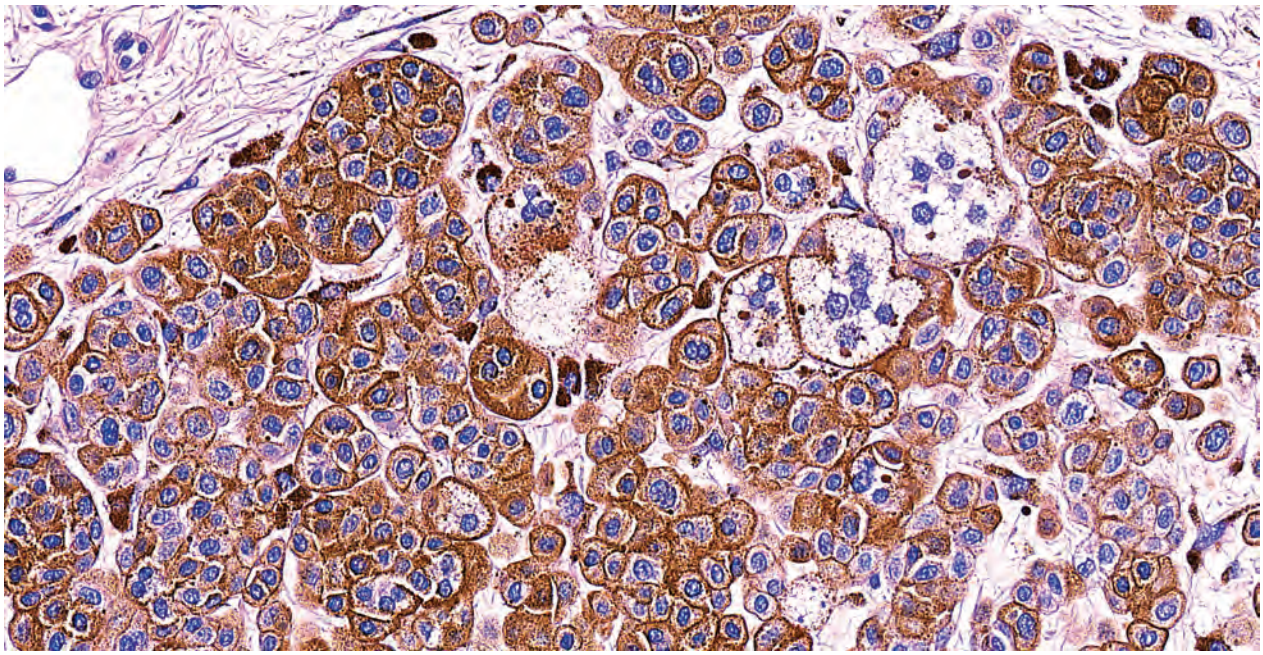


Рис. 89 В. Баллонные клетки, в том числе многоядерные, среди невомеланоцитов типа А с сильно пигментированной цитоплазмой

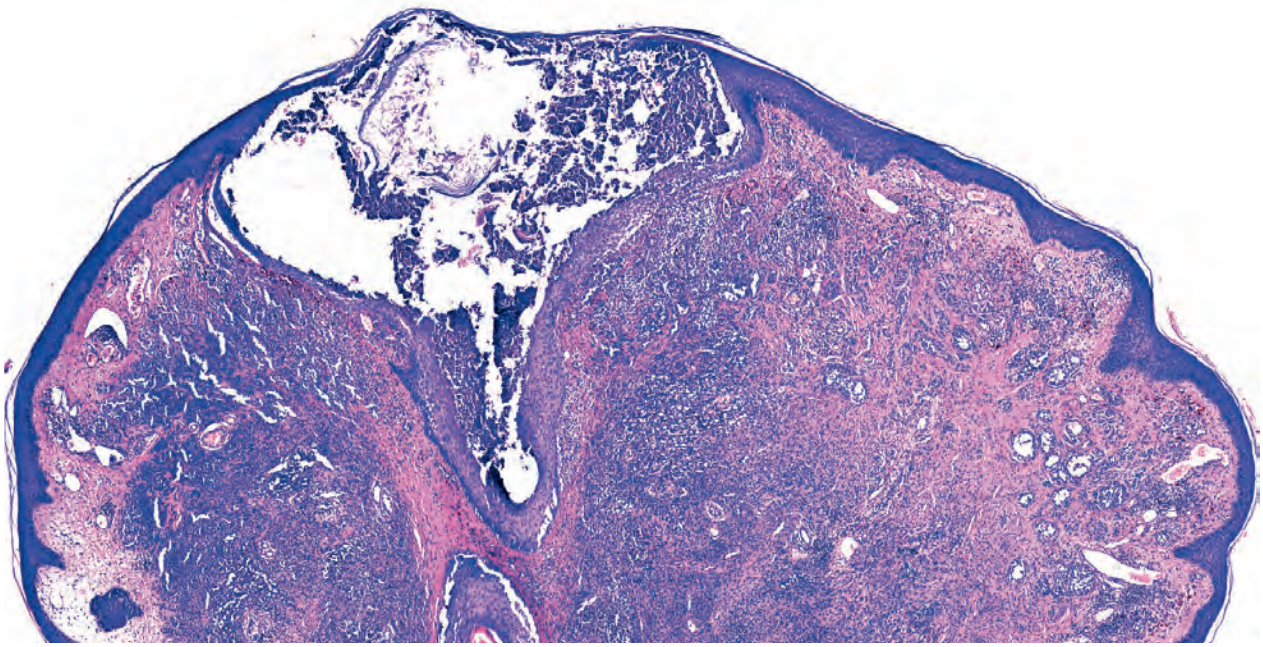


Рис. 90 А. Невус Дюпера. В пределах невуса – кистозно расширенный волосяной фолликул с острым гнойным воспалением

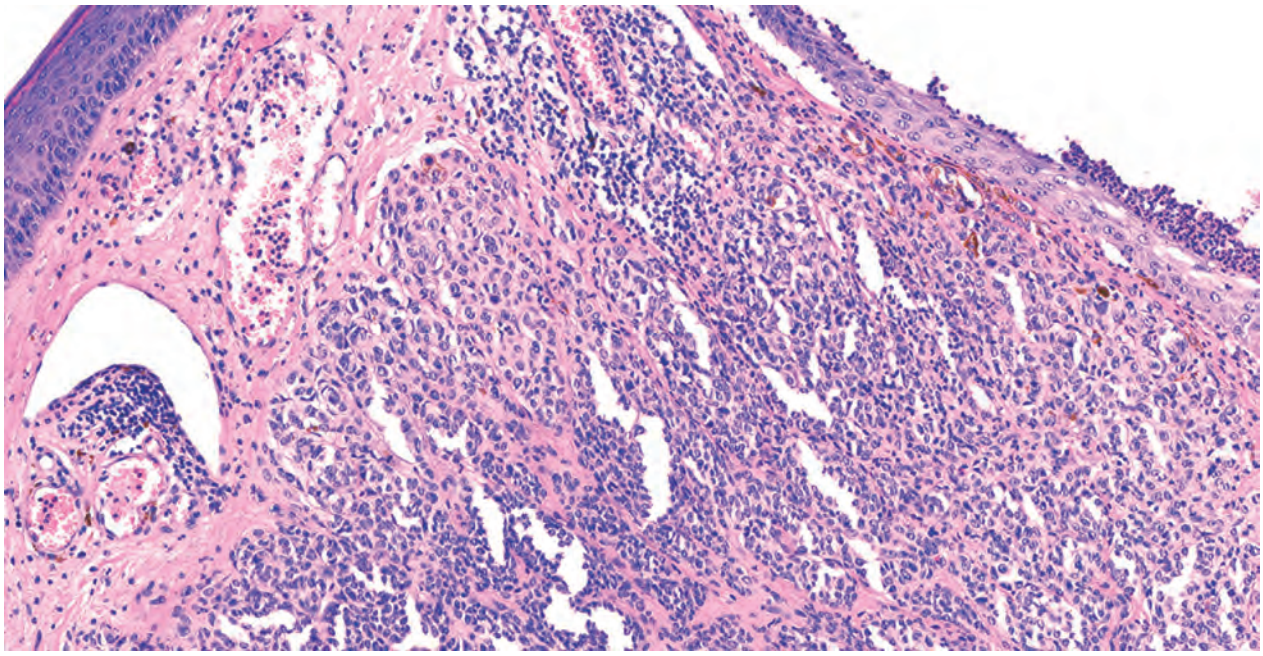


Рис. 90 Б. Невус Дюпера. Структуры внутридермального невуса, воспалительные инфильтраты. Нейтрофильные лейкоциты в просветах кровеносных сосудов и в полости волосяного фолликула

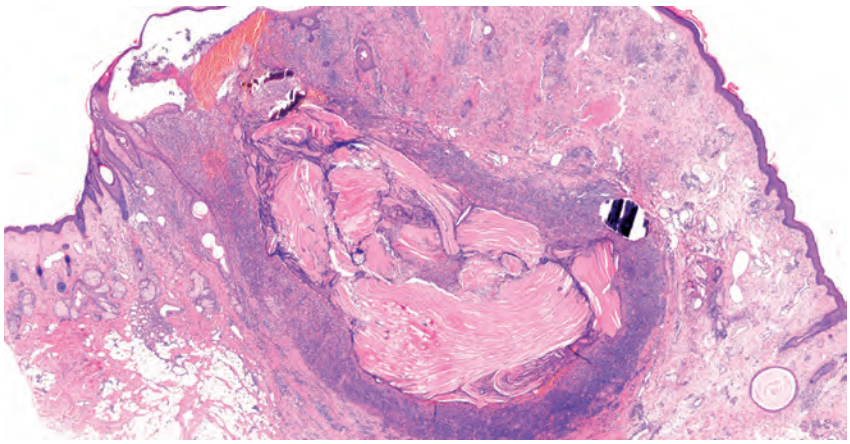


Рис. 91 А. Невус Дюпера. В пределах образования отмечается наличие травмированной кисты, перифокально – выраженное воспаление

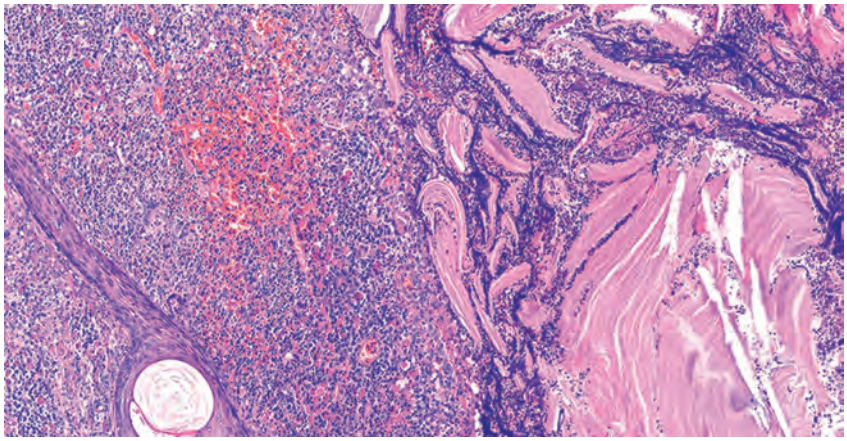


Рис. 91 Б. Свободно лежащие в дерме пласты кератина с колониями микроорганизмов; продуктивная воспалительная реакция

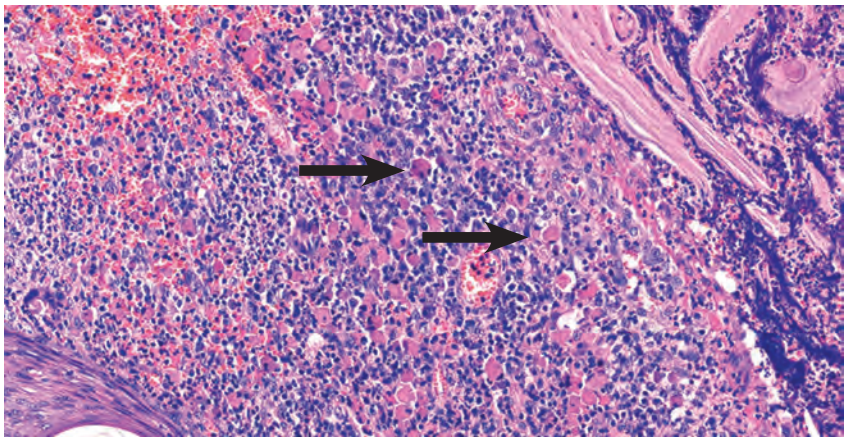


Рис. 91 В. Наличие значительного числа плазматических клеток в невусах Дюпера считается частым явлением и не рассматривается как тревожный признак (стрелки)

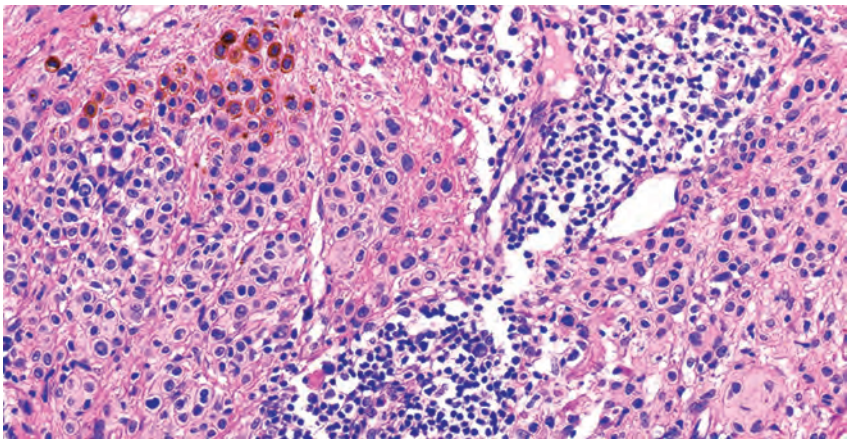


Рис. 91 Г. Невус Дюпера. Невусные клетки лучше различимы в зонах с менее выраженным воспалением

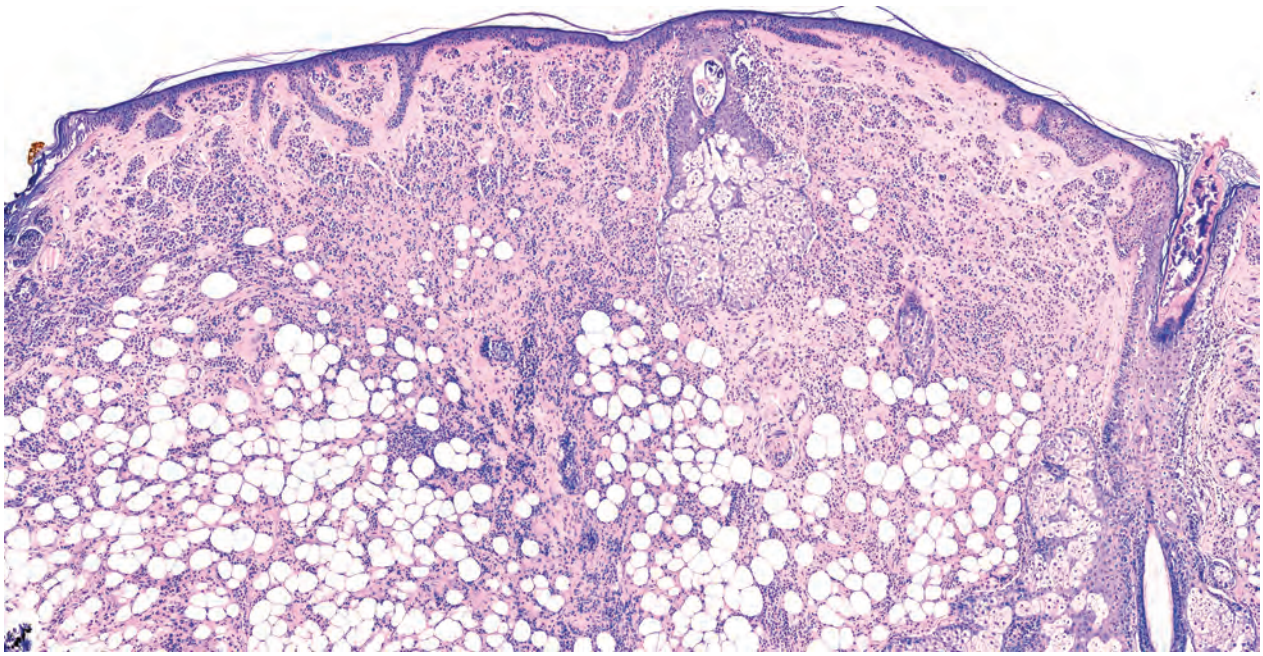


Рис. 92. Замещение меланоцитов зрелыми жировыми клетками как признак инволюции невуса

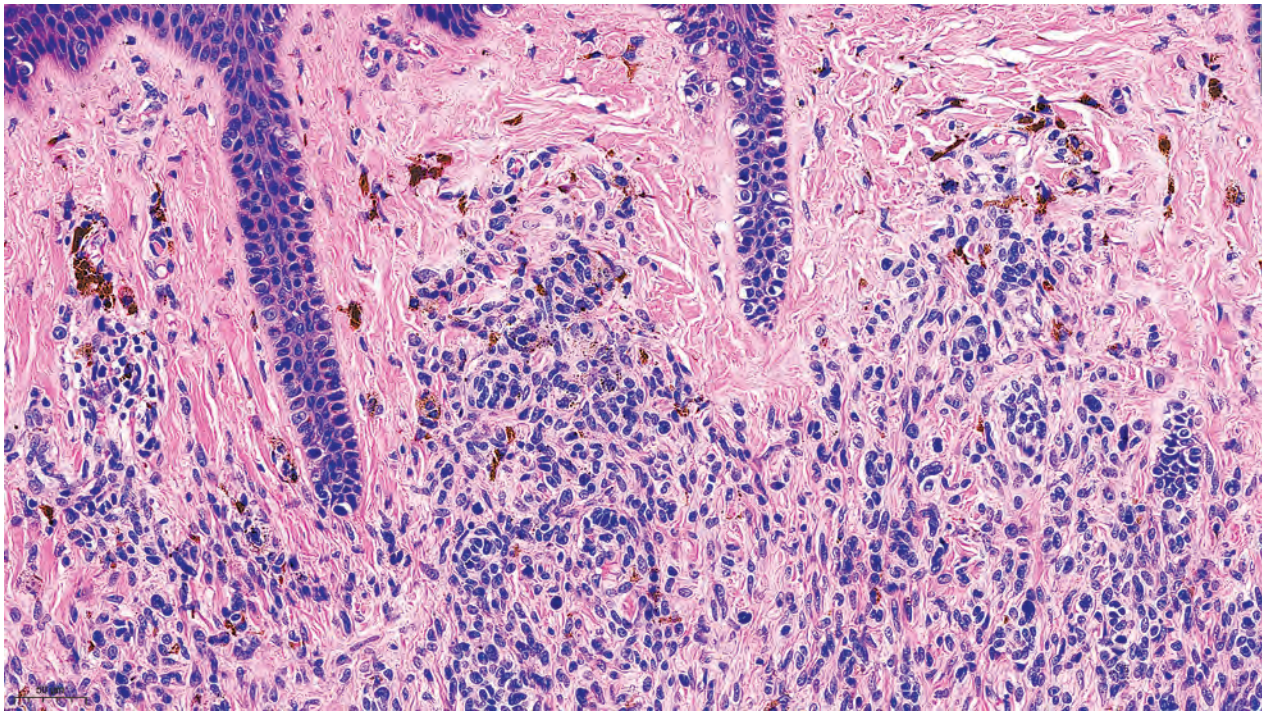


Рис. 93. Фиброз стромы в длительно существующем невусе

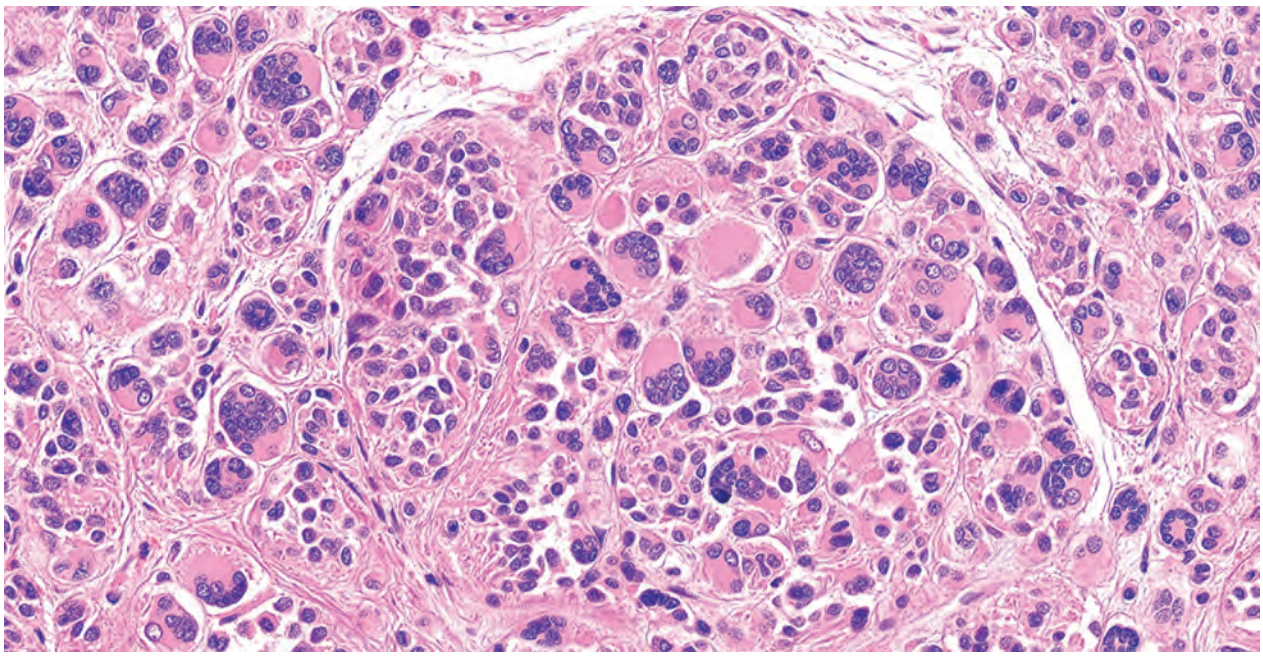


Рис. 94. Дегенеративные изменения в невусе с формированием многоядерных гигантских клеток с гиперхромными ядрами

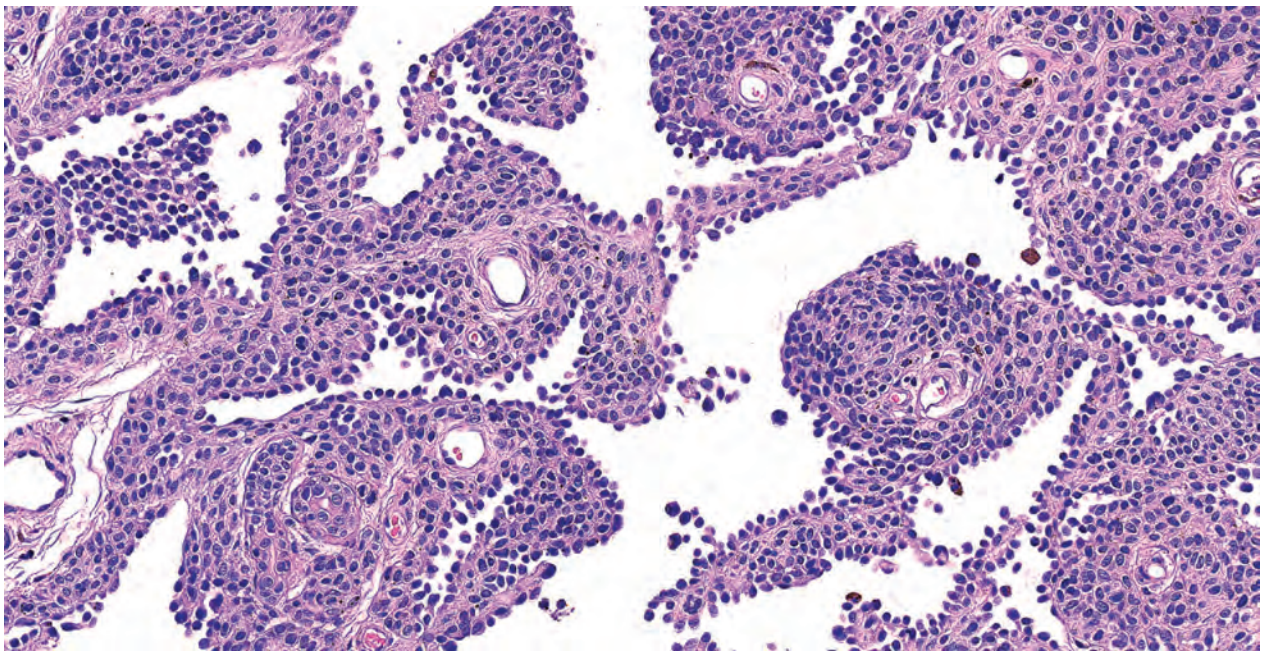


Рис. 95. Псевдоваскулярные структуры с имитацией сосочковых структур и эндотелия меланоцитами невуса

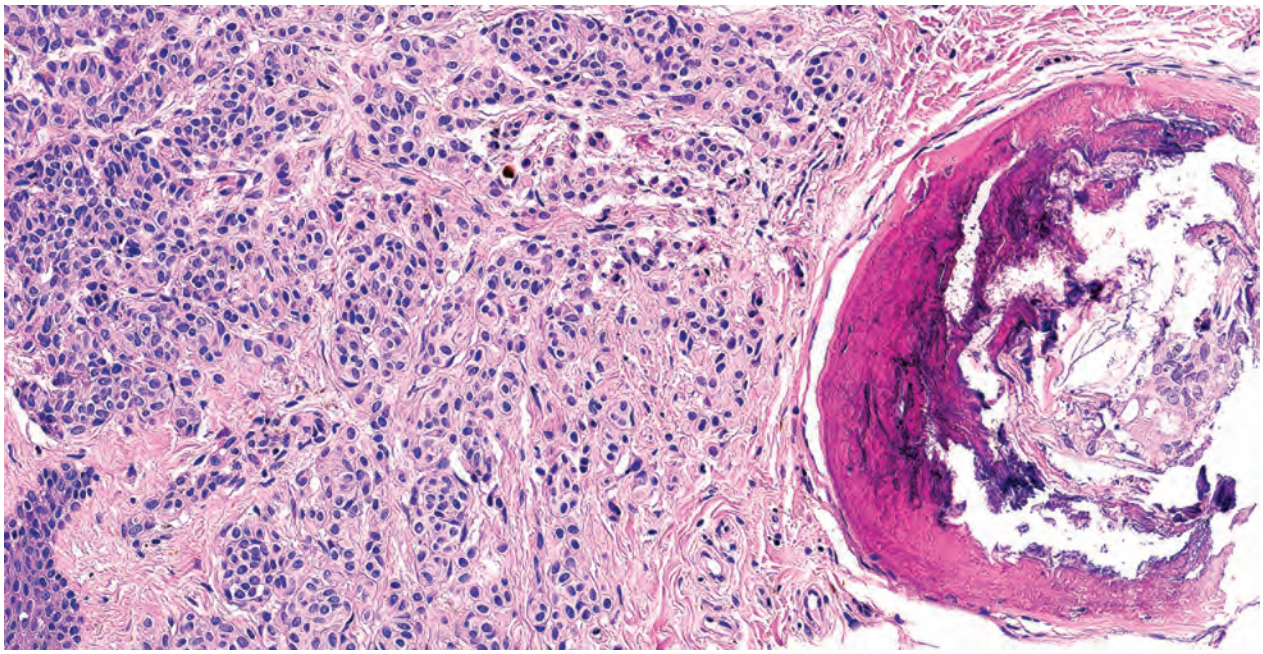


Рис. 96. Формирование гетерологической костной ткани в длительно существующем внутридермальном меланоцитарном невусе

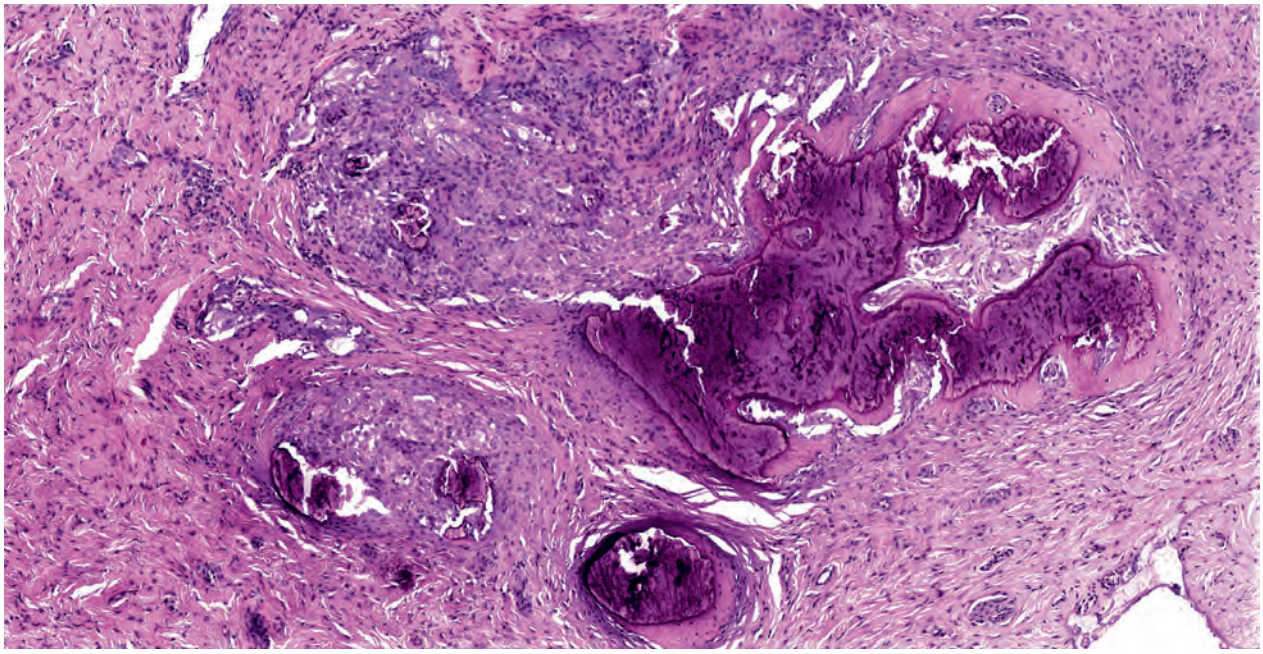


Рис. 97. В фиброзированной строме гнезда невусных клеток и кальцинаты с признаками оссификации в более крупных из них

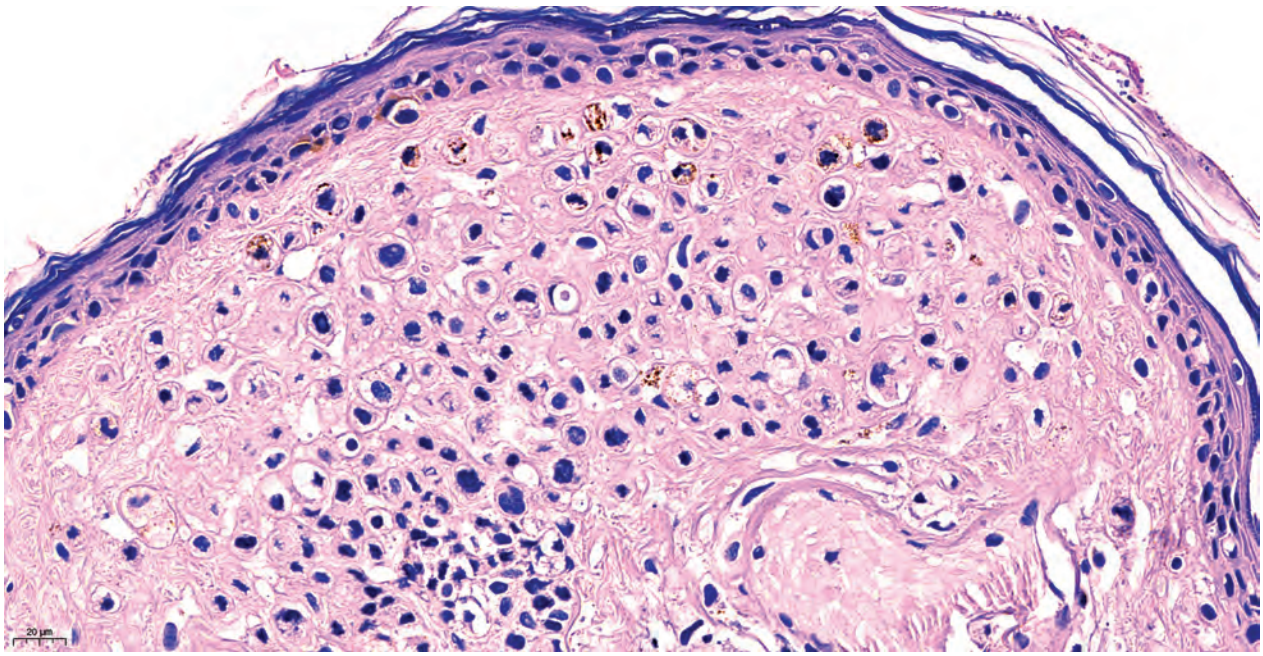


Рис. 98. Признаки инволюции в меланоцитарном невусе: атрофичный эпидермис, гиалиноз стромы и стенок сосудов, преимущественно солитарные эпителиоидные меланоциты с гиперхромными, умеренно полиморфными ядрами

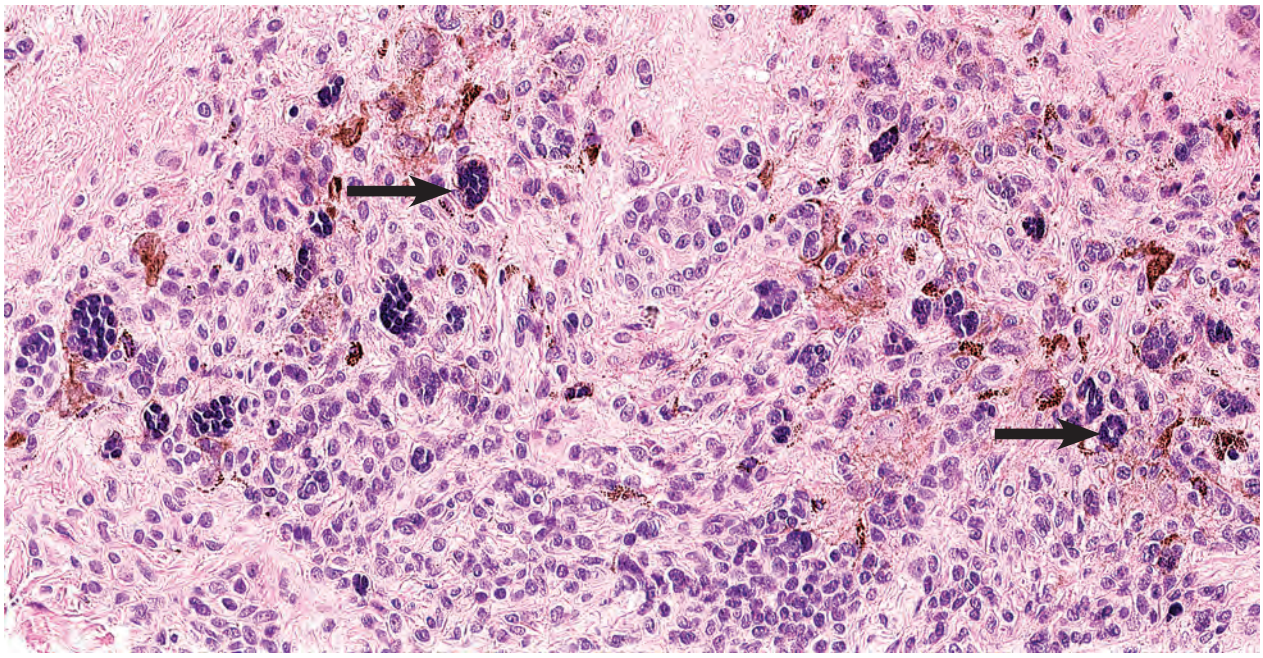


Рис. 99. Многоядерные клетки с гиперхромными ядрами, имитирующие клетки-«монстры» (*стрелки*)

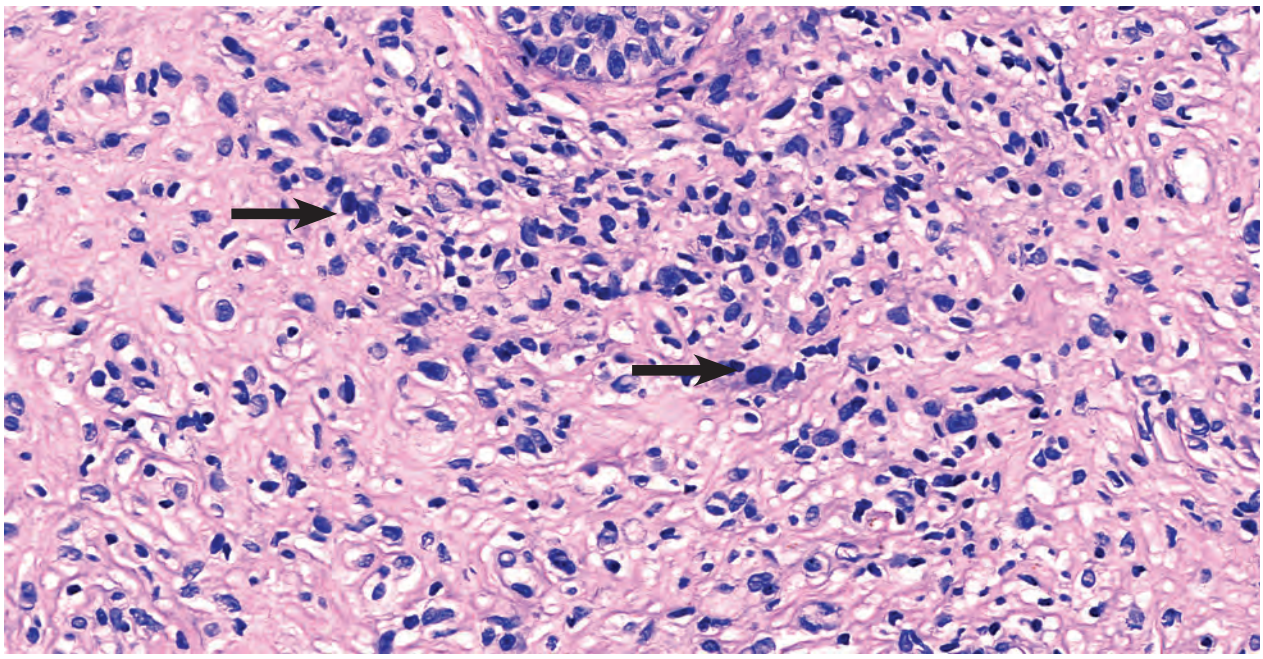


Рис. 100. Атипичные клетки с гиперхромными ядрами («кусочки угля») в длительно существующем невусе. Фиброз стромы; воспалительный инфильтрат (*стрелки*)

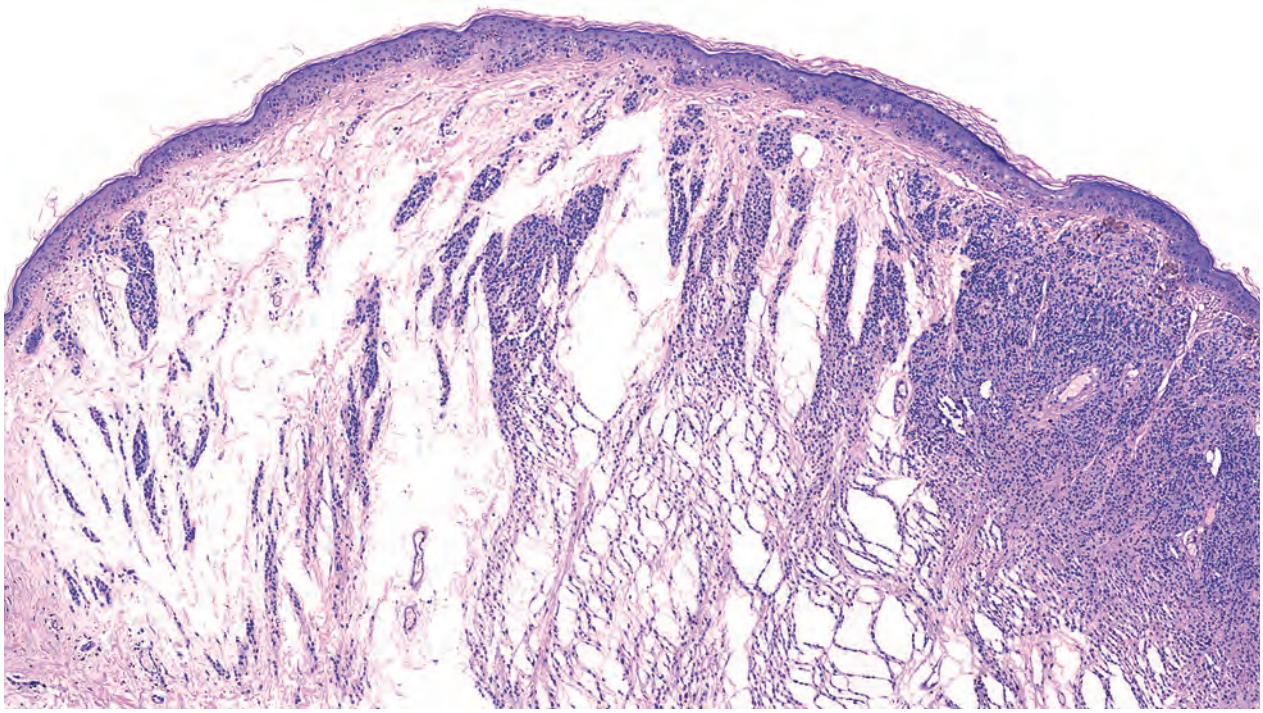


Рис. 101. Отек стромы в длительно существующем невусе Мишера

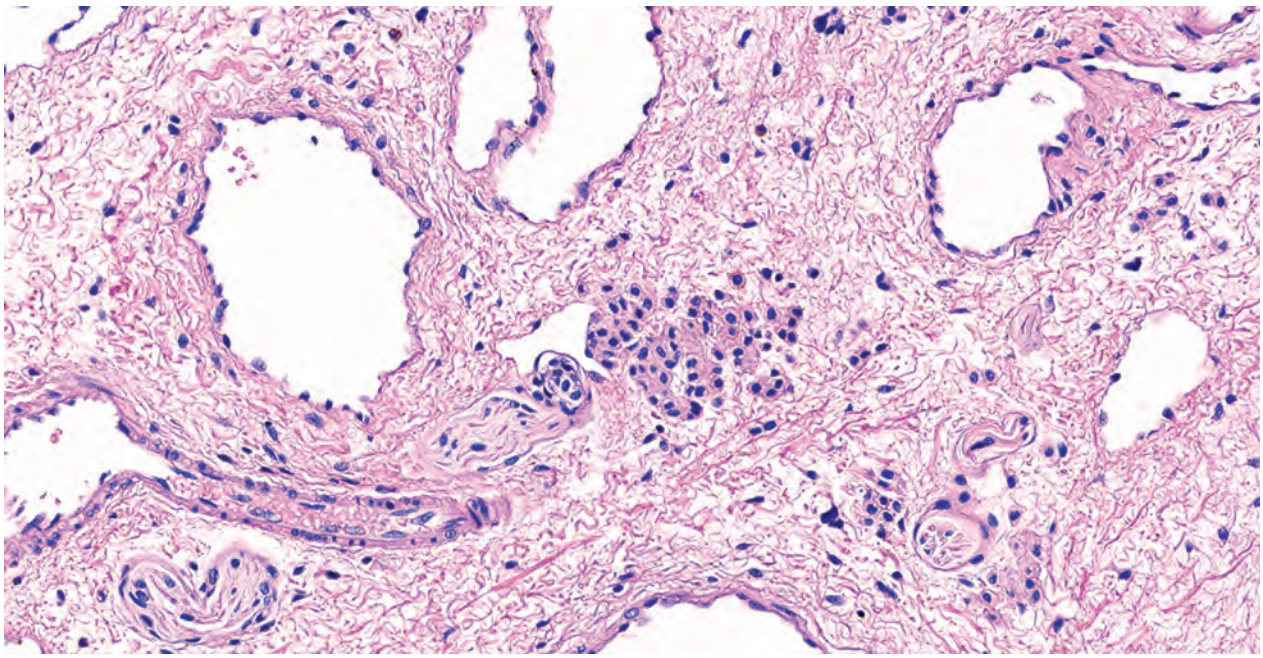


Рис. 102. Меланоцитарный невус в состоянии инволюции: в рыхлой коллагеновой строме с накоплением муцина определяются единичные гнезда невусных клеток, преимущественно периваскулярно; просветы кровеносных и лимфатических сосудов расширены

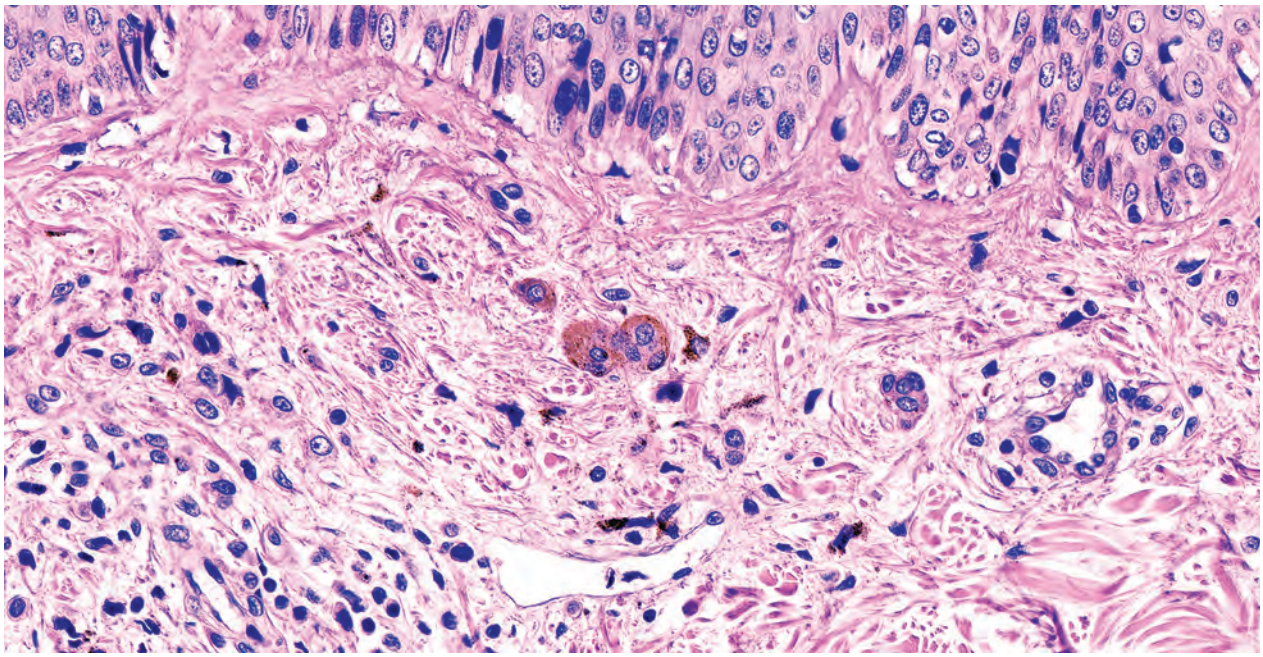


Рис. 103. Рассеянные невусные клетки с вариабельно пигментированной цитоплазмой в поверхностных отделах дермы обнаруживаются не в каждом срезе меланоцитарного невуса с признаками инволюции и легко могут быть пропущены

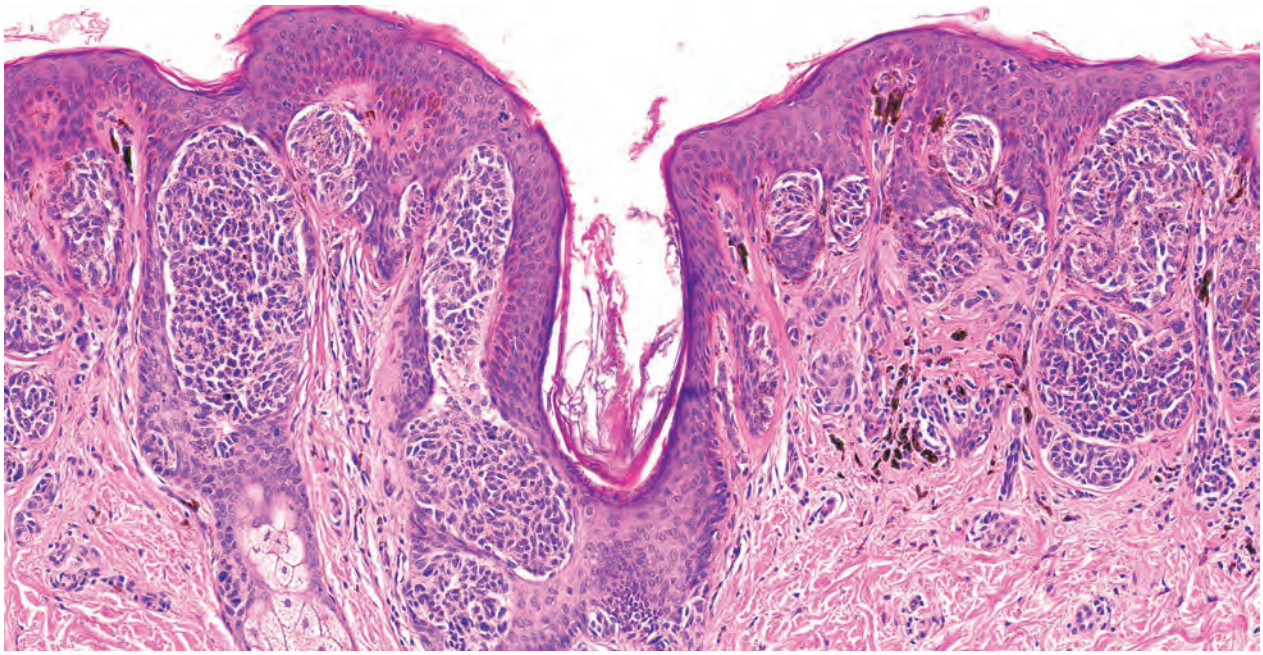


Рис. 104. Невус в зоне эмбриональной молочной линии. Крупные асимметрично расположенные гнезда, в том числе в эпителии волосяных фолликулов. Очаговая фиброплазия и слабо выраженные воспалительные инфильтраты придают сходство с диспластическим невусом

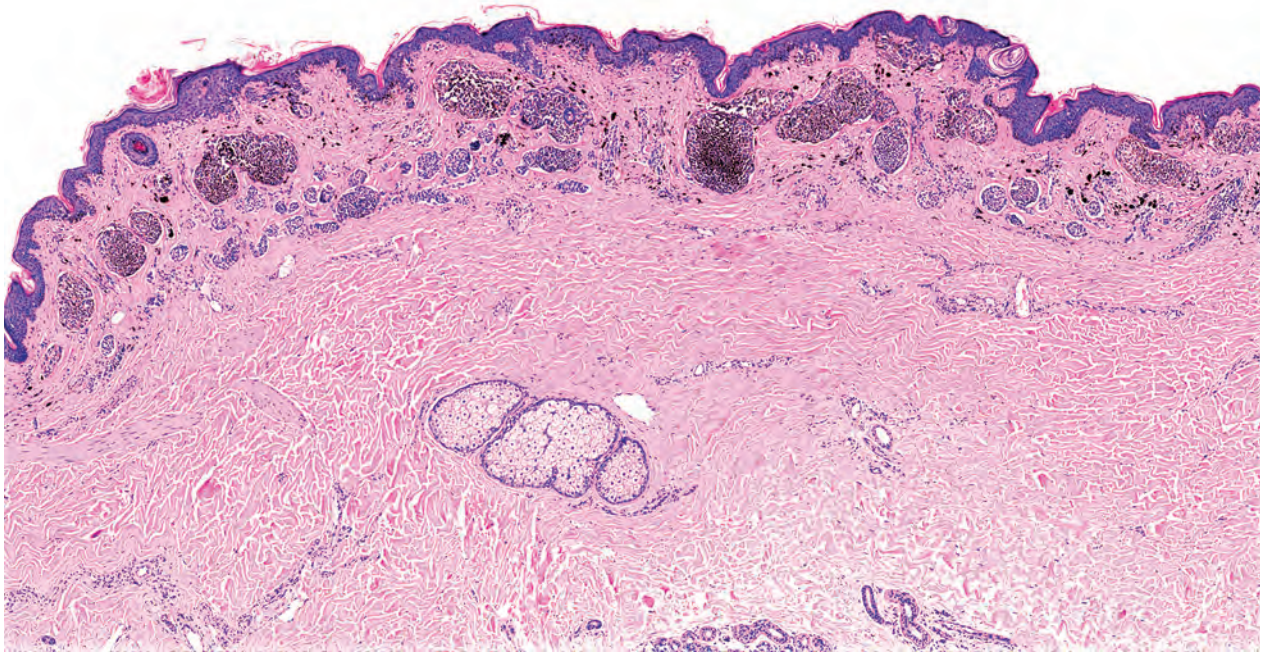


Рис. 105 А. Невус в зоне эмбриональной молочной линии. Крупные гнезда из пигментированных меланоцитов в верхних отделах дермы. Такое хаотичное расположение дермальных гнезд на большом расстоянии друг от друга, с зонами «пропуска», характерно для невусов особых локализаций как проявление структурной атипии

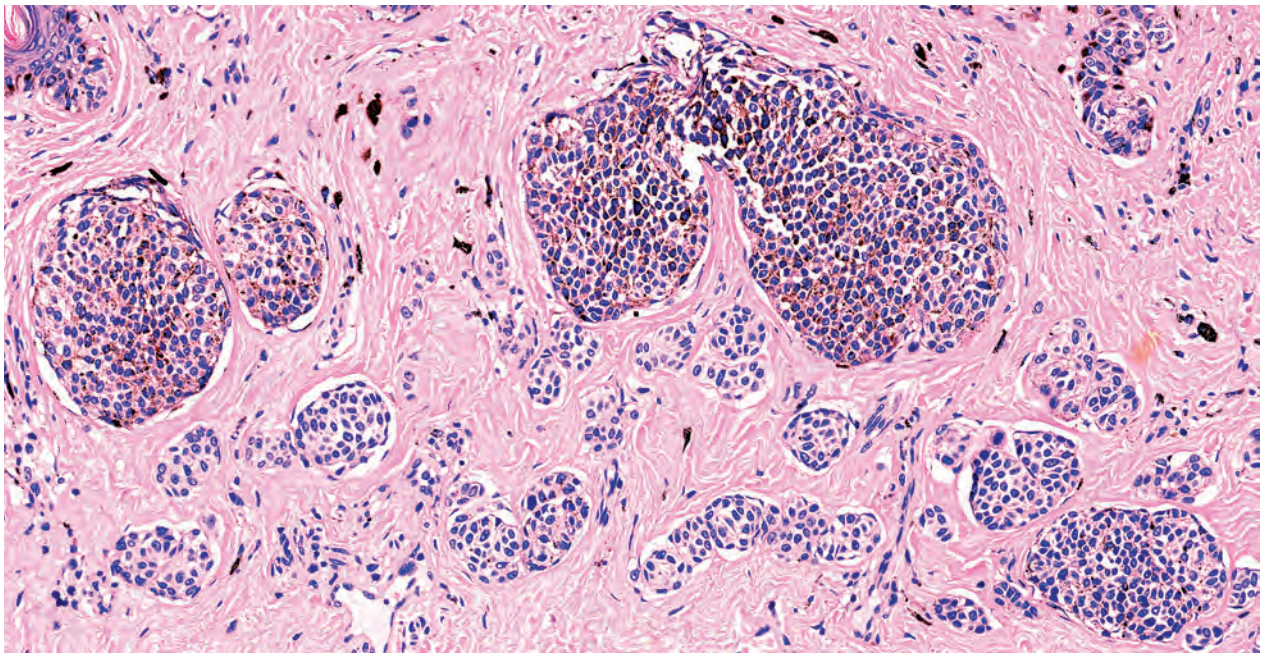


Рис. 105 Б. Крупные, сливающиеся гнезда из мелких мономорфных меланоцитов с пигментированной цитоплазмой. Отмечаются признаки созревания невуса, проявляющиеся уменьшением размеров гнезд и содержания пигмента в цитоплазме клеток

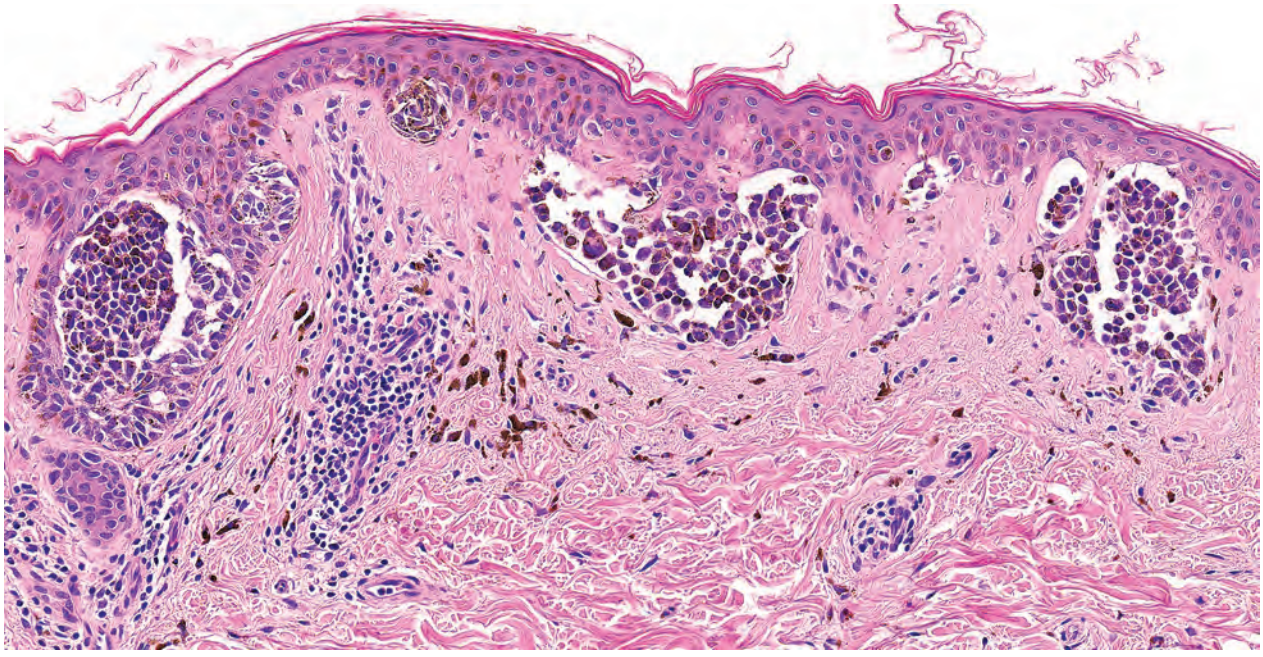


Рис. 106. Невус зоны эмбриональной молочной линии. Характерны значительное содержание пигмента в эпидермальных гнездах, полигональная форма клеток, гиперхромные ядра; феномен «псевдоакантолиза» с утратой клеточных контактов в пределах гнезд

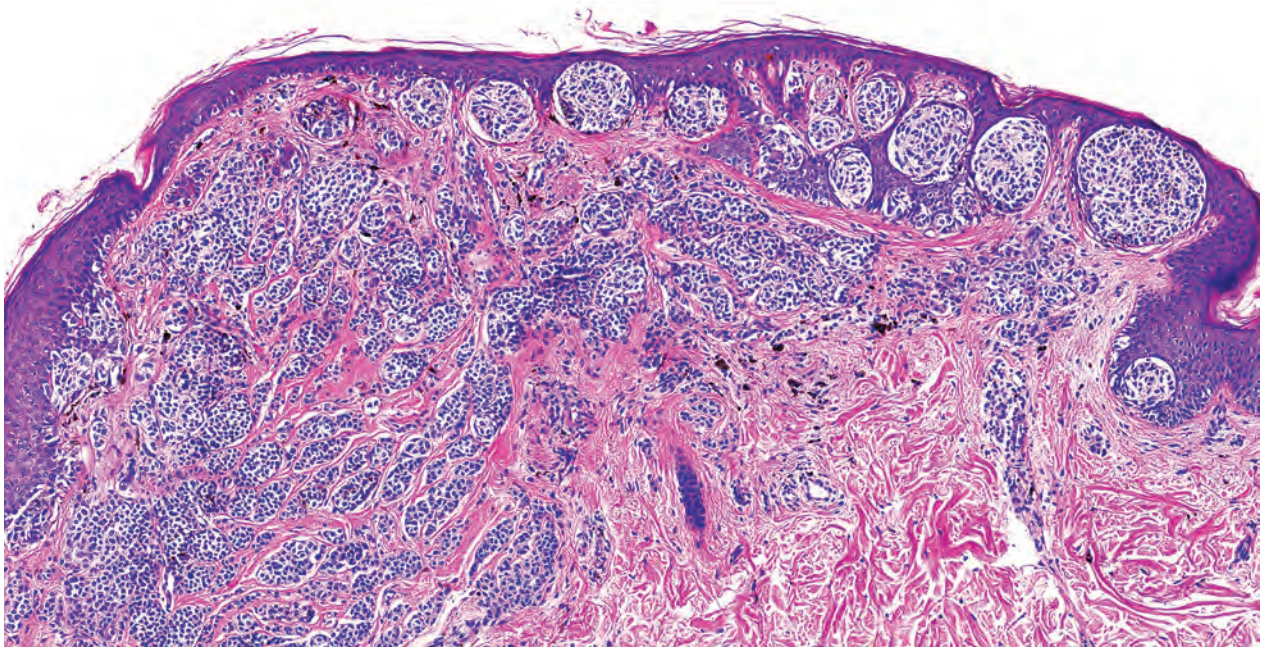


Рис. 107. Аксиллярный меланоцитарный невус с асимметричным гнездным ростом в эпидермисе. Дермальный компонент также асимметричен. Атипичные невусы данной локализации (как правило, смешанные) часто имеют полиповидный силуэт. Выраженный фиброз стромы

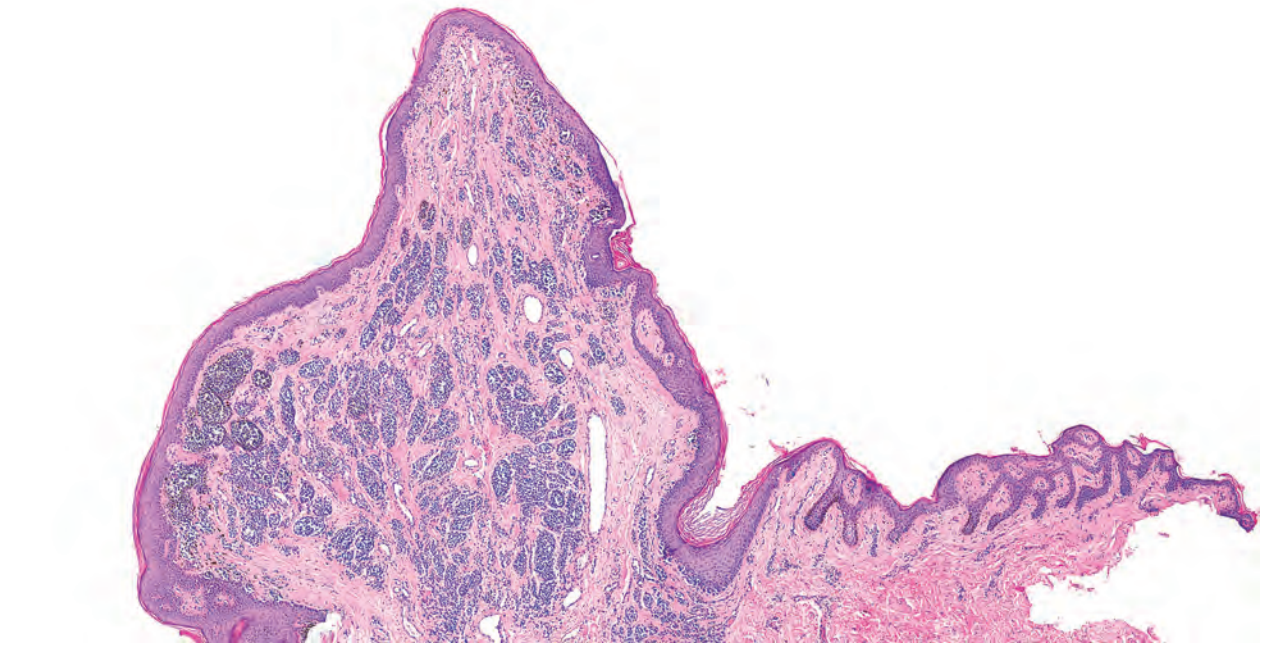


Рис. 108 А. Характерный пример полиповидного невуса вульвы. Невус преимущественно внутридермальный, с неравномерной атипичной пролиферацией меланоцитов в пограничной зоне

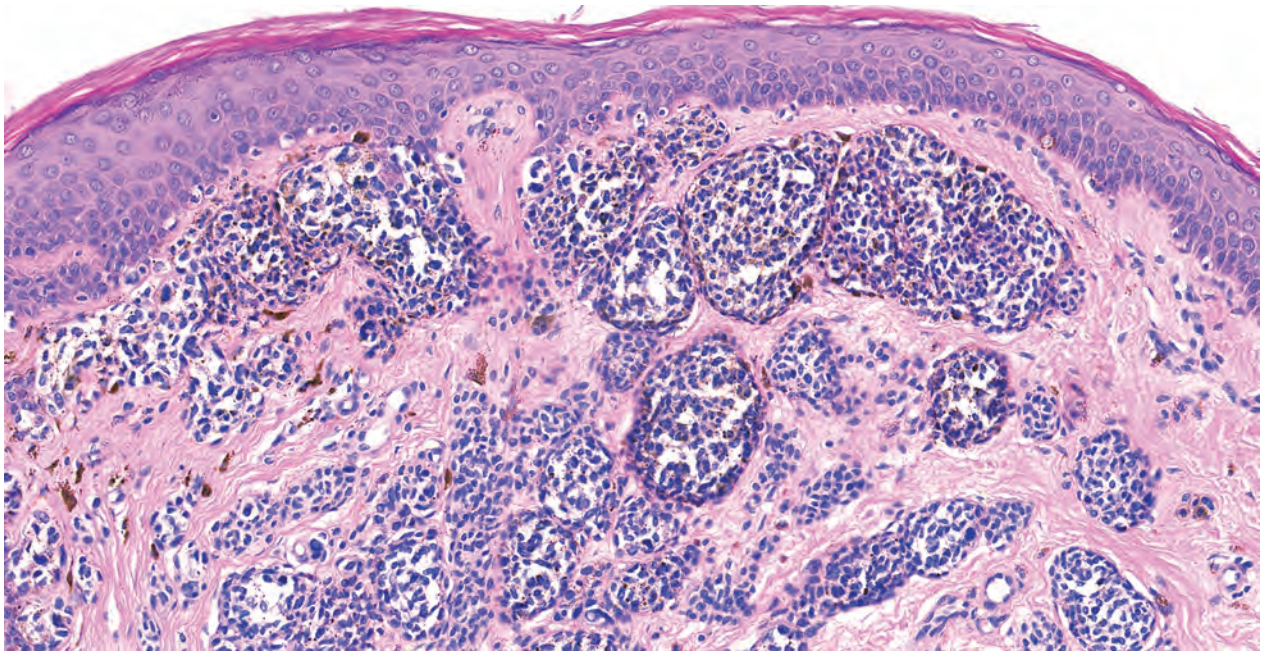


Рис. 108 Б. Невус вульвы. Гнезда хаотично расположены в фиброзированной строме. Сливающиеся гнезда крупных размеров и разнообразной формы из пигментированных меланоцитов встречаются наряду с банальными скоплениями невомеланоцитов типа В

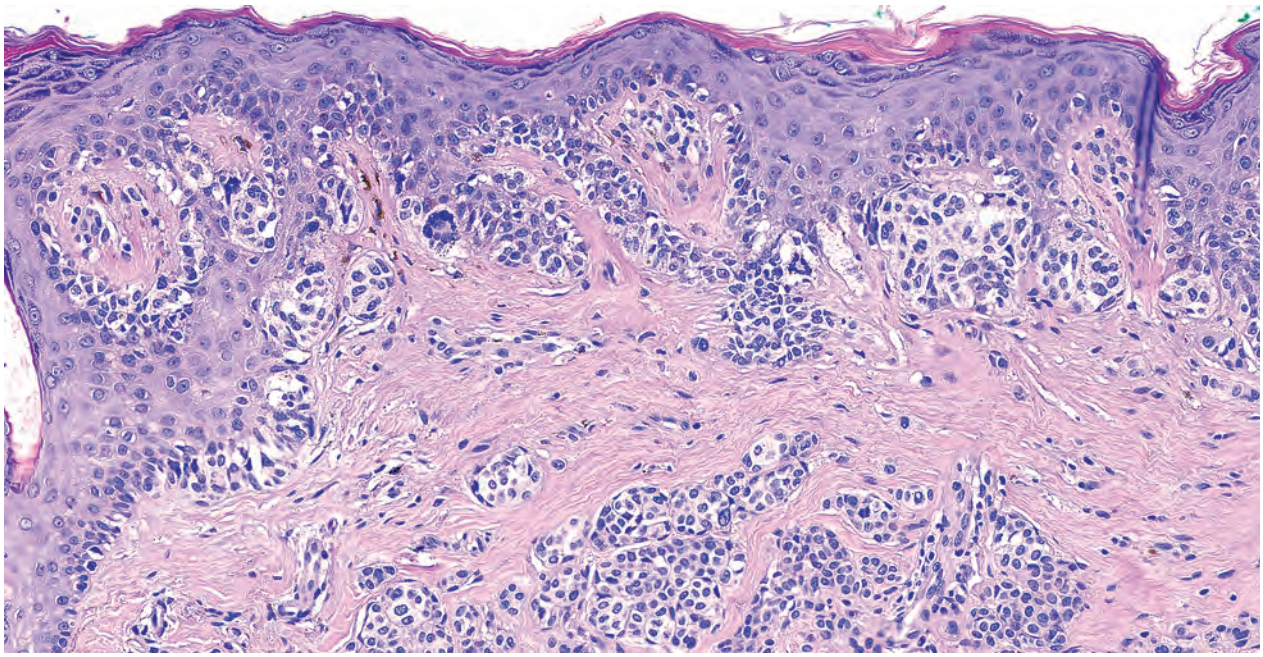


Рис. 109 А. Невус большой половой губы. Генитальные невусы наиболее часто смешанные, с преимущественно гнездным характером роста. Атипичные клетки могут быть крупными и эпителиоидными; возможен веретеноклеточный компонент. Характерны многоядерные клетки

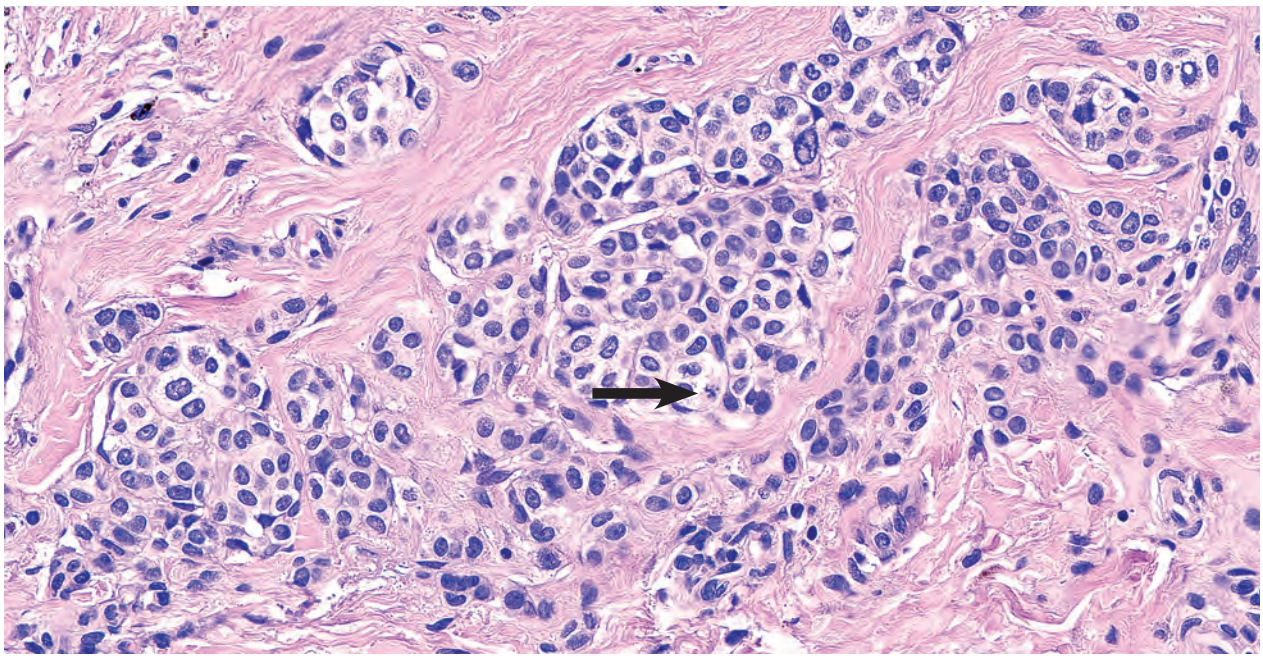


Рис. 109 Б. В поверхностных дермальных гнездах генитальных невусов допускаются единичные митозы (*стрелка*)

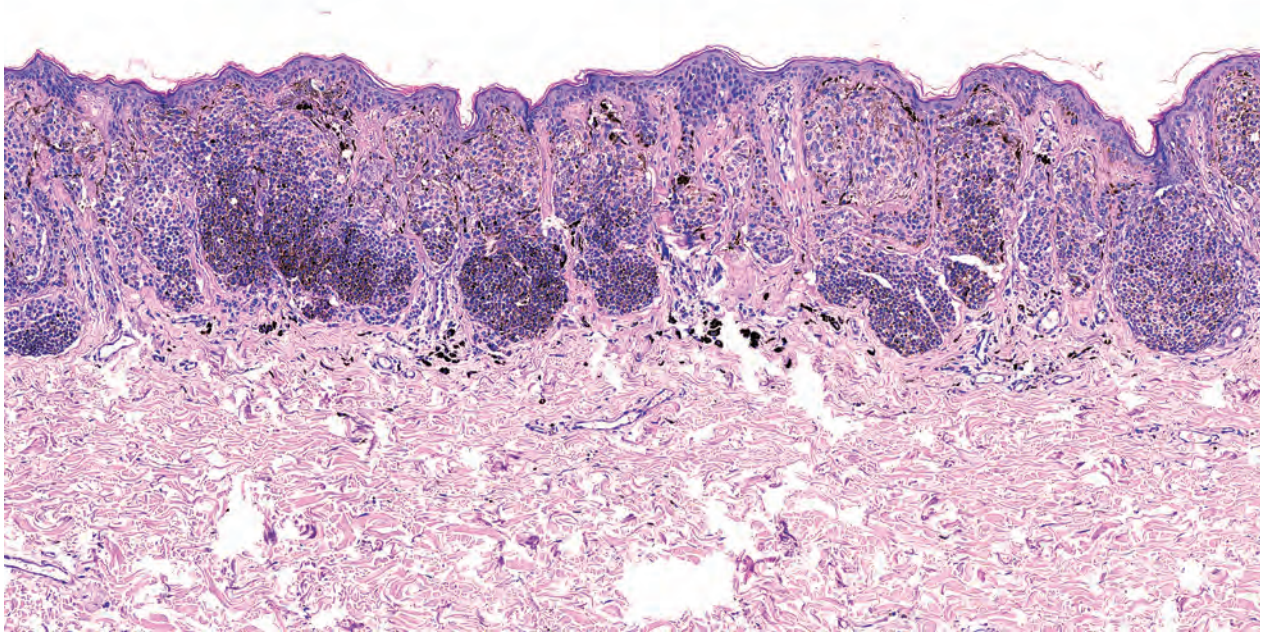


Рис. 110 А. Смешанный невус паховой области. В невусах особых локализаций пигмент может выявляться как в пограничных, так и в поверхностных внутридермальных гнездах. Крупные гнезда из мелких пигментированных меланоцитов по нижнему краю невуса могут быть проблематичными для диагностики и симулировать невоидную меланому. Данный невус достаточно симметричен, с равномерным распределением пигмента в однотипных гнездах

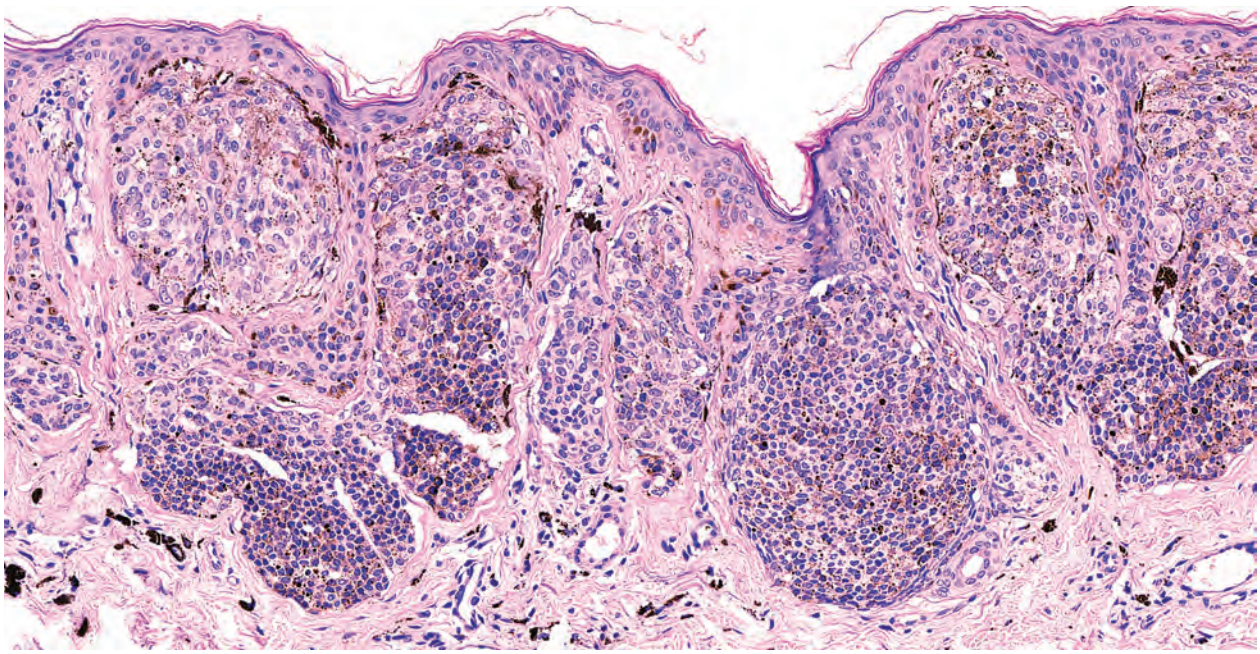


Рис. 110 Б. Невусные клетки мономорфные, с признаками созревания. Локализация гнезд меланоцитов в эпителии придатков кожи характерна для невусов особых локализаций

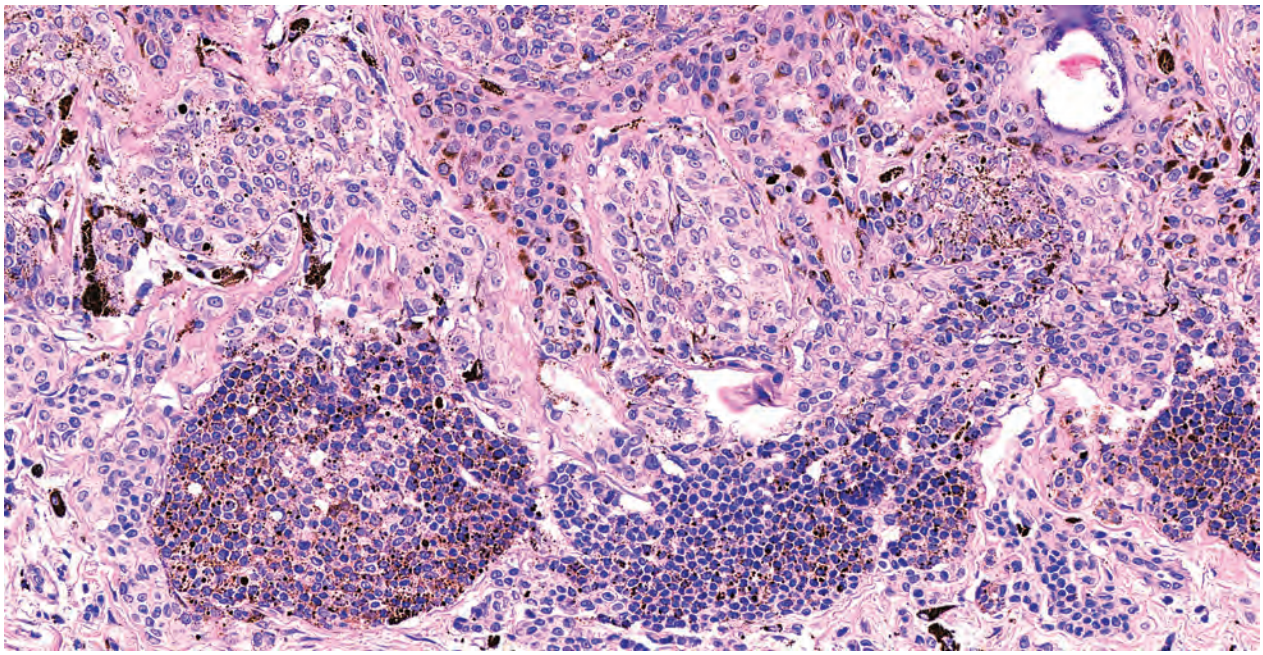


Рис. 110 В. Крупный план, митозов и признаков некроза в пределах невуса нет

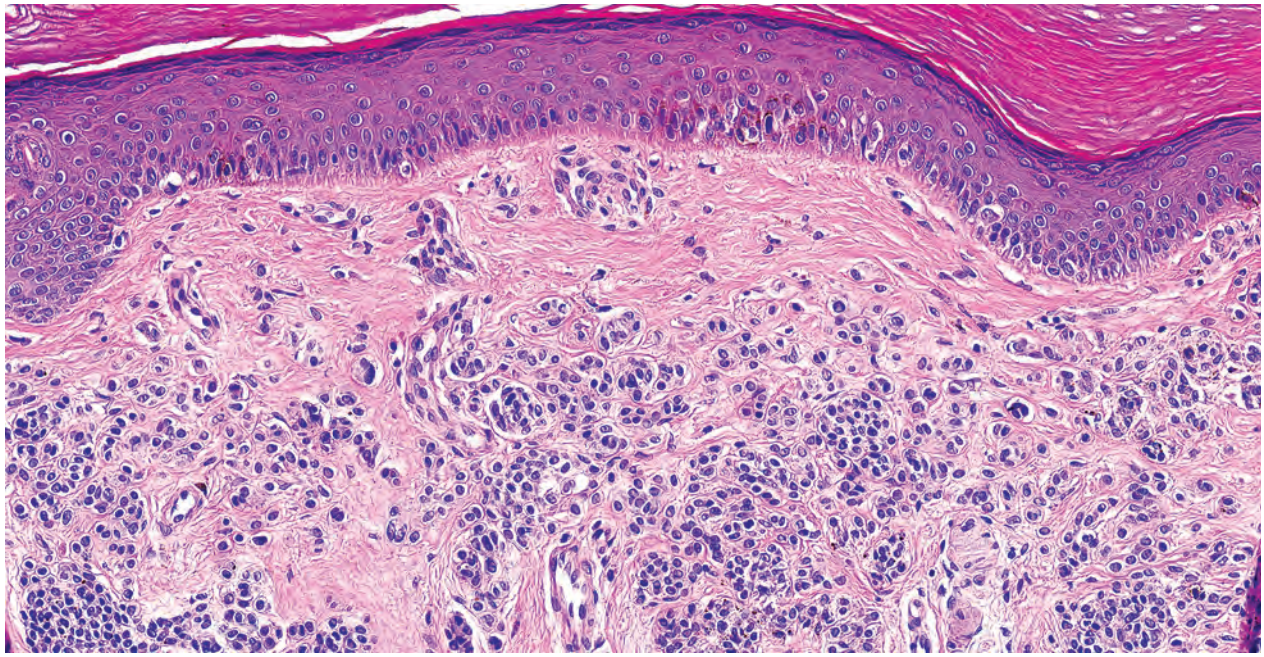


Рис. 111 А. Акральный меланоцитарный невус. У взрослых в акральных невусах преобладает внутридермальный компонент. Он обычно представлен банальными невусными клетками, которые имеют тенденцию располагаться вокруг сосудов и выводных протоков потовых желез

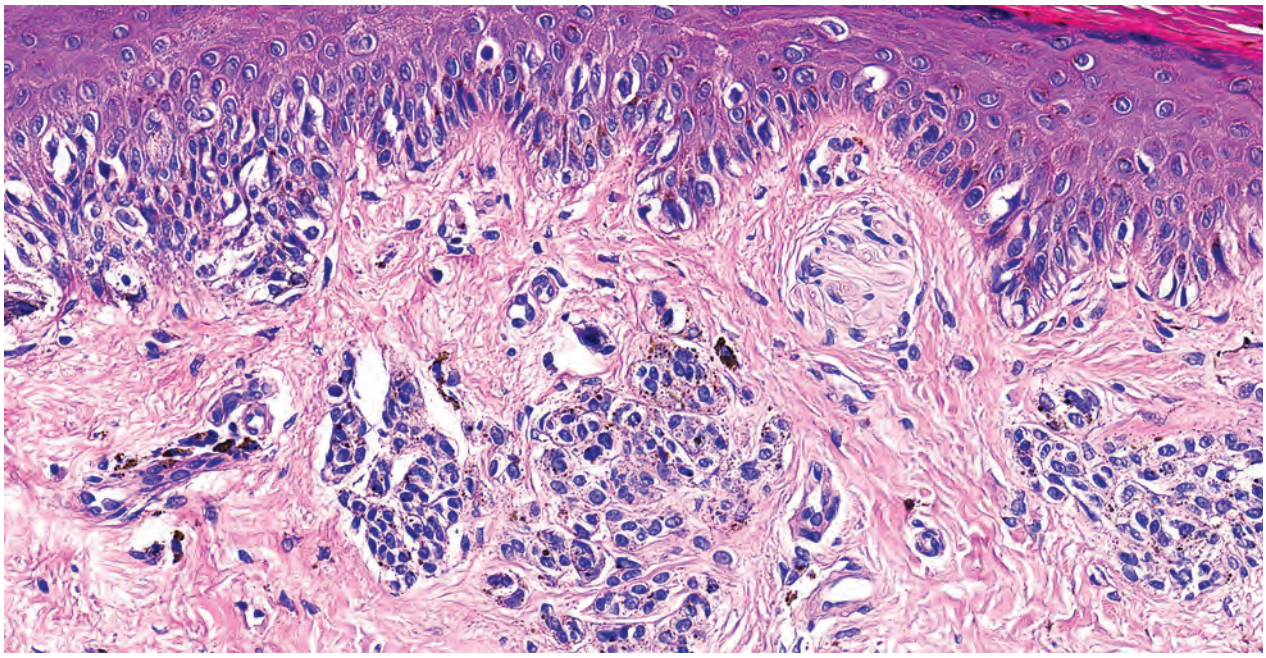


Рис. 111 Б. Эпидермальный компонент этого же невуса скудный, преимущественно в виде пролиферации отдельных меланоцитов, с фокальным педжетоидным ростом. Хорошо сформированные гнезда в эпидермисе выявляются только в акральных невусах, превышающих в диаметре 3 мм

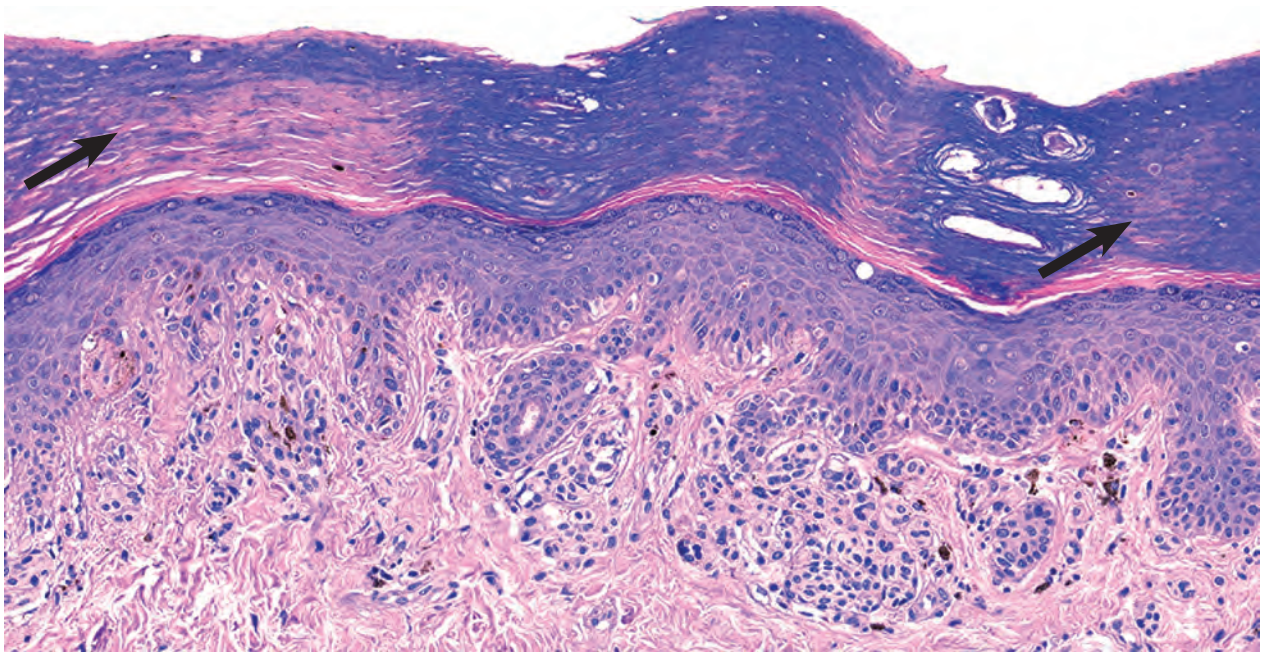


Рис. 112. В акральных невусах столбики пигмента, а также более грубые овальные глыбки меланина присутствуют в роговом слое и обычно соответствуют расположению эпидермальных гнезд между выводными протоками потовых желез. M. Mihm Jr. считает, что таким образом элиминируются дистрофичные меланоциты (*стрелки*)

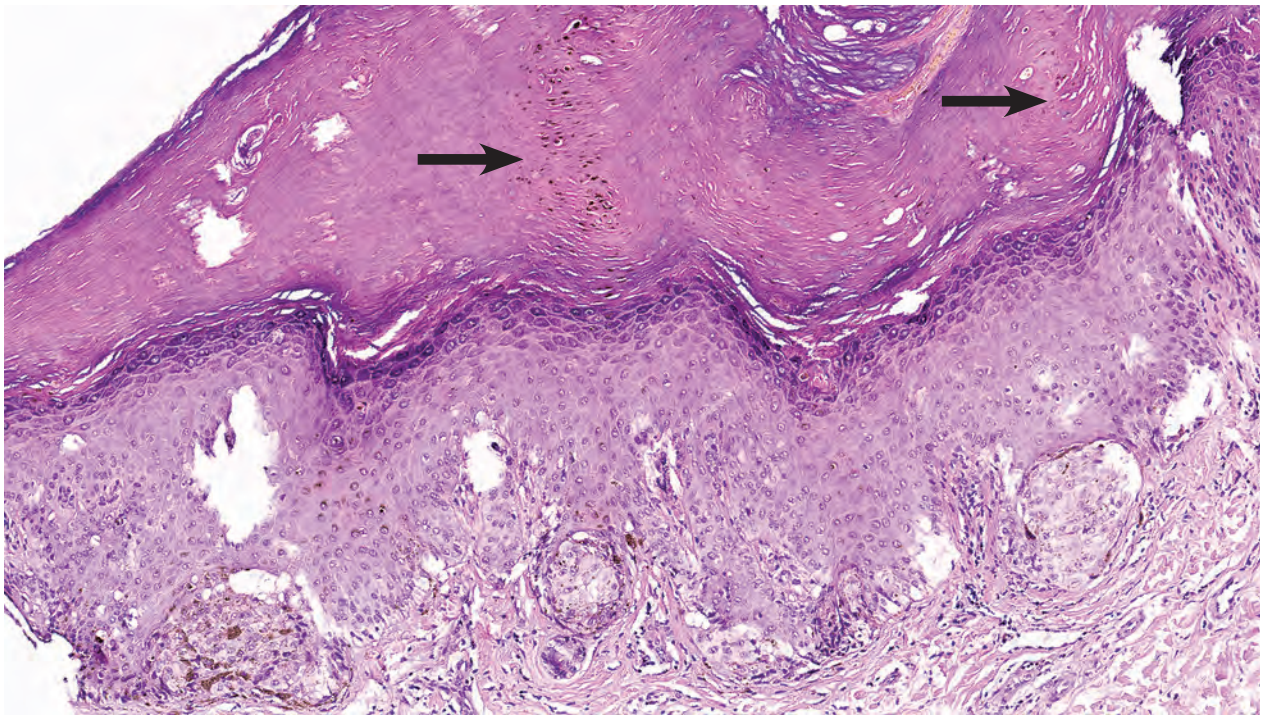


Рис. 113. Акральный невус. Считается, что наличие четко отграниченных столбиков пигмента над эпидермальными гнездами, как в данном случае, говорит в пользу доброкачественной природы образования. Элементы ранней меланомы располагаются в зоне выводных протоков потовых желез и обычно не сопровождаются таким распределением пигмента в роговом слое (*стрелки*)

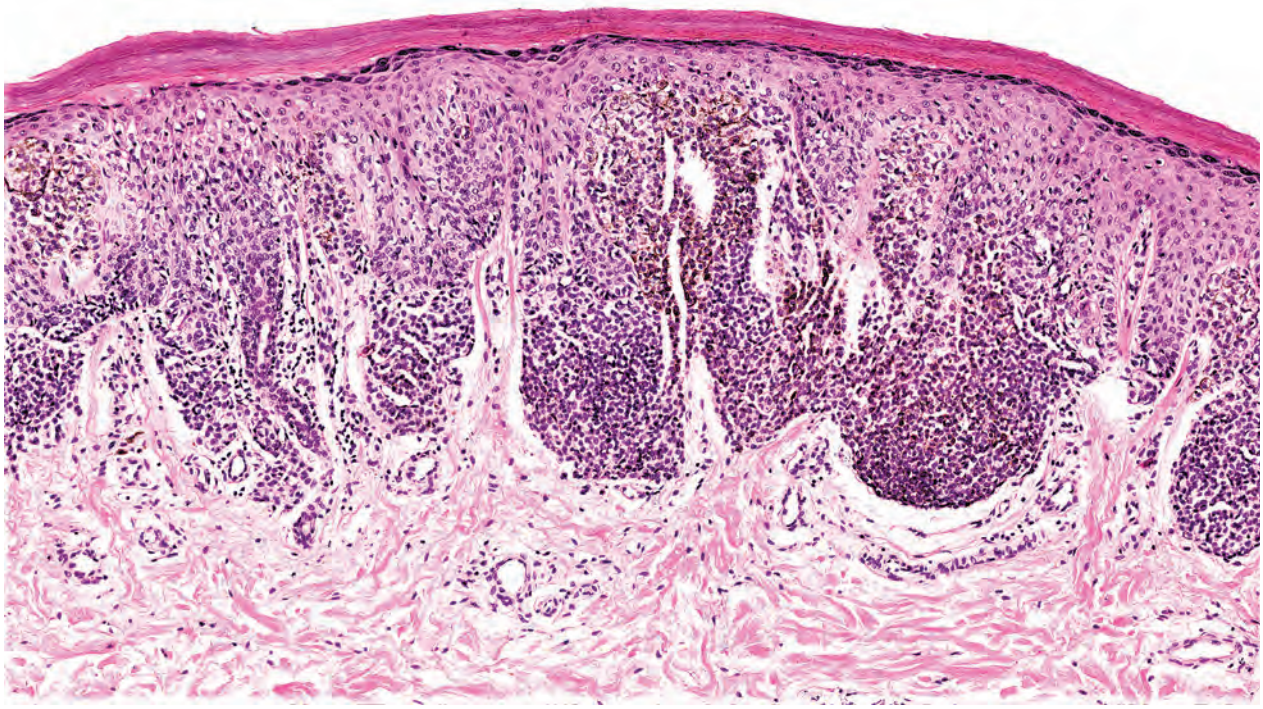


Рис. 114. Акральный меланоцитарный невус с гистологическими признаками врожденного. Очень крупные гнезда из мелких меланоцитов с пигментированной цитоплазмой

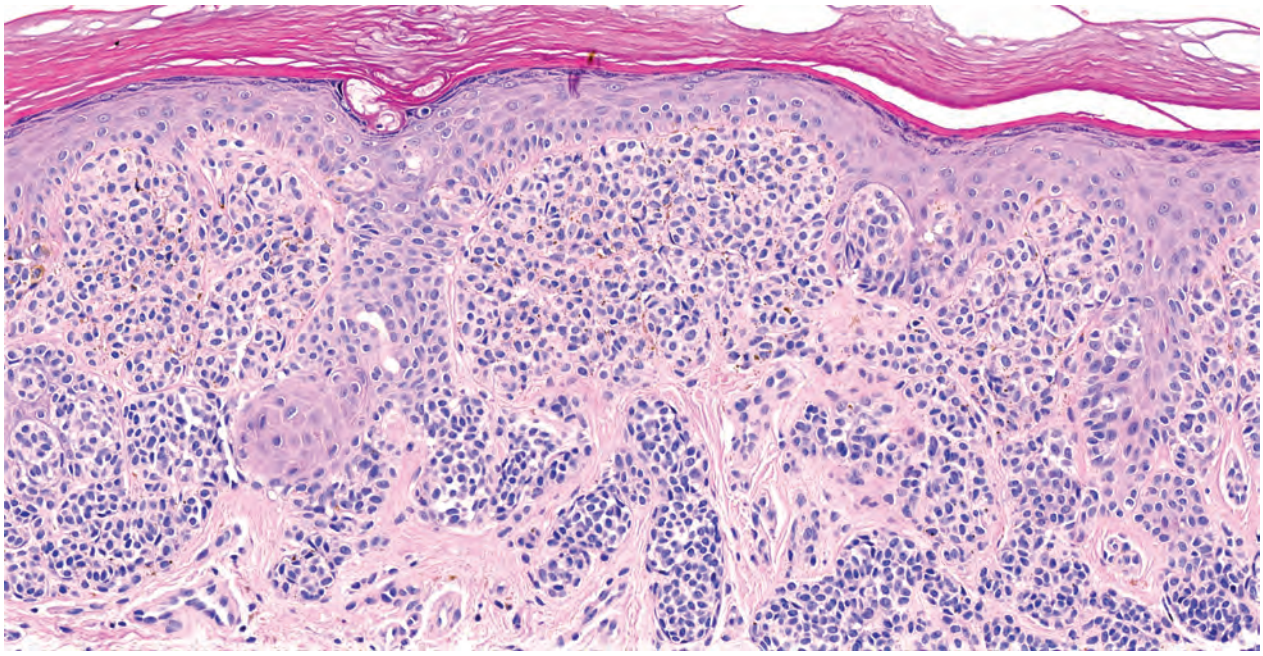


Рис. 115 А. Акральный меланоцитарный невус. Невус преимущественно внутридермальный, асимметричный, с крупными гнездами

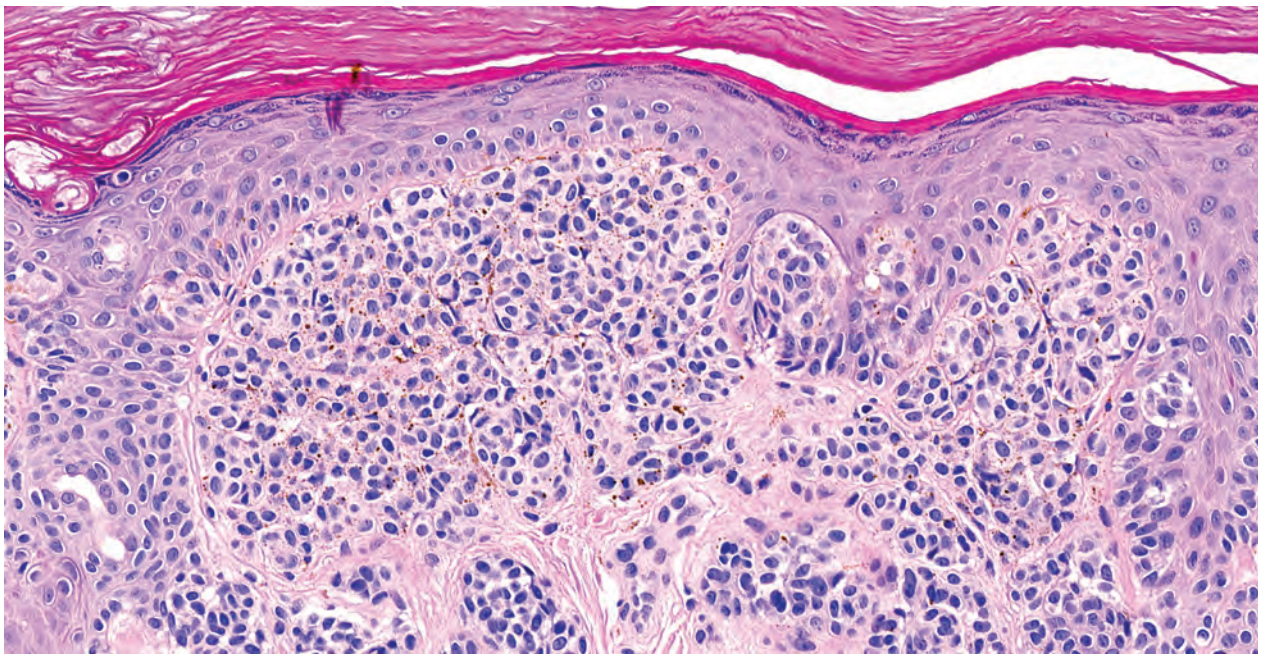


Рис. 115 Б. Акральный меланоцитарный невус. Популяция меланоцитов мономорфная, с признаками созревания

4.3. ВРОЖДЕННЫЙ МЕЛАНОЦИТАРНЫЙ НЕВУС

Клиника

Группа меланоцитарных образований, существующих с рождения или появляющихся в раннем детском возрасте (до 2 лет). Врожденные меланоцитарные невусы обнаруживаются примерно у 1–6% новорожденных. В первые 6 месяцев жизни может отмечаться быстрый рост врожденного невуса, в дальнейшем образования постепенно увеличиваются в размере и изменяют свои внешние проявления по мере роста ребенка. Врожденные невусы подразделяют на малые (>1,5 см), средние (1,5–10 см), крупные (10–20 см) и гигантские (>20 см).

Внешние проявления малых, средних и крупных врожденных невусов немногим отличаются друг от друга. Невус может быть представлен пятном, папулой или бляшкой коричневато-черного цвета, причем иногда окрашивание имеет неоднородный характер (рис. 116–119). Поверхность образования гладкая или папилломатозная (рис. 120–123), иногда покрывается большим количеством роговых масс (рис. 124–125). Форма врожденного невуса не всегда округлая, может иметь «географические» очертания и неровные края. Гигантские врожденные невусы отличаются нарушением кожного рисунка, поверхность таких образований напоминает шкуру животных. Учитывая большой размер образования, невус может принимать форму «купального костюма», «рубашки» и т.д. (рис. 126–127).

Одним из типичных симптомов врожденных невусов является гипертрихоз, причем степень выраженности этого признака сильно варьирует. В пределах всех врожденных невусов могут встречаться отдельные, более выпуклые папулезные, бляшечные и узловые участки, сильно отличающиеся по окрашиванию и консистенции от ткани образования.

По периферии крупных и гигантских врожденных невусов могут присутствовать аналогичные, более мелкие элементы – невусы-сателлиты. При выявлении у ребенка гигантских врожденных невусов с множественными сателлитами, особенно расположенных в области затылка, задней поверхности шеи и спины, необходимо иметь в виду возможность поражения мозговых оболочек с тяжелым прогнозом (нейрокожный меланоз).

Вариантом врожденного невуса является пятнистый невус (врожденный лентигинозный невус; naevus spilus), проявляющийся пятном светло-коричневого цвета с наличием многочисленных, более насыщенных по окрашиванию участков (рис. 128–131). В зависимости от морфологического элемента, представляющего эти участки, выделяют макулезный и папулезный тип пятнистого невуса. Иногда эти образования имеют сегментарный или зостериформный характер.

Риск малигнизации врожденных невусов в настоящее время оценивается как невысокий. Согласно эпидемиологическим исследованиям, он не превышает 1% для мелких и 4–7% для гигантских образований. На фоне врожденных меланоцитарных невусов описано развитие не только меланомы кожи, но и других злокачественных опухолей мезенхимального происхождения – нейросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы.

Дерматоскопия

Дерматоскопическая картина малых врожденных невусов практически не отличается от проявлений обычных приобретенных невусов. Модели строения с преобладанием ретикулярного компонента чаще встречаются на коже конечностей (рис. 132–133), глобулярного – на коже туловища, головы и шеи (рис. 134–135). В пределах средних, крупных и гигантских врожденных невусов нередко отмечается одновременное сочетание нескольких моделей строения, при этом окрашивание каждого из признаков может сильно отличаться (рис. 136–139). Поверхность образования может быть покрыта выраженными гиперкератотическими наслоениями, затрудняющими его оценку. При осмотре гиперпигментированных врожденных невусов (особенно у представителей монголоидной расы) или элементов, отличающихся более глубоким анатомическим расположением в коже, возможно определение диффузных участков с серо-синим окрашиванием (рис. 140–142).

При дерматоскопическом осмотре можно точнее определить наличие волосяного фолликула в пределах образования, причем наиболее часто вокруг него будет определяться некоторое разрежение пигментных структур. Дополнительным косвенным признаком врожденного невуса является формирование «мишеневидных структур», проявляющихся точечными вкраплениями красного или коричневого цвета в пределах ячеек пигментной сети. Несколько чаще по сравнению с обычными приобретенными невусами могут встречаться множественные милиумподобные кисты.

Зоны гиперпигментации в пределах макулезной разновидности пятнистого невуса представлены в основном ретикулярной моделью строения, а при папулезном варианте отмечается наличие глобулярного рисунка, бесструктурных зон и телеангиоэктазий (рис. 143–144).

Дерматоскопическая картина сателлитных невусов не имеет каких-либо отличительных особенностей.

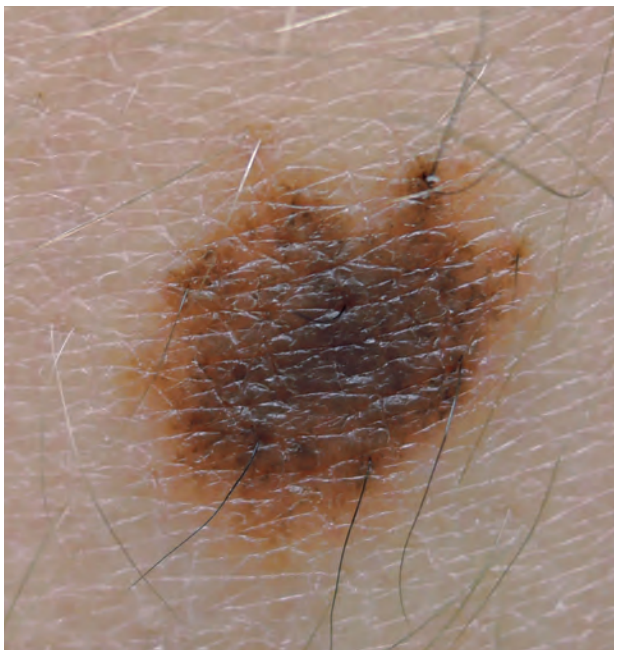
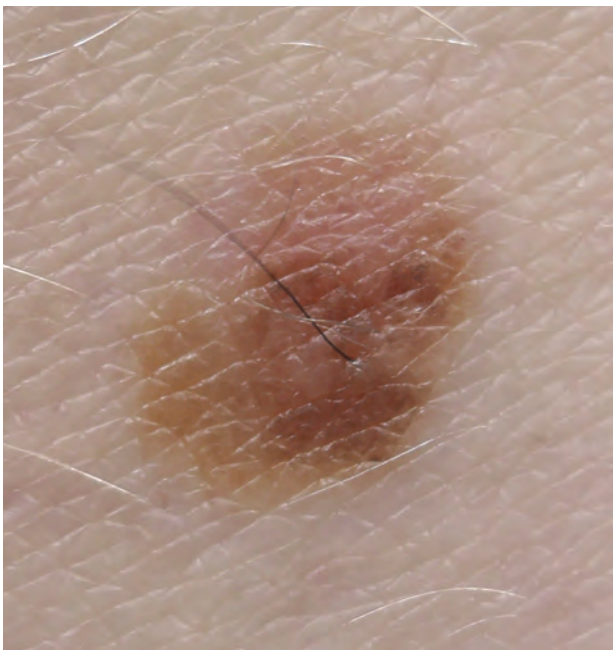



Рис. 116, 117. Малые врожденные меланоцитарные невусы. Элементы не возвышаются над поверхностью кожи, отличаются неправильной формой и неоднородным характером окрашивания, гипертрихозом на поверхности

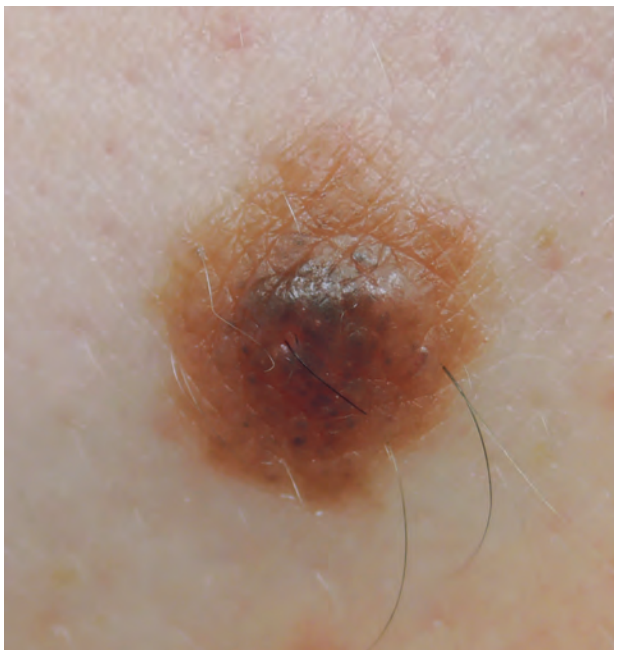
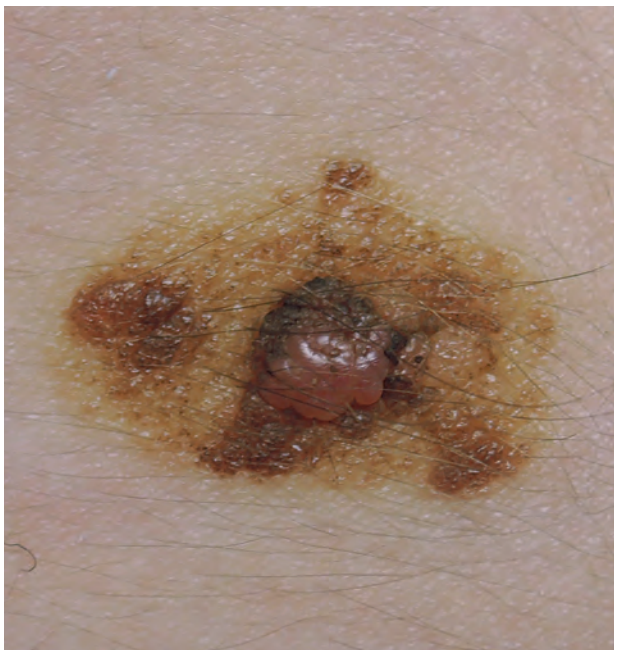


Рис. 118, 119. Малые врожденные меланоцитарные невусы. Элементы представлены бляшками с гладкой и папилломатозной поверхностью, отличаются неоднородным характером окрашивания и гипертрихозом на поверхности



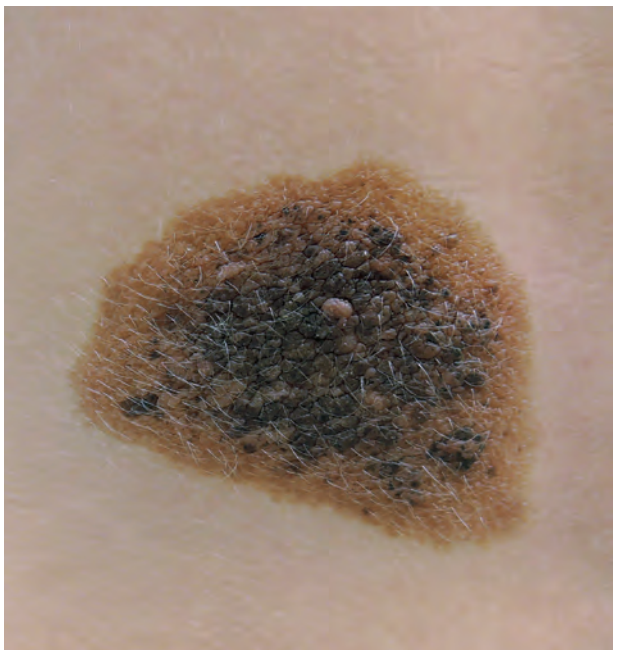
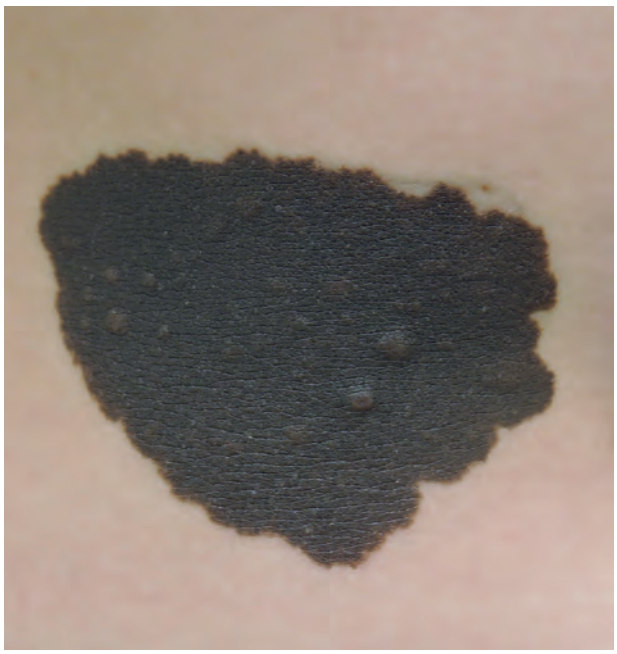


Рис. 120, 121. Средние врожденные меланоцитарные невусы с неоднородным характером окрашивания и экзофитными участками на поверхности образования



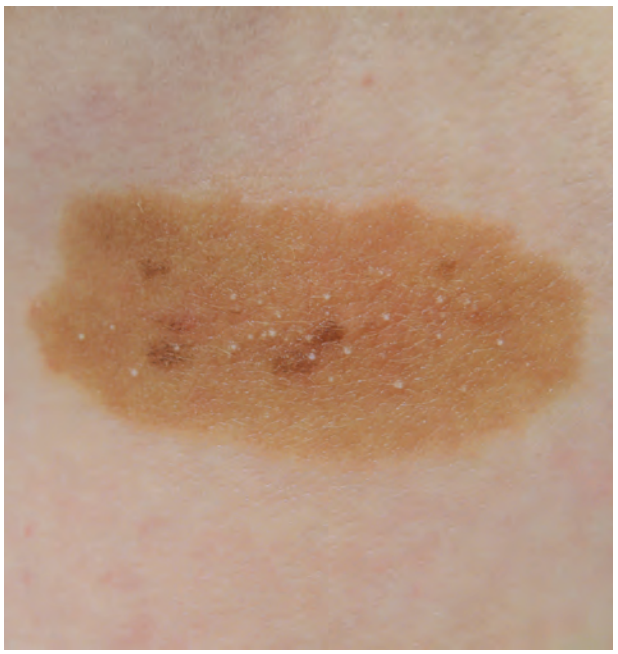


Рис. 122, 123. Крупные врожденные меланоцитарные невусы с однородным окрашиванием и формирующимися экзофитными участками, «жемчужными вкраплениями» кератина на поверхности образования

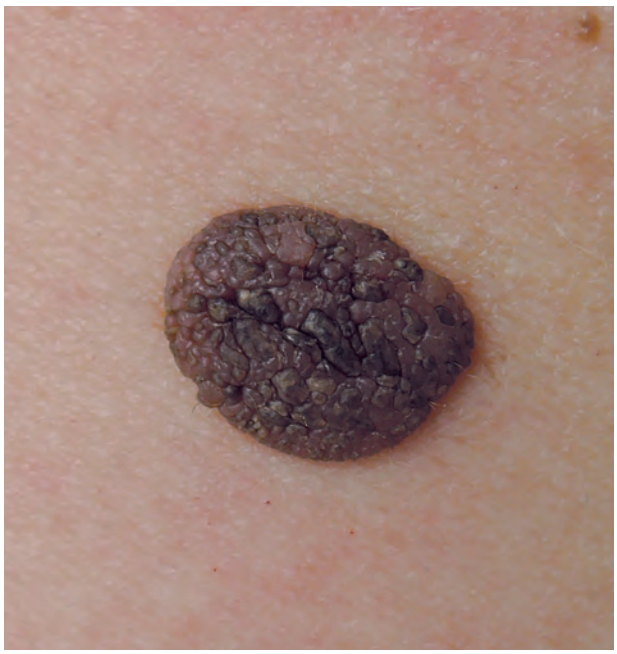


Рис. 124, 125. Малые врожденные меланоцитарные невусы с разной степенью выраженности гиперкератотических наслоений на поверхности образования. В некоторых случаях требуется проведение дифференциальной диагностики с себорейным кератозом

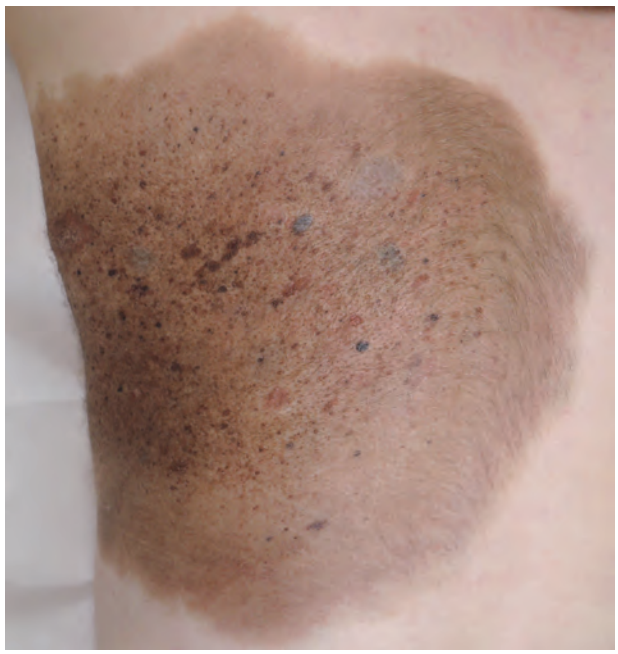


Рис. 126, 127. Гигантские врожденные меланоцитарные невусы с неоднородным окрашиванием, выраженным гипертрихозом, множественными невусами-сателлитами (слева)

Рис. 128, 129. Макулезный и папулезный варианты клинического течения пятнистого невуса. Пятнистые и папулезные зоны гиперпигментации располагаются на фоне светло-коричневой пигментации

Рис. 130, 131. Макулезный и папулезный варианты клинического течения пятнистого невуса. Отдельные, более выраженные участки пятнистого невуса могут сильно отличаться друг от друга по характеру окрашивания

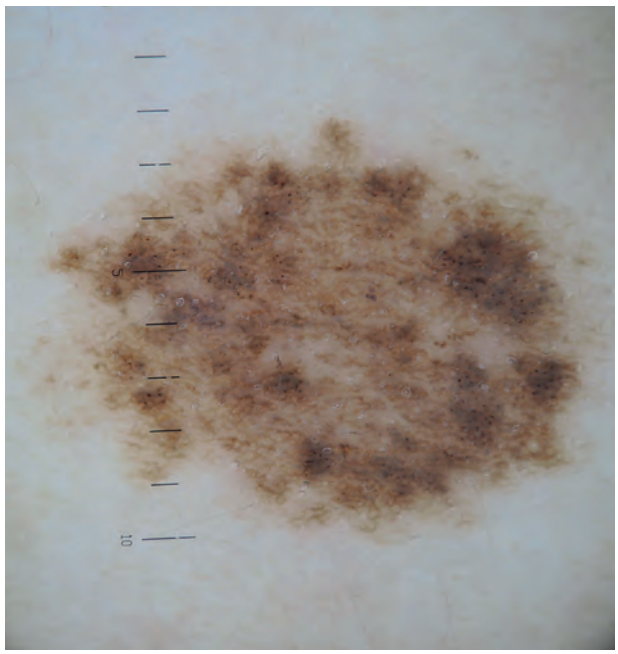
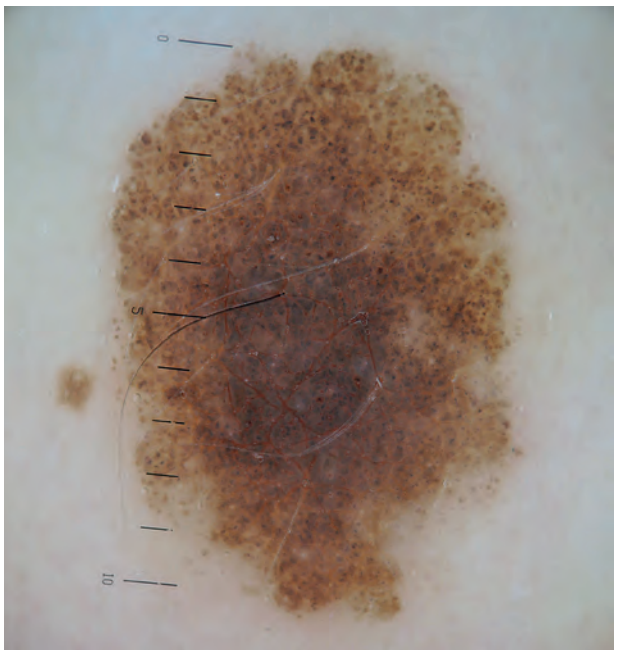


Рис. 132, 133. Дерматоскопическая картина малых врожденных меланоцитарных невусов с ретикулярной и ретикулярно-гомогенной моделью строения без атипичных структур. В пределах пигментной сети слева отмечается формирование мишеневидных структур



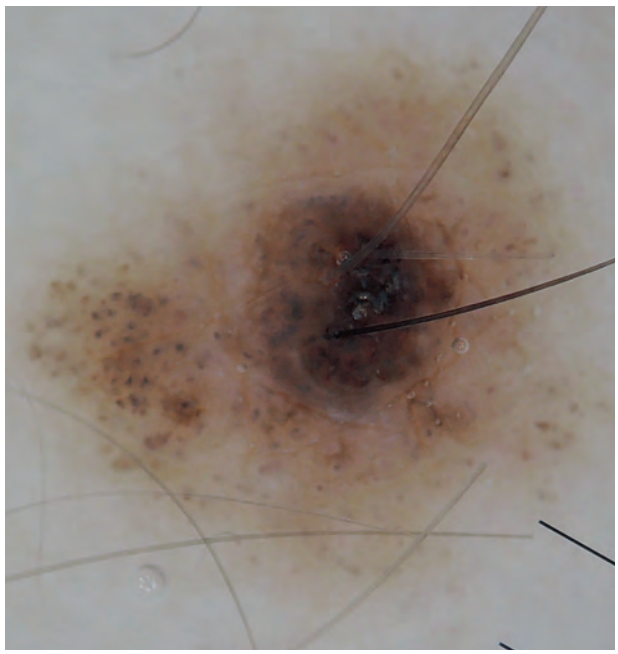


Рис. 134, 135. Дерматоскопическая картина малых врожденных меланоцитарных невусов с глобулярной и глобулярно-гомогенной моделью строения без атипичных структур и незначительным гипертрихозом

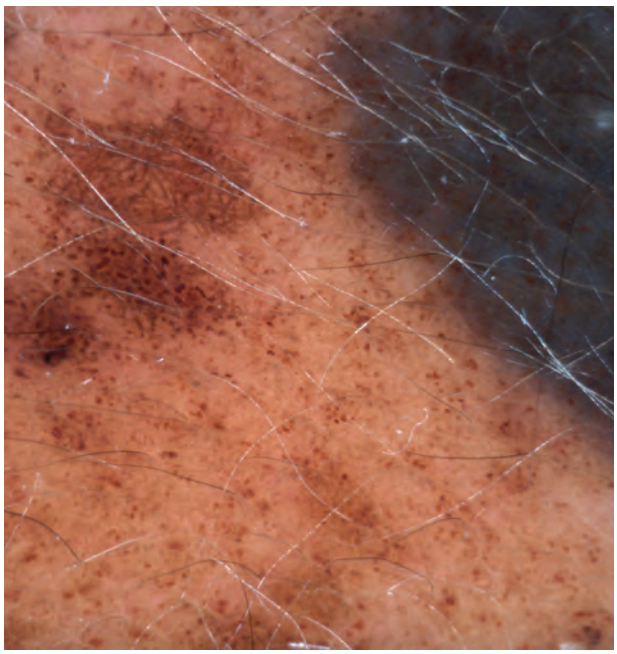
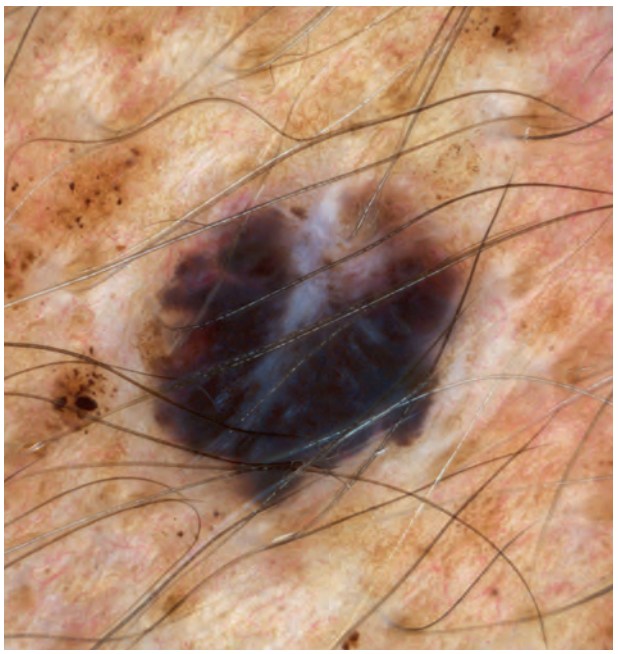



Рис. 136, 137. Дерматоскопическая картина гигантских врожденных меланоцитарных невусов. Отмечается наличие мультикомпонентной модели строения с неоднородным характером окрашивания, представленной пигментной сетью, глобулами и бесструктурными зонами

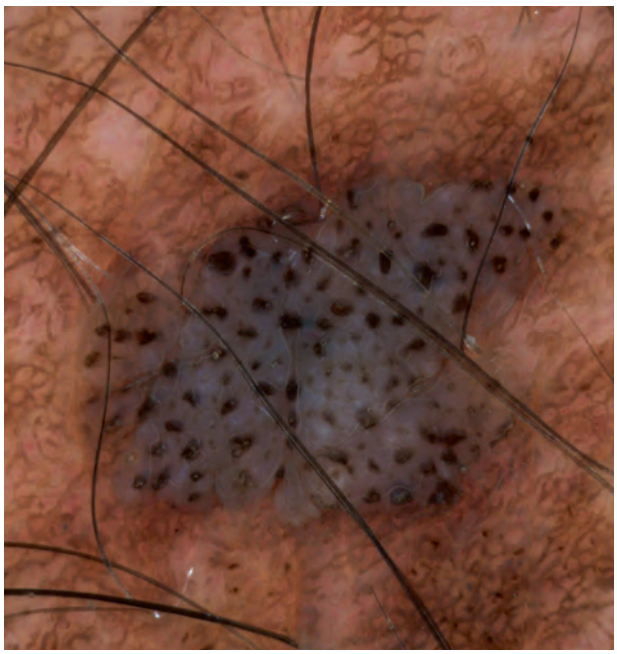
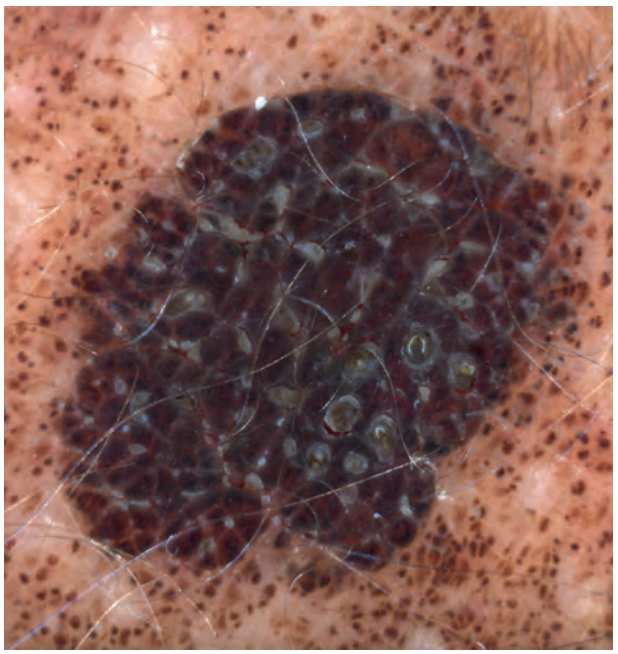



Рис. 138, 139. Дерматоскопическая картина гигантских врожденных меланоцитарных невусов. В большей части образования отмечается одна из ведущих моделей строения (слева – ретикулярная, справа – глобулярная), на поверхности дополнительно визаулизируются формирующиеся экзофитные участки с более насыщенным окрашиванием

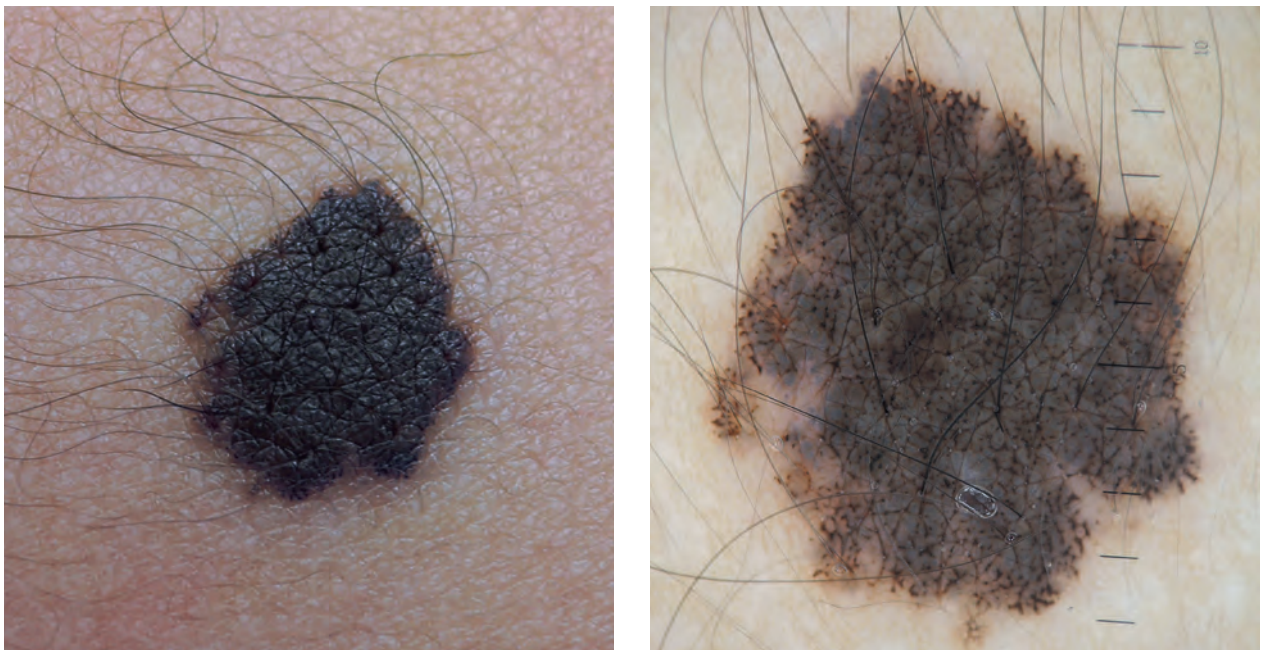


Рис. 140 А, Б. Клинико-дерматоскопическая картина малого врожденного меланоцитарного невуса с гиперпигментированным характером окрашивания. В пределах образования усилен кожный рисунок, дерматоскопически отмечается диффузное окрашивание серо-синего цвета

Рис. 141 А, Б. Клинико-дерматоскопическая картина малого врожденного невуса у представителя монголоидной расы. Отмечается более темный характер окрашивания образования, при дерматоскопическом осмотре диффузные зоны синего цвета в центре

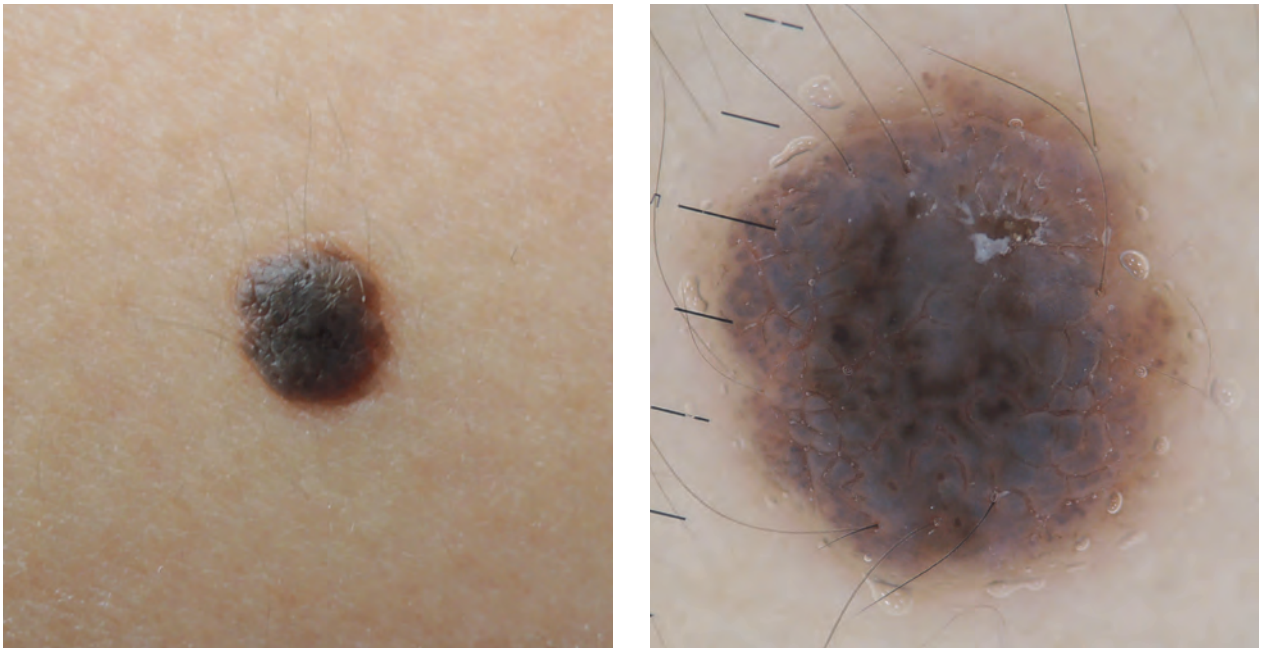


Рис. 142 А, Б. Клинико-дерматоскопическая картина малого врожденного невуса с папилломатозной поверхностью. При дерматоскопическом осмотре отмечаются наличие гомогенно-глобулярной модели строения образования, преобладание оттенков серо-синего цвета

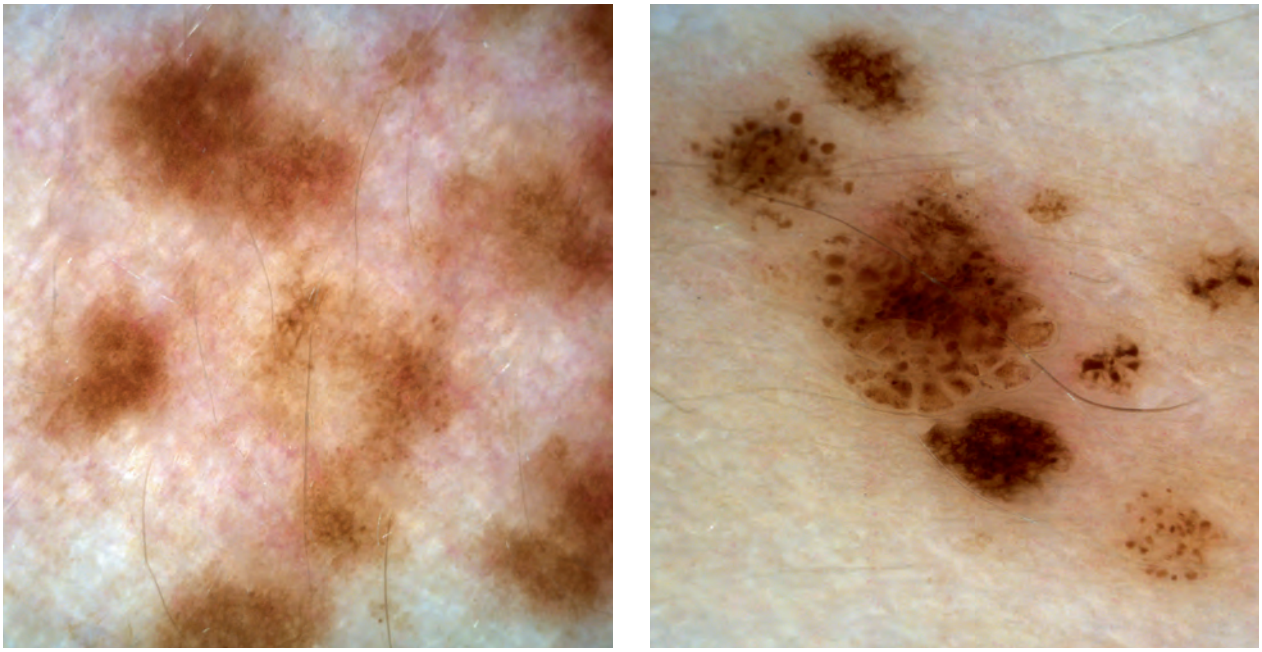


Рис. 143, 144. Дерматоскопическая картина пятнистых невусов. Зоны гиперпигментации представлены рисунком пигментной сети, глобулами, бесструктурными участками, располагающимися на фоне едва заметной пигментации светло-коричневого цвета

Гистология

В типичных случаях определяются гиперкератоз, роговые пробки в устьях волосяных фолликулов, роговые псевдокисты (рис. 145). На первом году жизни врожденные невусы преимущественно смешанные, значительно реже пограничные. Внутриэпидермальный компонент невуса у детей может характеризоваться выраженным педжетоидным ростом, а также слабой цитологической атипией отдельных лентигинозных клеток. Пограничные гнезда обычно располагаются на вершинах эпидермальных выростов. Гнездная, реже лентигинозная пролиферация меланоцитов в эпидермисе в ряде случаев симметрично распространяется за пределы дермального компонента невуса.

Чаще всего врожденный невус является внутридермальным образованием (рис. 146–148). Отмечаются диффузный рост и глубокая локализация невомеланоцитов, вплоть до нижней трети сетчатого слоя дермы. Клетки формируют гнезда, тяжи или густые протяженные скопления. Коллаген в сосочках дермы бывает уплотнен, но без структурированной фиброплазии. Типично вовлечение в процесс эпителия придатков кожи – волосяных фолликулов, выводных протоков потовых желез, а также прорастание невусных клеток в мышцы, поднимающие волос (рис. 149–150). Нередко невус растет не в эпителии придатков кожи, а периаднексально (рис. 151–152). Специфичным для врожденного невуса считается наличие гнезд в эпителии нижних двух третей волосяных фолликулов и выводных протоков потовых желез, в сальных железах, в зоне волосяного сосочка и секреторных участков потовых желез. В редких случаях определяется реактивная (индуцированная) гиперплазия придатков кожи в пределах невуса (рис. 153). Формирование гетерологических структур значительно чаще выявляется в меланоцитарных невусах с гистологическими признаками врожденных (рис. 154).

Возможно обнаружение скоплений клеток невуса вокруг кровеносных и лимфатических сосудов и даже в просветах последних (рис. 155–157). Существует мнение, что клетки невуса в реальности не врастают в сосуды, а происходит их инвагинация в просвет, которая на срезах под определенным углом воспринимается как внутрисосудистая локализация. Тем не менее хорошо известен факт обнаружения невомеланоцитов в регионарных лимфатических узлах при разных типах невусов, что противоречит данному мнению.

Участки пигментированного фона *naevus spilus* гистологически не отличаются от обычного лентиго или пигментного пятна. В клинически очень бледно окрашенных невусах гиперпигментация базального слоя может быть трудно различима даже на светооптическом уровне. Пятнистые участки в пределах *naevus spilus* обычно представлены лентигинозным пограничным невусом, папулезные – смешанным невусом. На фоне пятнистого невуса описано развитие голубого невуса, невуса Спитц, злокачественной меланомы.

Примерно в 10% врожденных невусов в эпидермисе выявляются признаки, характерные для диспластического невуса: асимметричные «плечи», сплошная лентигинозная и гнездная пролиферация меланоцитов с признаками цитологической атипии. Гнезда отличаются по форме и размеру, могут быть сильно вытянутыми, сливаются друг с другом. Указанные изменения в эпидермисе сопровождаются воспалительной реакцией и фиброплазией в сосочковом слое дермы (рис. 158 А, Б). Врожденный невус с признаками дисплазии (*congenital nevus with dysplastic features*) некоторые авторы рассматривают как состояние с высоким риском развития меланомы.

Не все меланоцитарные невусы, особенно малых размеров, имеющие клинические и гистологические признаки врожденных, существуют на коже с рождения. Возможность проявления признака позже периода новорожденности (вплоть до подросткового возраста) хорошо известна и при других пороках развития. В случае неясного клинического анамнеза можно использовать термин «меланоцитарный невус с гистологическими признаками врожденного».

Гигантские врожденные меланоцитарные невусы имеют сходную морфологическую картину, однако прорастают значительно глубже, обычно в толщу подкожной клетчатки и в более редких случаях – до фасции (рис. 159 А, Б).

Во врожденном меланоцитарном невусе возможно обнаружение пролиферативных узлов – особых врожденных или приобретенных образований с экспансивным ростом в сосочковом и сетчатом слоях дермы (рис. 160–163). В большинстве случаев диаметр пролиферативных узлов не превышает 5 мм, но в гигантских врожденных невусах узлы также могут быть очень крупных размеров. Клетки, образующие узел или более поверхностную папулу, могут быть эпителиоидными, веретеновидными или очень мелкими и низкодифференцированными (меланобласты). Иногда узлы напоминают по виду мезенхимальные опухоли, могут быть единичными и множественными, поверхностными и глубокими. Принято считать, что естественным развитием для таких узлов является их постепенное уменьшение в размерах до полного регресса, после длительного стабильного периода.

У детей на первом году жизни в узлах могут отмечаться выраженная цитологическая атипия и высокая клеточность, что менее характерно для пациентов старшей возрастной группы. Однако такие состояния возможны и у взрослых, поэтому принято условно подразделять пролиферативные узлы на типичные и атипичные. Типичные узлы плавно переходят в ткань окружающего невуса, можно сказать сливаются с ним. Клетки в них мономорфные, лишь немного превосходят по размеру клетки обычного невуса. Митозы нехарактерны. Степень пигментации варьирует и обычно отличается от остальных участков невуса.

Атипичные пролиферативные узлы четко отграничены от окружающего невуса, представлены крупными клетками с полиморфными ядрами. Обращают на себя внимание отсутствие созревания клеток и митотическая активность. В неонатальном периоде в пролиферативных узлах особенно часто встречаются митозы, причем их количество может превышать 20/мм^2. Нередко в этих зонах в процесс вовлечен эпидермис.

Следует подчеркнуть, что в публикациях не отмечены случаи развития меланомы на фоне пролиферативных узлов, даже атипичных. По мнению Ph. McKee, меланома, развивающаяся на фоне крупного/гигантского врожденного невуса, обычно имеет ярко выраженные признаки, специфичные для меланомы, и не представляет трудностей для диагностики.

Дополнительные исследования

Меланоцитарные маркеры и маркеры пролиферации используются в редких сложных случаях для проведения дифференциальной диагностики пролиферативных узлов с невоидной или иной формой меланомы. В атипичных узлах обычно высока экспрессия маркера Ki-67, в некоторых клетках выявляется положительная реакция с маркерами p53 и bcl-2, p21. Следует отметить, что повышенная экспрессия bcl-2 часто выявляется в меланоцитах гигантских врожденных невусов.

В большинстве крупных и гигантских врожденных меланоцитарных невусов выявляются мутации гена *NRAS* и не выявляются мутации *BRAF*. В малых врожденных невусах и приобретенных невусах с гистологическими признаками врожденных, наоборот, запускающей мутацией наиболее часто является *BRAF*. По данным публикаций последних лет и на основании личного опыта авторов, малый врожденный невус или внутридермальный невус с признаками врожденного является наиболее частым типом невуса, который ассоциирован с развитием меланомы у взрослых.

В пролиферативных узлах с помощью метода сравнительной геномной гибридизации можно выявить изменение числа копий целых хромосом, что не наблюдается в окружающей ткани самого врожденного невуса. Напротив, для меланомы, возникшей на фоне врожденного невуса, характерно наличие множественных делеций и дупликаций больших фрагментов, но не целых хромосом.

K.J. Busam et al. (2017) изучали экспрессию маркера H3K27me3 в узловых меланомах, возникших на фоне врожденных невусов у детей, и в пролиферативных узлах. В четырех из пяти меланом была выявлена утрата экспрессии данного маркера, в то время как в 20 пролиферативных узлах его экспрессия сохранялась или была незначительно снижена.

В меланоцитах пятнистого невуса определяются онкогенные мутации *HRAS*, преимущественно p.G13R. При этом в меланоцитах пигментированного фона выявляется один мутантный аллель, который амплифицируется в зонах повышенной клеточности более темных вкраплений.

Дифференциальный диагноз

Внутридермальный невус, смешанный невус, диспластический невус, невоидная меланома.

Рост невомеланоцитов в более поверхностных, в том числе внутриэпидермальных, отделах придатков кожи, как и в адвентициальной дерме, встречается иногда в обычных приобретенных невусах, особенно при локализации их в области головы и шеи.

Диспластические невусы тоже могут быть довольно большого размера, но дермальный компонент во врожденных невусах обычно более глубоко расположен. Высказывается мнение, что расположение невусных клеток в сетчатом слое дермы само по себе говорит о врожденном характере образования. В то же время некоторые зарубежные авторы отдельно выделяют поверхностный тип врожденного невуса с уплощенным силуэтом и протяженным, преимущественно горизонтальным типом роста в сосочковом слое дермы (рис. 164–165).

Атипичный пограничный компонент в смешанных невусах в постпубертатном периоде необходимо дифференцировать от меланомы *in situ*.

Пролиферативные узлы во врожденных невусах прежде всего дифференцируют с узловой меланомой. Признаками, которые больше говорят в пользу злокачественного процесса, возникшего во врожденном невусе, являются экспансивный характер роста, некроз, выраженная цитологическая атипия, высокий митотический индекс с наличием атипичных митозов.

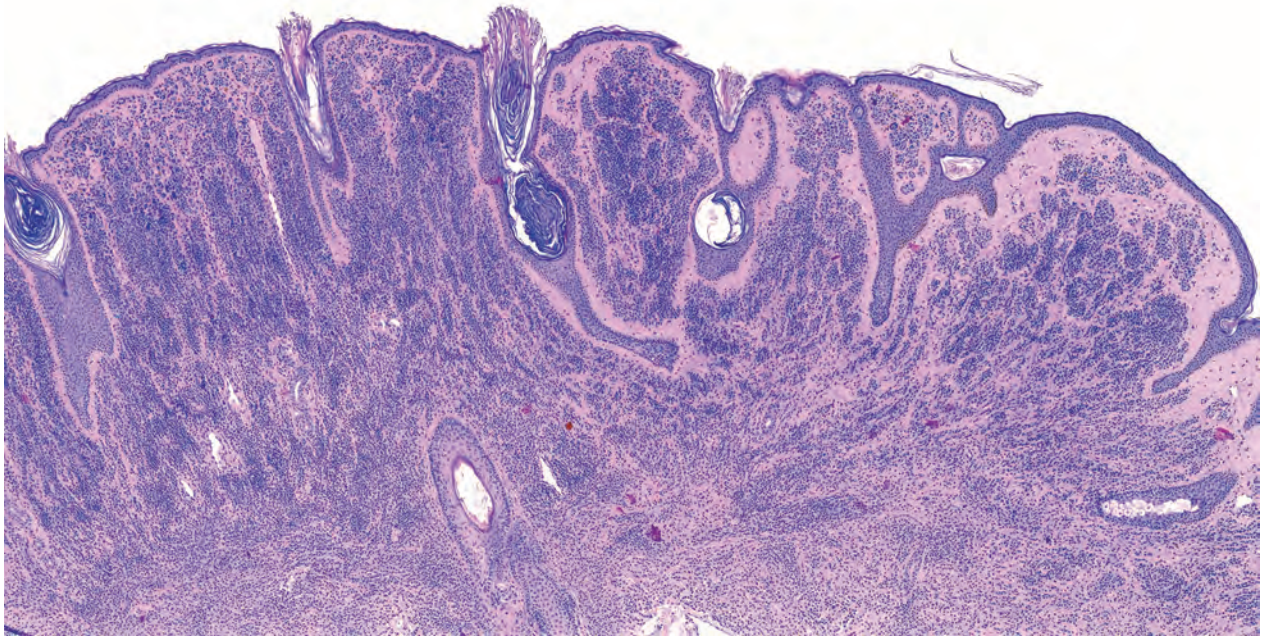


Рис. 145. Папилломатозный внутридермальный невус (тип Унны) с признаками врожденного (малый врожденный невус). Роговые пробки в устьях волосяных фолликулов, роговые псевдокисты. Массивный и глубокий рост невомеланоцитов в дерме в виде гнезд и тяжей

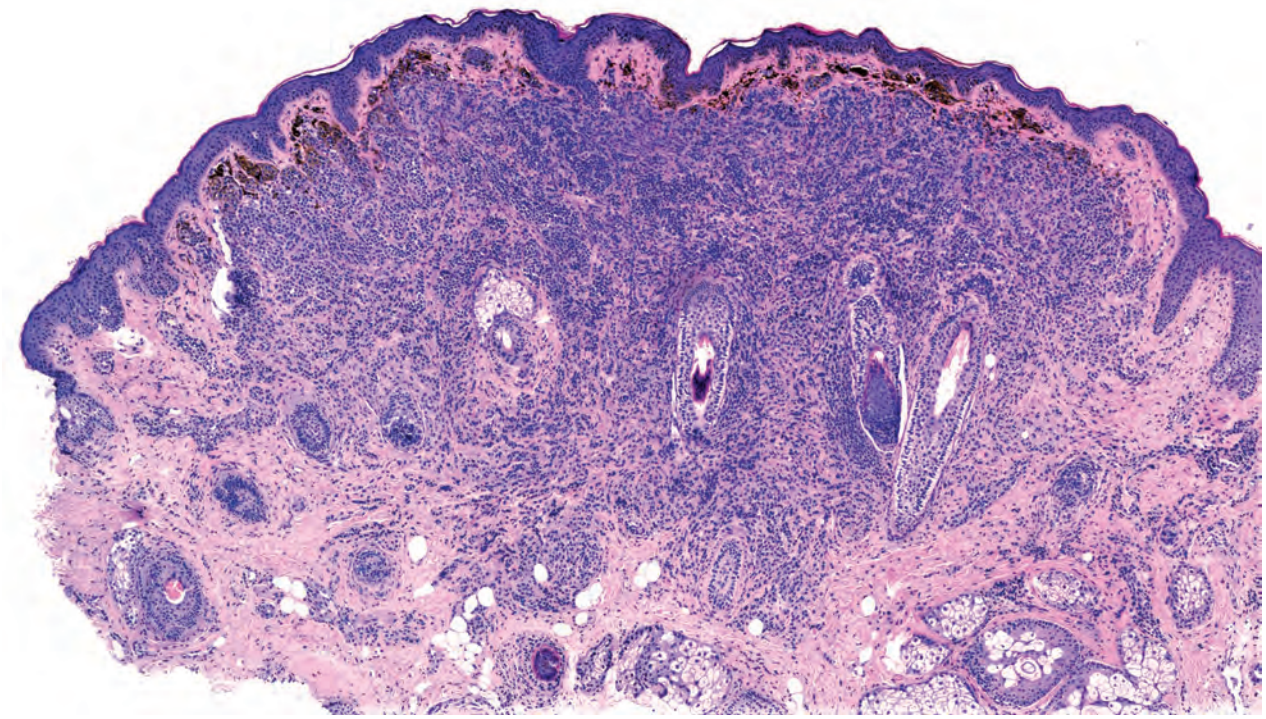


Рис. 146. В данном малом врожденном невусе хорошо видна зональность распределения невусных клеток в дерме. Наиболее поверхностные и в небольшом количестве – клетки типа А с пигментированной цитоплазмой. Основная масса клеток невуса – клетки типа В. В самых нижних отделах клетки типа С расположены поодиночке среди коллагеновых волокон стромы

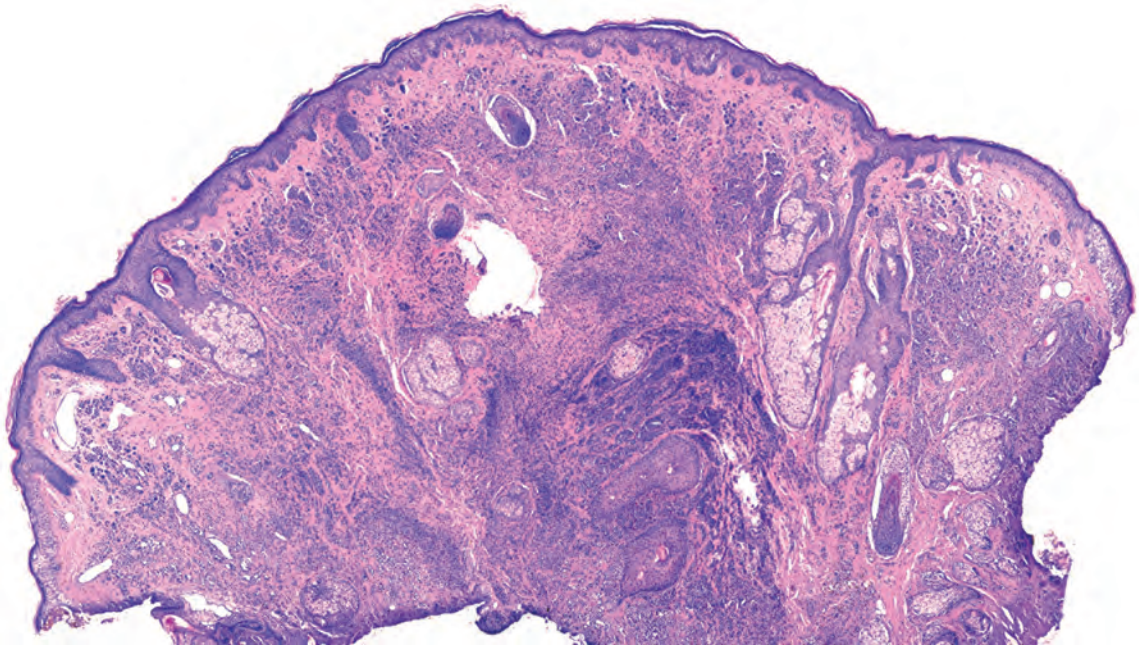


Рис. 147. Врожденный внутридермальный меланоцитарный невус (тип Мишера) с диффузным глубоким ростом невусных клеток

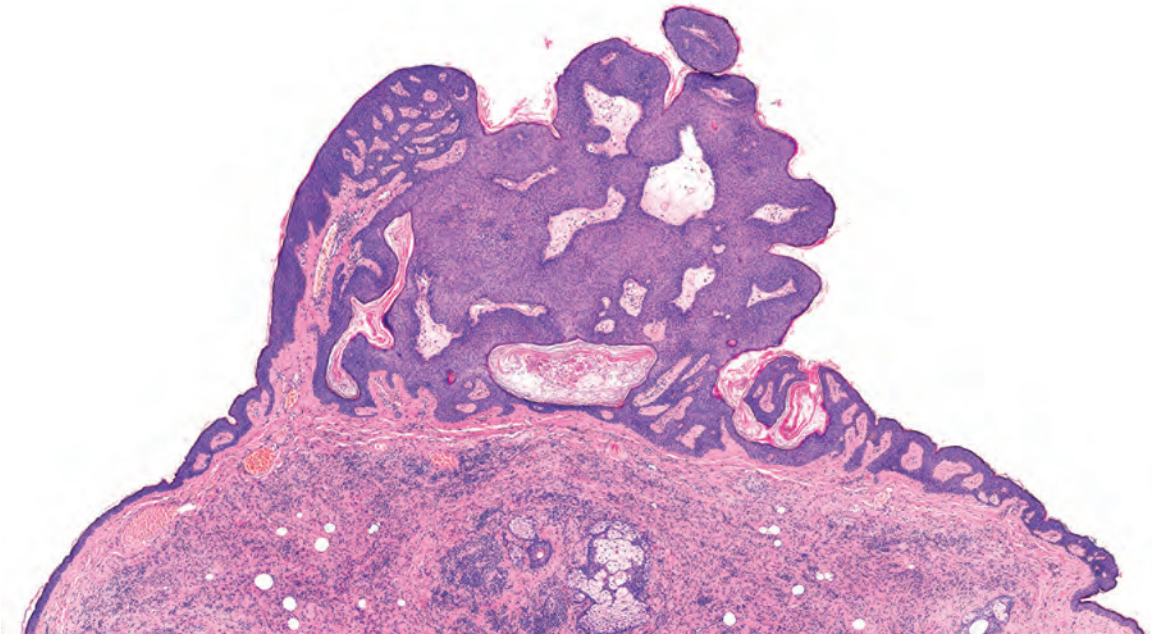


Рис. 148. Необычный силуэт данного малого врожденного меланоцитарного невуса обусловлен развитием над ним себорейной кератомы (коллизия опухолей)

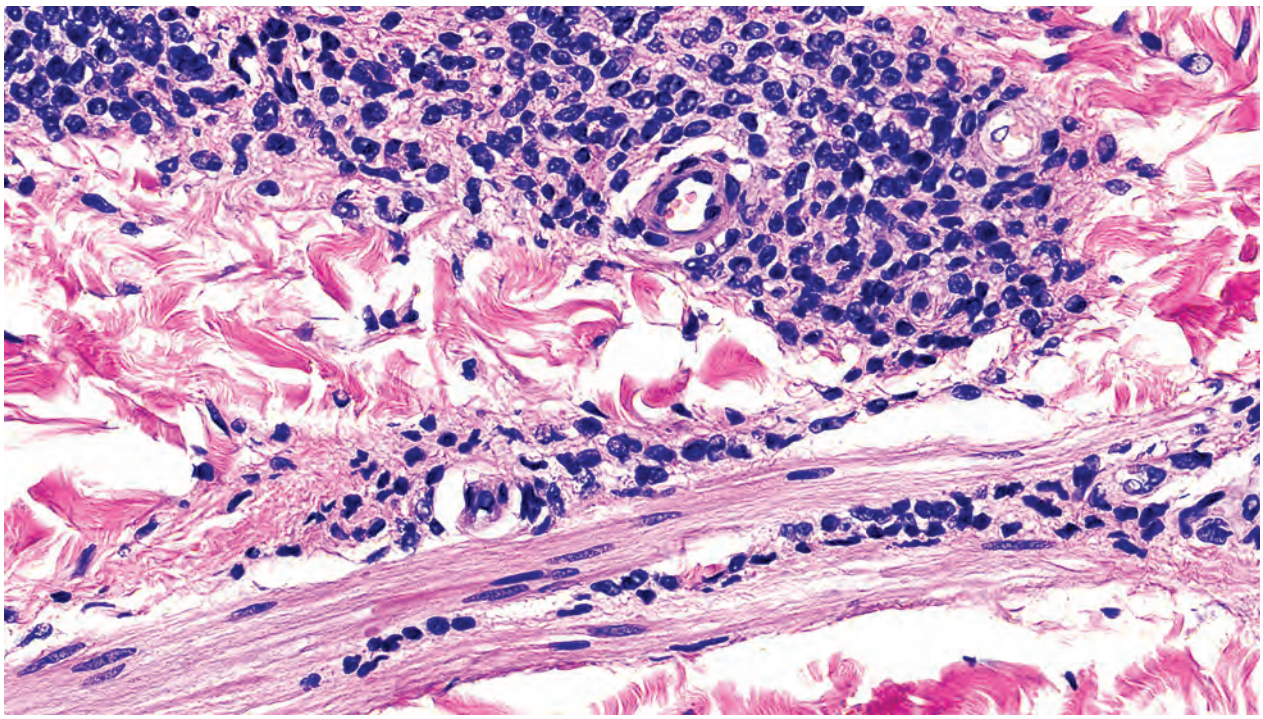


Рис. 149. Характерное для врожденных невусов прорастание невусных клеток в мышцу, поднимающую волос

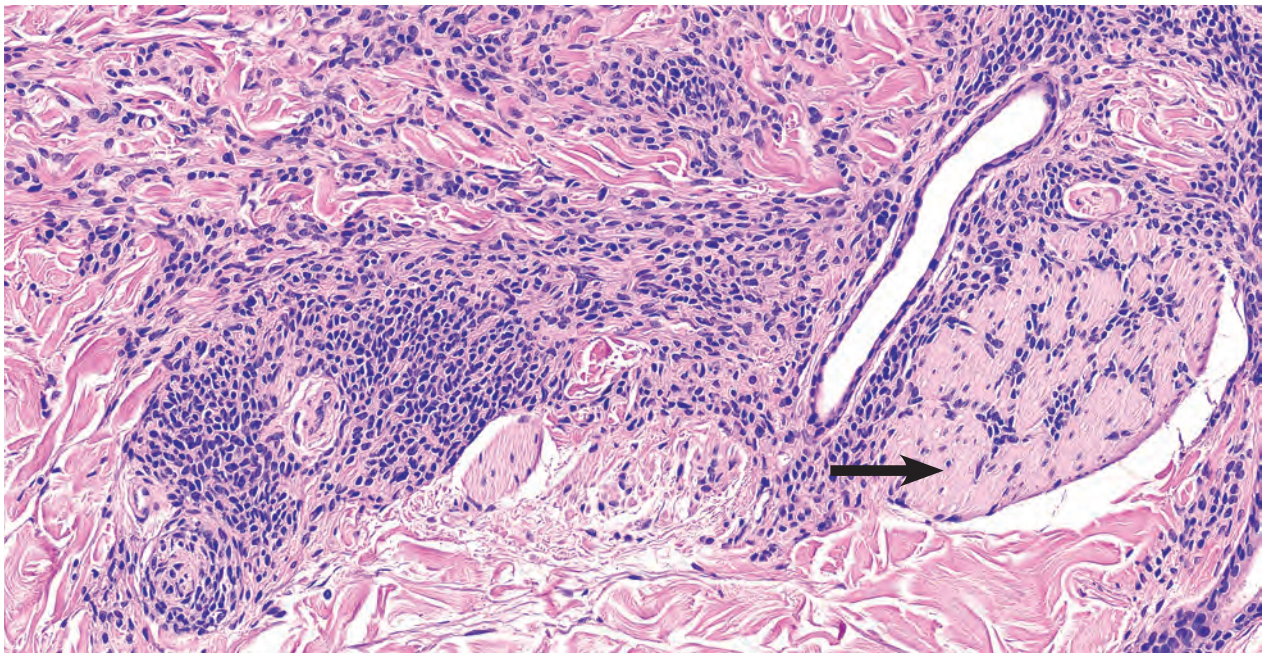


Рис. 150. Периаднексальный рост невусных клеток с прорастанием в мышцу, поднимающую волос (*стрелка*)

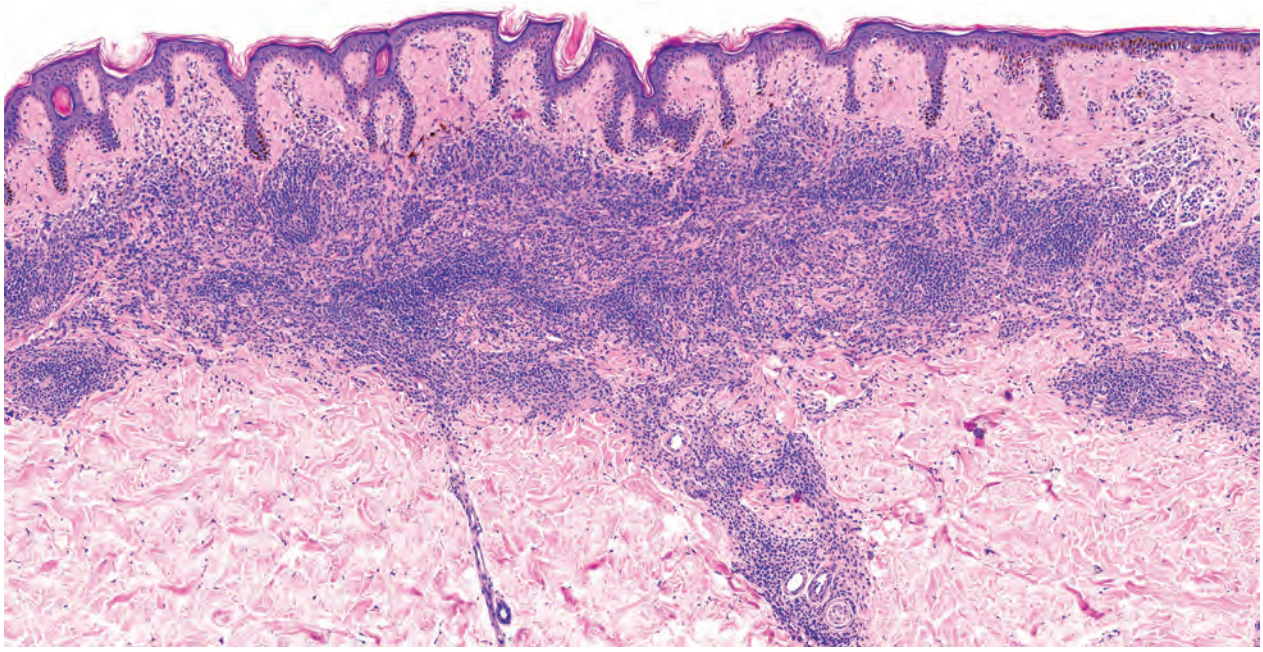


Рис. 151. Внутридермальный врожденный меланоцитарный невус с глубоким ростом невусных клеток по ходу придатков кожи, сосудов и нервов. Основную массу клеток невуса составляют невомеланоциты типа В

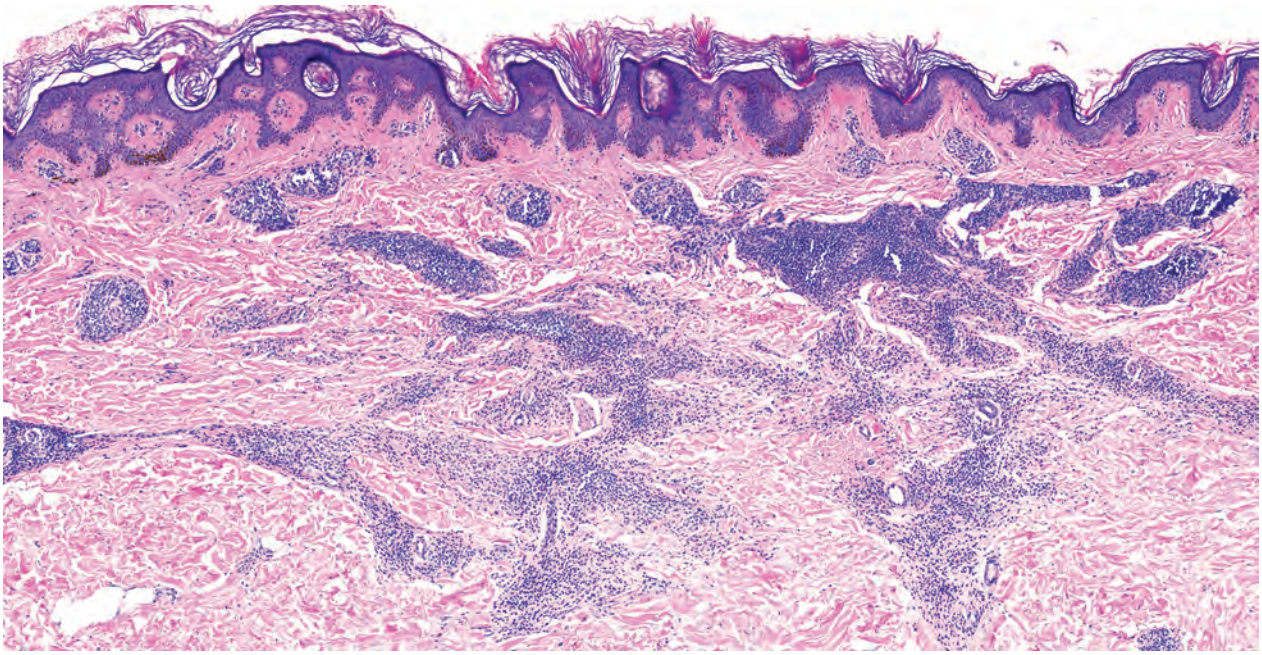


Рис. 152 А. В данном врожденном невусе рост меланоцитов в виде пучков (плексиформный) по ходу сосудов и нервов имитирует периваскулярные воспалительные инфильтраты

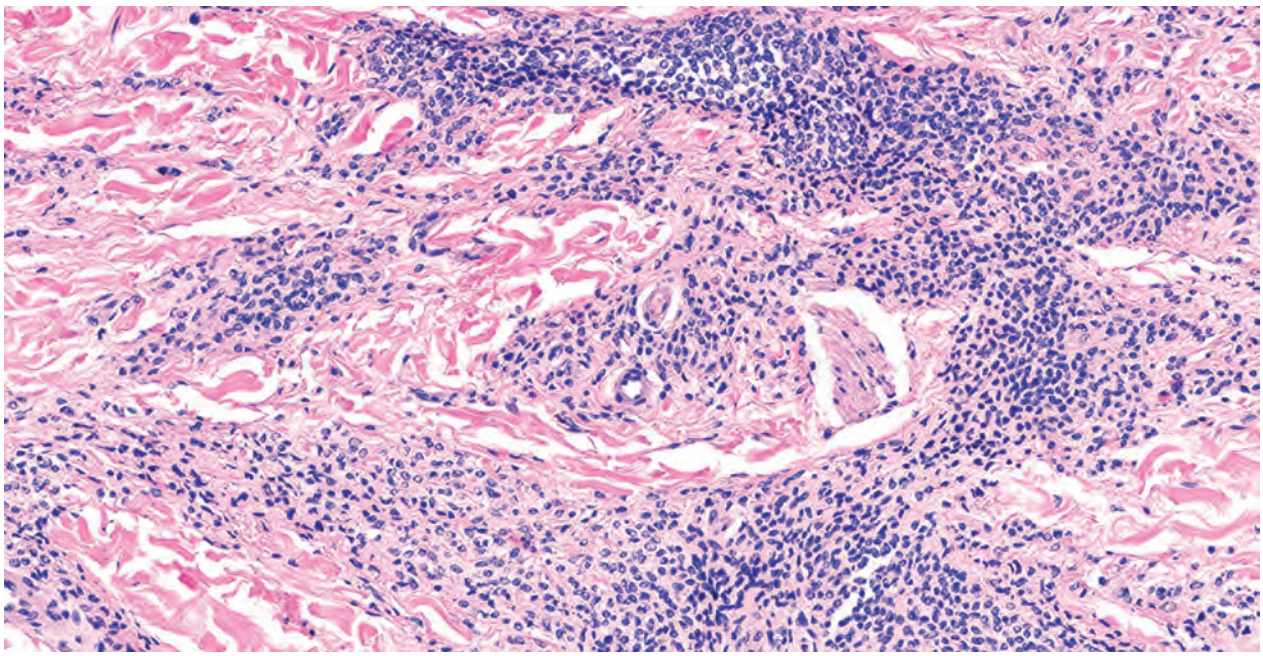


Рис. 152 Б. Рост меланоцитов невуса в виде пучков по ходу придатков кожи, сосудов и нервов

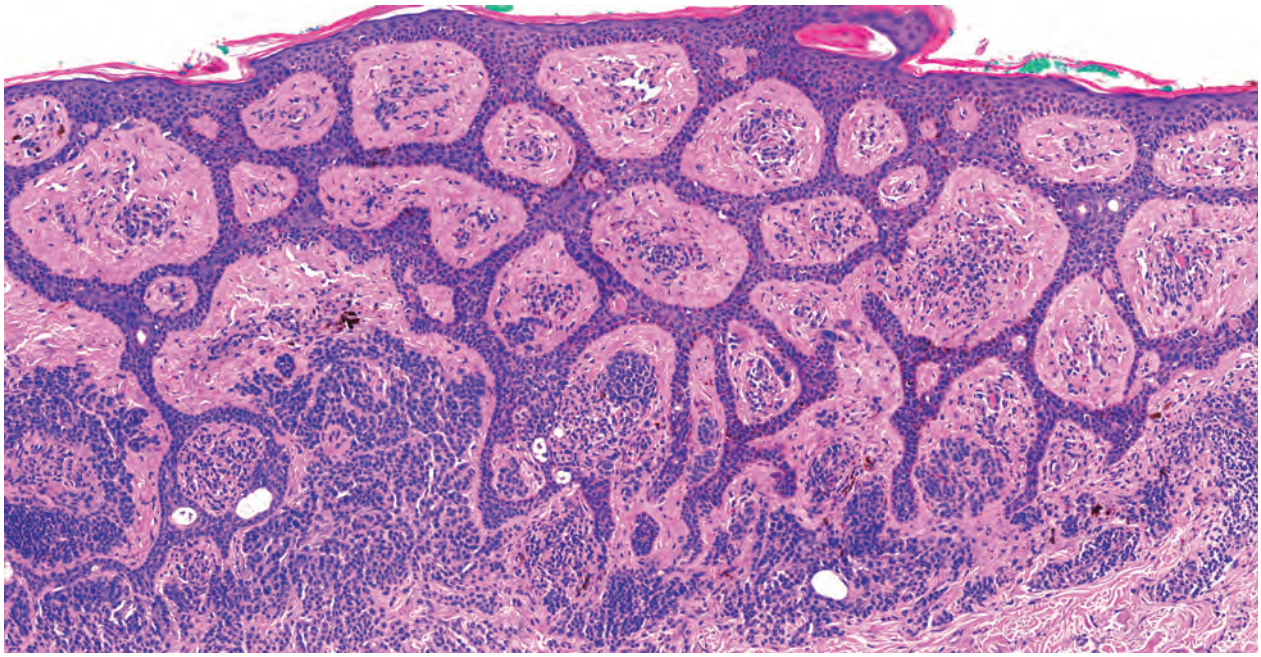


Рис. 153. Врожденный невус с реактивной гиперплазией эпителия придатков кожи

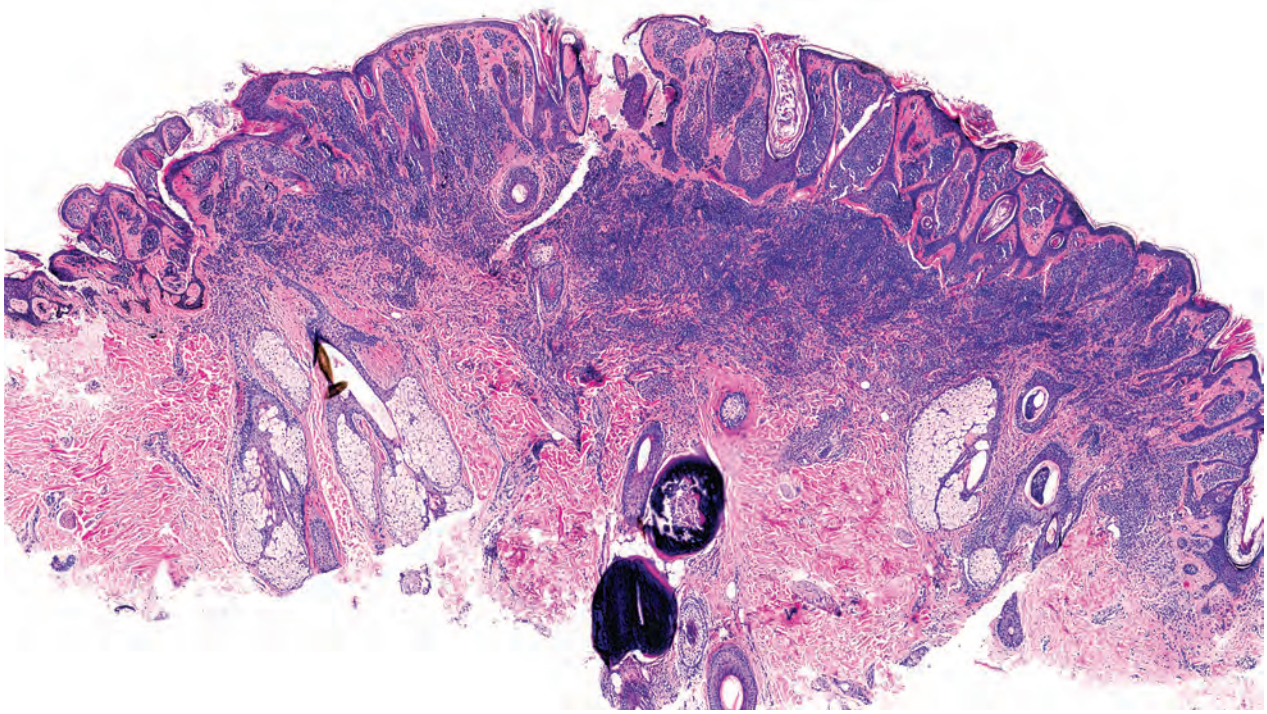


Рис. 154. Формирование гетерологических структур значительно чаще выявляется в меланоцитарных невусах с гистологическими признаками врожденных

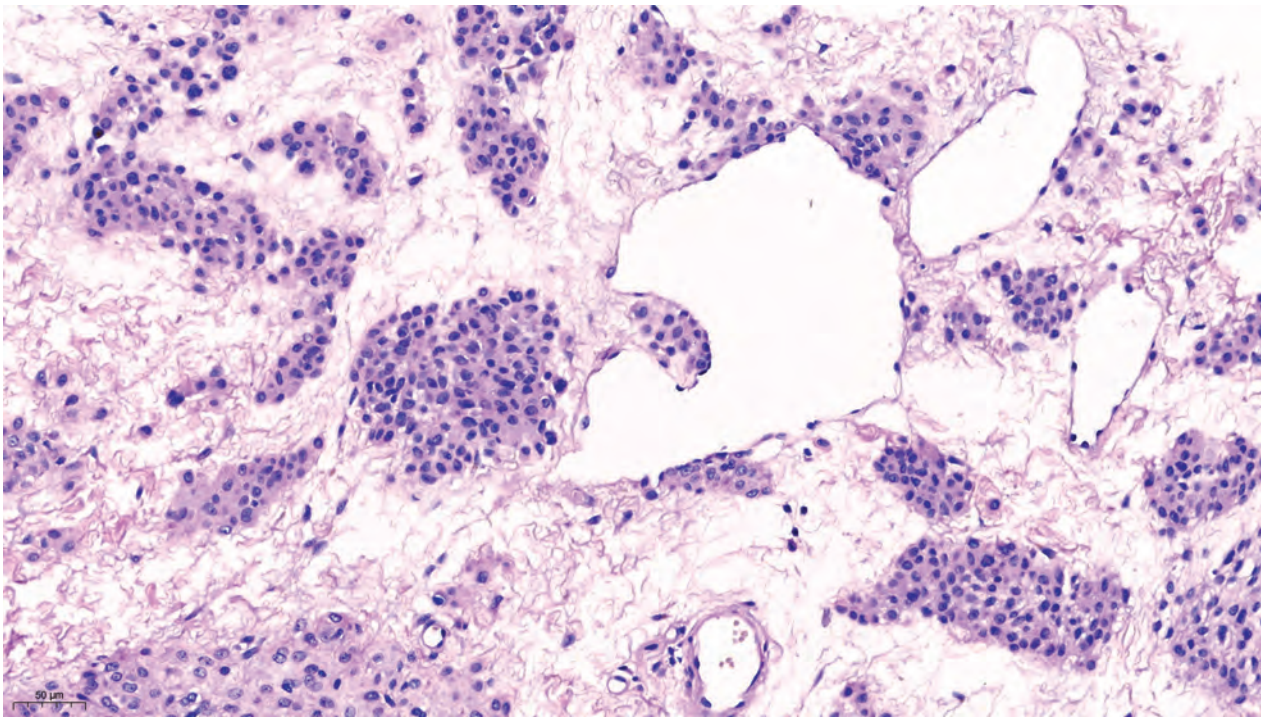


Рис. 155. Периваскулярный рост невусных клеток во врожденном невусе с признаками инволюции, с инвагинацией в просвет лимфатических сосудов

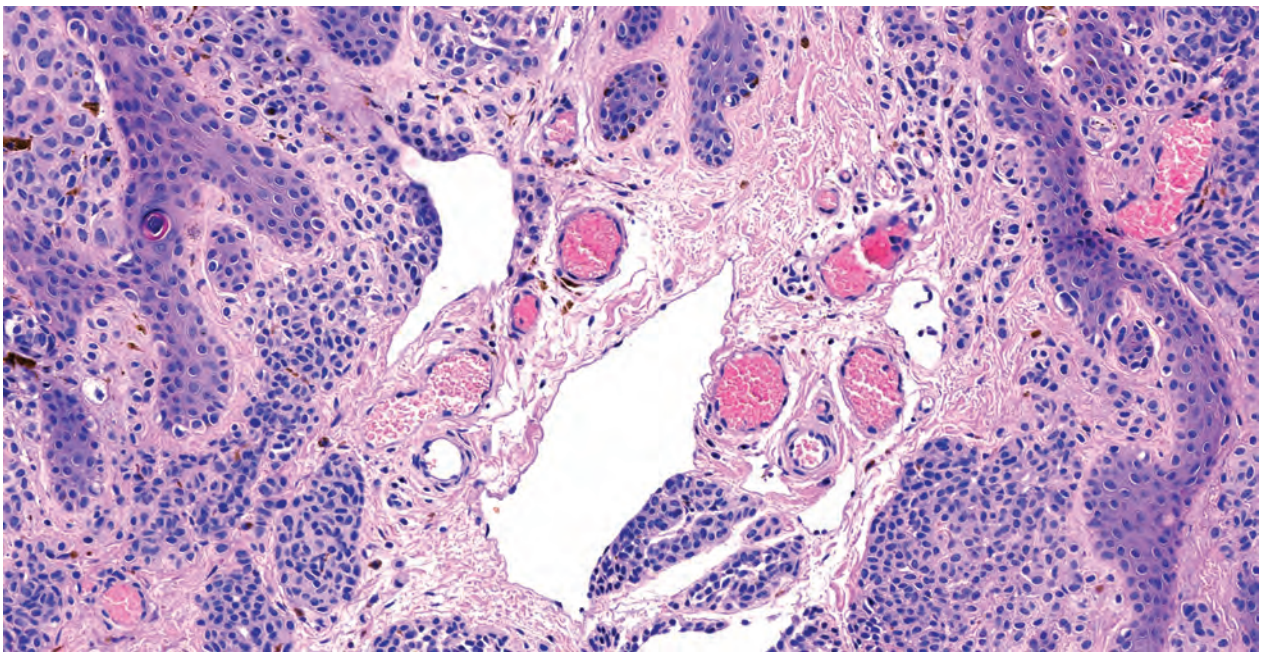


Рис. 156. Периваскулярный рост невусных клеток во врожденном невусе, с инвагинацией в просвет лимфатических сосудов

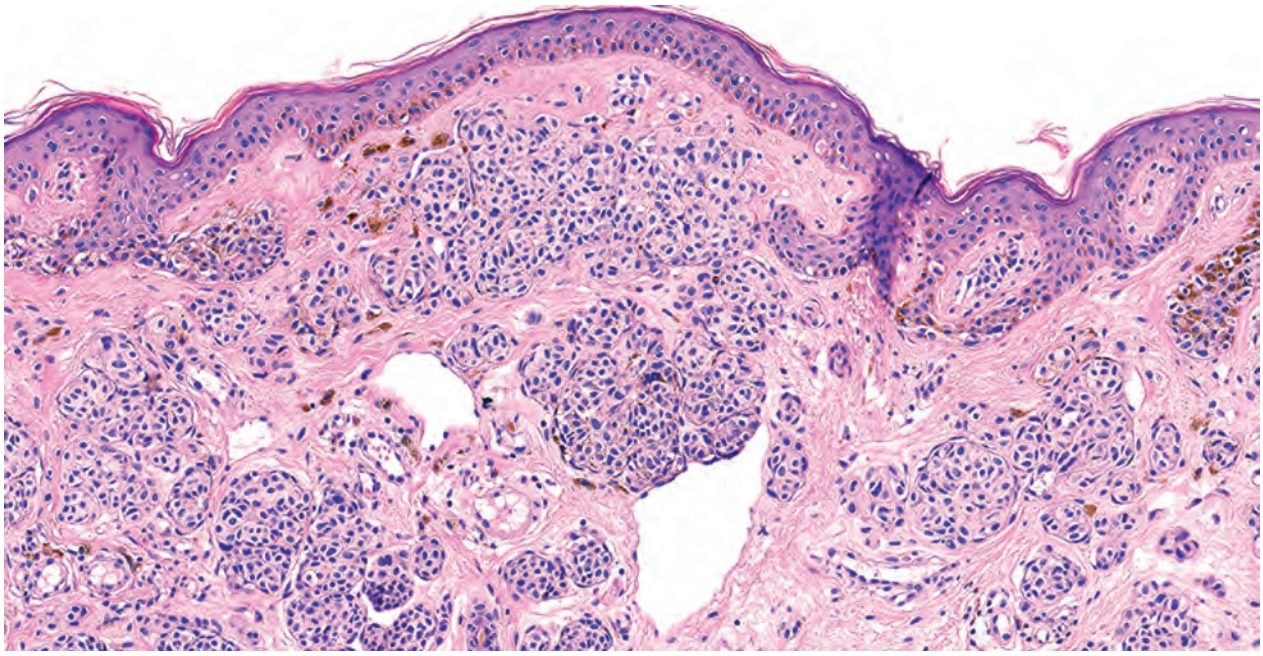


Рис. 157 А. Инвагинация гнезд невусных клеток в просвет лимфатического сосуда. В данном малом врожденном невусе дермальный компонент является инвертированным и образован почти исключительно невусными клетками типа А

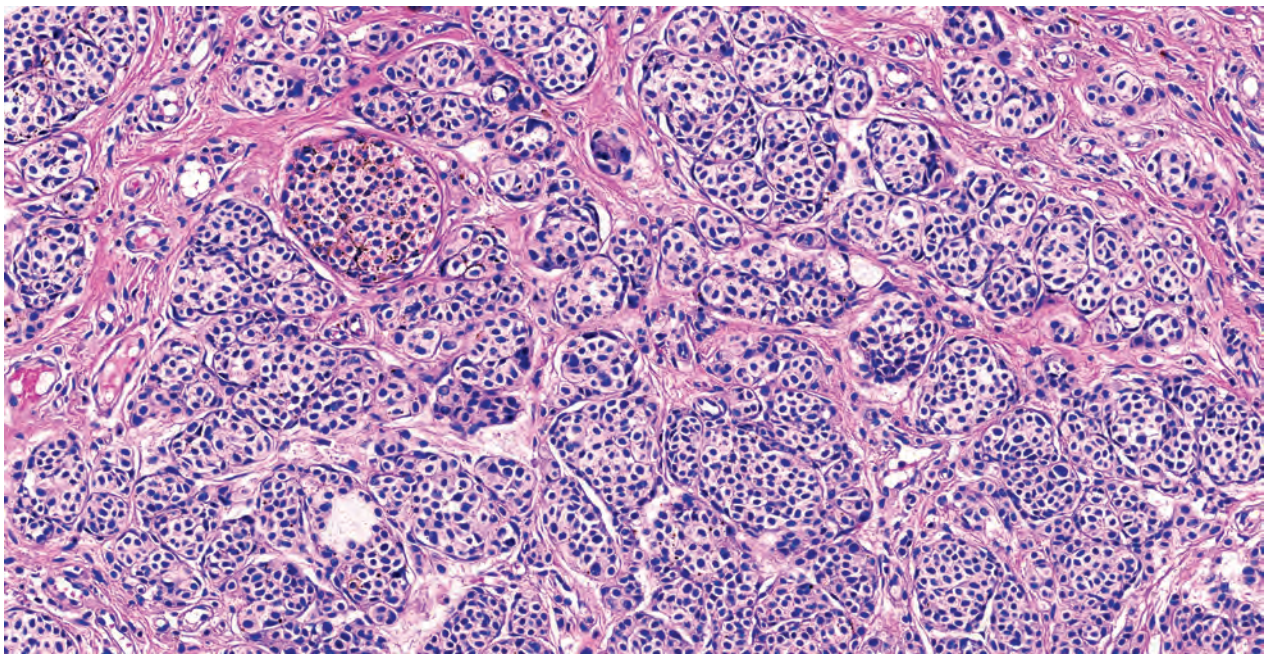


Рис. 157 Б. Инвертированный компонент невуса: гнезда образованы эпителиоидными невусными клетками типа А; часть из них содержит в цитоплазме пигмент. Выявляются единичные баллонные клетки

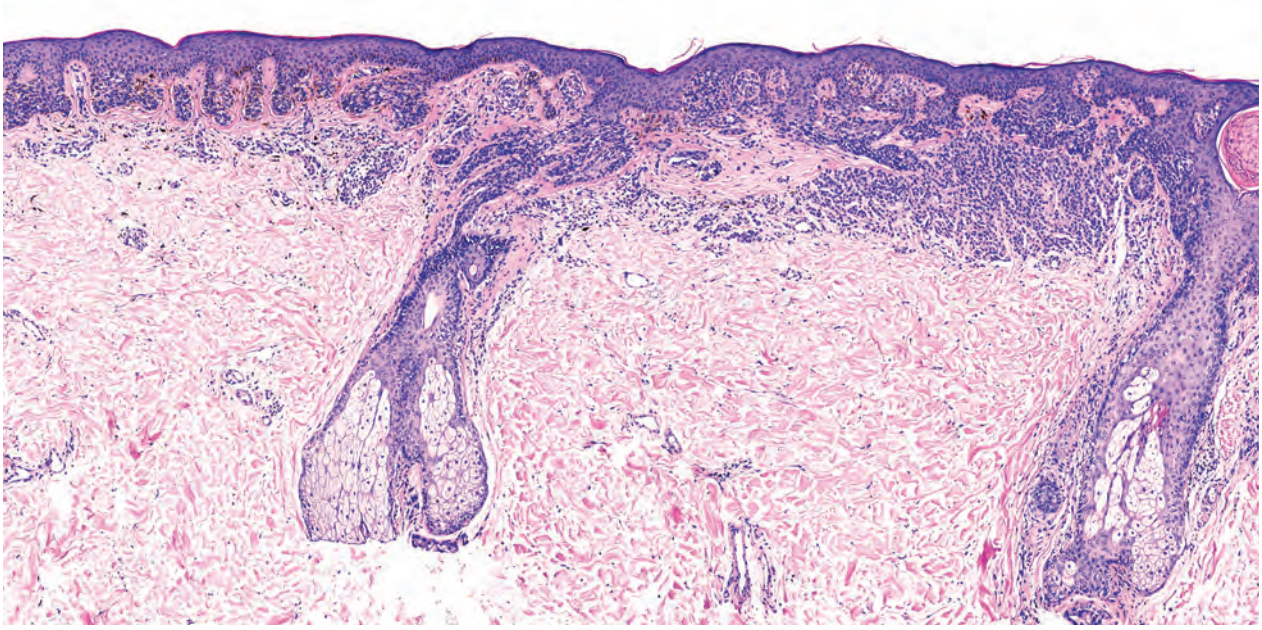


Рис. 158 А. Смешанный малый врожденный меланоцитарный невус с «плечом». Эпидермальный компонент выходит за пределы дермального в виде "плеча"

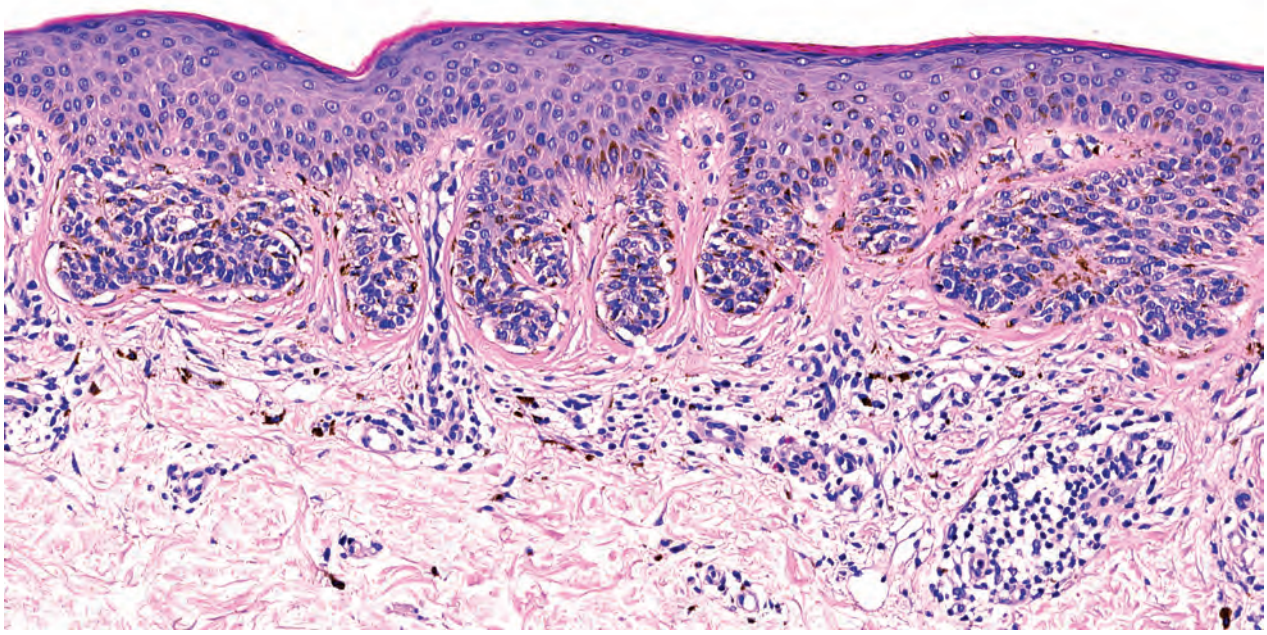


Рис. 158 Б. В эпидермальных «плечах» врожденных невусов могут выявляться признаки структурной атипии, сходные с таковыми в диспластических невусах; реже выявляется фокальная цитологическая атипия (вторичные диспластические изменения)

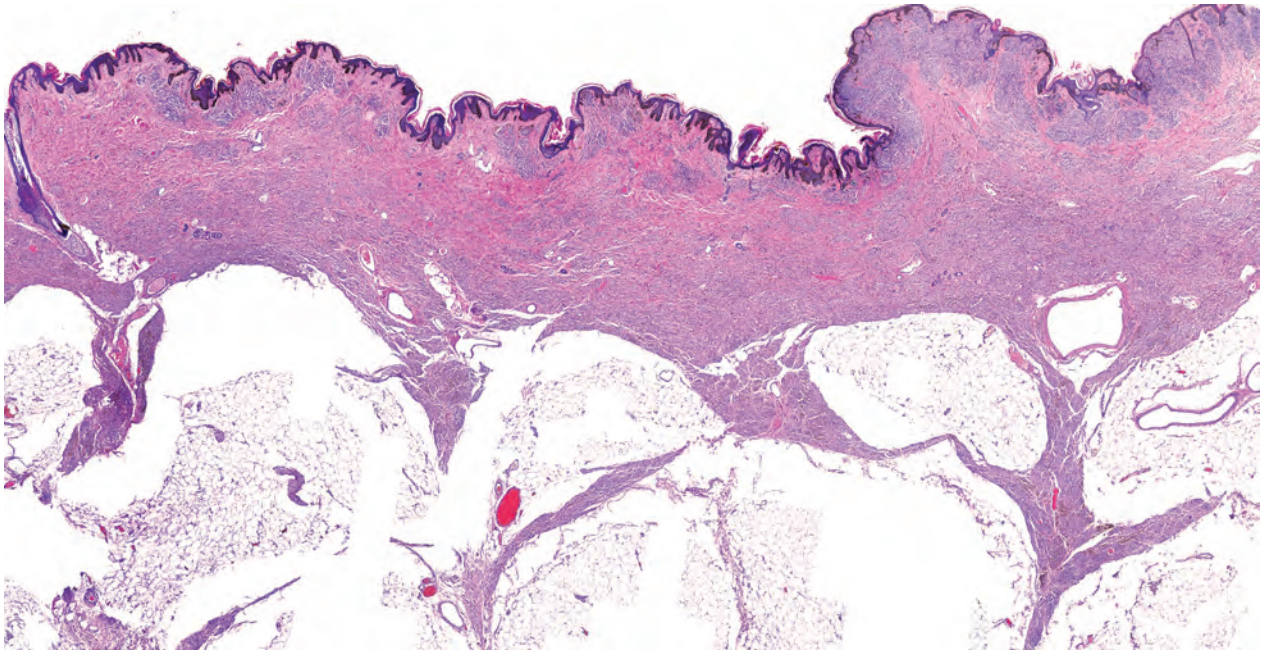


Рис. 159 А. В гигантском врожденном невусе сплошные поля и пласты меланоцитов занимают всю толщу дермы, прорастают глубоко в подкожную клетчатку

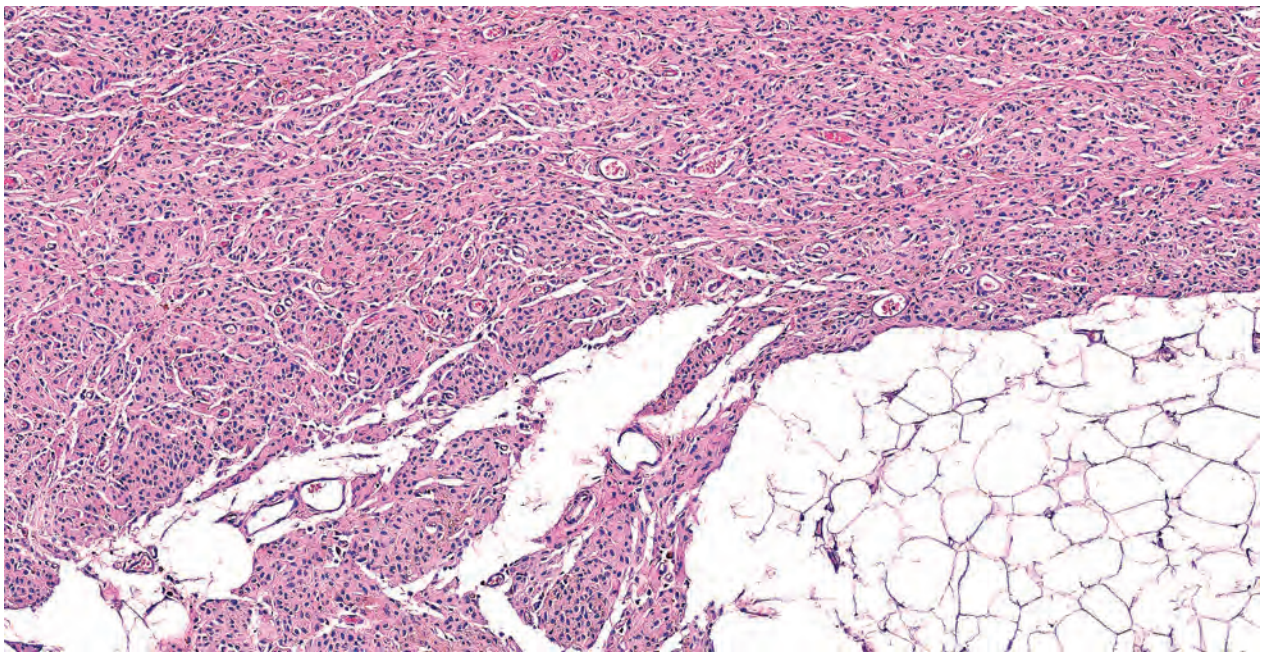


Рис. 159 Б. Гнезда и солидные скопления невусных клеток типа В с вариабельно пигментированной цитоплазмой в глубоких отделах дермы и в подкожной клетчатке

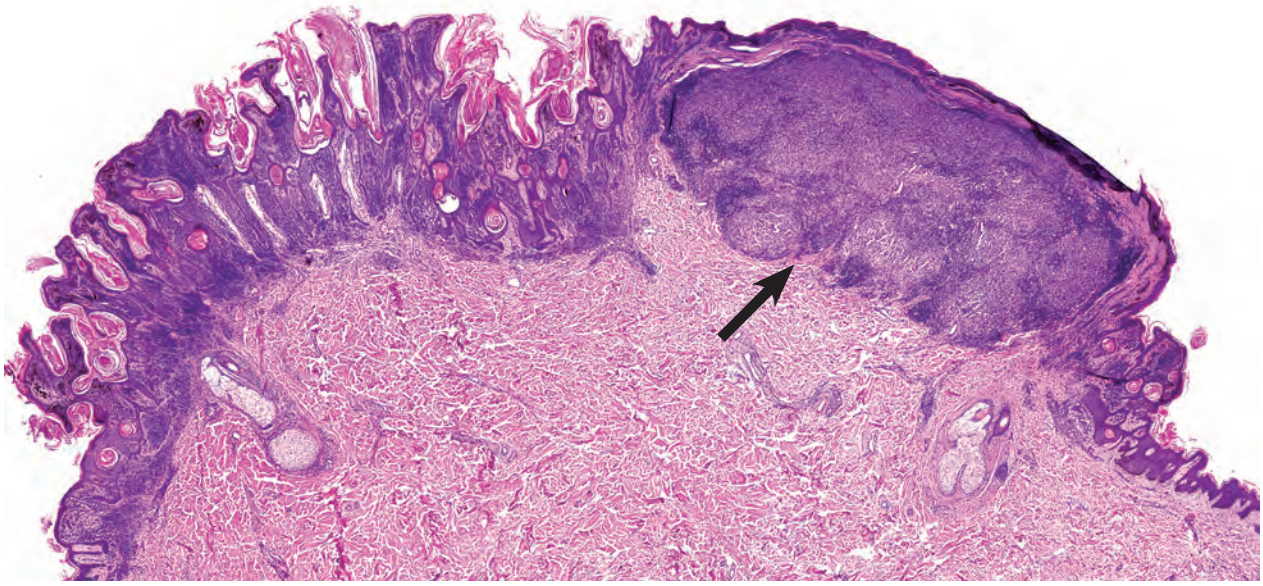


Рис. 160 А. Пролиферативный узел в малом врожденном невусе. Узел четко отграничен от папилломатозного компонента невуса, отличается экспансивным ростом (*стрелка*)

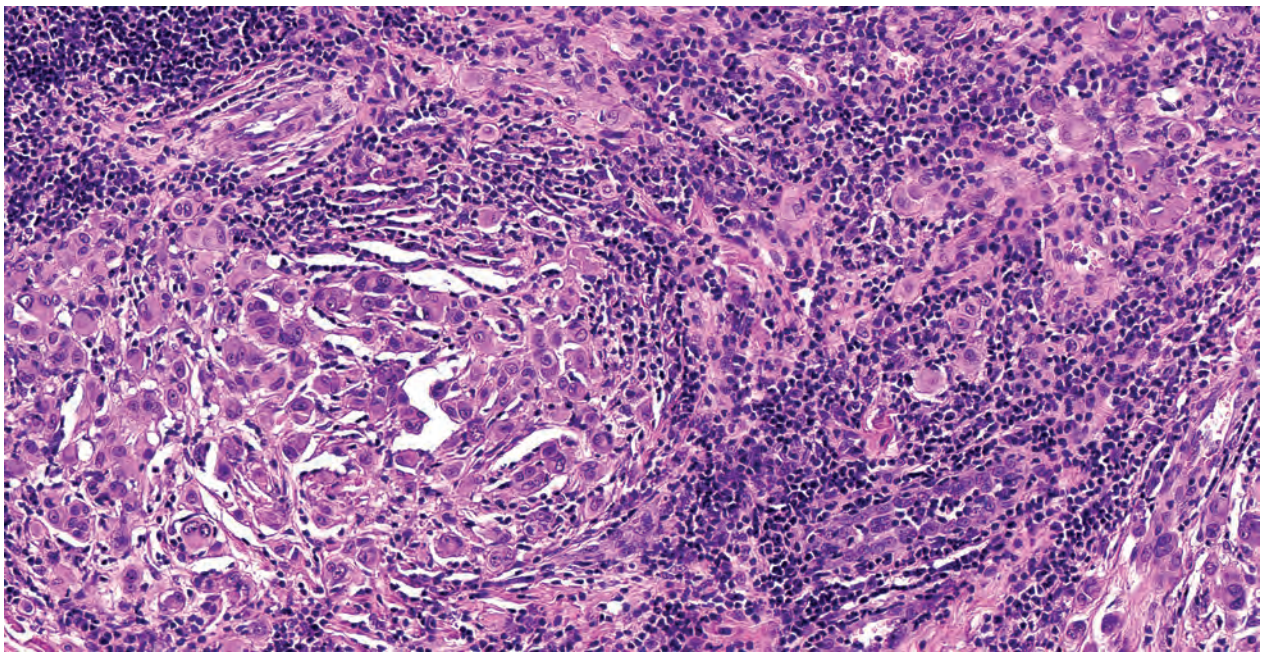


Рис. 160 Б. Пролиферативный узел образован мономорфными эпителиоидными клетками с обильной цитоплазмой, окруженными скоплениями лимфоцитов, что соответствует *BAP1*-инактивированному невусу, или невусу Визнера (см. с. 203)

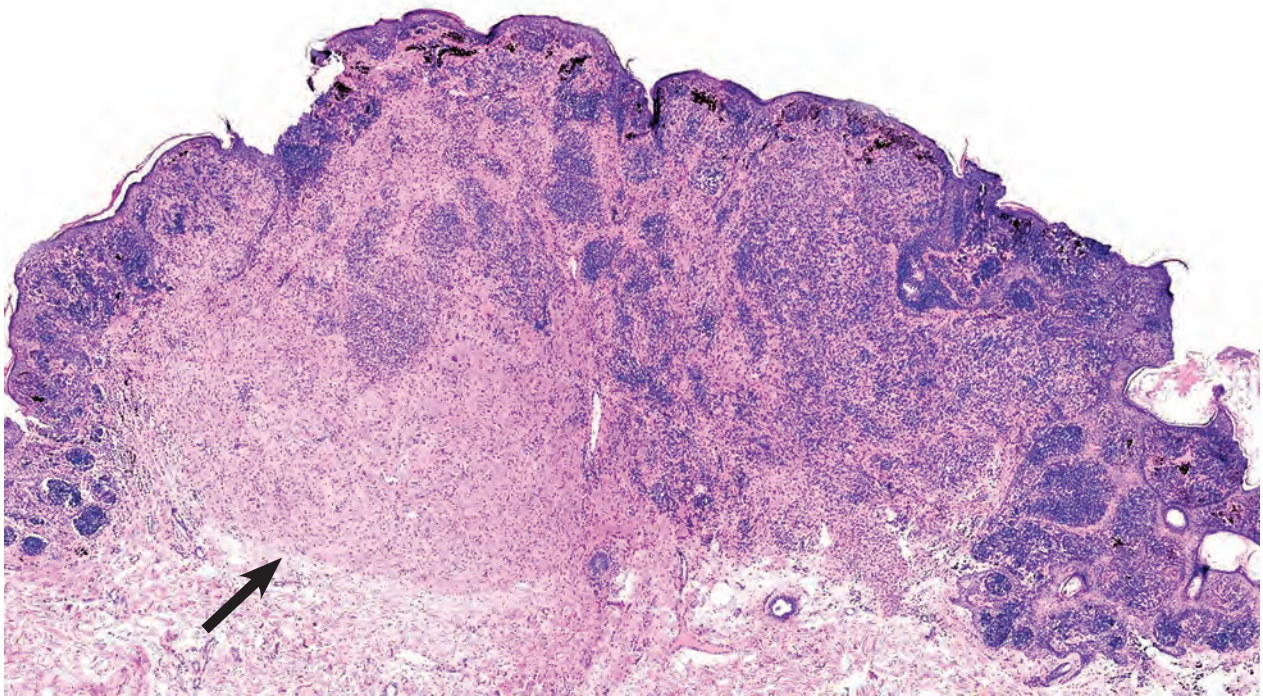


Рис. 161 А. Пролиферативный узел в комбинированном врожденном невусе. Значительную часть данного комбинированного невуса наряду с обычными невусными клетками составляет спитцоидный компонент, который плавно переходит в ткань пролиферативного узла (*стрелка*)

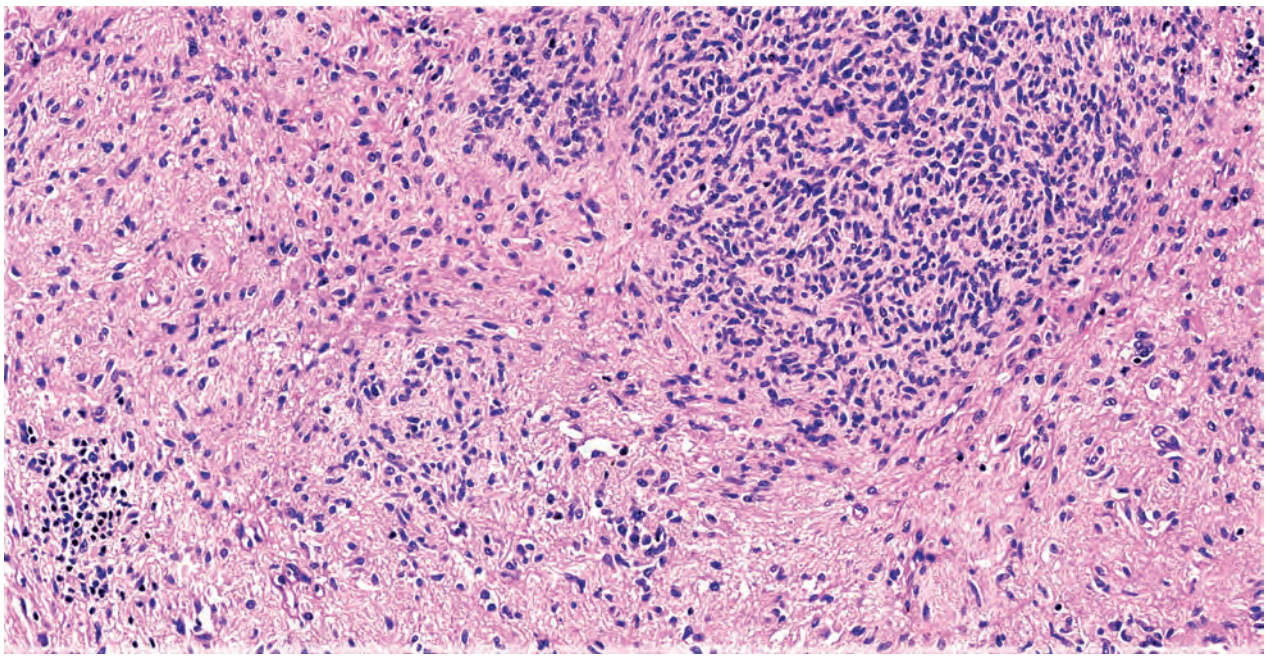


Рис. 161 Б. Пролиферативный узел в данном случае представлен нейротизированным невусом

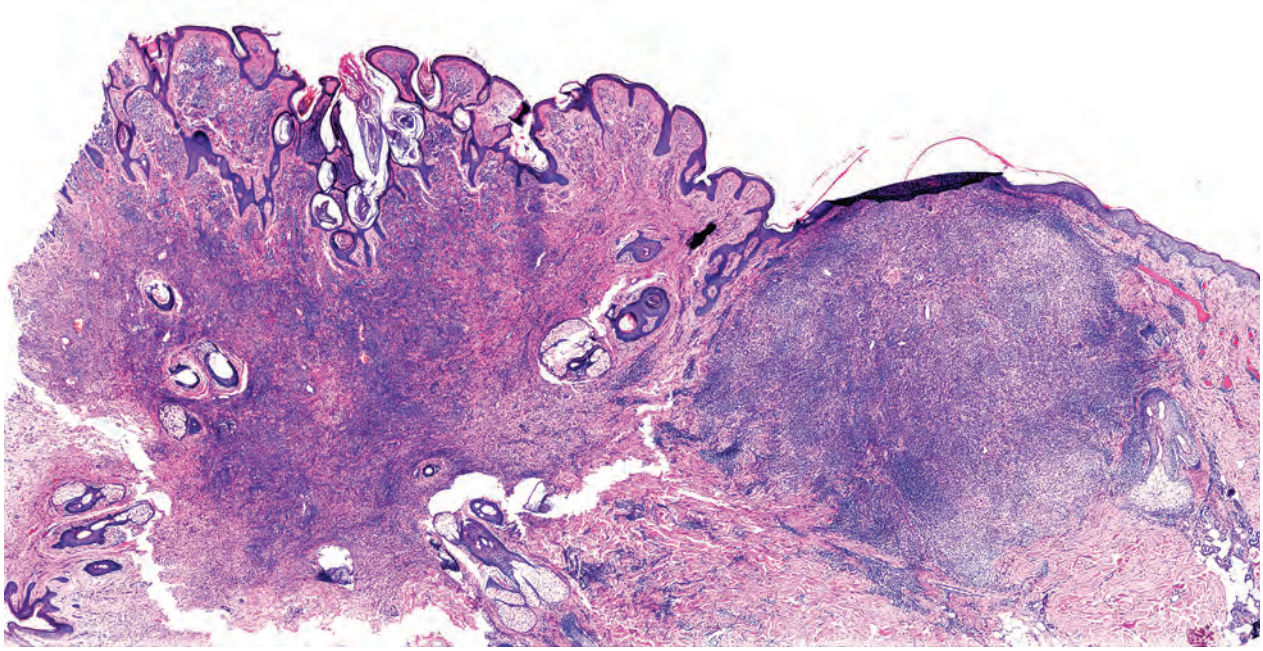


Рис. 162 А. Пролиферативный узел в малом врожденном невусе с характерной папилломатозной поверхностью, гиперкератозом и роговыми псевдокистами

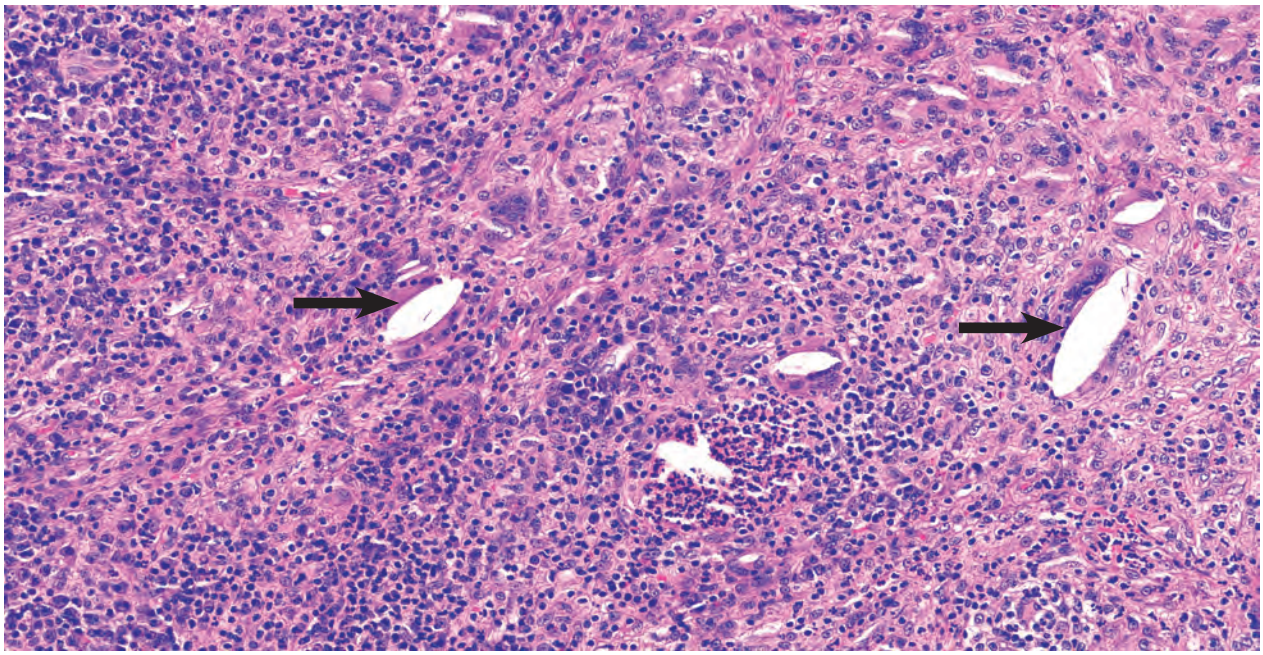


Рис. 162 Б. Данный случай интересен тем, что пролиферативный узел имеет строение невуса Дюпера: невусные клетки с трудом различимы среди массивного воспалительного инфильтрата с большим числом нейтрофильных лейкоцитов и гигантских многоядерных гистиоцитов. Наличие кристаллов холестерина позволяет предположить, что источником воспаления стала травмированная сальная киста (*стрелки*)

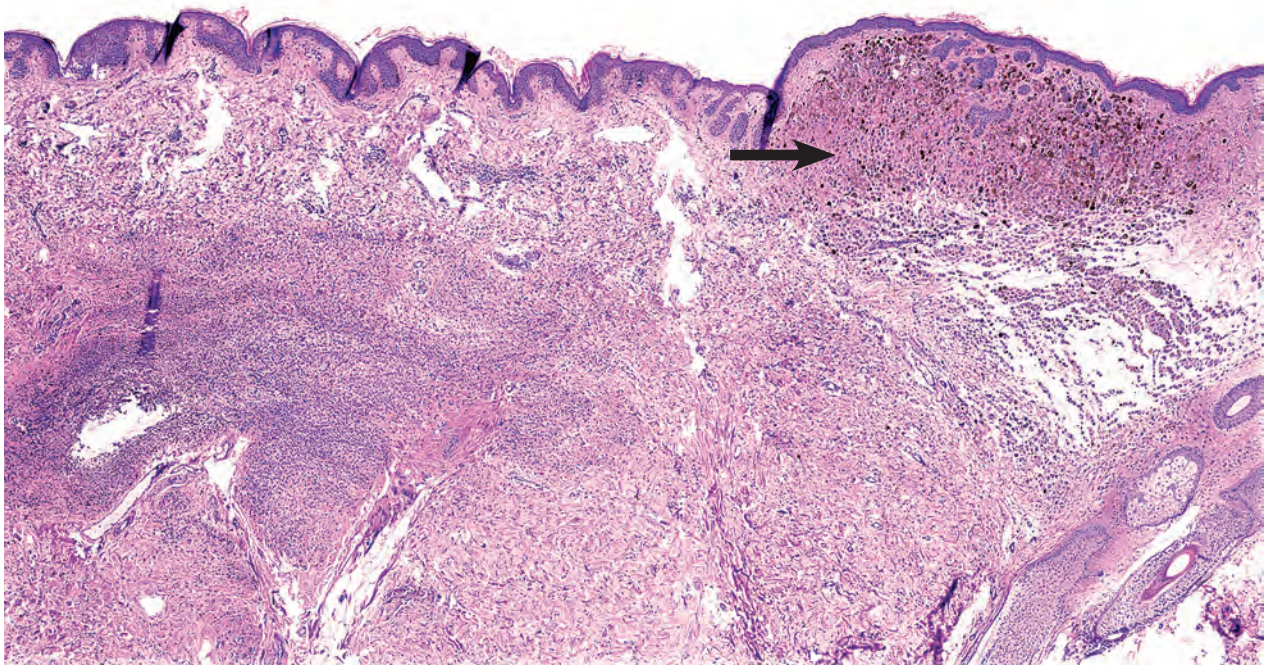


Рис. 163 А. Поверхностный пролиферативный узел в гигантском врожденном невусе (*стрелка*)

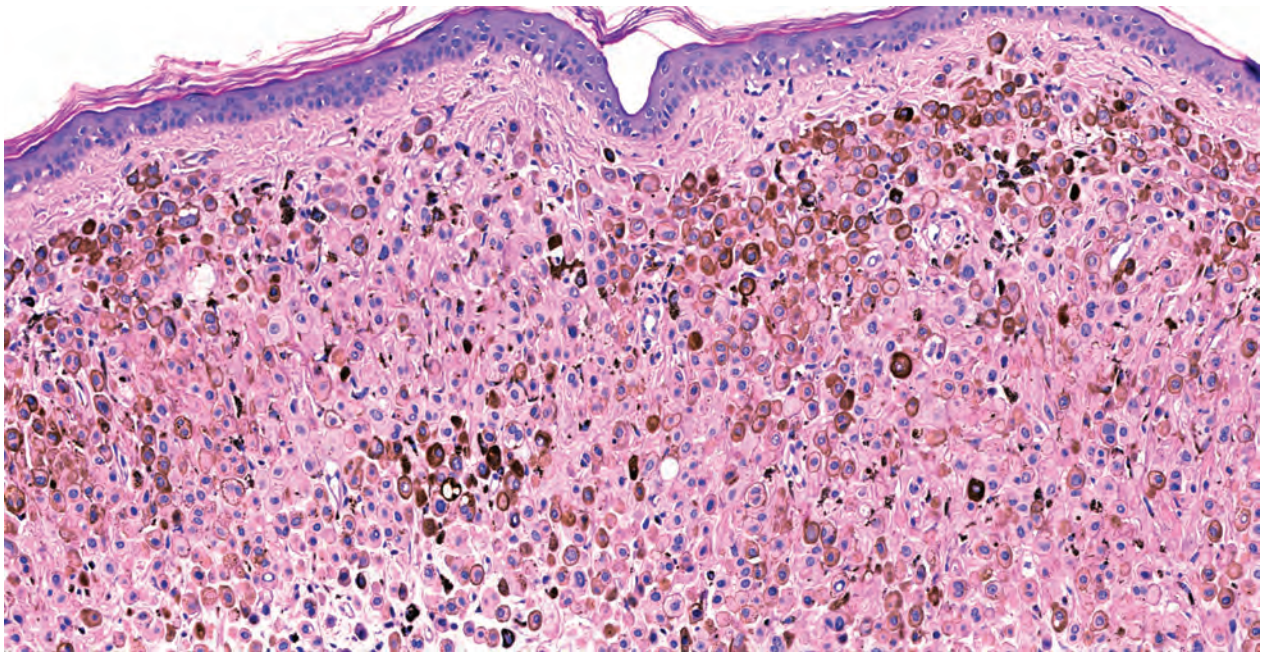


Рис. 163 Б. Узел имеет строение *BAP1*-инактивированного невуса

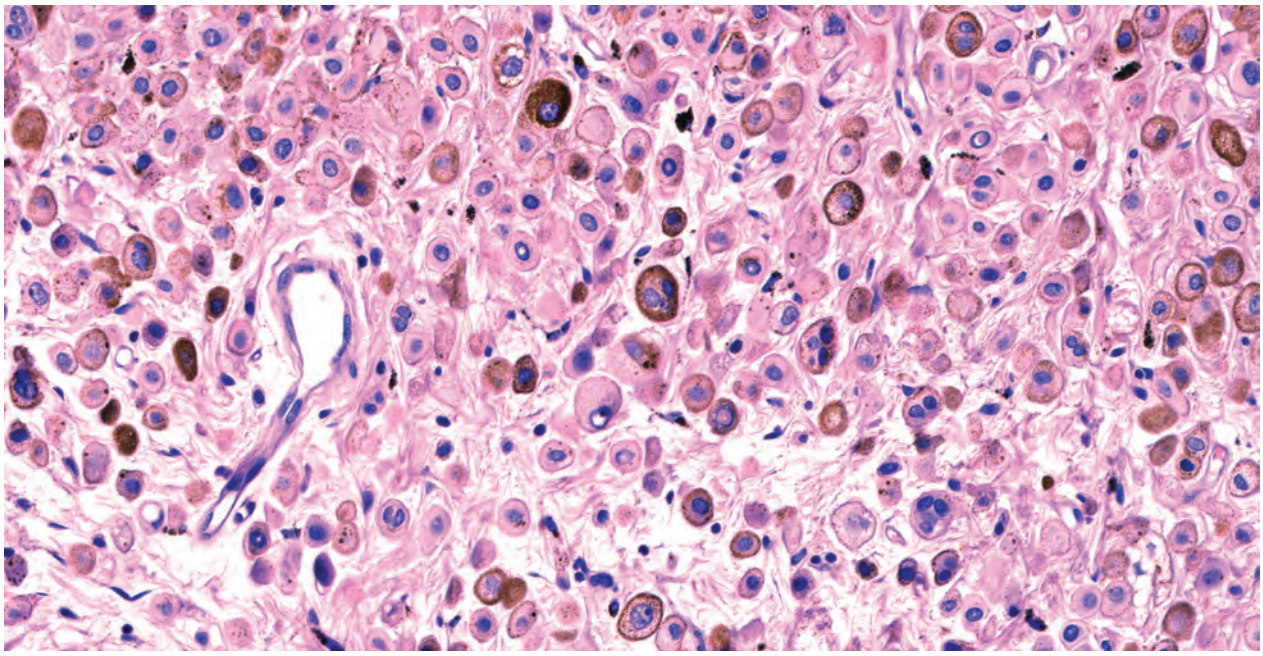


Рис. 163 В. Клетки невуса крупные, эпителиоидные, с четкими контурами, с преимущественно пигментированной окрашенной цитоплазмой. Отдельные крупные клетки напоминают клетки нервных ганглиев

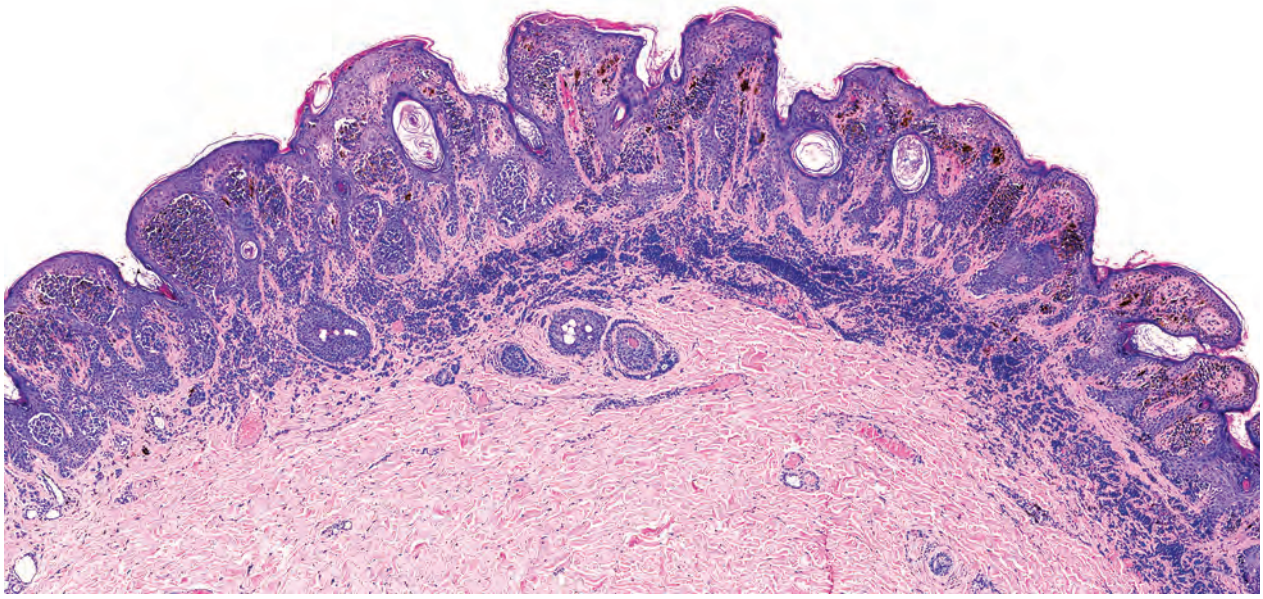


Рис. 164. Преимущественно внутридермальный меланоцитарный невус с папилломатозным силуэтом, роговыми пробками в устьях волосяных фолликулов и роговыми псевдокистами. Сплошной горизонтальный рост невомеланоцитов в верхних отделах дермы характеризует поверхностный тип меланоцитарного невуса с гистологическими признаками врожденного

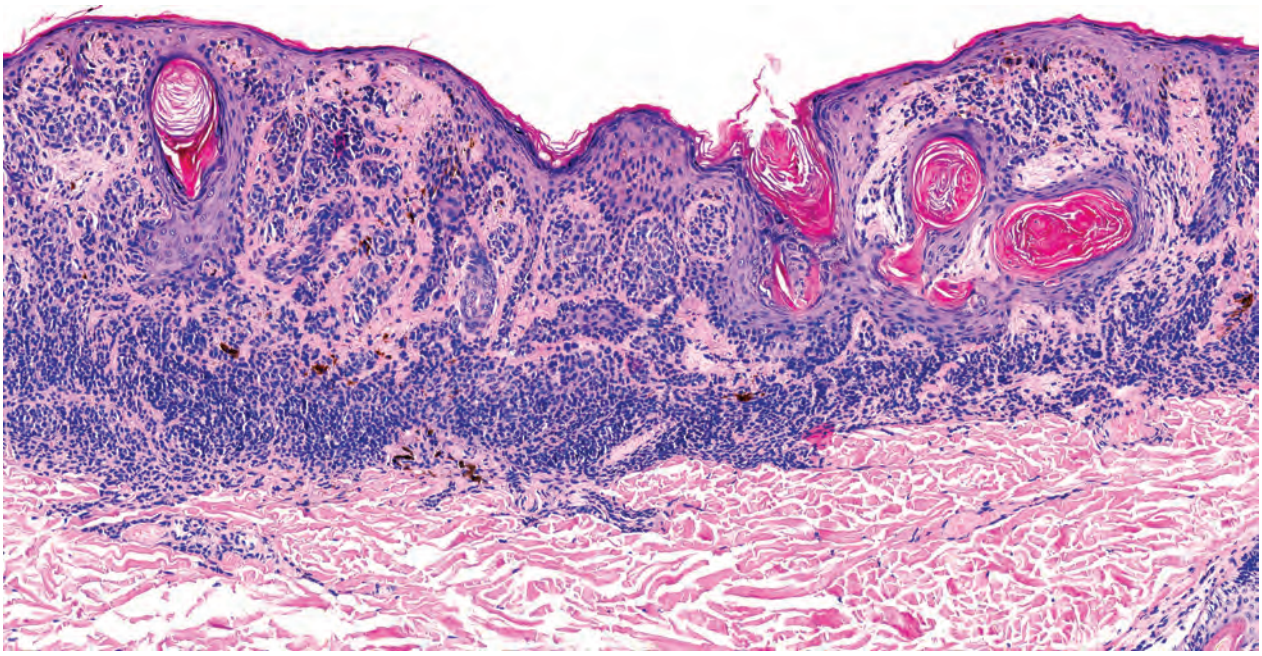


Рис. 165. Смешанный меланоцитарный невус с гистологическими признаками врожденного, поверхностный тип

4.4. ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ НЕВУС

Синонимы: невус Кларка, клинически атипичный невус.

Клиника

Особый тип приобретенных меланоцитарных невусов, характеризующийся крайне вариабельными клиническими проявлениями (рис. 166–171). С одной стороны, диспластический невус может напоминать обычный приобретенный невус и отличаться от него лишь бóльшим диаметром. С другой стороны, по внешним проявлениям его иногда сложно отличить от поверхностно-распространяющейся формы меланомы кожи. Диспластический невус может иметь неправильную форму, неравномерное (пестрое) или более интенсивное по сравнению с другими пигментными образованиями пациента окрашивание и вариабельный диаметр – от нескольких миллиметров до 1,5–2 см. Одним из характерных признаков диспластического невуса считается эритематозный оттенок. Очень редко встречаются малопигментные диспластические невусы, полностью имеющие розоватую окраску. Диспластические невусы плоские или слегка возвышающиеся, у них всегда есть пятнистый (пограничный) компонент. При наличии центрального папулезного компонента образования сравнивают по виду с «яичницей-глазуньей». Излюбленной локализацией диспластического невуса является кожа туловища и верхних конечностей, реже нижних конечностей и зоны бикини. Первые проявления обычно приходятся на период полового созревания.

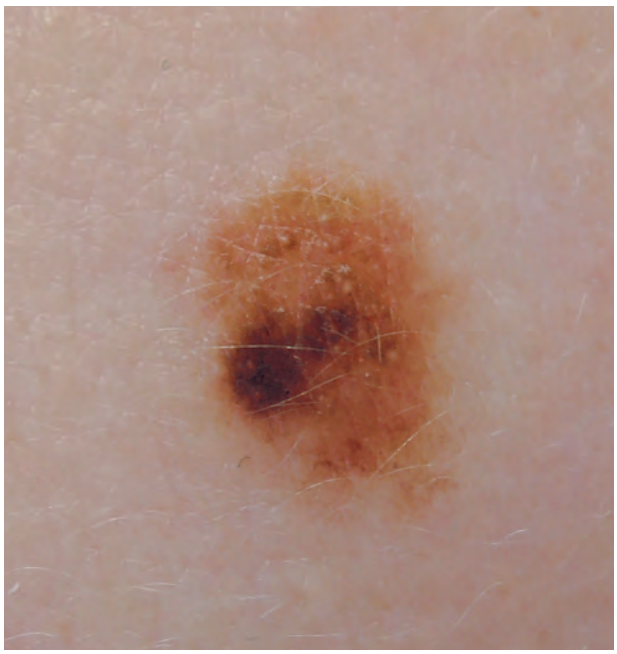
Распространенность диспластических невусов в общей популяции оценивается в 2–8%, причем наиболее часто у пациентов можно обнаружить одновременно несколько однотипных образований. В случае наличия множественных пигментных образований (более 50), часть из которых можно классифицировать как диспластические невусы, следует говорить о синдроме диспластических невусов (рис. 172–173). Сегодня принято выделять наследственный и спорадический варианты синдрома, каждый из которых может быть ассоциирован с повышенным риском развития меланомы кожи (FAMMM-синдром) и некоторых других злокачественных опухолей в течение жизни.

Длительное время диспластический невус рассматривали как промежуточное новообразование между невусом и меланомой, по аналогии с предраковыми процессами в эпителии других органов. Сейчас эти невусы рассматриваются в первую очередь как имитаторы меланомы или индикаторы повышенного риска развития злокачественной опухоли. Формирование меланомы на фоне диспластического невуса возможно, но в реальности случается крайне редко.

Дерматоскопия

Дерматоскопическая картина диспластического невуса в большинстве случаев укладывается в известные модели строения меланоцитарных невусов, однако дополняется умеренной цветовой и/или структурной асимметрией. Наиболее часто встречаются модели строения с преобладанием ретикулярного компонента, представленного атипичной пигментной сетью (рис. 174–175). Периферический глобулярный компонент нередко выражен в диспластическом невусе сегментарно в отличие от обычных приобретенных невусов (рис. 176). В центральной части некоторых диспластических невусов возможно обнаружение фокальных бесструктурных участков с серо-синим окрашиванием, имитирующим бело-голубую вуаль (рис. 177). К дополнительным дерматоскопическим признакам диспластического невуса можно отнести бесструктурные зоны, располагающиеся преимущественно по периферии образования или мультифокально, а также структуры регресса.

При оценке дерматоскопической картины отдельного диспластического невуса очень важно сопоставлять выявленные изменения с проявлениями других пигментных образований, в первую очередь атипичных, по клинико-дерматоскопической картине. Единичные образования, представленные преимущественно атипичной пигментной сетью или проявляющиеся большим полиморфизмом дерматоскопической картины, сложно отличить от ранней поверхностно-распространяющейся формы меланомы, в связи с чем целесообразно подтверждать диагноз гистологически (рис. 178–179). Наличие же схожих образований будет свидетельствовать об их общей, доброкачественной природе и подразумевать возможность проведения динамического наблюдения (рис. 180–182).



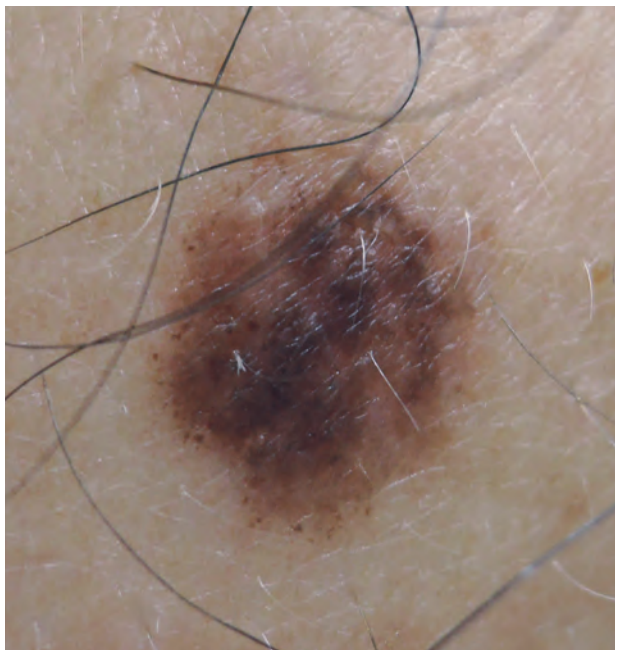
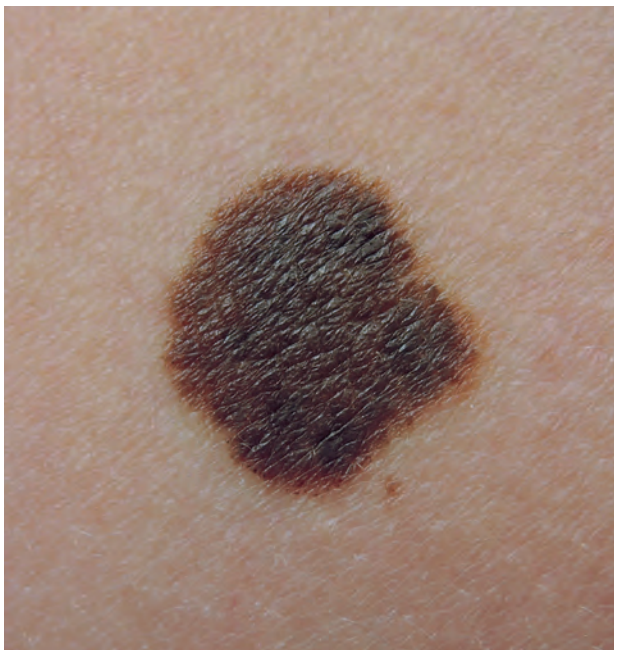


Рис. 166, 167. Типичные проявления диспластических невусов, характеризующиеся более крупным размером и неоднородным окрашиванием по сравнению с обычными приобретенными невусами

Рис. 168, 169. Диспластические невусы с неоднородным окрашиванием и наличием эритематозного (розового) оттенка, выявленные у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по меланоме кожи



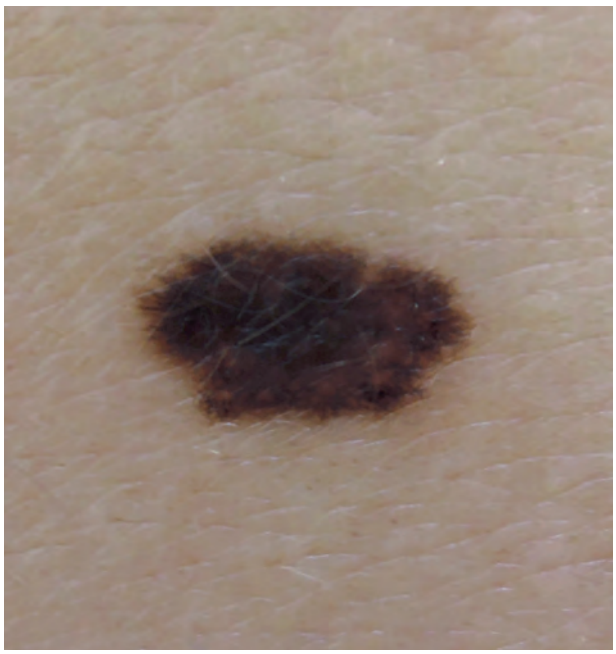


Рис. 170, 171. Более крупные и/или гиперпигментированные варианты диспластических невусов может быть сложно отличить от ранней поверхностно-распространяющейся меланомы кожи

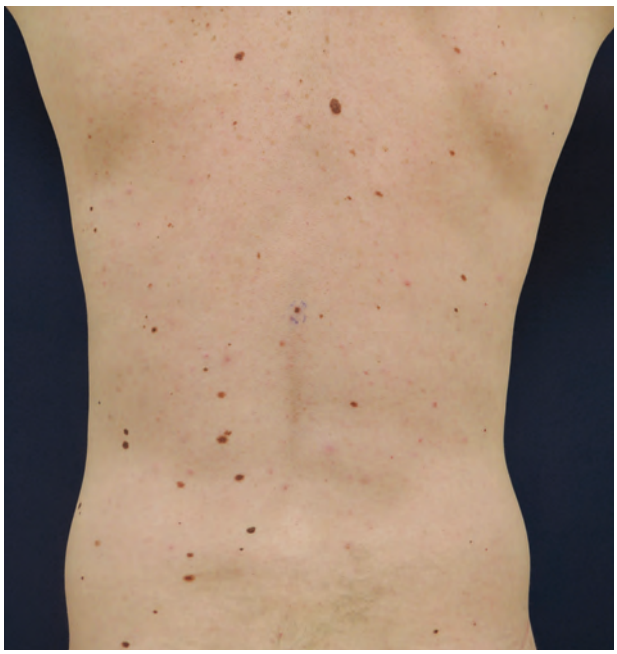


Рис. 172, 173. Разная степень выраженности синдрома диспластических невусов. Отмечается наличие множественных пигментных образований с клиническими признаками атипии: крупным размером, неоднородным окрашиванием, неправильной формой

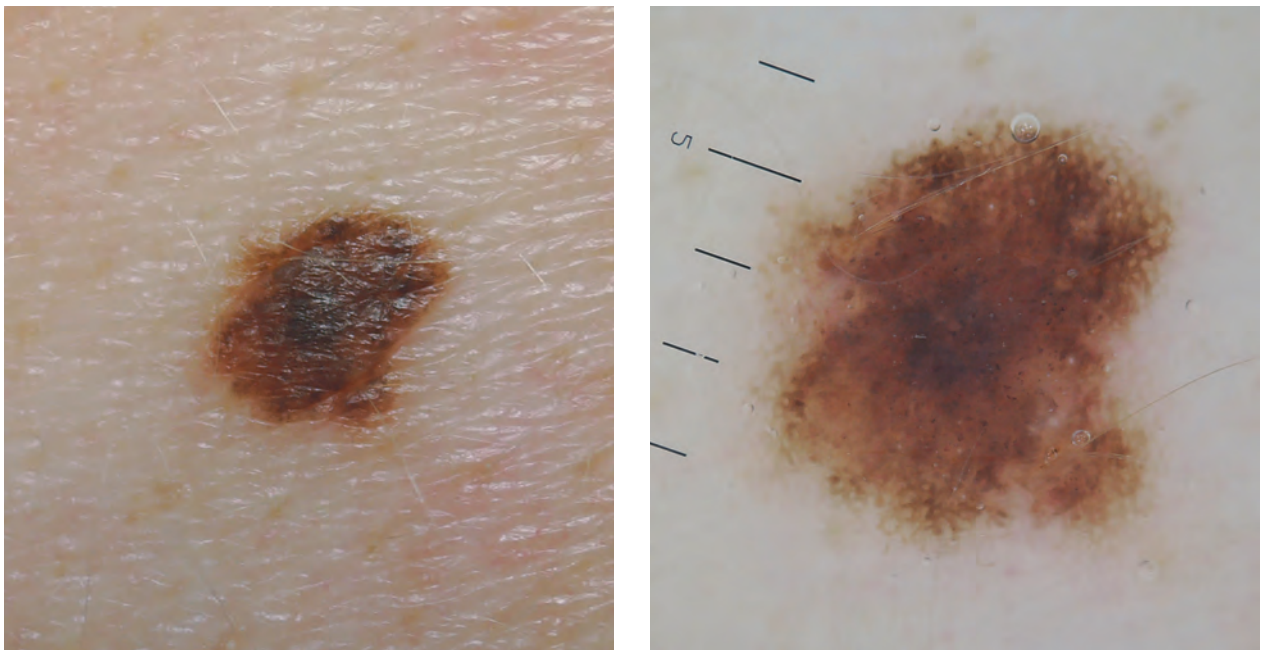


Рис. 174 А, Б. Типичные клинико-дерматоскопические проявления диспластического невуса. Бляшка неправильной формы и с неоднородным характером окрашивания, проявляющаяся несколько асимметричной по строению ретикулярно-гомогенной моделью строения

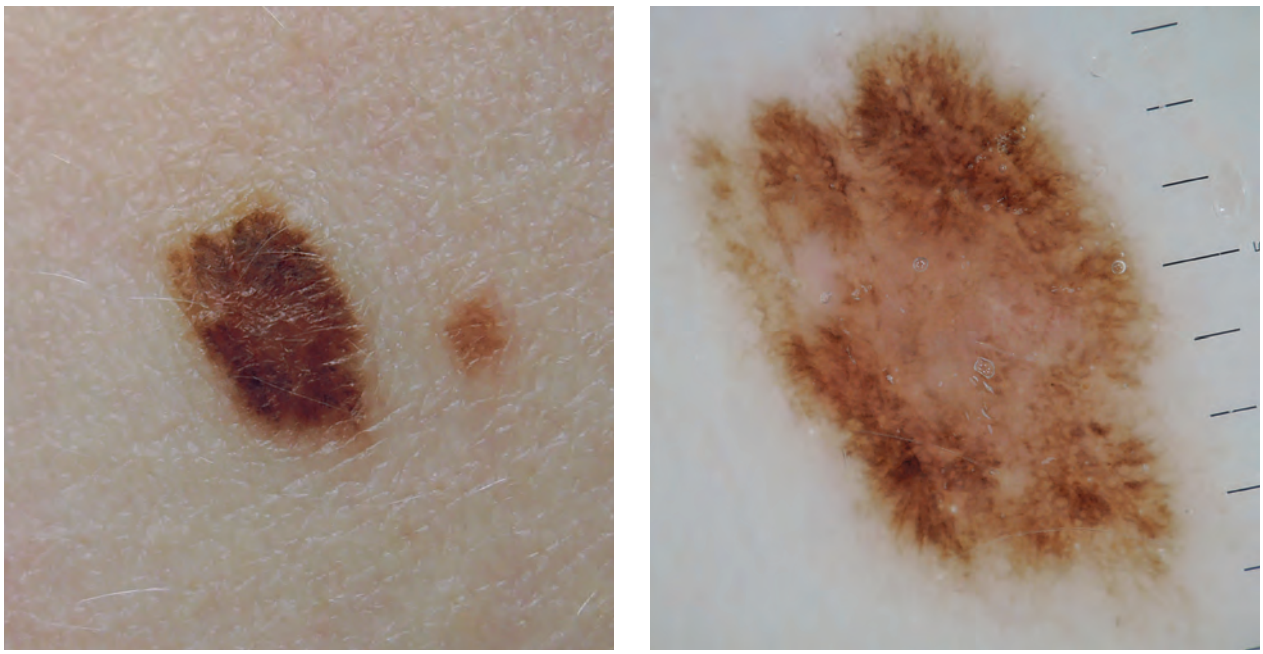


Рис. 175 А, Б. Типичные клинико-дерматоскопические проявления диспластического невуса. Крупное пятно с неоднородным характером окрашивания, асимметричной по строению ретикулярно-гомогенной моделью строения с единичными атипичными полосами

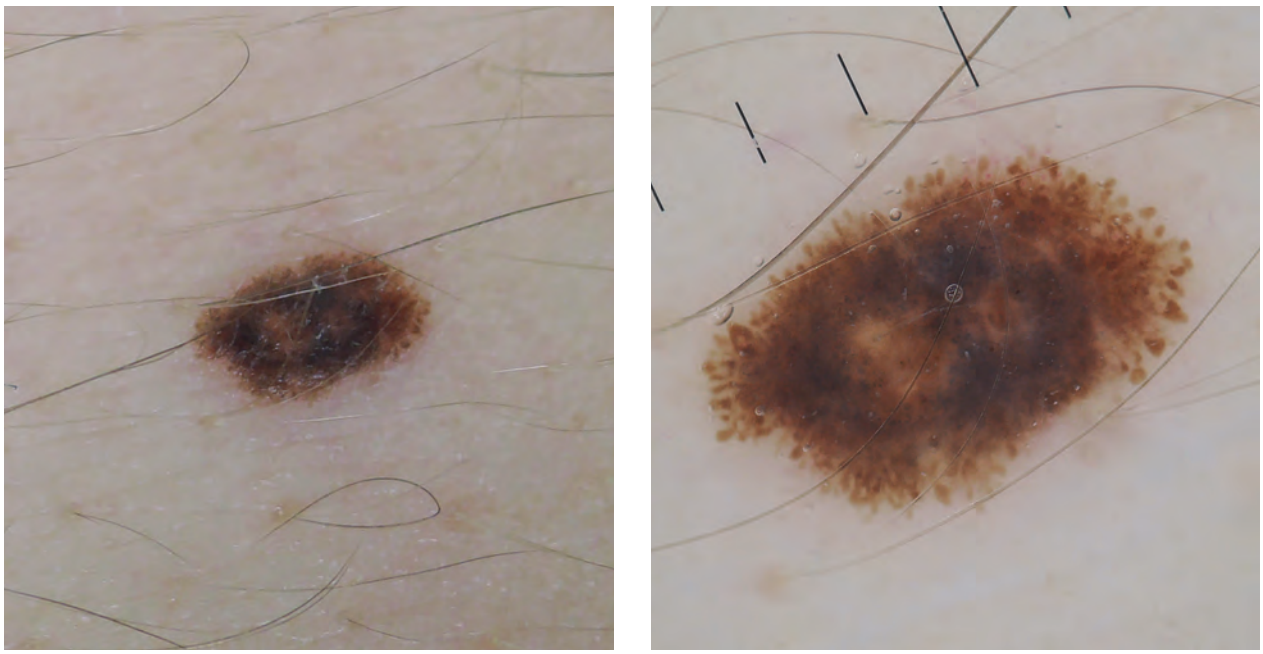


Рис. 176 А, Б. Бляшка неправильной формы и с неоднородным характером окрашивания, проявляющаяся при дерматоскопическом осмотре преимущественно гомогенной моделью строения с выраженными и неравномерными признаками периферического роста

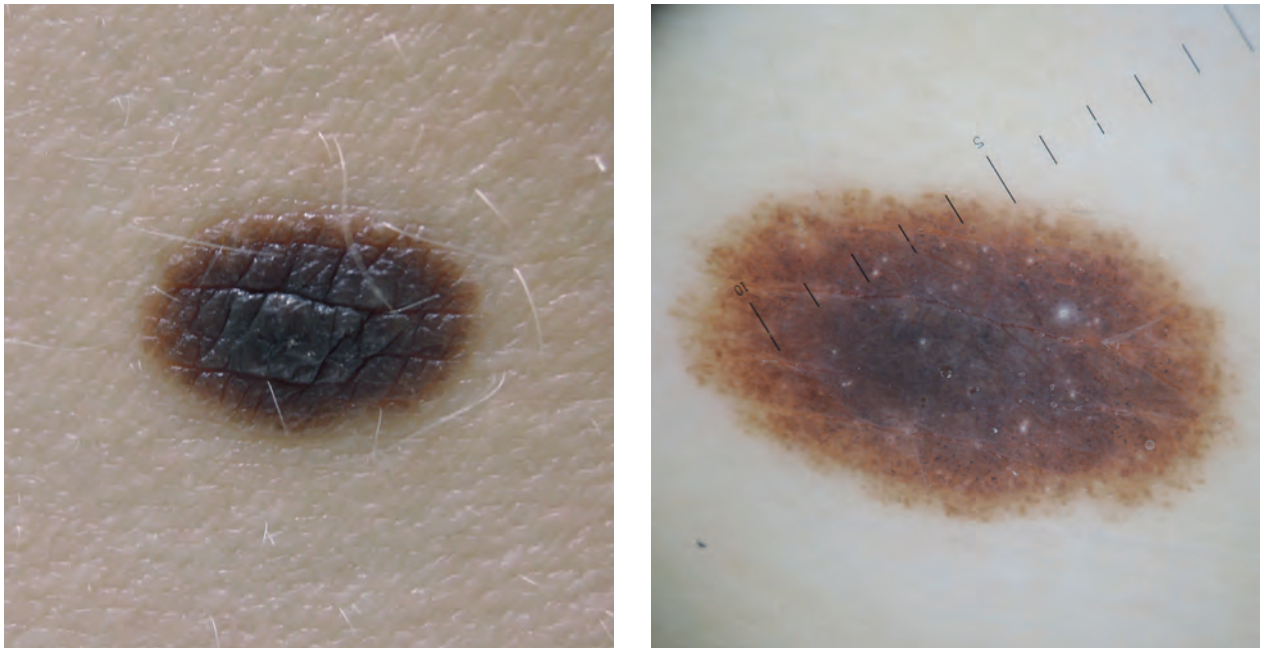


Рис. 177 А, Б. Диспластический невус по типу яичницы, симметричный при клиническом и дерматоскопическом осмотре. Обращают внимание диффузное окрашивание серо-синего цвета в центре образования, структуры регресса и тенденция к периферическому росту

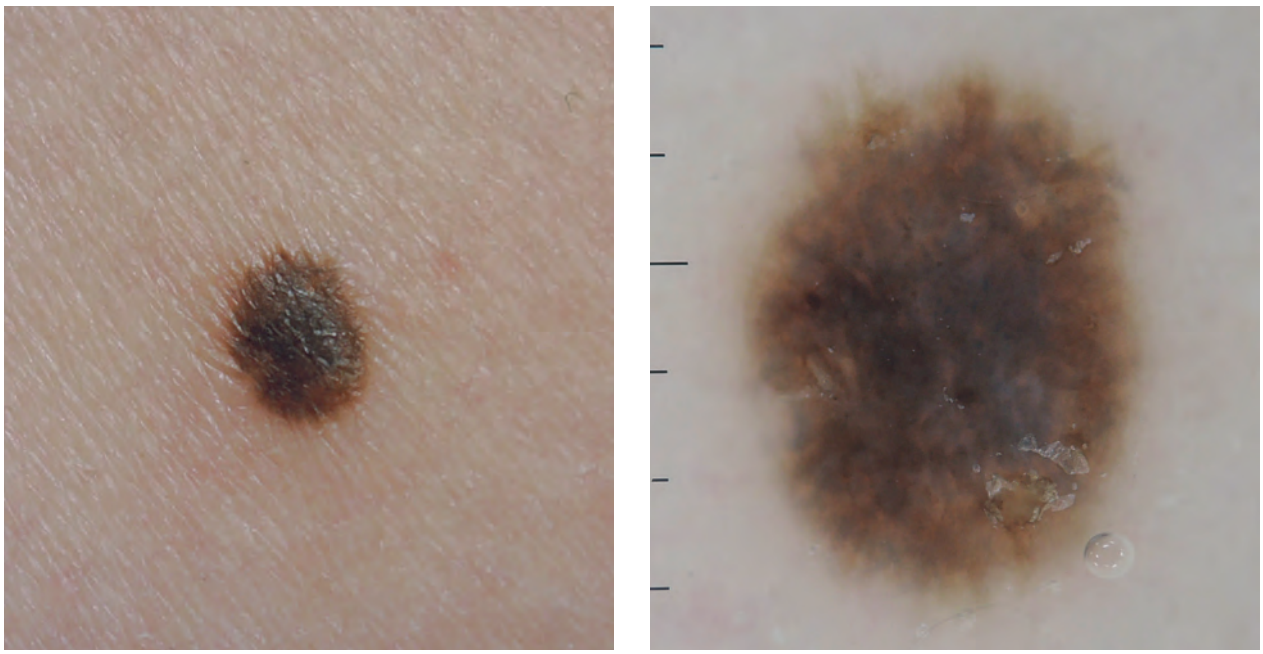


Рис. 178 А, Б. В данном диспластическом невусе отмечаются выраженная полихромия, бесструктурная модель строения, сочетающаяся с некоторой структурной асимметрией. Для исключения меланомы кожи показано проведение диагностической биопсии

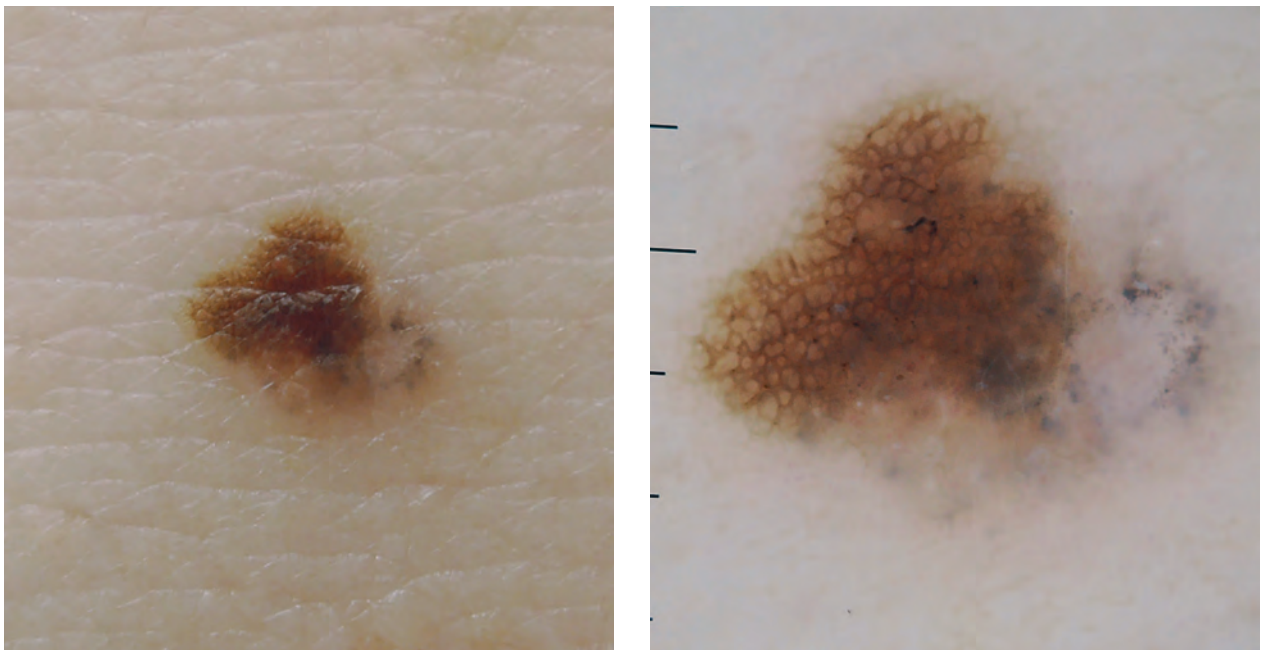


Рис. 179 А, Б. Диспластический невус с явлениями регресса. При дерматоскопическом осмотре отмечается замещение рисунка пигментной сети точками серого цвета. Для исключения меланомы кожи показано проведение диагностической биопсии

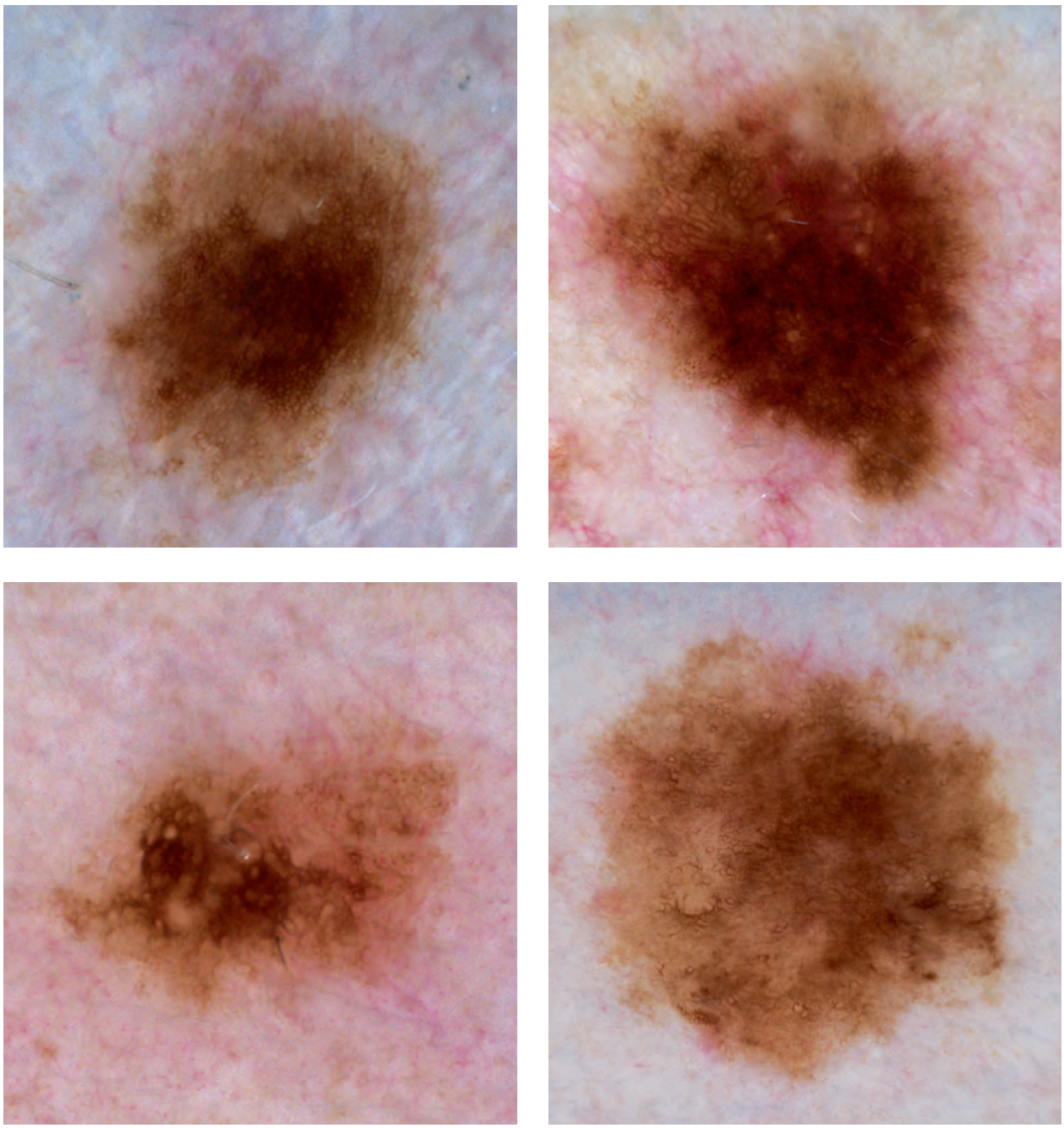


Рис. 180 А–Г. Множественные диспластические невусы у пациента с FAMMM-синдромом. Все образования представлены ретикулярной моделью строения, пигментная сеть атипичная и сочетается с умеренными признаками цветовой асимметрии

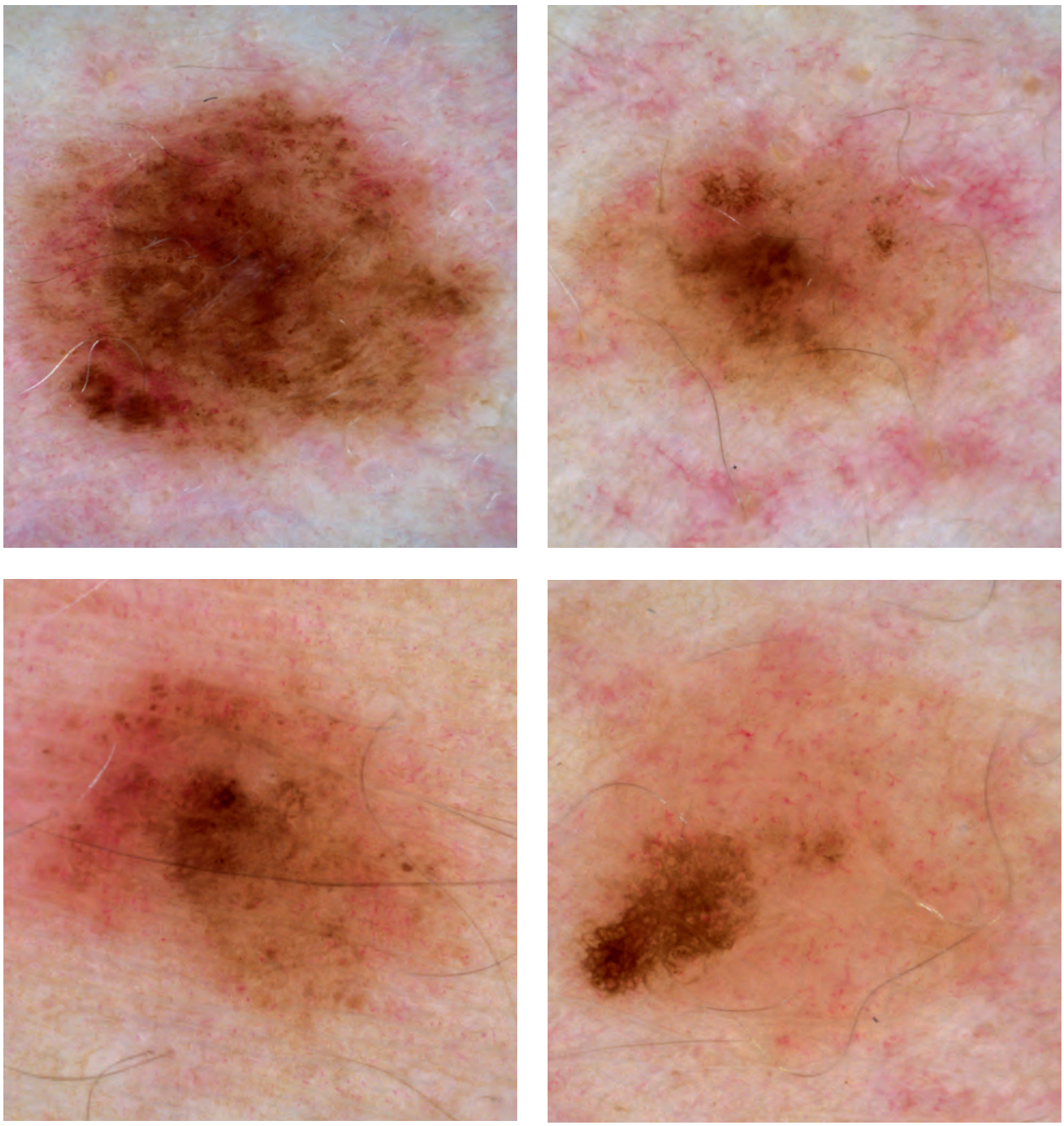


Рис. 181 А–Г. Множественные диспластические невусы у пациента со спорадическим синдромом диспластических невусов. Отмечается преобладание смешанных атипичных невусов с ретикулярно-гомогенной и ретикулярно-глобулярной моделями строения

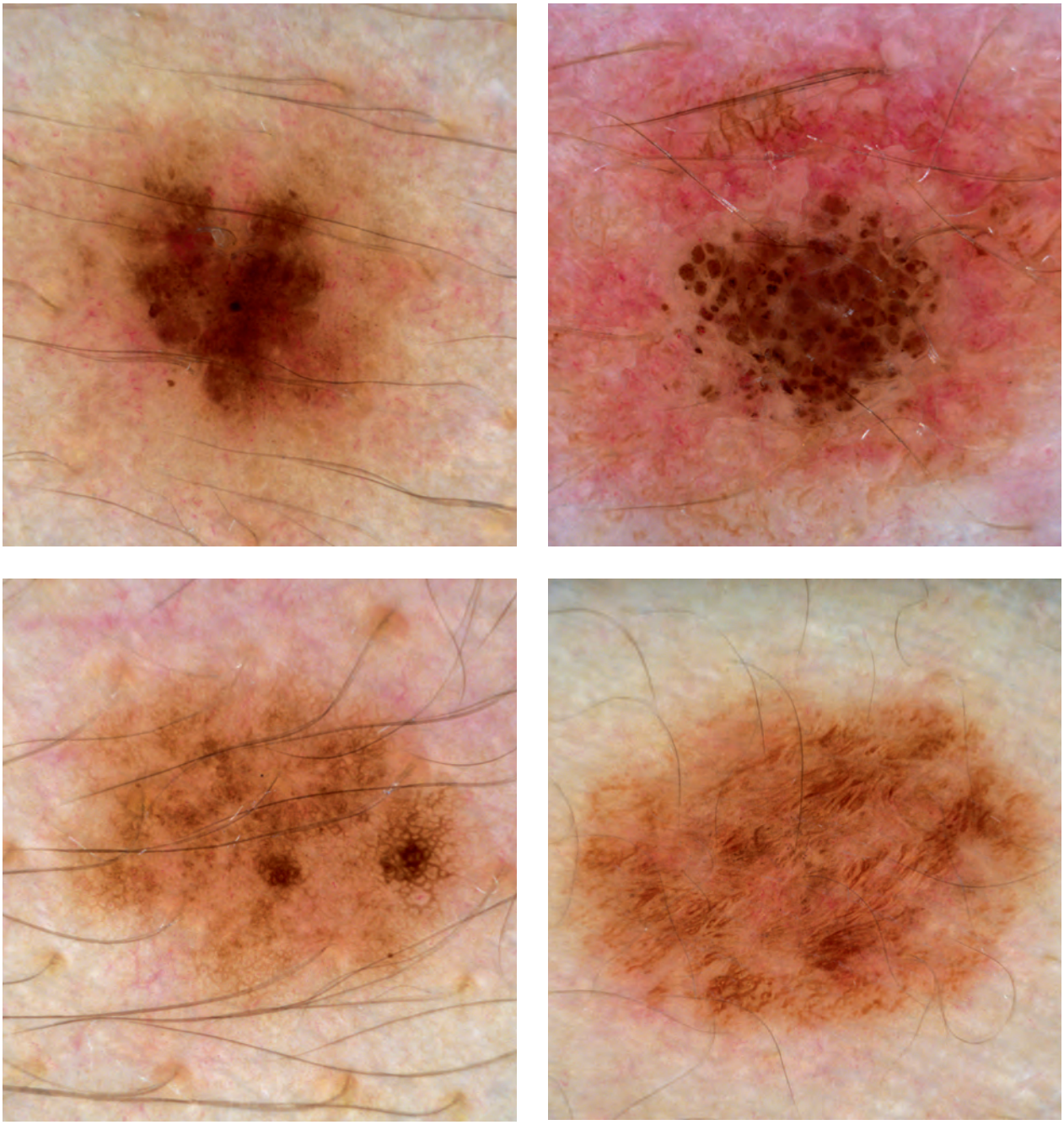


Рис. 182 А–Г. Множественные диспластические невусы у пациента со спорадическим синдромом диспластических невусов. В образованиях отмечаются преобладание клинических признаков атипии (крупный размер, неоднородное окрашивание, неправильная форма) и отсутствие значимых дерматоскопических признаков атипии

Гистология

Несмотря на существующие разногласия в отношении понятия «дисплазия» в невусах, необходимо признать наличие особого гистологического строения и других отличительных черт невуса Кларка, которые являются мгновенно узнаваемыми. Это пограничные или смешанные меланоцитарные невусы с силуэтом плоской папулы и признаками цитологической атипии части клеток (random atypia) невуса в эпидермальном компоненте. Одним из диагностических критериев диспластического невуса считается размер образования больше 4 мм в гистологическом препарате, однако, на наш взгляд, это необязательный признак.

Обычно наблюдается неравномерность расположения гнезд меланоцитов в эпидермисе в зоне дермо-эпидермальной границы и в боковых отделах эпидермальных выростов. Гнезда могут быть разных размеров и формы, располагаться горизонтально и сливаться между собой (рис. 183–184). Атипичные меланоциты неравномерно распределены в базальном слое или выделяются на фоне других клеток в гнездах, а их размеры значительно больше нормальных меланоцитов непораженной кожи. Атипичные клетки в диспластических невусах могут составлять преимущественно лентигинозный компонент невуса (дисплазия по лентигинозному типу, рис. 185–187). В этих случаях атипичные меланоциты плеоморфные, разных размеров, с гиперхромными (иногда почти черного цвета) угловатыми или полигональными ядрами, с неразличимым хроматином. Цитоплазма обычно скудная, но при тяжелой степени дисплазии более обильная и часто имеет звездчатые контуры. Чем выше степень дисплазии, тем больше таких клеток определяется на единицу площади. В ряде невусов цитологическая атипия более выражена в гнездном компоненте, в которых клетки имеют преимущественно эпителиоидный фенотип (дисплазия по эпителиоидному типу, рис. 188). Ядра в основном округлой или овальной формы, выражены ядрышки; гиперхромазия и плеоморфизм отмечаются редко; возможны перекрывание соседних ядер и асимметричность контуров ядерных мембран. Цитоплазма часто обильная, содержит пылевидный пигмент. В невусах с преобладанием дисплазии по эпителиоидному типу может не быть лентигинозной гиперплазии меланоцитов и удлинения эпидермальных выростов.

Клеточная атипия в невусах Кларка никогда не принимает универсальный характер, но может иметь разную степень выраженности. Оценка тяжести дисплазии проводится не усредненно, а по наиболее крупному ядру атипичного меланоцита в биоптате. Определение степени дисплазии весьма субъективно: так, действующая классификация ВОЗ (2018) выделяет две степени (низкая и высокая), система *MPATH-Dx* – три, а в некоторых странах эта характеристика вообще не указывается. M.C. Mihm Jr. и P.B. Googe предложили критерии для более точной оценки степени дисплазии, которые приводятся вместе с рекомендациями ВОЗ в таблице 4. Степень выраженности дисплазии (легкая, средняя, тяжелая) зависит от размера ядер атипичных клеток, наличия вариабельности очертаний и размеров ядер, характеристики хроматина и ядрышка, особенностей окрашивания. В норме ядра меланоцитов имеют размер 4–6 мкм, но в атипичных клетках диспластических невусов достигают 8–24 мкм. Размер ядрышек в атипичных меланоцитах не оговорен. Некоторые авторы предлагают понимать под очень мелкими ядрышками такие, которые видны только при увеличении объектива ×40. Мелкие ядрышки визуализируются при ×20, крупные – при ×10. Редкие, местами определяемые ядрышки не являются особо значимыми: они встречаются в доброкачественных невусах. По мнению Ph. McKee, крупные ядрышки в невусах Кларка сами по себе являются признаком тяжелой дисплазии.

Внутридермальный компонент в смешанных диспластических невусах обычно поверхностный и образован скоплениями мелких меланоцитов округлой формы в сосочковом слое. При этом в дерме могут определяться отдельные клетки с признаками цитологической атипии. Обычно это клетки эпителиоидного фенотипа, аналогичные внутриэпидермальным невомеланоцитам, с крупными гиперхромными ядрами, заметными ядрышками, иногда с конденсацией хроматина у ядерной мембраны (рис. 189). В некоторых диспластических невусах может присутствовать компонент, напоминающий небольшие пролиферативные узлы из мелких округлых клеток с гиперхромными ядрами, иногда с пигментом в цитоплазме. Ядра намного темнее окрашены, чем банальные невусные клетки типа В. По данным M. Mihm et al., около 40% из этих клеток может положительно окрашиваться маркером HMB45 в отличие от клеток типа В.

Дополнительные критерии диагностики касаются особенностей архитектоники. Они должны обнаруживаться во всех диспластических невусах и не влияют на степень дисплазии. Именно эти признаки делают диспластический невус, по мнению Ph. McKee, моментально узнаваемым – instantly recognizable. Эпидермальные выросты в диспластических невусах относительно равномерно удли-

Таблица 4

Критерии степени дисплазии в невусах Кларка

ВОЗ, 2018	Прежняя градация	Размер ядер*	Характер окрашивания ядер	Цитоплазма**	Полиморфизм размеров и формы ядер**/ядрышки
–	0 (1***) Слабая дисплазия	1×	Гиперхромазия	Обильная, темно окрашенная	Минимальный. Ядра эллипсовидные, заостренные, иногда ромбовидные. Ядрышки не определяются
Дисплазия низкой степени	1 (2***). Умеренная дисплазия	1–1,5×	Гиперхромазия, дисперсный хроматин	Обильная, темно окрашенная. В эпителиоидных клетках – бледная, заполненная мелкодисперсным меланином	Выражен в небольшом числе клеток. Ядра обычно ромбовидные, иногда эллипсовидные. Округлые, в случае дисплазии эпителиоидноклеточного типа. Ядрышки не определяются или мелкие
Дисплазия высокой степени	2 (3***). Тяжелая дисплазия	>1,5–2×	Гиперхромазия; грубый гранулярный хроматин или периферическая конденсация; иногда везикулярные ядра	Обильная, зернистая цитоплазма в эпителиоидных клетках. Тусклая в веретеновидных клетках	Сильно выражен в большем, но не подавляющем количестве клеток. Форма разнообразная. Ядрышки крупные, часто лилового цвета

* В сравнении с ядрами покоящихся кератиноцитов базального слоя – по классификации ВОЗ; в середине шиповатого слоя – по другим источникам (в том числе в оригинальном описании W.H. Clark Jr.).
** Mihm MC Jr. and Googe PB., 1990
*** Общепринятая градация в Российской Федерации

нены по всей площади образования, между ними отмечается формирование «мостиков», особенно в зоне расположения гнезд. Не наблюдается перемежающих участков атрофии эпителия. В смешанных диспластических невусах эпидермальный компонент по протяженности больше дермального и занимает по периферии образования не менее трех эпидермальных выростов с обеих сторон («плечи», рис. 190 А, Б). С морфологической точки зрения «плечи» почти никогда не бывают симметричными.

К постоянным признакам также относятся наличие слабовыраженных периваскулярных лимфоидных инфильтратов (иногда с примесью меланофагов), фибропластические изменения в сосочковом слое дермы (концентрическая или ламеллярная эозинофильная фиброплазия), повышенная васкуляризация и эктазия просветов капилляров в сосочковом слое дермы, иногда с признаками гипертрофии эндотелия. При оценке данного признака проводится сравнение с участками непораженной кожи.

Фиброз может быть более значительно выражен и занимать бóльшую площадь в центральной части невуса, особенно при расположении образования на коже спины.

В целом, в невусах с тяжелой степенью дисплазии преобладает лентигинозный тип пролиферации меланоцитов над гнездным, более выражен организованный фиброз стромы. Фокальный (площадь менее 0,5 мм^2) педжетоидный рост, определяющийся не выше средней трети толщи эпидермиса, сплошная очаговая пролиферация меланоцитов в базальном слое и наличие внутриэпидермальных митозов тоже говорят о высокой степени дисплазии и в ряде случаев требуют проведения дифференциальной диагностики с меланомой. По некоторым данным, у пациентов с синдромом диспластических невусов следует ожидать более высокой степени дисплазии при гистологическом исследовании удаленных невусов (D.E. Elder, 2011).

Особым вариантом диспластического невуса является невус с педжетоидными меланоцитами. Он имеет архитектонику диспластического невуса, но эпидермальный компонент представлен крупными клетками с бледно окрашенной цитоплазмой и мел-

кодисперсным меланином (рис. 191 А, Б). Многие авторы в настоящее время предпочитают термин «пульвероциты», поскольку не наблюдается миграции таких клеток в вышележащие слои эпидермиса (то есть нет педжетоидного роста). Пульвероциты часто выявляются в невусах волосистой части головы у детей, в невусах молочной железы и вульвы.

В диспластических невусах могут наблюдаться явления частичного иммуноопосредованного регресса, крайне редко воспалительная реакция приобретает характер гало-феномена. При частичном регрессе он, как правило, возникает только с одной стороны образования. Силуэт остается плоским, но эпидермальные выросты в зоне регресса неравномерно сглажены. Число меланоцитов резко снижено, в дерме незначительное количество лимфоцитов и меланофагов (рис. 191 В).

У пожилых пациентов в диспластических невусах можно отметить явления инволюции в результате истощения теломер и старения невусных клеток. Данный феномен проявляется выраженным уменьшением или полным отсутствием невомеланоцитов в эпидермальных выростах и умеренной гиперплазией эпидермиса. Слияние соседних эпидермальных выростов сохраняется, однако в них почти не визуализируются невомеланоциты. Фиброплазия в сосочковом слое дермы также может присутствовать, при этом в нем изредка встречаются скопления мелких меланоцитов округлой формы, преимущественно в центре образования.

Отдельные гистологические признаки диспластических невусов могут присутствовать и в других меланоцитарных новообразованиях, включая меланому (например, ламеллярная фиброплазия, слияние гнезд). Архитектоника диспластического невуса характерна в том числе для растущих невусов с эпидермальным компонентом (невусы с признаками периферического роста), поэтому окончательный диагноз ставят по совокупности критериев. В тех случаях, когда гистологически определяется невус с нарушением архитектоники по типу диспластического невуса, но без цитологической атипии, в классификации ВОЗ (2018) предлагается ставить описательный диагноз «меланоцитарный невус со структурной атипией».

В настоящее время с учетом трудностей классификации встречающихся в практике отдельных новообразований обсуждается двойственный гистогенез диспластических невусов. В невусах Кларка атипия отдельных меланоцитов первична, то есть формируется с момента появления образования *de novo*. С другой стороны, по мере накопления приобретенных генетических нарушений возможно вторичное формирование эпидермального компонента с явлениями атипии на фоне врожденных или обычных внутридермальных невусов.

Дополнительные исследования

Клетки диспластических невусов окрашиваются маркерами меланоцитарной дифференцировки: S100, Melan A, MITF, SOX10 и тирозиназой. Положительная реакция с маркером HMB45 отмечается только в эпидермисе и в поверхностных меланоцитах типа А дермального компонента, что отражает процесс созревания/старения в доброкачественных невусах.

Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в типичных случаях не превышает 5%. Отмечается положительная ядерная или ядерно-цитоплазматическая реакция с маркером p16, которая может помочь в исключении характерной для меланомы утраты обеих копий гена *CDKN2A*. Следует учитывать, однако, что, несмотря на инактивацию p16 в большинстве инвазивных меланом, возможна аберрантная положительная реакция, не исключающая диагноз злокачественной опухоли. Предполагается, что это связано с экспрессией аномального белка в результате соматической мутации в опухоли.

В отдельных диспластических невусах обнаруживаются активирующие онкогенные мутации: наиболее часто *BRAF* (преимущественно не V600E) или *NRAS*. В участках диспластических невусов, на фоне которых развивается меланома *in situ* (обычно в контексте синдрома диспластических невусов), выявляется дополнительная мутация *TERT*-промотера, что считается ранним событием, запускающим малигнизацию; одновременно может выявляться гомозиготная утрата гена *CDKN2A*. Корреляция генетических нарушений с выраженностью дисплазии на патоморфологическом уровне не изучена.

Дифференциальный диагноз

Простое лентиго, пограничный лентигинозный невус, смешанный лентигинозный невус, невус со структурной атипией; поверхностно-распространяющаяся или лентигинозная меланома.

Некоторые признаки, напоминающие диспластический невус, могут выявляться в травмированных/экскориированных невусах, веретеноклеточных невусах Спитц/Рида, невусах после солнечных ожогов, на фоне пузырных дерматозов, во врожденных невусах у детей и подростков, во время беременности, а также в нейротизированных невусах.

Следует с большой осторожностью относиться к предполагаемому диагнозу диспластического невуса при локализации образования на коже лица

или наличии признаков выраженного солнечного эластоза (помимо цитологической атипии эпидермального компонента), поскольку в большинстве случаев такие образования являются меланомой. В меланоме, напоминающей диспластический невус, часто выявляется глубокое (ниже истмической части) распространение атипичных меланоцитов в эпителии волосяных фолликулов, сопровождающееся выраженным перифолликулярным воспалительным инфильтратом. Также есть разница в характере формирования «мостиков» между эпидермальными выростами в зоне гнезд в диспластических невусах и слиянием гнезд меланомы друг с другом (рис. 192). В меланоме с фазой горизонтального роста гнезда сливаются, находясь в различных зонах эпидермиса, не только на концах выростов (рис. 193). Гнезда обычно крупнее, чем в невусах, и занимают всю нижнюю часть эпидермиса между выростами. Если этот признак носит асимметричный характер, следует думать о меланоме, в том числе развивающейся на фоне диспластического невуса.

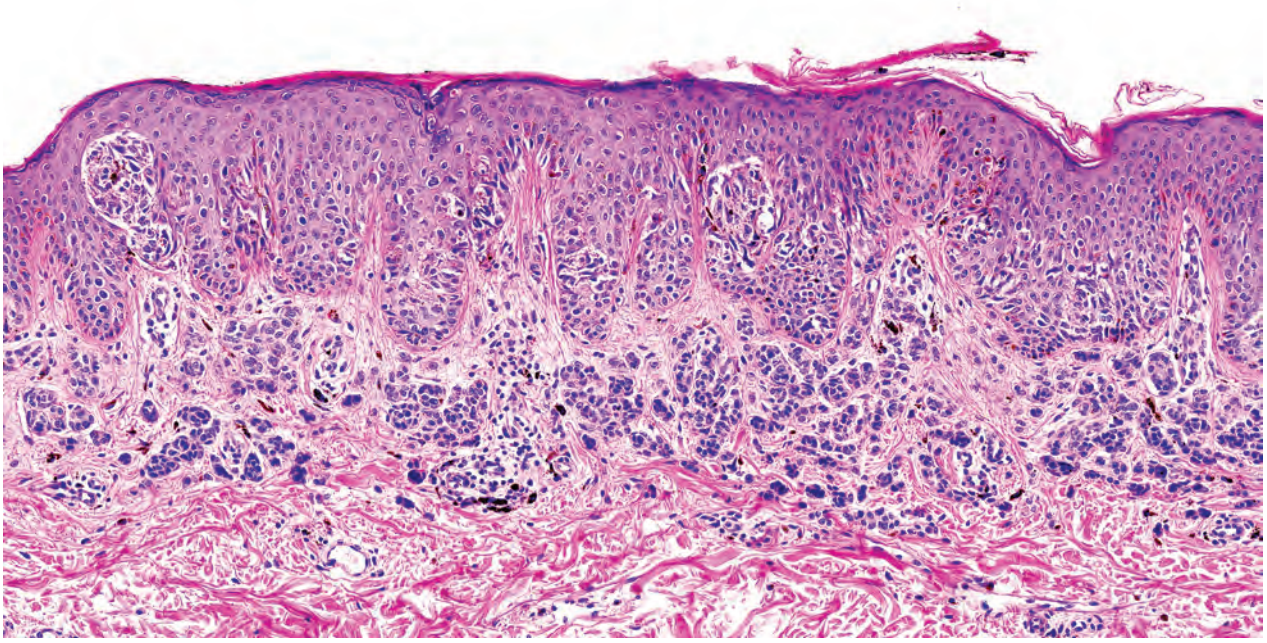


Рис. 183 А. Внутриэпидермальный компонент данного диспластического невуса асимметричный, с неравномерным распределением гнезд и фокальным лентигинозным компонентом.

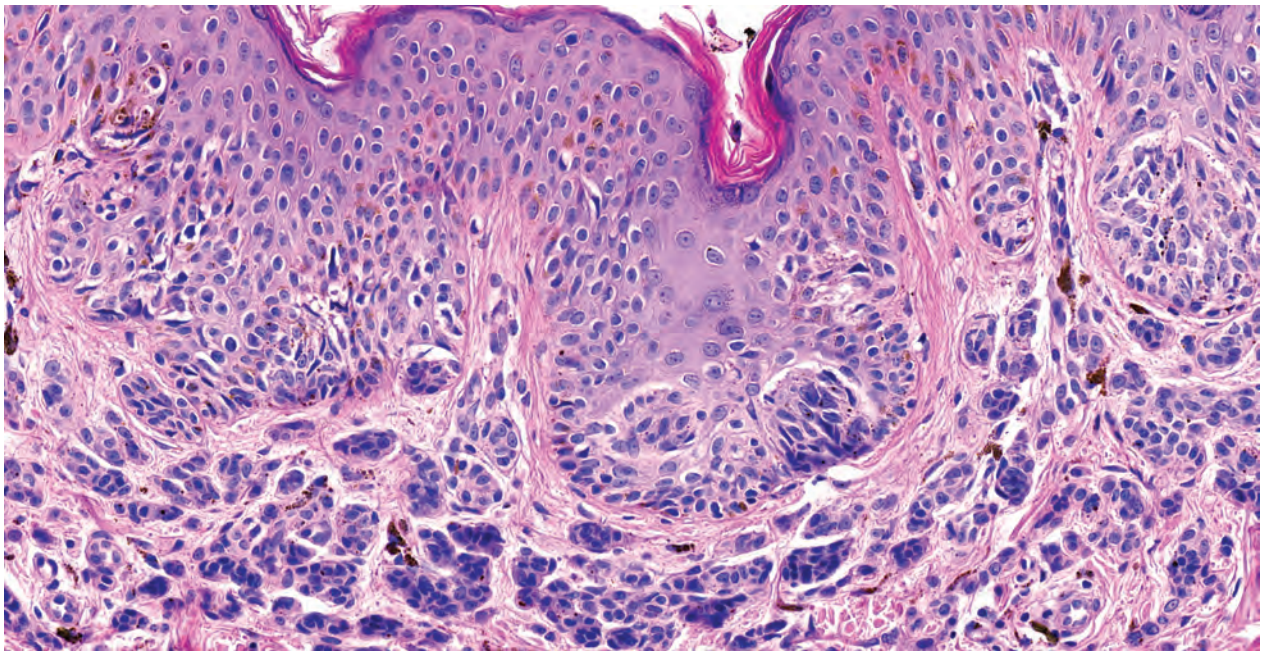


Рис. 183 Б. В сосочковом слое дермы характерный поверхностный рост невомеланоцитов типа В в виде мелких гнезд

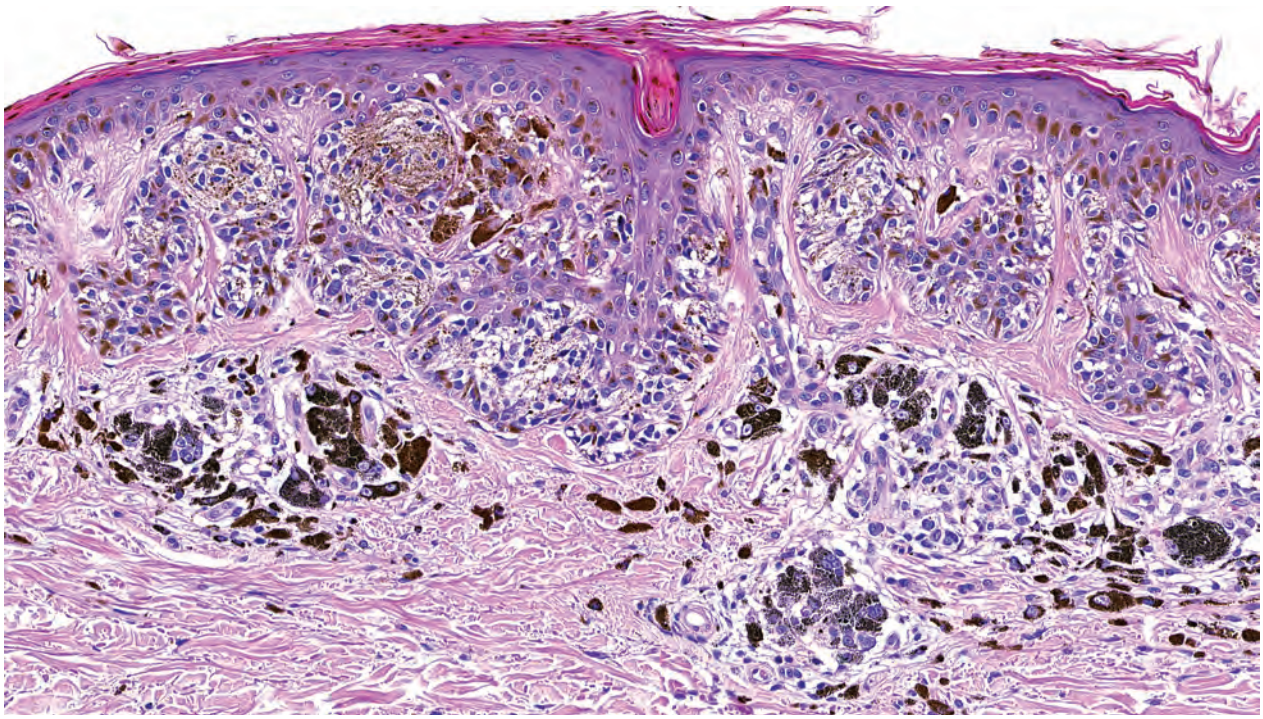


Рис. 184. Гнезда могут быть разных размеров и формы, располагаться горизонтально и сливаться друг с другом. В диспластических невусах нередко встречается расположение гнезд меланоцитов в эпителии придатков кожи в зоне дермо-эпидермальной границы и в боковых отделах эпидермальных выростов

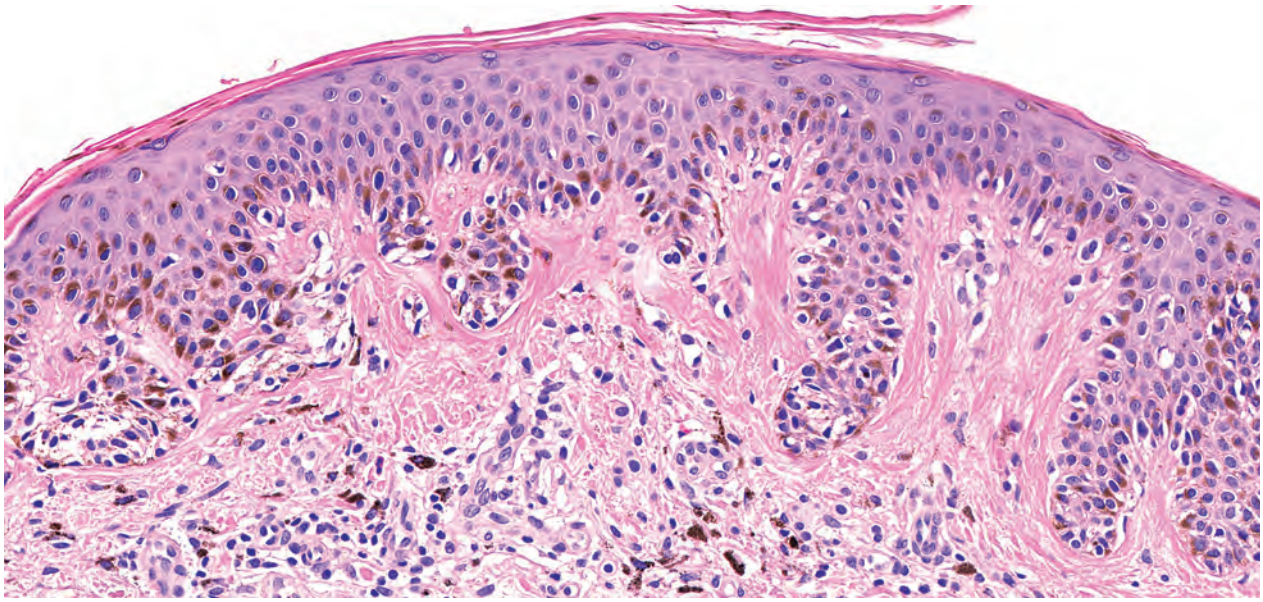


Рис. 185. Данный лентигинозный диспластический меланоцитарный невус является пограничным

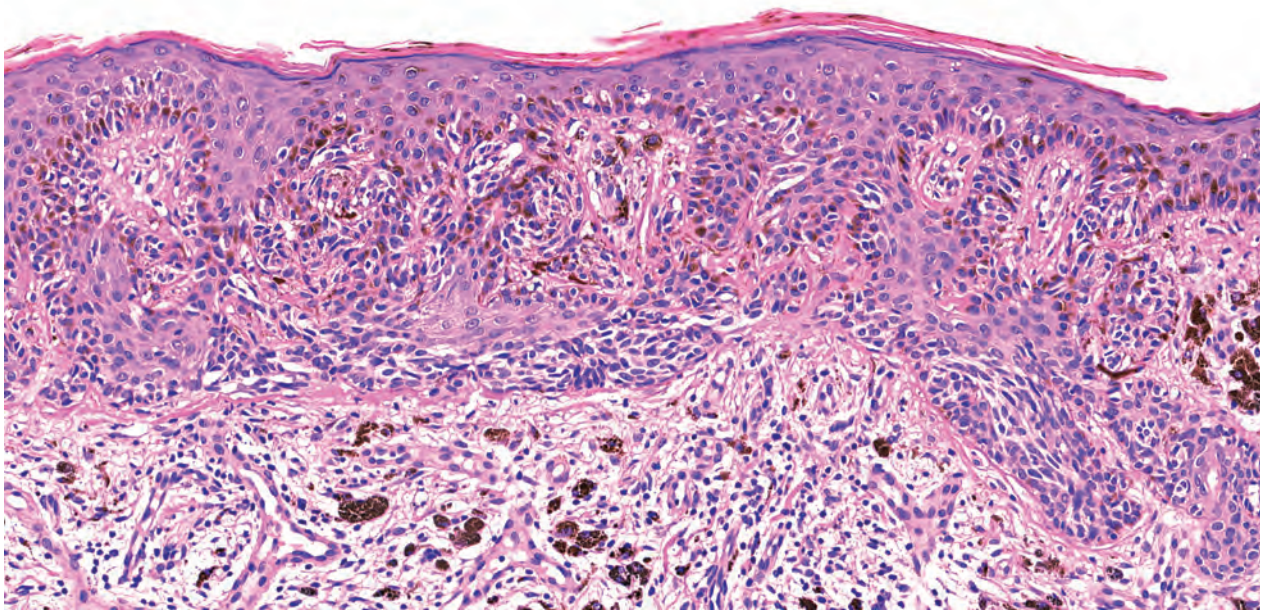


Рис. 186. В данном невусе выражен лентигинозный компонент, которому часто сопутствует гиперпигментация базального и вышележащих слоев эпидермиса. Практически все эпидермальные выросты в поле зрения сливаются между собой в зоне горизонтально расположенных гнезд меланоцитов с веретеновидными ядрами, последние чаще встречаются в невусах с высокой степенью дисплазии

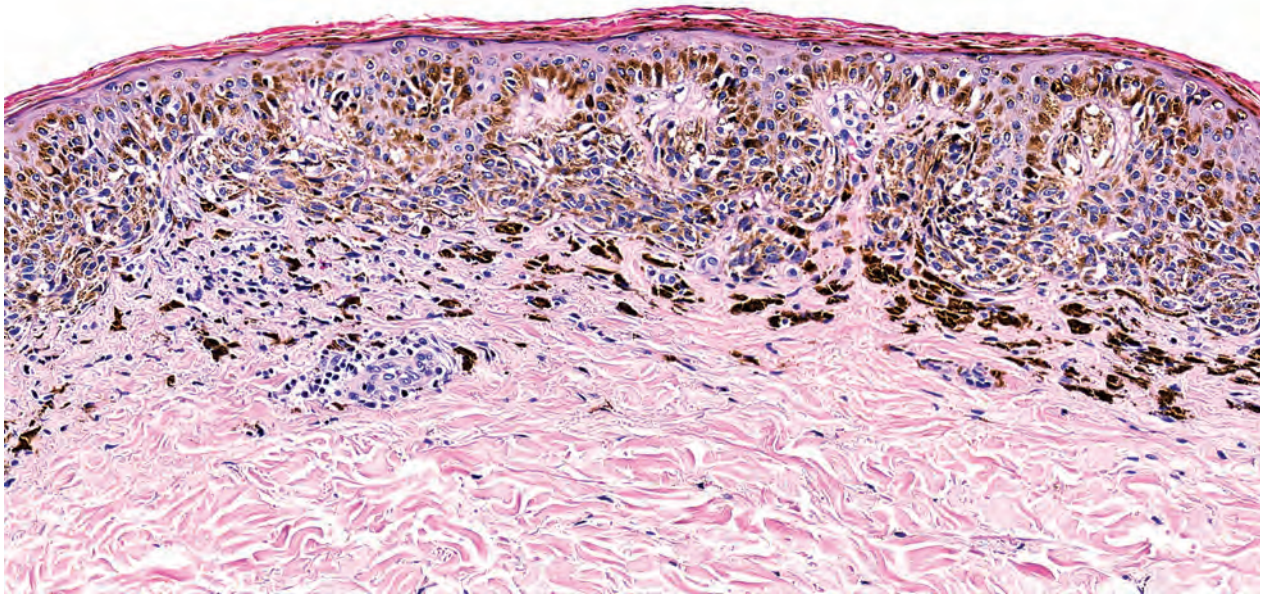


Рис. 187. В лентигинозных гиперпигментированных диспластических невусах цитологические детали невусных клеток сложно оценить при малом увеличении, однако нарушения архитектоники хорошо заметны

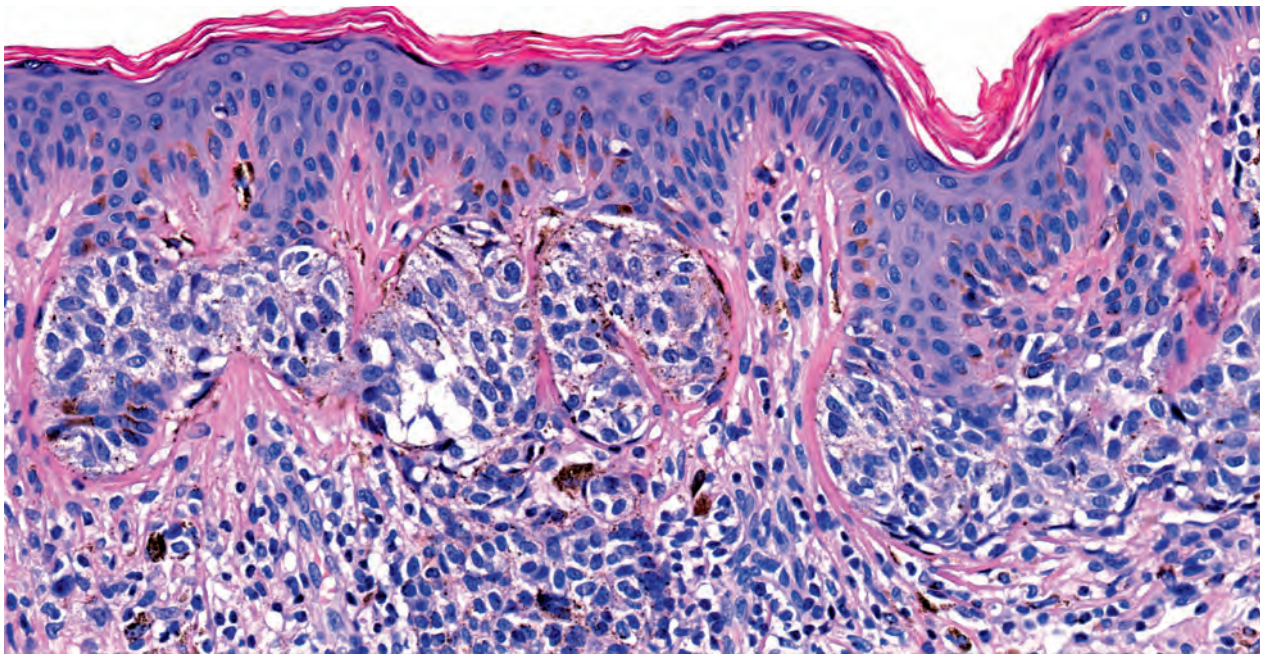


Рис. 188. Лентигинозного компонента в невусе нет, умеренная дисплазия по эпителиоидному типу

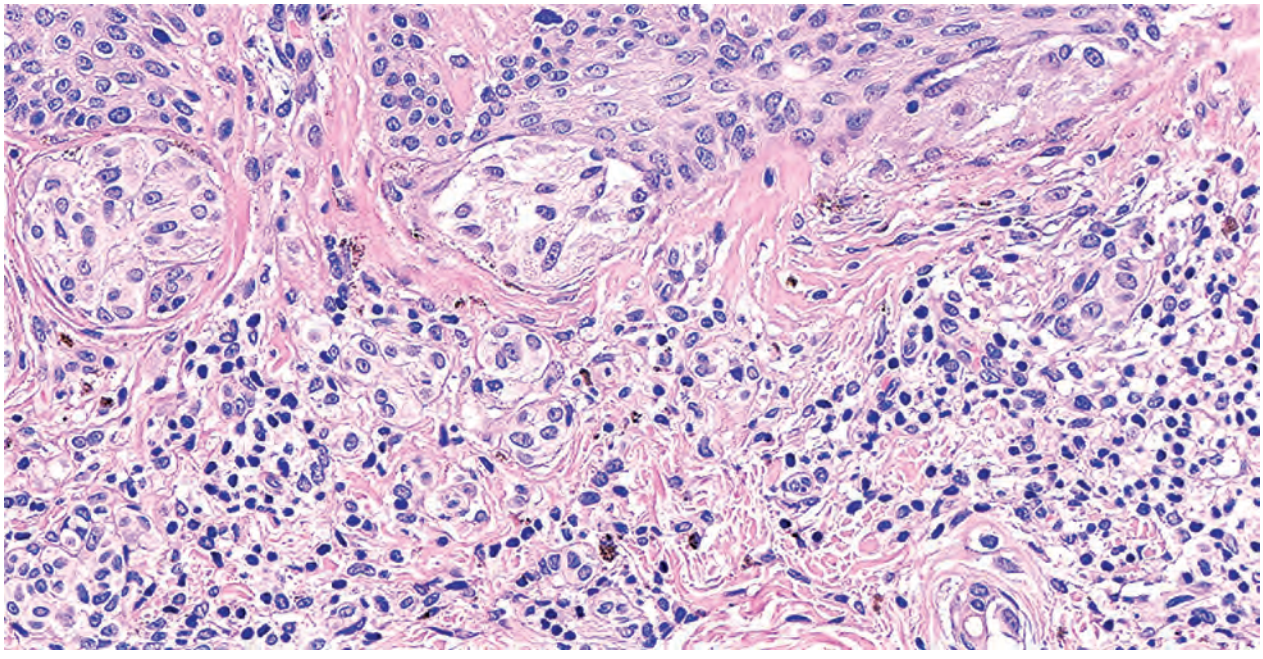


Рис. 189. В некоторых диспластических невусах (особенно с дисплазией по эпителиоидному типу) в отдельных меланоцитах дермального компонента может наблюдаться цитологическая атипия. В таких случаях могут потребоваться серийные срезы для исключения злокачественной меланомы

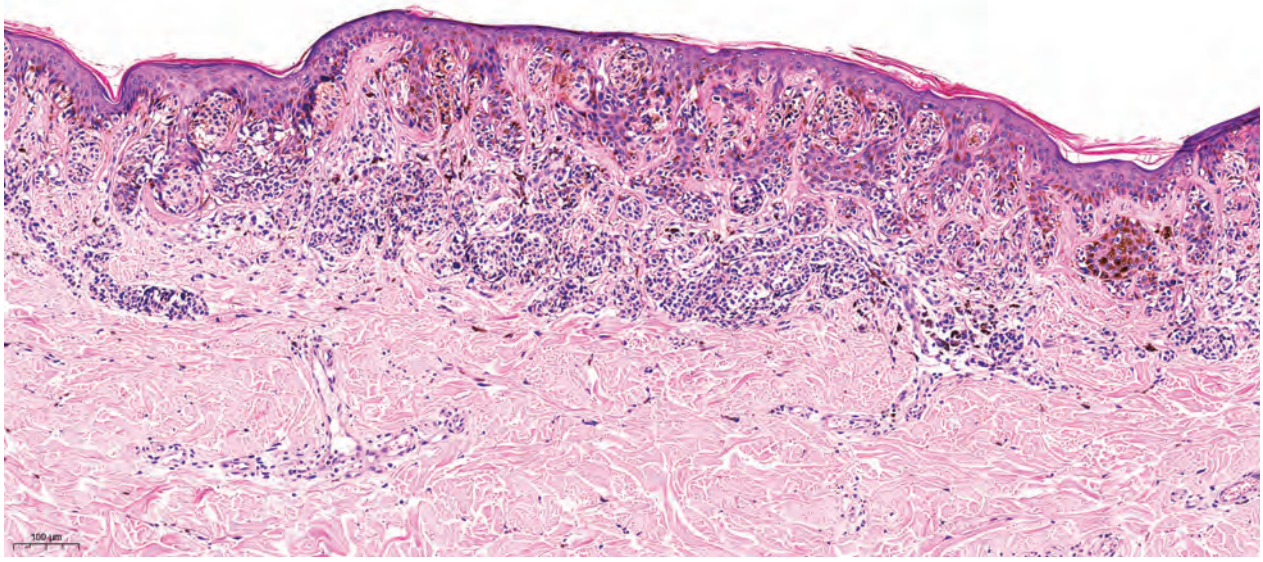


Рис. 190 А. Смешанный диспластический невус. При малом увеличении видны нарушения архитектоники в виде наличия «плеч», слияния эпидермальных выростов, концентрической эозинофильной фиброплазии и воспалительной реакции в дерме

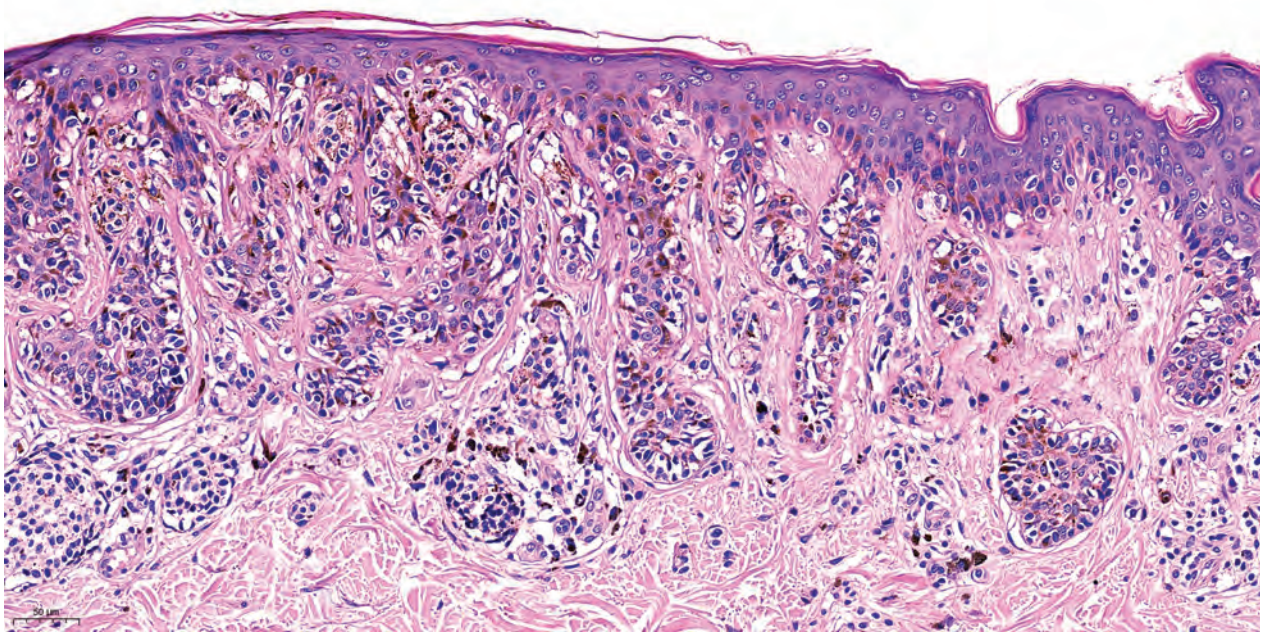


Рис. 190 Б. При большем увеличении лучше заметен лентигинозный рост солитарных меланоцитов в эпидермисе, что делает латеральные границы невуса нечетко отграниченными. Степень дисплазии может быть обозначена как умеренная. Дермальный компонент поверхностный, что характерно для диспластических невусов

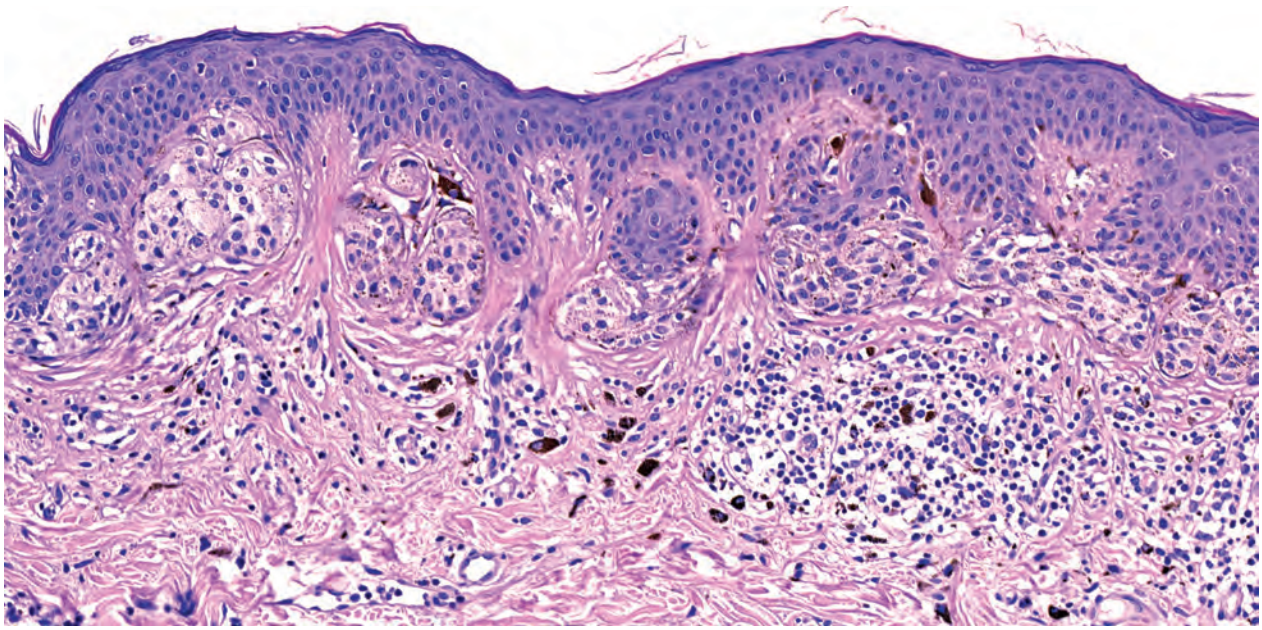


Рис. 191 А. В эпидермальных гнездах некоторых диспластических невусов с дисплазией по эпителиоидному типу определяются крупные клетки с обильной цитоплазмой, содержащей мелкодисперсный пигмент

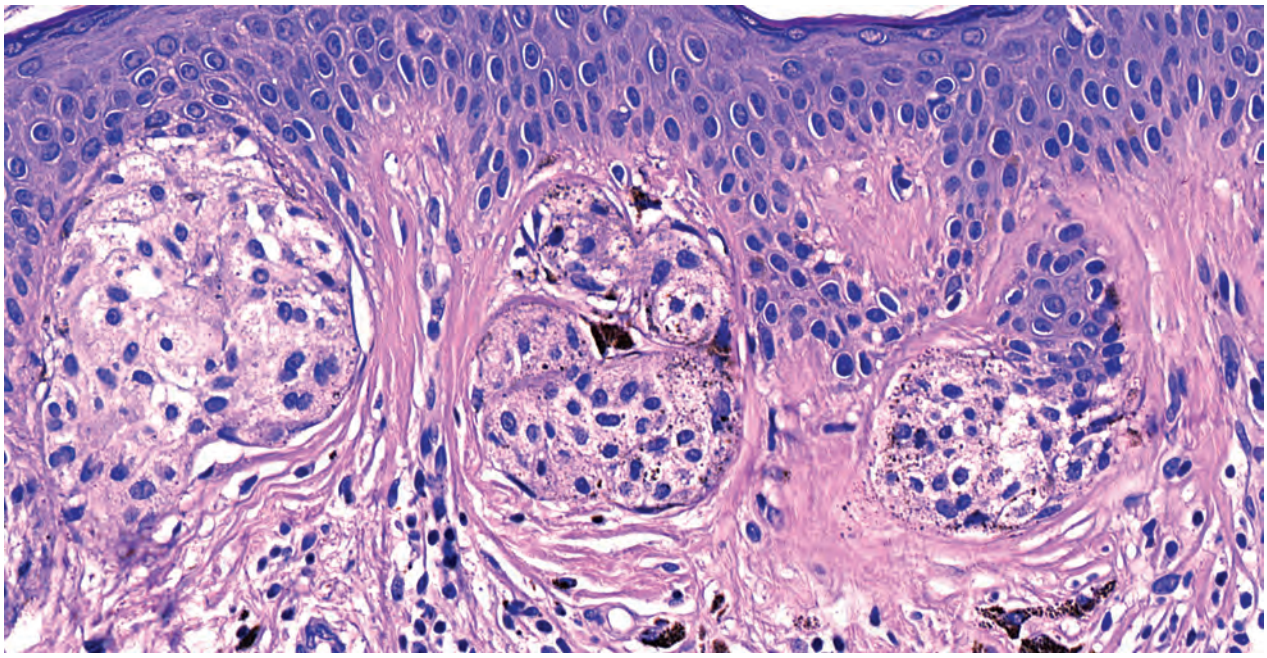


Рис. 191 Б. Эпителиоидные клетки с обильной цитоплазмой, содержащей мелкодисперсный пигмент (пульвероциты)

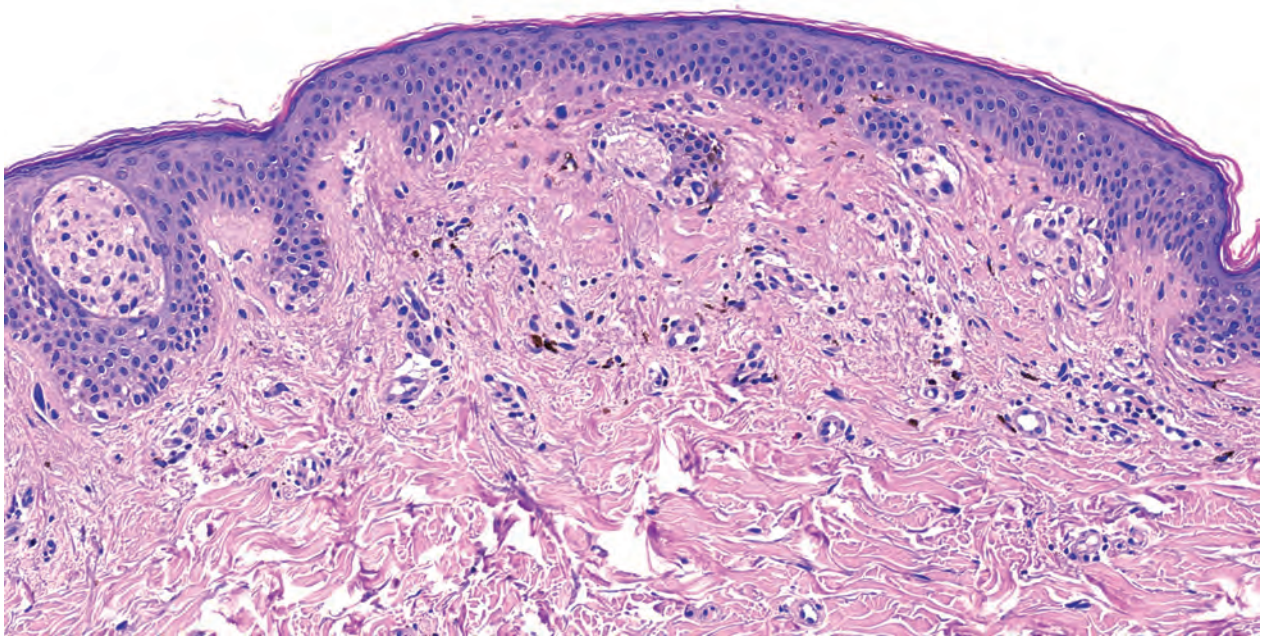


Рис. 191 В. В одном из срезов в данном невусе определялся участок с регрессом

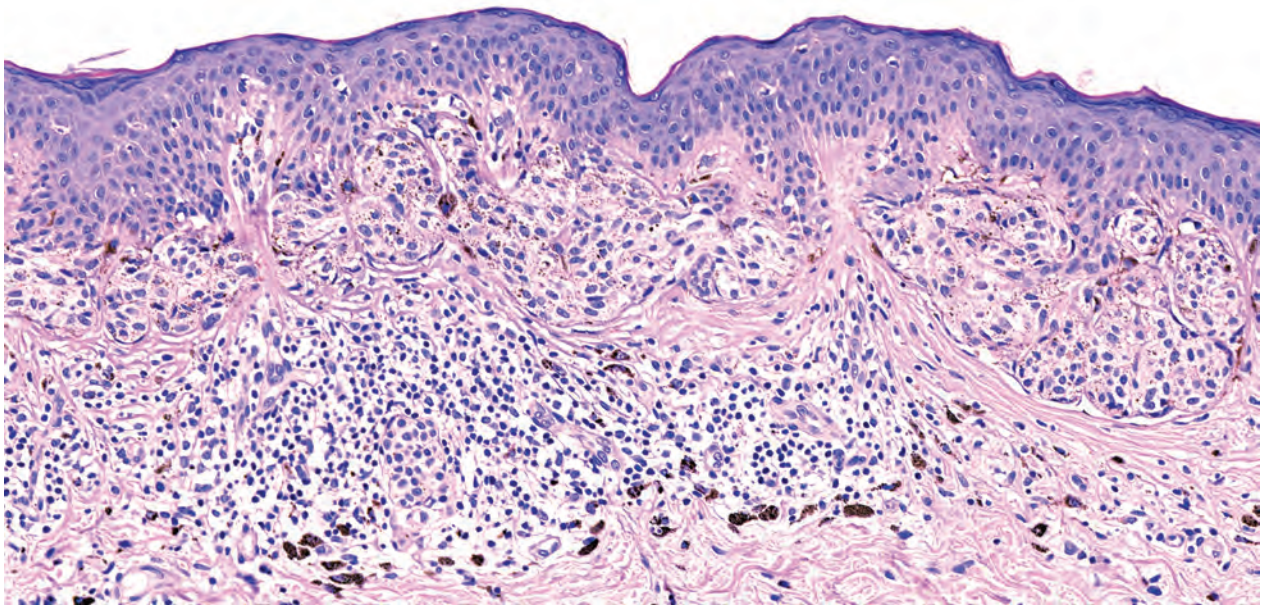


Рис. 192. Формирование «мостиков» в зоне сливающихся гнезд на концах эпидермальных выростов в диспластическом невусе

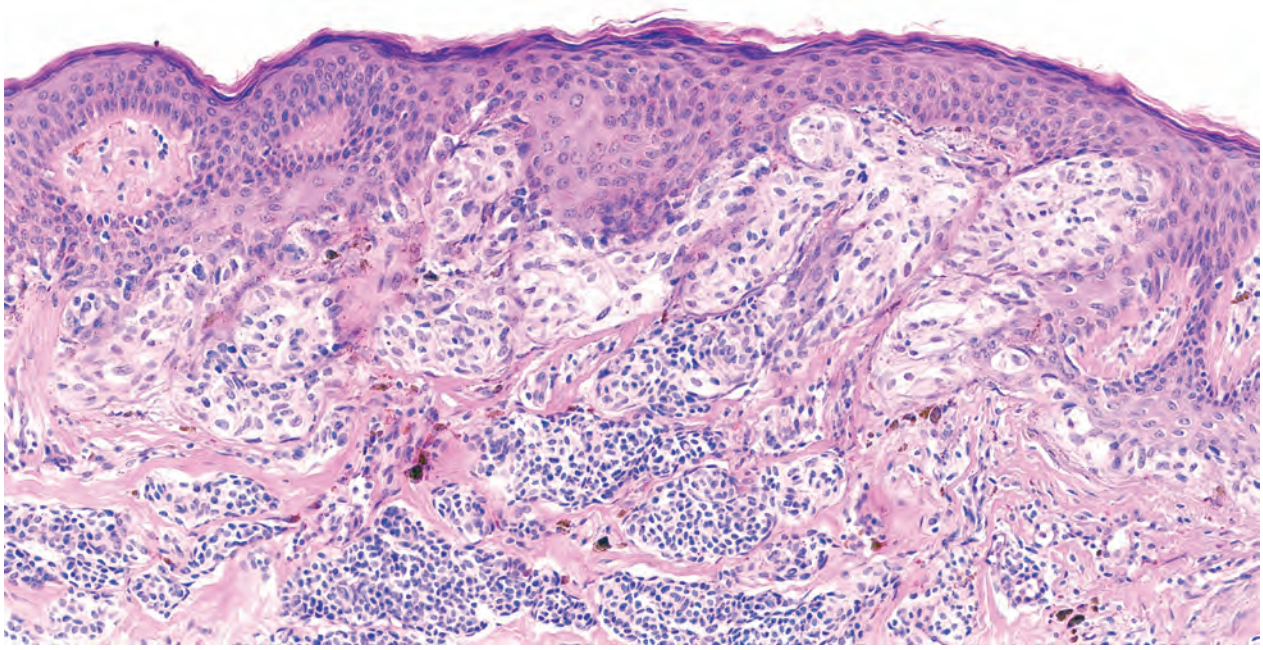


Рис. 193. Слияние гнезд, занимающих всю нижнюю часть эпидермиса, в меланоме

4.5. РЕЦИДИВНЫЙ НЕВУС

Синоним: псевдомеланома.

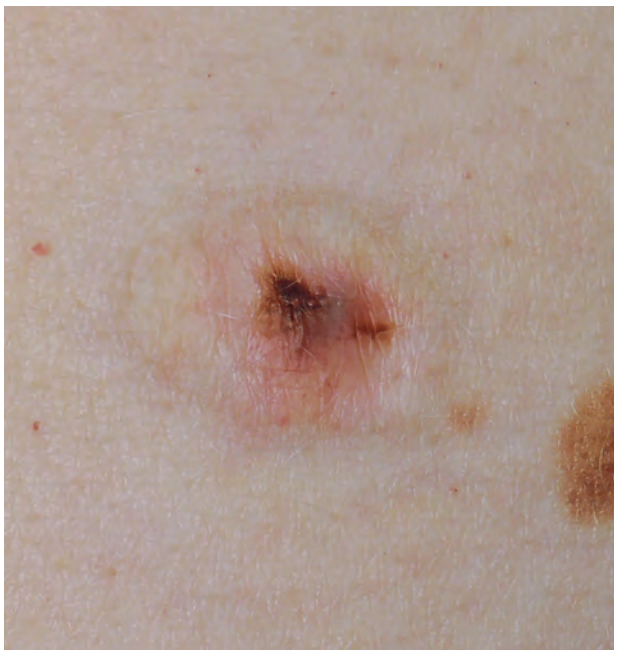
Клиника

Рецидивным считается любой меланоцитарный невус, возникший в зоне ранее проведенного его удаления (хирургического или деструктивного) либо перенесенной травмы. Общими чертами рецидивных невусов являются раннее появление пигментации и ее расположение в пределах рубцовой ткани. Сроки рецидивирования сильно отличаются, но обычно приходятся на первые 6–8 месяцев после внешнего воздействия. Общая частота рецидивирования меланоцитарных невусов оценивается в 6–41% и зависит от метода воздействия. Чаще рецидивы отмечаются у молодых женщин с преимущественной локализацией на коже спины, головы и шеи.

Характер окрашивания рецидивных невусов может повторять изначальный цвет образования, быть более интенсивно пигментированным или неоднородным, полихромным (рис. 194–197). Привычные диагностические признаки (форма, размер и характер границ образования) теряют актуальность, поскольку в большинстве случаев по внешним проявлениям рецидива невозможно определить тип первоначального невуса.

Дерматоскопия

Дерматоскопическая картина рецидивного невуса может резко отличаться от внешних проявлений удаленного ранее образования (рис. 198–201). Допускаются выраженная структурная и цветовая асимметрия, наличие точек серого цвета и признаков сегментарного периферического роста за счет атипичных точек и глобул или атипичных полос. Область рубцовой ткани может быть обильно васкуляризирована, особенно если рубец свежий. Косвенным признаком рецидивного невуса является преимущественное расположение структур в центральной части образования, нередко вокруг устья волосяного фолликула. После локальной травмы, не приводящей к удалению большей части невуса, чаще всего можно выявить участки, отличающиеся по характеру окрашивания и дерматоскопическим структурам от сохранившейся ткани образования (рис. 202). Повреждение меланоцитарных невусов во время процедур фото- или лазерной эпиляции может приводить к формированию бесструктурных зон гиперпигментации, появлению структур регресса и полному исчезновению пигментного образования (рис. 203).



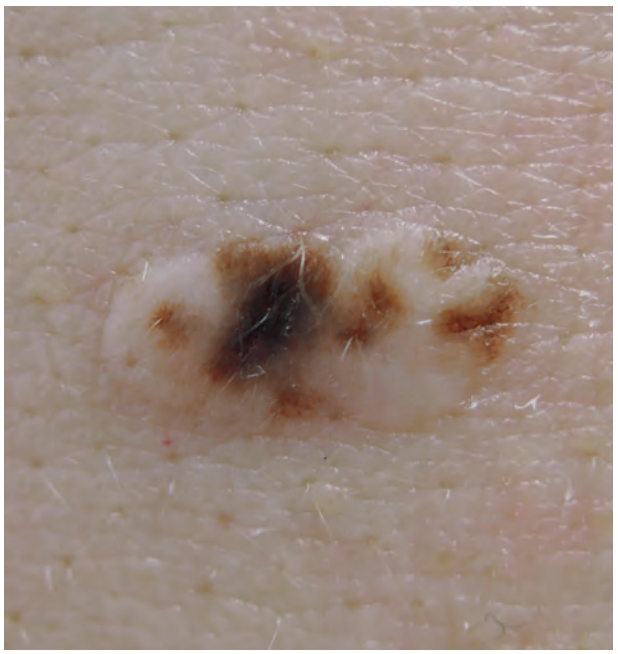


Рис. 194, 195. Рецидивы после удаления пигментных образований по эстетическим показаниям. Внешние проявления рецидива отличаются от первоначальной картины и не позволяют достоверно судить о его доброкачественной природе

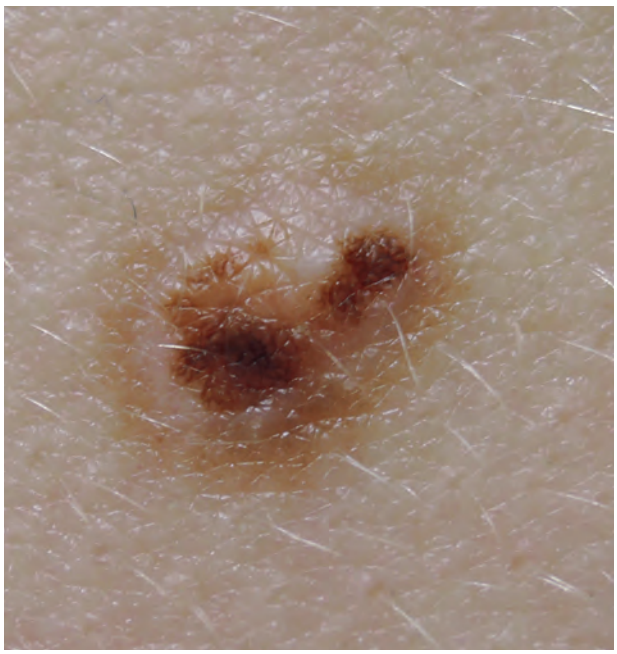


Рис. 196, 197. Рецидивы смешанного меланоцитарного невуса (слева) после самостоятельной химической деструкции выпуклой части образования и среднего врожденного меланоцитарного невуса (справа) после деструктивного удаления CO_2-лазером

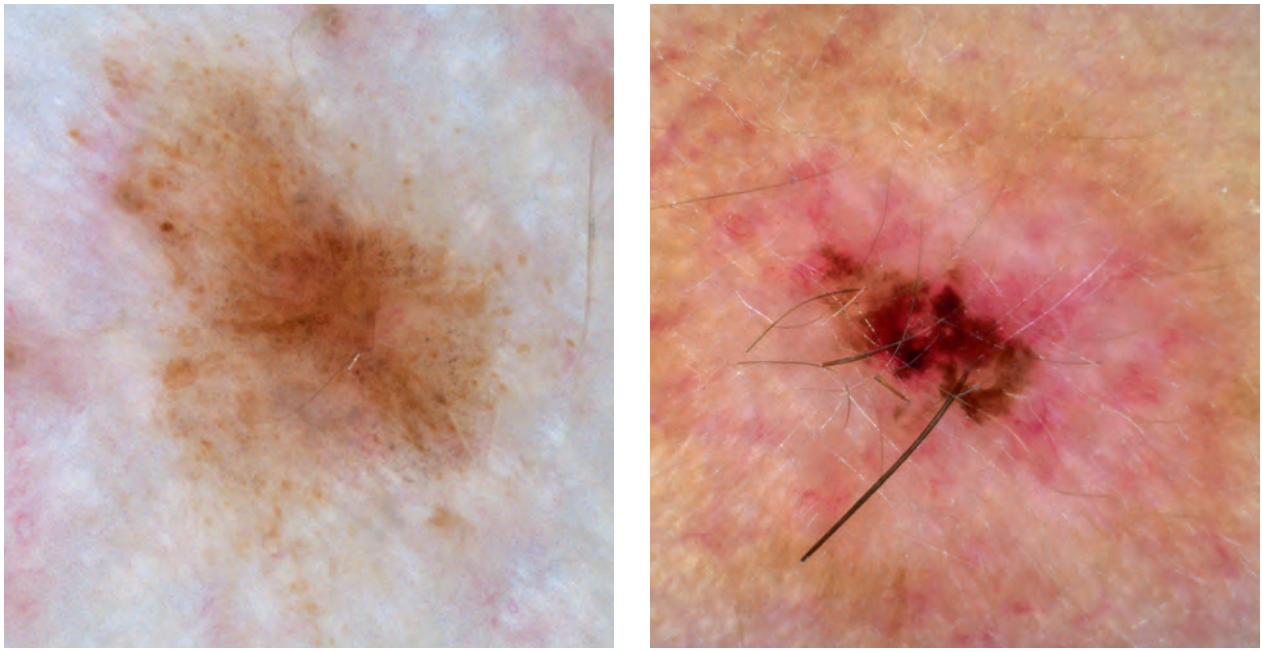


Рис. 198, 199. Преимущественное расположение пигментных структур в центральной части рубца и перифолликулярно (справа). Отмечаются несоответствие картины привычным моделям строения меланоцитарных невусов, незначительные признаки атипии

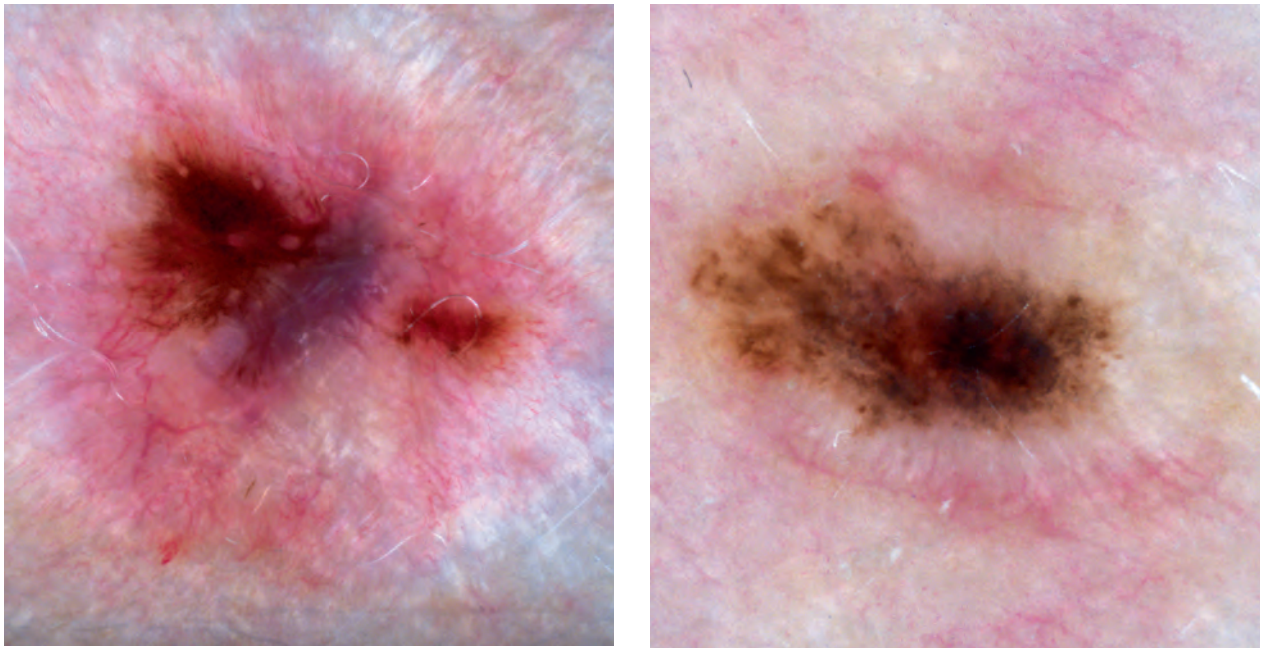


Рис. 200, 201. Рецидивы меланоцитарных невусов, удаленных изначально по эстетическим показаниям с проведением гистологического исследования. Отмечаются выраженная структурная и цветовая асимметрия, сочетание пигментных структур с выраженным сосудистым рисунком рубца (слева), наличие признаков периферического роста (справа)

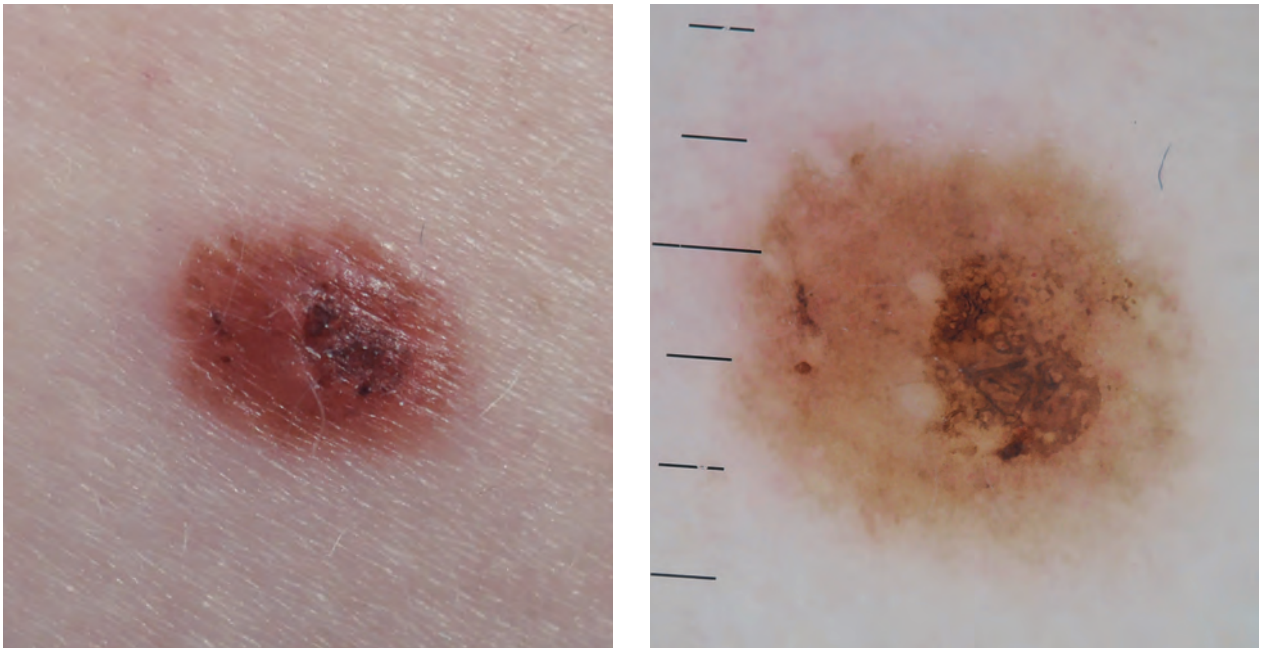


Рис. 202 А, Б. Смешанный меланоцитарный невус после случайной бытовой травмы. Гиперпигментированный участок образования является аналогом рецидивного невуса и отличается локальной атипией дерматоскопической картины

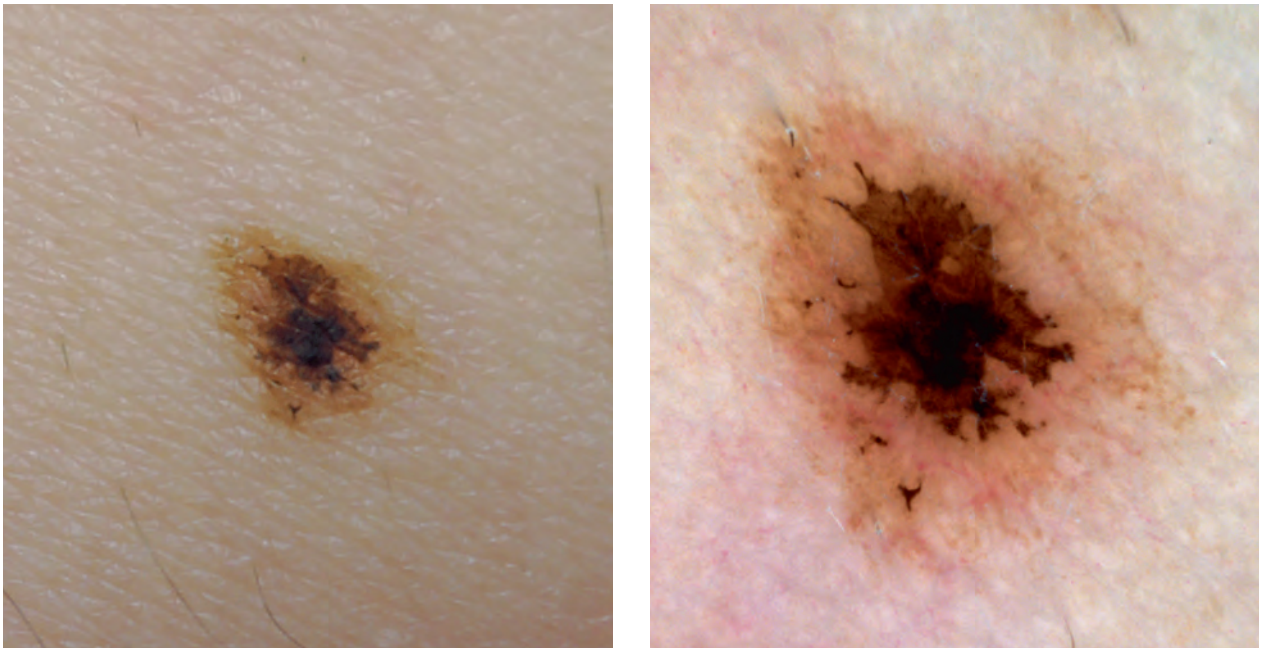


Рис. 203 А, Б. Изменение пограничного меланоцитарного невуса после лазерной эпиляции. Отмечаются гомогенизация дерматоскопической картины и формирование гиперпигментированного участка в месте наибольшего повреждения. Со временем возможны уменьшение интенсивности окрашивания, частичное восстановление изначальной модели строения или исчезновение меланоцитарного образования

Гистология

Рецидивные невусы характеризуются пограничной или эпидермо-дермальной пролиферацией атипичных меланоцитов (одиночных либо в виде гнезд), асимметрией структуры образования, наличием рубца и меланофагов в дерме (рис. 204 А, Б). Пограничный компонент в эпидермисе не должен выходить за пределы фиброза с горизонтально расположенными коллагеновыми волокнами в дерме. Интересно, что после бритвенных биопсий, а также термических (лазерное удаление, криодеструкция) или химических воздействий рубцовые изменения в дерме могут быть едва заметны.

Пролиферирующие клетки в эпидермисе крупные, с гиперхромными ядрами, нередко имеют веретеновидный или отростчатый фенотип. Возможен незначительный педжетоидный рост. Атипичные меланоциты могут определяться в эпителии придатков кожи. Эпидермис обычно со сглаженными выростами, с признаками умеренного акантоза. Пигментация сильно выражена как в кератиноцитах базального слоя, так и в меланоцитах невуса. Рецидивный невус, как правило, значительно более пигментирован, чем первоначальный невус. В пределах рубца также могут выявляться отдельные гнезда меланоцитов с признаками цитологической атипии: с укрупненными ядрами и обильной цитоплазмой (рис. 205 А–Г). Иногда просматриваются признаки созревания снаружи вглубь. Воспалительная инфильтрация обычно слабо выражена, но в ряде случаев выявляется полосовидный лимфогистиоцитарный инфильтрат по типу гало-феномена (рис. 206–207).

Если определяются банальные невусные клетки, лежащие ниже рубца, они представляют собой остаточные комплексы предшествующего невуса и сохраняют признаки созревания. Особенно часто они выявляются вокруг волосяных фолликулов, однако остаточных структур может вовсе не быть.

По гистологической картине рецидивного невуса практически невозможно определить тип первоначального невуса, за исключением случаев, когда имеются его остатки при нерадикальном удалении. Однозначный диагноз не всегда возможен, особенно если в срез не попала прилежащая неизмененная ткань и неизвестен анамнез. Рецидивы невусов считаются одними из наиболее сложных гистологических имитаторов меланомы.

Дополнительные исследования

Иммуногистохимическое исследование рецидивного невуса может оказаться малоинформативным. С помощью маркера Ki-67 в клетках рецидивного невуса обычно, но не всегда выявляется низкий пролиферативный индекс. Признаки созревания дермального компонента проявляются градиентом экспрессии таких маркеров, как HMB45 и тирозиназа: их экспрессия в доброкачественном образовании должна быть только поверхностной, в то время как в рецидиве меланомы данными маркерами должны окрашиваться все клетки опухоли. Маркер S100 не является высокоспецифичным в диагностике рецидивных невусов, поскольку S100-позитивные фибробластоподобные клетки могут обнаруживаться в пределах рубца и вокруг кровеносных сосудов и потовых желез.

Гистохимическое окрашивание эластических волокон по Вейгерту может помочь в оценке границ рубца – в его пределах эластических волокон нет. Рецидивный невус обычно располагается в центральной части рубца, в то время как рецидив меланомы эксцентрично по отношению к рубцу.

Дифференциальный диагноз

Диспластический невус с выраженной фиброплазией, травмированный невус, склерозирующийся невус, рецидив меланомы.

Локальный рецидив меланомы возникает в рубце значительно позже по времени после вмешательства, чем рецидивный невус: в среднем через 12–24 месяца. В отличие от рецидива невуса рецидив меланомы значительно менее пигментирован, пролиферация клеток выходит за пределы рубца, всегда имеется внутриэпидермальный компонент (фаза горизонтального роста, рис. 208 А–В).

Возможно сочетание рецидивного невуса и меланомы с полным или частичным регрессом, в таких случаях нельзя исключить развитие первичной меланомы на фоне рубца (рис. 209 А–В). Следует иметь в виду, что и рецидивные невусы могут возникнуть в рубце после адекватно иссеченной меланомы в том случае, если в лоскут случайно попала часть меланоцитарного невуса, расположенного в зоне вмешательства. В рубце после неадекватного хирургического лечения могут сочетаться рецидивный невус и рецидив меланомы (рис. 210 А, Б).

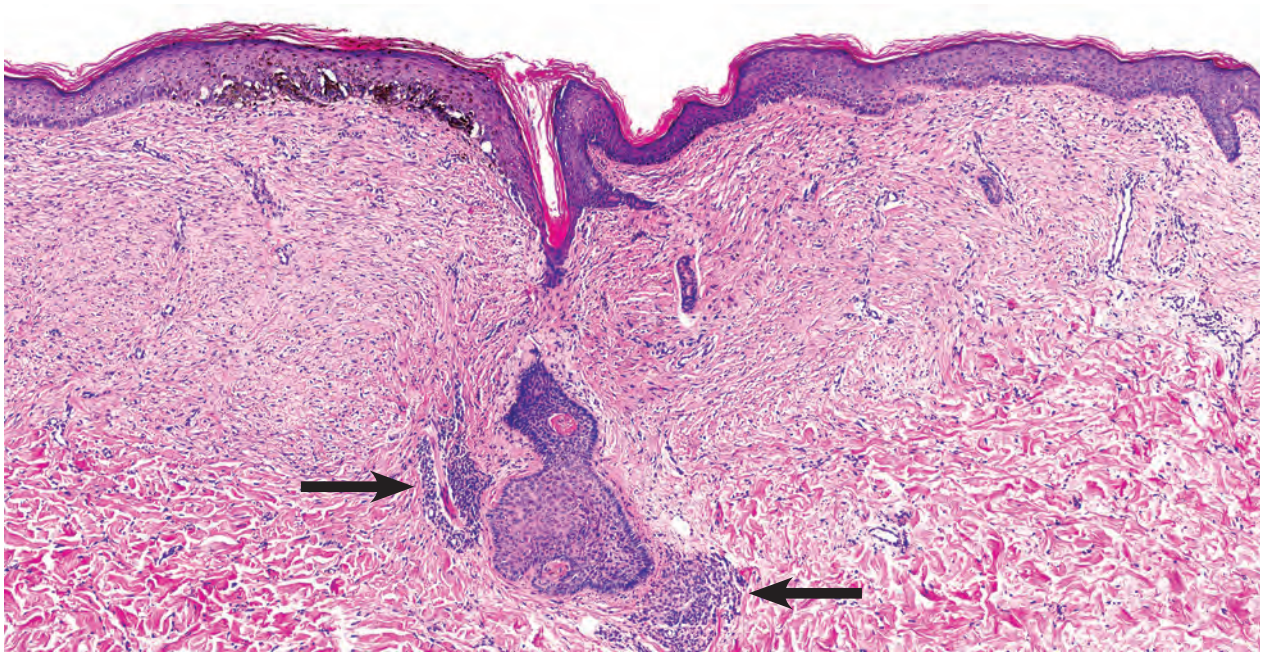


Рис. 204 А. В эпидермисе небольшой фокус асимметричного гнездного роста сильно пигментированных меланоцитов. Эпидермальные выросты сглажены, в дерме рубец и остаточные структуры внутридермального меланоцитарного невуса (*стрелки*)

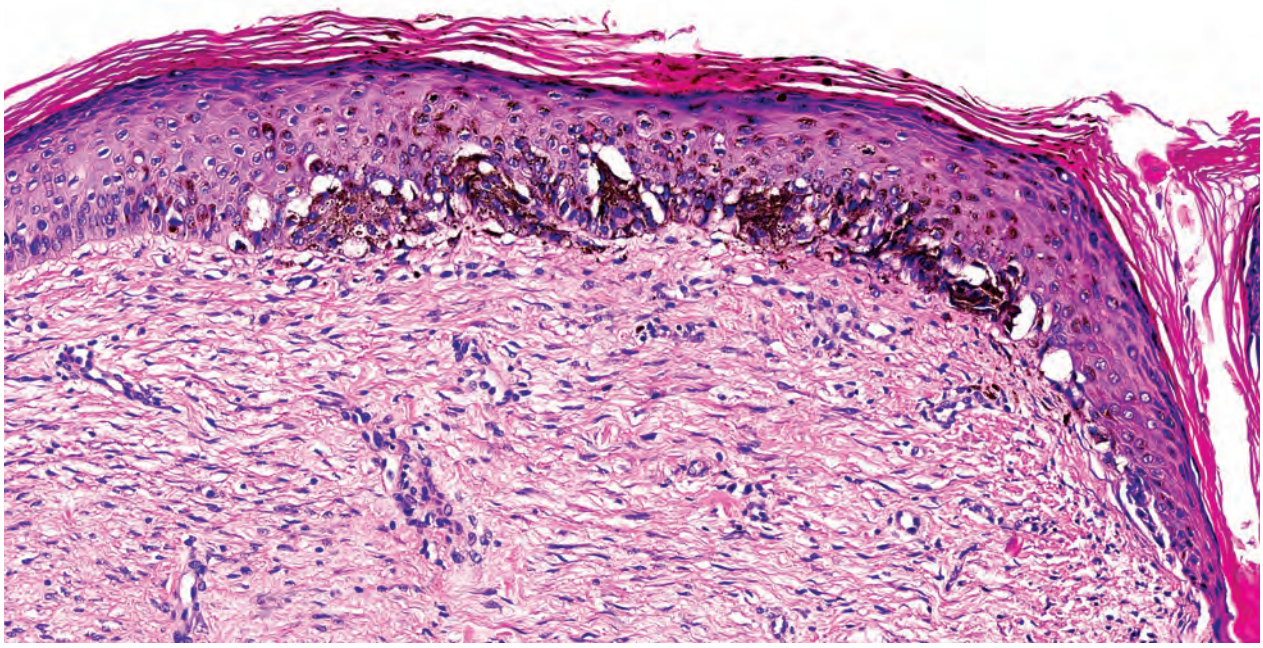


Рис. 204 Б. Сплошной рост гнезд разного размера в уплощенном эпидермисе выглядит достаточно атипично

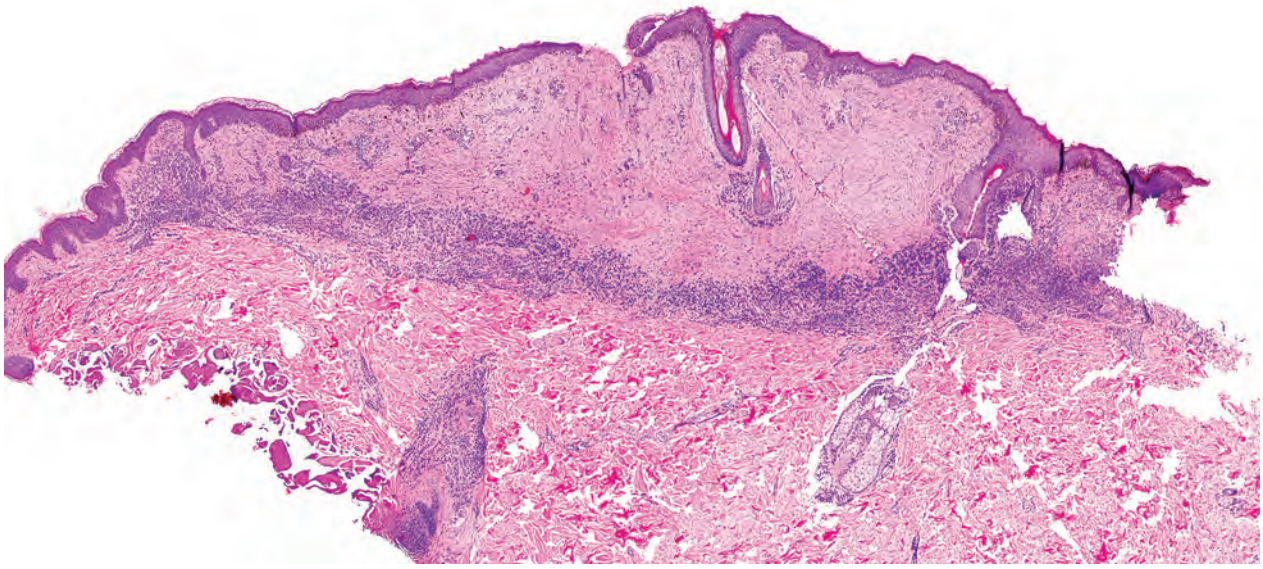


Рис. 205 А. Рецидивный невус. В данном рецидивном невусе остаточные структуры внутридермального меланоцитарного невуса занимают большую площадь, в том числе за пределами рубца в более поверхностных отделах дермы

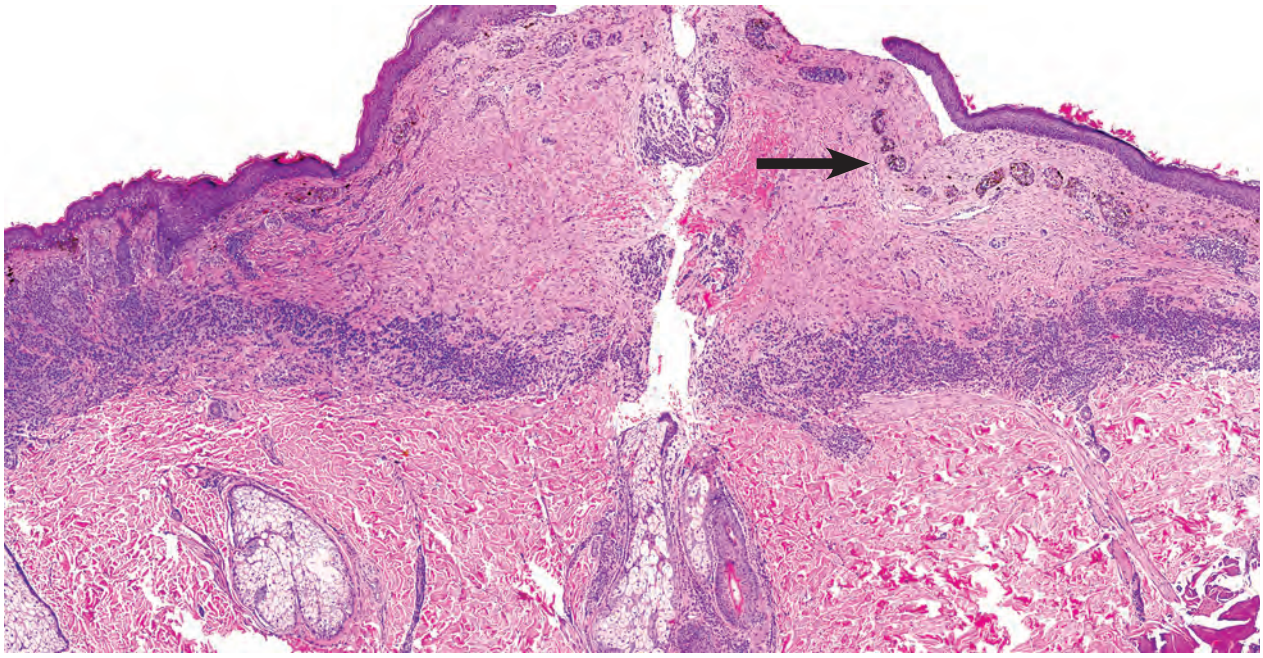


Рис. 205 Б. Рецидивный невус. В зоне рубца видна «цепочка» гнезд из атипичных меланоцитов с пигментированной цитоплазмой (*стрелка*)

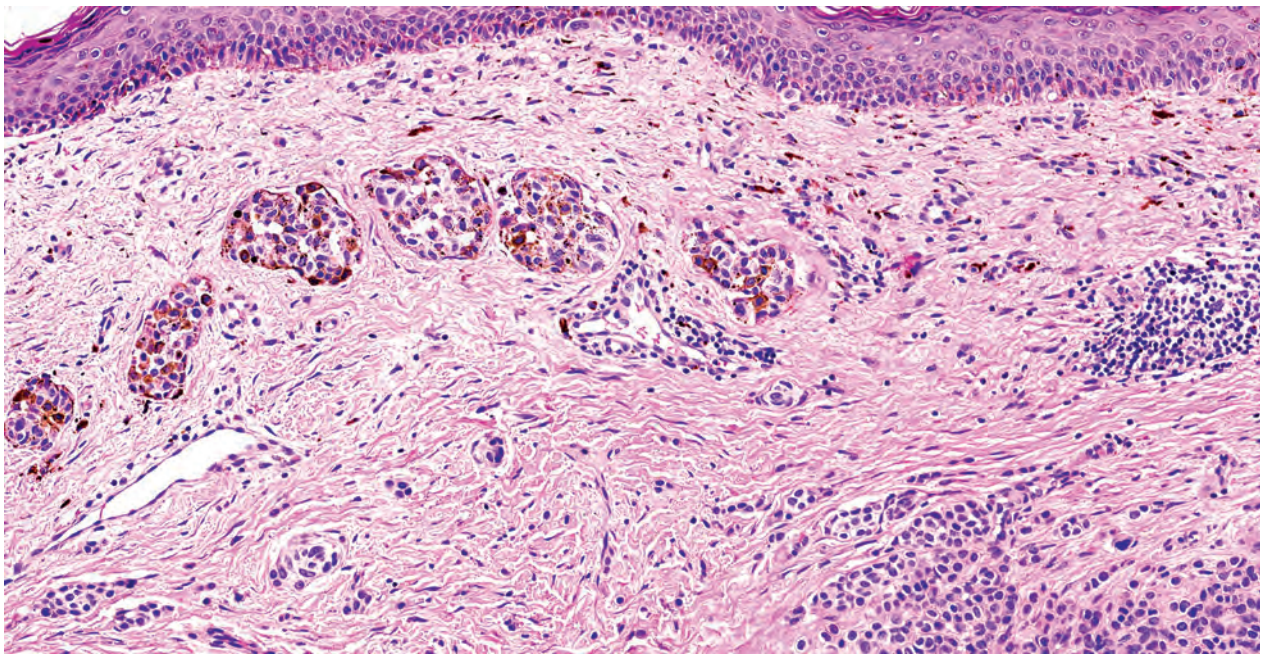


Рис. 205 В. Видны гнезда рецидивного невуса, цитоморфология меланоцитов в которых заметно отличается от меланоцитов остаточного невуса

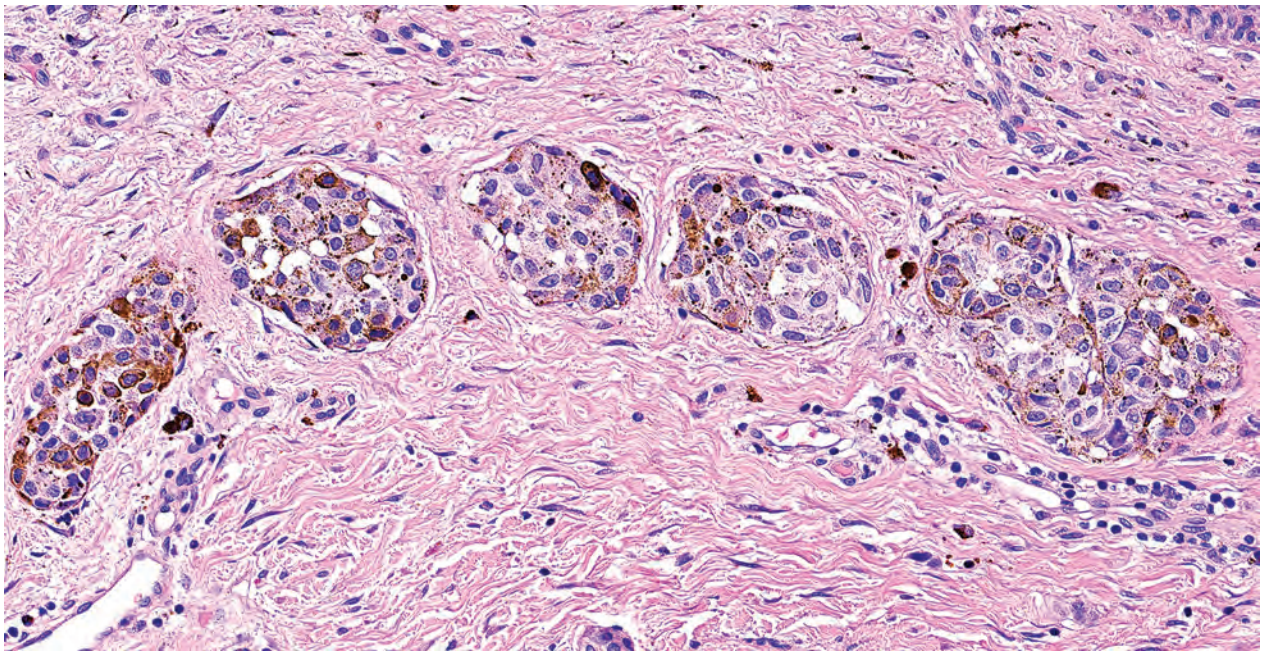


Рис. 205 Г. Клетки в гнездах крупные, с умеренным полиморфизмом ядер и пигментированной цитоплазмой

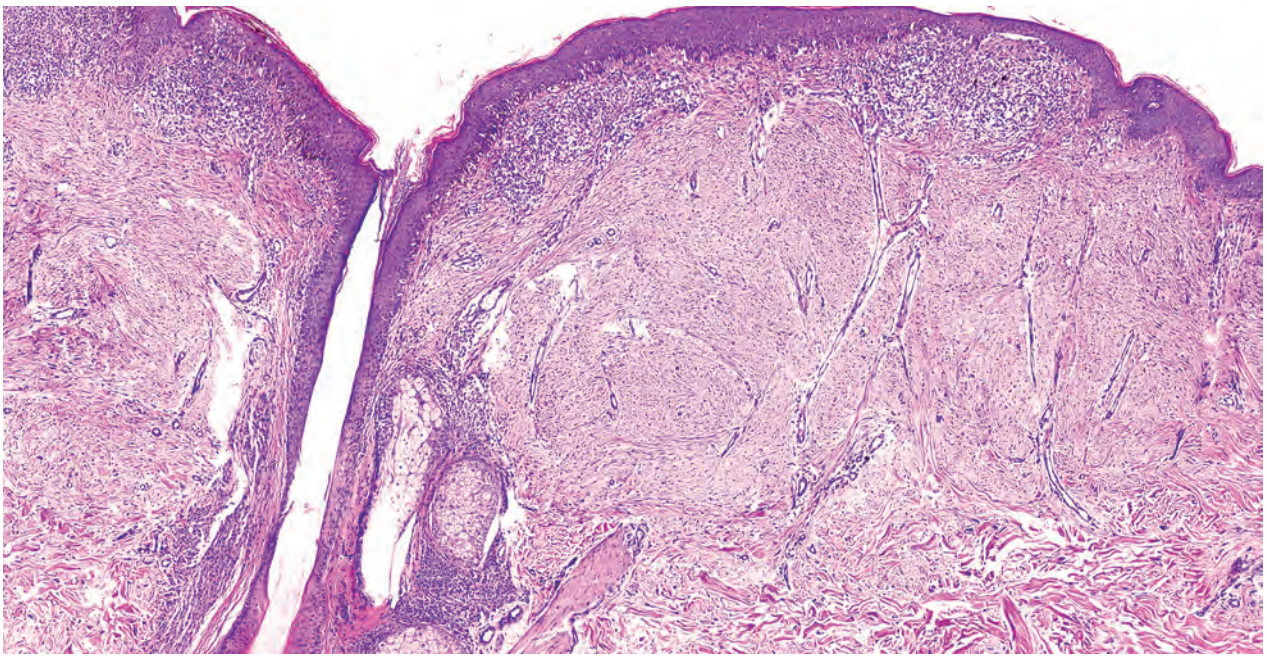


Рис. 206 А. Рецидивный невус с хорошо сформированным глубоким рубцом

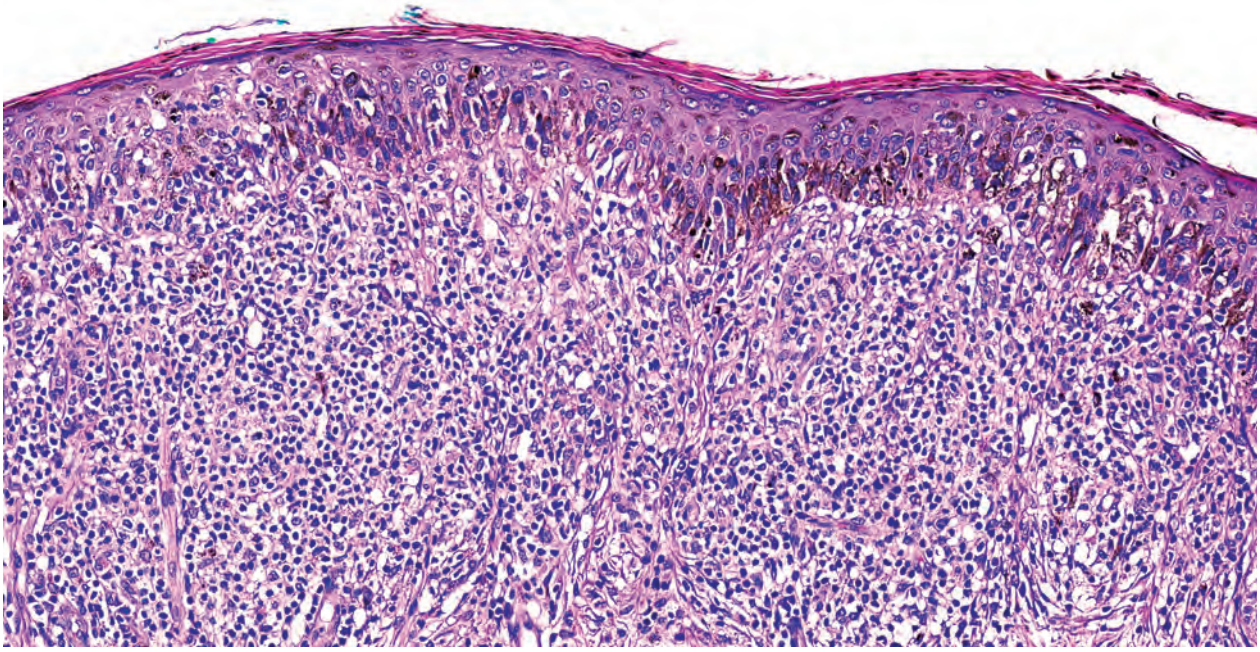


Рис. 206 Б. В эпидермисе пролиферация преимущественно одиночных отростчатых меланоцитов с сильно пигментированной цитоплазмой. Считается, что рецидивные невусы в гистологических препаратах всегда гиперпигментированы в отличие от рецидивов меланомы. В дерме сплошной воспалительный инфильтрат по типу гало-феномена

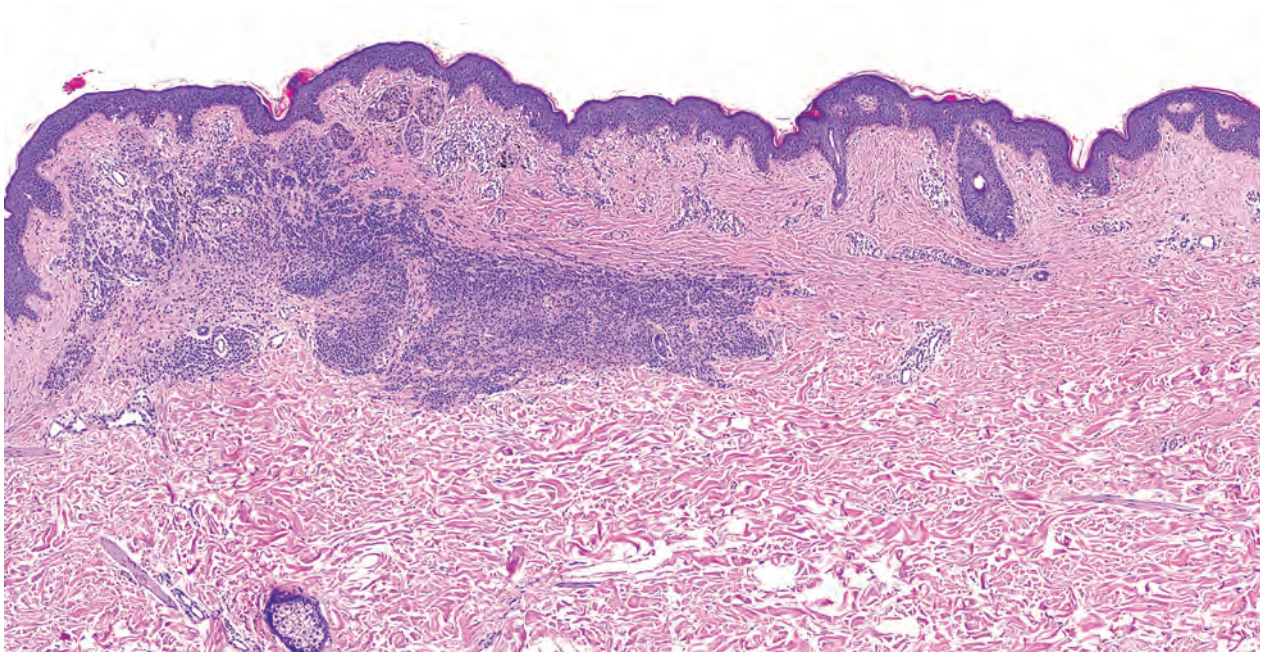


Рис. 207 А. В данном рецидивном невусе рубец после лазерного удаления поверхностный и слабо заметен. Над структурами остаточного невуса выявляются поверхностные гнезда атипичных пигментированных меланоцитов

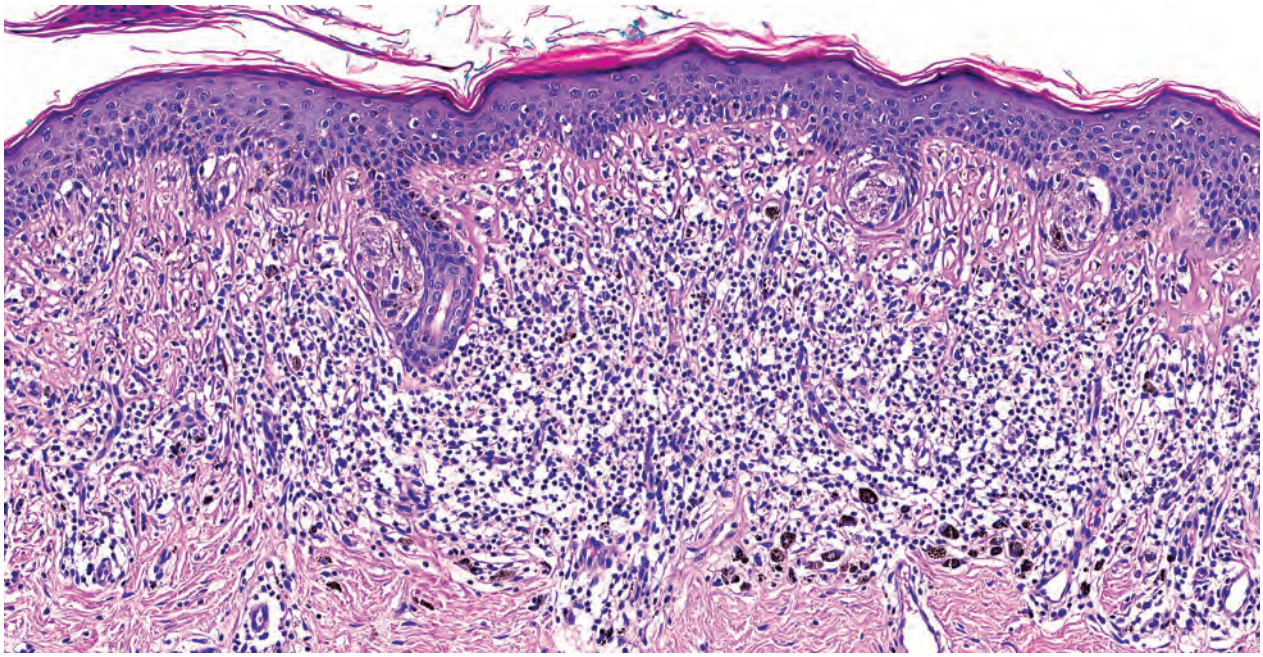


Рис. 207 Б. В одном из срезов выявляются единичные гнезда рецидивного невуса в эпидермисе и эпителии выводного протока потовой железы с воспалительной реакцией в дерме по типу гало-феномена

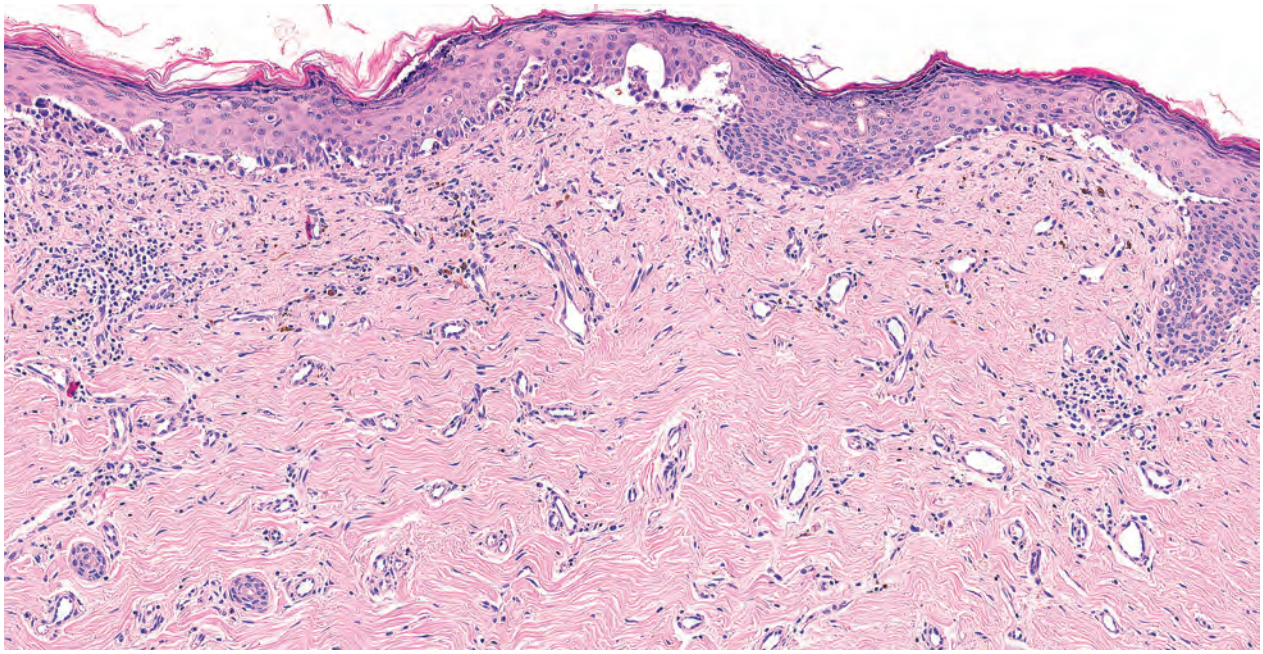


Рис. 208 А. Локальный рецидив меланомы. Атипичные меланоциты в эпидермисе в зоне рубца

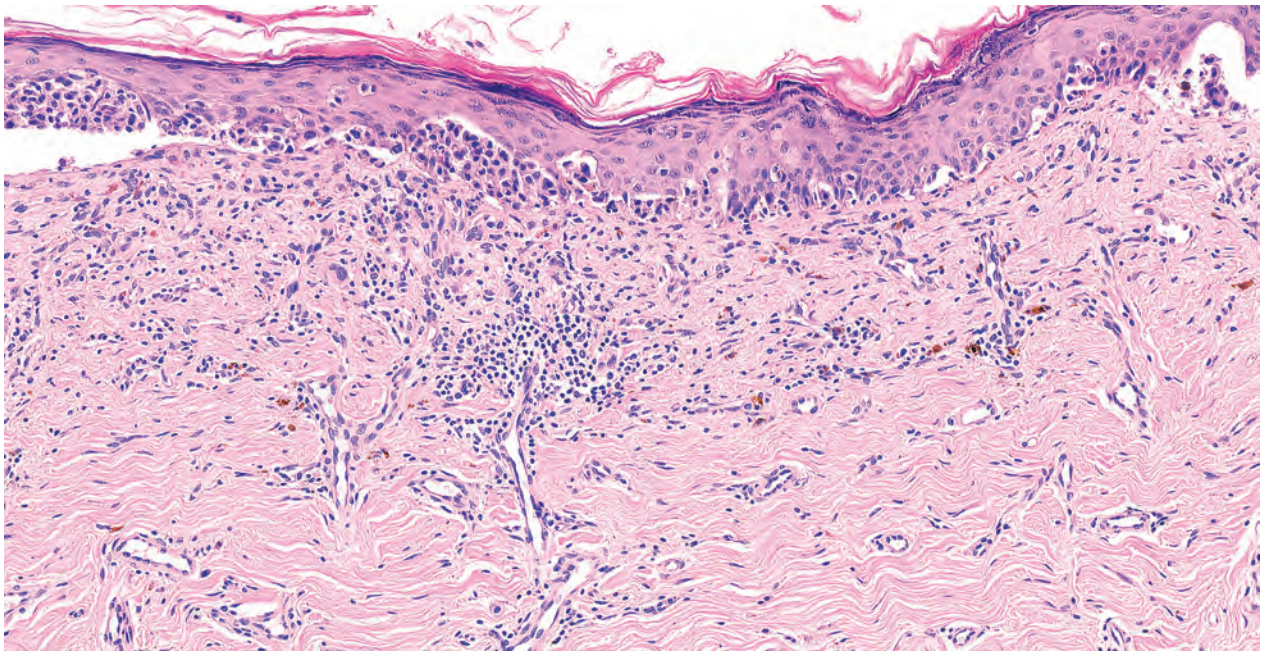


Рис. 208 Б. Атипичные меланоциты в эпидермисе над рубцом формируют сливающиеся горизонтальные гнезда. Определяются педжетоидные клетки. В отличие от рецидивного невуса не наблюдается значительной пигментации опухолевых клеток и окружающих кератиноцитов

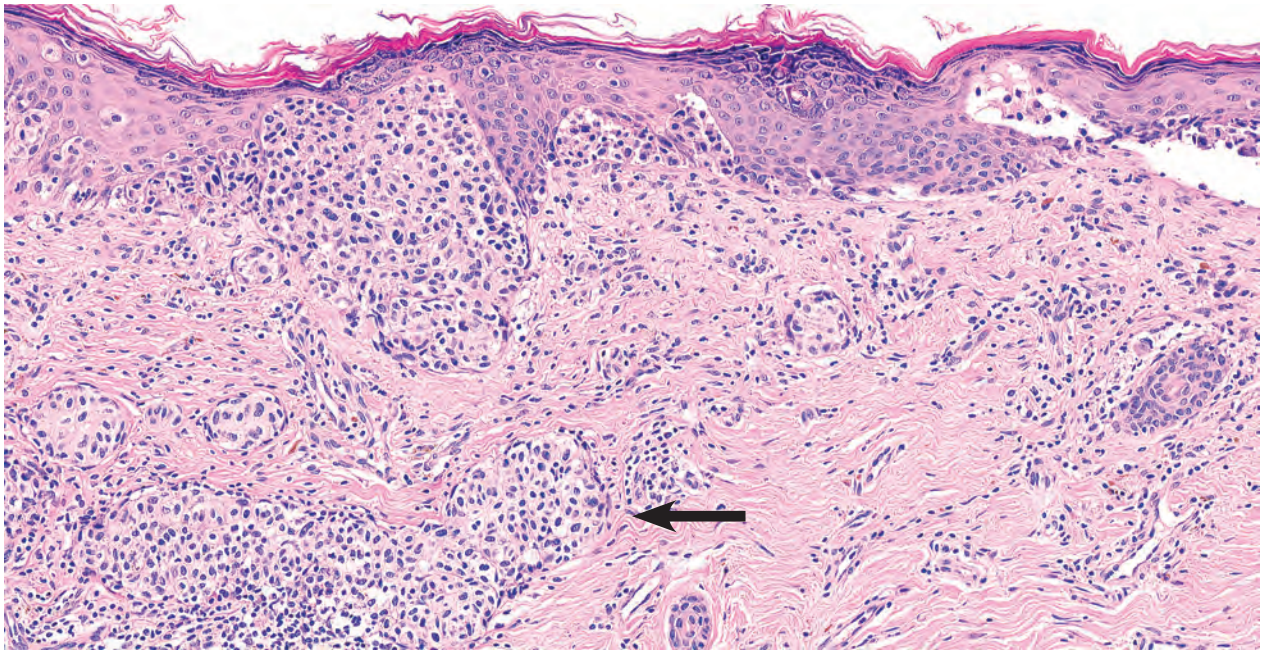


Рис. 208 В. За пределами рубца рост инвазивной меланомы (*стрелк*а)

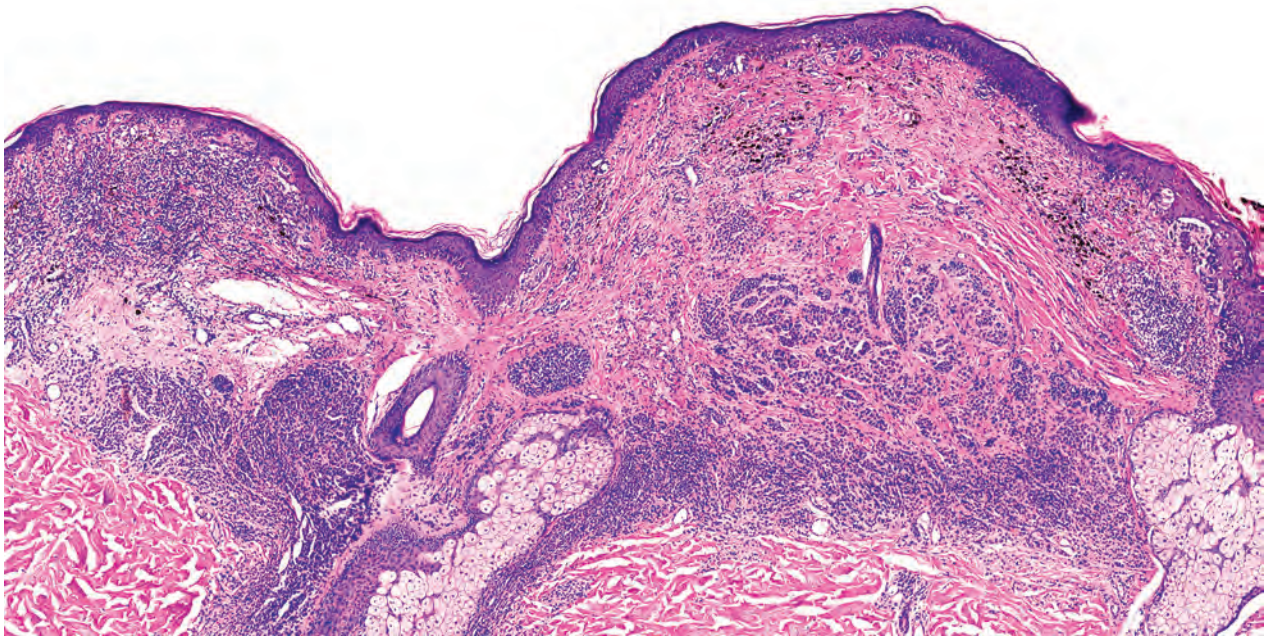


Рис. 209 А. В гистологическом препарате представлены рецидивный невус и поверхностно-распространяющаяся меланома в стадии активного регресса. Последовательность событий в данном случае неизвестна

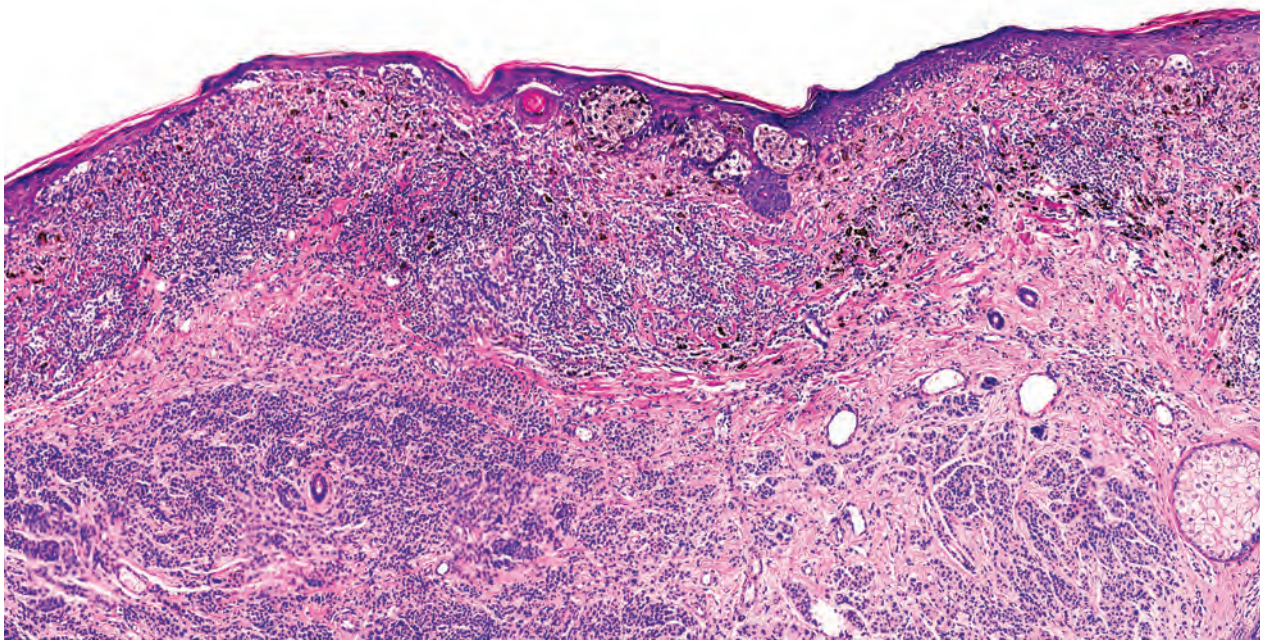


Рис. 209 Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в стадии активного регресса и остаточные структуры внутридермального невуса в зоне рубца

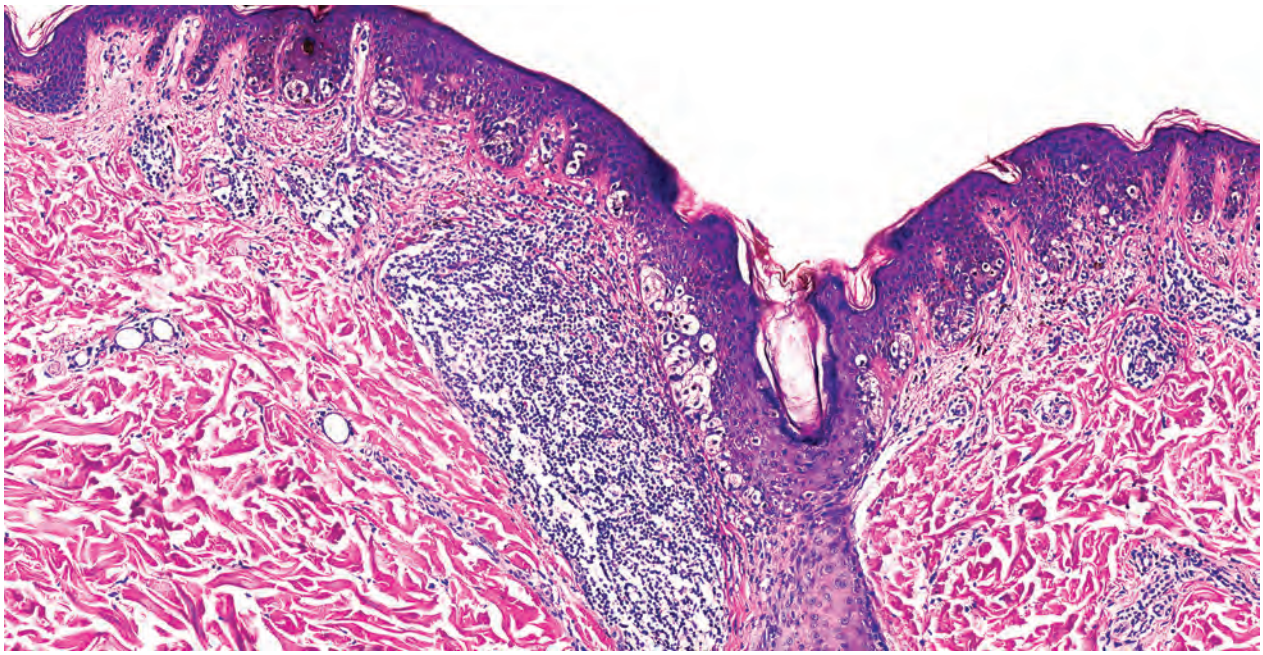


Рис. 209 В. Рост меланомы определяется за пределами рубца. Фаза горизонтального роста представлена гнездным и пеждетоидным ростом атипичных меланоцитов с обильной пигментированной цитоплазмой

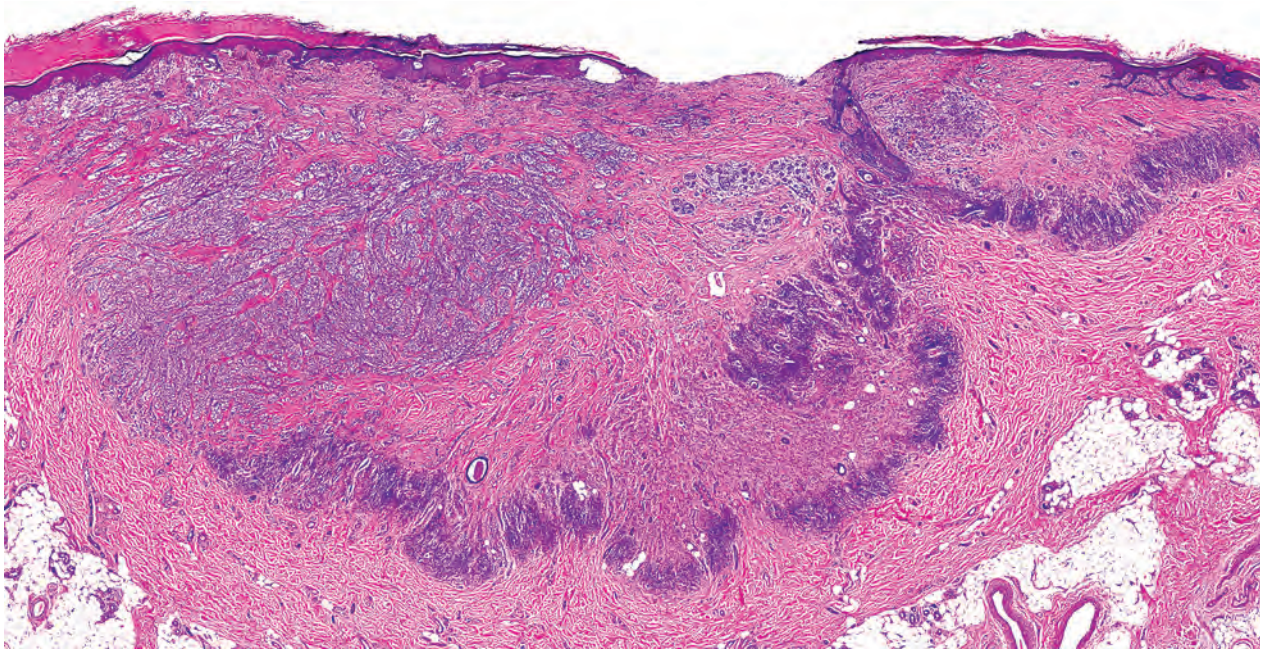


Рис. 210 А. Одновременный рецидив меланомы в рубце и рецидивный меланоцитарный невус. Клетки невуса мелкие, сгруппированы в гнезда по нижнему краю рубца. Гнезда злокачественной меланомы с просветленной цитоплазмой, формируют экспансивный узел в рубцовой ткани

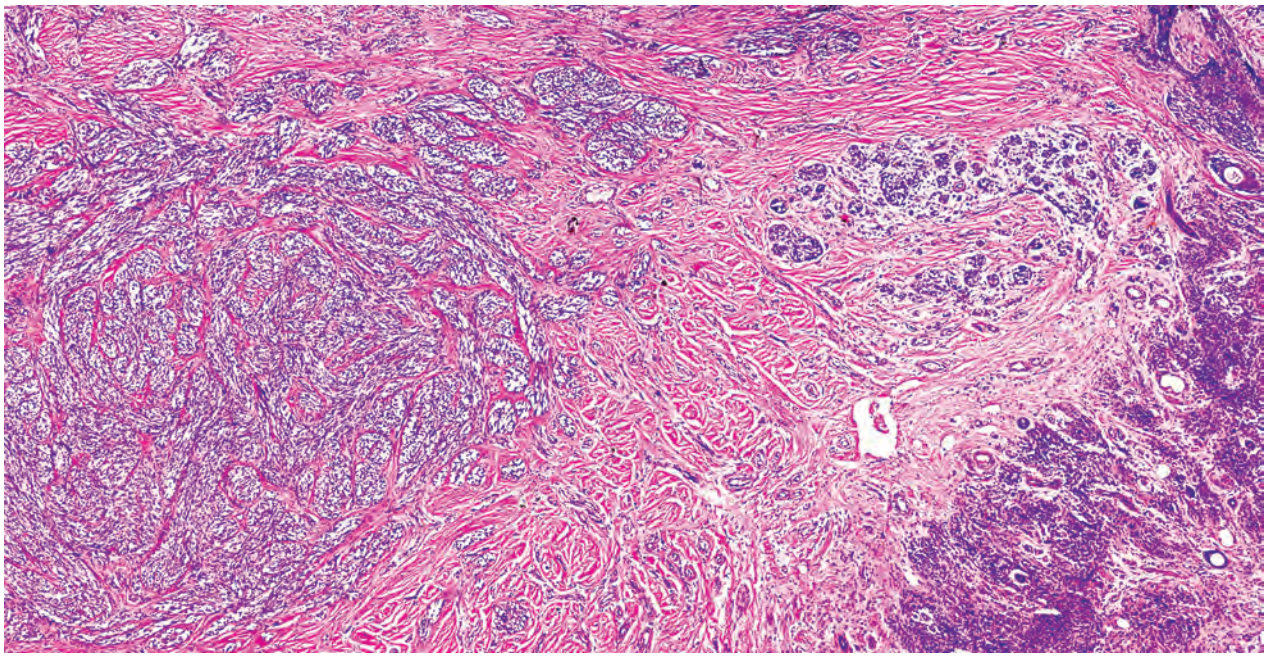


Рис. 210 Б. Атипичные клетки меланомы в зоне рубца значительно отличаются от остаточных структур внутридермального невуса

4.6. ГОЛУБОЙ НЕВУС

Синонимы: синий невус Ядассона–Тиче, дендритический голубой невус.

Клиника

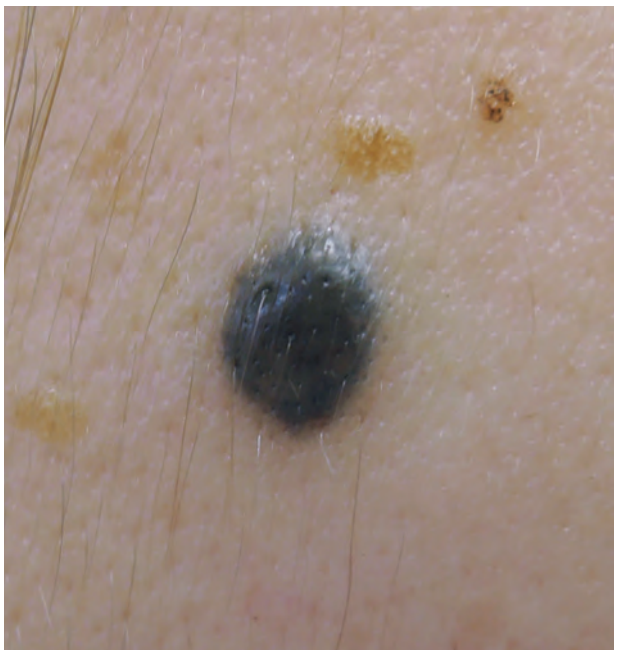
Врожденный или приобретенный меланоцитарный невус, характеризующийся окрашиванием с преобладанием оттенков синего цвета. Голубой невус может иметь внекожную локализацию, встречаться на слизистых оболочках и в лимфатических узлах. В зависимости от морфологических особенностей выделяют обычный и клеточный голубой невус. Как правило, образования бессимптомные, изъязвление и кровоточивость нехарактерны. Голубые невусы остаются стабильными в течение жизни, однако в редких случаях на фоне голубого невуса может развиться меланома.

Обычный голубой невус проявляется симметричной папулой с гладкой поверхностью диаметром до 1 см, четкими границами (рис. 211–214). В большинстве случаев образование окрашено в один или два оттенка цвета (сине-черный, сине-коричневый), более редко встречается полихромное окрашивание. В редких случаях голубой невус окрашен преимущественно в белый цвет. Типично расположение на лице, дистальных отделах конечностей, пояснично-крестцовой области. Клеточный голубой невус представлен крупным узлом или бляшкой с гладкой поверхностью диаметром от 1 до 3 см (рис. 215–216). Окрашивание и локализация образования мало отличаются от таковых у обычного голубого невуса.

В случае развития голубого невуса в пределах другого меланоцитарного образования, например обычного приобретенного или врожденного невуса, говорят о комбинированном невусе. Описаны крупные и гигантские врожденные или развивающиеся в первые годы жизни голубые невусы, прорастающие глубоко в подлежащие ткани. Встречаются множественные эруптивные голубые невусы, описаны семейные случаи.

Дерматоскопия

Дерматоскопическая картина голубых невусов разительно отличается от проявлений других меланоцитарных образований. Основная модель строения – гомогенная, при которой отмечается отсутствие каких-либо других признаков (рис. 217–218). По сравнению с клиническим осмотром цветовой полиморфизм становится более очевидным (рис. 219–220). Изредка можно встретить отдельные участки с пигментной сетью, точками или глобулами, структуры по типу хризалид, единичные телеангиоэктазии (рис. 221–222). При осмотре комбинированного невуса проявления голубого невуса накладываются на более поверхностно расположенные структуры и требуют проведения дифференциальной диагностики с меланомой кожи.



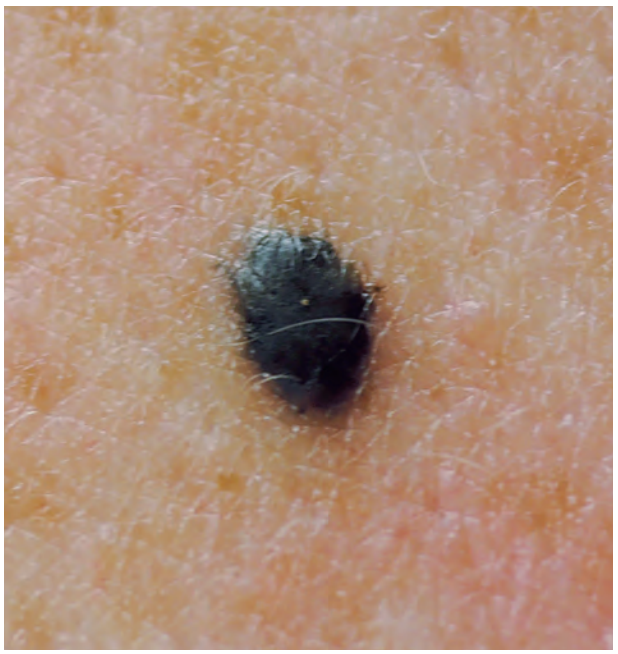
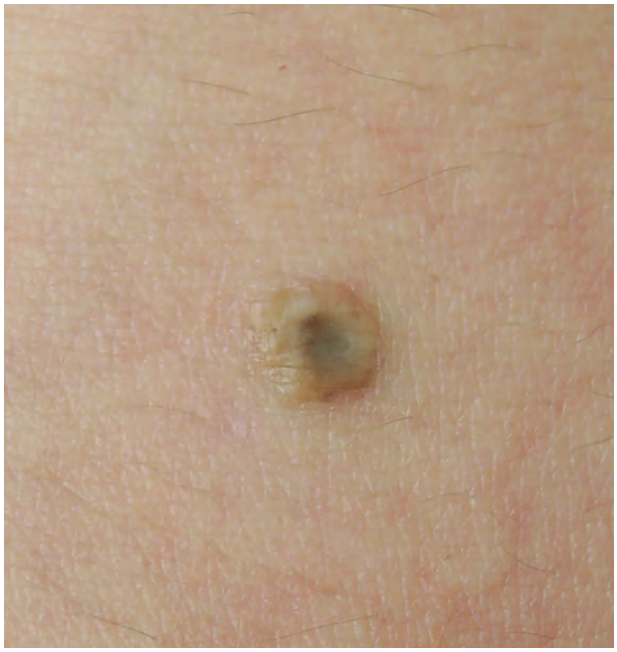


Рис. 211, 212. Обычный голубой невус. Образования имеют небольшой размер, четкие границы, однородный и гиперпигментированный характер окрашивания



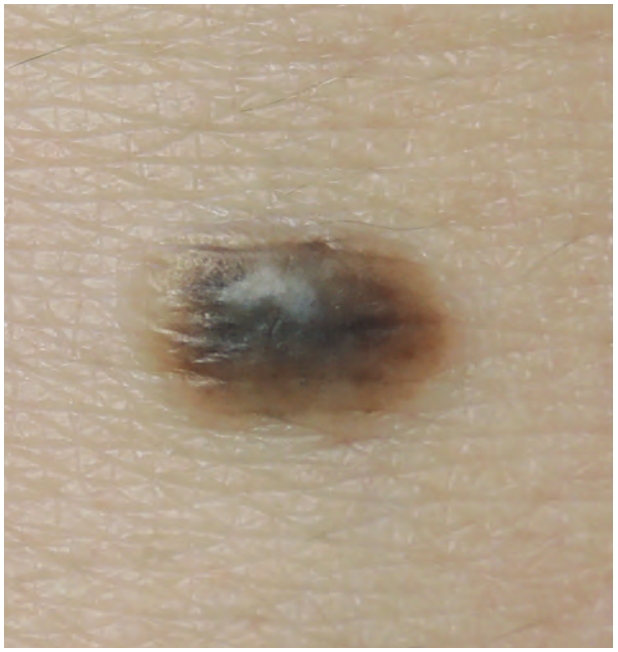


Рис. 213, 214. Обычный голубой невус с неоднородным и полихромным характером окрашивания. Образования представлены папулами плотноэластической консистенции

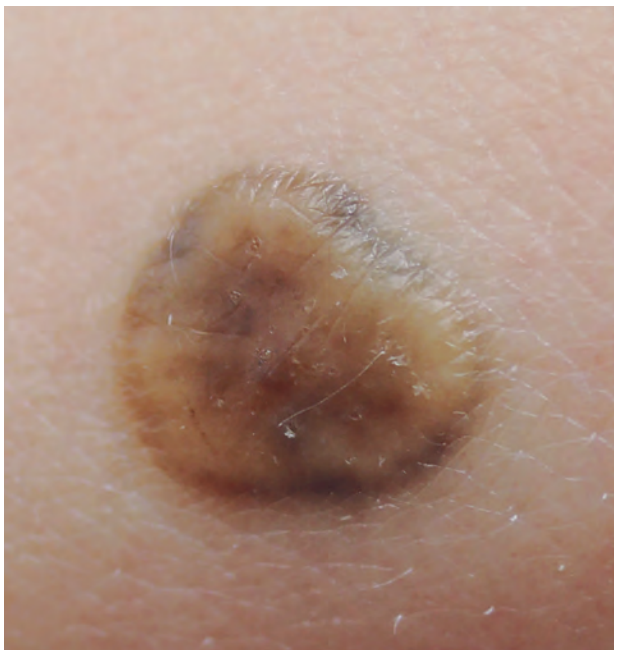
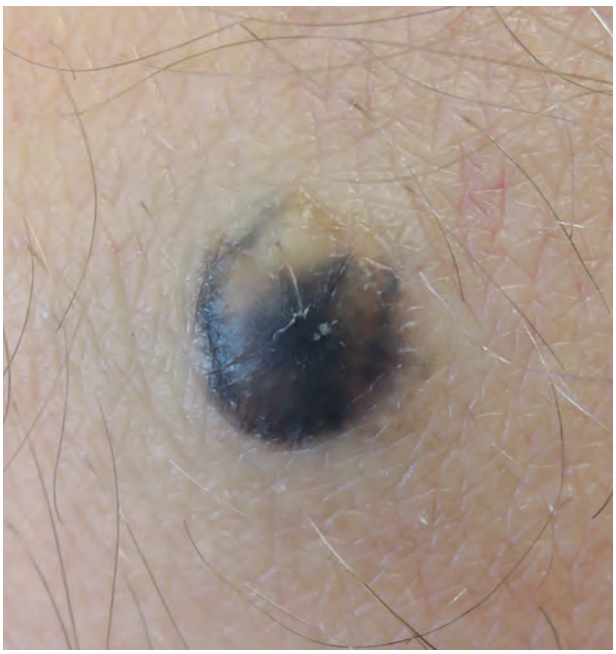



Рис. 215, 216. Клеточные голубые невусы. Образования представлены более крупными бляшкой и узлом плотной консистенции с неоднородным характером окрашивания

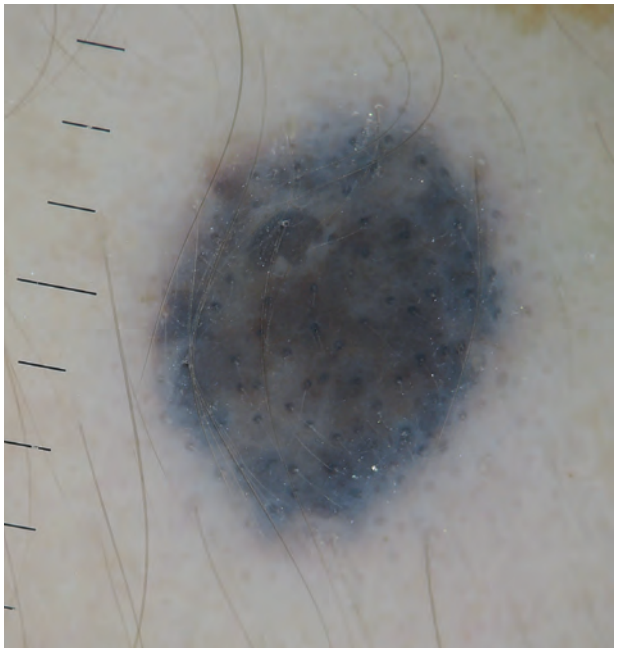
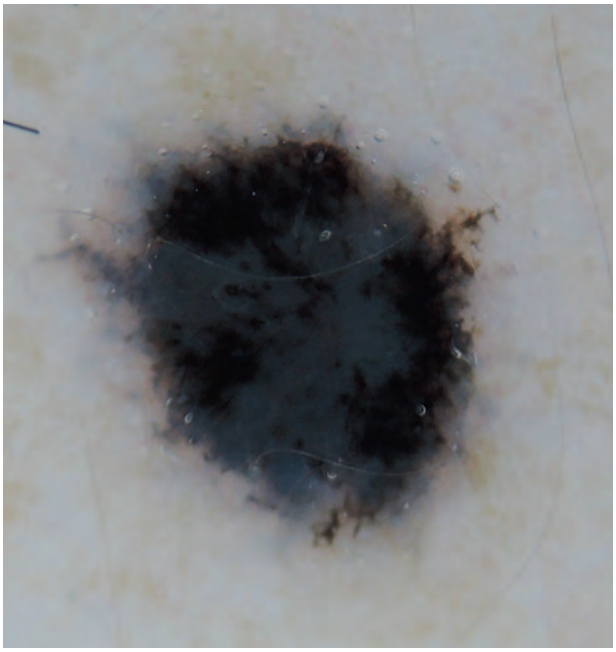



Рис. 217, 218. Дерматоскопическая картина обычного голубого невуса. Образования представлены гомогенной моделью строения, отмечается наличие двух оттенков цвета

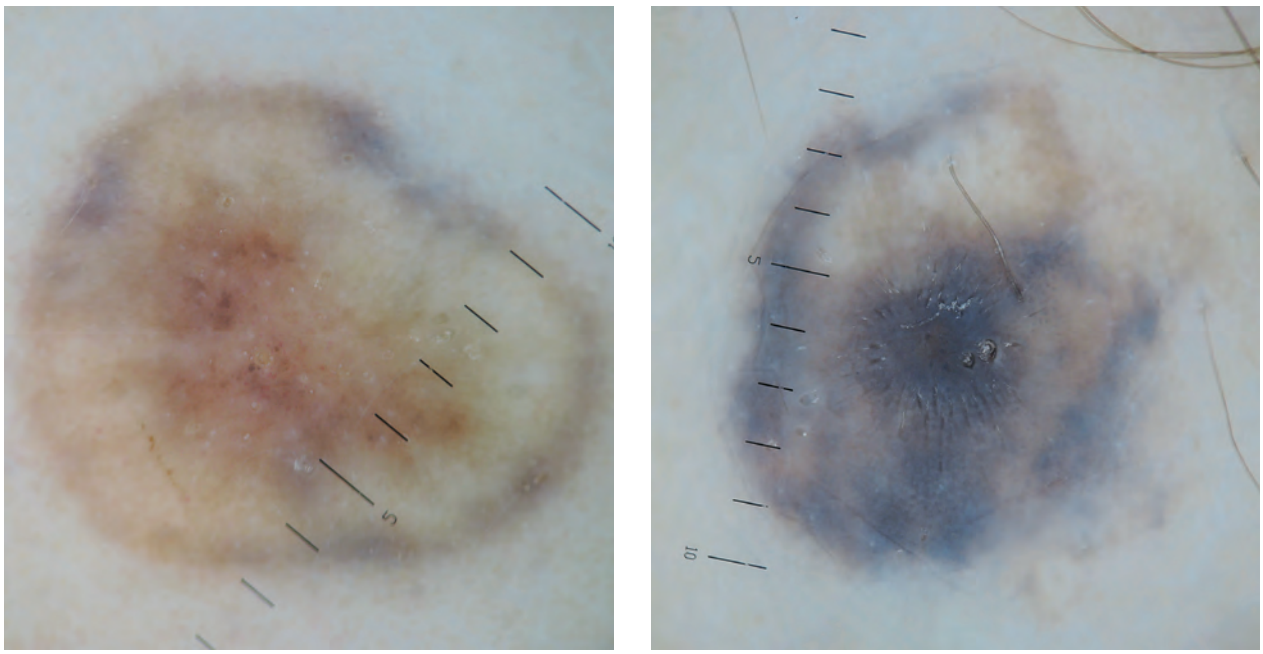


Рис. 219, 220. Дерматоскопическая картина клеточного голубого невуса мало отличается от таковой у обычного голубого невуса, может присутствовать значительный цветовой полиморфизм

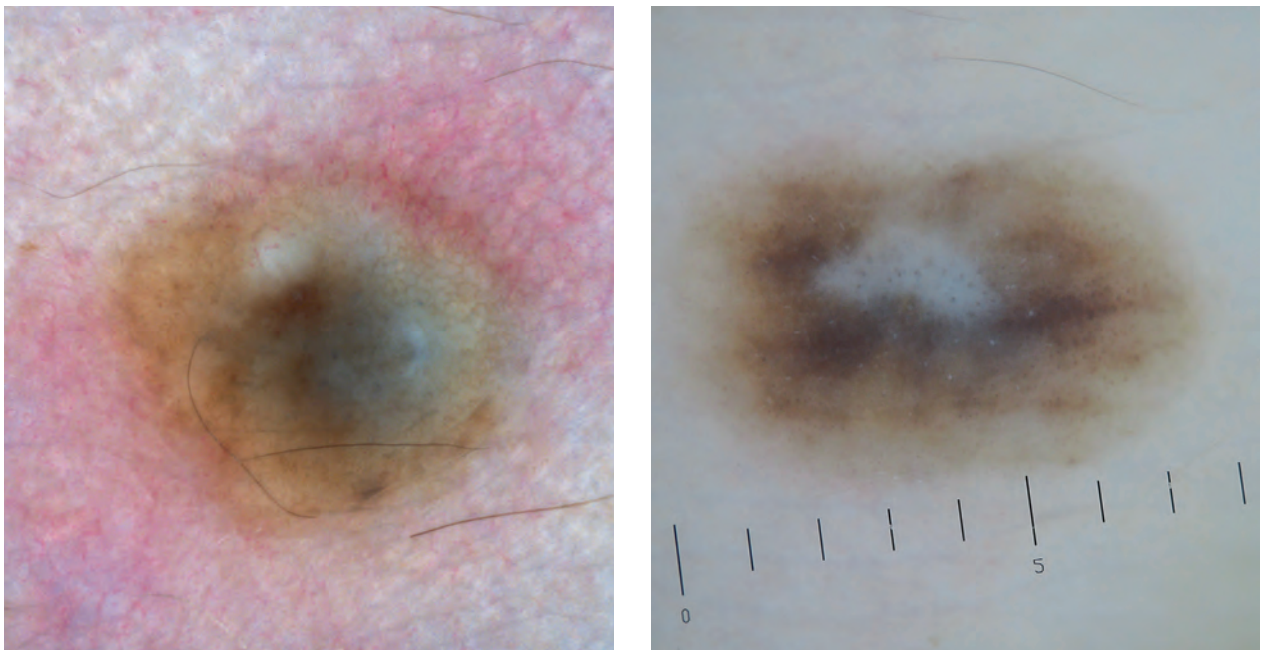


Рис. 221, 222. Дерматоскопическая картина обычного голубого невуса. Образования отличаются более выраженной полихромией, преобладает гомогенная модель строения. По периферии образования незначительно выражен рисунок пигментной сети

Гистология

Голубые невусы – внутридермальные новообразования, поэтому эпидермис не изменен. Иногда наблюдается умеренной акантоз, базальный слой может быть гиперпигментирован. Описаны редкие случаи пролиферации отростчатых меланоцитов, не формирующих гнезда, в резко утолщенном эпидермисе над голубым невусом (голубой невус Камино).

Выделяют следующие гистологические разновидности голубого невуса:

- обычный;
- клеточный;
- комбинированный;
- склерозирующийся (десмопластический);
- беспигментный;
- эпителиоидный;
- клеточный атипичный.

При гистологическом исследовании *обычного голубого невуса* в поверхностных и/или глубоких отделах дермы выявляются вытянутые клетки, содержащие крупные, хорошо различимые гранулы меланина (рис. 223–224). Благодаря этому при большем увеличении хорошо контурируются длинные отростки клеток. Меланоциты невуса расположены довольно беспорядочно на большом расстоянии друг от друга, формируют скопления или тяжи между коллагеновыми волокнами, иногда параллельно эпидермису. Они часто обнаруживаются вокруг придатков кожи и периневрально. Среди клеток невуса встречаются меланофаги, число которых сильно варьирует и иногда превышает количество отростчатых меланоцитов. С течением времени в строме невуса нарастает фиброз. Митозы и цитологическая атипия нехарактерны, феномен созревания клеток в голубых невусах отсутствует. Местами утолщенные и беспорядочно ориентированные коллагеновые волокна могут придавать невусу сходство с дерматофибромой или рубцовой тканью (рис. 225).

Клеточный голубой невус отличается экспансивным ростом в толще дермы, в ряде случаев с прорастанием в подкожную клетчатку. Нередко силуэт образования напоминает чулок или песочные часы. Отличительной особенностью является наличие двух разных популяций клеток: отростчатых пигментированных, как в обычном голубом невусе, и слабопигментированных веретеновидных или «овоидных» клеток, которые часто формируют гнезда или пучки (рис. 226–227). Как правило, отростчатые меланоциты выявляются более поверхностно, в сочетании с фиброплазией, или по периферии невуса. Среди них встречаются скопления меланофагов, которые могут быть довольно крупными, по типу туморального меланоза (рис. 228 А, Б). Клеточная часть невуса обычно преобладает в средних и глубоких отделах дермы. Меланоциты имеют небольшие мономорфные ядра с равномерно распределенным хроматином и мелкими базофильными ядрышками, в цитоплазме практически нет пигмента (рис. 229).

Вертикальное созревание клеток во многих случаях не прослеживается. Отмечаемый периневральный и периваскулярный рост в клеточном голубом невусе не является признаком злокачественности. Допускается не более двух типичных митозов в 10 полях зрения при большом увеличении (×40), некрозы нехарактерны. В строме возможны отек, накопление муцина и кистозная дегенерация (рис. 230 А, Б). В участках миксоидной стромы иногда развивается вторичный гиалиноз, могут обнаруживаться атипичные клетки, в том числе гигантские, с гиперхромными полиморфными ядрами, формирующие псевдорозетки и альвеолярные структуры. Иногда гнезда очень мелкие, окружены тонким слоем отростчатых клеток, что создает картину так называемого микроальвеолярного роста.

Отдельные голубые невусы образованы двумя популяциями клеток, но не достигают крупных размеров и не имеют классического силуэта клеточного голубого невуса, например в виде песочных часов. Малопигментные веретеновидные клетки в таких невусах формируют в основном пучки, а не гнезда. Некоторые авторы предпочитают называть такой тип новообразований гиперцеллюлярным голубым невусом (the blue nevus with hypercellularity).

В случаях, когда фиброз стромы значительно выражен в зоне тяжей из веретеновидных клеток, говорят о *склерозирующемся варианте голубого невуса* (рис. 231–232).

Бывает, что в невусах наблюдаются фокусы баллонных клеток (баллонноклеточный голубой невус). При преобладании клеток полигональной формы с обильной цитоплазмой, большим количеством пигмента вокруг центрально расположенных мономорфных ядер с мелкими ядрышками говорят об *эпителиодном голубом невусе*. Скопления эпителиодных клеток могут выявляться в непосредственной близости к эпидермису. Клеточные голубые невусы с эпителиоидным фенотипом клеток и более выраженным плеоморфизмом, но с меньшей степенью пигментации чаще выявляются на фотоповрежденной коже у пожилых людей.

Гипопигментированный голубой невус, несмотря на типичную клиническую картину, отличается малым количеством пигмента в цитоплазме отростчатых клеток и небольшим числом меланофагов.

Понятие «атипичный голубой невус» очень спорное, четких диагностических критериев нет. Одни

морфологи понимают под этим термином голубой невус необычного гистологического строения, другие – атипичное меланоцитарное новообразование с чертами голубого невуса и неясным прогнозом, в том числе возможным злокачественным потенциалом (рис. 233 А, Б).

Иногда в клеточных голубых невусах определяются фокальные атипичные цитологические признаки «старения»: увеличение размеров ядер, их неровные контуры, выраженная гиперхромазия (благодаря черному цвету ядра становятся похожи на кусочки угля), затрудняющая визуализацию хроматина, многоядерность.

Дополнительные исследования

Клетки голубого невуса окрашиваются маркерами Melan A, SOX10. В отличие от большинства других невусов отмечается диффузная положительная реакция с маркером HMB45. Экспрессия маркера S100 может быть вариабельной, часто отрицательной. Описаны случаи голубых невусов с отрицательной реакцией на оба маркера меланоцитарной дифференцировки – S100 и HMB45.

В большинстве голубых невусов обнаруживаются активирующие и взаимоисключающие мутации генов *GNAQ*, *GNA11* и *PLCB4*, реже *CYSLTR2*. Мутации генов *BRAF*, *NRAS* и *NF1* не выявляются.

Клеточные голубые невусы с мутациями гена *CYSLTR2* являются экзофитными гиперпигментированными образованиями с силуэтом пигментной эпителиоидной меланоцитомы, однако образованы крупными веретеновидными, а не эпителиоидными клетками.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику в основном проводят с дермальными меланоцитозами и меланомой кожи, в ряде случаев – с накоплением пигмента от татуировки, отложением гемосидерина в дерме, туморальным меланозом и метастазами меланомы с чертами голубого невуса (прежде всего первичной меланомы органа зрения).

В типичных голубых невусах гнездных структур в эпидермисе быть не должно. При их наличии проводят дифференциальный диагноз с комбинированным невусом, глубоко проникающим невусом и злокачественной меланомой. Эпителиодно-клеточный голубой невус дифференцируют с пигментной эпителиоидной меланоцитомой.

Склерозирующийся голубой невус дифференцируют с десмопластической меланомой. В десмопластической меланоме нет отростчатых пигментированных клеток, характерных для голубого невуса. Меланома в отличие от голубого невуса часто прорастает в адвентициальную дерму вокруг волосяных фолликулов, в ней выявляются очаговые воспалительные инфильтраты. Из меланоцитарных ИГХ маркеров обычно положительна только реакция с S100 и в большинстве случаев с SOX10.

При отсутствии в голубом невусе пигмента может возникнуть необходимость проведения дифференциального диагноза с рубцом, дерматофибромой, выбухающей дерматофибросаркомой, десмопластическим невусом или дермальным невусом Спитц.

Меланома, развивающаяся на фоне голубого невуса либо имитирующая его строение, встречается крайне редко: в англоязычной литературе описано около 100 случаев. Преимущественная локализация – область головы и шеи (50% случаев). Гистологический диагноз очень сложен, четких критериев диагностики не существует. В меланоме данного типа нет фазы горизонтального роста, опухоль обычно занимает всю толщу дермы, часто прорастает в подкожную клетчатку и фасцию. В пользу меланомы говорят значительная асимметрия, изъязвление, очаги некроза, высокая клеточность, наличие крупных полиморфных клеток эпителиоидного типа с выраженной атипией ядер и нодулярным характером роста, выраженная митотическая активность (>2; в среднем 6/мм^2), инфильтративный рост по краям, наличие лимфоцитарных инфильтратов (рис. 234–235). Толщину опухоли не измеряют по стандартному методу Бреслоу; она обычно достигает больших величин, превышая 20 мм. В клетках меланомы данного типа часто отсутствует положительная реакция с маркером HMB45 и наблюдается высокий уровень пролиферативной активности (маркер Ki-67). Считается, что в меланомах на фоне голубого невуса утрачена ИГХ экспрессия гена *BAP1*; кроме того, с помощью методов FISH и сравнительной геномной гибридизации можно выявить изменение числа копий отдельных генов и плеч в хромосомах 3, 6 и 8, а также аберрации целых хромосом. В случаях, когда доброкачественную или злокачественную природу опухоли невозможно определить, некоторые авторы используют термин «атипичный голубой невус с неясным биологическим потенциалом».

Первичная кожная светлоклеточная саркома иногда может напоминать клеточный голубой невус. В обоих типах опухолей выявляется положительная реакция с маркерами S100, HMB45 и Melan A. Основа дифференциальной диагностики – выявление перестройки гена *EWSR1* или транслокации t (12:22), характерных для светлоклеточной саркомы, или же мутаций генов, характерных для клеточного голубого невуса.

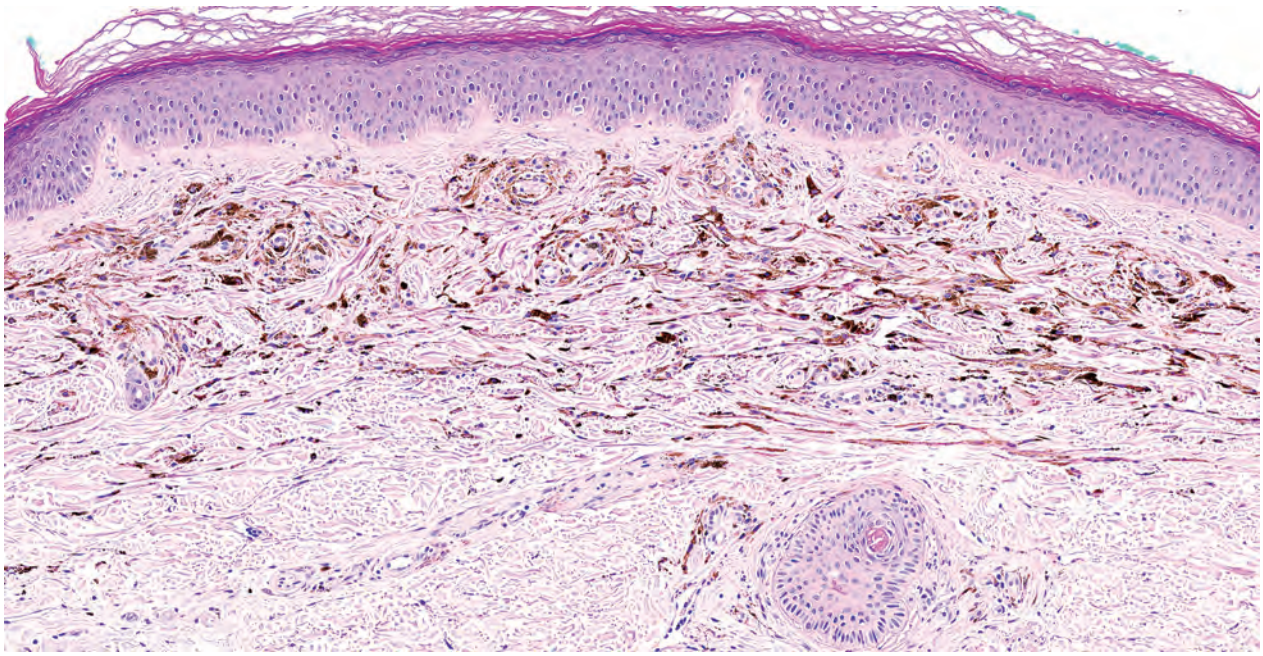


Рис. 223. Обычный голубой невус. В верхних отделах дермы – тяжи отростчатых пигментированных клеток, разделенные коллагеновыми волокнами. Встречаются рассеянные меланофаги

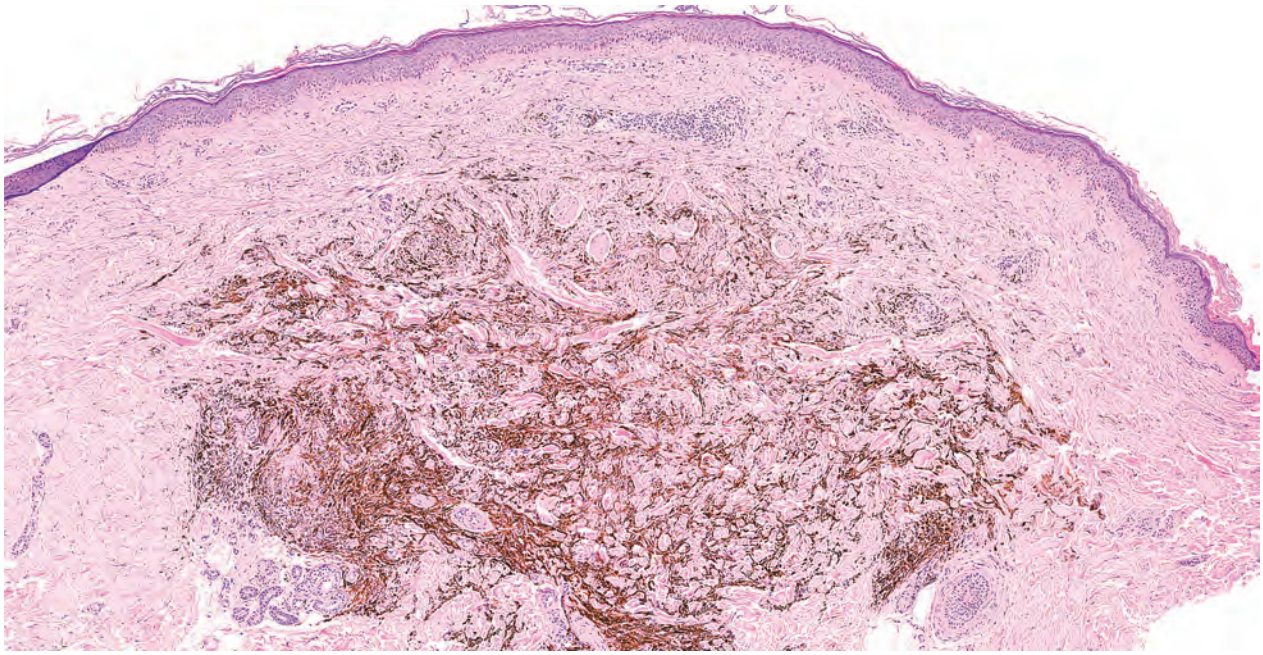


Рис. 224. Обычный голубой невус с более глубоким расположением тяжей отростчатых пигментированных клеток

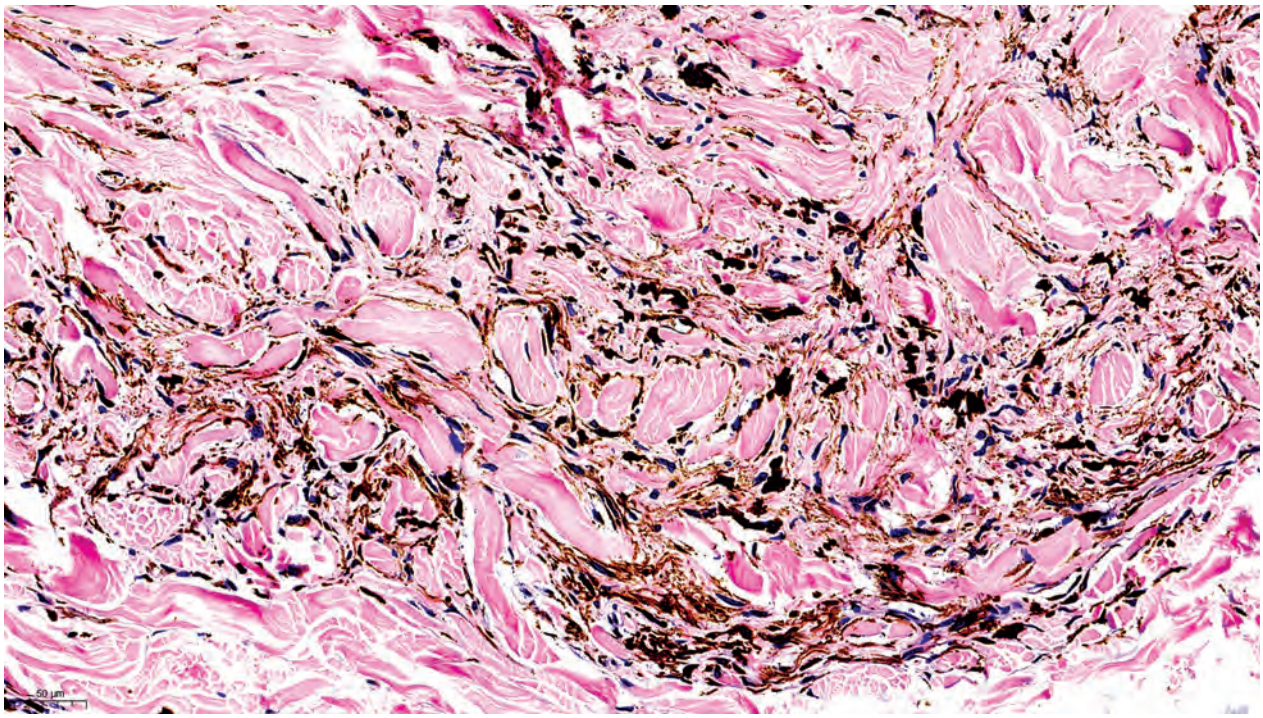


Рис. 225. Утолщенные и беспорядочно ориентированные коллагеновые волокна могут придавать обычному голубому невусу сходство с дерматофибромой или рубцовой тканью

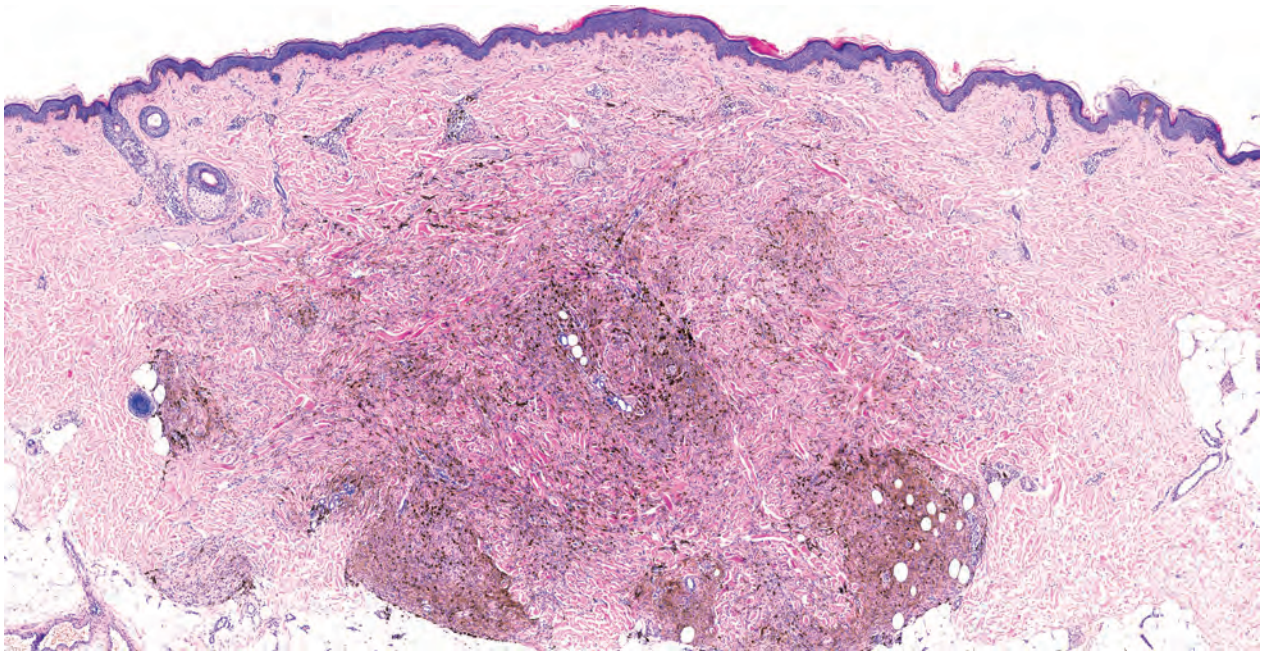


Рис. 226 А. Клеточный голубой невус, прорастающий в подкожную клетчатку. Даже при малом увеличении хорошо различима «двухфазная» структура невуса

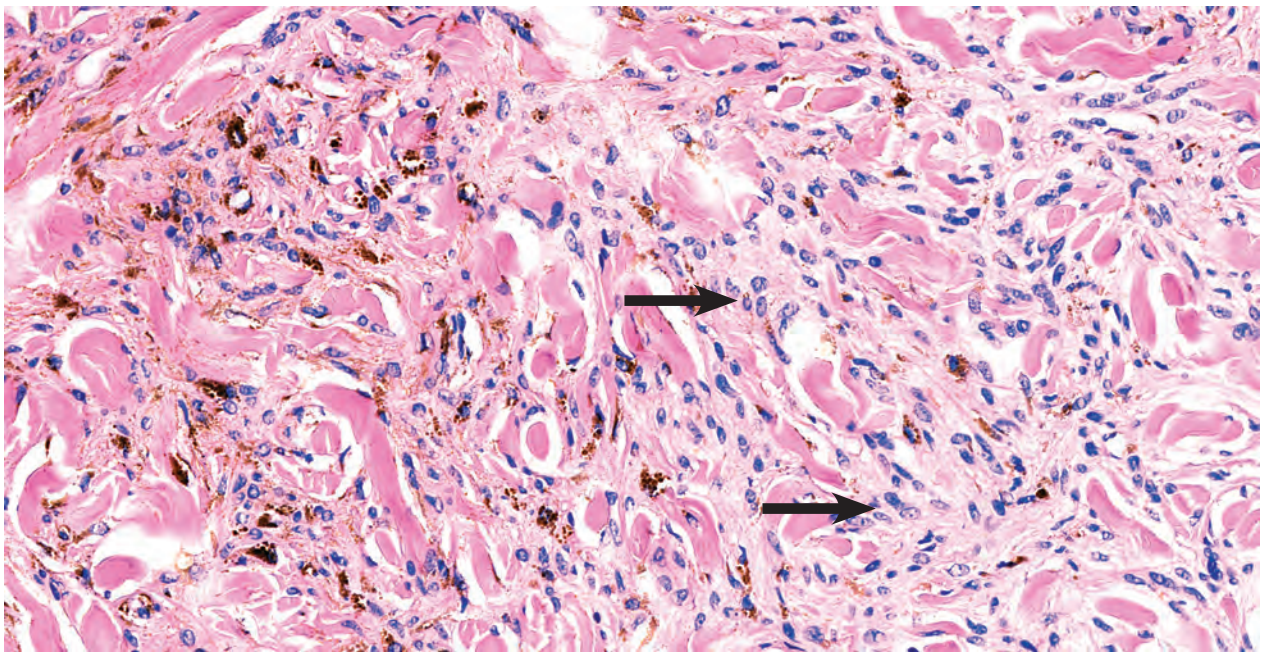


Рис. 226 Б. Клеточный голубой невус: «двухфазная» структура разных популяций меланоцитов: отростчатые вытянутые клетки с пигментированной цитоплазмой и клетки с овальными ядрами, практически не содержащие в цитоплазме пигмент (*стрелки*)

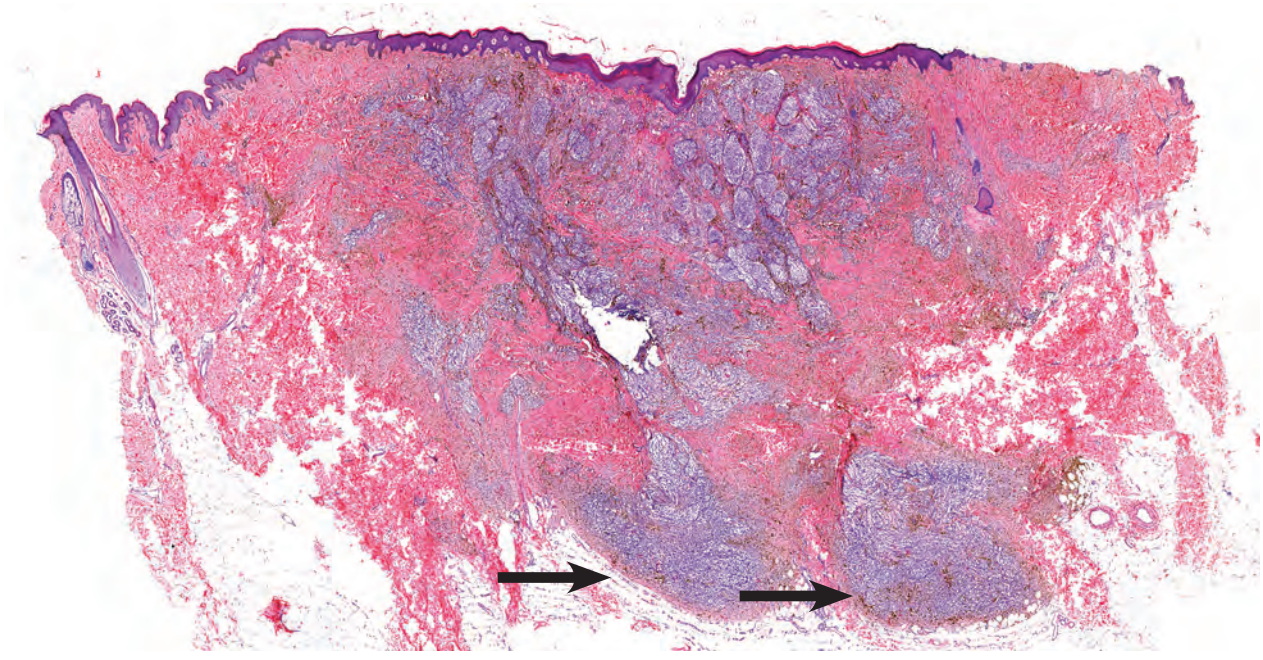


Рис. 227 А. Клеточный голубой невус с глубоким ростом в виде характерных выпячиваний (стрелки)

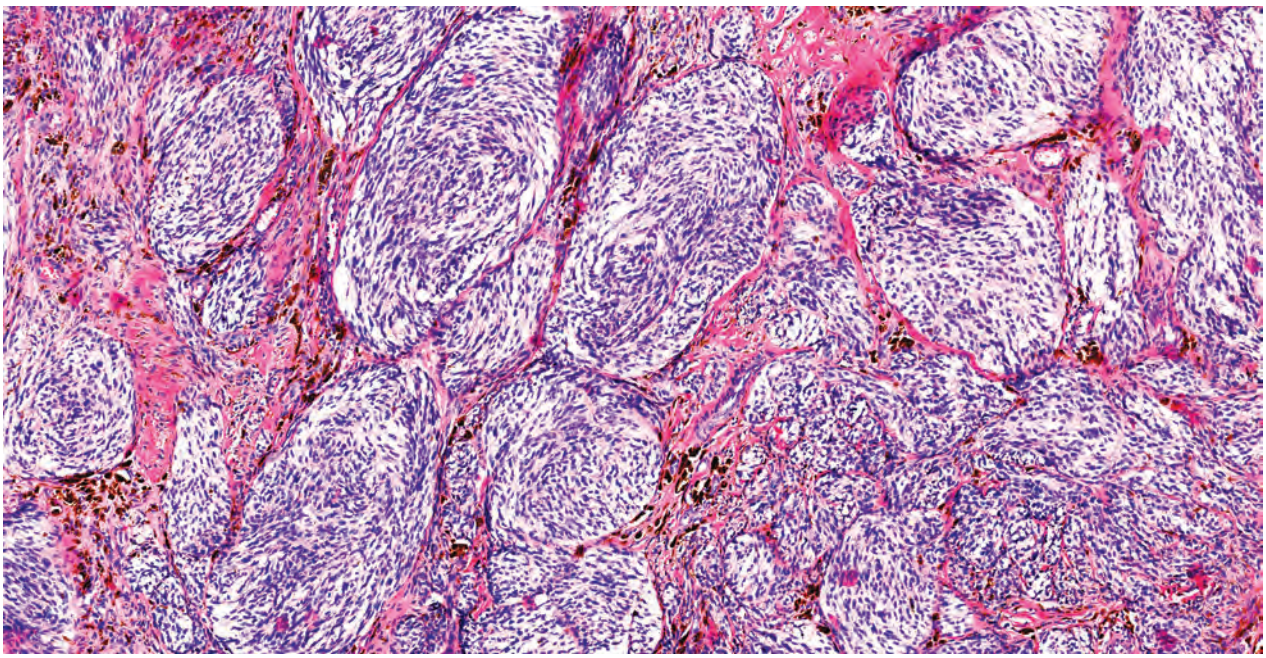


Рис. 227 Б. Клеточный голубой невус: иногда клетки в гнездах имеют слегка веретеновидный фенотип

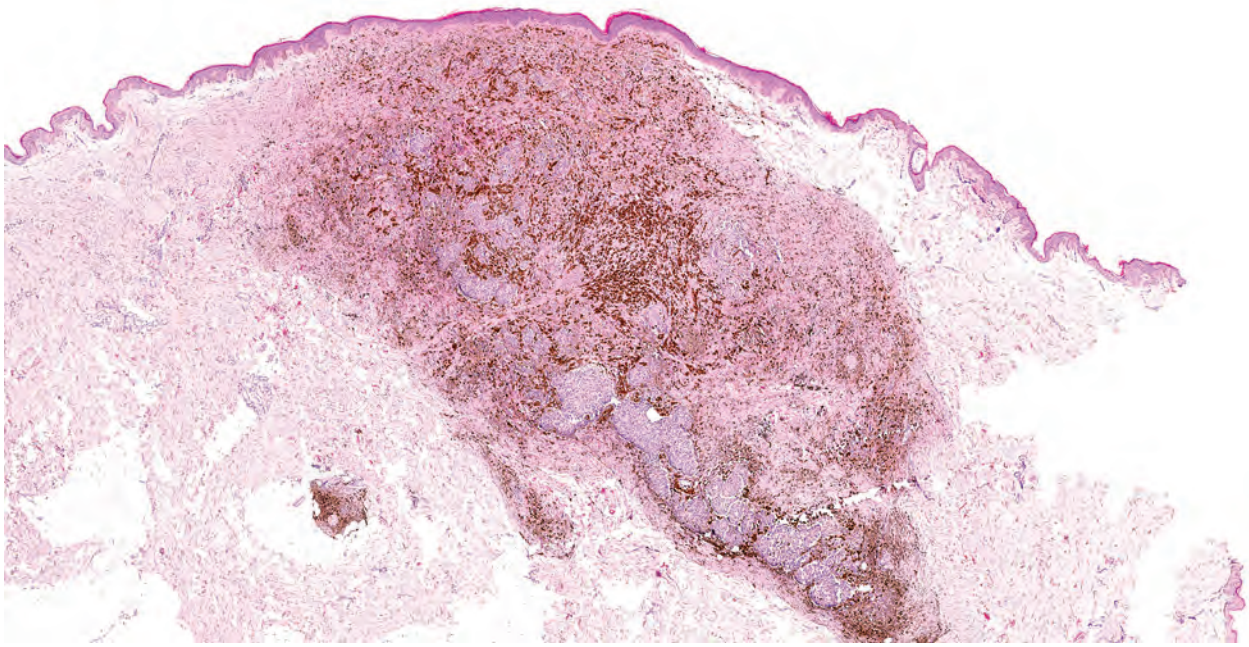


Рис. 228 А. Клеточный голубой невус с выраженной пигментацией за счет меланофагов

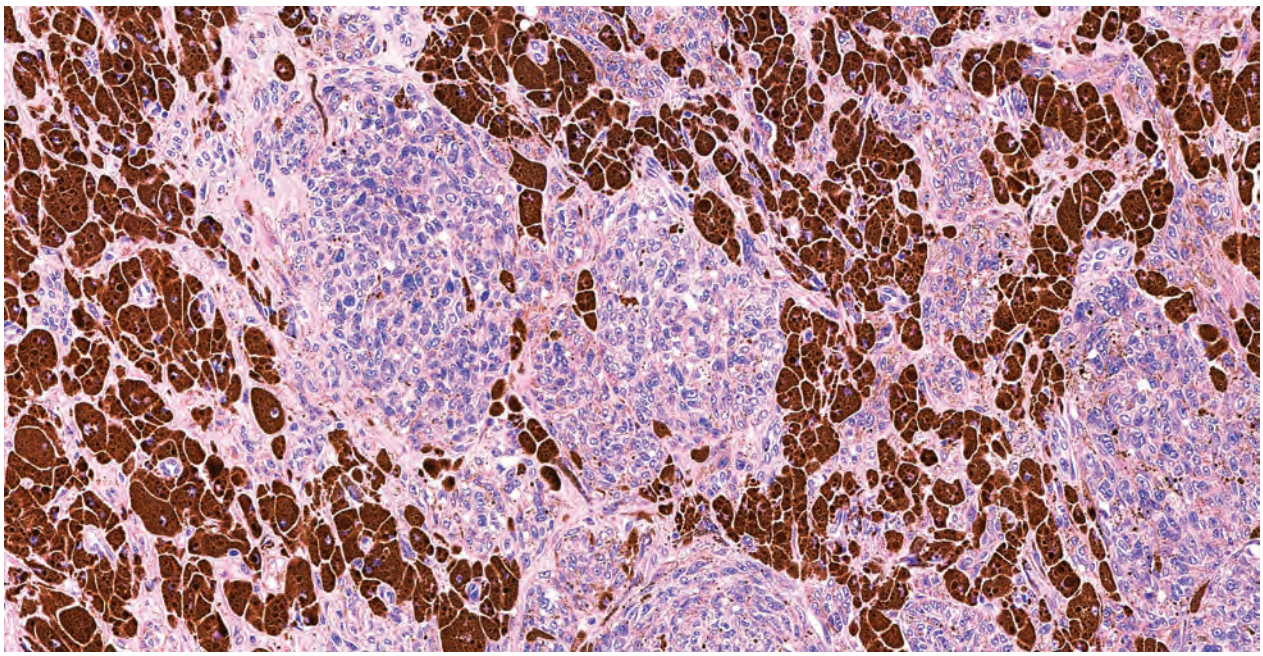


Рис. 228 Б. Крупные скопления меланофагов в пределах невуса по типу туморального меланоза

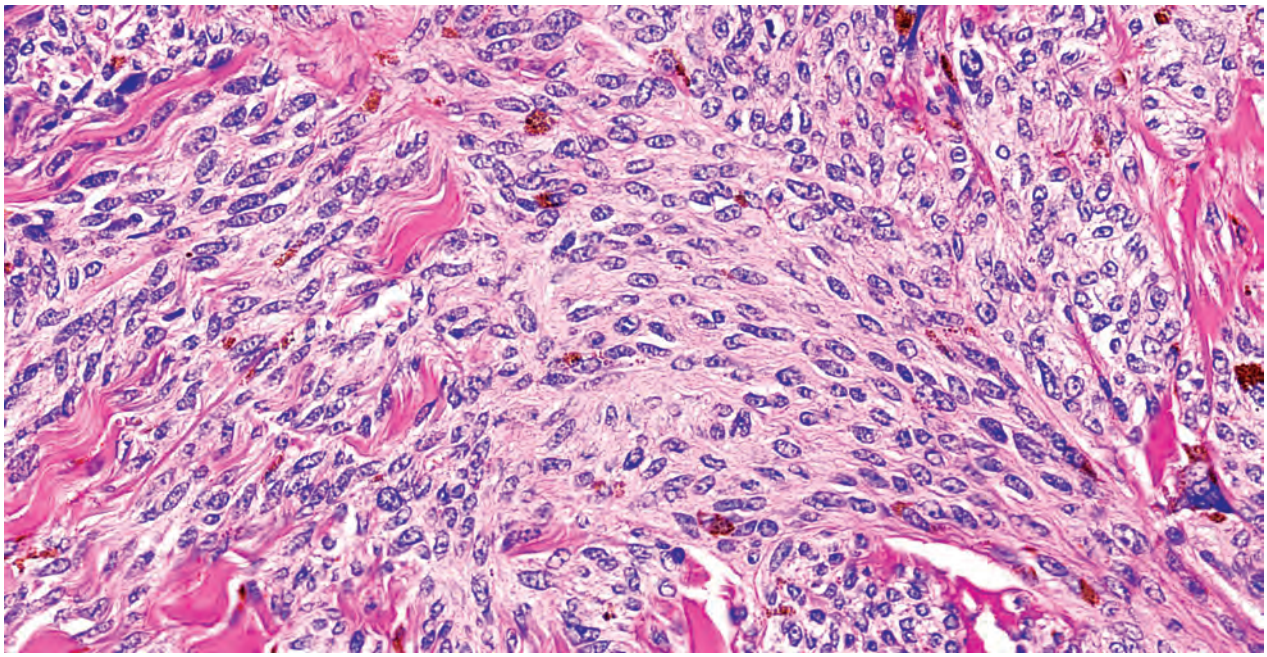


Рис. 229. Беспигметные меланоциты клеточного голубого невуса имеют небольшие мономорфные ядра с равномерно распределенным хроматином и мелкими базофильными ядрышками

Рис. 230 А. Клеточный голубой невус с конфигурацией по типу песочных часов

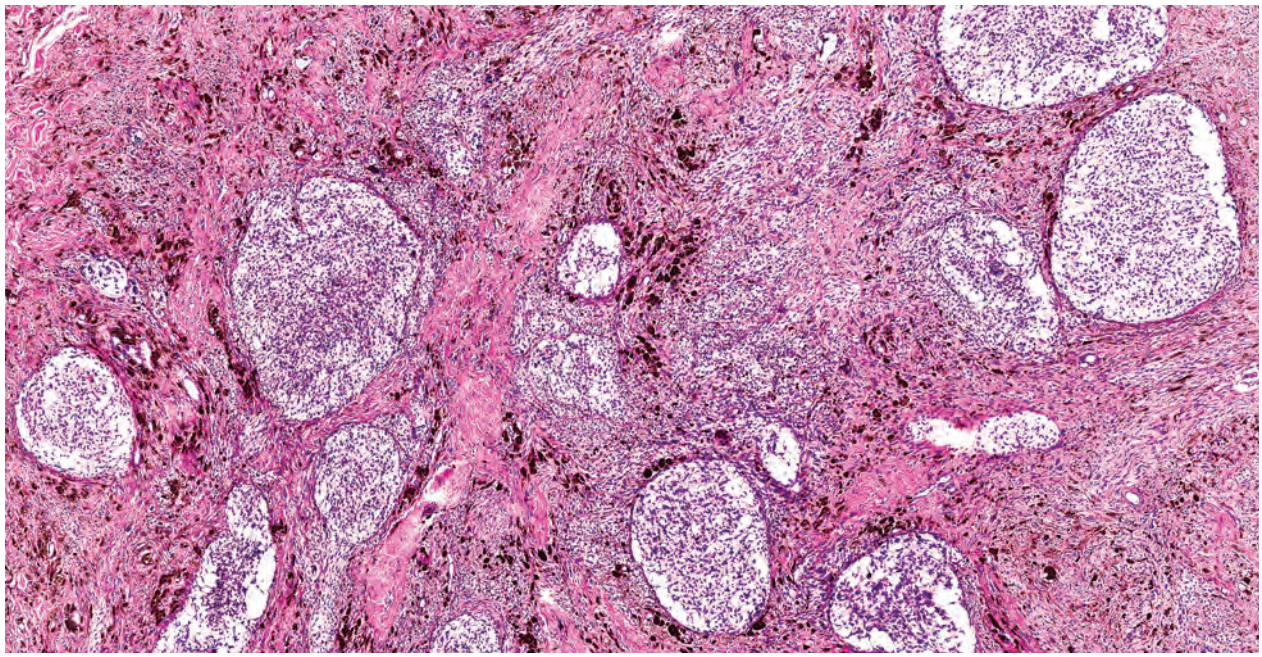


Рис. 230 Б. Отечные гнезда в клеточном голубом невусе – один из признаков дегенеративных изменений

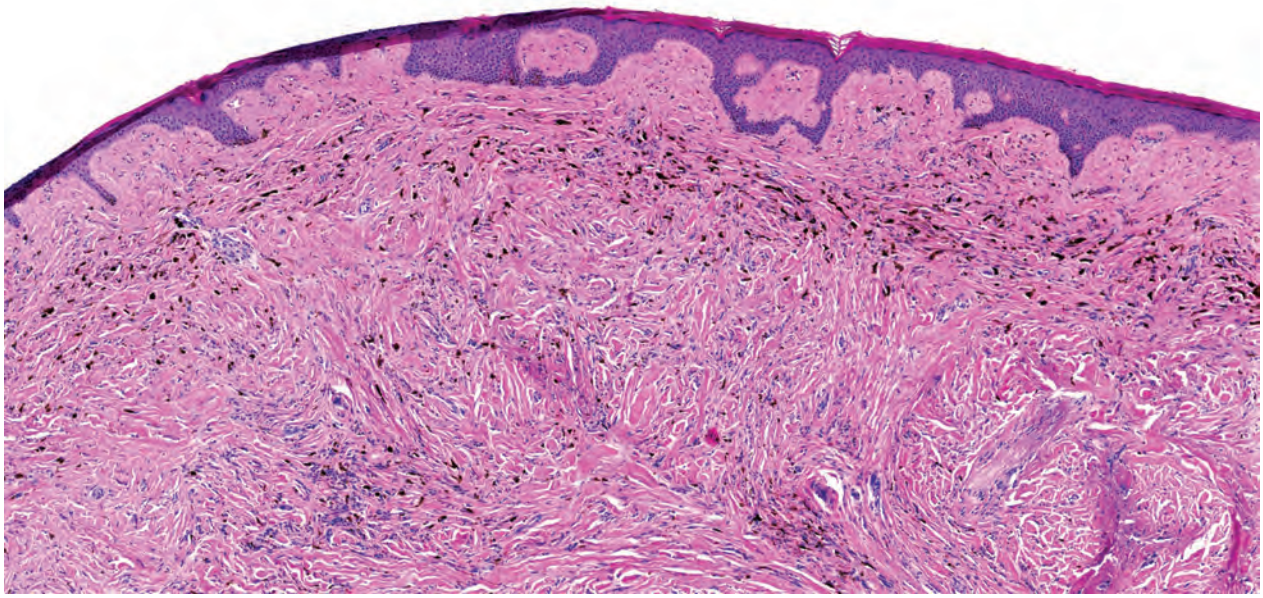


Рис. 231. Данный склерозирующийся клеточный голубой невус при малом увеличении напоминает дерматофиброму, в том числе и своеобразной гиперплазией эпидермальных выростов с очаговой гиперпигментацией базального слоя

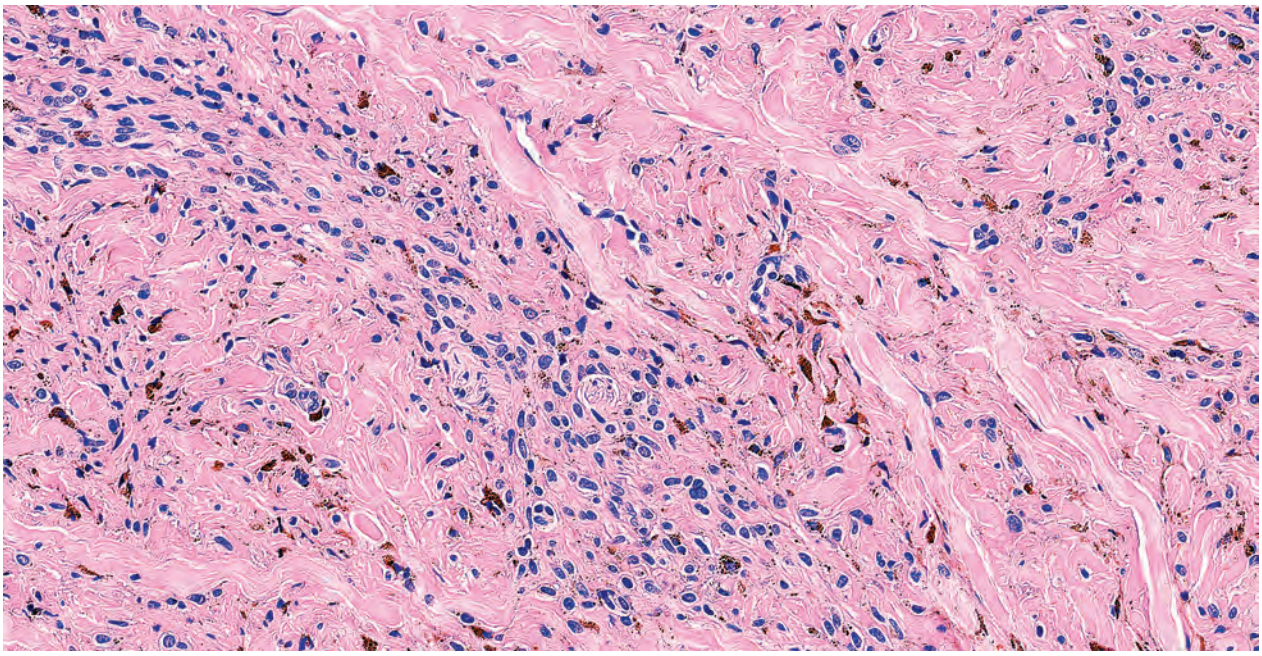


Рис. 232. Склерозирующийся вариант клеточного голубого невуса: утолщенные волокна коллагена разделяют тяжи и пучки невусных клеток. Выявляются отростчатые пигментированные меланоциты обычного голубого невуса

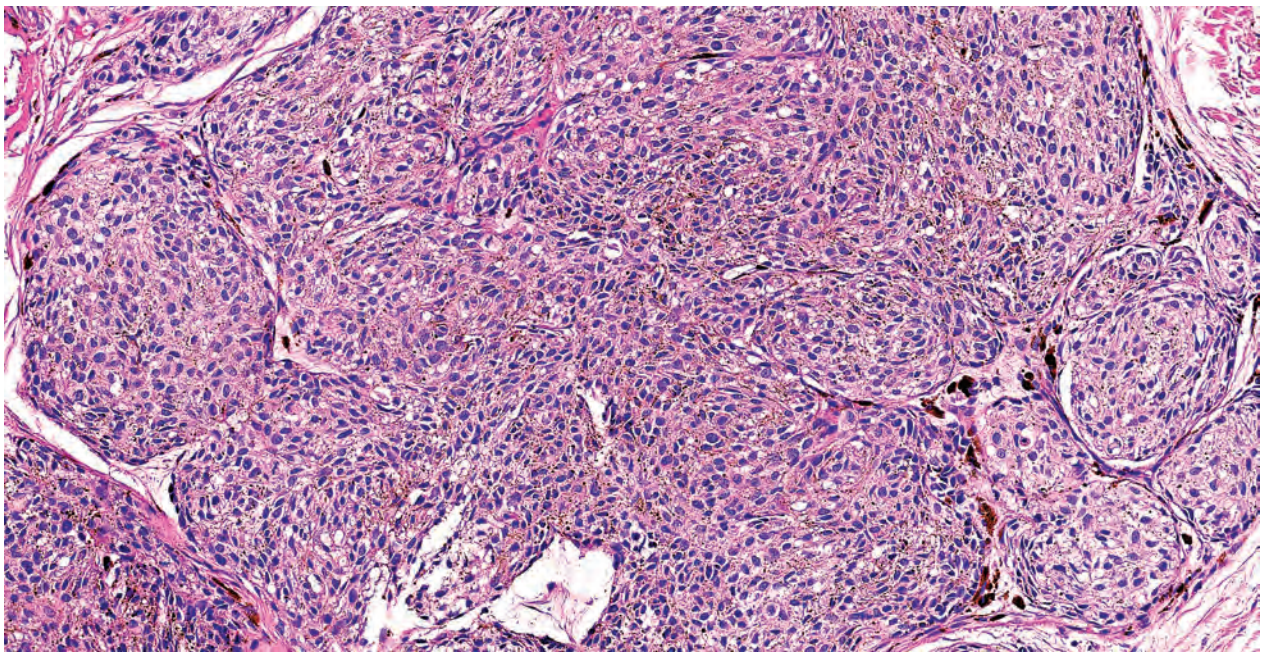


Рис. 233 А. Атипичный клеточный голубой невус: крупные пучки и гнезда слабопигментированных клеток в поперечном срезе

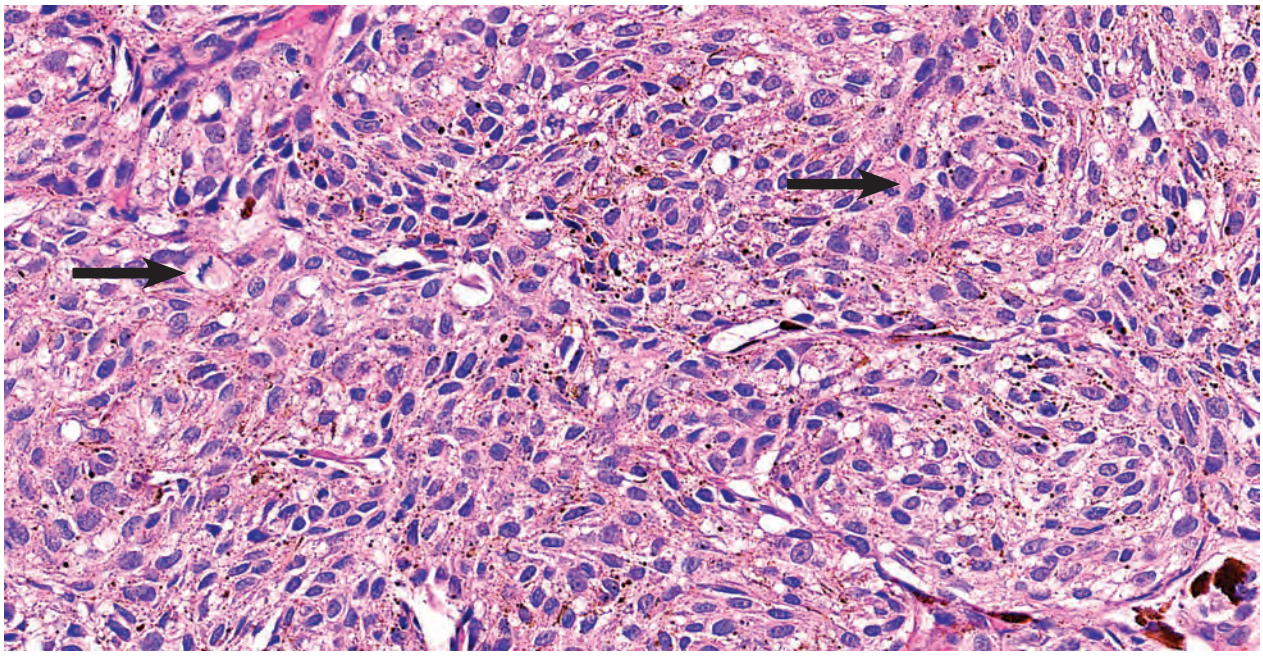


Рис. 233 Б. В данном случае был поставлен диагноз «атипичный голубой невус с неясным биологическим потенциалом» в связи с более высоким митотическим индексом, чем считается допустимым (4 митоза в 10 полях зрения) (*стрелки*)

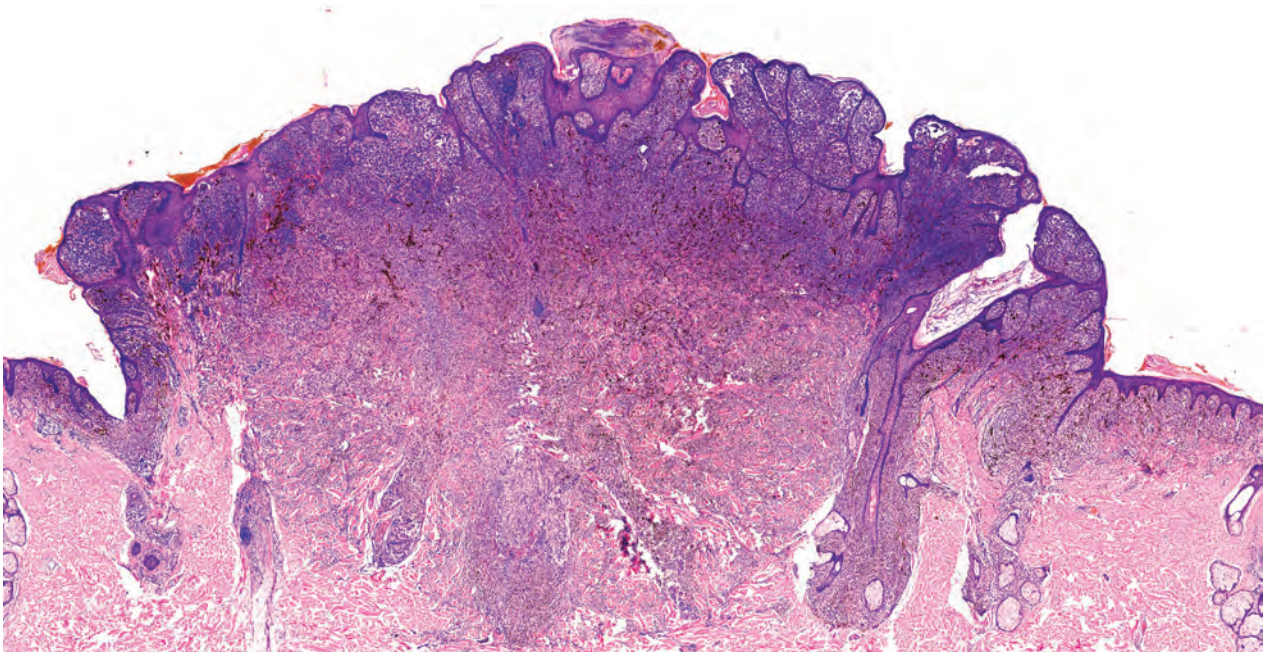


Рис. 234 А. Меланома, имитирующая строение клеточного голубого невуса. Фазы горизонтального роста нет, но отмечается выраженный эпидермотропизм опухоли с папилломатозным силуэтом

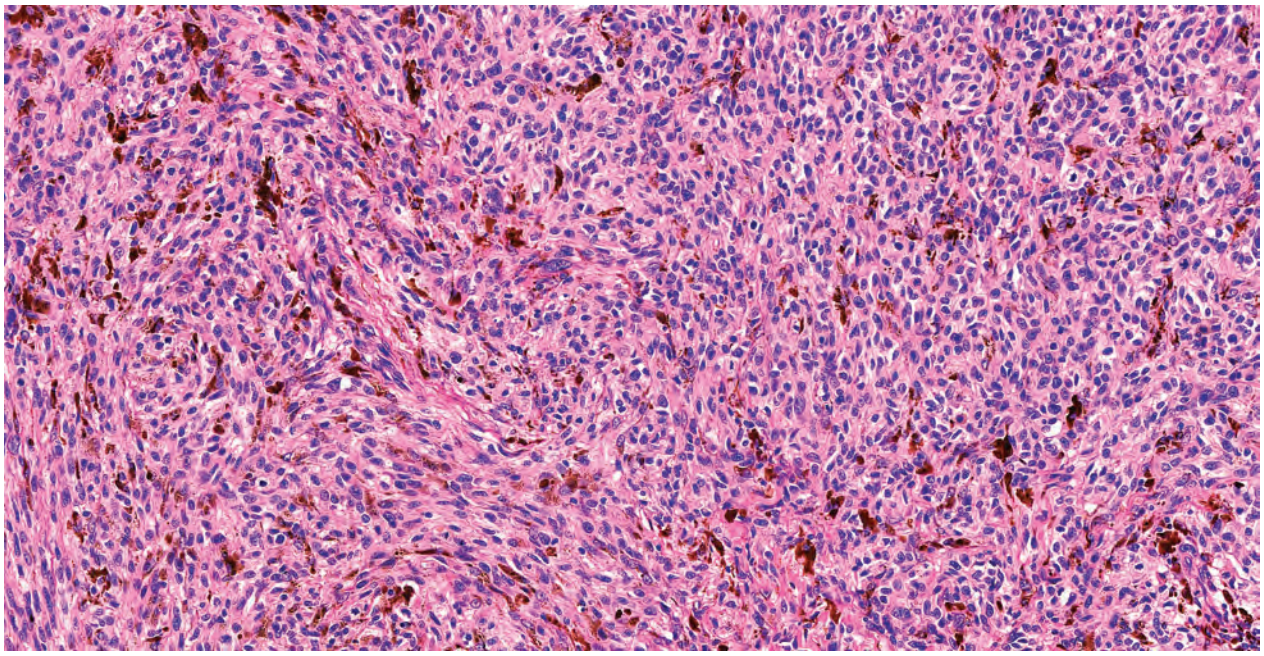


Рис. 234 Б. Меланома, имитирующая строение клеточного голубого невуса. Высокая клеточность новообразования

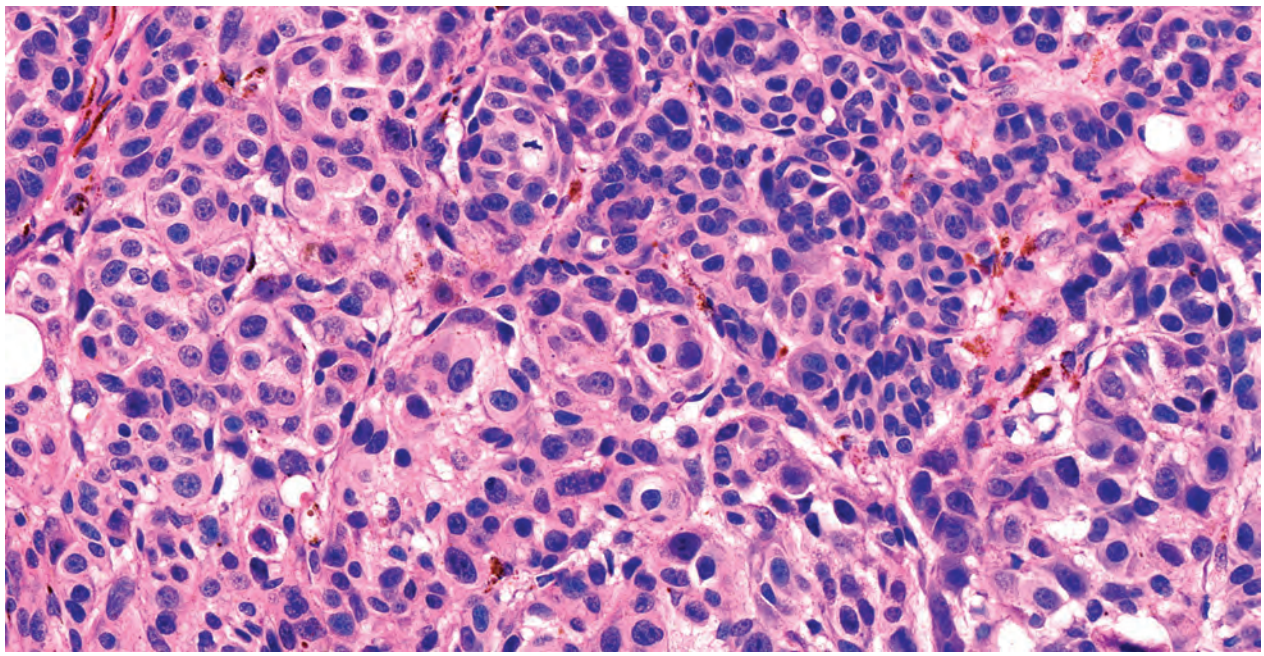


Рис. 234 В. Меланома, имитирующая строение клеточного голубого невуса. Наличие крупных, умеренно полиморфных клеток эпителиоидного типа с митотическим индексом >2/мм^2

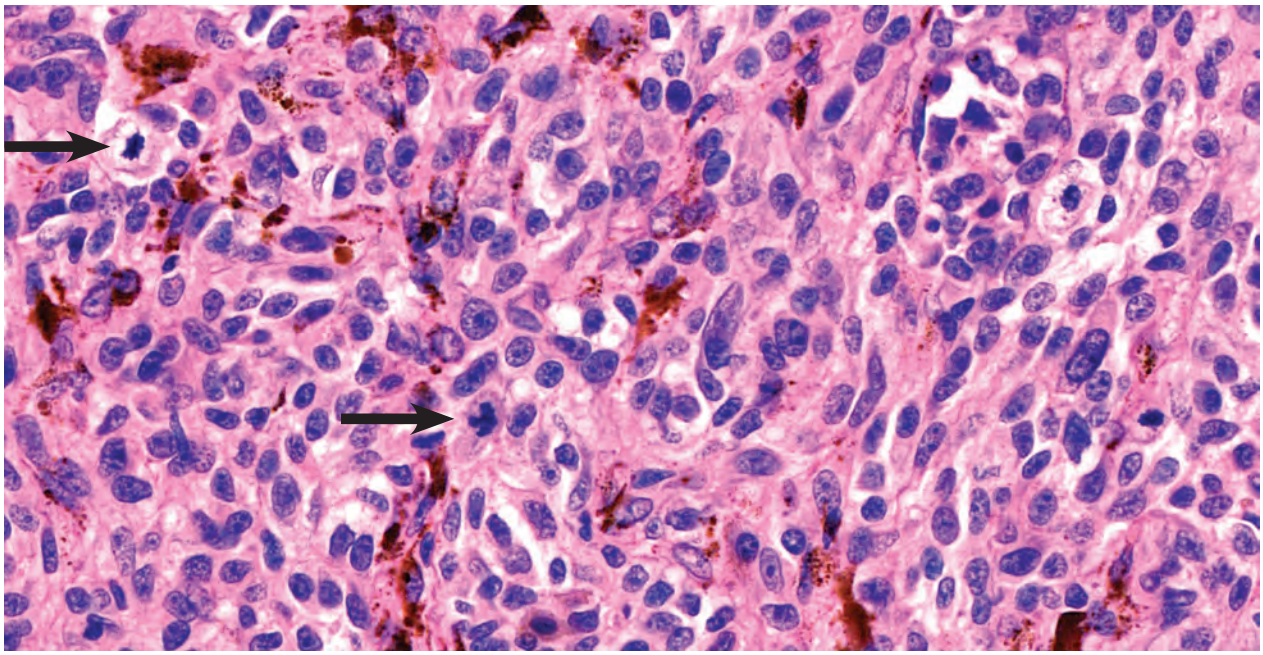


Рис. 234 Г. В опухолевых клетках несколько митозов в одном поле зрения (*стрелки*)

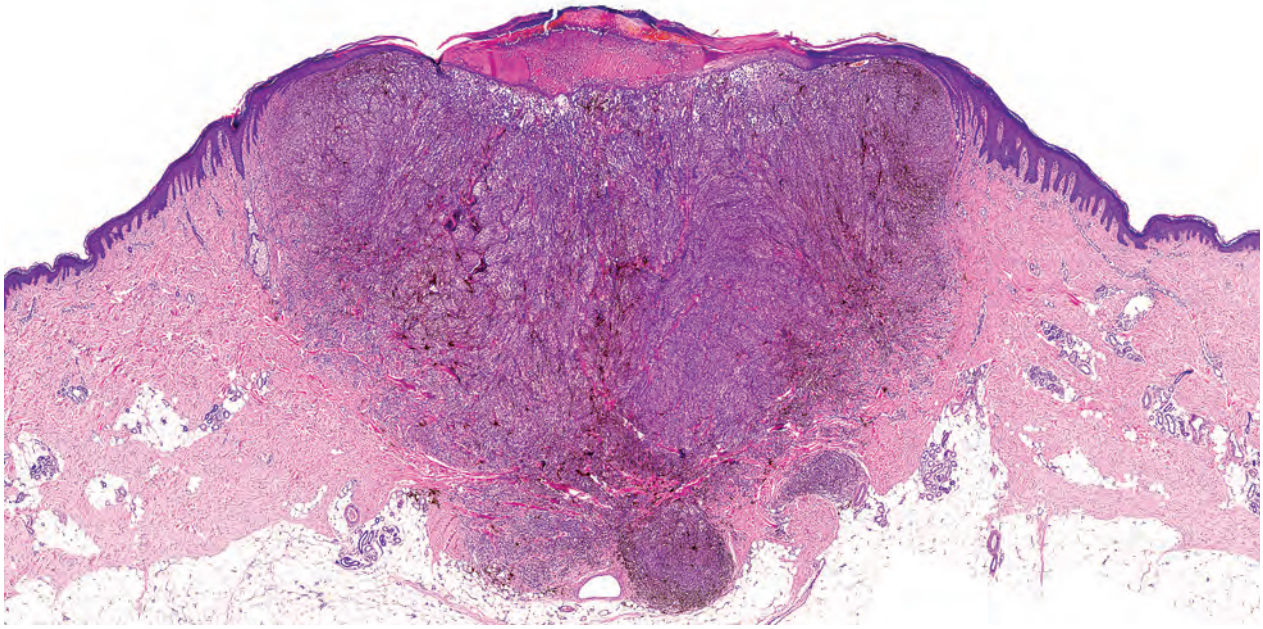


Рис. 235 А. Опухоль имеет силуэт клеточного голубого невуса, однако изъязвление для доброкачественных новообразований нехарактерно

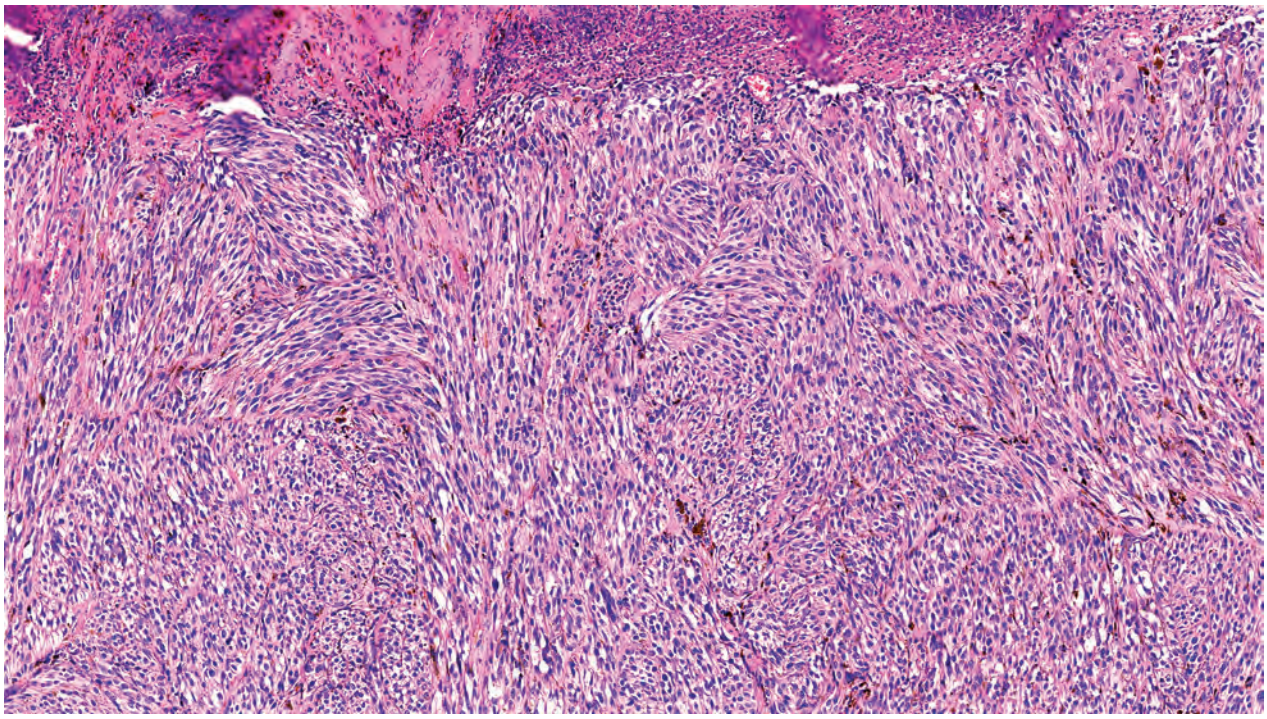


Рис. 235 Б. В верхних отделах веретеновидные опухолевые клетки формируют тесно расположенные пучки, практически не разделенные стромой. Выявляются отростчатые пигментированные меланоциты

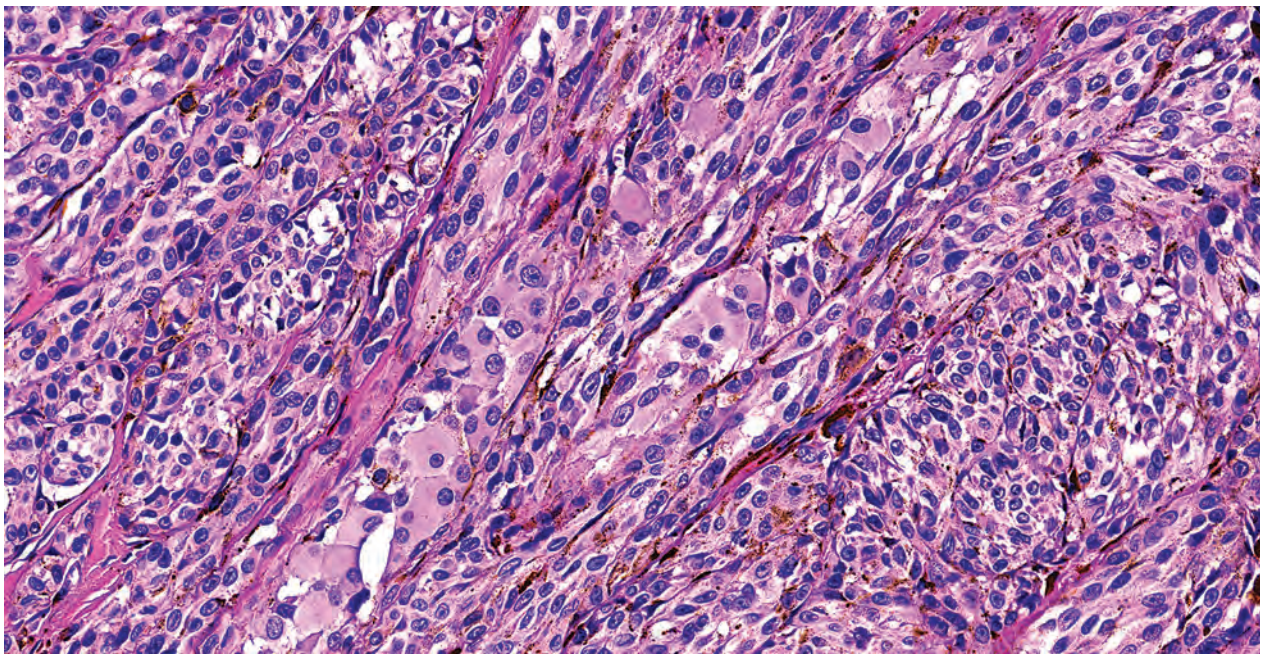


Рис. 235 В. В пределах опухоли имеются зоны с характерной для клеточного голубого невуса цитоморфологией, а также атипичные эпителиоидные клетки с обильной цитоплазмой и эксцентричным ядром

4.7. ДЕРМАЛЬНЫЕ МЕЛАНОЦИТОЗЫ ГАМАРТОМНОГО ТИПА

Клиника

Группа пороков развития, близкая к голубым невусам с гистогенетической точки зрения. К ней относят более редко встречающиеся внутридермальные меланоцитарные невусы Ота и Ито, а также монгольское пятно. Невусы обычно существуют с рождения, но иногда пигментация проявляется в раннем детском возрасте и даже позже, в пубертатном периоде. Чаще встречаются у женщин.

Невус Ота представляет собой участок гиперпигментации кожи в зоне иннервации второй и третьей ветвей тройничного нерва с равномерным или очаговым характером окрашивания, от сине-черного до темно-коричневого цвета. Обычно в процесс вовлекается конъюнктива глаза на стороне пигментации кожи. Возможно двустороннее расположение невуса Ота, а также поражение склеры, сосудистой оболочки, радужки и даже сетчатки. Описаны редкие случаи сочетания невуса Ота с менингеальным меланоцитозом в основании черепа. Он также может являться частью синдромальной патологии при некоторых генодерматозах (синдром Стерджа–Вебера, синдром Клиппеля–Треноне и другие). Описаны единичные, редкие случаи развития меланомы на фоне невуса Ота, в основном у лиц европеоидной расы, хотя сам невус чаще встречается у азиатов. Основная локализация первичной меланомы – увеальный тракт, но кроме этого – любые структуры орбиты, центральная нервная система и кожа.

Невус Ито отличается расположением на коже в надключичной и лопаточной области, в зоне иннервации заднего подключичного нерва и кожных нервов плеча.

Оба невуса могут выявляться одновременно у одного и того же пациента. Инволюции со временем элементы не подвергаются.

Монгольское пятно проявляется крупными единичными или множественными пятнами синеватого цвета с характерной локализацией на коже крестцово-копчиковой зоны, поясницы или ягодиц. Наблюдаются при рождении у подавляющего большинства лиц монголоидной расы, редко у представителей европеоидной расы. Пигментация постепенно самопроизвольно разрешается в раннем детском возрасте, иногда позже – в пубертатном периоде. При локализации монгольских пятен на других участках туловища и конечностей их называют аберрантными, описано линейное расположение пятен.

Дерматоскопия

Дерматоскопическая картина представлена очагами бесструктурной пигментации коричневого, серого или синего цвета и может напоминать проявления обычного голубого невуса.

Гистология

Гистологическая картина всех форм дермальных меланоцитозов сходна с таковой у обычного голубого невуса. Они образованы преимущественно отростчатыми меланоцитами с примесью очень небольшого числа меланофагов. Фиброзные изменения стромы нехарактерны. Неоднородное клиническое окрашивание обусловлено разной глубиной расположения невусных клеток в дерме: чем глубже, тем более выражен синеватый оттенок цвета.

Дополнительные исследования

При необходимости рекомендуется окрашивание по методу Фонтана–Массона на меланин и по методу Перлса на железо. В клетках невусов Ота и Ито выявляется активирующая мутация гена *GNAQ*.

Дифференциальный диагноз

Диагностика обычно не представляет затруднений, однако при отсутствии клинической информации единичные отростчатые клетки в неизмененной строме могут быть трудно различимы без специального окрашивания.

Дермальный меланоз может гистологически напоминать дермальные меланоцитозы, однако клинические данные позволяют решить проблему дифференциального диагноза. Для подтверждения отсутствия меланоцитов в дерме применяют иммуногистохимические реакции с маркерами Melan A и HMB45 с красным хромогеном.

4.8. ПЛЕКСИФОРМНЫЙ ВЕРЕТЕНОКЛЕТОЧНЫЙ НЕВУС

Синоним: глубоко проникающий невус (deep penetrating nevus, DPN).

Клиника

Плексиформный веретеноклеточный невус исторически всегда рассматривался в группе голубых невусов, но в настоящее время получены данные о его особом генетическом профиле, отличающемся от такового у голубых невусов. Проявляется симметричной гиперпигментированной бляшкой или узлом черного цвета, размер образования редко превышает 1 см. Встречается чаще на коже головы, шеи и плечевого пояса. Как правило, невус развивается в молодом возрасте, отличается быстрым ростом и дальнейшим стабильным бессимптомным течением. Клинические признаки и скорость появления плексиформного веретеноклеточного невуса могут придавать сходство со злокачественной меланомой кожи и обусловливать проведение диагностической биопсии. Плексиформный веретеноклеточный невус может быть одним из компонентов комбинированного невуса (рис. 236–237).

Дерматоскопия

Дерматоскопические проявления представлены бесструктурной моделью строения с полихромным характером окрашивания. В случае развития плексиформного веретеноклеточного невуса как компонента комбинированного невуса возможно дополнительно обнаружение одной из типичных моделей строения обычного приобретенного или врожденного невуса.

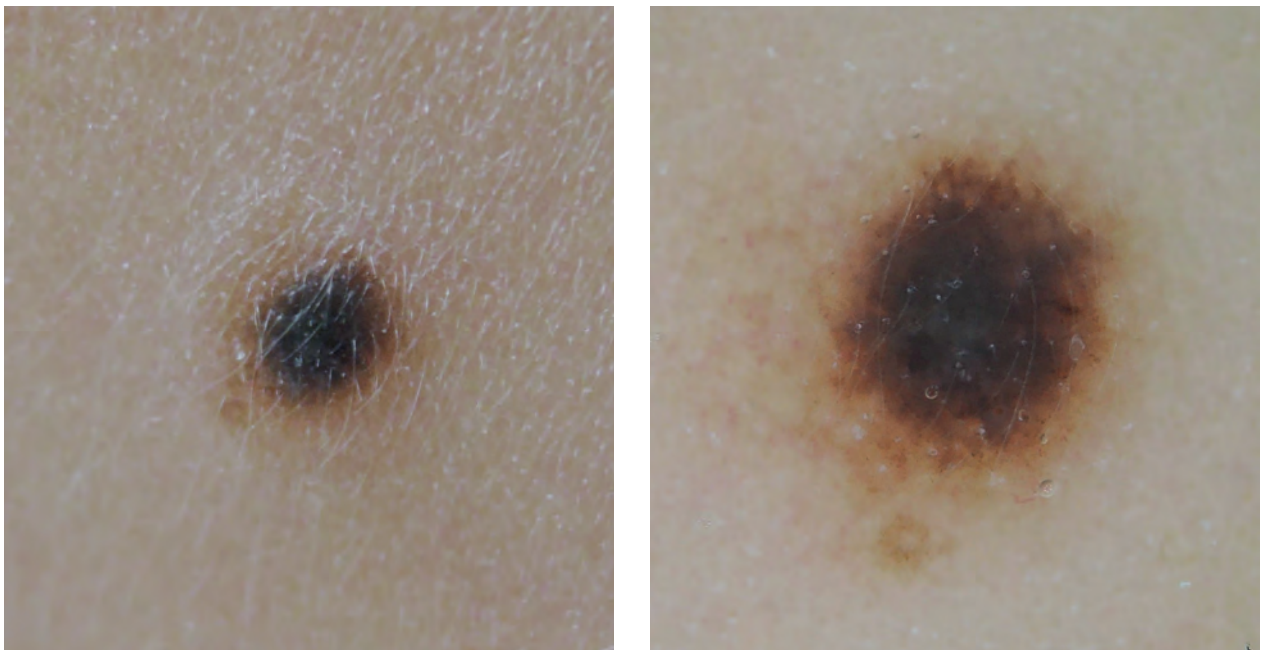


Рис. 236 А, Б. Плексиформный веретеноклеточный невус, развившийся на фоне малого врожденного невуса. Гиперпигментированный участок представлен папулой плотной консистенции, при дерматоскопическом осмотре – бесструктурной зоной с неоднородным окрашиванием серо-черного цвета

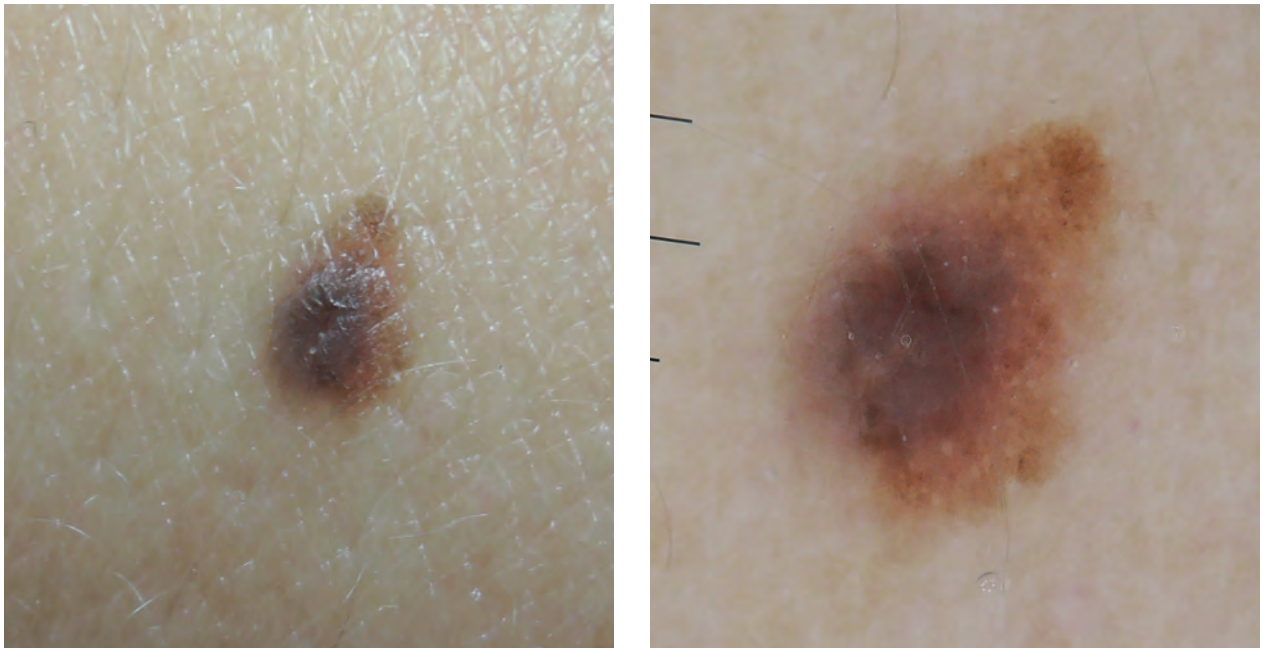


Рис. 237 А, Б. Плексиформный меланоцитарный невус, развившийся на фоне малого врожденного невуса. Отмечаются умеренная структурная и цветовая асимметрия, преобладание бесструктурной модели строения. Компонент плексиформного невуса представлен бесструктурной зоной розовато-коричневого цвета

Гистология

Плексиформный веретеноклеточный невус имеет гистологическое сходство с клеточным голубым невусом и невусом Спитц. В типичных случаях представляет собой четко отграниченное внутридермальное образование в виде треугольника с основанием, обращенным к эпидермису. Эпидермис отделен от дермы прослойкой соединительной ткани, в нем могут обнаруживаться единичные гнезда невоидных меланоцитов (рис. 238–239).

Невус прорастает всю толщу дермы, может проникать в подкожную клетчатку в виде пучков, тяжей и небольших округлых гнезд, состоящих из крупных веретеновидных или эпителиоидных клеток с обильной светлой цитоплазмой, содержащей мелкодисперсный меланин. Иногда отмечается значительный полиморфизм ядер с гиперхромазией и псевдовключениями, варьирующими размерами ядрышек (рис. 240–242). Ядра в более крупных клетках обычно везикулярные, с хорошо заметными ядрышками. В более мелких клетках ядра часто гиперхромные, с плотным бесструктурным хроматином и едва заметными ядрышками. Часто обнаруживаются баллонные клетки (рис. 243). Пигментированных меланоцитов с длинными отростками, как в обычных голубых невусах, нет.

К другим особенностям роста плексиформного веретеноклеточного невуса относят периаднексальное и периваскулярное расположение клеток образования, нейротропизм и прорастание в мышцы, поднимающие волос (рис. 244). Феномен вертикального созревания клеток обычно не прослеживается, экспансивный и нодулярный рост нехарактерен. Митозы, особенно в глубине дермы, нехарактерны, но единичные иногда встречаются (1–2/мм^2).

В невусе выявляется большое число меланофагов, которые обычно равномерно распределяются по периферии гнездных структур невуса в шахматном порядке (рис. 245). Реже обнаруживаются мелкие скопления меланофагов в сочетании с лимфоцитарными инфильтратами.

Описаны редкие варианты гистологического строения: беспигментный, миксоидный и светлоклеточный, а также смешанный вариант поверхностного глубоко проникающего невуса (compound (superficial) deep penetrating nevus), при котором может обнаруживаться протяженный пограничный компонент. При этом в эпидермисе меланоциты выглядят так же атипично, как и в дерме. Невус, имеющий такое строение, не прорастает глубже верхних отделов сетчатого слоя (рис. 246 А, Б). Отсутствие педжетоидного роста в эпидермисе и митозов в дерме помогает отличить данный вариант от меланомы.

Дополнительные исследования

Клетки невуса окрашиваются маркерами S100, HMB45, Melan A, MITF, SOX10 и тирозиназой.

В плексиформных веретеноклеточных невусах выявлены мутации гена *CTNNB1*, кодирующего бета-катенин **(**приобретение функции), и гена *APC* (утрата функции). Одновременно в ряде случаев выявляются активирующие мутации онкогенов *BRAF* (pV600E), *MAP2K1* (MEK1) и *HRAS*.

Считается, что положительная ядерная иммуногистохимическая реакция на бета-катенин (рис. 247), которая может сочетаться с цитоплазматической, особенно характерна для данного типа невуса и играет основную роль в дифференциальной диагностике (во всех других типах меланоцитарных новообразований экспрессия маркера цитоплазматическая). Теоретически возможна ядерная экспрессия этого антигена в меланомах с мутацией гена *CTNNB1*.

Дифференциальный диагноз

Клеточный голубой невус, невус Спитц, пигментная эпителиоидная меланоцитома/эпителиоидный голубой невус, меланома.

В отличие от голубого невуса в глубоко проникающем невусе нет отростчатых клеток и фиброзных изменений стромы. Как уже было сказано, пограничный компонент для голубых невусов нехарактерен. Мутации генов, типичные для голубых невусов, – *GNAQ* и *GNA11*, не выявляются, хотя описаны редкие случаи опухолей со смешанными морфологией и генетическим профилем.

Дифференциальная диагностика с инвазивной меланомой, в том числе редкой плексиформной ее формой, проводится на основании ряда признаков, включая митотический индекс, наличие некроза отдельных клеток или очагов некроза, симметричность и равномерность распределения лимфоцитарных инфильтратов и пигмента, возраст пациента и т.д. Отсутствие признаков солнечного эластоза в окружающей дерме, молодой возраст пациента и низкая пролиферативная активность (Ki-67-положительные клетки составляют не более 5–10% от всех клеток невуса) говорят в пользу доброкачественного образования. Преобладание в пограничном компоненте отдельных клеток над гнездами, особенно в стороне от дермальной опухоли, более характерно для меланомы, как и наличие изъязвления.

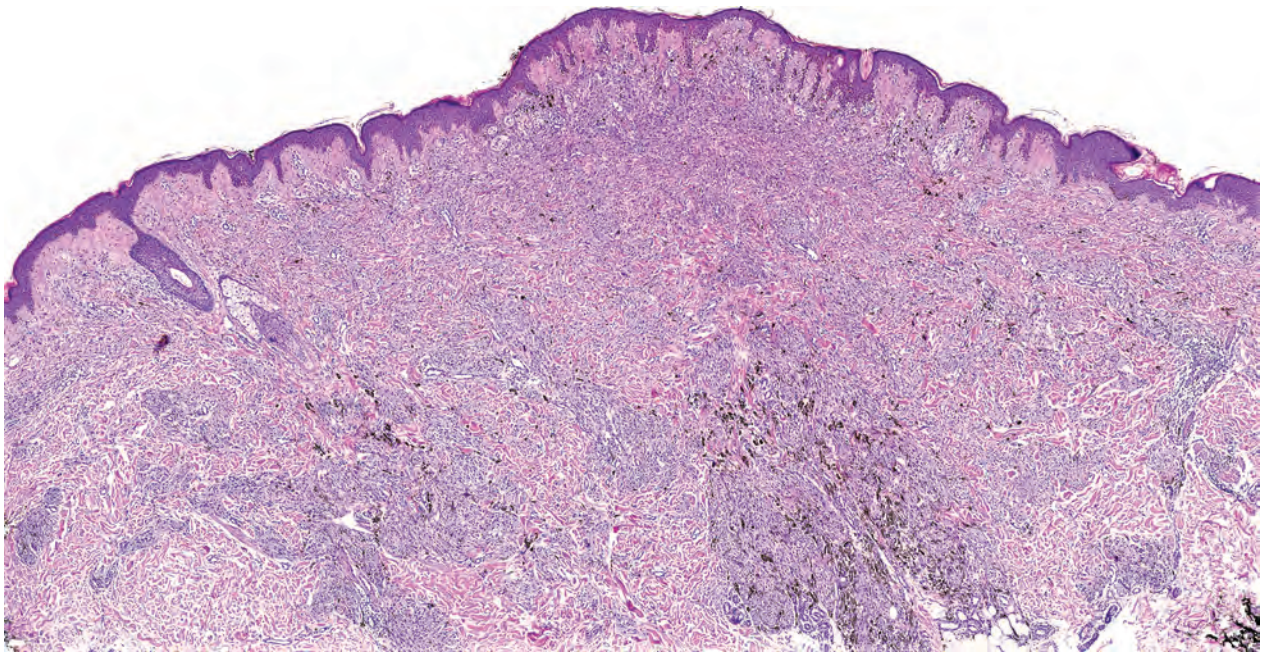


Рис. 238. Плексиформный характер глубокого роста невуса отражен в его названии

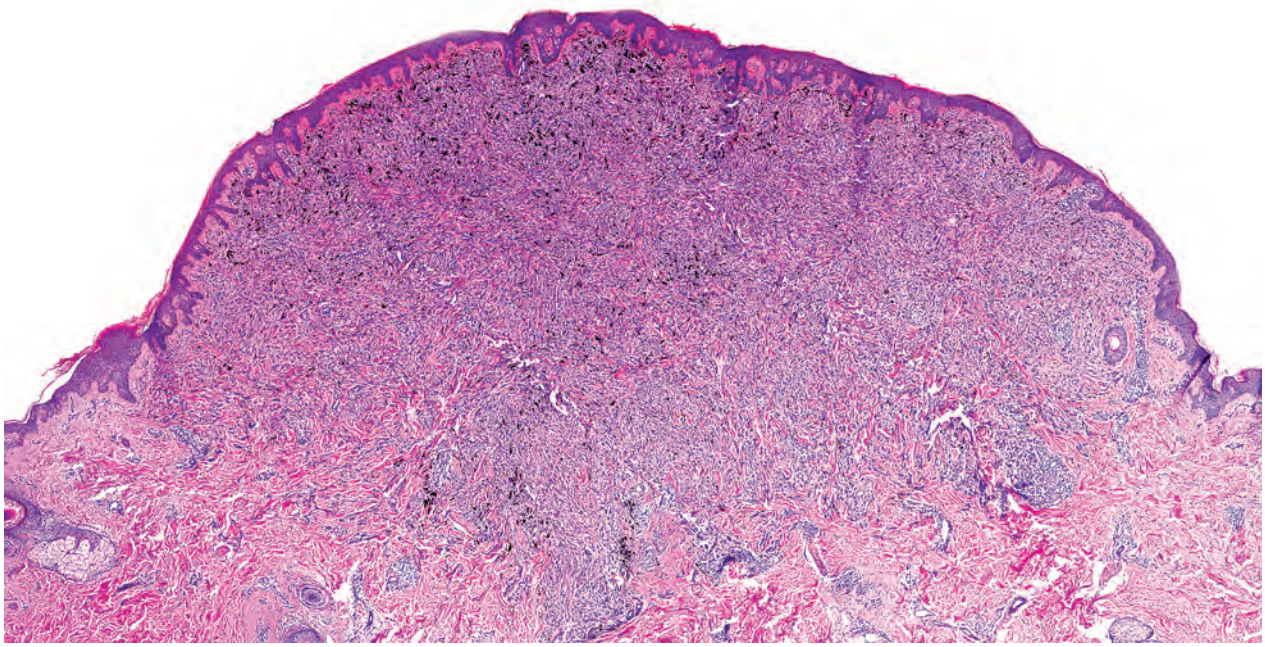


Рис. 239 А. Глубоко проникающий невус. Четко отграниченное внутридермальное образование с типичным клиновидным силуэтом

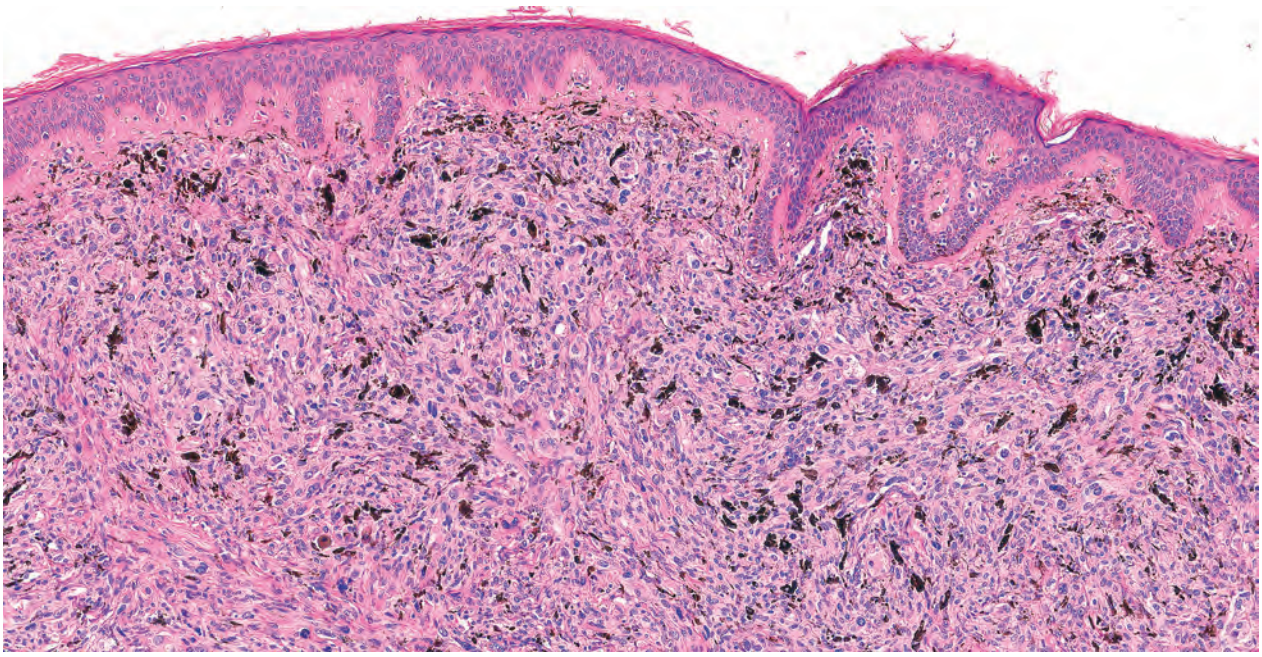


Рис. 239 Б. В типичных случаях невус отделен от эпидермиса прослойкой соединительной ткани (grenz zone)

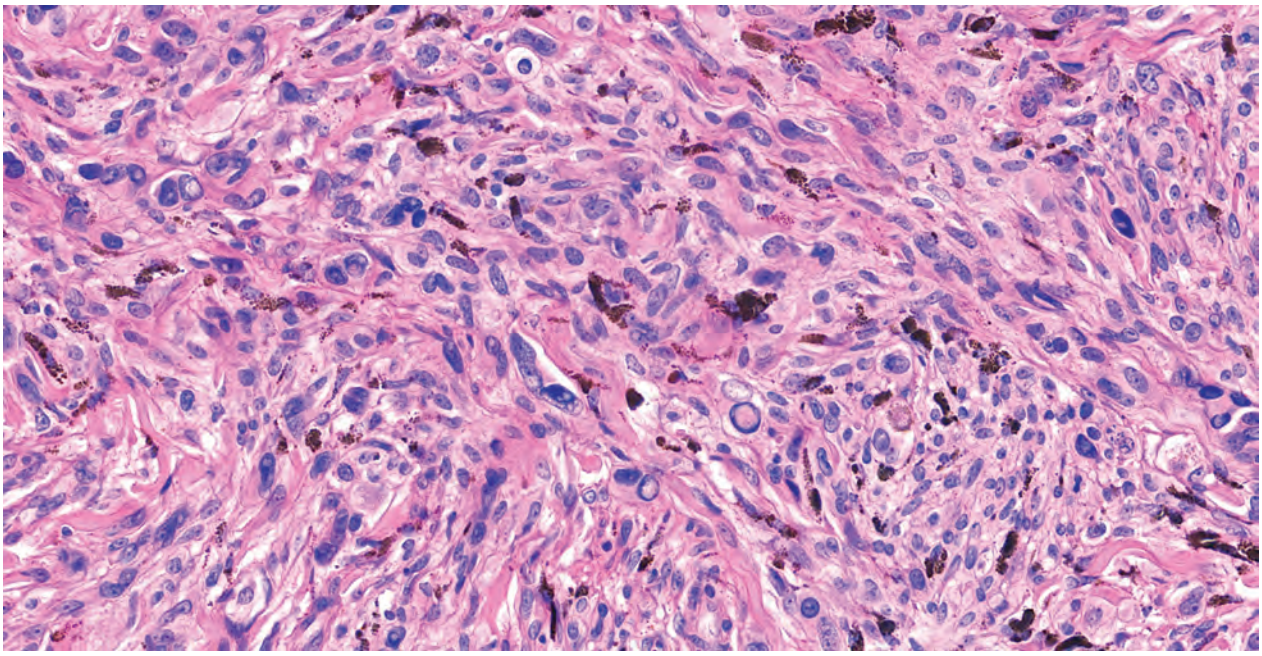


Рис. 240. Клетки невуса крупные, веретеновидные или эпителиоидные, с обильной светлой цитоплазмой, содержащей мелкодисперсный меланин. Имеет место умеренный полиморфизм ядер с гиперхромазией и псевдовключениями. Меланофаги равномерно распределяются в толще невуса в шахматном порядке

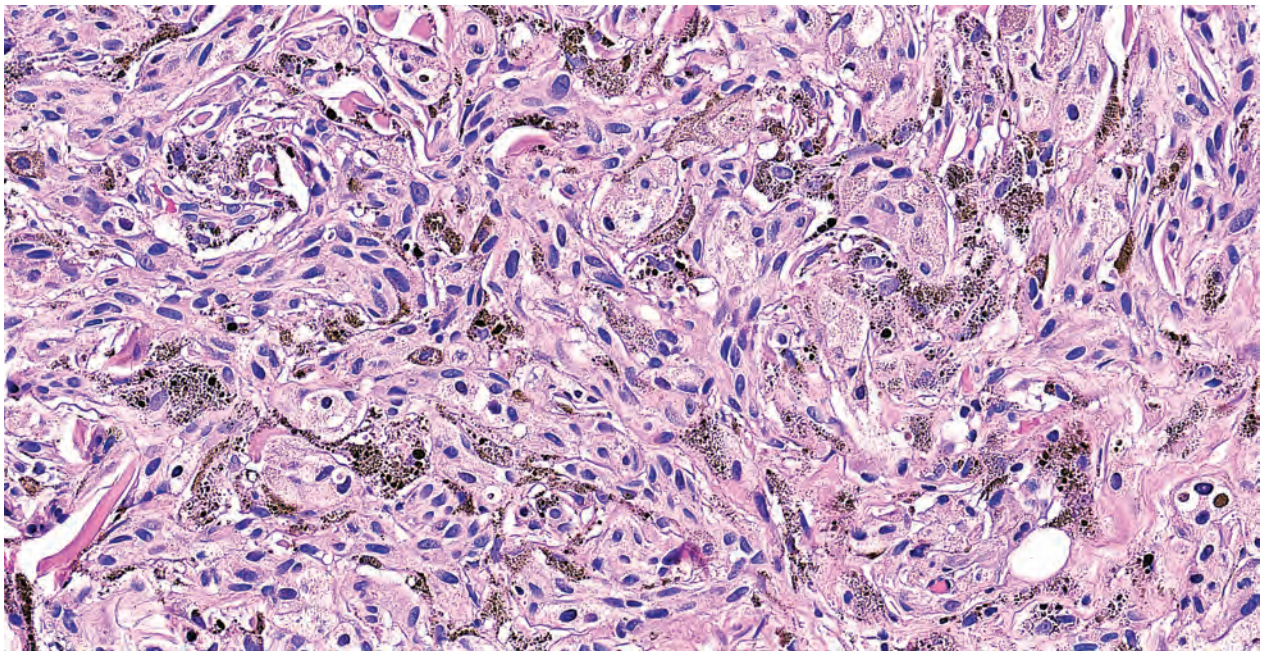


Рис. 241. В данном глубоко проникающем невусе преобладают эпителиоидные клетки с мелкодисперсным пигментом в цитоплазме. Также отмечается большое число меланофагов

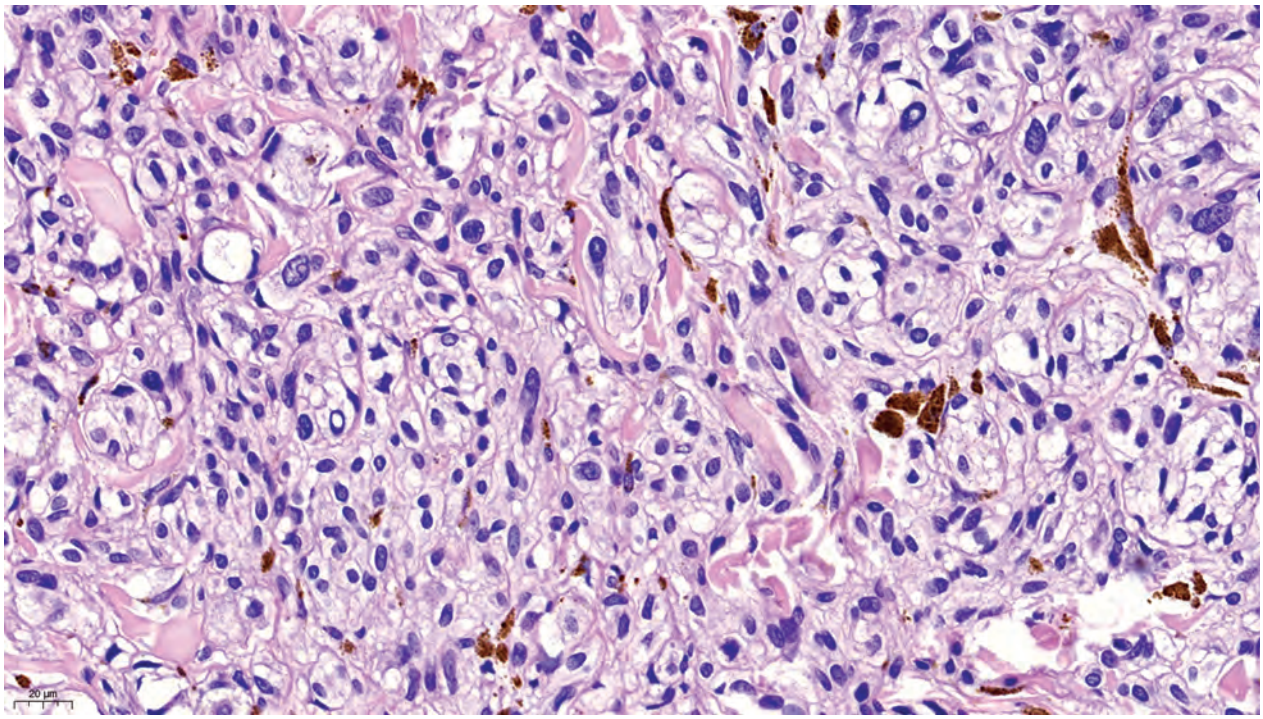


Рис. 242. Крупные эпителиоидные клетки невуса имеют бледно окрашенную цитоплазму и умеренно полиморфные ядра с единичными псевдовключениями

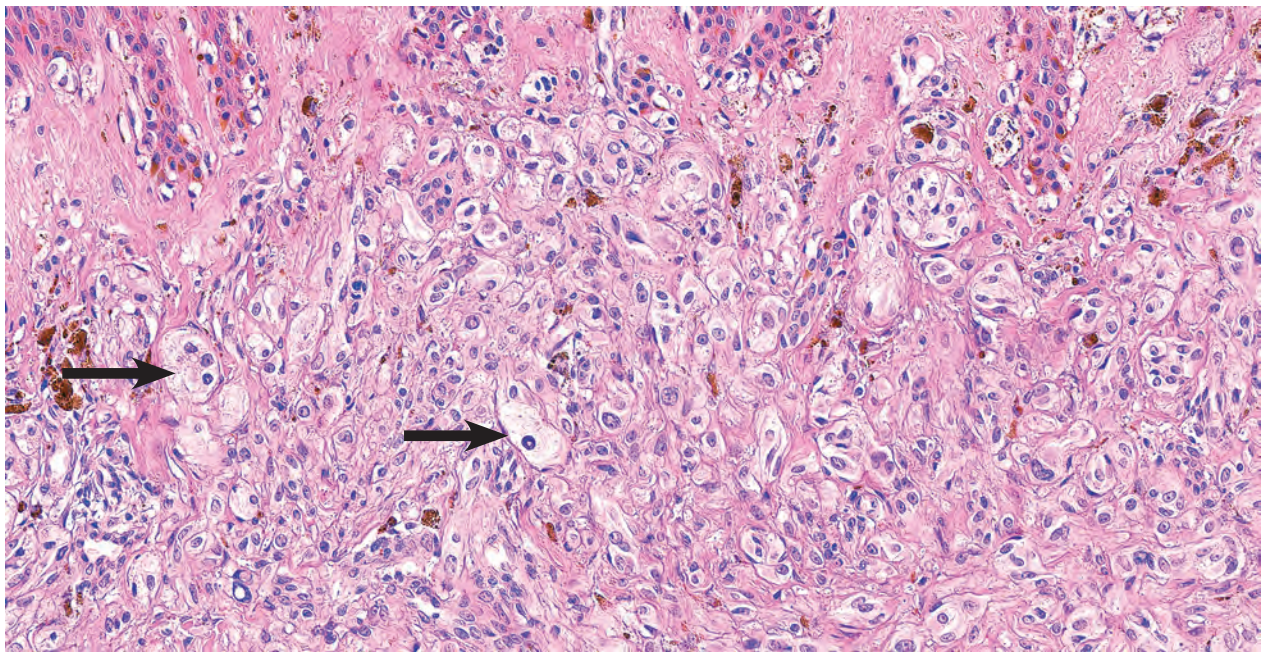


Рис. 243. В глубоко проникающих невусах часто обнаруживаются баллонные клетки (*стрелки*)

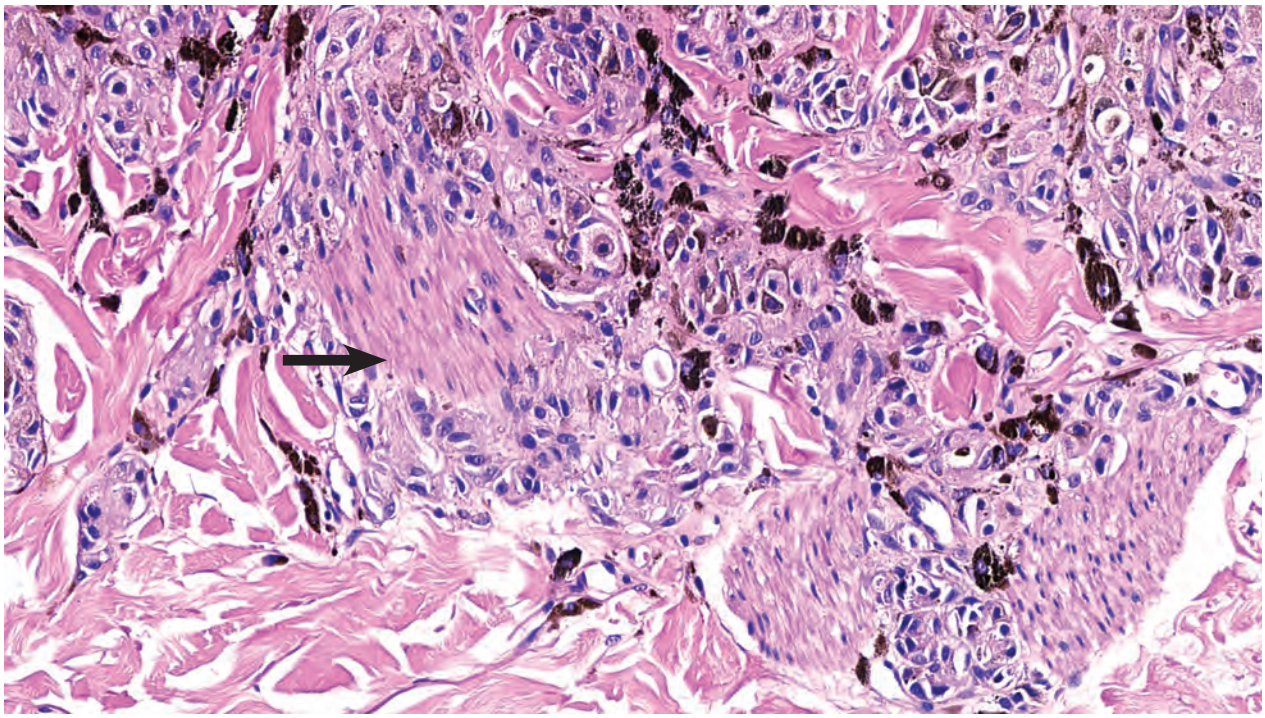


Рис. 244. Для глубоко проникающих невусов характерен аднексотропизм. Особенно часто выявляется прорастание клеток невуса в мышцу, поднимающую волос (*стрелка*)

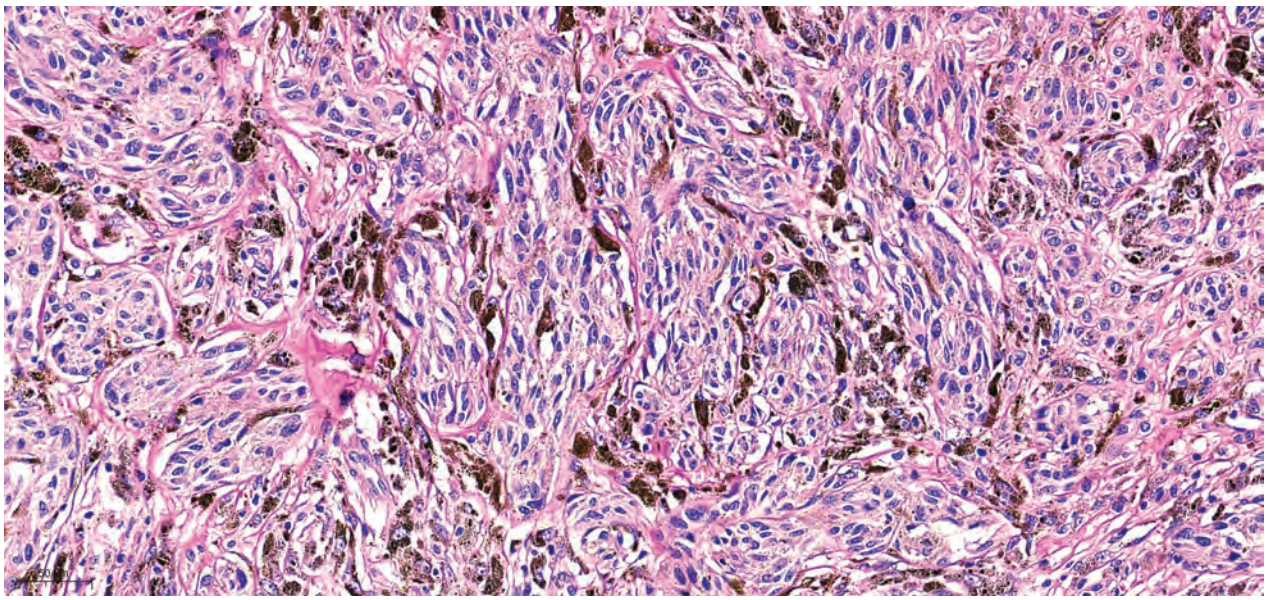


Рис. 245. Хорошо заметны плексиформный рост веретеновидных невусных клеток и распределение меланофагов в шахматном порядке

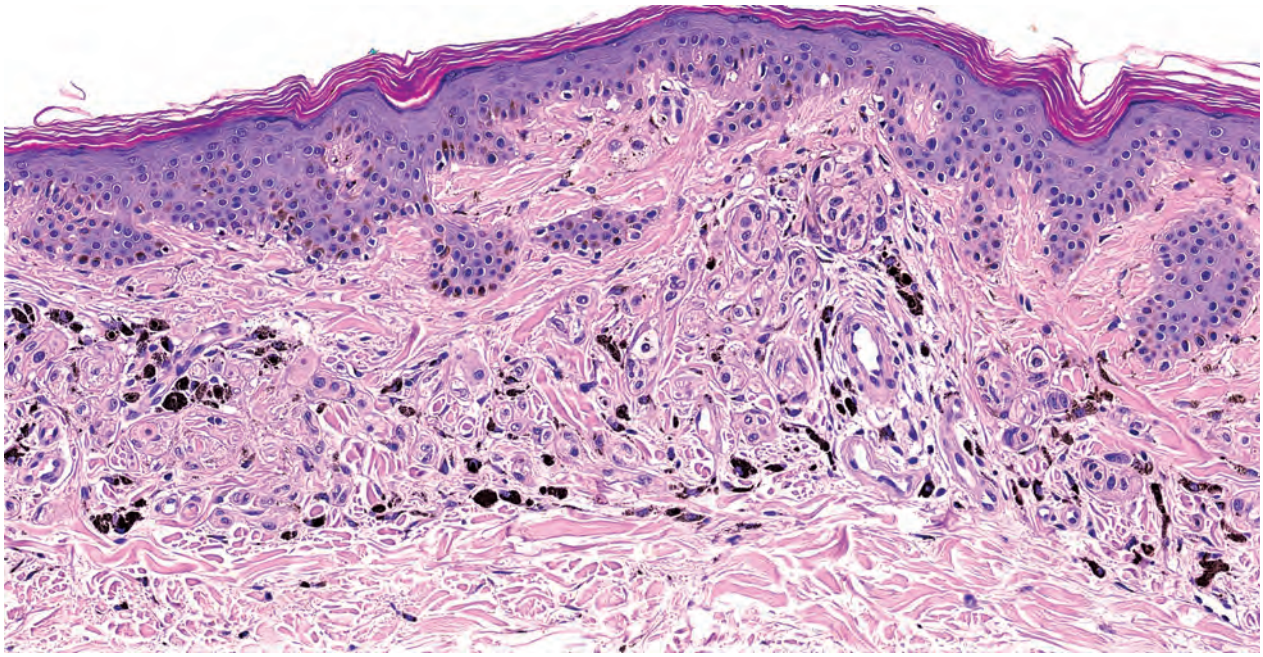


Рис. 246 А. Небольшие по своим размерам невусы могут быть поверхностными, не оправдывая названия глубоко проникающих

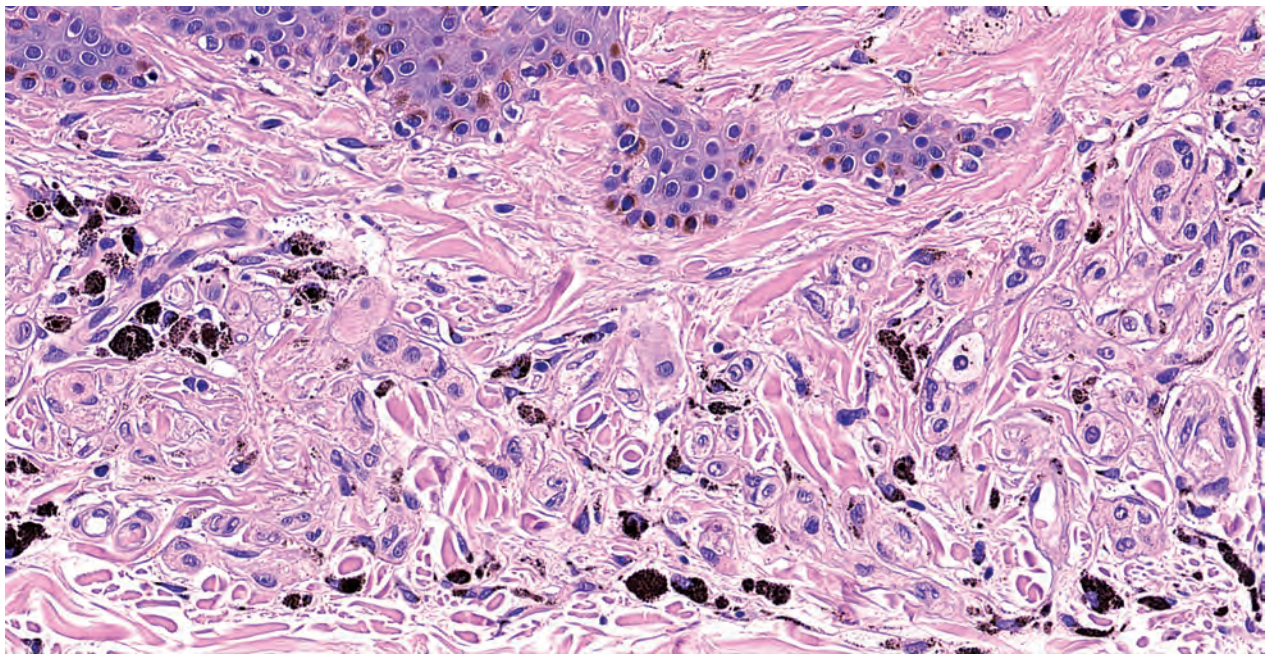


Рис. 246 Б. Характерная цитоморфология и распределение пигмента в поверхностном варианте невуса

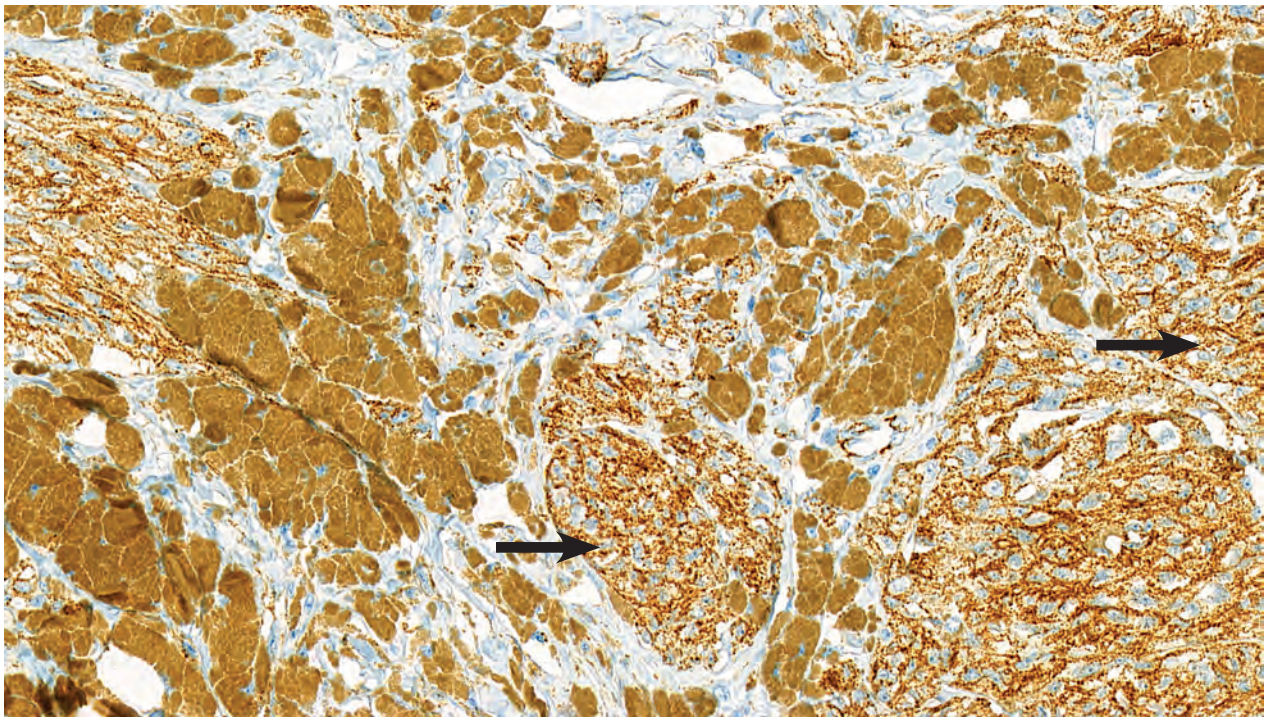


Рис. 247. Положительная ядерная ИГХ реакция на бета-катенин, которая обычно сочетается с цитоплазматической, особенно характерна для данного типа невуса. В срезе присутствует «внутренний контроль»: в обычных невусных клетках (компонент комбинированного невуса) реакция отрицательная, окрашивается только цитоплазма (*стрелки*)

4.9. ПИГМЕНТНАЯ ЭПИТЕЛИОИДНАЯ МЕЛАНОЦИТОМА

В действующей классификации ВОЗ (2018) термин «меланоцитома» приводится в том числе как синоним атипичного глубоко проникающего невуса, что не является традиционным подходом, но отражает трудности дифференциальной диагностики и различия во взглядах экспертов. Эта сильно пигментированная опухоль была первоначально описана у пациентов с синдромом Карни (Carney complex) под названием «эпителиодный голубой невус».

Одни авторы считают диагнозы «меланоцитома» и «меланома животного типа» взаимозаменяемыми, другие обобщают эти образования под одним описательным термином «пигментсинтезирующие меланоцитарные опухоли» или относят их к группе образований с неясным биологическим потенциалом (MELTUMP). Это связано с тем, что на гистологическом уровне не всегда можно отличить перечисленные новообразования друг от друга и их подразделение на доброкачественное/злокачественное является условным: диагноз во многих случаях уточняют ретроспективно в зависимости от клинического течения:

- эпителиоидный голубой невус – доброкачественная опухоль;
- пигментная эпителиоидная меланоцитома – пограничная опухоль с непредсказуемым клиническим течением (примерно в 30% случаев возможны метастазы в регионарные лимфатические узлы без прогрессирования болезни); комбинированная меланоцитома (комбинированный невус с меланоцитомой в качестве одного из компонентов) отличается доброкачественным течением;
- меланома животного типа – злокачественная опухоль (редкие случаи отдаленных метастазов).

Клиника

Опухоль представлена бляшкой или узлом синечерного цвета. Средний диаметр 1 см, но описаны очень крупные элементы, достигающие нескольких сантиметров. Вокруг образования возможно обнаружение мелких сателлитных очагов (рис. 248). Встречается редко, преобладают спорадические опухоли, развивающиеся преимущественно в молодом возрасте. У 10% пациентов с синдромом Карни развиваются множественные элементы. Локализуется в основном на конечностях, иногда в области головы и шеи, на туловище.

Дерматоскопия

При дерматоскопическом осмотре отмечается бесструктурная модель строения с преобладанием оттенков синего и черного цвета. Синий цвет располагается преимущественно по периферии, формируя «воротничок» для более темной центральной части опухоли. В единичных случаях дополнительно описано наличие структур по типу хризалид, комедоноподобных структур, окрашивание мелких сосудов кожи темным пигментом.

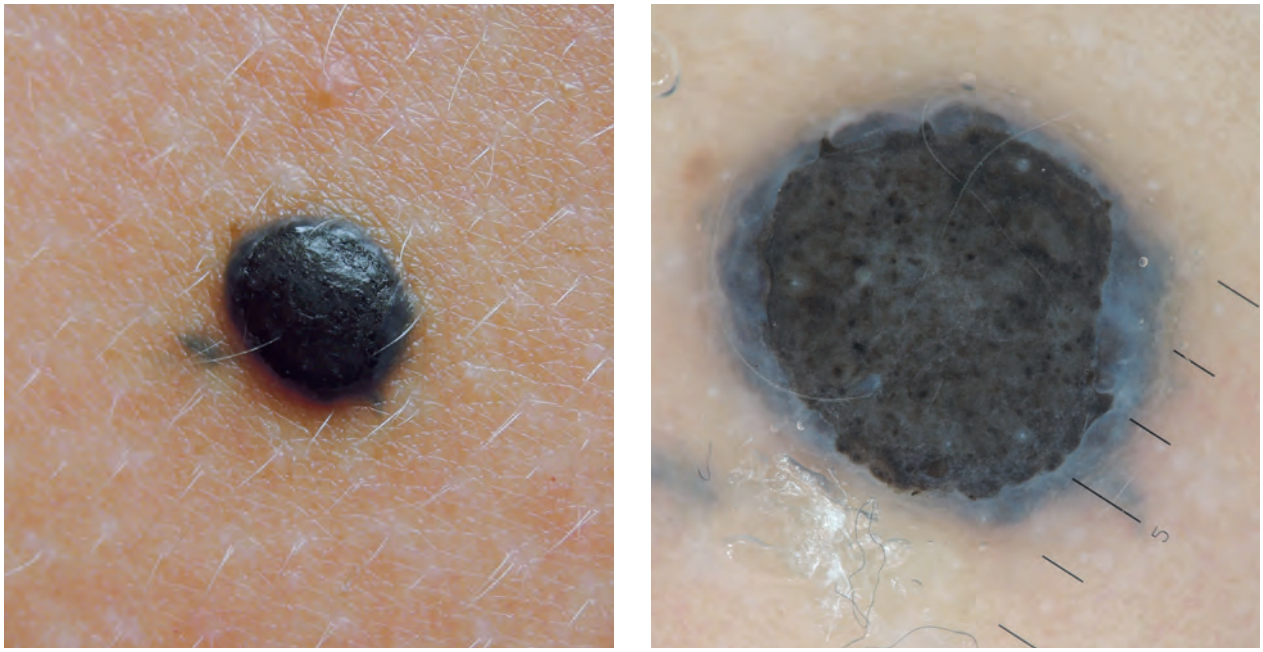


Рис. 248 А, Б. Пигментная эпителиодная меланоцитома. В непосредственной близости от узлового образования отмечается наличие единичных сателлитных очагов. При дерматоскопическом осмотре образование симметрично по структурам и окрашиванию, представлено бесструктурными зонами синего и черного цвета, единичными глобулами

Гистология

Пигментная эпителиоидная меланоцитома – гиперпигментированная опухоль, нередко глубоко прорастающая в кожу и подкожную клетчатку. Часто между опухолью и эпидермисом нет прослойки непораженного сосочкового слоя дермы. Характерной особенностью является утолщенный эпидермис. Опухоль может быть полностью внутридермальной или иметь пограничный компонент из гнезд, напоминающих невус Рида, либо из отдельных отростчатых меланоцитов (рис. 249 А–Г).

Меланоцитома образована гетерогенной популяцией клеток. Основу опухоли составляют крупные эпителиоидные меланоциты округлой, полигональной или вытянутой формы с выраженным полиморфизмом ядер, в том числе многоядерные, а также напоминающие клетки Березовского–Штернберга. Ядра таких меланоцитов преимущественно округлой или овальной формы, с мелкодисперсным нежным хроматином и крупными ядрышками. Вторая клеточная популяция – пигментированные отростчатые меланоциты с везикулярными ядрами и заметными ядрышками. В цитоплазме опухолевых клеток содержится меланин либо в виде очень мелких светло-коричневых гранул, либо в виде крупных темных глыбок, которые скрывают характеристики ядер и затрудняют отличие меланоцитов от макрофагов. Также выявляются фокусы с меньшей степенью меланизации и умеренно выраженной цитологической атипией.

Эпителиоидные и полигональные меланоциты формируют солидные, иногда узловые скопления. Веретеновидные отростчатые клетки часто собраны в пучки и в основном располагаются в периферических отделах опухоли. Характерны также скопления меланофагов.

Митотическая активность клеток опухоли низкая, воспалительная реакция не выражена, признаки лимфоваскулярной инвазии и изъязвления не наблюдаются. Регресс нехарактерен. Важным диагностическим признаком является утрата нормальной архитектоники дермы в зоне солидного роста опухоли. Клетки образования обычно прорастают в адвентициальную соединительную ткань придатков кожи. Пигментированные веретеновидные клетки, кроме того, имеют тенденцию к росту вокруг сосудов и нервов.

Как уже говорилось выше, пигментная эпителиоидная меланоцитома может быть компонентом комбинированного невуса (рис. 250 А, Б).

Злокачественный потенциал опухоли не представляется возможным достоверно определить на светооптическом уровне. В качестве основных гистологических параметров принято оценивать выраженность цитологической атипии, митотический индекс и симметричность образования, наличие изъязвления, регресса и признаков лимфоваскулярной инвазии.

Дополнительные исследования

Наиболее часто выявляемые молекулярно-генетические аномалии в пигментной эпителиоидной меланоцитоме представлены 1) слиянием генов с участием гена *PRKCA* (собственно меланоцитома; pure type) и 2) инактивирующей мутацией *PRKAR1A* с предшествующими мутациями гена *BRAF* или *NRAS* (комбинированная меланоцитома).

Для дифференциальной диагностики гиперпигментированных опухолевых меланоцитов и меланофагов целесообразно использовать иммуногистохимические маркеры меланоцитарной дифференцировки с хромогенами красного цвета. Альтернативой может служить отбеливание гистологических препаратов. Тем не менее следует учитывать, что после перманганат-оксалатной методики может происходить полная утрата реактивности клеток с маркерами Melan A/MART-I и HMB45. Экспрессия антигена S100 после отбеливания сохраняется примерно в 65% меланоцитарных новообразований, но является менее специфичной.

Дифференциальный диагноз

Основной дифференциальный диагноз проводят с клеточным голубым невусом и регрессирующей меланомой с выраженным накоплением меланофагов.

В клеточных голубых невусах с типичной конфигурацией в виде песочных часов меланоциты имеют мономорфные ядра овальной или округлой формы, с равномерно распределенным мелкодисперсным хроматином, со светлой беспигментной цитоплазмой и ее четкими контурами; часто выявляется мелкоузловой, разрозненный характер роста. Определяются также структуры обычного голубого невуса и скопления меланофагов в строме. Активный синтез пигмента отмечается фокально, преимущественно в гипоцеллюлярных зонах со строением обычного голубого невуса.

При регрессе меланомы в вертикальной фазе роста в типичных случаях наблюдаются отек стромы с участками фиброплазии, лимфоцитарные инфильтраты, венулы с утолщенными стенками, расположенные перпендикулярно поверхности кожи. На этом фоне преобладают скопления меланофагов с грубым комковатым меланином, неравномерно распределенным в цитоплазме. Ядра меланофагов без цитологической атипии, часто имеют почковидную форму.

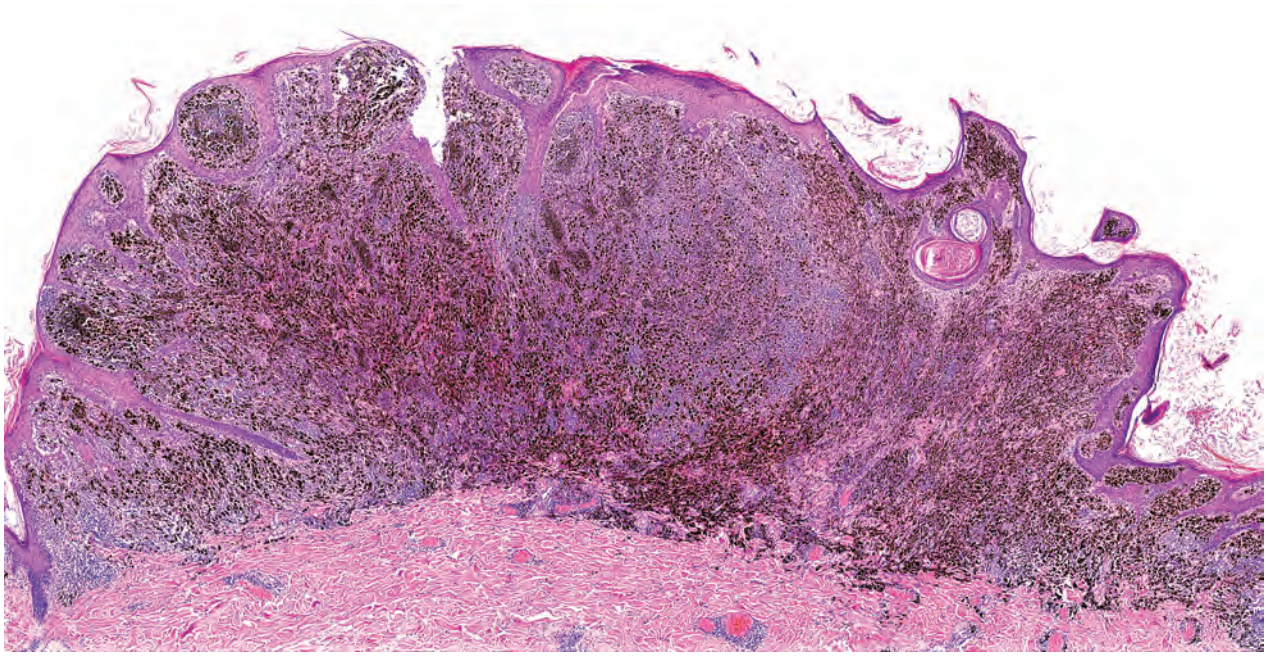


Рис. 249 А. Пигментная эпителиоидная меланоцитома. Преимущественно экзофитная опухоль с выраженным накоплением пигмента

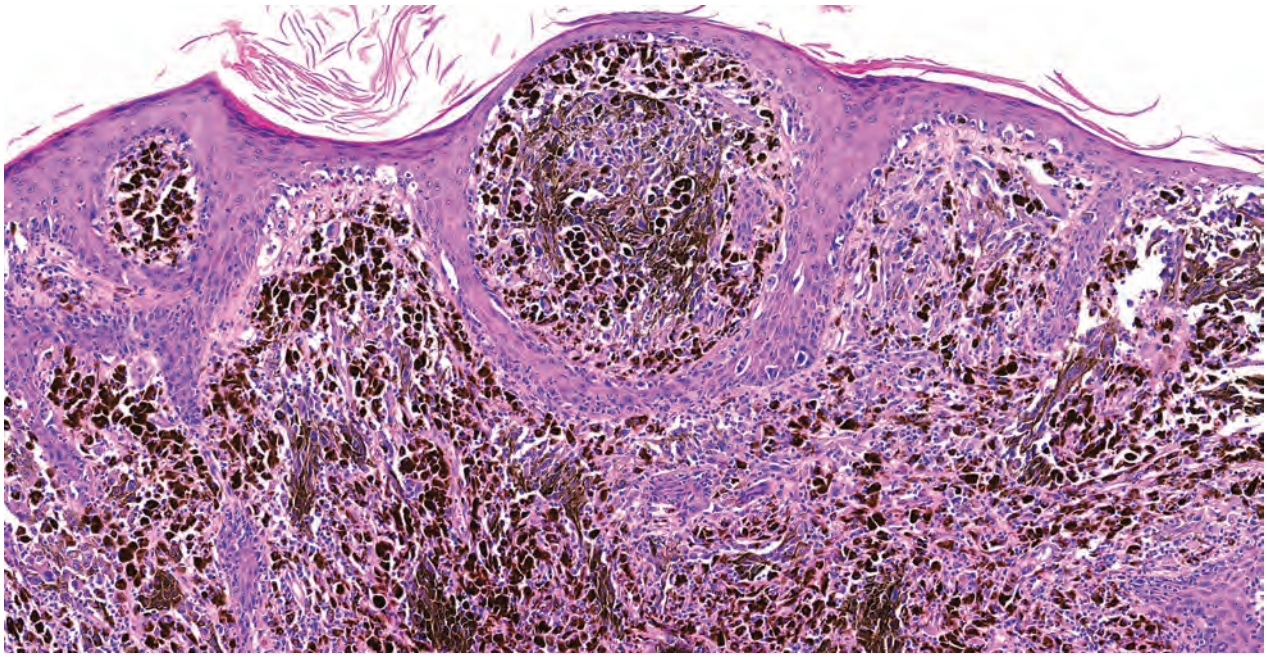


Рис. 249 Б. Опухоль внутридермальная, с фокальным эпидермотропизмом и признаками поглощения эпидермиса. В эпидермисе пролиферация одиночных отростчатых меланоцитов. В дерме популяция клеток гетерогенная

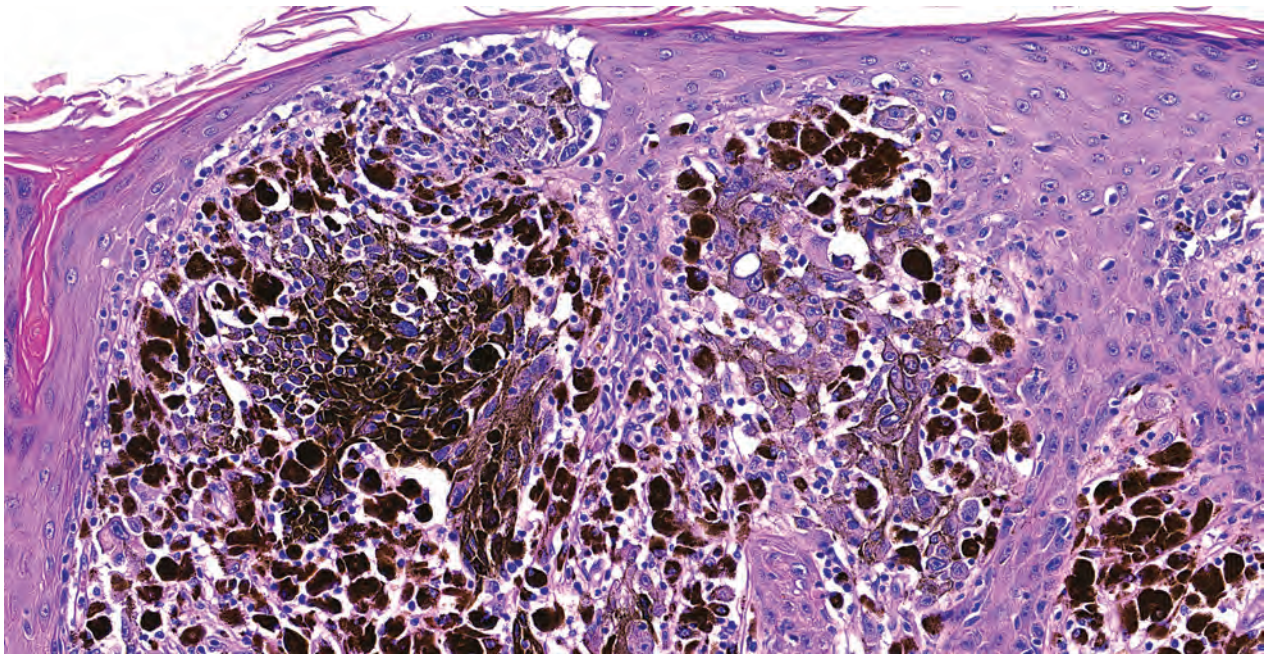


Рис. 249 В. Отмечаются характерная гиперплазия эпидермиса и феномен поглощения эпидермиса

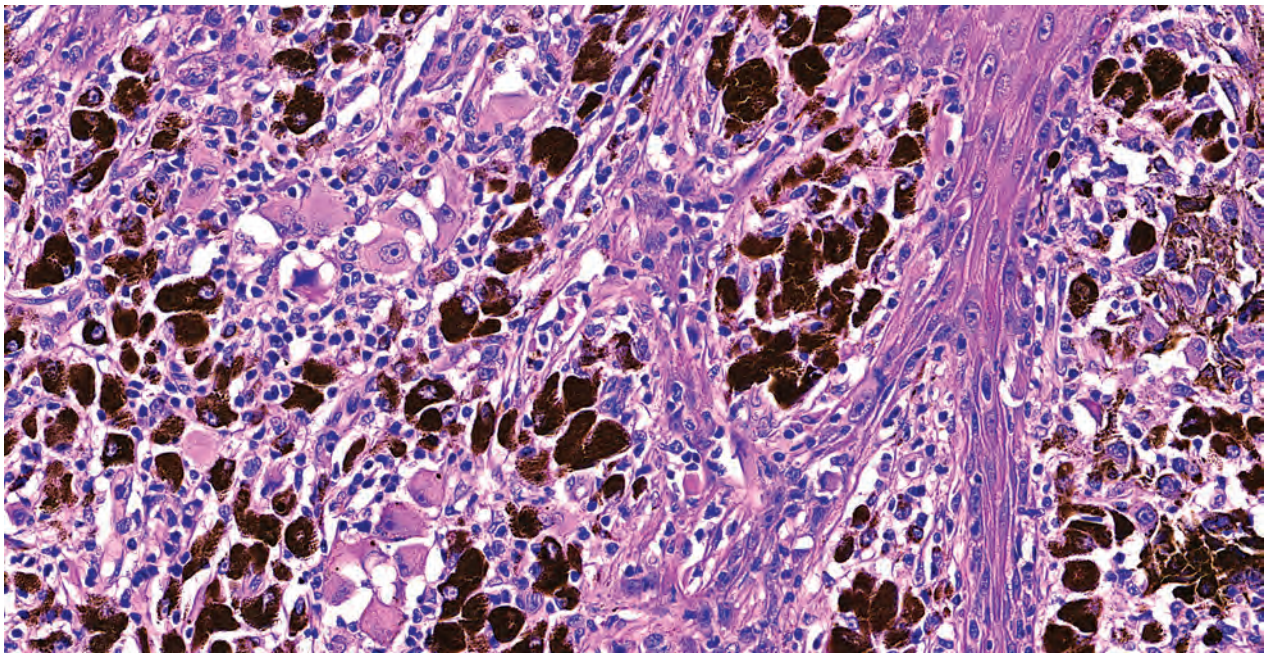


Рис. 249 Г. Популяция клеток гетерогенная. Определяются крупные эпителиоидные меланоциты округлой и полигональной формы, в том числе многоядерные. Единичные отростчатые пигментированные меланоциты с трудом выявляются среди большого числа меланофагов

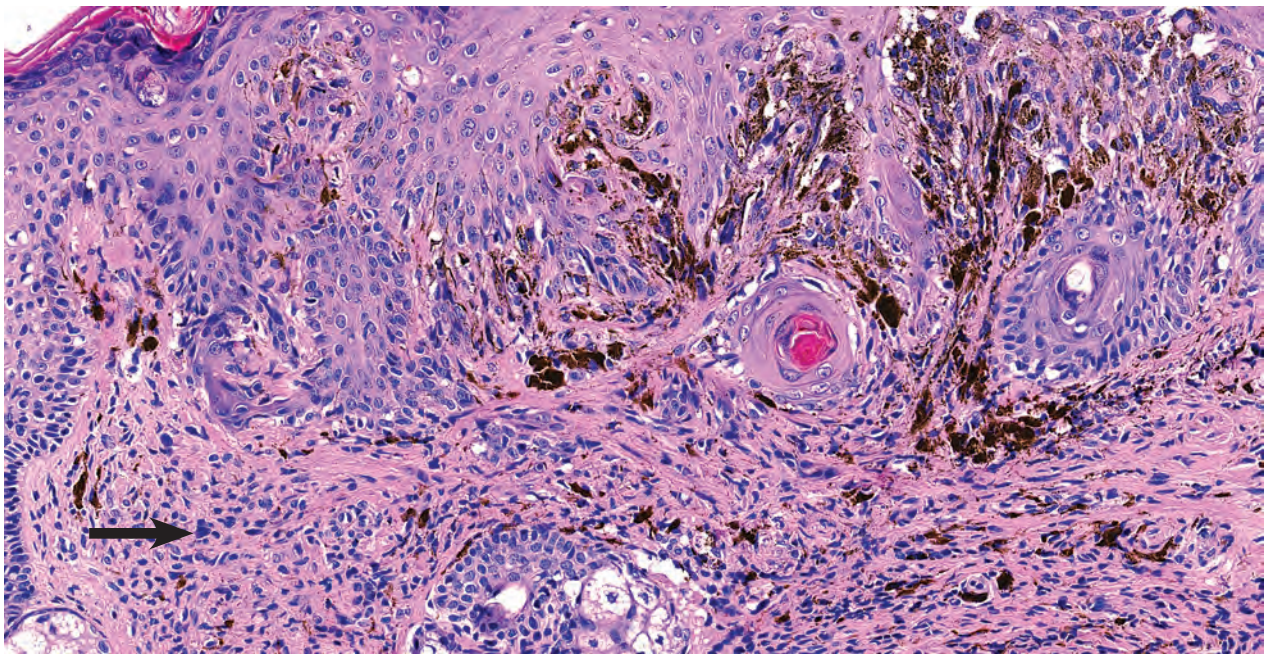


Рис. 250 А. Комбинированная пигментная меланоцитома: сочетание с обычным внутридермальным меланоцитарным невусом (*стрелка*)

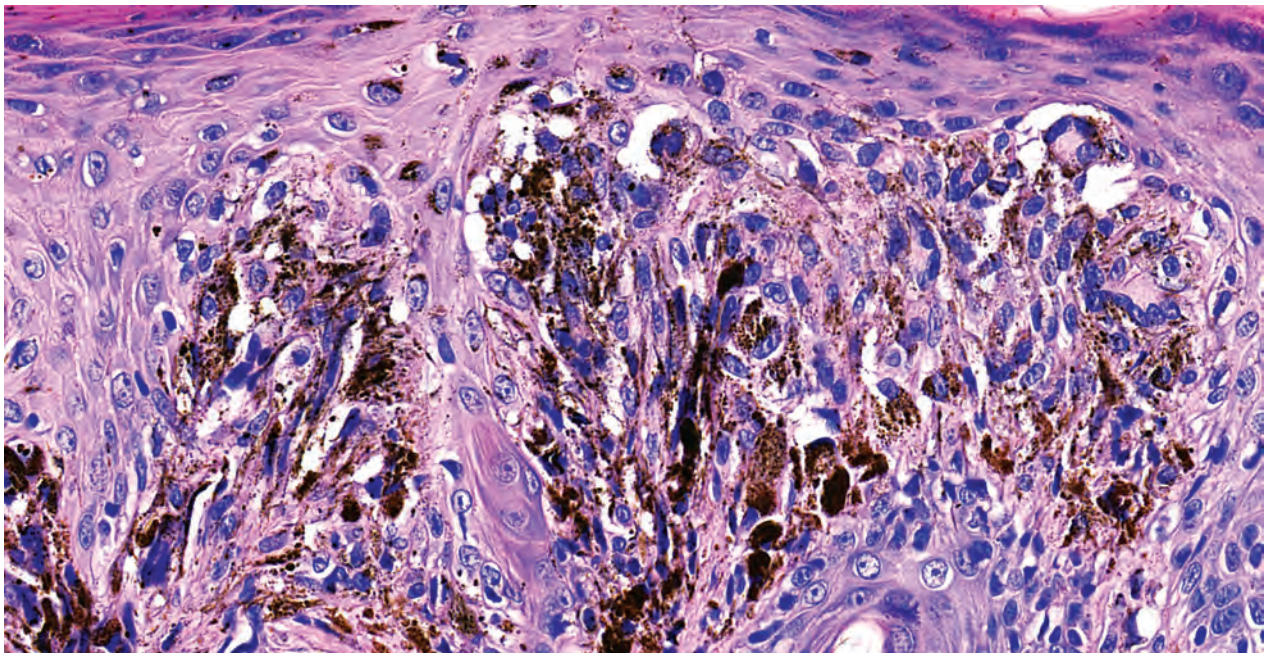


Рис. 250 Б. Характерные признаки пигментной эпителиоидной меланоцитмы: гетерогенная популяция клеток с выраженным накоплением пигмента; феномен поглощения эпидермиса

4.10. КОМБИНИРОВАННЫЙ НЕВУС

Клиника

Комбинированные невусы преимущественно возникают у детей и лиц молодого возраста, несколько чаще у женщин. Излюбленная локализация – кожа лица, спины, проксимальных участков конечностей. Клинически образование асимметричное, представлено папулой, бляшкой или небольшим узлом, неравномерно окрашено в два и более цвета (рис. 251–252). Компонент голубого невуса часто располагается на более светлом общем фоне, кожный рисунок и его поверхность могут быть сглажены. В анамнезе отмечаются быстрый рост всего образования или недавние изменения длительно существовавшего невуса (нередко врожденного). Интересно, что комбинированные невусы являются самым частым типом невусов конъюнктивы глаза и имитируют меланому этой локализации.

Дерматоскопия

Дерматоскопическая картина проявляется одновременным сочетанием нескольких моделей строения меланоцитарных невусов. Наиболее часто встречаются ретикулярная или глобулярная модель строения обычного приобретенного/врожденного невуса и гомогенная голубая пигментация. Дерматоскопические структуры могут накладываться друг на друга и быть трудно определяемыми. Очевидная цветовая и структурная асимметрия имеет меньшее диагностическое значение, однако делает комбинированный невус похожим на меланому кожи.

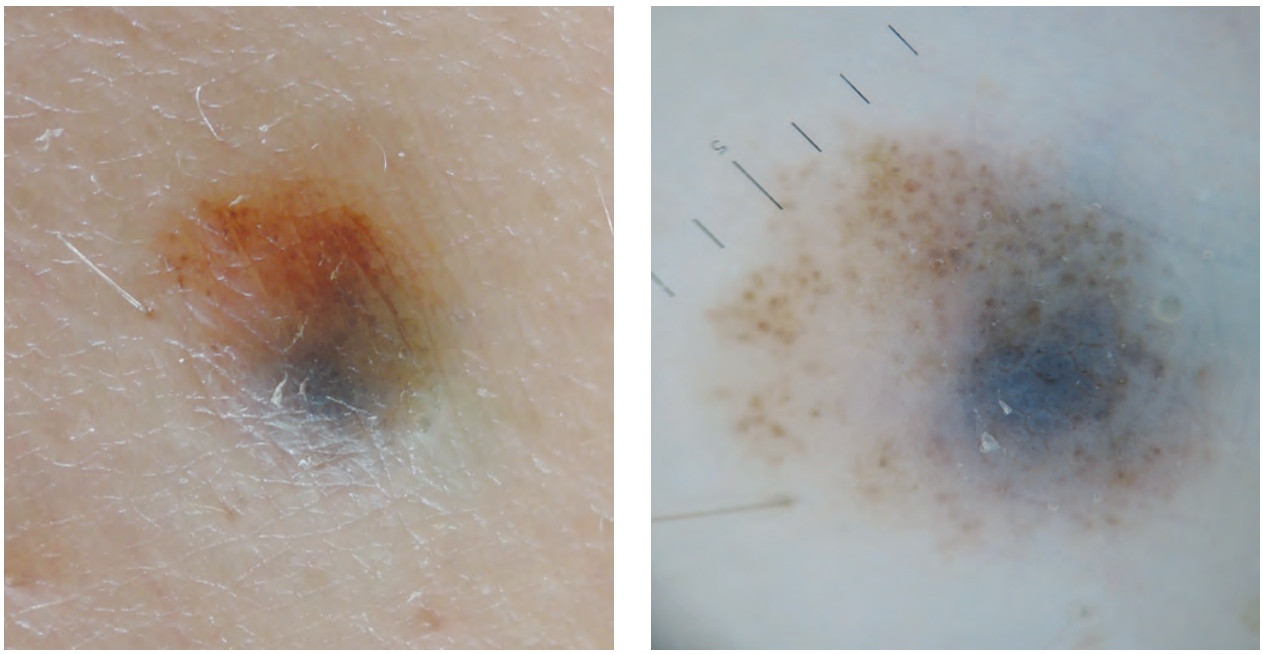


Рис. 251 А, Б. Комбинированный невус, представленный малым врожденным невусом с глобулярной моделью строения и гипертрихозом и голубым невусом с гомогенной голубой пигментацией. Образование асимметрично по строению и окрашиванию

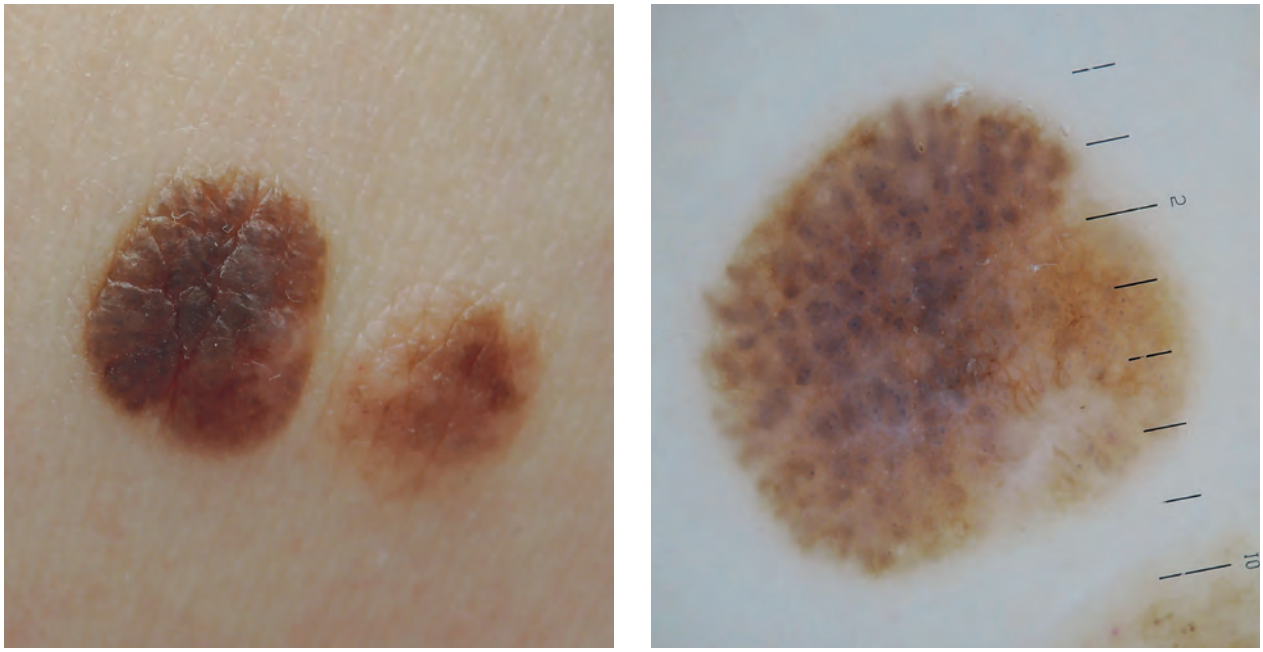


Рис. 252 А, Б. Комбинированный невус, представленный малым врожденным невусом с ретикулярной моделью строения и перифолликулярной гипопигментацией и невусом Спитц с глобулярной моделью строения и множественными структурами регресса

Гистология

В комбинированных невусах одновременно присутствуют две, а иногда и три популяции цитологически отличающихся друг от друга меланоцитов. Компоненты невуса обычно сохраняют присущую им архитектонику и располагаются либо рядом, либо один над другим. В редких случаях клетки различных типов невусов перемешаны между собой, что объясняет трудности проведения дифференциальной диагностики с меланомой, возникшей на фоне невуса. Наиболее часто встречается сочетание обычного приобретенного либо врожденного невуса с голубым или глубоко проникающим невусом (рис. 253–258).

Спектр редко встречающихся сочетаний:

- обычный (врожденный) невус/меланоцитома (см. рис. 250 А);
- обычный (врожденный) невус/невус Спитц;
- смешанный лентигинозный невус/десмопластический невус Спитц;
- обычный (врожденный) невус/инвертированный невус типа А (клональный невус);
- обычный невус (врожденный)/*BAP1*-инактивированный невус (рис. 259 А, Б);
- невус Спитц/голубой невус (BLITZ);
- невус Спитц/невус Рида;
- диспластический невус/инвертированный невус типа А.

Дополнительные исследования

Молекулярно-генетические методы исследования, в частности метод сравнительной геномной гибридизации, не позволили выявить какой-либо особый генетический профиль комбинированных невусов. Иммуногистохимический профиль обычный для каждого из компонентов невуса.

Дифференциальный диагноз

Основной дифференциальный диагноз проводят с меланомой кожи (табл. 5). Особенно трудны для диагностики невусы, в которых одним из компонентов является глубоко проникающий невус или невус Спитц. В литературе описаны единичные случаи возникновения злокачественной меланомы кожи на фоне комбинированного невуса, преимущественно редкого плексиформного типа меланомы, напоминающей глубоко проникающий невус.

Таблица 5

Дифференциальная диагностика комбинированного невуса и меланомы, возникшей на фоне меланоцитарного невуса

Диагностический критерий	Комбинированный невус с атипичными чертами	Меланома на фоне невуса
Возраст пациентов	Дети и лица молодого возраста	Преимущественно люди среднего и пожилого возраста
Эпидермальный компонент	Отсутствует; лентигинозный или гнездный. Педжетоидный рост нехарактерен	Пролиферация атипичных меланоцитов в эпидермисе с педжетоидным ростом
Симметрия	Каждый из компонентов симметричен	Отсутствие симметрии или нечеткие границы атипичного компонента
Характер роста	Каждый из компонентов сохраняет характер роста (гнездный, плексиформный, диффузный)	Узловой экспансивный рост или глубокий инфильтративный рост. Солидный рост в виде пластов клеток
Цитологическая атипия	В каждом из компонентов клетки мономорфные. Атипия фокальная. При наличии крупных ядрышек они часто базофильные, округлой формы	Часто выраженная атипия значительного числа клеток. Крупные эозинофильные ядрышки неправильной формы
Строма	Может быть склероз с яркими эозинофильными волокнами коллагена. Редко встречается десмоплазия	Фиброз с меланофагами и другими признаками регресса. Возможна десмопластическая реакция стромы

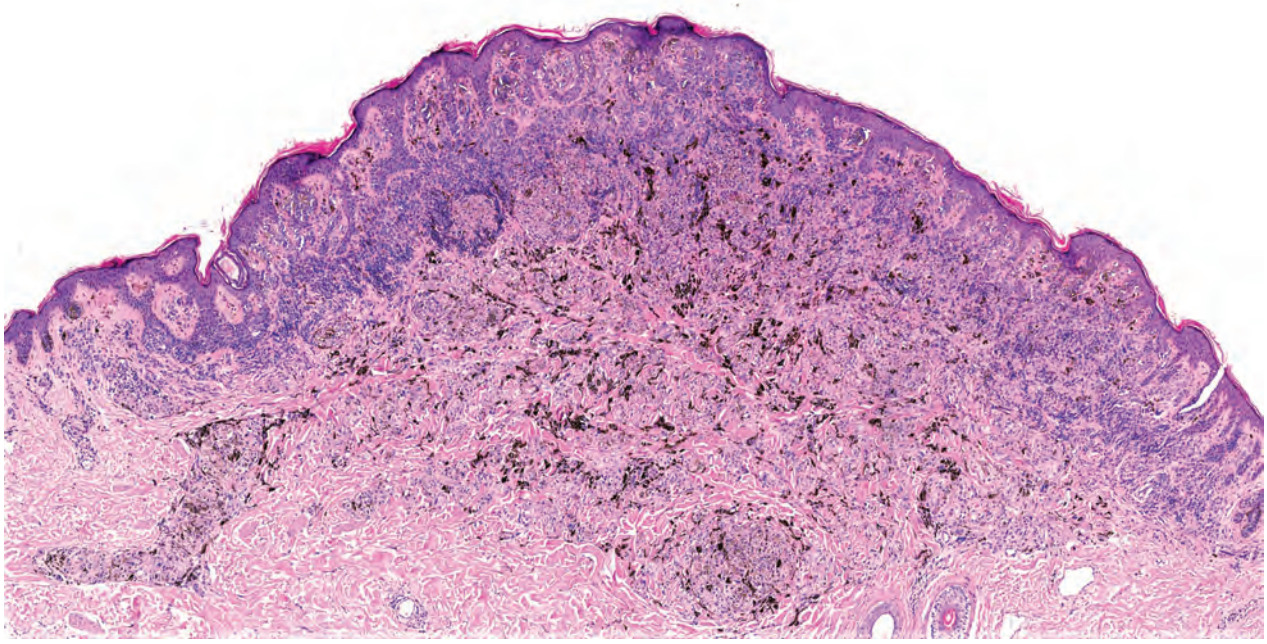


Рис. 253 А. Комбинированный меланоцитарный невус. Клиновидный силуэт внутридермального роста обусловлен преобладающим компонентом – глубоко проникающим невусом

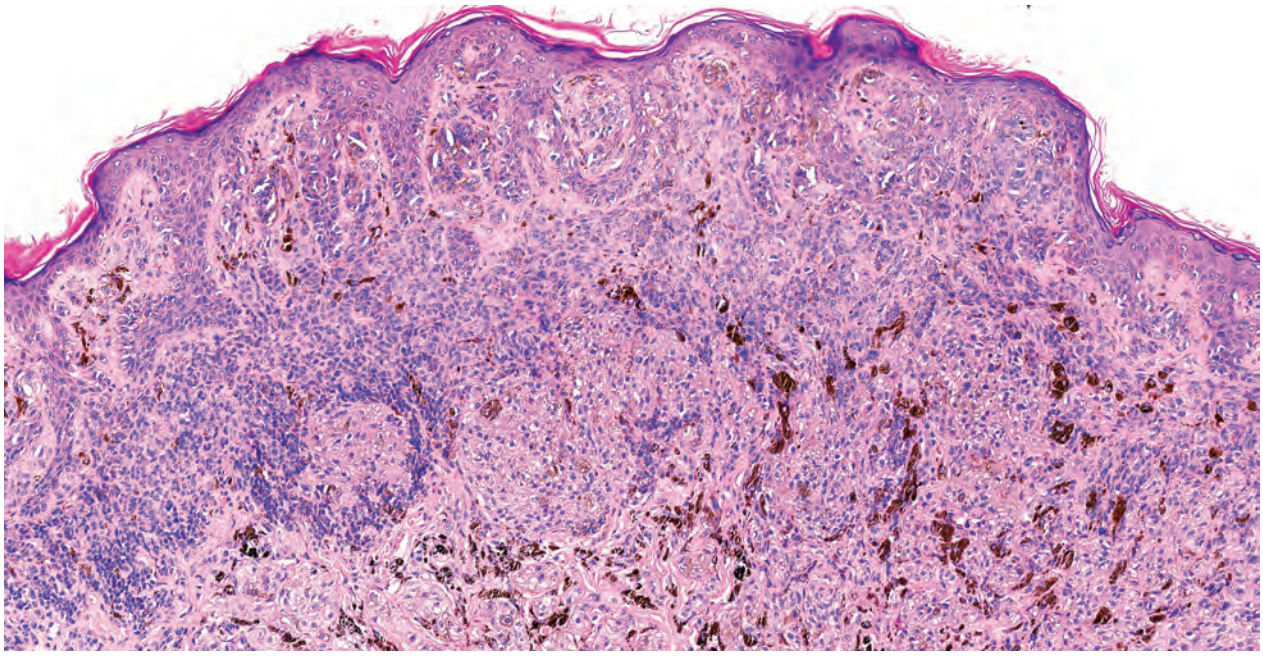


Рис. 253 Б. Комбинированный меланоцитарный невус. В верхних отделах дермы выявляются банальные невусные клетки типа А и В обычных/врожденных невусов, плавно переходящие и частично перемешанные с глубже расположенными пигментированными эпителиоидными меланоцитами и меланофагами глубоко проникающего невуса

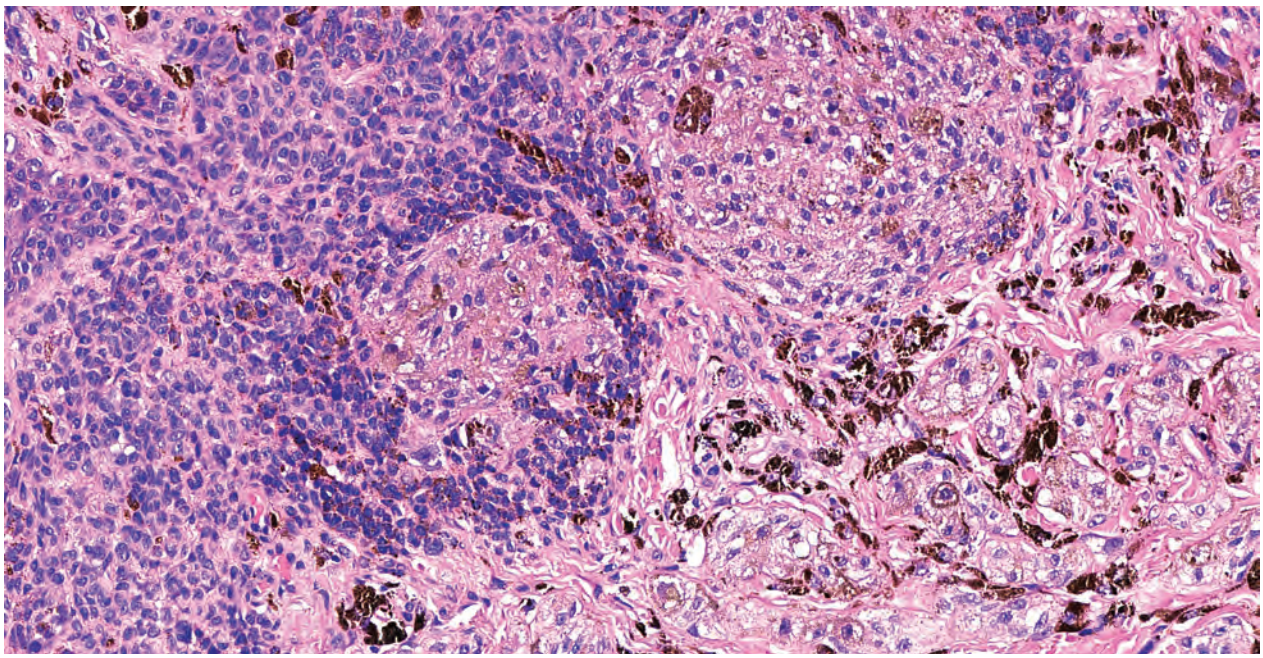


Рис. 253 В. Комбинированный меланоцитарный невус. Хорошо заметна разница между двумя популяциями клеток

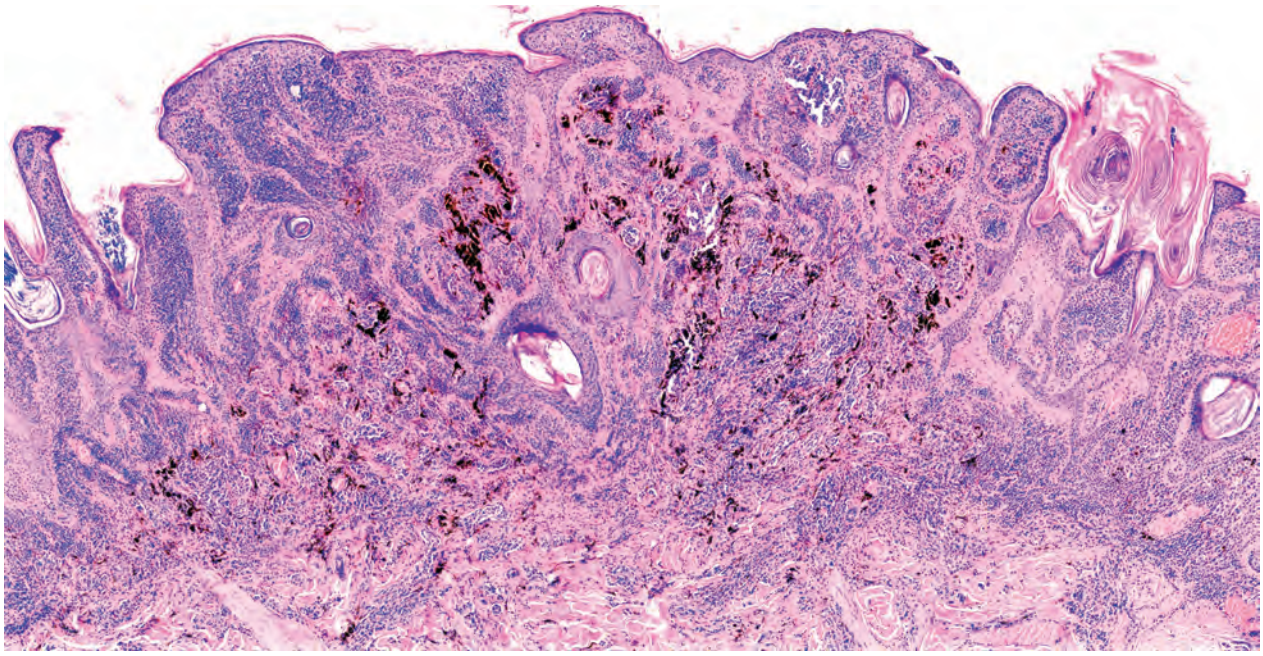


Рис. 254 А. Комбинированный меланоцитарный невус. Сочетание малого врожденного папилломатозного внутридермального невуса и глубоко проникающего невуса

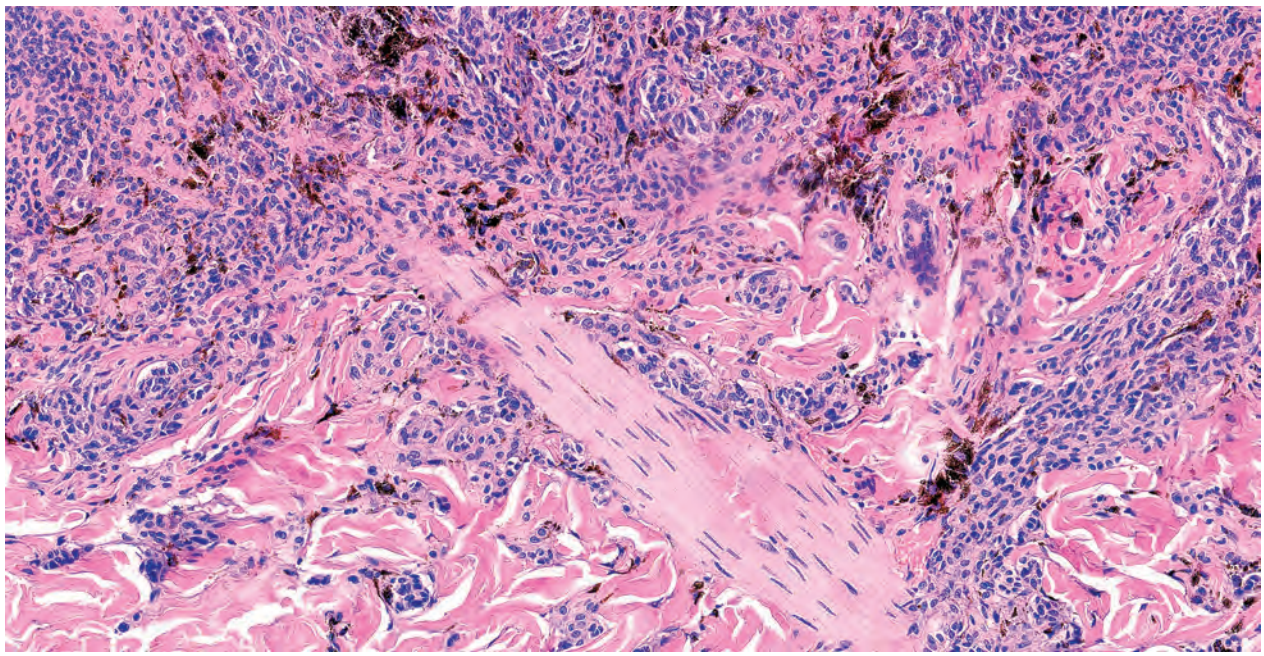


Рис. 254 Б. Комбинированный меланоцитарный невус. Прорастание клеток глубоко проникающего невуса в мышцу, поднимающую волос

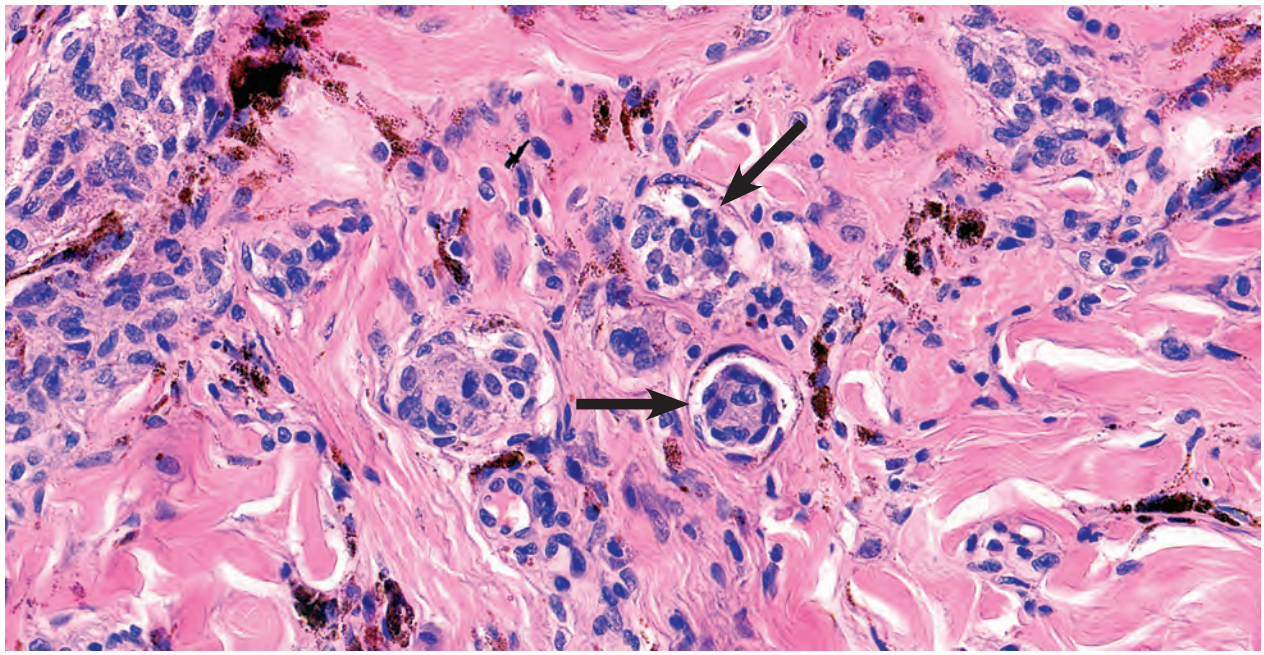


Рис. 254 В. Гнезда эпителиоидных клеток, окруженные слоем уплощенных клеток, встречаются нечасто, но являются характерным признаком глубоко проникающего невуса (*стрелки*)

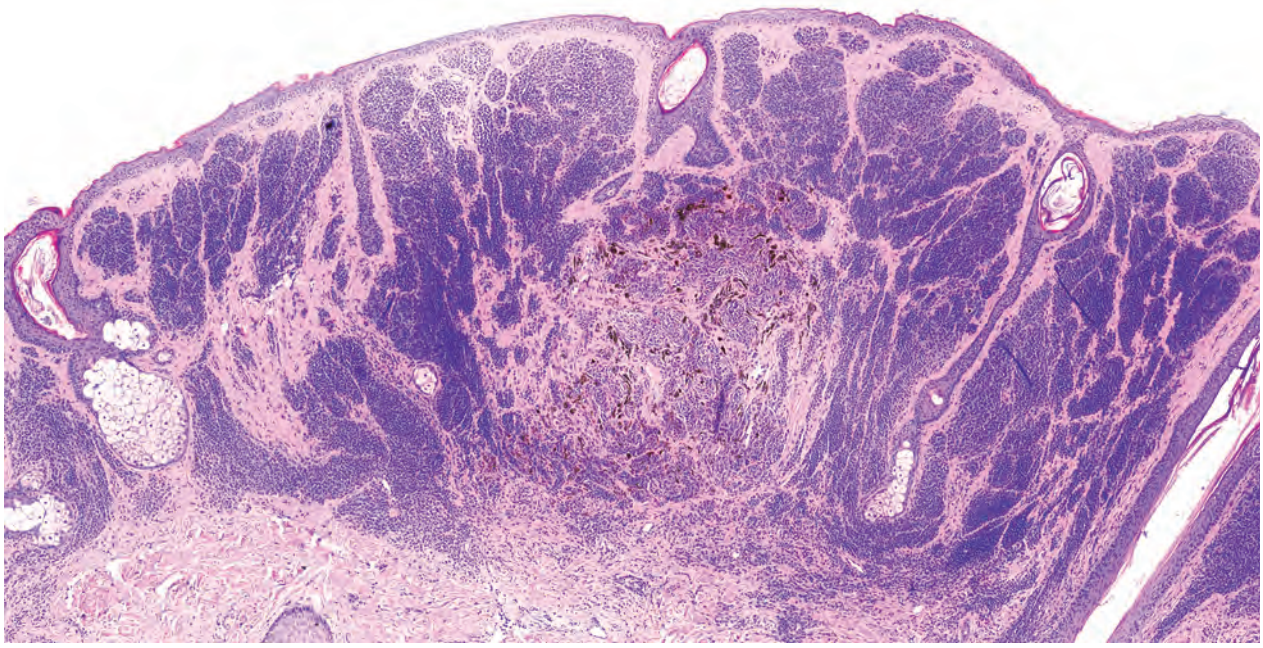


Рис. 255 А. Комбинированный меланоцитарный невус, имеющий силуэт невуса Мишера с признаками врожденного. В толще невуса довольно четко отграниченный компонент глубоко проникающего невуса

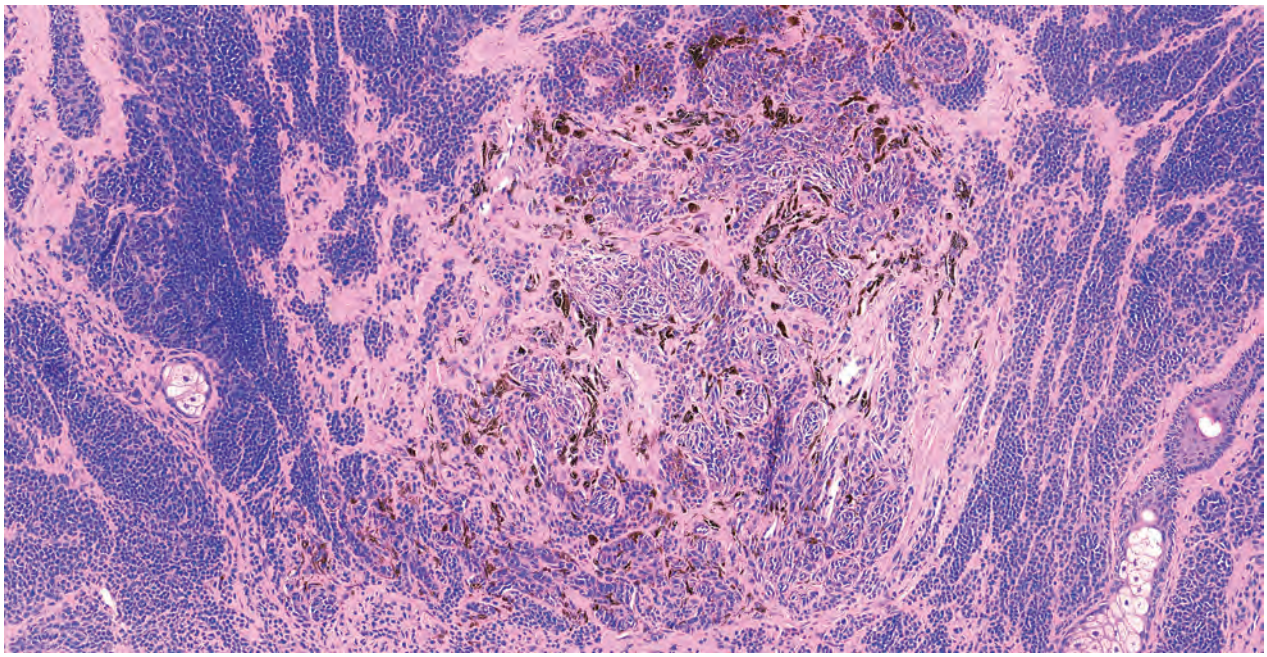


Рис. 255 Б. Характерный плексиформный рост веретеновидных клеток с распределением меланофагов в шахматном порядке

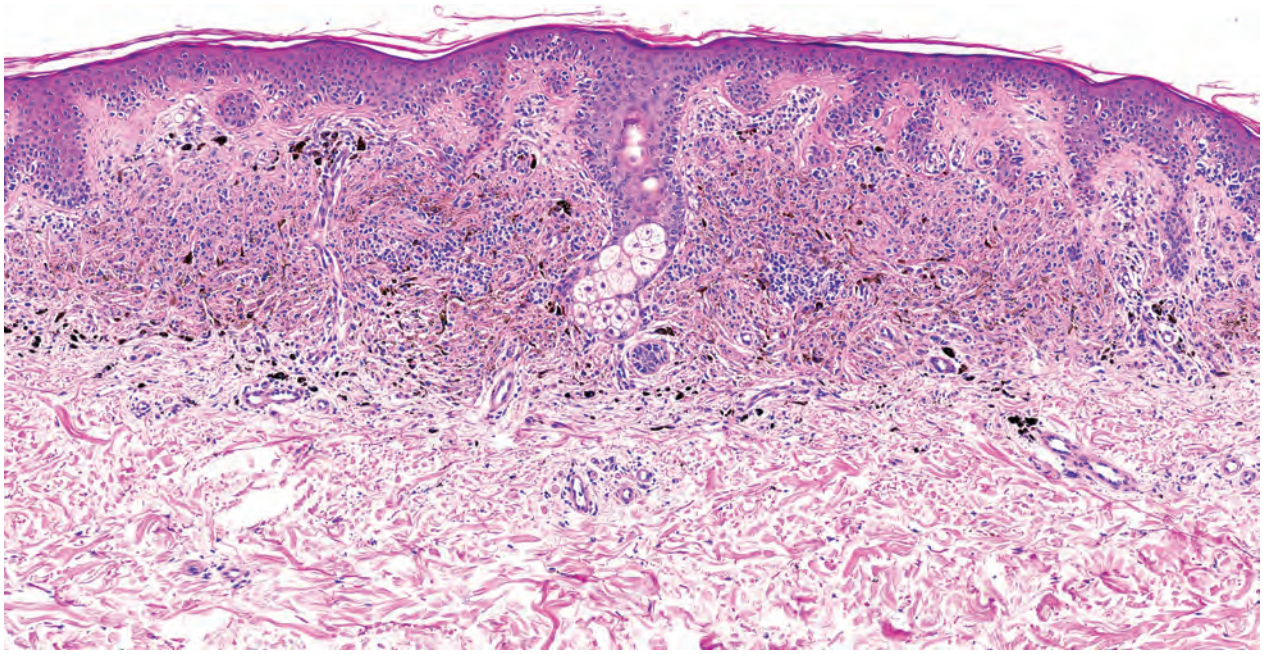


Рис. 256 А. Комбинированный меланоцитаный невус (обычный внутридермальный и голубой)

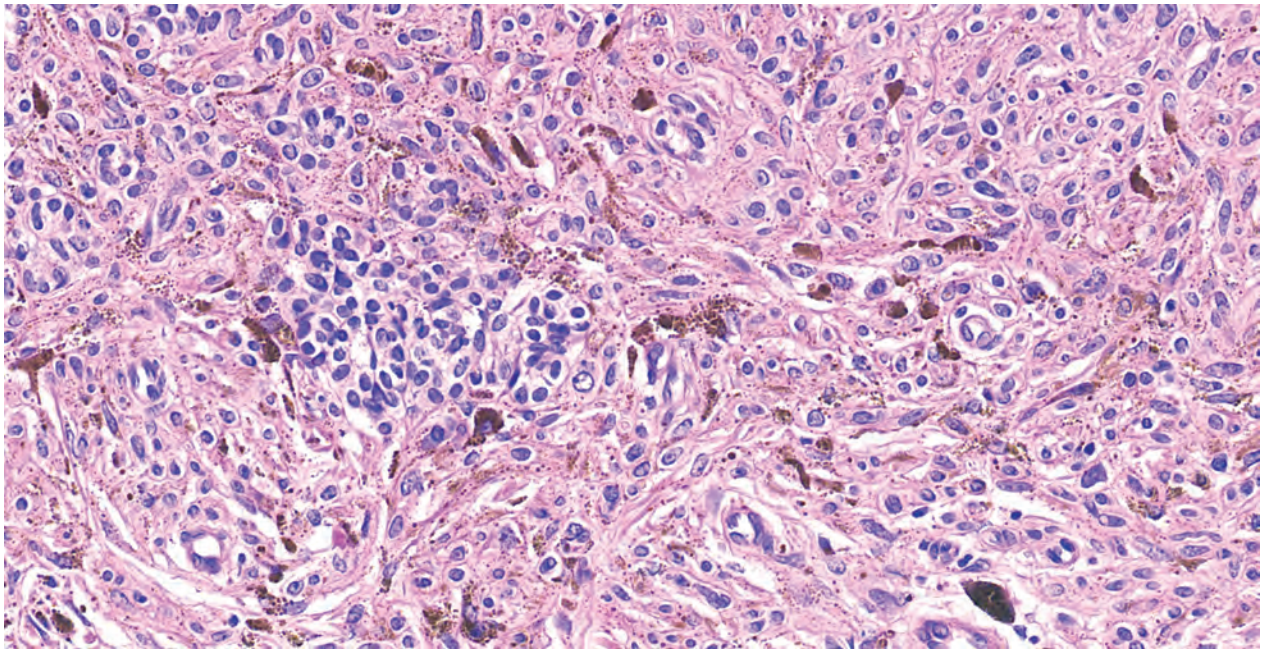


Рис. 256 Б. Гнезда невусных клеток обычного внутридермального невуса и пигментированные отростчатые меланоциты голубого невуса

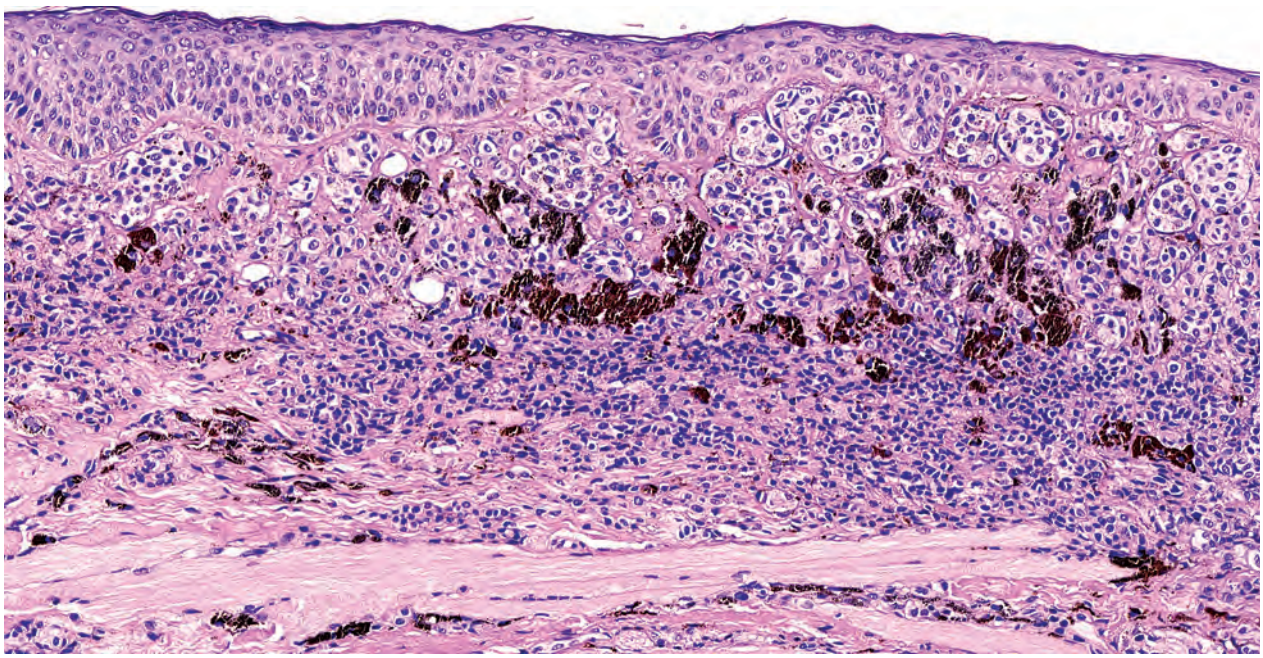


Рис. 257. Комбинированный невус века. В данном случае присутствуют значительный инвертированный компонент из эпителиоидных клеток типа А, невусные клетки типа В и структуры плексиформного веретеноклеточного невуса, прорастающего в поперечно-полосатую мышцу

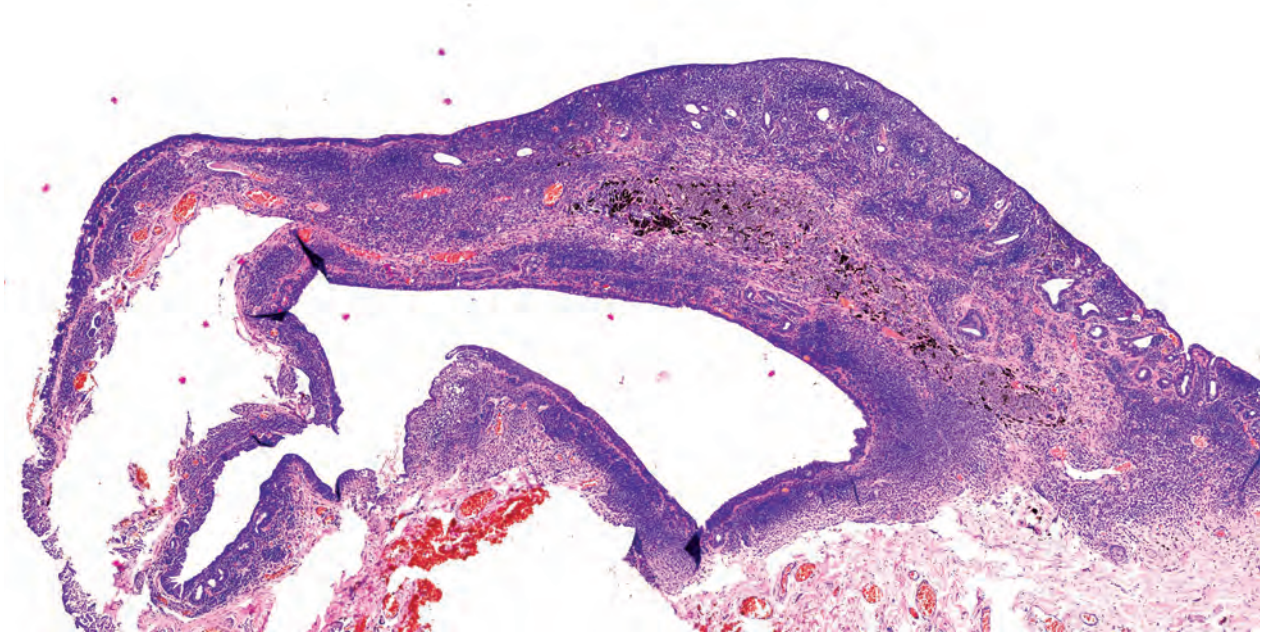


Рис. 258 А. Комбинированный невус – наиболее частый тип меланоцитарных невусов конъюнктивы. Наличие кист в пределах невуса характерно для доброкачественных меланоцитарных новообразований данной локализации

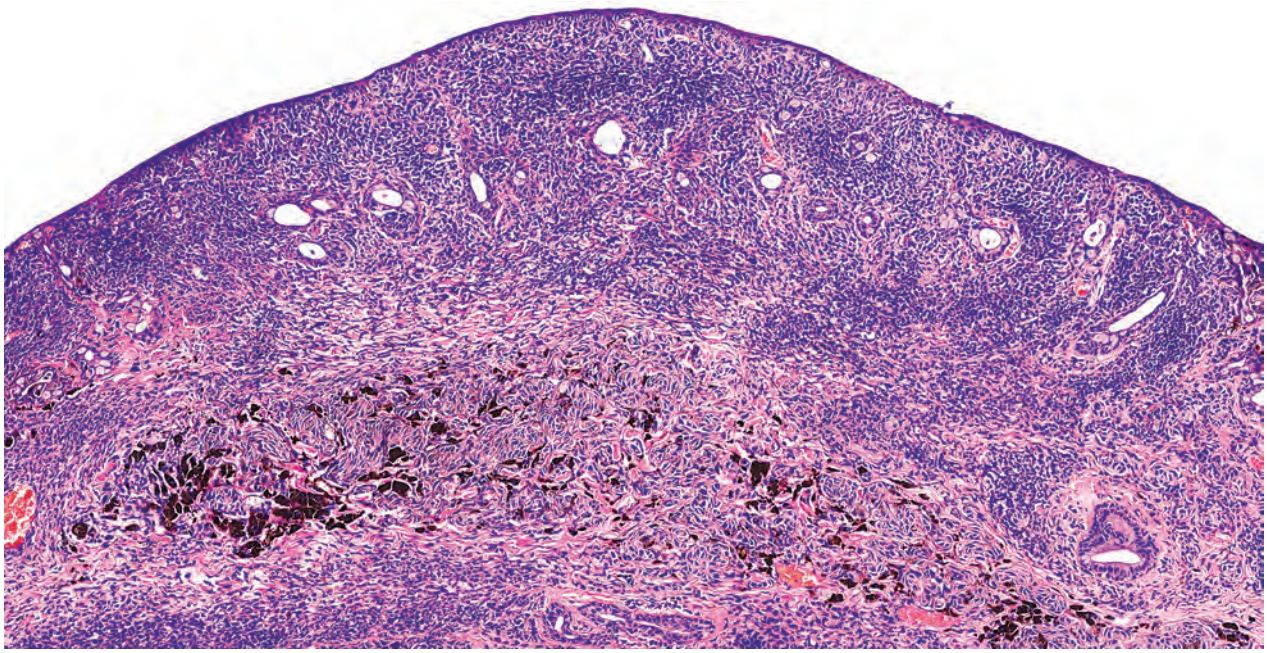


Рис. 258 Б. Обычный меланоцитарный невус сочетается с плексиформным веретеноклеточным невусом

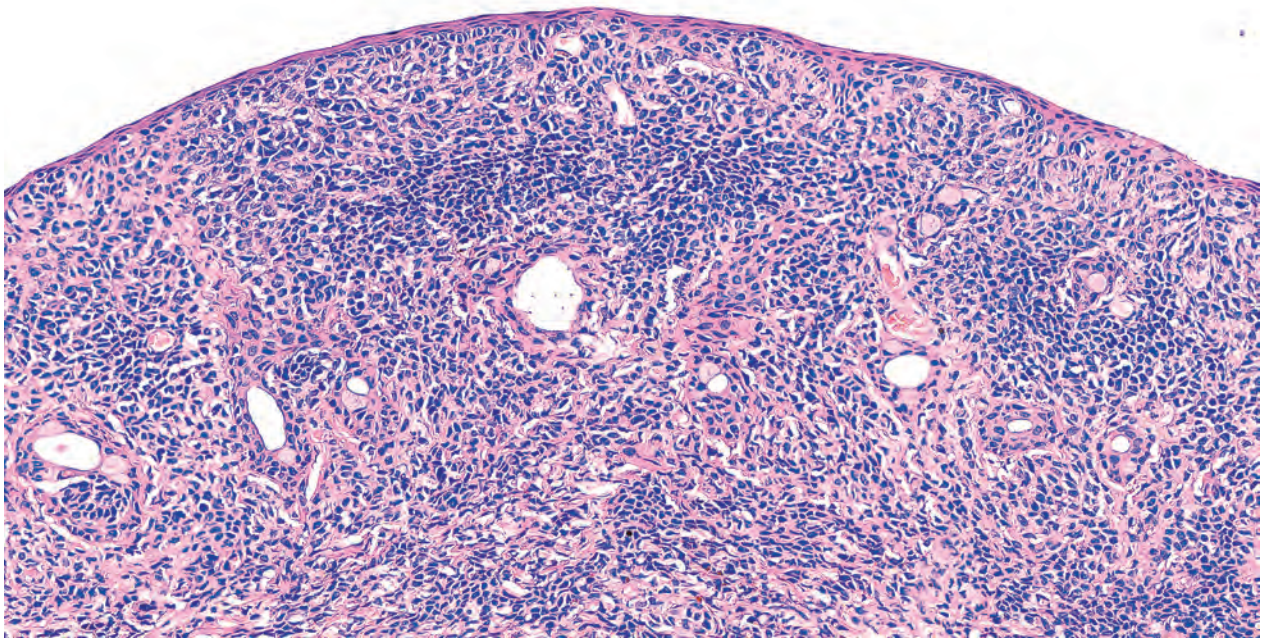


Рис. 258 В. Признаки поглощения эпидермиса характерны для невусов конъюнктивы

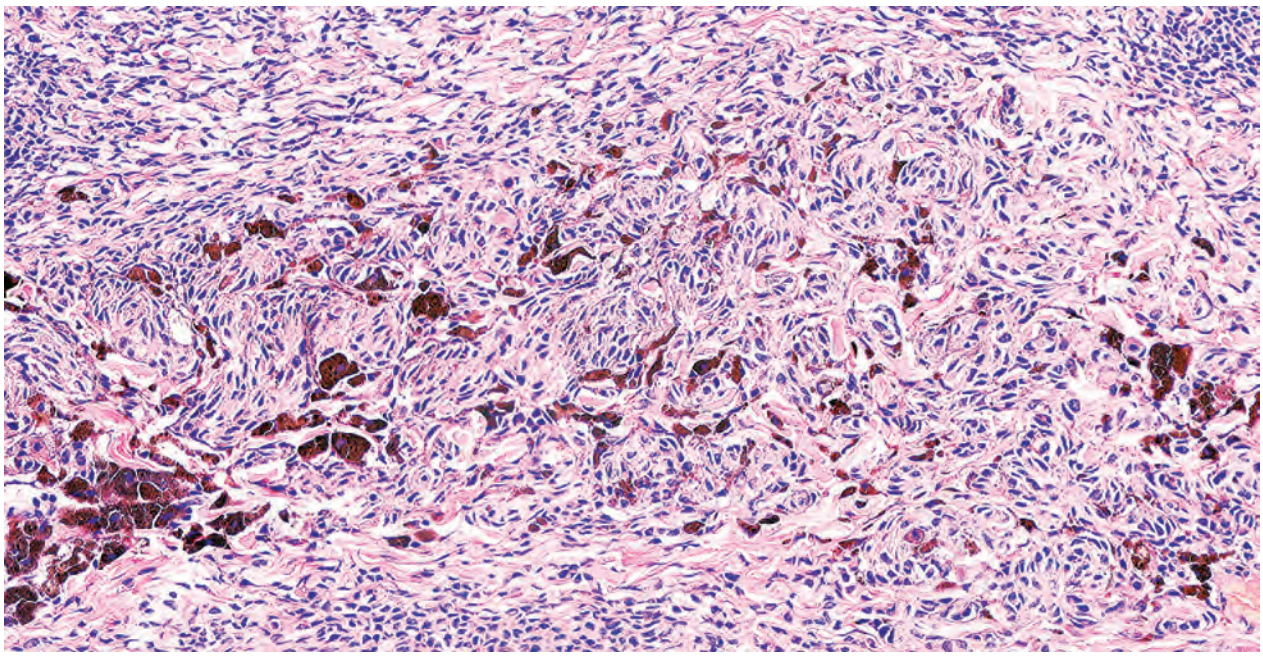


Рис. 258 Г. Классическое строение плексиформного веретеноклеточного невуса

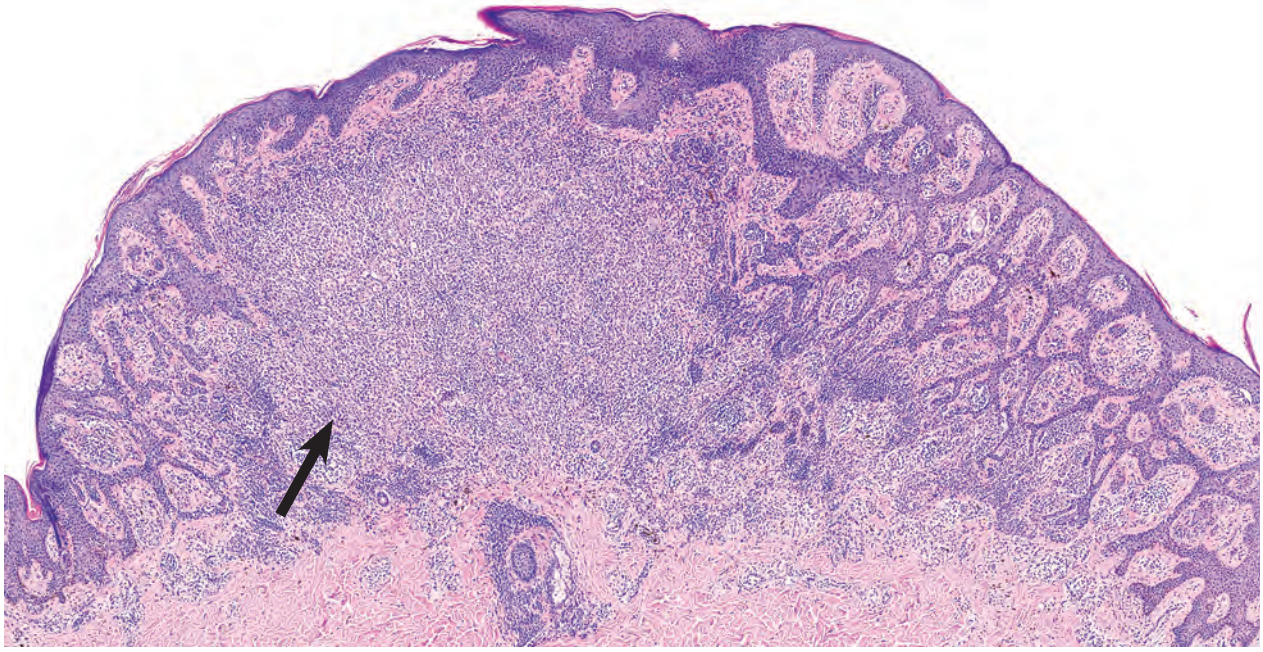


Рис. 259 А. Редкая разновидность комбинированного невуса: врожденный меланоцитарный невус и *BAP1*-инактивированный невус (стрелка)

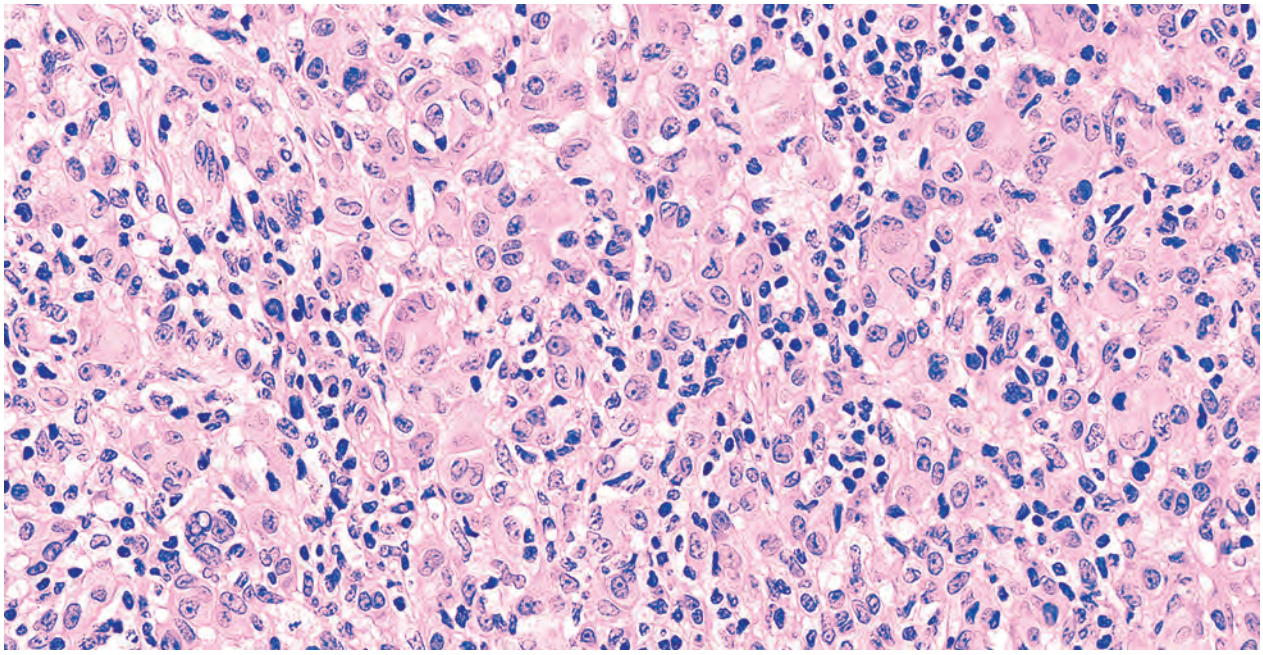


Рис. 259 Б. Характерная морфологическая картина *BAP1*-инактивированного невуса: скопления мономорфных эпителиоидных клеток вперемешку с лимфоидными инфильтратами

4.11. НЕВУС СПИТЦ

Синонимы: невус Шпиц, ювенильная меланома, веретеноклеточный и/или эпителиоидноклеточный невус.

Клиника

Особая группа меланоцитарных образований, имеющих клиническое и морфологическое сходство с меланомой кожи. Наиболее часто встречается в первые два десятилетия жизни, причем отличительными особенностями невуса Спитц являются внезапное появление и быстрый рост. В течение нескольких месяцев образование увеличивается, пока не достигнет максимального размера в 6–8 мм, затем длительно существует стабильно или подвергается спонтанной инволюции. Типичной локализацией является кожа лица, шеи и конечностей.

В зависимости от окрашивания выделяют классический беспигментный вариант невуса Спитц (рис. 260–261), при котором образование имеет розовый оттенок, и пигментированный (рис. 262–263), когда преобладают оттенки коричневого и черного цвета. Возможны случаи с неоднородным окрашиванием. Типичный морфологический элемент для этого вида невуса – уплощенная или полушаровидная папула с гладкой, лишенной волос поверхностью. Реже поверхность гиперкератотическая или бородавчатая. Консистенция образования может быть мягкоэластической или плотноватой. Акральный невус Спитц встречается редко (преимущественно у женщин молодого возраста) и составляет менее 4% всех случаев. При такой локализации невус обычно пигментированный, с неровными контурами.

В редких случаях невус Спитц может проявляться множественными, обычно сгруппированными очагами (эруптивные невусы, рис. 264). В случае, если новообразование изначально представлено узлом или превращается в узловой морфологический элемент в процессе роста, превышает в диаметре 1 см либо изъязвляется, говорят об атипичном невусе Спитц и проводят дифференциальную диагностику с меланомой (рис. 265).

Дерматоскопия

Дерматоскопическая картина невуса Спитц зависит от клинической разновидности образования. Наиболее изученным является пигментированный вариант, проявляющийся формированием радиальной лучистости по периферии всего образования (рис. 266–267). В ряде случаев удается застать начальный этап формирования радиальной лучистости, когда периферический компонент образования представлен одним или несколькими рядами глобул коричневого и черного цвета (рис. 268–269). Центральная часть образования наиболее часто представлена бесструктурной зоной черного или серо-синего цвета, реже пигментной сетью. Более редкими вариантами строения пигментированного невуса Спитц являются ретикулярная модель, проявляющаяся рисунком атипичной пигментной сети и диффузным серо-синим окрашиванием (рис. 270), и гомогенная, с преобладанием зон гиперпигментации (рис. 271). Беспигментные варианты проявляются сосудистым рисунком в виде точек или клубочков, негативной сетью и структурами по типу хризалид (рис. 272–274). Возможны сочетание указанных выше признаков, наличие неоднородного окрашивания, структурной асимметрии разной степени выраженности и имитация картины меланомы кожи (рис. 275).

Рис. 260, 261. Невус Спитц, беспигментный вариант. Образования представлены папулами небольшого размера и правильной формы, розового цвета с пигментными вкраплениями коричневого цвета

Рис. 262, 263. Невус Спитц, пигментированный вариант. Образования имеют насыщенный характер окрашивания, гладкую поверхность и резкие, зазубренные границы. Этот признак в большинстве случаев позволяет предположить правильный клинический диагноз

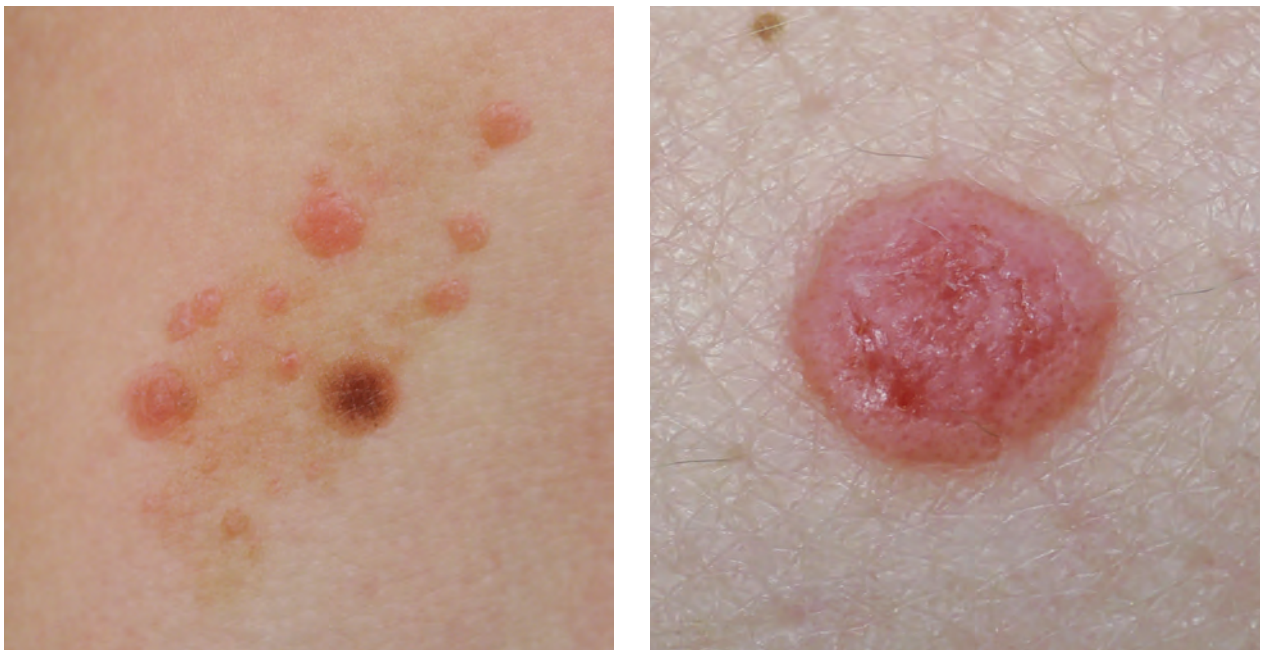


Рис. 264, 265. Беспигментный эруптивный невус Спитц в области предплечья (слева) и беспигментный вариант невуса Спитц с признаками атипии – изъязвленной поверхностью (справа)

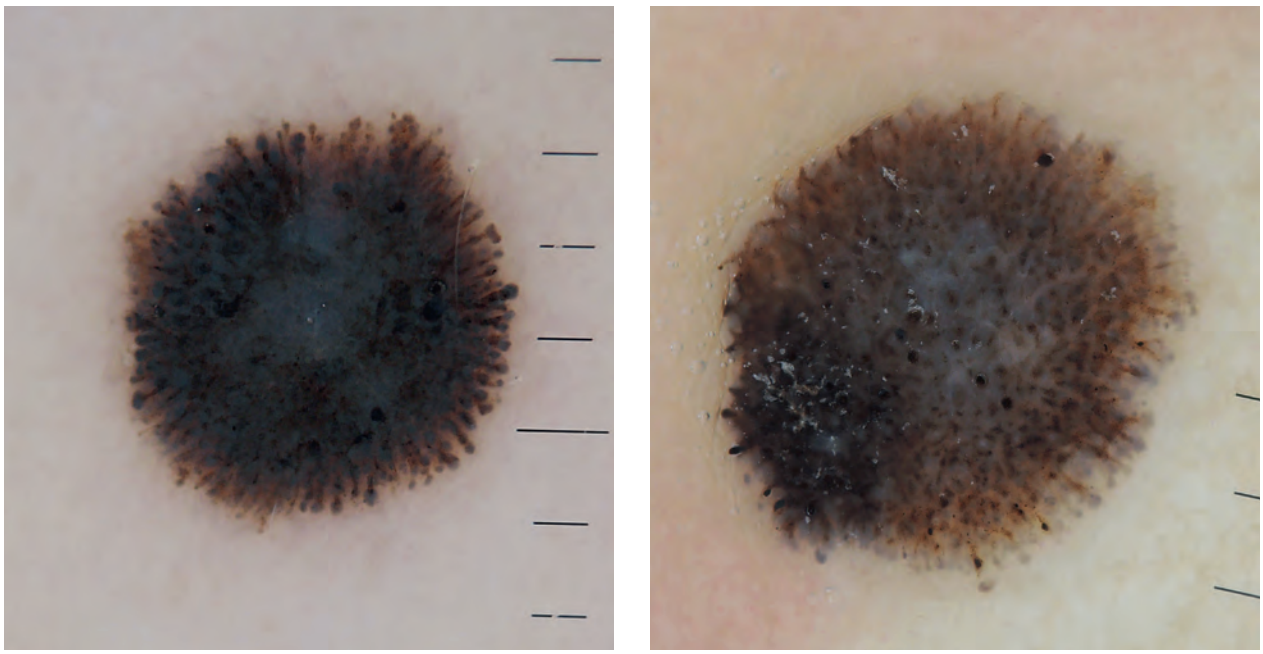


Рис. 266, 267. Дерматоскопическая картина невуса Спитц с формированием радиальной лучистости. Центральная часть образования представлена бесструктурным бело-голубым окрашиванием (слева), негативной сетью и глобулами (справа)

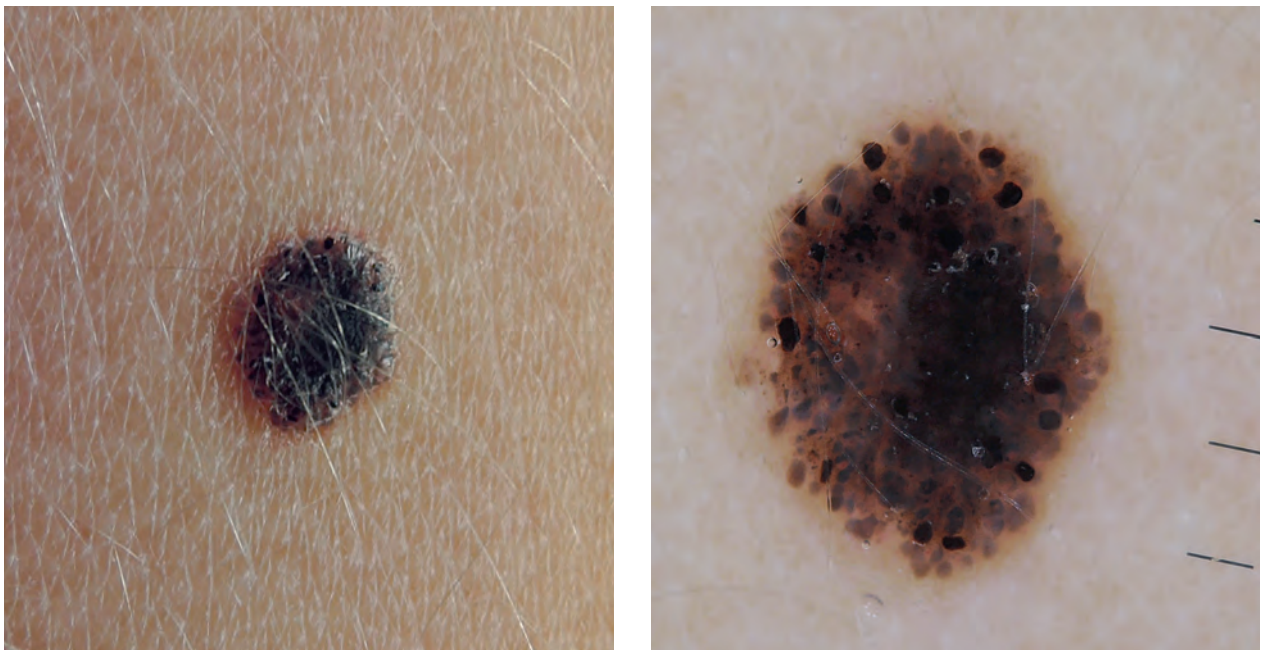


Рис. 268 А, Б. Невус Спитц, пигментированный вариант. При дерматоскопическом осмотре образование представлено глобулярной моделью строения, отмечается одновременное окрашивание глобул в коричневый и черный цвет

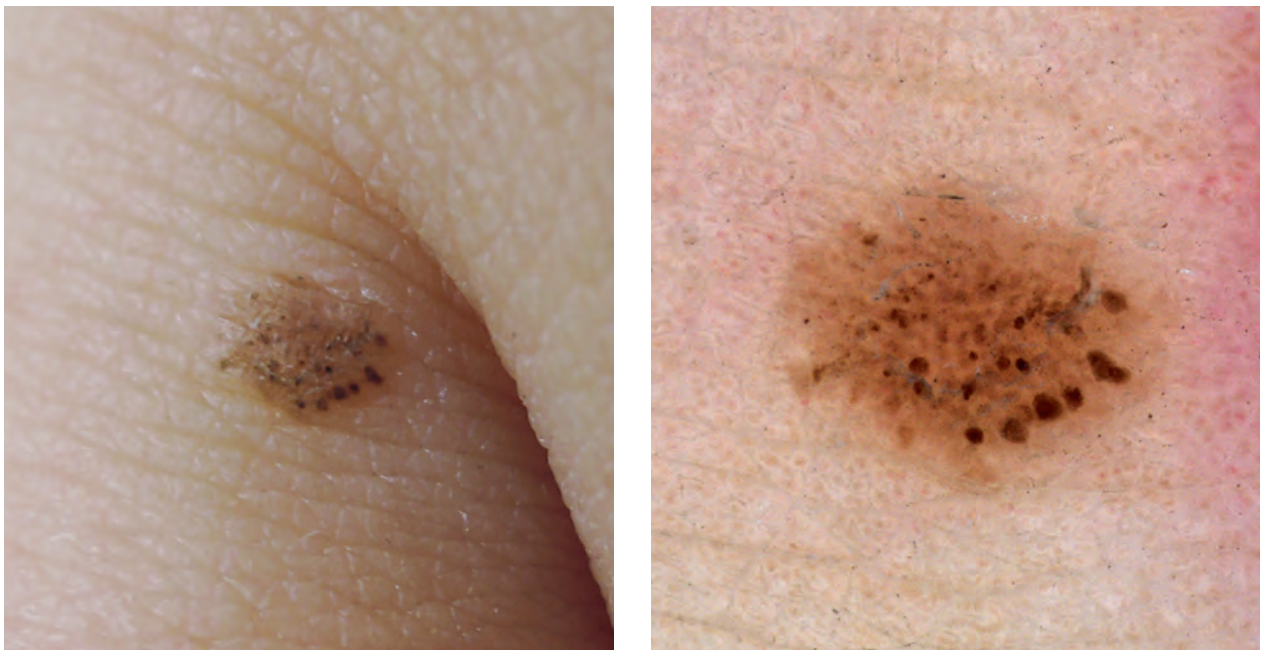


Рис. 269 А, Б. Акральный невус Спитц, пигментированный вариант. Родители ребенка отметили недавнее появление образования. Дерматоскопическая картина представлена глобулярной моделью строения с неоднородным характером окрашивания

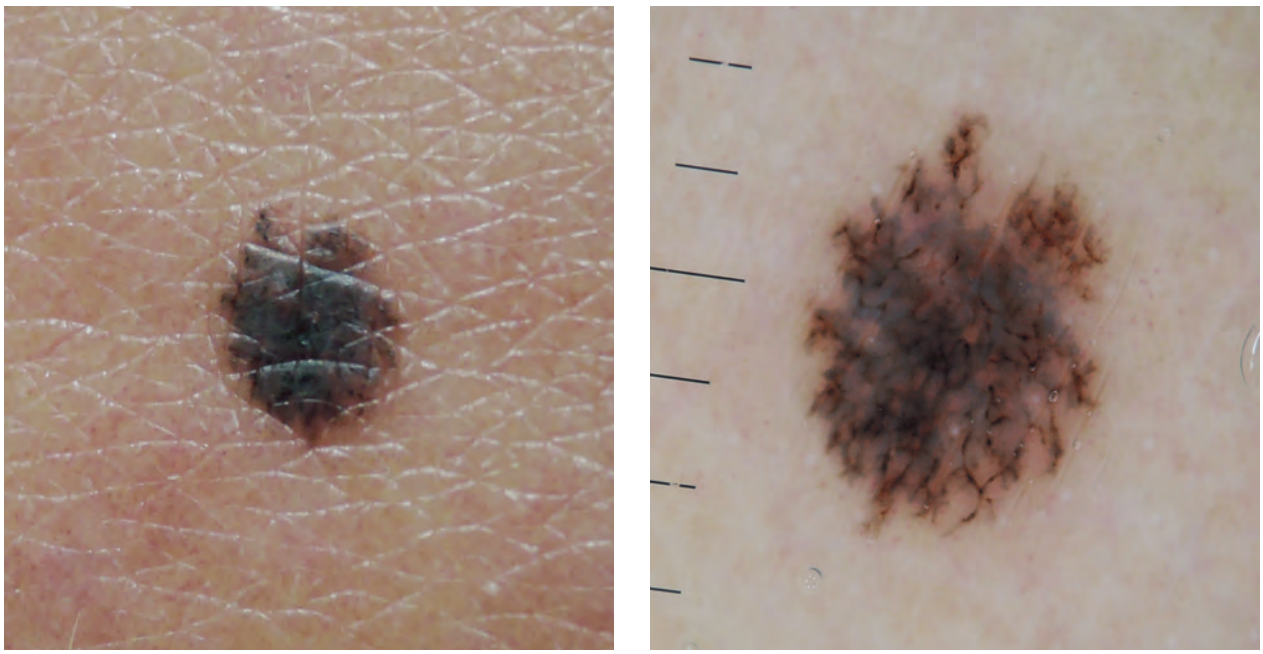
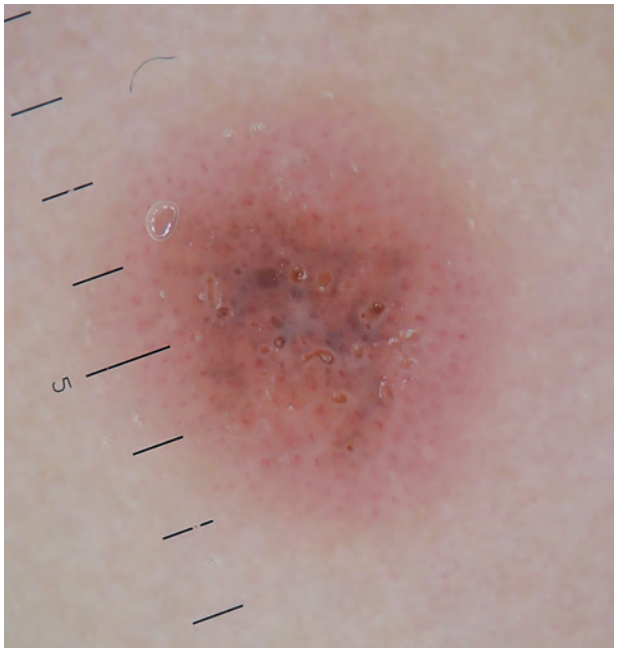


Рис. 270 А, Б. Невус Спитц, пигментированный вариант. Образование имеет неправильную форму и неровные границы. Дерматоскопически отмечается преобладание рисунка атипичной пигментной сети, диффузного окрашивания серо-синего цвета

Рис. 271 А, Б. Невус Спитц, пигментированный вариант. При дерматоскопическом осмотре образование представлено преимущественно бесструктурной моделью строения, единичными полосами



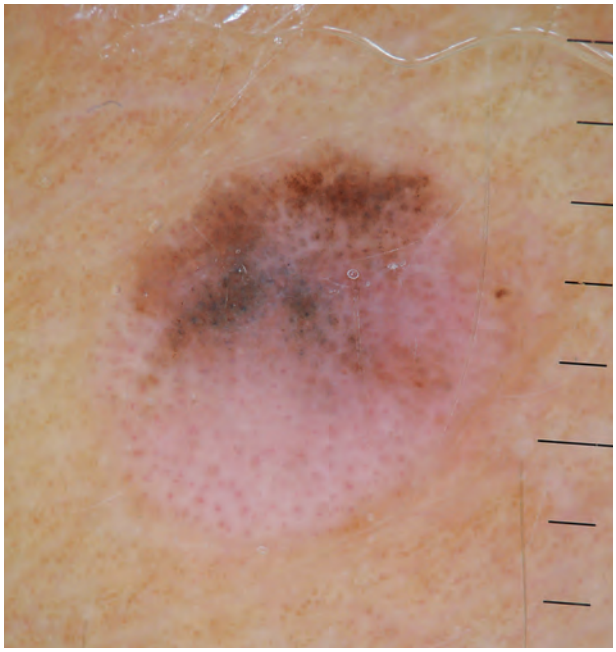


Рис. 272, 273. Невус Спитц, беспигментный вариант. Образования представлены глобулами коричневого цвета, негативной сетью и множественными мелкими однотипными телеангиоэктазиями

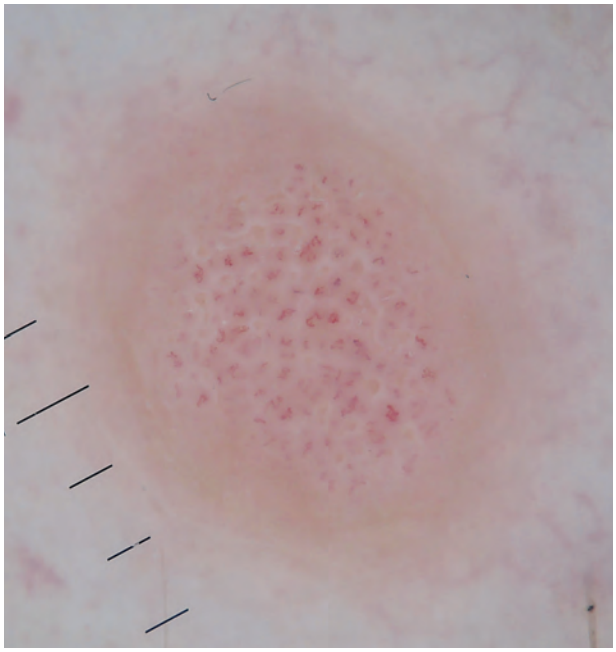


Рис. 274 А, Б. Невус Спитц, беспигментный вариант. При дерматоскопическом осмотре образование представлено рисунком негативной сети, сосудами по типу шпилек и клубочков

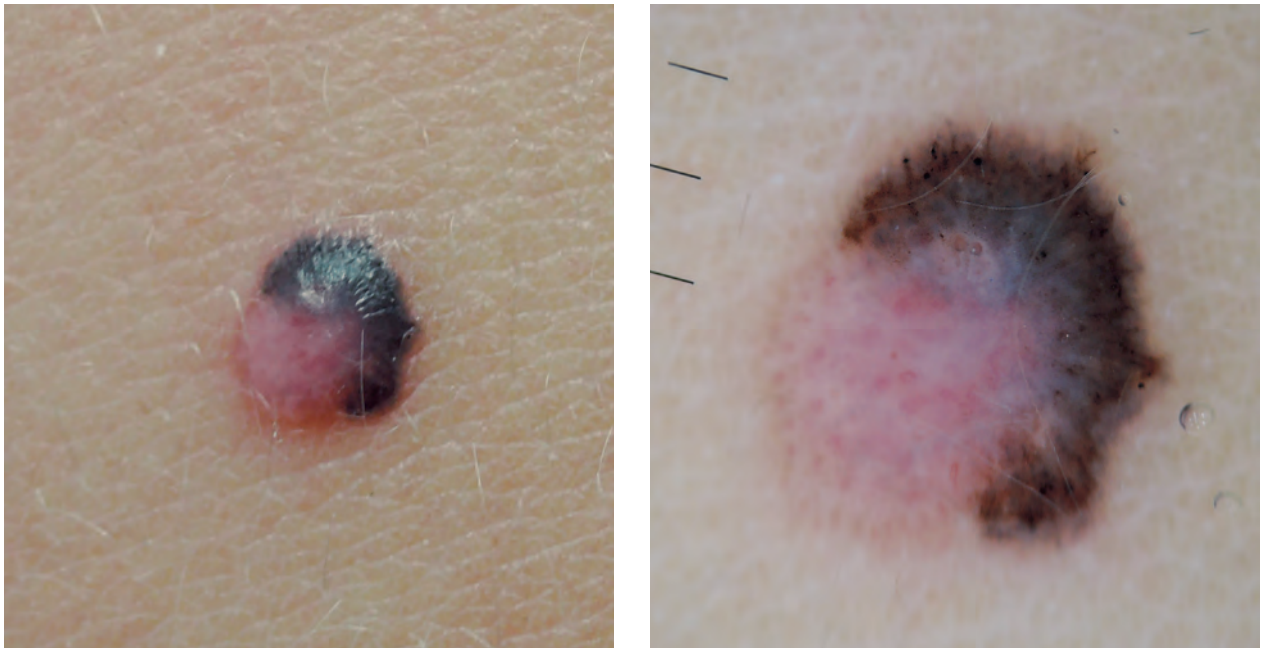


Рис. 275 А, Б. Невус Спитц, пигментированный вариант с признаками атипии – выраженной структурной и цветовой асимметрией, мультикомпонентной моделью строения, не позволяющей исключить меланому кожи

Гистология

Наиболее часто невус является смешанным, также возможны варианты с исключительно внутриэпидермальным или внутридермальным ростом. В пограничном и смешанном невусе значительно утолщен эпидермис (псевдоэпителиоматозная гиперплазия), эпидермальные гнезда крупного размера, обычно ориентированы вертикально, окружены щелями-артефактами и часто сливаются друг с другом (рис. 276–277). Клетки невуса крупные, четко отграничены от окружающего эпителия, обычно двух видов – полигональные (эпителиоидные) с крупными ядрами, обильной эозинофильной цитоплазмой, напоминающей по виду матовое стекло, и веретеновидные, с менее заметной цитоплазмой, представленные более мономорфной популяцией. Нередко выражен полиморфизм клеточных элементов, особенно эпителиоидных: в ядрах выявляются крупные эозинофильные ядрышки, псевдовключения различных размеров (инвагинация цитоплазмы). Содержание пигмента в цитоплазме клеток вариабельно. Выделяют также вариант невуса Спитц, в котором эпидермальный компонент образован дендритическими клетками (рис. 278 А, Б).

Невус Спитц имеет симметричную структуру, четкие латеральные границы с преобладанием по периферии образования гнезд, а не изолированных меланоцитов. Возможна трансэпидермальная элиминация некоторых невусных гнезд и слабо выраженная миграция отдельных невомеланоцитов в супрабазальные слои (педжетоидный рост), особенно у детей. Единичные невомеланоциты в эпидермисе в ряде случаев располагаются весьма хаотично. В целом для невуса Спитц более характерен педжетоидный рост в зоне расположения пограничных гнезд, преимущественно в центральной части образования (рис. 279 А, Б).

В зоне эпидермо-дермального соединения или в толще эпидермиса встречаются довольно крупные глыбчатые скопления аморфного вещества, окрашенного в розовый цвет, – тельца Камино (рис. 280–282).

Дермальный компонент в смешанном невусе так же, как и полностью внутридермальный невус Спитц, образован крупными гнездами или тяжами невусных клеток, причем размер клеток постепенно уменьшается снаружи вглубь. Допускается наличие единичных типичных, поверхностных митозов. Встречаются атипичные крупные клетки, напоминающие клетки нервных ганглиев; иногда такие клетки содержат два и более ядер, напоминают по виду многоядерные клетки Тутона (рис. 283 А, Б).

В дерме в типичных случаях также определяются телеангиоэктазии и очаговые воспалительные инфильтраты. Клетки невуса могут обнаруживаться в просвете лимфатических сосудов, особенно в детском возрасте. В сильно васкуляризованных невусах может быть отек стромы, описаны случаи с миксоидными изменениями.

Равномерное распределение пигмента в пределах опухоли рассматривается как важный дифференциально-диагностический признак. В цитоплазме клеток невуса меланин обычно обнаруживается в виде хорошо заметных гранул.

Нередко выявляется десмоплазия стромы, которая приводит к формированию гистологической картины, напоминающей дерматофиброму (десмопластический невус Спитц, рис. 284 А, Б). В эпидермисе над десмопластическим невусом изменения также напоминают дерматофиброму: гиперкератоз, фокальный паракератоз, неравномерный акантоз, гиперпигментация базального слоя. В веретеноклеточных опухолях важно оценивать такие цитологические признаки доброкачественного процесса, как тонкие контуры ядерной мембраны, точечные ядрышки, равномерно распределенный хроматин в ядрах.

Помимо классического варианта невуса Спитц выделяют особые гистологические разновидности – плексиформный, педжетоидный, гало-невус Спитц, атипичный.

Атипичный невус Спитц отличается от классического отсутствием симметрии, большей глубиной прорастания в дерму. Характерны расположение эпителиоидных клеток под слоем паракератотических чешуек в эпидермисе, наличие митозов в сосочковом слое дермы. Сильно пигментированные клетки в глубоких отделах дермы содержат мелкодисперсные включения меланина, отмечаются слабо выраженное созревание клеток снаружи вглубь, некроз отдельных клеток, участки солидного строения дермального компонента, выраженный полиморфизм ядер и ядрышек. Указанные признаки с практической точки зрения делают грань между атипичным невусом Спитц и спитцоидной меланомой трудно различимой.

Следует отметить особый тип невусов со спитцоидным фенотипом клеток, в которых с помощью иммуногистохимического исследования выявляется инактивация гена *BAP1* (*BAP1*-инактивированный невус, невус Визнера, BAPoma), нередко одновременно с мутацией *BRAF* (до 88% случаев). Обычно это внутридермальные новообразования, в том числе в виде компонента комбинированного невуса. Клетки таких невусов крупные, эпителиоидные, с четкими контурами, обычно слабо пигментированные, с бледно окрашенной цитоплазмой, везикулярны-

ми ядрами и крупными ядрышками (рис. 285–286). В особенно крупных или многоядерных клетках ядра могут располагаться эксцентрично. Характерны равномерно распределенные скопления лимфоцитов в толще невуса, однако это необязательный признак. Данный тип невуса бывает спорадическим или же является маркером наследственного синдрома с герминативной мутацией гена *BAP1* и предрасположенностью к меланоме кожи либо увеального тракта, раку почек и прочим опухолям внутренних органов (локус гена 3p21).

Активирующие мутации гена *HRAS* проявляются характерным десмопластическим фенотипом. Меланоциты в таких невусах часто крупные, с плеоморфными ядрами. Невус слабо пигментирован, с инфильтративным ростом по нижнему краю. Возможны митозы, особенно в невусах у пожилых людей.

Некоторые авторы выделяют так называемый диспластический невус Спитц, который, по мнению других морфологов, является спитцоидным невусом Кларка (невус SPARK). Целесообразность выделения невусов под такими названиями уже неоднократно подвергалась критике со стороны экспертов, поскольку нарушения архитектоники, свойственные диспластическому невусу, не так уж редко встречаются в невусах Спитц. К ним относятся асимметричное распространение эпидермального компонента по типу «плеча» в смешанных невусах и структурированная фиброплазия в сосочковом слое дермы (рис. 287).

Архитектоника акрального невуса в сочетании со спитцоидной цитологией обусловливает значительные трудности диагностики акрального невуса Спитц (рис. 288). Такие невусы почти никогда не имеют классического полушаровидного силуэта, они чаще смешанные, реже пограничные; четко отграничены по краям, симметричность структур вариабельна. Пограничный компонент обычно превышает по протяженности внутридермальный. Ядра крупные, везикулярные, с небольшими, центрально расположенными ядрышками; цитоплазма обильная. Пограничный компонент гнездный, часто с щелями-артефактами вокруг гнезд, но может отмечаться и лентигинозная пролиферация меланоцитов (рис. 289). Гнезда могут быть крупными, неправильной формы и располагаться неравномерно в пределах эпидермиса. В половине случаев наблюдается умеренно выраженный педжетоидный рост в центральной зоне образования, но он может быть более протяженным и сливным. Характерна трансэпидермальная элиминация гнезд, часто выявляются тельца Камино. Цитологическая атипия, полиморфизм ядер и митозы в дерме нехарактерны. Возможны фокальные воспалительные лимфоцитарные инфильтраты, а также более выраженное воспаление по типу гало-феномена (рис. 290).

Дополнительные исследования

При иммуноморфологическом исследовании клетки невуса положительно окрашиваются маркером S100, вариабельно – HMB45 (обычно со стратификацией реакции) и другими маркерами. Данные по многим иммуногистохимическим маркерам противоречивы (табл. 6 и 7). В случае положительной реакции экспрессия cyclin D1 в невусах Спитц очаговая, со стратификацией реакции снаружи вглубь; при этом не прослеживается корреляции с экспрессией маркера пролиферации Ki-67, которая в неву-

Таблица 6

Частота экспрессии некоторых ИГХ маркеров в невусах Спитц по сравнению с вертикальной фазой роста в меланомах неспитцоидного типа

Маркер	Невус Спитц, %	Меланома, %
HMB45	44	95
Cyclin D1	74	16
p21	91	27
Survivin	0	69
Caveolin	62	31
SPARC	96	43
PKCalpha	96	48
Topoisomerase II	15	79
p53	7	30

сах Спитц не превышает 15%. Сохранная ядерно-цитоплазматическая экспрессия p16 в дермальном компоненте говорит в пользу доброкачественного процесса. В отличие от обычных невусов в невусе Спитц чаще отмечается положительная экспрессия маркера p53. В ряде исследований антиген S-100A6 (кальциклин) ярко и диффузно экспрессировался в 100% исследованных невусов Спитц, но только в 33% меланом, при этом реакция была слабая и очаговая. В случае необходимости для анализа васкуляризации невуса используются маркеры CD31 и фактор VIII.

Развитие методов секвенирования нового поколения (NGS) позволило выявить более чем в 50% спитцоидных новообразований феномен транслокации/слияния генов киназ (*ALK, BRAF, NTRK1, NTRK3, ROS1, MET, MAP3K8, RET*). Для некоторых типов киназ доступны ИГХ тесты, причем показана связь между определяемыми генетическими нарушениями и морфологией невуса Спитц (табл. 8). Маркер ALK1 обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Для маркера NTRK1 характерна слабая фоновая реакция, но положительная реакция в клетках невуса обычно умеренно или ярко выражена. Маркер ROS1 не обладает 100% чувствительностью и может быть слабореактивным. В настоящее время разработаны соответствующие FISH-зонды (breakapart FISH probe) для выявления мутации в каждом из перечисленных генов, но в ряде стран они пока доступны только для научных исследований.

Мутации генов *HRAS* (15%) или *BAP1* обнаруживаются в невусах Спитц без слияния генов киназ. Выявление мутации *BAP1* доступно при помощи иммуногистохимического исследования. Мутации генов *BRAF* и *NRAS* для невусов Спитц нехарактерны.

По данным T. Wiesner et al. (2016), увеличение числа копий 6p25 или 11q13, а также гомозиготная утрата 9p21 статистически достоверно коррелируют

Таблица 7

Тенденция экспрессии избранных ИГХ маркеров в невусах Спитц по сравнению с некоторыми доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи

Маркер	Обычные невусы	Невус Спитц	Первичная меланома	Метастаз меланомы
Cyclin D1	Снижена или отсутствует	Ярко выражена	Ярко выражена	Ярко выражена
Cyclin A	Снижена или отсутствует	Снижена или отсутствует	Повышена	Ярко выражена
BCL2	Снижена или отсутствует	Вариабельно	Повышена	Повышена
BAX	Повышена	Повышена	Ярко выражена	Ярко выражена
Ki-67	Снижена или отсутствует	Снижена или отсутствует	Ярко выражена	Ярко выражена
p16	Ярко выражена	Ярко выражена	Снижена или отсутствует	Снижена или отсутствует
p53	Снижена или отсутствует	Снижена или отсутствует	Повышена	Ярко выражена
Survivin	Повышена	Повышена	Ярко выражена	Ярко выражена
Ckit	Ярко выражена	Снижена или отсутствует	Снижена или отсутствует	Снижена или отсутствует
Rb	Ярко выражена	Снижена или отсутствует	Резко снижена	Резко снижена
Wt-1	Снижена или отсутствует	Повышена	Ярко выражена	Ярко выражена
COX-2	Снижена или отсутствует	Снижена или отсутствует	Ярко выражена	Ярко выражена
Galectin 3	Повышена	Повышена	Снижена или отсутствует	Снижена или отсутствует

Таблица 8

Корреляция между некоторыми возможными генетическими нарушениями и морфологией атипичных невусов Спитц

Гены	Гистологические особенности
ALK	Большой размер образования (>10 мм); полушаровидный или бляшковидный силуэт; плексиформный характер роста крупных, часто беспигментных веретеновидных меланоцитов, собранных в пучки; часто глубокое расположение в дерме в форме клина. Цитологическая атипия обычно слабо или умеренно выражена, тельца Камино не определяются (рис. 291 А–В)
ROS1	Экзофитное, эпидермо-дермальное образование с неравномерной гиперплазией эпидермиса и преимущественно гнездным характером роста эпителиоидных меланоцитов. Выраженный лимфоидный инфильтрат (рис. 292 А, Б)
NTRK1	Полиповидный или папилломатозный силуэт. Тонкие эпидермальные выросты удлинены, часто переплетаются между собой с формированием характерного «филигранного» рисунка. Большое число телец Камино. Преимущественно веретеновидный фенотип меланоцитов небольших размеров с умеренно выраженным ядерным плеоморфизмом. Возможно формирование структур по типу розеток. В дерме выражен феномен созревания с заметным уменьшением размеров клеток (рис. 293 А, Б)
BRAF	Эпидермо-дермальное образование с пластами пигментированных эпителиоидных меланоцитов; слабая тенденция к образованию гнезд. Большое число меланофагов в сосочковом слое дермы. Иногда преобладают солитарные клетки в склерозированной строме. Часто выражена цитологическая атипия (рис. 294 А, Б)

с агрессивным течением гистологически атипичных невусов Спитц. Указанные аномалии обычно выявляют с помощью стандартного коммерческого набора FISH из зондов *RREB1* (6p25), *MYC* (8q24), *CDKN2A* (9p21), центромера 9 (CEP 9) и *CCND1* (11q13). Методика aCGH позволяет выявлять дополнительные аберрации в хромосомах 1, 3, 7, 9, 13, 18, 19 и других, которые остаются «невидимыми» при стандартном исследовании FISH: в частности, увеличение числа копий 11p в десмопластических невусах Спитц и изолированную утрату хромосомы 3 в *BAP1*-инактивированных невусах. В настоящее время выявляемые с помощью aCGH аберрации генома в атипичных невусах Спитц позволяют предположить степень риска агрессивного течения опухоли, но не дают четкого разграничения между доброкачественным и злокачественным процессом.

Дифференциальный диагноз

Пигментированный веретеноклеточный вариант невуса Спитц дифференцируют от невуса Рида (см. соответствующие разделы).

Десмопластический невус Спитц может напоминать фиброгистиоцитарные опухоли, включая дерматофиброму и ретикулогистиоцитому. В затруднительных случаях применяют ИГХ маркеры для подтверждения меланоцитарной природы опухоли. Отличительные особенности десмопластического невуса Спитц по сравнению с десмопластической меланомой кожи приведены в таблице 9.

Основной дифференциальный диагноз атипичного невуса Спитц проводится с меланомой, в том числе спитцоидной. Слияние генов с участием *BRAF* и *MAP3K8* более характерно для спитцоидной меланомы с эпителиоидным типом клеток и выраженной цитологической атипией.

В практическом отношении важно учитывать возраст пациента и степень фотоповреждения кожи. Спитцоидное образование может оказаться меланомой в 13,3% случаев у пациентов старше 12 лет, но в 50% случаев у пациентов старше 50 лет. Согласно мнению G. Massi, невус Спитц, невус Рида или диспластический невус, возникшие впервые на коже с выраженными признаками фотоповреждения, должны быть расценены как подозрительные на меланому, несмотря на кажущуюся доброкачественную морфологическую картину. Замечено, что солнечный эластоз под невусами минимальный, даже если по периферии образования он ярко выражен. Предполагается, что клетки невуса служат своеобразным солнцезащитным экраном для нижележащих фибробластов. Напротив, в меланоме нет разницы в выраженности солнечного эластоза в зоне опухоли и вокруг нее, при этом дистрофические волокнистые структуры иногда располагаются на значительной глубине, как бы «отдавливаются»

книзу растущей опухолью. Этот признак встречается, например, в десмопластической меланоме и никогда в десмопластическом невусе Спитц. Характер васкуляризации также должен приниматься во внимание. Большое число сосудов с толстыми стенками и расширенными просветами у основания и в нижних отделах меланоцитарного новообразования более характерно для меланомы. Согласно данным C.J. Cockerell et al. (1994), число сосудов, превышающих 50 в поле зрения при ×200 (объектив ×20, окуляр ×10), свидетельствует в пользу меланомы.

В спитцоидной меланоме контуры клеток трудноразличимы, цитоплазма может быть скудной. В классическом невусе Спитц контуры отдельных клеток четкие, между клетками даже формируются микроскопические щели, разделяющие клетки друг от друга. Для меланомы более характерно неравномерное распределение пигмента. В некоторых зарубежных исследованиях в спитцоидных меланомах с отсутствием митотической активности одним из важных ретроспективно выявленных критериев злокачественности являлся именно феномен очагового скопления пигментированных меланоцитов в преимущественно беспигментном новообразовании, в том числе в глубоких его отделах. Мелкодисперсный пылевидный пигмент в бледно окрашенной, вакуолизированной цитоплазме крупных атипичных клеток также более характерен для меланомы. Значительные скопления меланофагов при отсутствии меланоцитов (туморальный меланоз) тоже в невусах Спитц не встречаются.

Таблица 9

Дифференциально-диагностические признаки десмопластического невуса Спитц и десмопластической меланомы кожи

Диагностический критерий	Десмопластический невус Спитц	Десмопластическая меланома
Характер роста	Четко отграниченный, часто нодулярный	Диффузный, границы опухоли плохо различимы, длинные пучки веретеновидных клеток, растущие в разных направлениях, значительно меняют архитектонику дермы
Эпидермис над опухолью	Гиперкератоз, акантоз, гиперпигментация базального слоя	Фокально истончен, часто отмечается пролиферация атипичных меланоцитов
Цитология клеток	Крупные веретеновидные и/или эпителиоидные клетки с обильной цитоплазмой. В ядрах определяются гетерохроматин, псевдовключения, часто – заметные ядрышки	Удлиненные клетки веретеновидной формы. Ядра гиперхромные с аморфным хроматином. Эпителиоидных клеток нет
Солнечный эластоз	Нет	Часто
Воспалительная реакция	Нехарактерна	Асимметричный характер воспалительного ответа; ярко выраженные очаговые воспалительные инфильтраты
Нейротропизм	Возможен	Характерен
Некроз	Нет	Возможен
Фокальный муциноз	Нехарактерен	Часто
Атипичные митозы	Нет	Выявляются редко, их наличие свидетельствует в пользу меланомы
Экспрессия p16	Часто фокально положительная	Обычно отрицательная

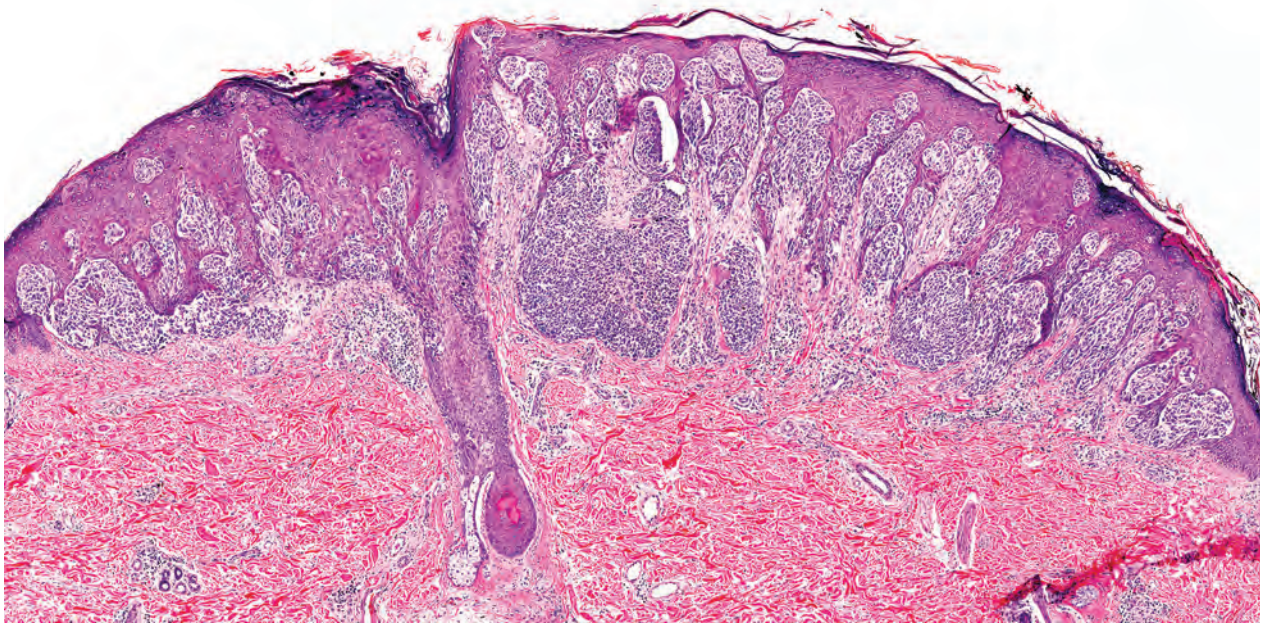


Рис. 276. Классический невус Спитц имеет полушаровидный силуэт. Отмечается гиперплазия эпидермиса, вокруг крупных вертикальных гнезд заметен ретракционный артефакт

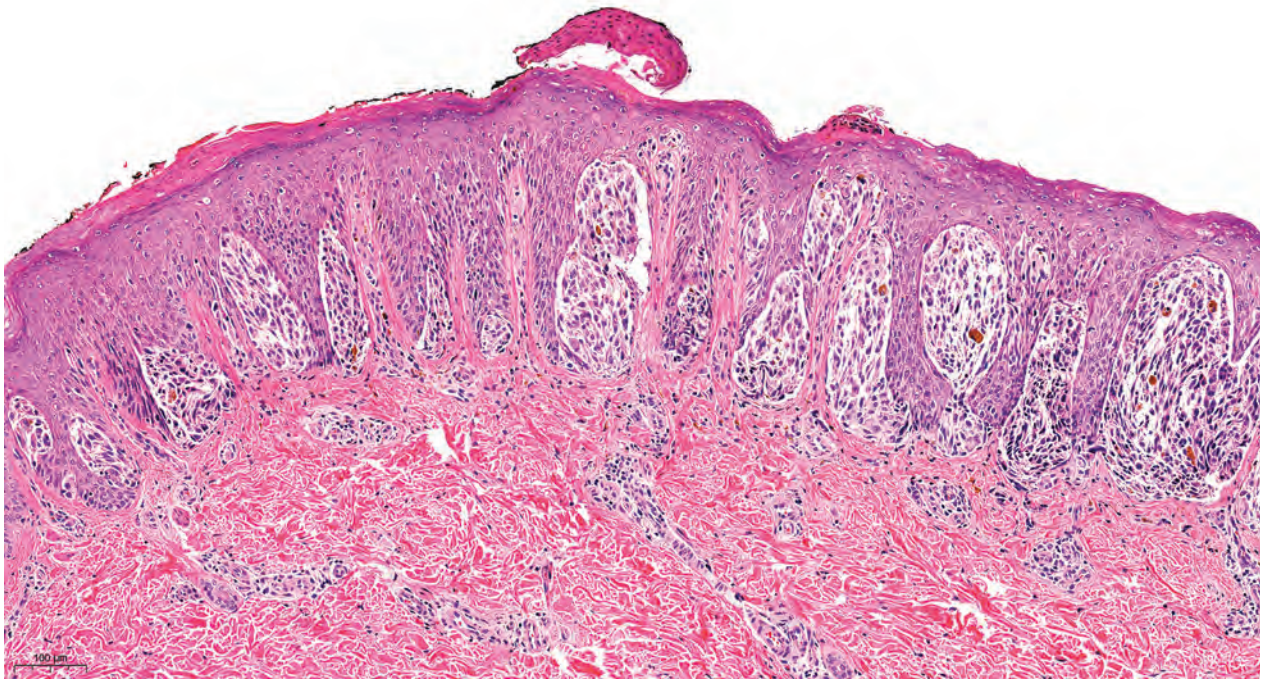


Рис. 277 А. Невус Спитц. Гиперкератоз, эпидермис утолщен. Характерные вертикальные гнезда невусных клеток с ретракционным артефактом

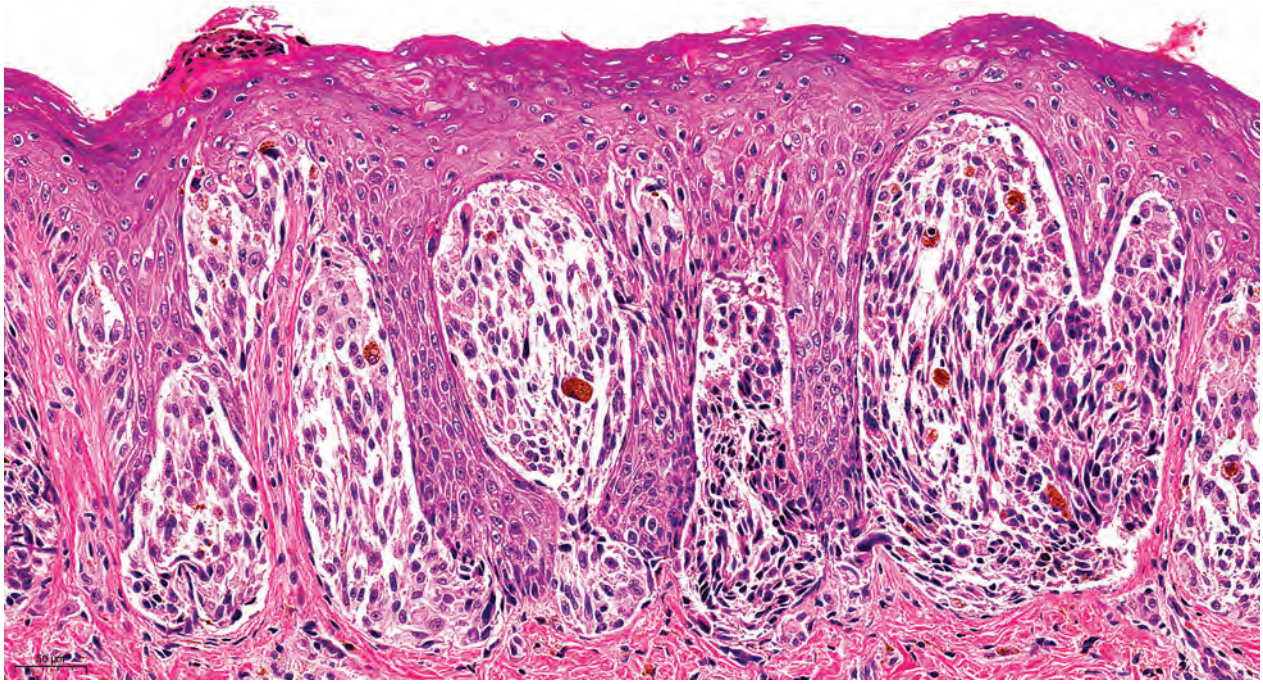


Рис. 277 Б. Гнезда образованы преимущественно меланоцитами вытянутой формы с обильной цитоплазмой

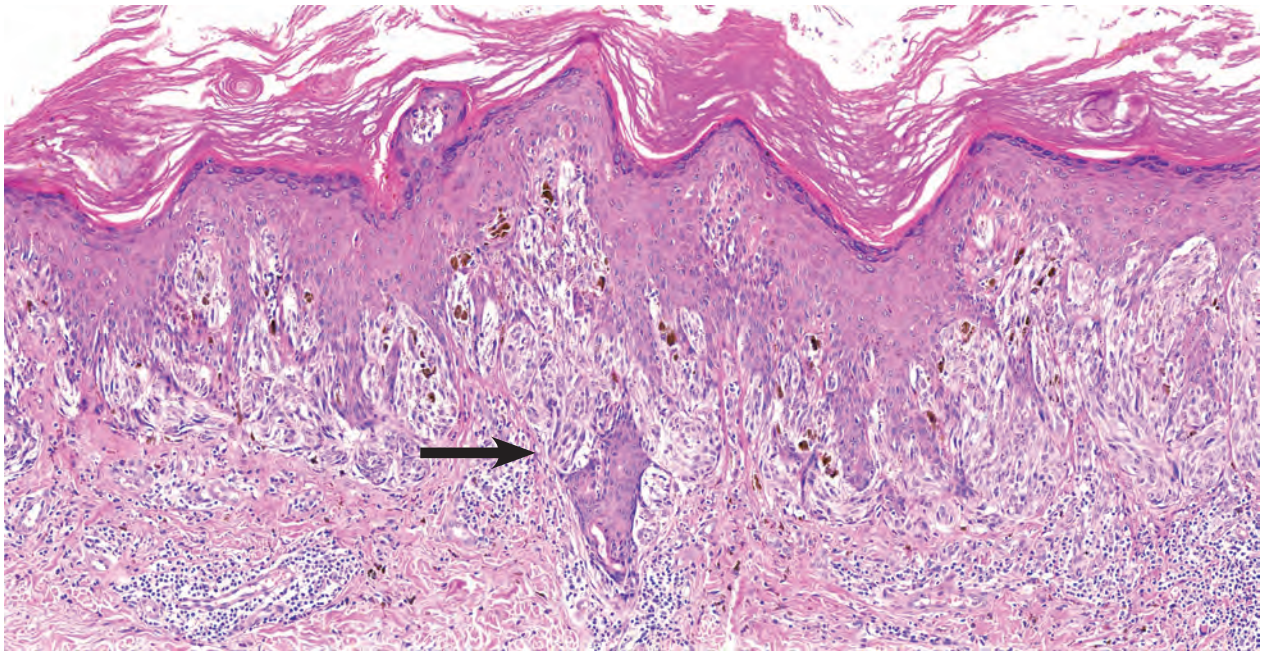


Рис. 278 А. Невус Спитц. В данном случае невус имеет слегка папилломатозную поверхность. Отмечаются массивный гиперкератоз, гипергранулез, заметна «зигзагообразная» линия эпидермальных выростов. Вертикальные гнезда меланоцитов без выраженного ретракционного артефакта. В эпителии выводного протока потовой железы отмечается гнездный рост невусных клеток (*стрелка*)

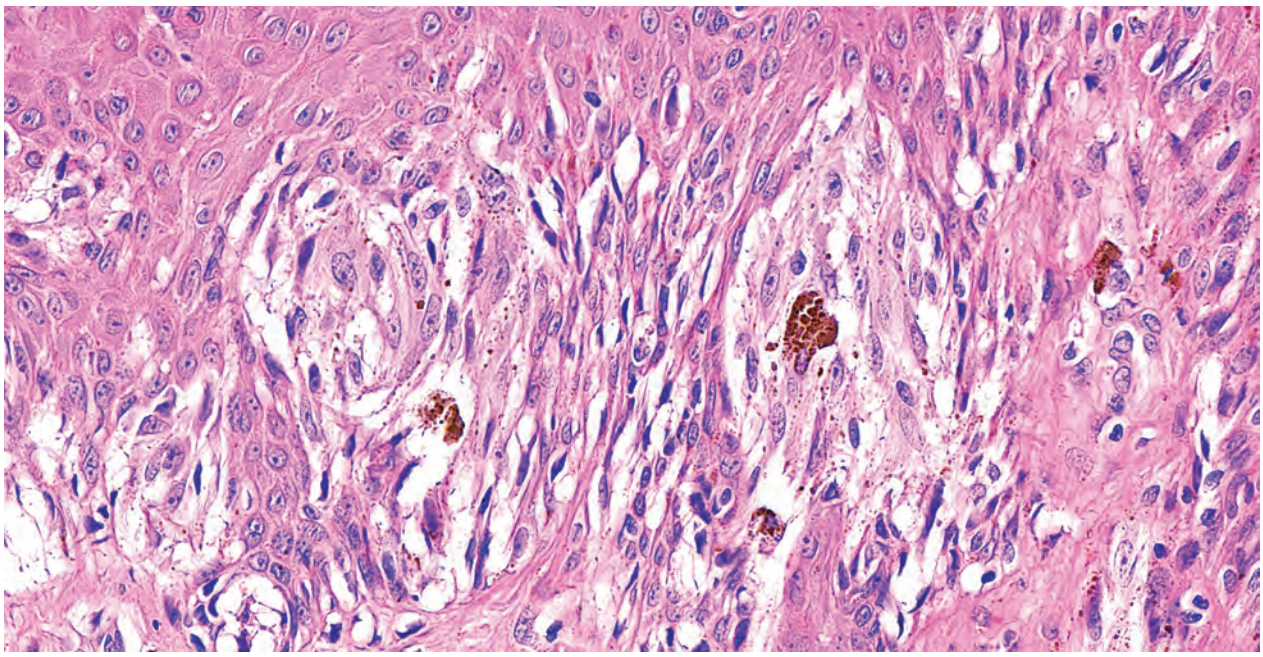


Рис. 278 Б. Гнезда невусных клеток образованы преимущественно отростчатыми меланоцитами

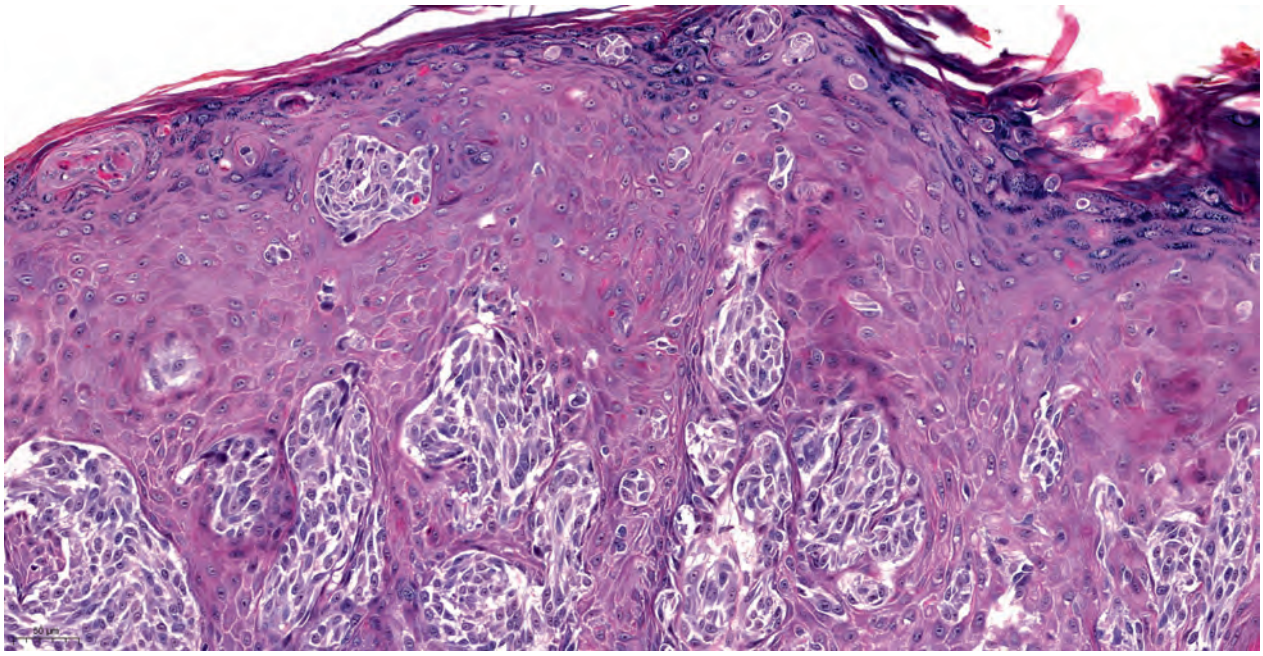


Рис. 279 А. Невус Спитц. Эпидермис значительно утолщен. Хорошо заметен педжетоидный рост как единичных невусных клеток, так и целых гнезд

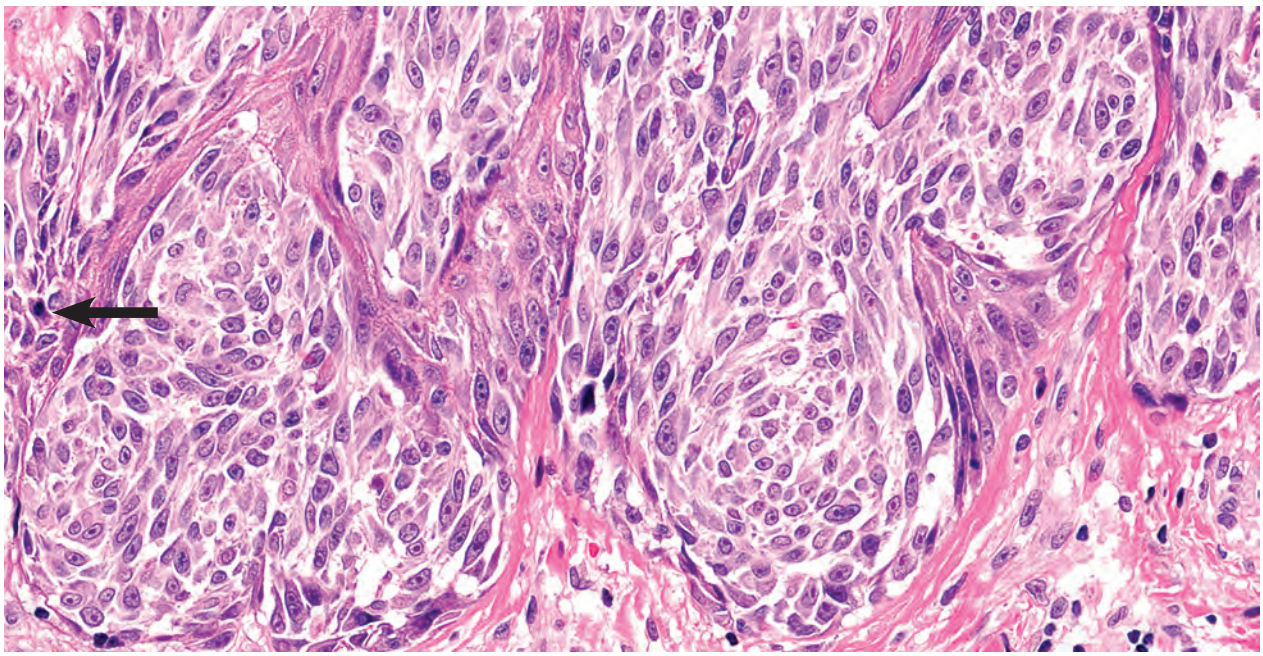


Рис. 279 Б. Гнезда образованы как веретеновидными, так и эпителиоидными меланоцитами. В гнездах выявляются единичные митозы (*стрелка*)

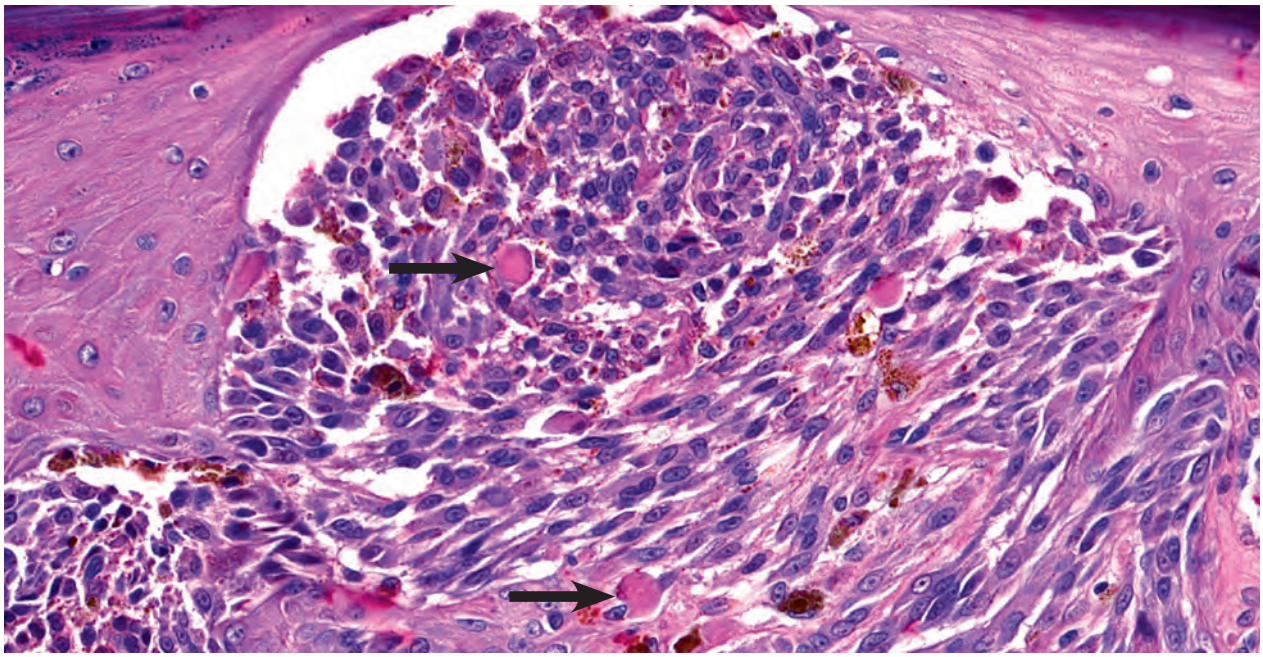


Рис. 280. Тельца Камино представлены округлыми структурами, гомогенно окрашенными в ярко-розовый цвет (*стрелки*)

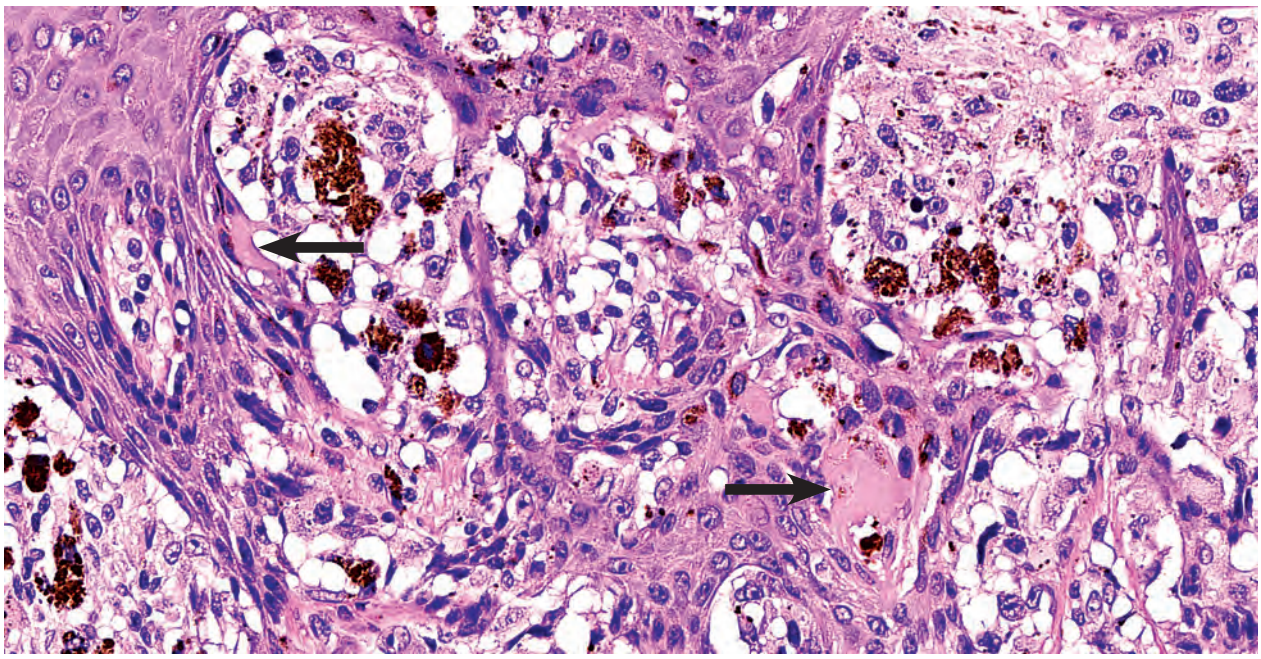


Рис. 281. Тельца Камино в данном случае имеют расплывчатые очертания, окрашены в бледно-розовый цвет (*стрелки*)

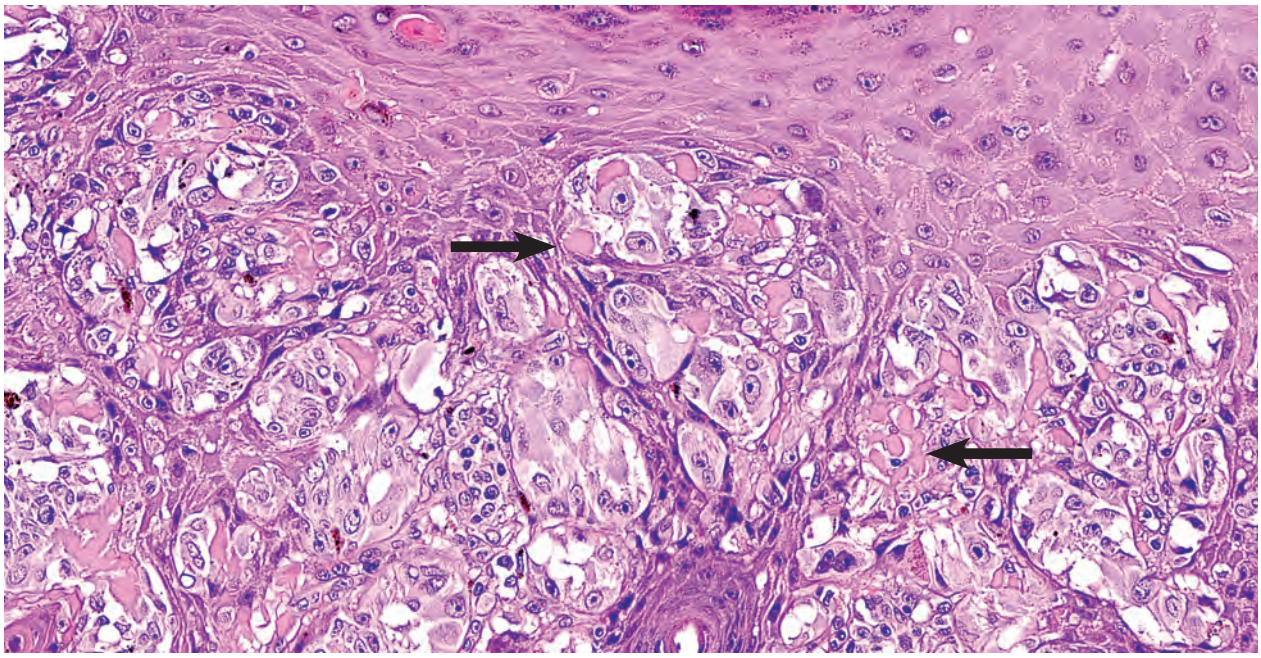


Рис. 282. Множественные тельца Камино в пределах эпидермальных гнезд (*стрелки*)

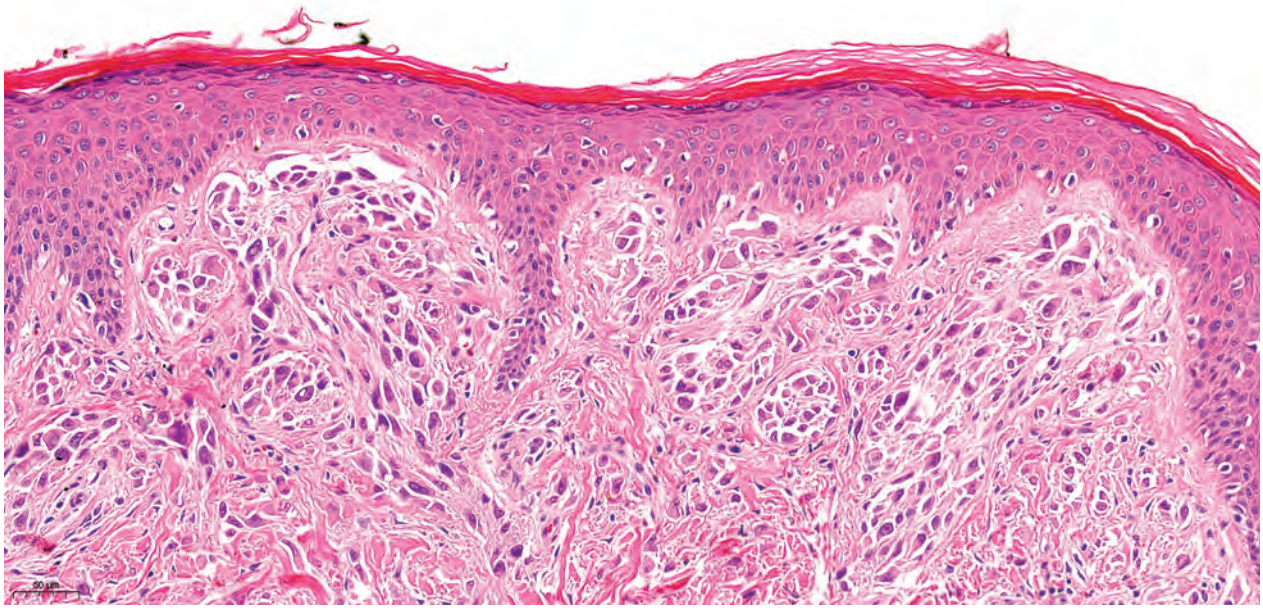


Рис. 283 А. Внутридермальный невус Спитц

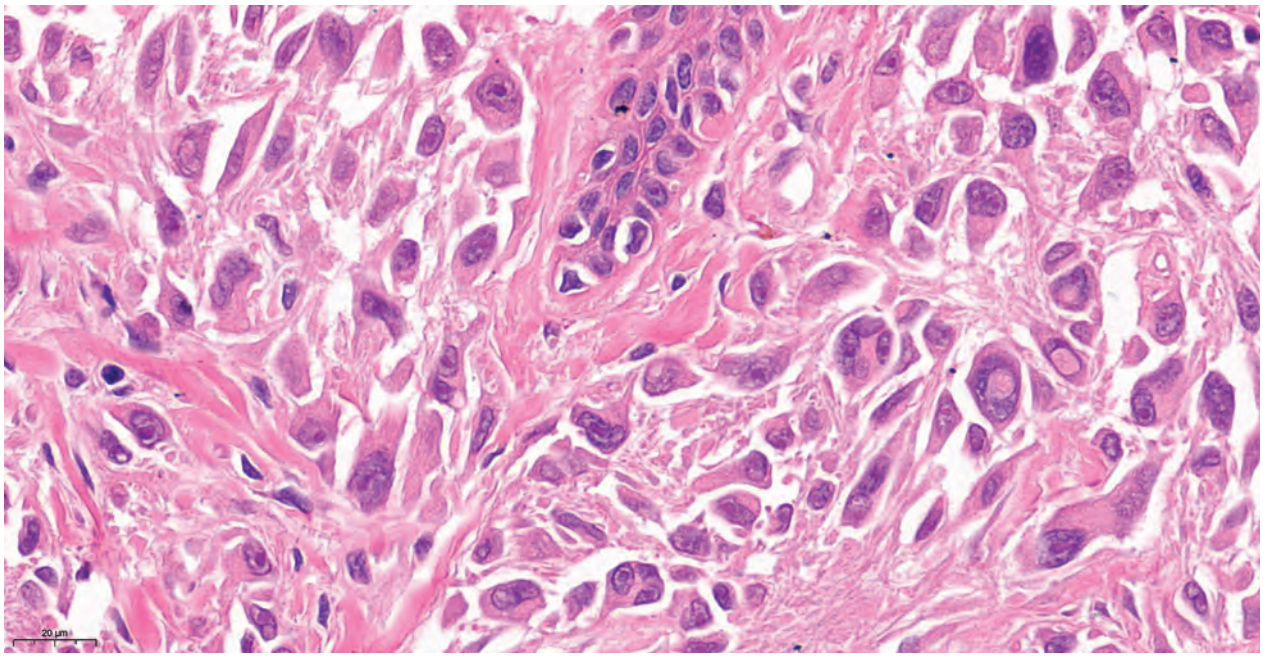


Рис. 283 Б. В данном невусе значительно выражен полиморфизм невусных клеток. Встречаются полигональные клетки с характерной матовой цитоплазмой, напоминающие нейроны вегетативных ганглиев, а также многоядерные клетки. В части клеток хорошо заметны крупные ядрышки и эозинофильные ядерные псевдовключения

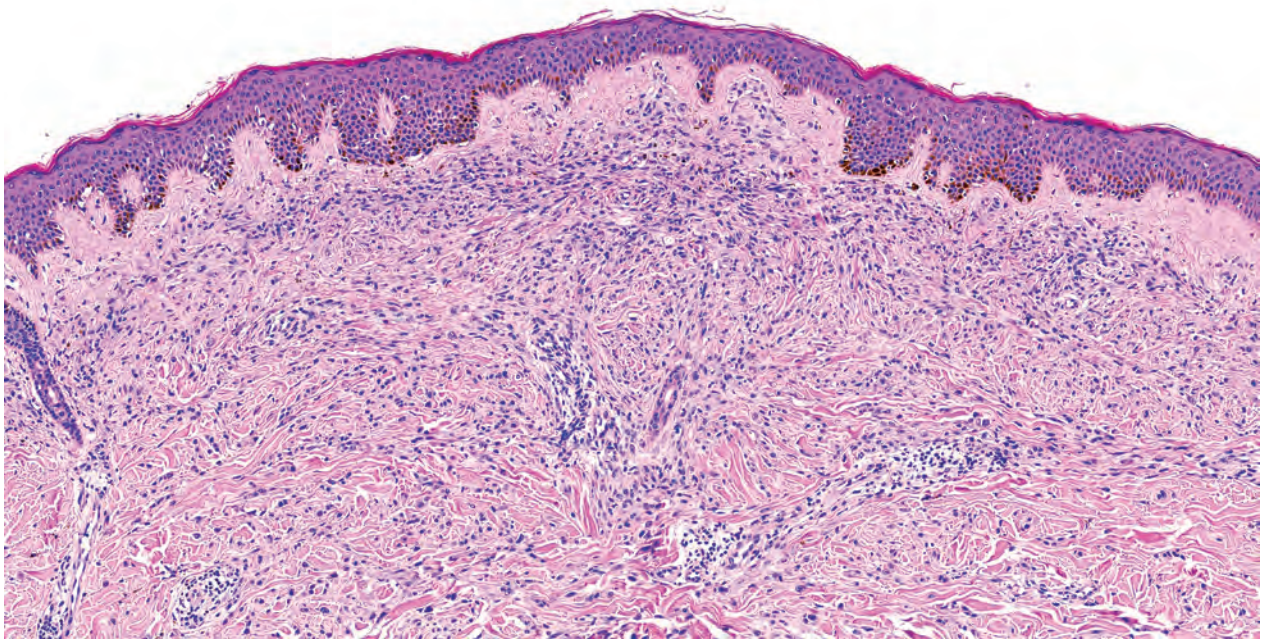


Рис. 284 А. Внутридермальный десмопластический невус Спитц. Неравномерный акантоз эпидермиса с гиперпигментацией базального слоя. В дерме тяжи клеток, разделенные утолщенными коллагеновыми волокнами

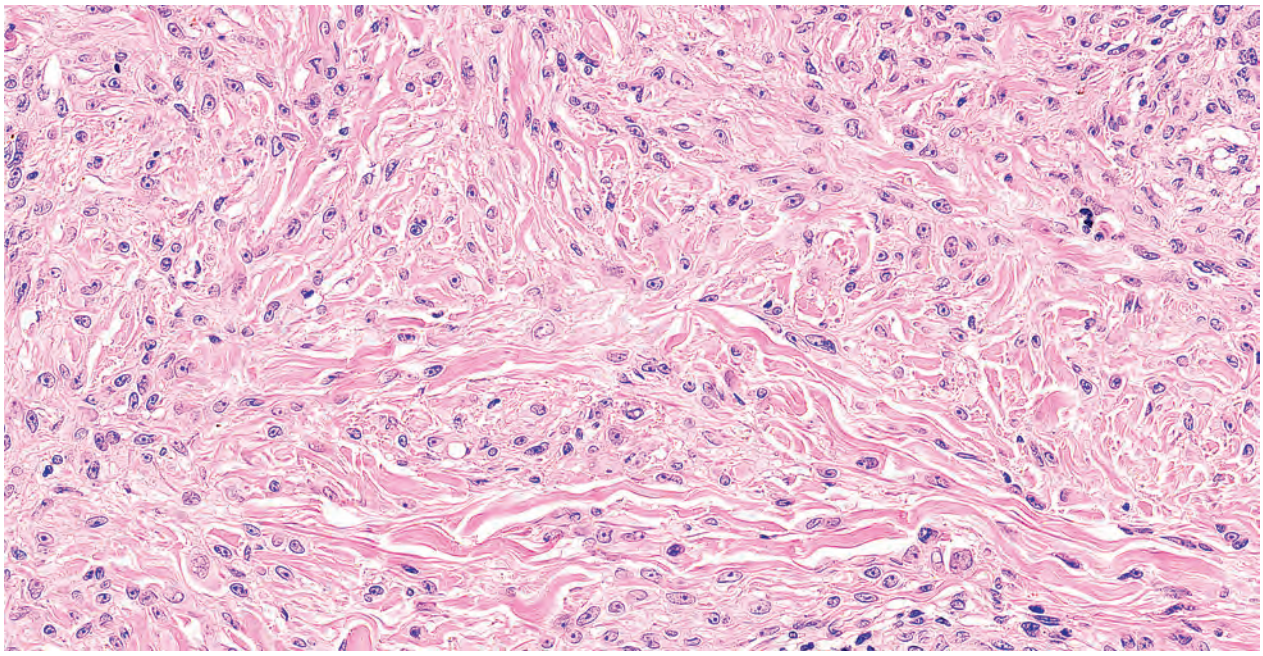


Рис. 284 Б. Тяжи невусных клеток разделены утолщенными волокнами коллагена

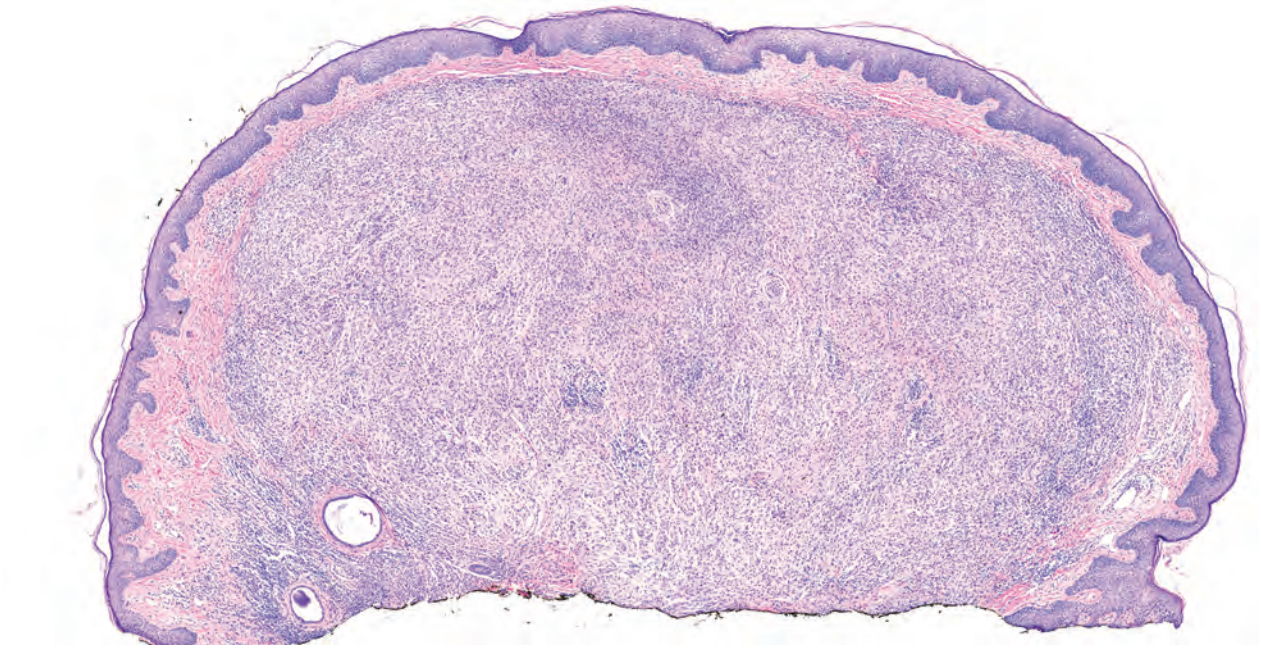


Рис. 285 А. *BAP1*-инактивированный невус. Внутридермальное узловое новообразование, отделенное от интактного эпидермиса прослойкой непораженной соединительной ткани

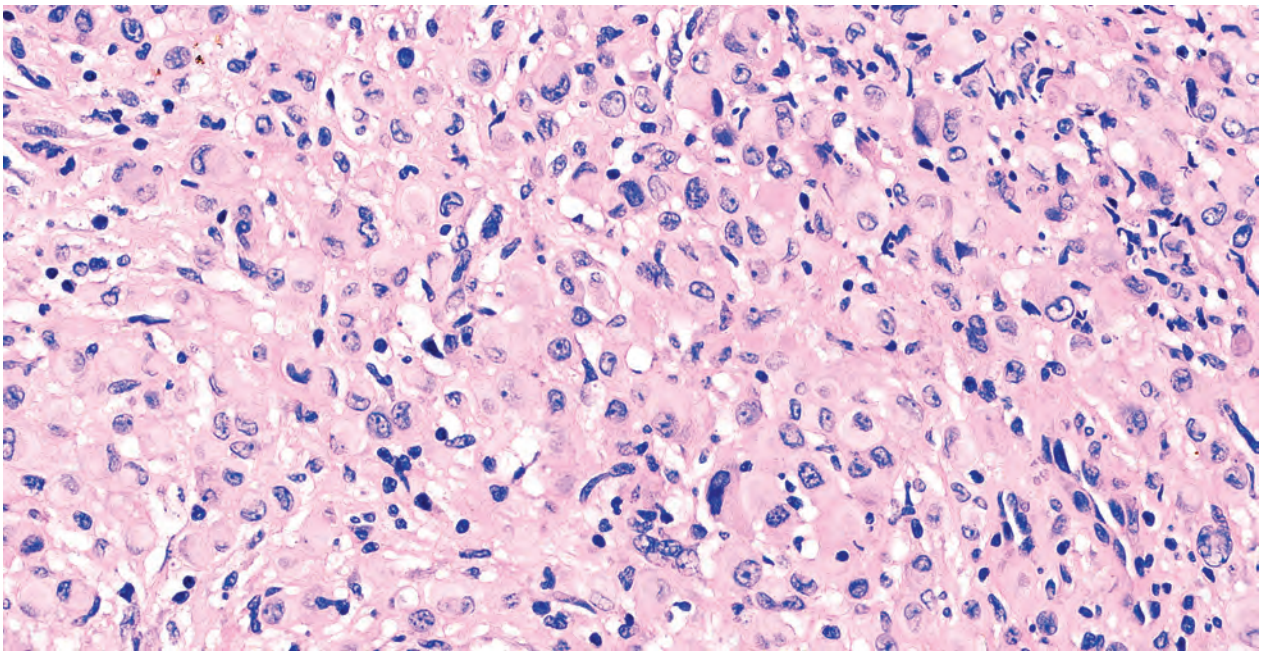


Рис. 285 Б. Клетки невуса крупные, эпителиоидные, с четкими контурами, с бледно окрашенной цитоплазмой, везикулярными ядрами и крупными ядрышками. Среди клеток невуса достаточно равномерно распределены лимфоциты

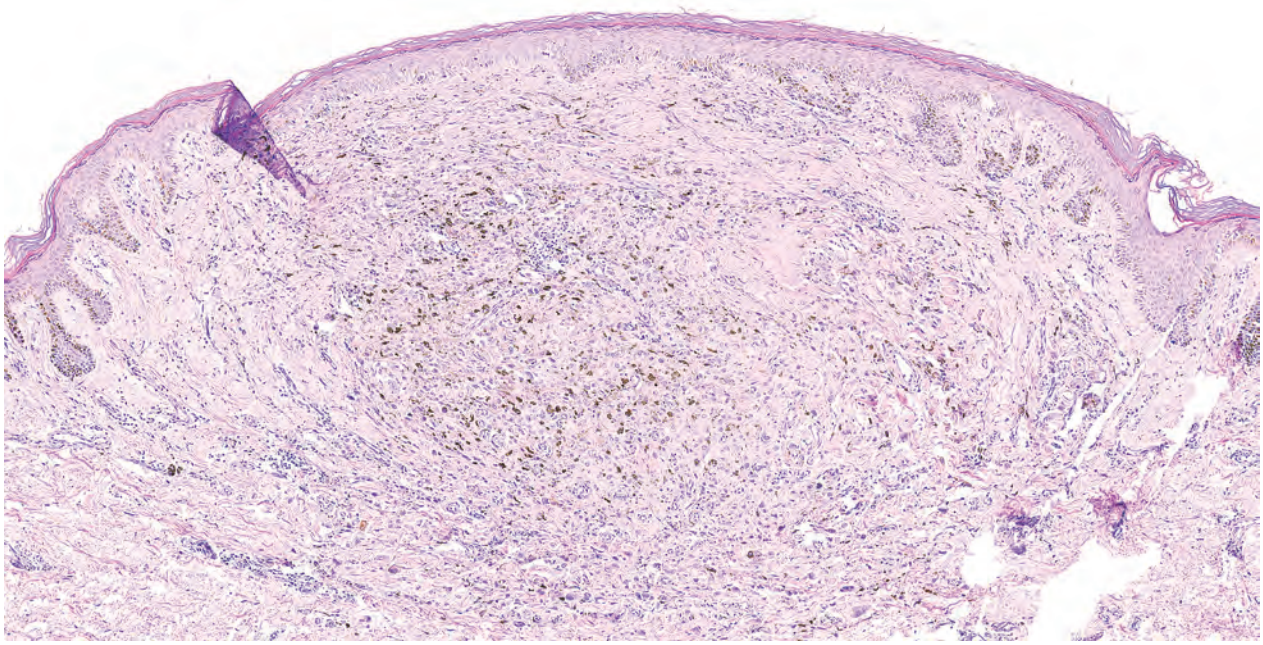


Рис. 286 А. *BAP1*-инактивированный невус. Четко отграниченное узловое образование в толще дермы

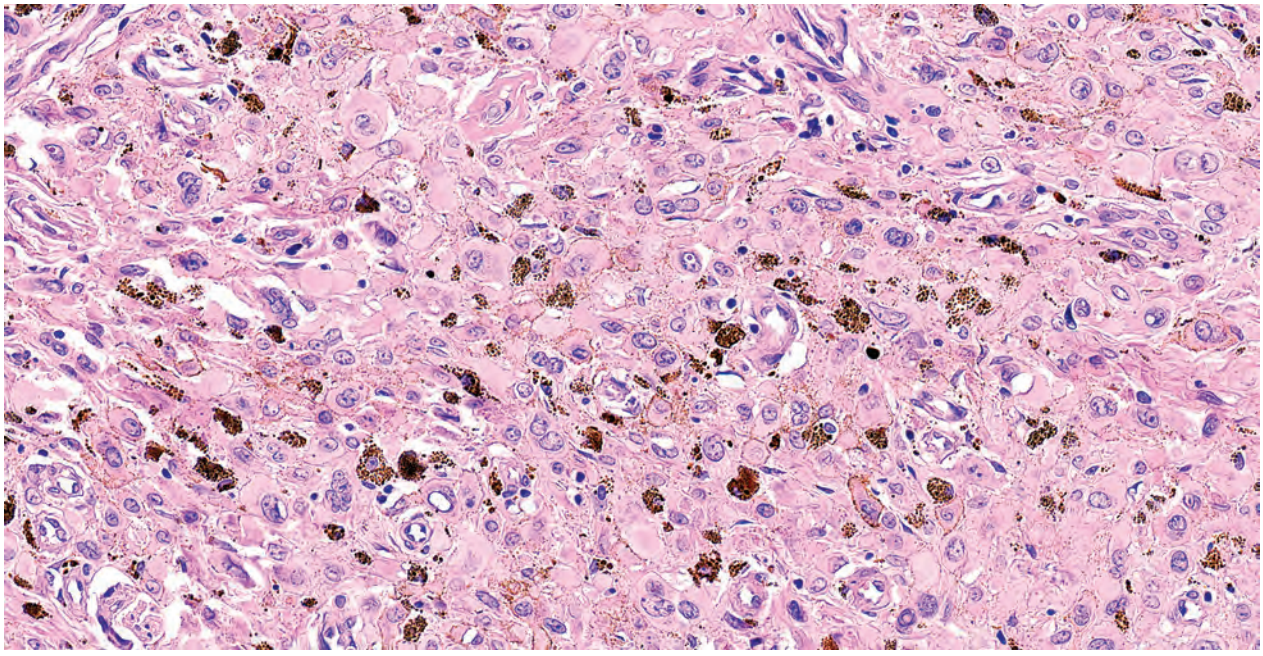


Рис. 286 Б. В данном примере в отдельных невусных клетках определяется пигмент

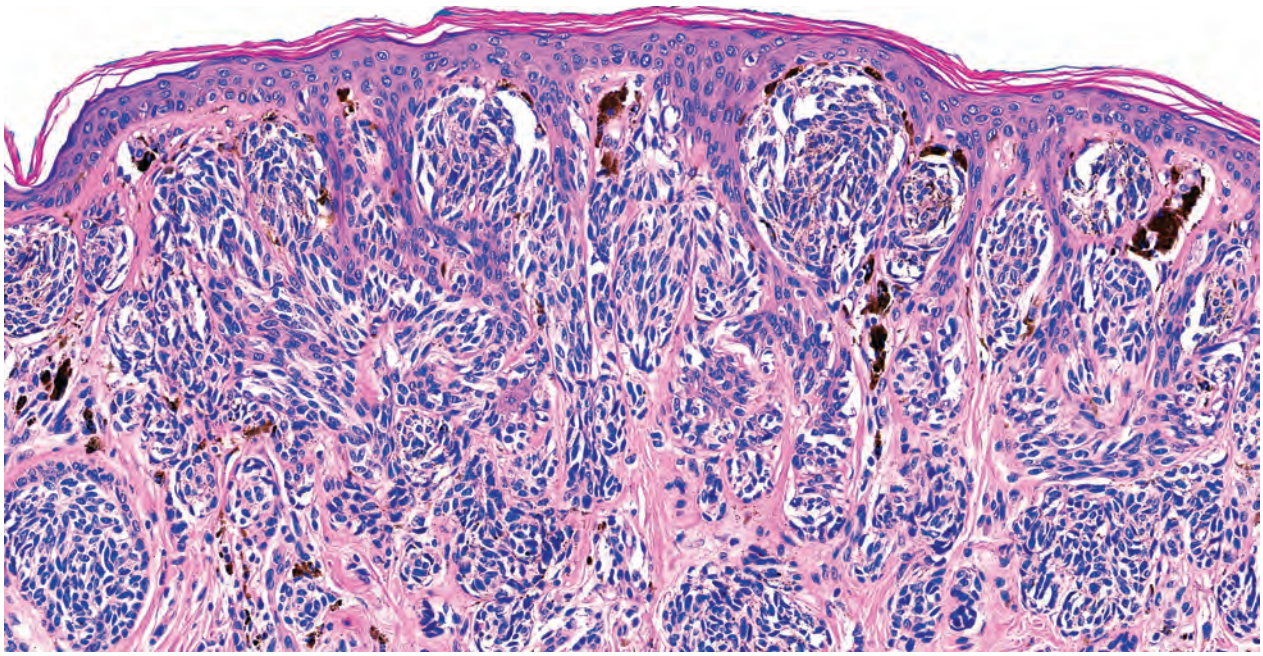


Рис. 287. Невус Спитц с нарушением архитектоники по типу диспластического невуса. Невус образован гнездами и тяжами из крупных веретеновидных клеток. В сосочковом слое дермы выражена концентрическая фиброплазия

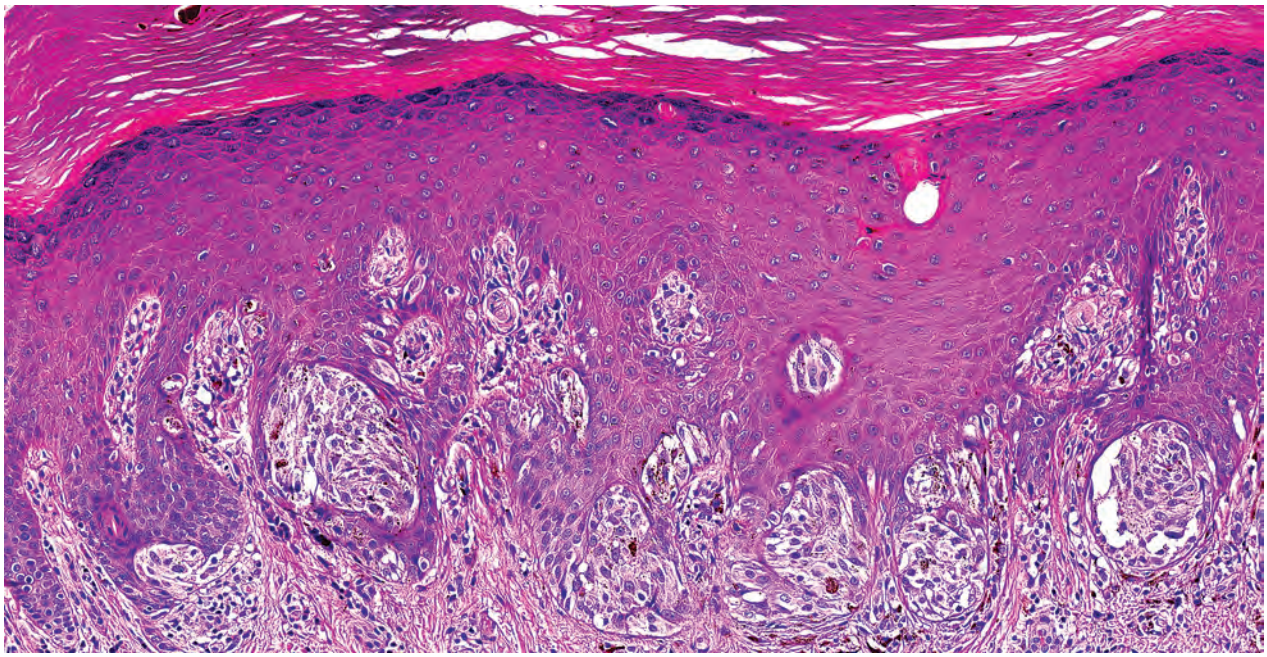


Рис. 288. Акральный невус Спитц. Гнезда из крупных веретеновидных клеток с обильной цитоплазмой, слабо выраженный педжетоидный рост

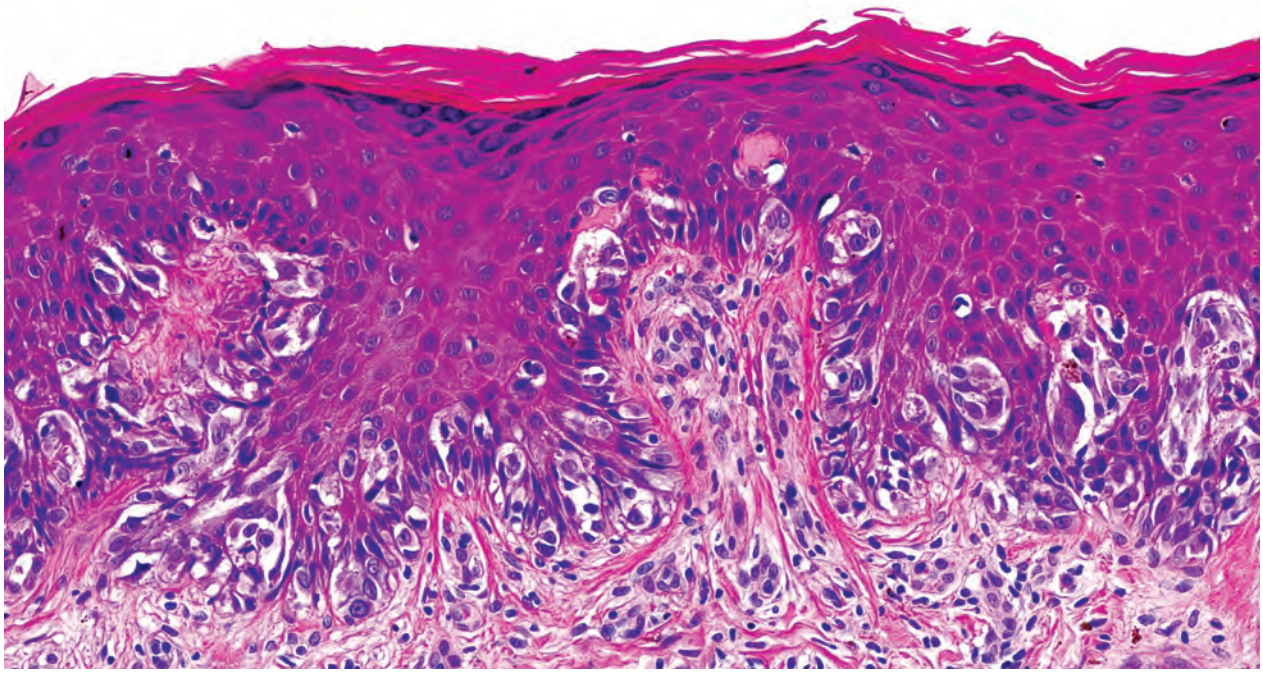


Рис. 289. Акральный невус Спитц. Невус образован крупными клетками с обильной цитоплазмой, преимущественно в виде солитарных единиц или мелких гнезд. Определяются тельца Камино

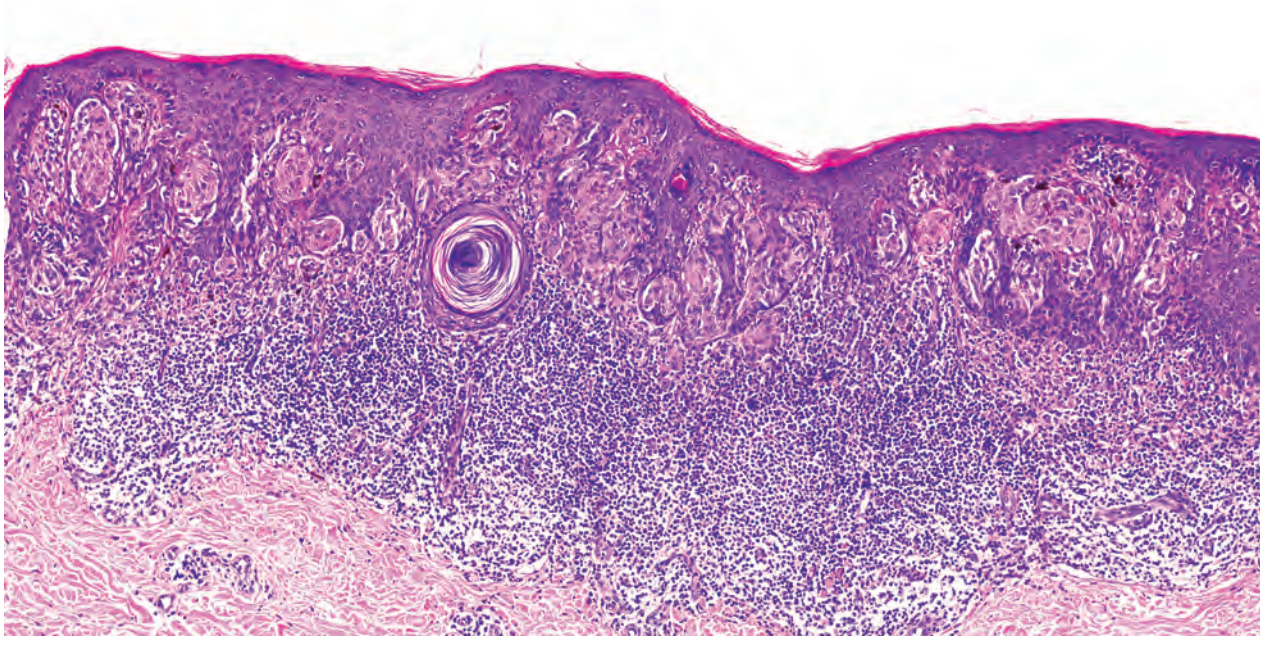


Рис. 290. Невус Спитц с выраженной воспалительной реакцией по типу гало-феномена

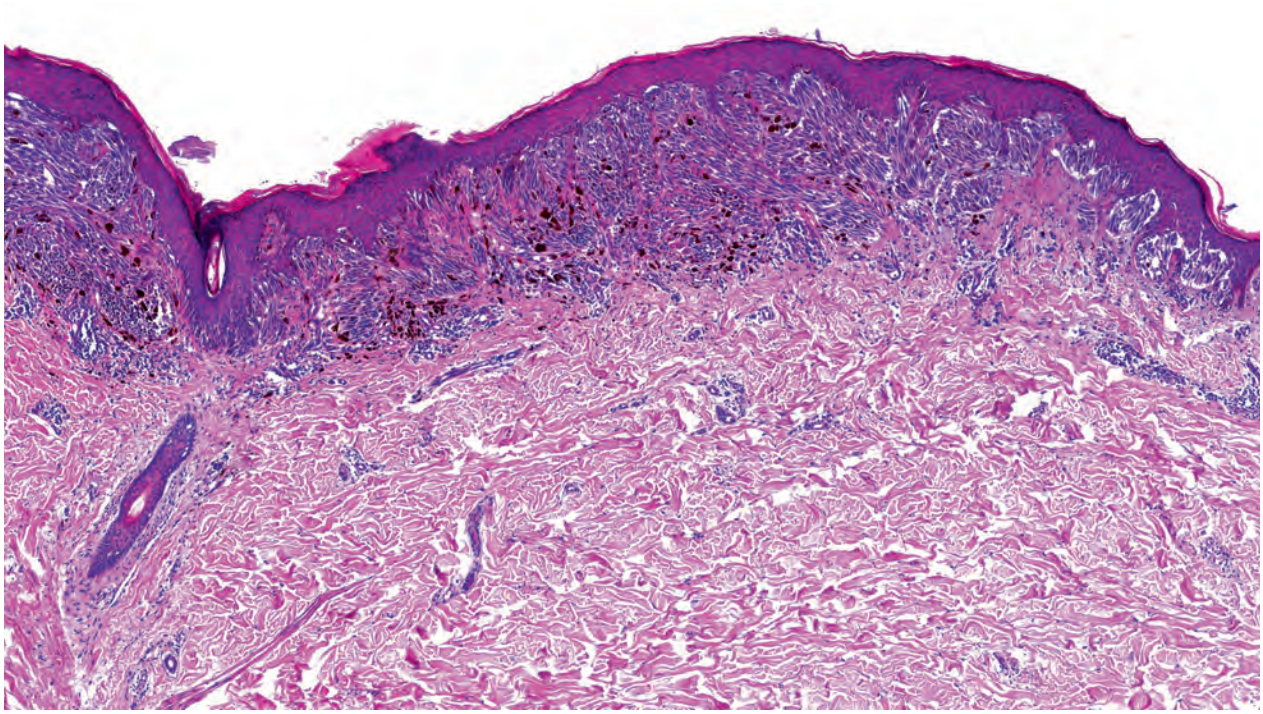


Рис. 291 А. Атипичный невус Спитц с фенотипом, характерным для опухолей с мутациями гена *ALK*. Бляшечный вариант с плоским силуэтом и поверхностным ростом веретеновидных меланоцитов

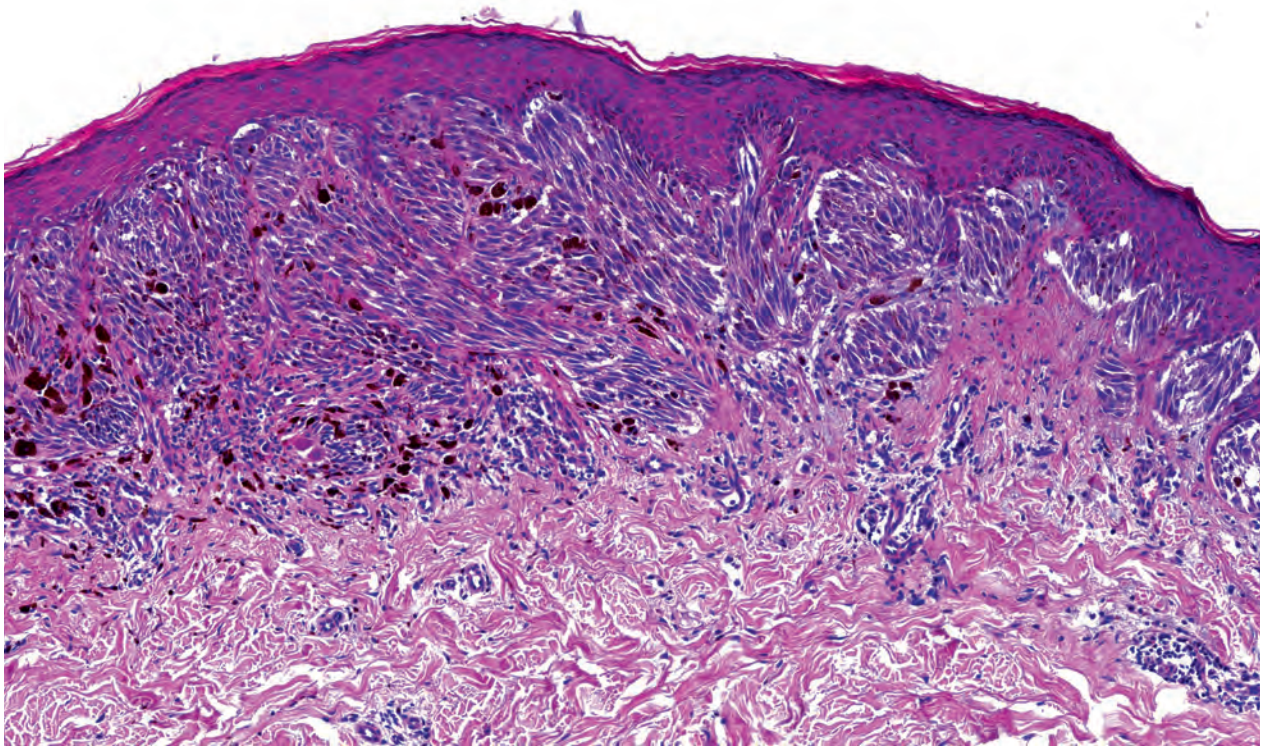


Рис. 291 Б. Компактно расположенные тяжи и гнезда из крупных веретеновидных клеток с равномерным распределением пигмента в пределах невуса

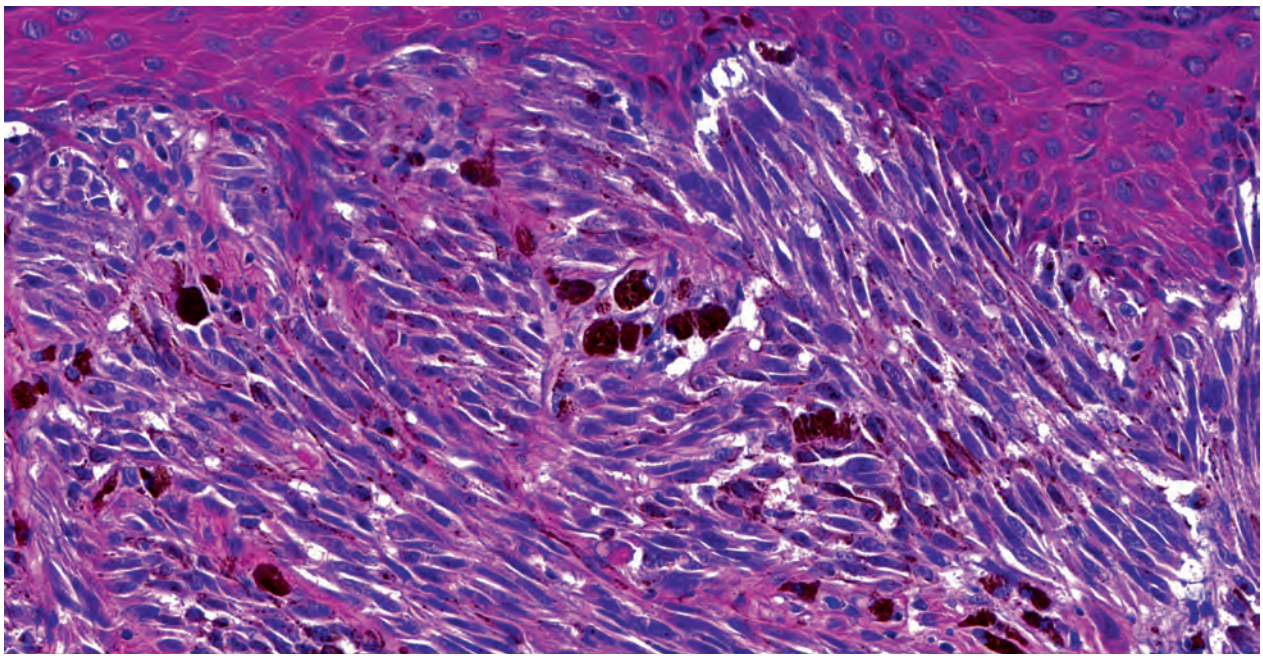


Рис. 291 В. Крупные, достаточно мономорфные веретеновидные клетки с пигментом в цитоплазме

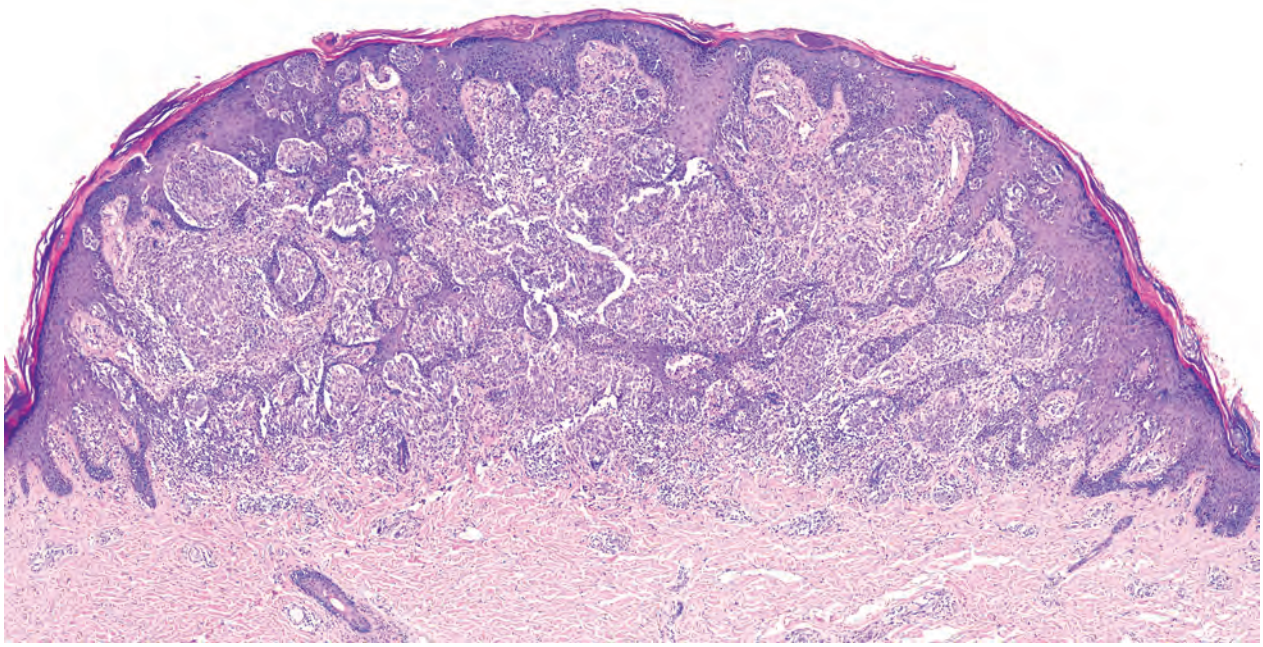


Рис. 292 А. Атипичный невус Спитц с фенотипом, характерным для опухолей с мутациями гена *ROS1*. Экзофитный вариант с некоторой асимметрией строения

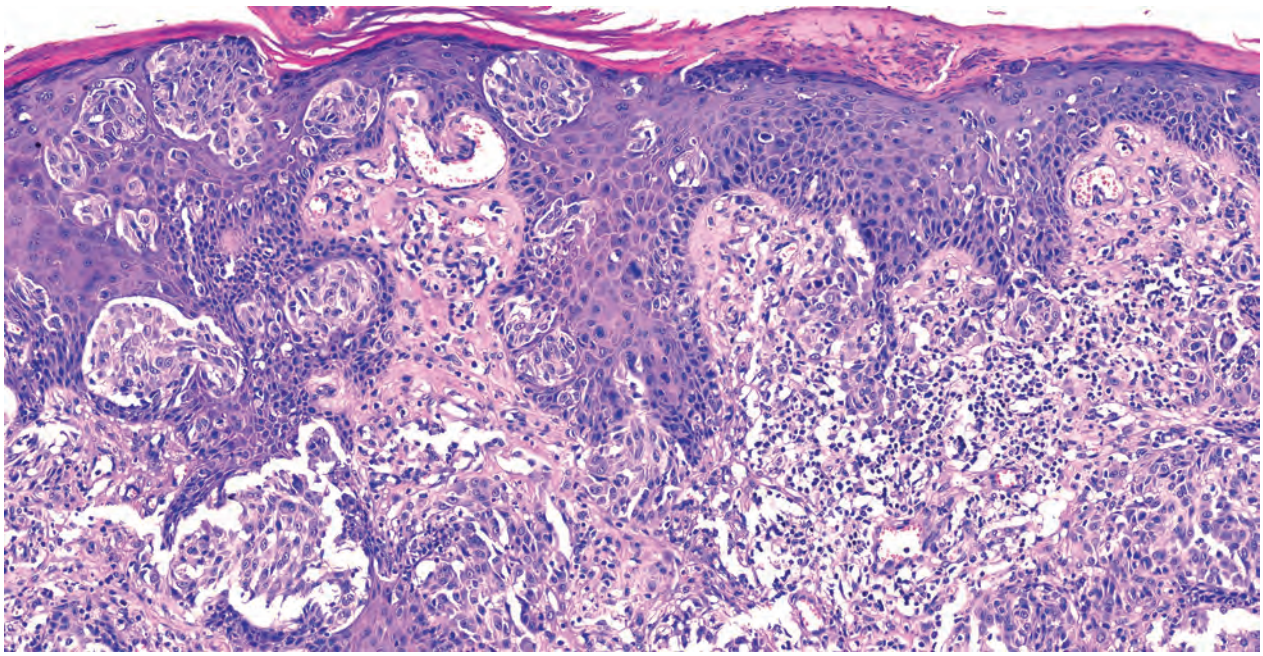


Рис. 292 Б. Отмечаются педжетоидный рост и выраженные воспалительные инфильтраты в дерме

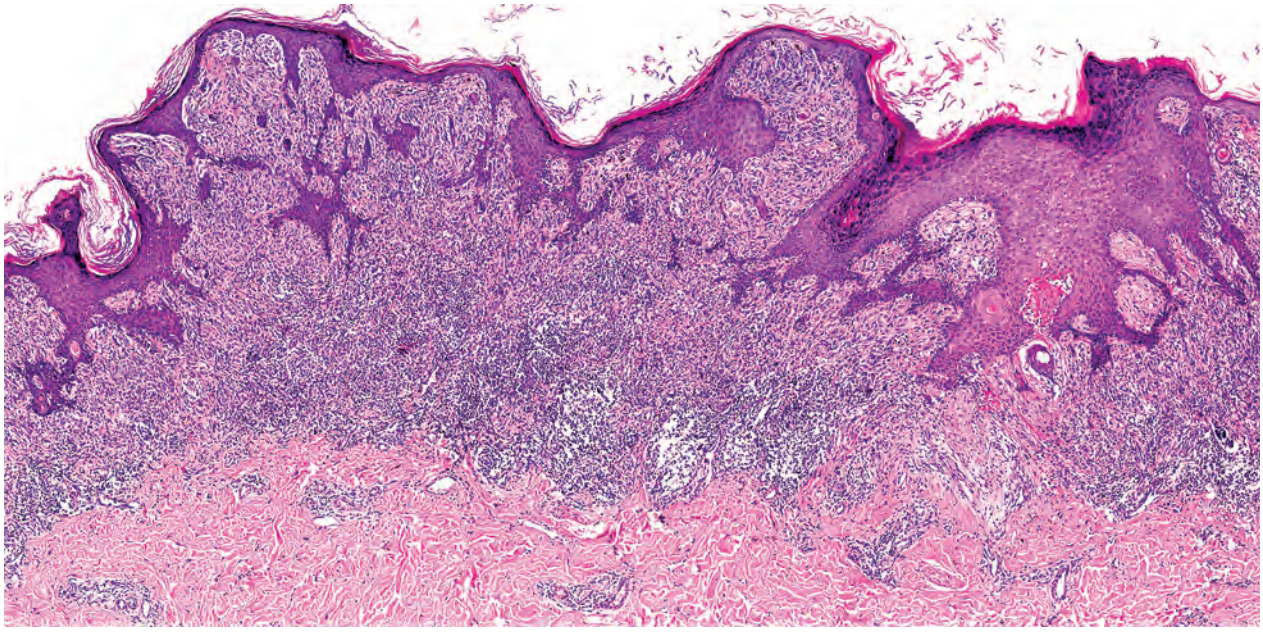


Рис. 293 А. Атипичный невус Спитц с фенотипом, характерным для опухолей с мутациями гена *NTRK1*. Папилломатозный силуэт, отмечается «филигранный» рисунок эпидермальных выростов

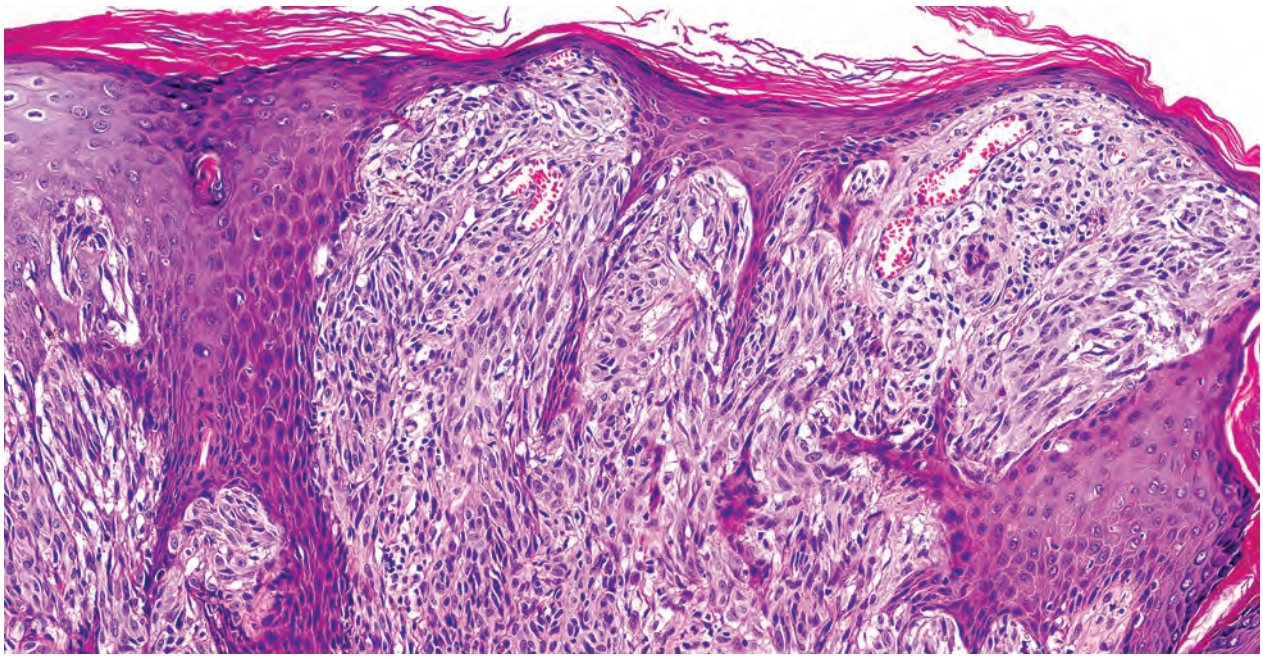


Рис. 293 Б. Преимущественно веретеновидный фенотип меланоцитов. Характерные для невуса Спитц полнокровные капилляры с расширенными просветами

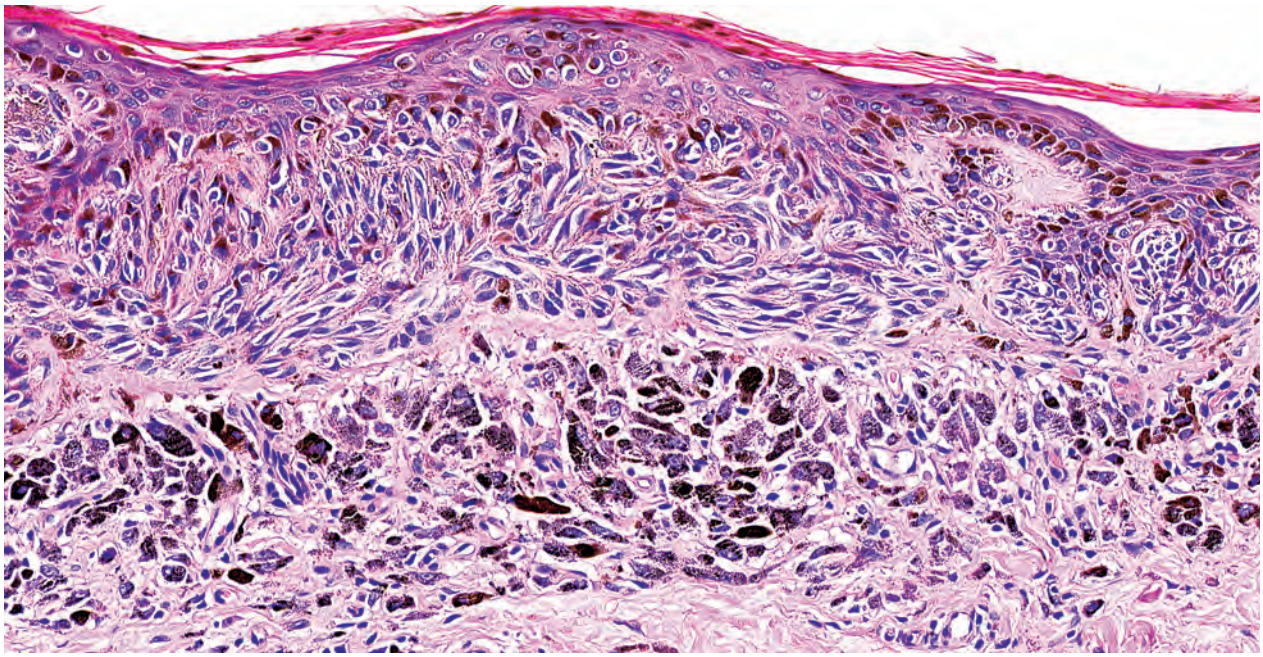


Рис. 294 А. Атипичный невус Спитц с фенотипом, характерным для опухолей с мутациями гена *BRAF*. Плоский силуэт, педжетоидный рост в эпидермисе, полосовидный инфильтрат из меланофагов в дерме

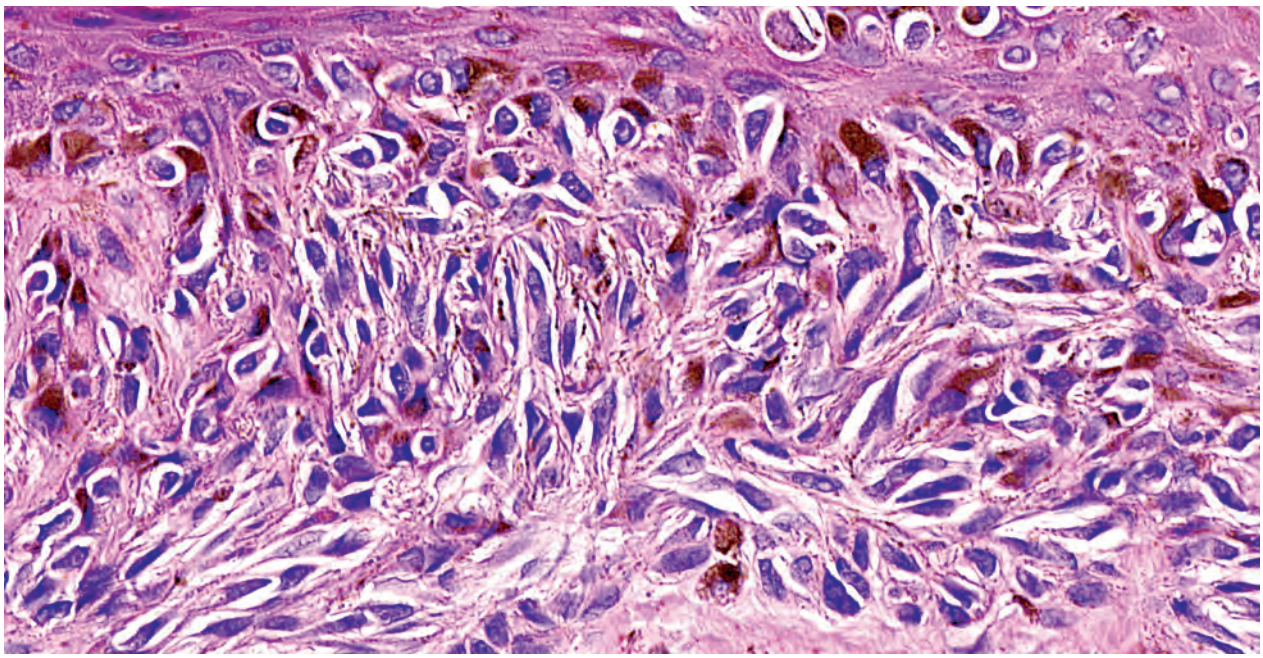


Рис. 294 Б. Невус значительно пигментирован, образован крупными клетками с полигональными ядрами

4.12. НЕВУС РИДА

Синоним: пигментированный веретеноклеточный невус.

Клиника

Это меланоцитарный невус, рассматривающийся рядом авторов как интенсивно окрашенный вариант невуса Спитц. В большинстве случаев встречается у молодых людей (20–30 лет) на коже нижних конечностей или туловища, но может обнаруживаться в любом возрасте, в том числе у детей. Как и невус Спитц, отличается быстрым ростом. Клинически невус Рида представлен плоским пятном или слегка возвышающейся над уровнем кожи папулой насыщенного черного цвета диаметром около 5 мм (рис. 295–296).

Дерматоскопия

Дерматоскопически невус Рида напоминает пигментированный невус Спитц (рис. 297), однако радиальная лучистость имеет менее выраженный характер и иногда полностью замещается бесструктурной моделью строения (рис. 298). В центральной части образования часто определяются оттенки синего цвета, по периферии возможно обнаружение отдельных линий пигментной сети или немногочисленных глобул (рис. 299).

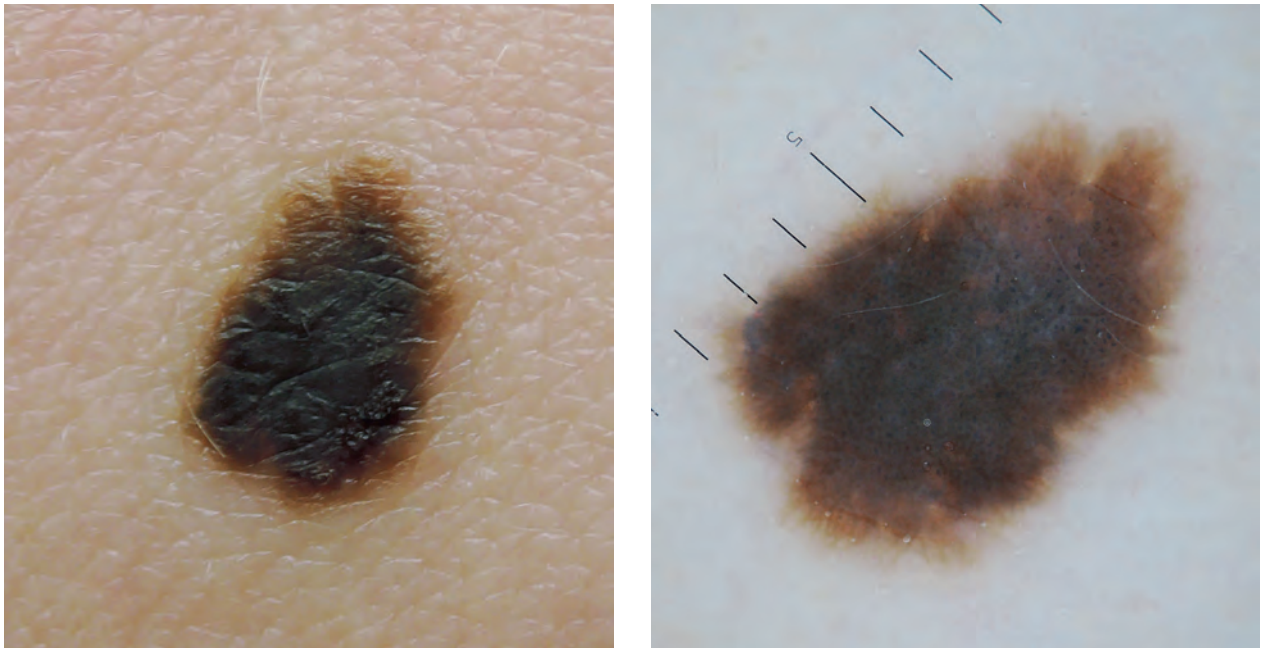


Рис. 295 А, Б. Невус Рида. Гиперпигментированное симметричное образование, при дерматоскопическом осмотре представлено преимущественно бесструктурной моделью строения. Центральная часть с диффузным серо-синим окрашиванием

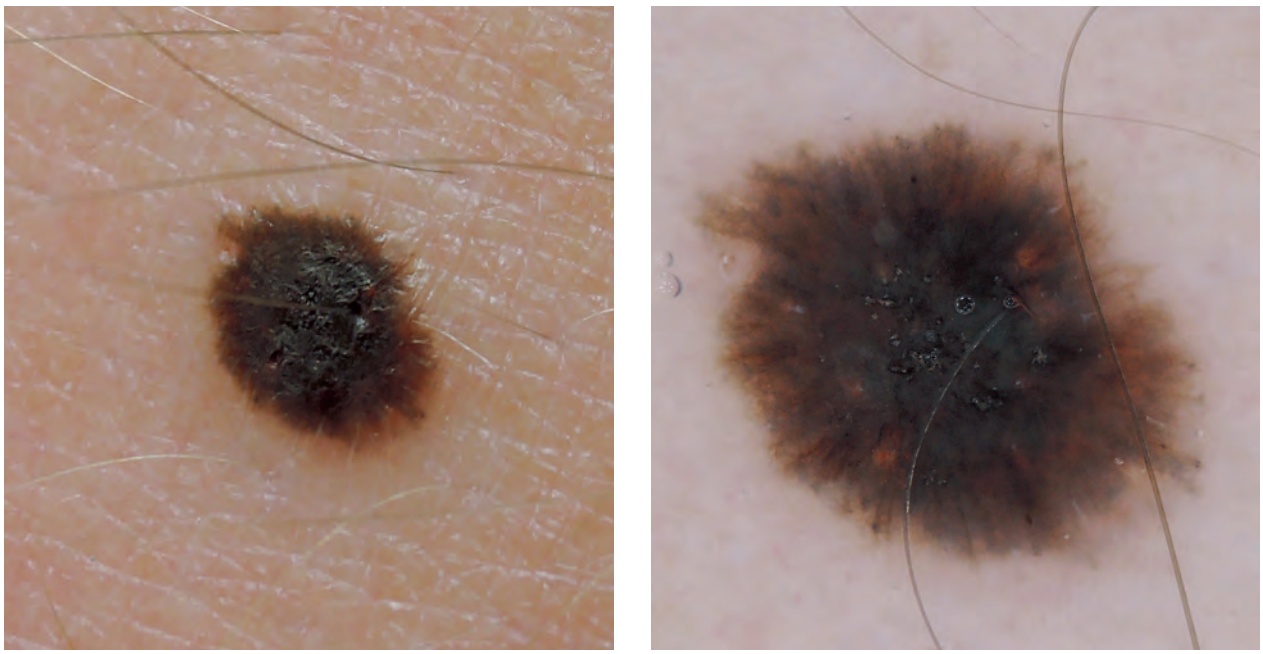


Рис. 296 А, Б. Невус Рида. Гиперпигментированное симметричное образование с фестончатыми очертаниями. При дерматоскопическом осмотре представлено преимущественно бесструктурной моделью строения. Центральная часть образования окрашена в серый оттенок

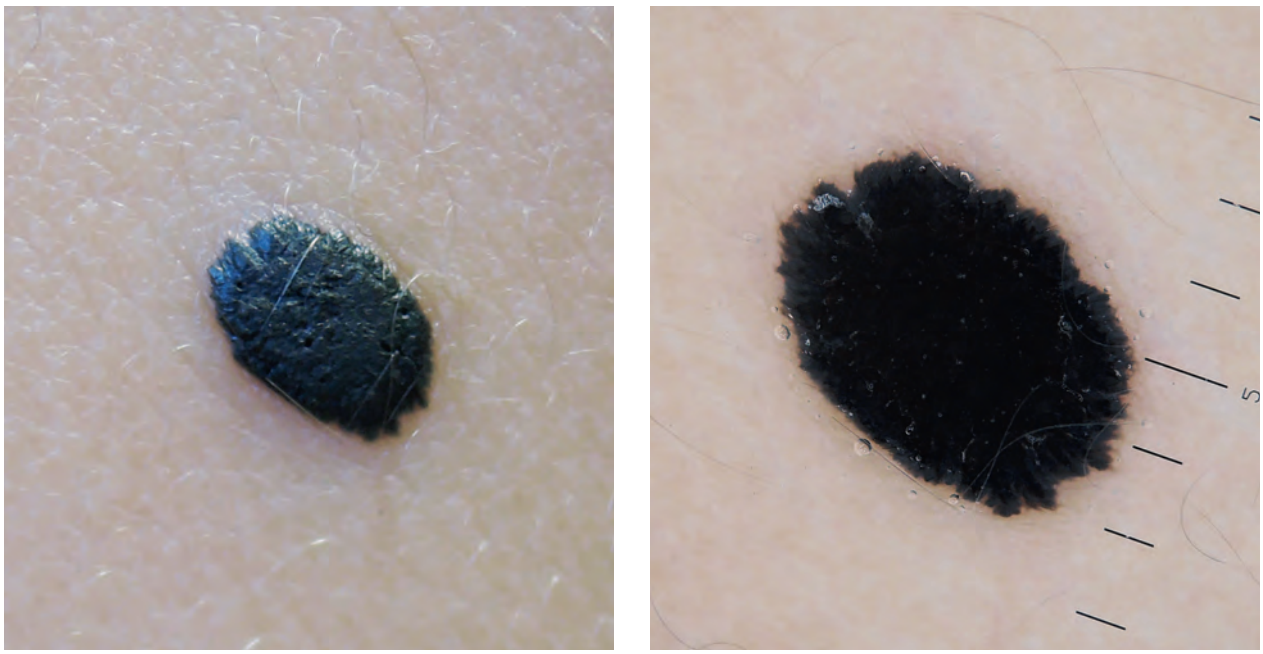


Рис. 297 А, Б. Невус Рида. Гиперпигментированное симметричное образование, при дерматоскопическом осмотре представлено преимущественно бесструктурной моделью строения, по периферии формируется радиальная лучистость

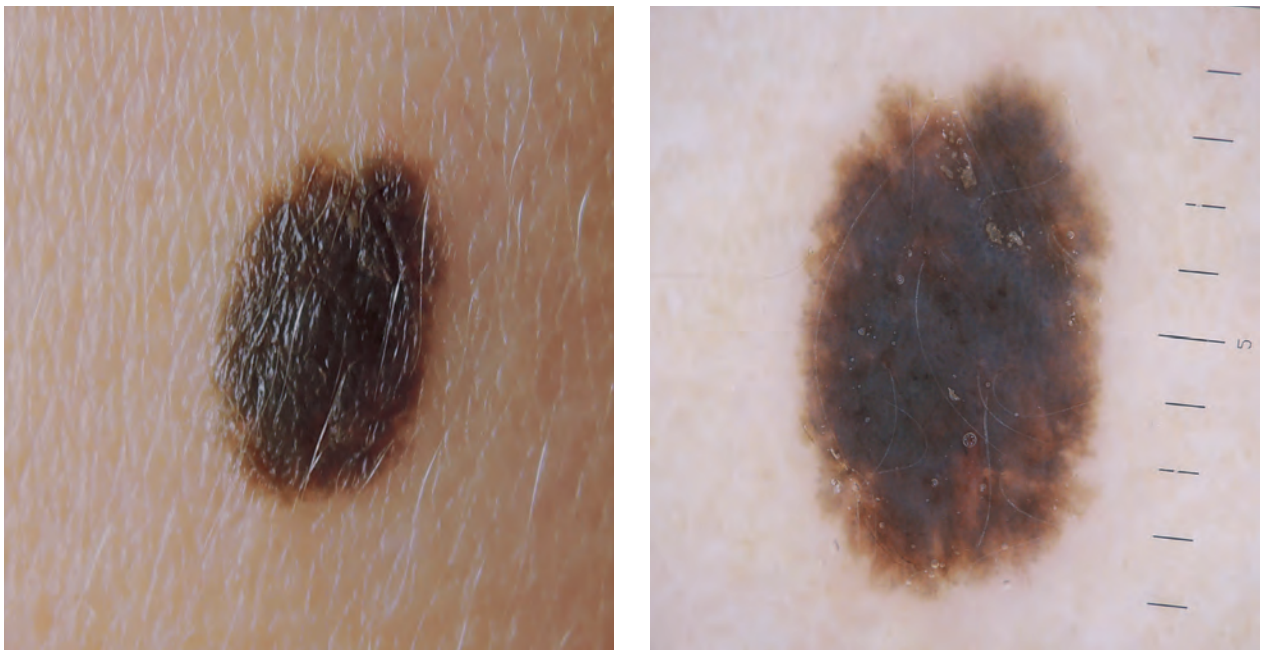


Рис. 298 А, Б. Невус Рида. Гиперпигментированное симметричное образование, представленное при дерматоскопическом осмотре преимущественно бесструктурной моделью строения. Центральная часть с диффузным серо-синим окрашиванием

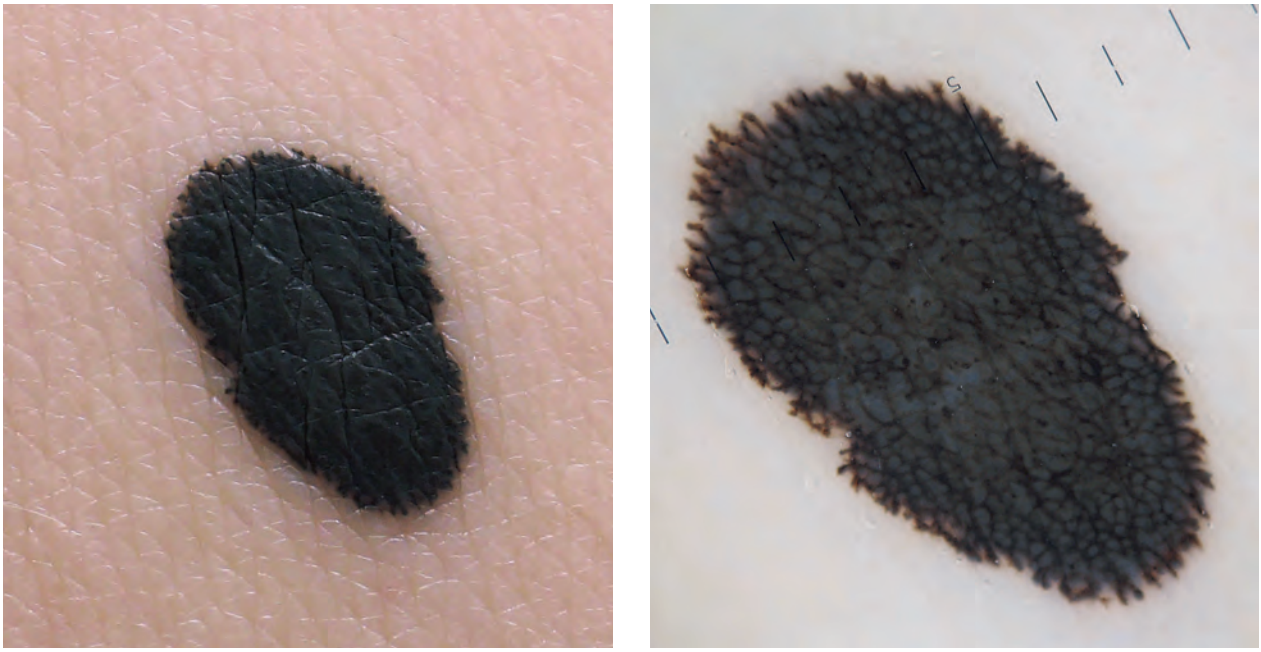


Рис. 299 А, Б. Невус Рида. Гиперпигментированное симметричное образование, при дерматоскопическом осмотре представлено пигментной сетью, располагающейся на диффузном серо-синем фоне в центральной части, и радиальной лучистостью по периферии

Гистология

Невус обычно небольшого размера, симметричный, с четкими границами – латеральными и по нижнему краю образования. Он является поверхностным и крайне редко прорастает из эпидермиса в сосочковый слой дермы.

Эпидермис утолщен за счет равномерной гиперплазии и удлинения эпидермальных выростов. Часто выявляется значительное количество пигмента в роговом слое – происходит трансэпидермальная элиминация меланина, хорошо заметная на фоне выраженного гиперкератоза (псевдопаракератоз). Сам невус тоже сильно пигментирован, при этом распределение меланина равномерное и симметричное (рис. 300–301).

Невус образован преимущественно мономорфной популяцией веретеновидных клеток с овальными ядрами небольших размеров, значительно менее гетерогенной по сравнению с невусом Спитц. Клетки формируют в эпидермисе равномерно расположенные и тесно прилегающие друг к другу вертикальные гнезда, часто без ретракционного артефакта; по периферии гнезда могут быть ориентированы горизонтально, а клетки в них формировать короткие пучки (рис. 302 А, Б). На ранних этапах формирования клетки имеют отростчатый фенотип, располагаясь более разреженно в разновеликих гнездах, не слишком напоминая «зрелый» невус Рида. Часто встречаются многоядерные клетки.

В цитоплазме опухолевых клеток содержится мелкозернистый меланин; в ядрах визуализируются небольшие базофильные ядрышки и нежный хроматин. В гнездах может определяться значительное число меланофагов с грубыми гранулами пигмента. Возможен слабо выраженный педжетоидный рост, который обычно не выходит за пределы нижней половины эпидермиса и крайних гнезд. Допускаются единичные типичные митозы (0–2/мм^2). Очень редко в эпидермисе обнаруживаются эозинофильные тельца Камино, содержащие пигмент (рис. 303 А, Б). В процесс обычно вовлекается эпителий придатков кожи, преимущественно выводных протоков потовых желез (рис. 304 А, Б).

В сосочковом слое дермы клетки невуса имеют меньшие размеры, овальную или даже округлую форму, могут напоминать клетки обычного внутридермального невуса (признак созревания). При этом различить границы между пограничным и внутридермальным компонентом практически невозможно: складывается впечатление, что клетки невуса в сосочковом слое дермы непосредственно прилежат к пограничным гнездам в эпидермисе, формируя как бы единый блок без разделительной прослойки стромы (рис. 305 А, Б). Характерен полосовидный воспалительный инфильтрат, содержащий большое количество меланофагов, которые также могут располагаться над скоплениями лимфоцитов (рис. 306). Иногда строма в невусах Рида напоминает грануляционную ткань с большим числом капилляров, окруженных лимфоцитами, и хаотично расположенными тонкими коллагеновыми волокнами.

Описан «беспигментный» вариант невуса Рида, в котором при гистологическом исследовании выявляется минимальное количество пигмента.

Выделяют атипичный вариант невуса Рида. К признакам атипии в нем относятся диаметр более 6 мм, нечеткие латеральные границы, асимметрия, истончение эпидермиса, изъязвление, выраженная лентигинозная пролиферация единичных клеток в базальном слое по периферии образования, выраженный педжетоидный рост, митозы и цитологическая атипия, прорастание в сетчатый слой дермы. Атипичные невусы Рида могут иметь двухфазную структуру с очаговыми скоплениями крупных беспигментных эпителиоидных клеток с выраженными ядрышками, напоминающих клетки в невусе Спитц.

Дополнительные исследования

Клетки невуса окрашиваются маркерами S100, SOX10, Melan A, MITF и тирозиназой. Иммуногистохимическое окрашивание на HMB45 градиентное, убывает снаружи вглубь. В 57% невусов Рида выявлены перестройки гена *NTRK3* и слияния его с другими генами, что является характерным для данного образования. Применение методики FISH для дифференциальной диагностики следует считать целесообразным.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с пигментированным невусом Спитц, диспластическим невусом, меланомой кожи.

В пигментированных веретеноклеточных невусах Спитц редко наблюдается полосовидный воспалительный инфильтрат такой степени выраженности и с таким количеством меланофагов, как в невусах Рида. В целом, в невусе Рида более мономорфная популяция веретеновидных клеток с относительно некрупными ядрами, более компактное расположение клеток в гнездах и гнезд в эпидермисе. Однако эти различия не всегда четко прослеживаются, поскольку оба типа невуса относятся к одному спектру новообразований.

Некоторые диспластические невусы имеют значительное морфологическое сходство с невусом

Рида. Это сходство возникает при наличии в эпидермисе вытянутых гнезд, расположенных параллельно поверхности кожи, особенно если клетки в них веретеновидные, а эпидермальный компонент выходит за пределы дермального. Тем не менее в диспластическом невусе веретеновидный фенотип имеет только часть клеток, и они редко вертикально ориентированы. Гнезда в невусах Рида как бы встроены в эпидермис, нередко занимая почти всю его толщу в надсосочковых зонах; эпидермис над гнездами истончен. В диспластических невусах гнезда расположены по бокам и на концах удлиненных эпидермальных выростов. В невусах Рида также может наблюдаться фиброплазия в сосочковом слое дермы, но принципиальным отличием служит тесная и непосредственная связь между эпидермальным и дермальным компонентом в невусе Рида, в то время как в невусе Кларка фиброплазия отделяет оба компонента друг от друга. Степень пигментации не является абсолютным дифференциально-диагностическим признаком, но в диспластических невусах она редко достигает такой выраженности, как в невусах Рида.

Дифференциальная диагностика невуса Рида и меланомы кожи представлена в таблице 10. Полосовидный инфильтрат с большим числом меланофагов встречается в меланомах с активным регрессом. Основными признаками, говорящими в пользу невуса Рида, являются сохранная гнездная организация опухолевых клеток и наличие обычных или удлиненных эпидермальных выростов, разделяющих гнезда друг от друга. Воспалительный инфильтрат образован исключительно лимфоцитами и гистиоцитами. Большое число плазматических клеток свидетельствует в пользу меланомы. Невусы Рида не изъязвляются и не регрессируют. В меланомах с активным регрессом в эпидермисе обычно отсутствуют гнезда опухолевых клеток; последние определяются в виде неравномерно расположенных солитарных единиц, характеризуются значительной цитологической атипией; эпидермальные выросты, как правило, сглажены.

Таблица 10

Дифференциальная диагностика невуса Рида и веретеноклеточной меланомы кожи с признаками активного регресса

Диагностический критерий	Невус Рида	Меланома с чертами невуса Рида
Распределение пигмента	Равномерное и симметричное	Неравномерное и асимметричное
Тип пигмента в цитоплазме клеток	Крупные гранулы	Мелкодисперсный, пылевидный
Вертикальное созревание снаружи вглубь	Характерно; в смешанном невусе самые глубокие клетки невуса мелкие, с овальными или округлыми ядрами, напоминающими обычный внутридермальный невус	Отсутствует; солидный асимметричный рост крупных веретеновидных клеток одного размера в дерме
Митозы	Нехарактерны, особенно в дерме	Характерны, глубоко в дерме или группами (кластерами)
Строма	Без особенностей («больше розового, чем голубого»)	Как правило, солнечный эластоз («больше голубого, чем розового»)
Воспалительный инфильтрат	Лимфогистиоцитарный	Часто большое число плазматических клеток
Серийные срезы	Однотипные	Гетерогенные
Изъязвление/регресс	Нехарактерны	Характерны

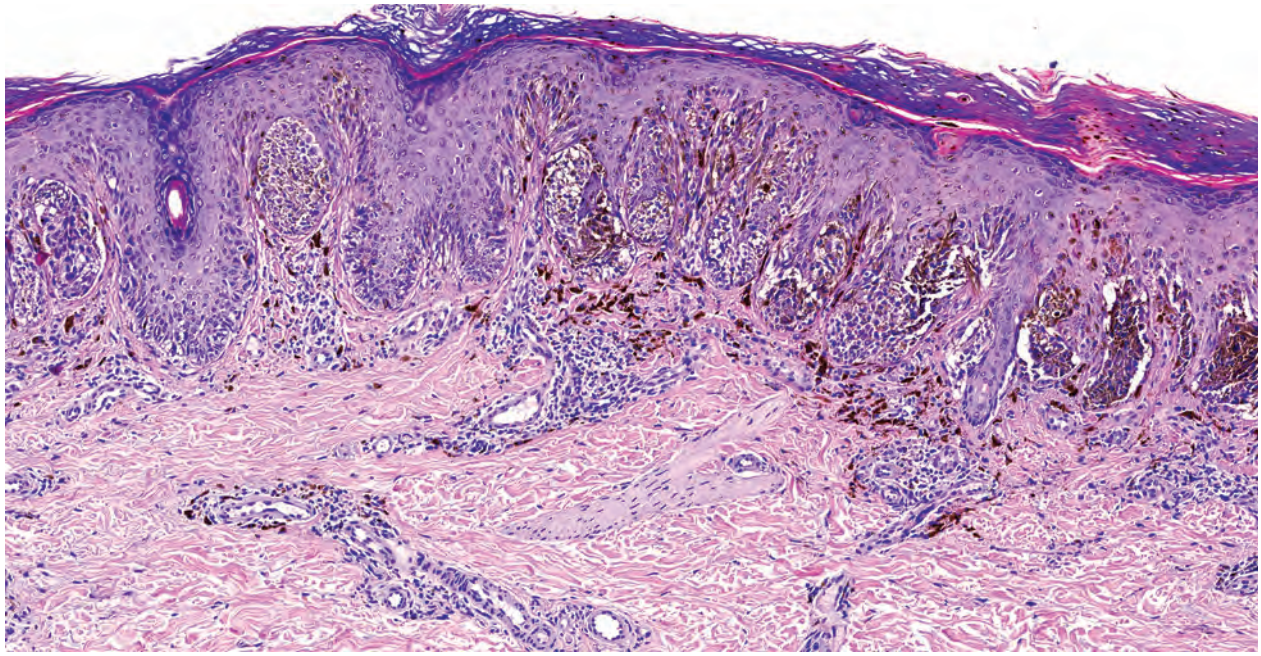


Рис. 300 А. Невус Рида. Гиперкератоз, эпидермис утолщен. Вертикально ориентированные гнезда веретеновидных меланоцитов с пигментированной цитоплазмой

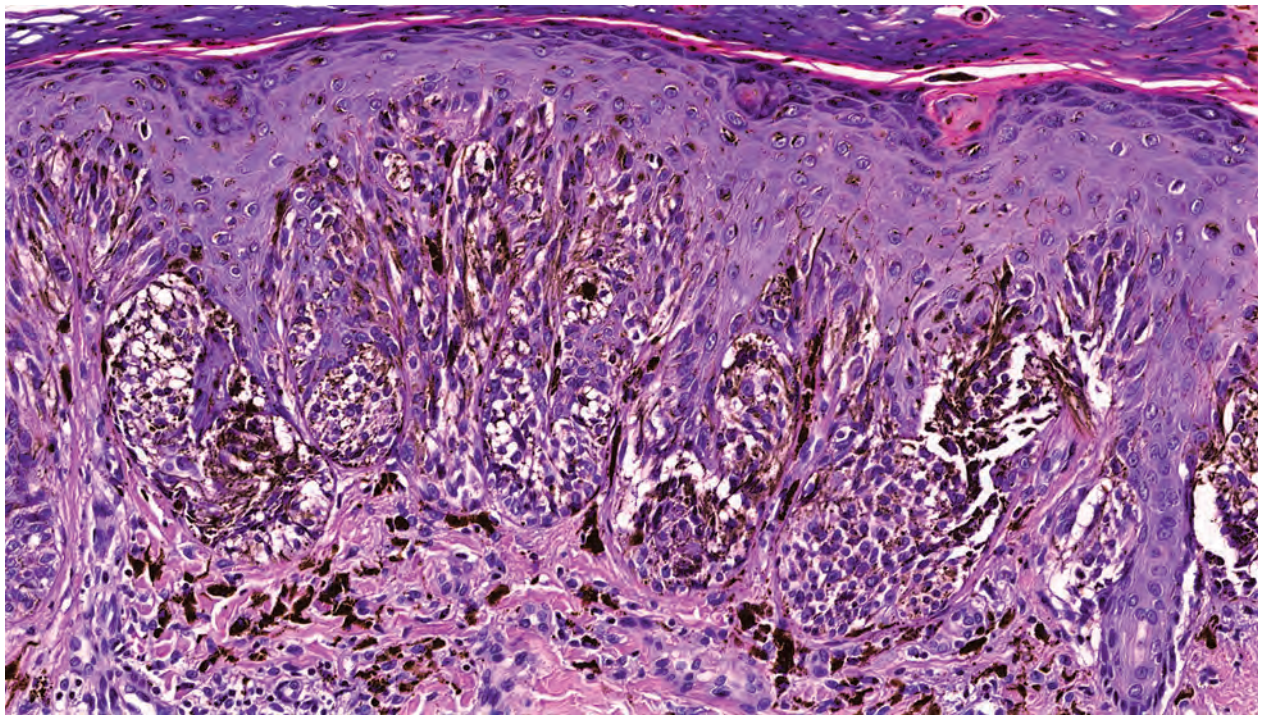


Рис. 300 Б. Невус Рида. Вертикально ориентированные гнезда веретеновидных меланоцитов с пигментированной цитоплазмой. В дерме очаговые воспалительные инфильтраты с примесью большого числа меланофагов

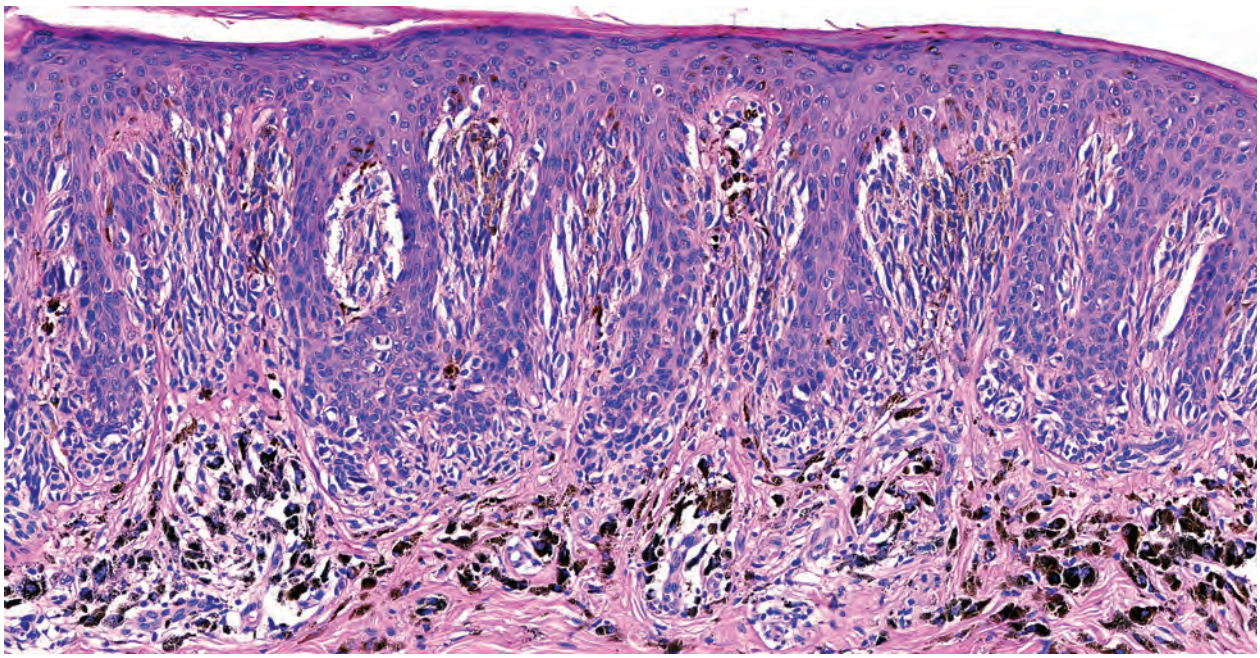


Рис. 301 А. Невус Рида. Эпидермис равномерно утолщен, с вертикально ориентированными гнездами веретеновидных меланоцитов с пигментированной цитоплазмой

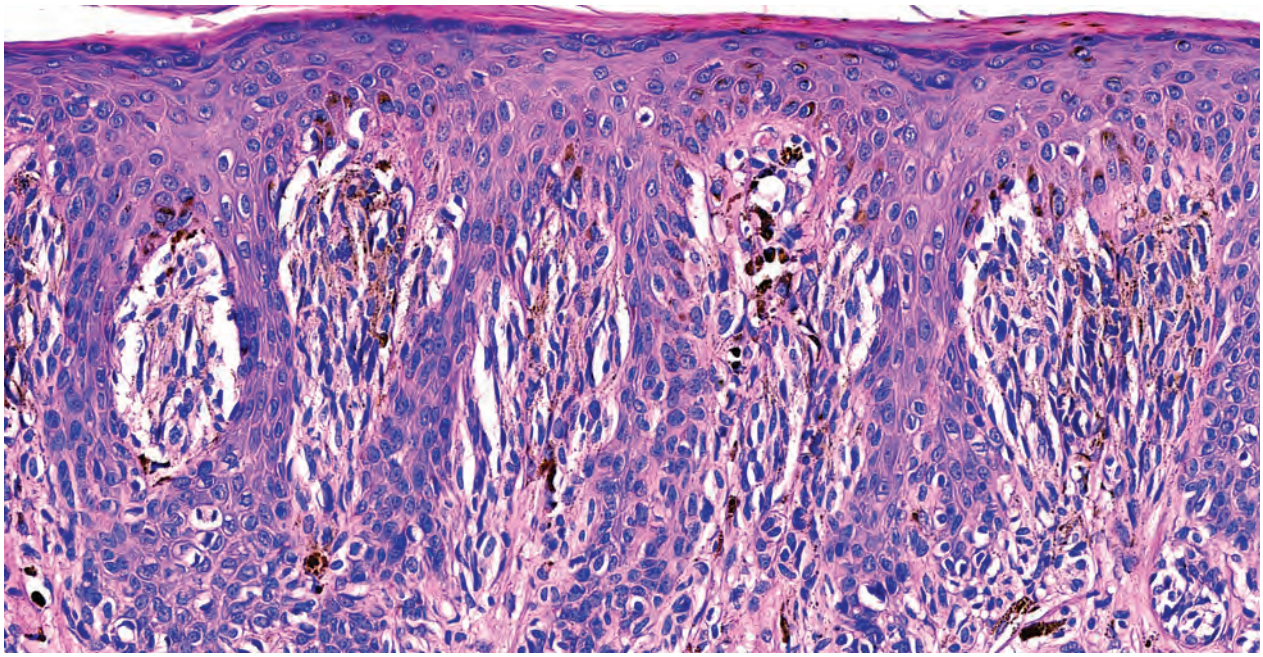


Рис. 301 Б. Невус образован меланоцитами с преимущественно отростчатым фенотипом

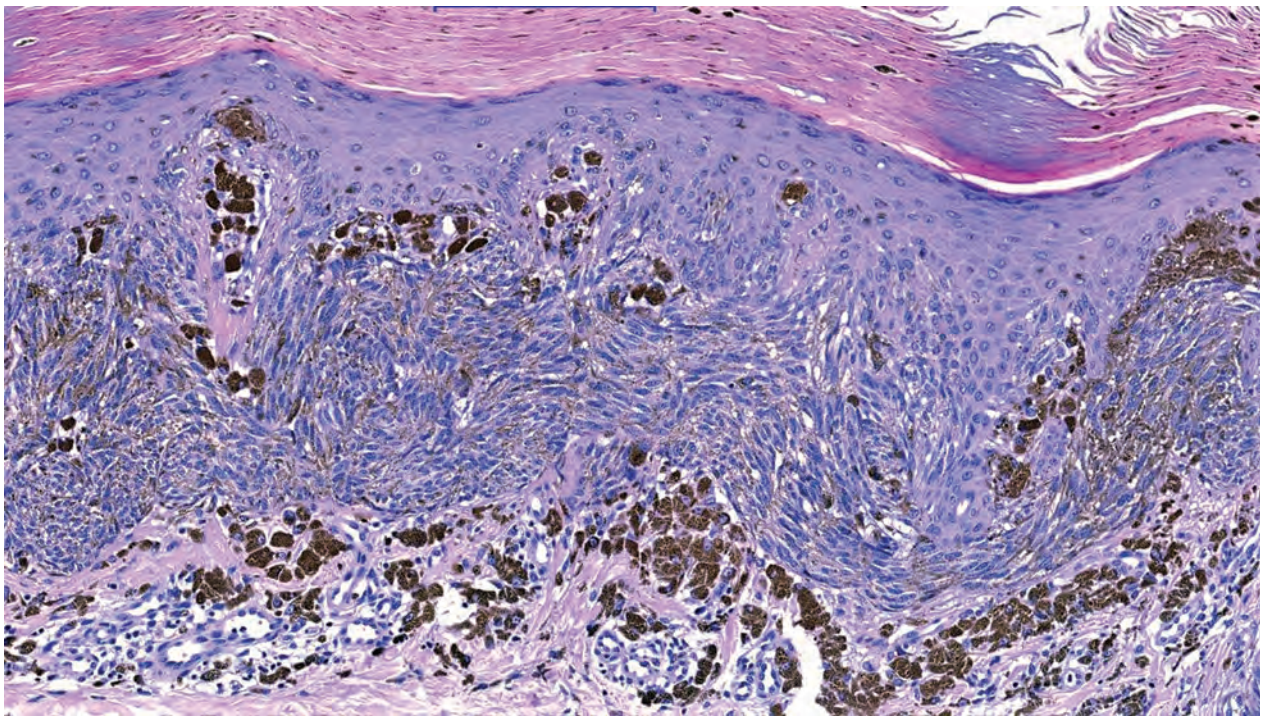


Рис. 302 А. Невус Рида акральной локализации. Трансэпидермальная элиминация пигмента. По периферии гнезда ориентированы горизонтально, а клетки в них формируют короткие пучки

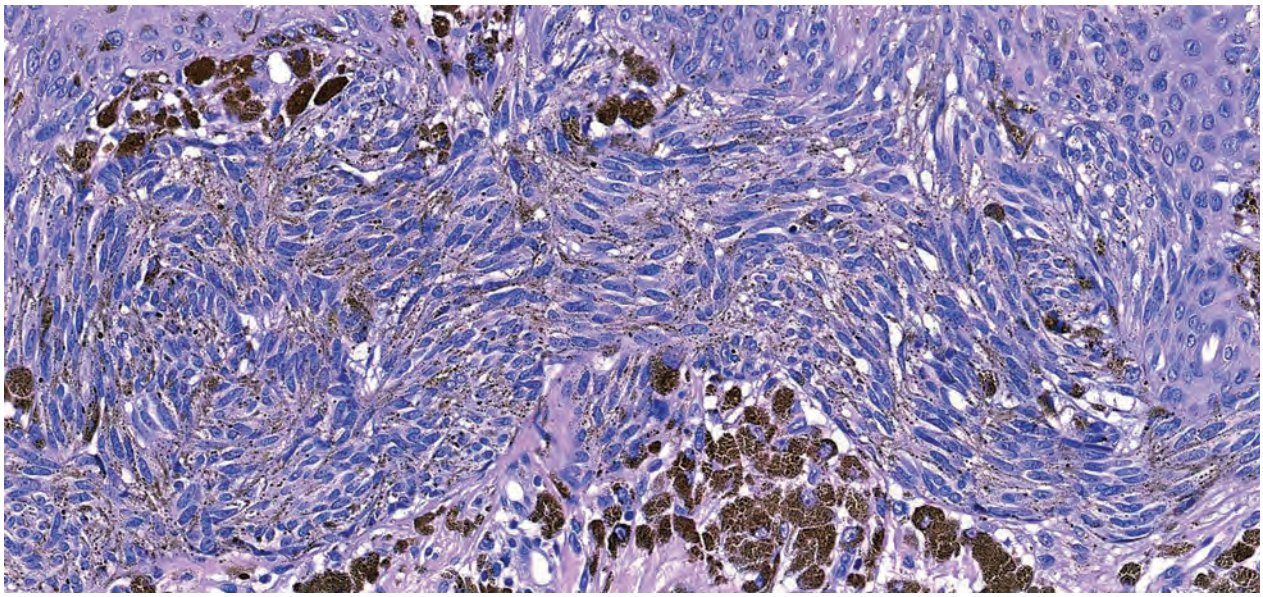


Рис. 302 Б. Преимущественно мономорфная популяция веретеновидных клеток с вытянутыми ядрами небольших размеров

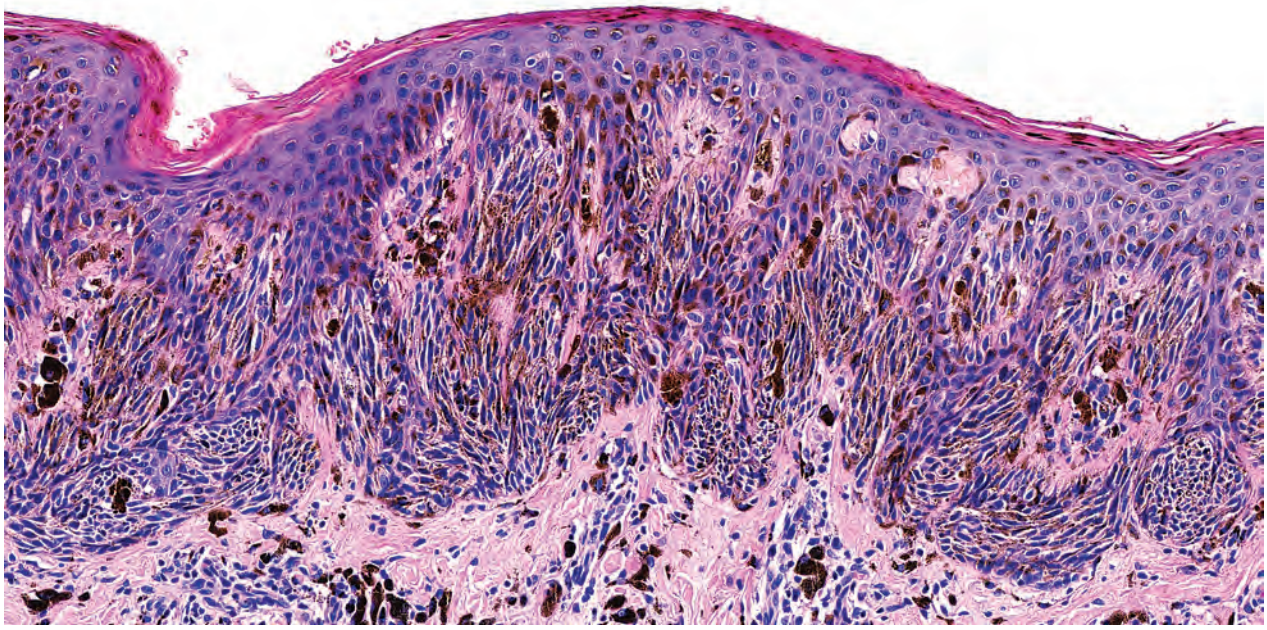


Рис. 303 А. Невус Рида. Вертикальные и горизонтальные сливающиеся гнезда образованы мономорфными веретеновидными меланоцитами. Очень редко в эпидермисе обнаруживаются эозинофильные тельца Камино, содержащие пигмент

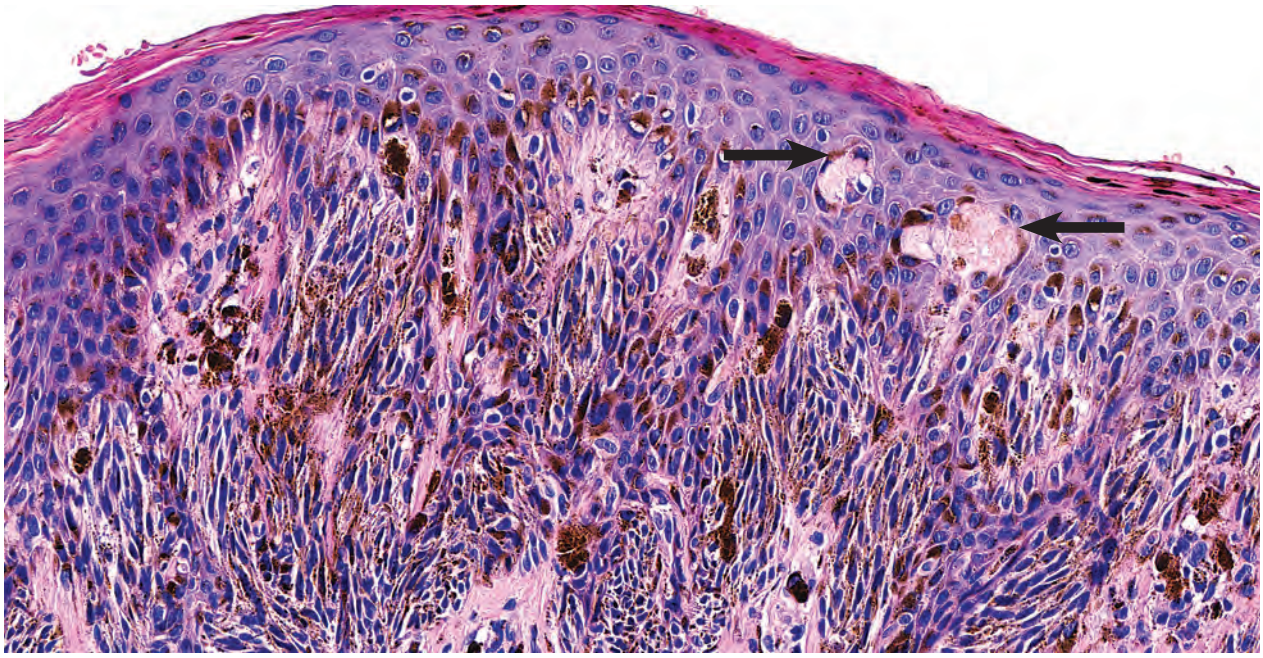


Рис. 303 Б. Тельца Камино, содержащие пигмент (*стрелки*)

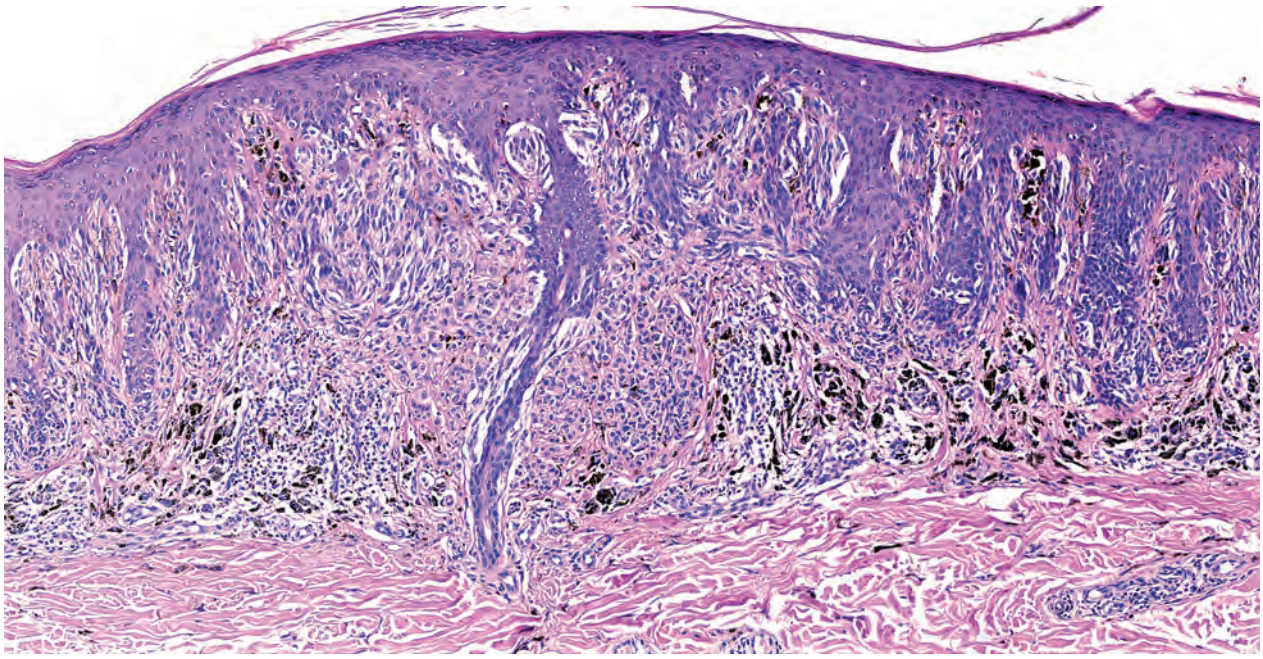


Рис. 304 А. Невус Рида. Гнезда невусных клеток определяются в эпителии выводного протока потовой железы

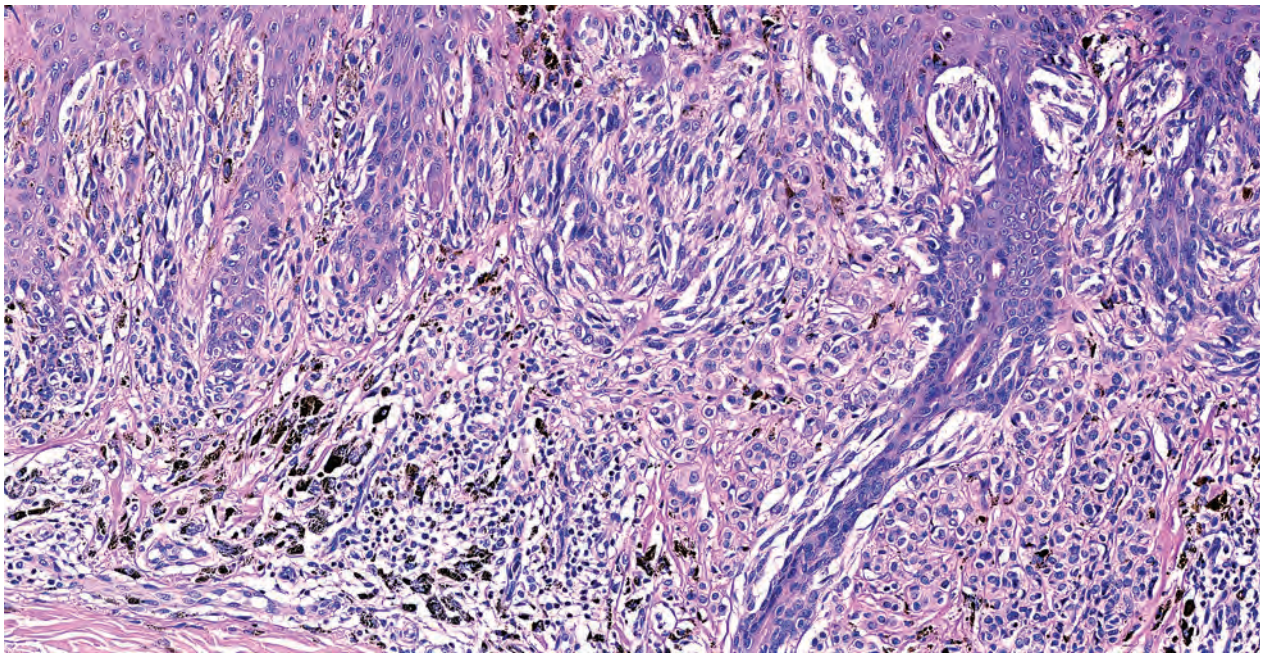


Рис. 304 Б. В данном смешанном невусе Рида клетки заполняют утолщенный сосочковый слой дермы. Отмечаются признаки созревания, и в основании невуса меланоциты напоминают банальные невусные клетки

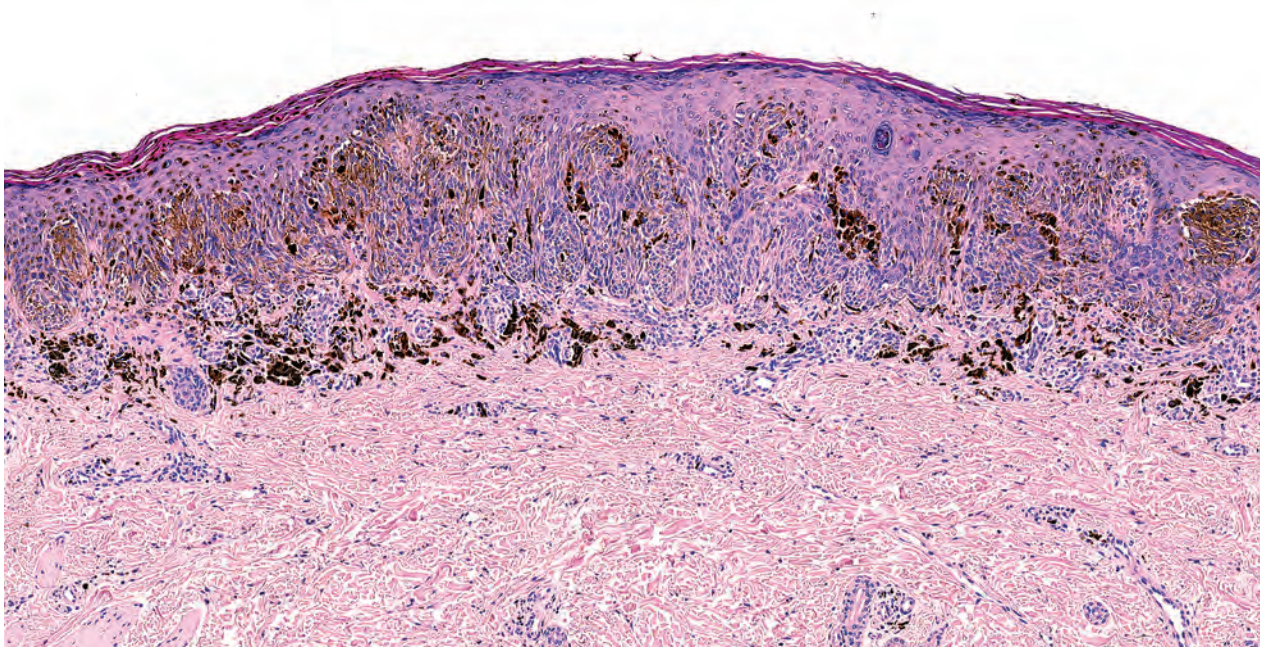


Рис. 305 А. Смешанный невус Рида с выраженным накоплением пигмента

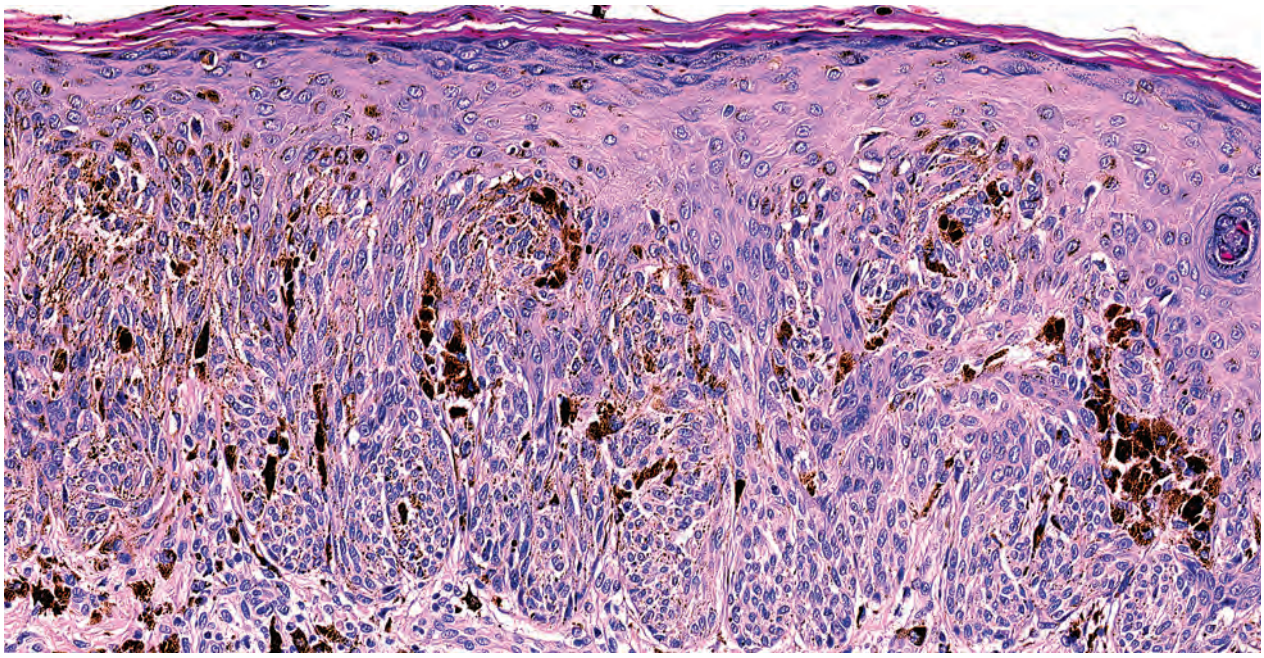


Рис. 305 Б. Складывается впечатление, что клетки невуса в сосочковом слое дермы непосредственно прилежат к пограничным гнездам в эпидермисе, формируя как бы единый блок без разделительной прослойки стромы

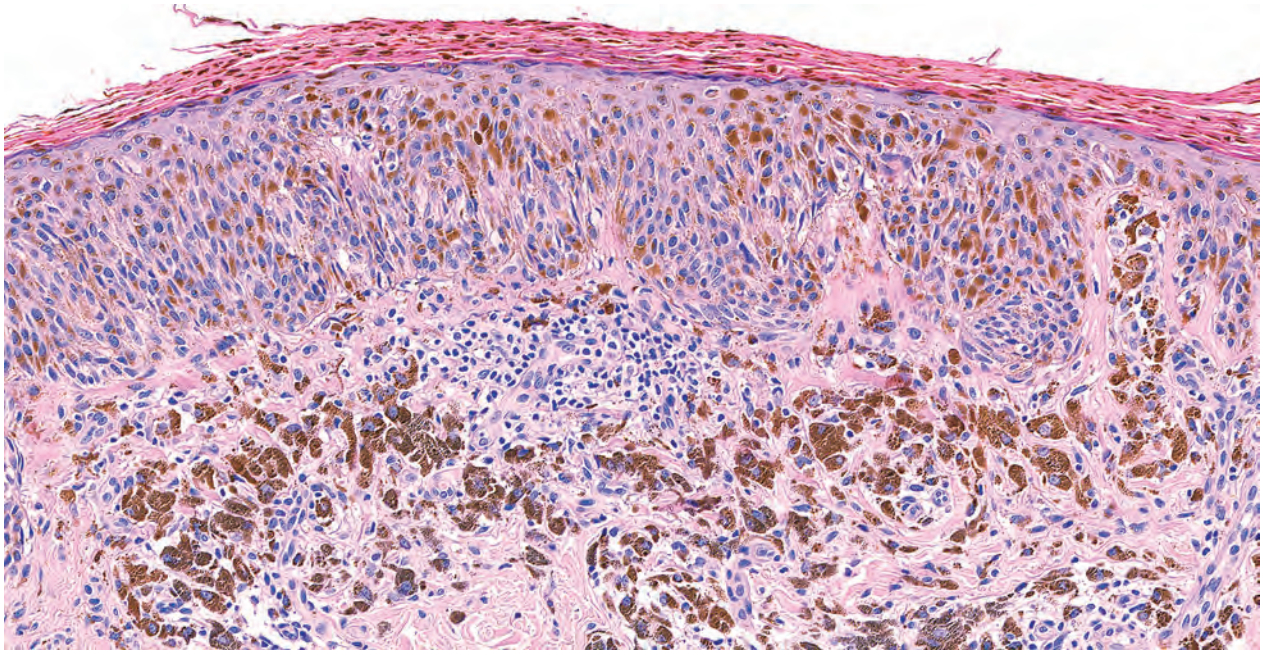


Рис. 306. В данном невусе Рида более выражен полосовидный воспалительный инфильтрат с примесью меланофагов

4.13. НЕВУС МЕЕРСОНА

Синоним: невус с гало-экземой.

Клиника

Разновидность меланоцитарных невусов, характеризующаяся появлением вокруг образования экзематозного венчика и возникновением зуда или жжения. В большинстве случаев перифокальное воспаление не затрагивает ткань невуса, однако возможны отек и покраснение самого образования (рис. 307–309). После регресса воспалительных явлений невус остается неизмененным, в редких случаях депигментируется.

Обычно встречается у взрослых, реже обнаруживаются у младенцев в возрасте до года. Возможно вовлечение в процесс нескольких меланоцитарных невусов на разных участках тела, особенно на фоне проводимой системной иммунотерапии.

Дерматоскопия

При дерматоскопическом осмотре вокруг типичных структур меланоцитарного невуса определяются выраженное шелушение, многочисленные точечные сосуды, корочки желтого цвета, возможно наличие экскориаций. Признаки невуса могут плохо различаться на фоне воспалительных изменений (рис. 310 А, Б).

Гистология

Основные гистологические изменения носят характер подострого экзематозного дерматита и обнаруживаются в эпидермисе в виде паракератоза, спонгиоза, везикулеза (рис. 311–312). Нередко гнезда и отдельно лежащие клетки меланоцитарного невуса с трудом определяются из-за поверхностного воспалительного инфильтрата в дерме с экзоцитозом лимфоцитов в эпидермис. Структуры меланоцитарного невуса могут обнаруживаться в стороне от наиболее выраженного экзематозного воспаления (рис. 313 А–Г). В случаях, когда воспалительный процесс слабо выражен, а гнезда невуса единичные, поставить диагноз «невус Меерсона» возможно только по кажущимся незначительными деталям в серийных срезах (рис. 314 А, Б). В типичных случаях в инфильтрате часто обнаруживаются эозинофилы (рис. 315).

Дополнительные исследования

Меланоцитарные ИГХ маркеры могут применяться для подтверждения меланоцитарной природы образования. Основу воспалительного инфильтрата составляют $CD4^+$ Т-лимфоциты.

Дифференциальный диагноз

Диагноз обычно не представляет затруднений. Наиболее частой диагностической ошибкой является интерпретация патологических изменений как воспалительного дерматоза из-за плохой визуализации меланоцитов среди клеток инфильтрата.

Развитие феномена Меерсона может встречаться при меланоме (рис. 316 А–В), а также вокруг других опухолевых и неопухолевых процессов на коже.

Длительно существующий невус Меерсона может симулировать меланому в случае расположения большого числа меланоцитов выше базального слоя на фоне общего реактивного ремоделирования эпидермиса с возникновением необычных гнездных структур в нем. В подавляющем большинстве меланом все же не будет обнаруживаться комбинация экзематозного дерматита и меланоцитарного новообразования. В дерме в невусе Меерсона преобладают мелкие невомеланоциты типа В, а в меланоме – опухолевые клетки с несомненной цитологической атипией. Некоторые авторы придают большое значение наличию эозинофилов в воспалительном инфильтрате невуса Меерсона, полагая, что в меланомах эти клетки обнаруживаются значительно реже.

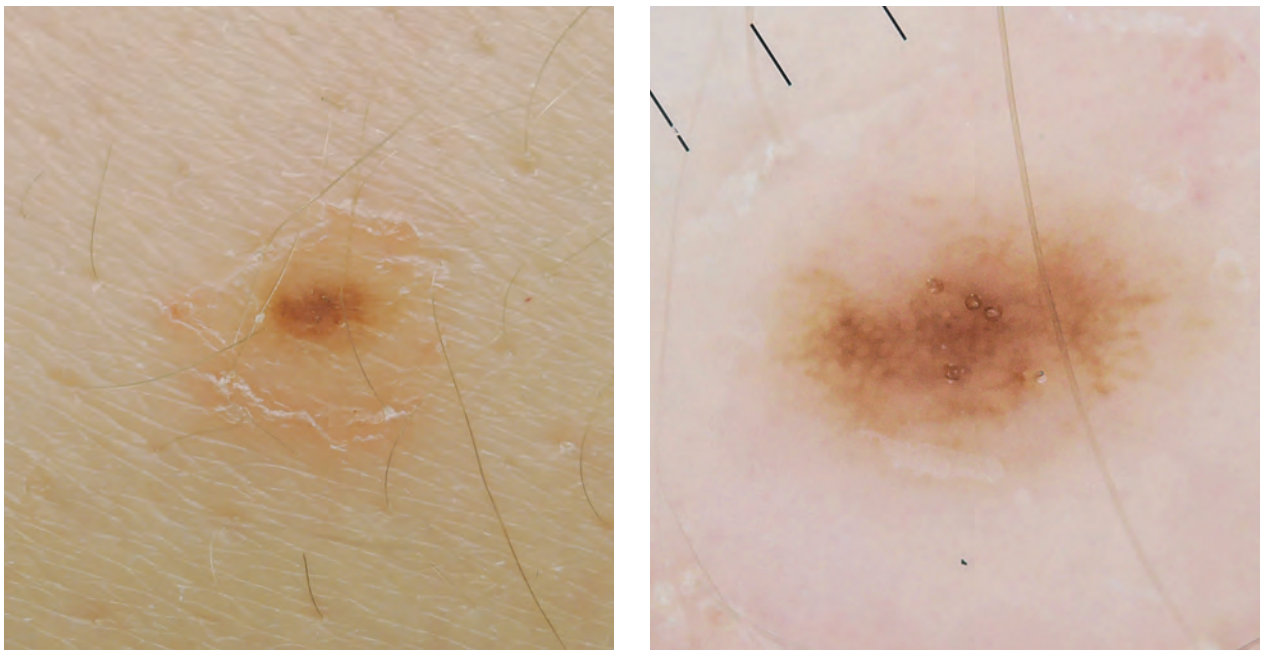


Рис. 307 А, Б. Невус Меерсона. Воспалительная реакция вокруг обычного приобретенного меланоцитарного невуса с ретикулярной моделью строения. Дерматоскопические структуры несколько размыты из-за сопутствующего воспаления

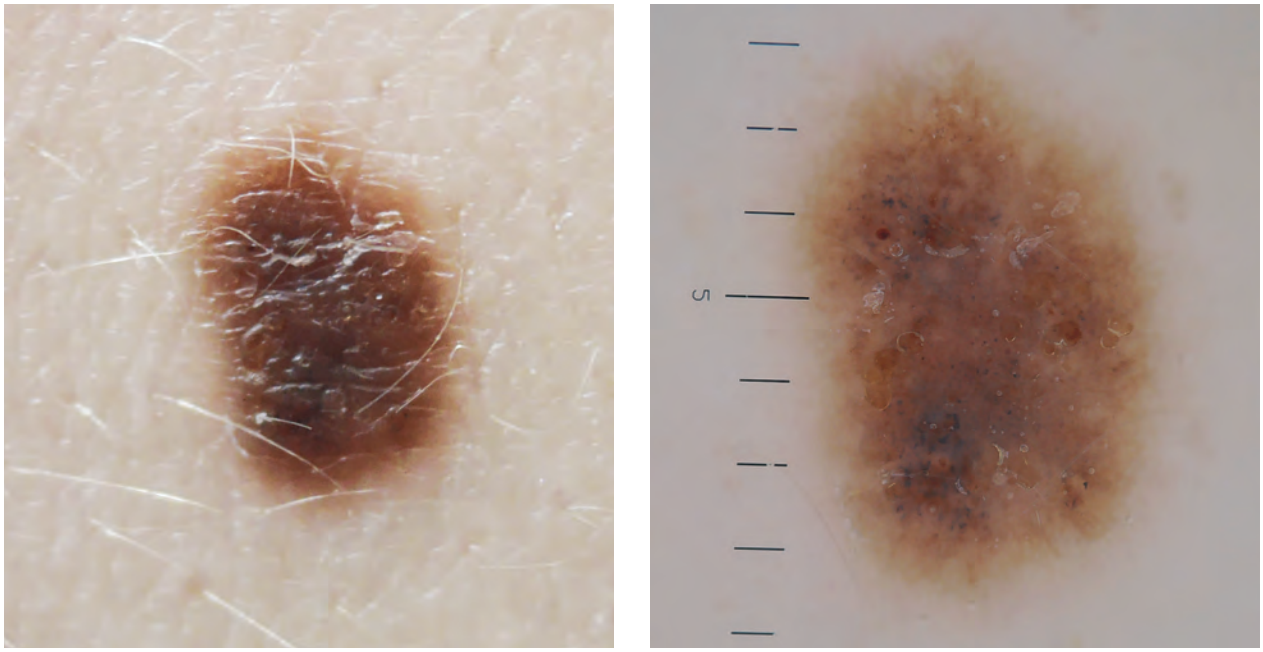


Рис. 308 А, Б. Невус Меерсона. Воспалительная реакция в пределах диспластического невуса у пациента с атопическим дерматитом и синдромом диспластических невусов. При дерматоскопическом осмотре отмечаются бесструктурная модель строения, немногочисленные структуры регресса, серозные корочки и мелкопластинчатое шелушение на поверхности образования

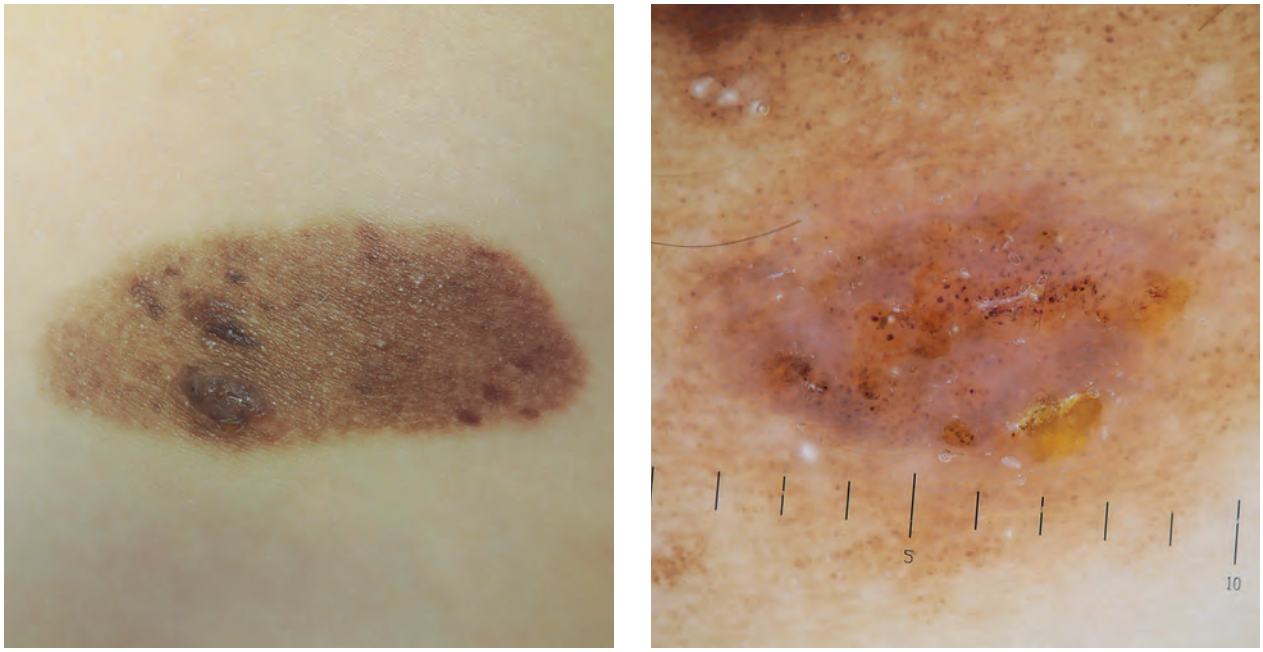


Рис. 309 А, Б. Невус Меерсона. Воспалительная реакция в пределах среднего врожденного меланоцитарного невуса с неоднородным характером окрашивания. На поверхности образования выраженные серозные корки, затрудняющие оценку образования

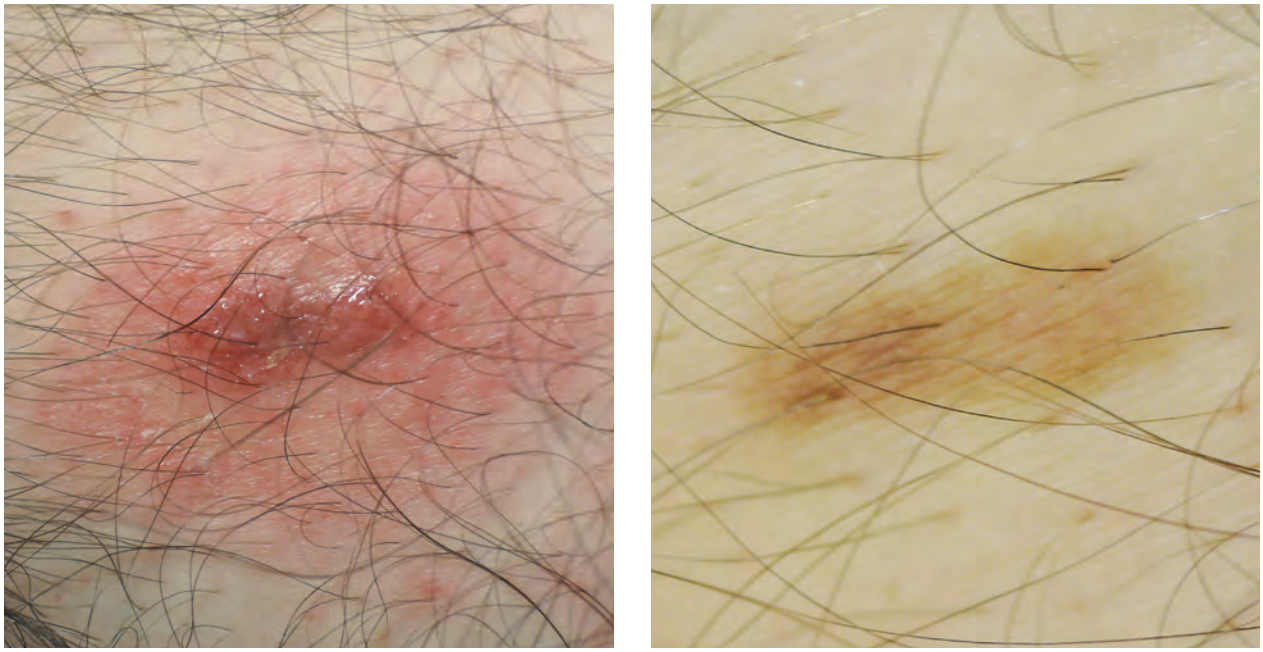


Рис. 310 А, Б. Невус Меерсона. Представлена динамика со стороны образования в процессе лечения. Клинические и дерматоскопические признаки меланоцитарного образования на момент первичного осмотра не определяются

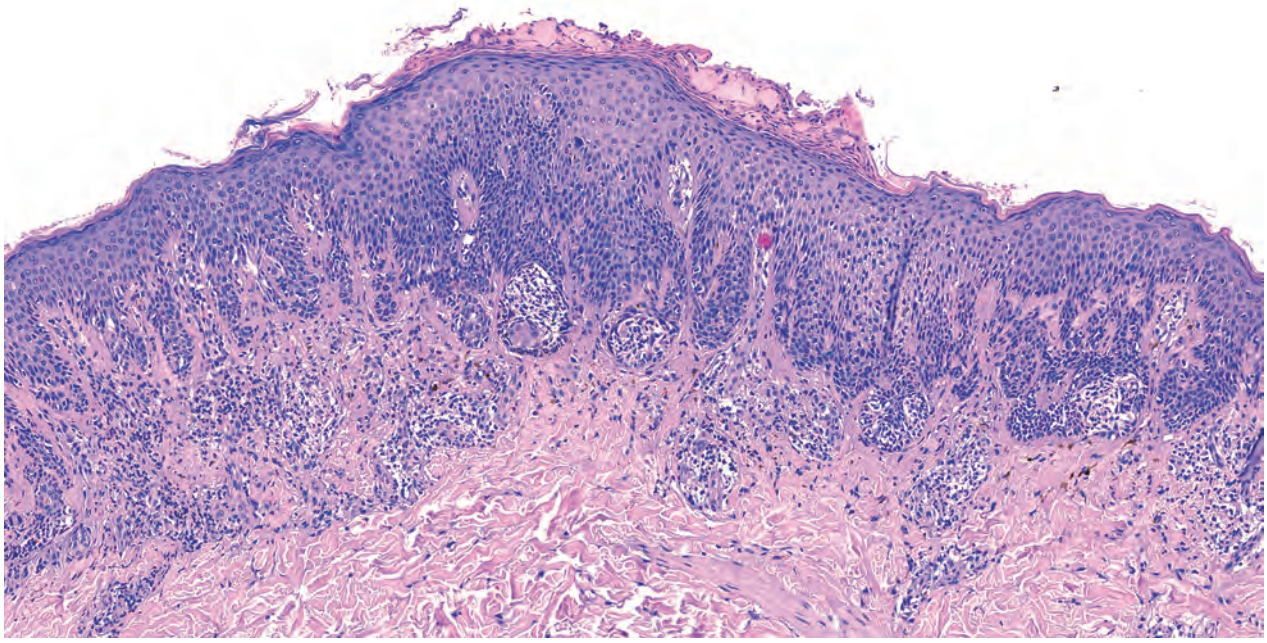


Рис. 311 А. Невус Меерсона. Псориазиформная гиперплазия эпидермиса с признаками спонгиоза, единичные гнезда невусных клеток на вершинах эпидермальных выростов. В дерме воспалительный инфильтрат

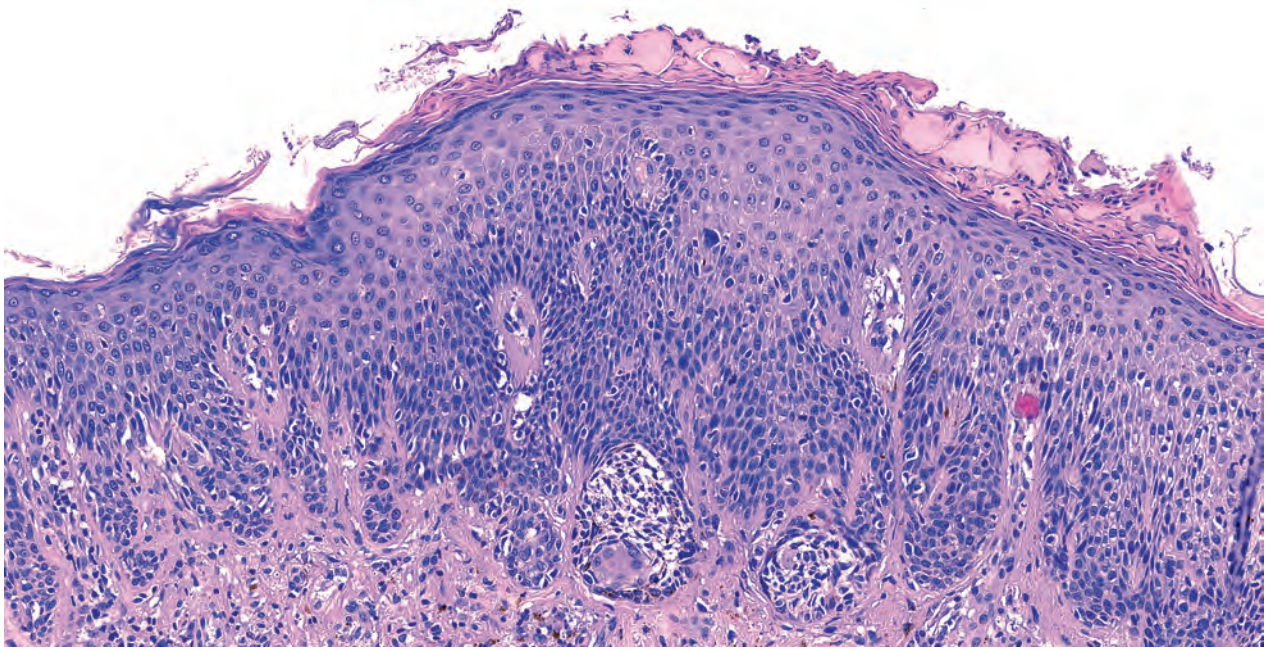


Рис. 311 Б. Невус Меерсона. В первую очередь привлекает внимание серозно-паракератотическая корочка на поверхности

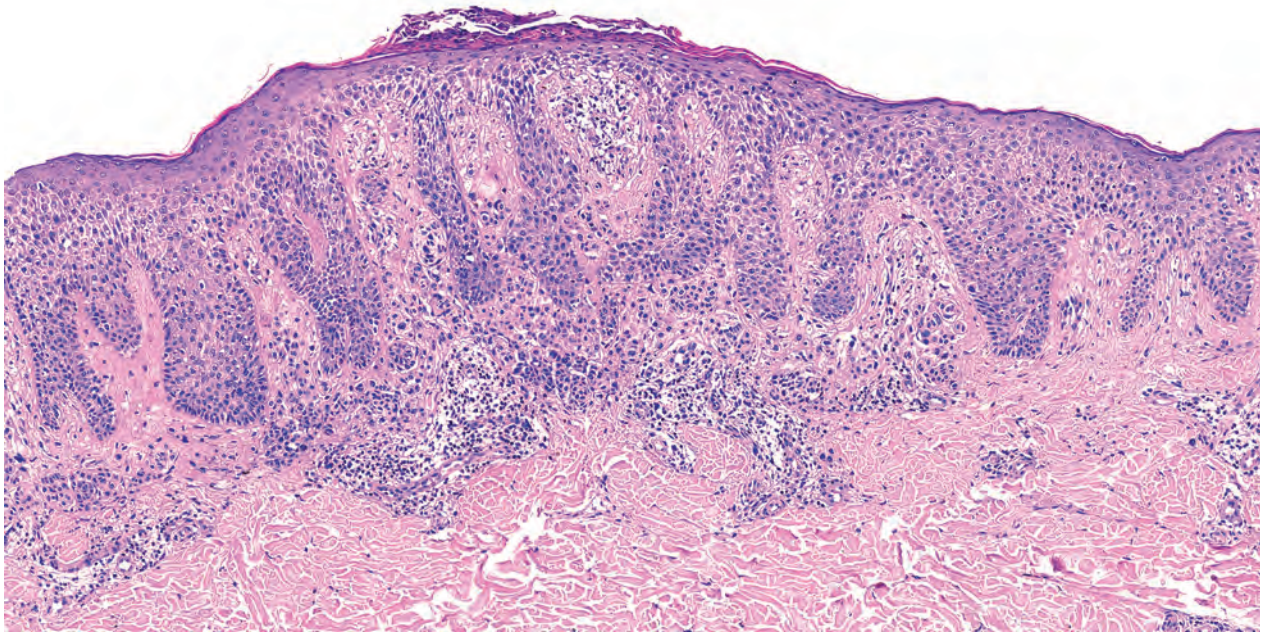


Рис. 312 А. Невус Меерсона. Паракератотическая чешуйка на поверхности, псориазиформная гиперплазия эпидермиса с признаками спонгиоза. В дерме выраженный воспалительный инфильтрат. Структуры невуса при малом увеличении не определяются

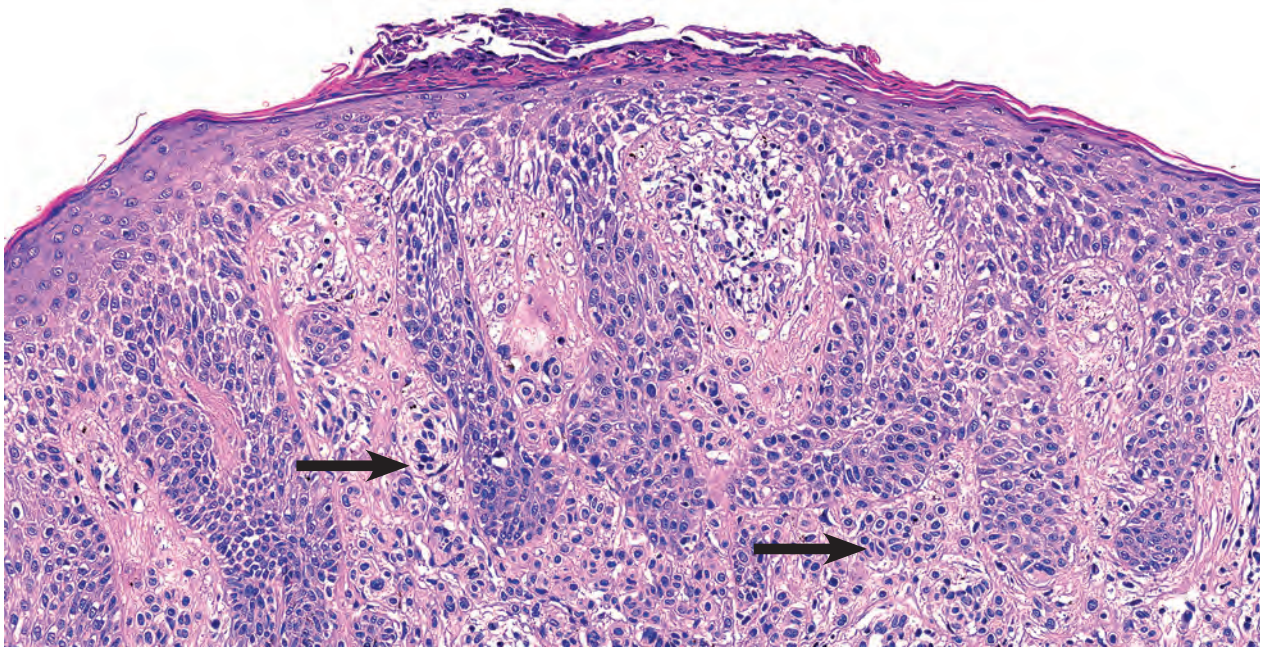


Рис. 312 Б. Невус Меерсона. В дерме небольшие скопления невусных клеток, выраженный воспалительный инфильтрат (*стрелки*)

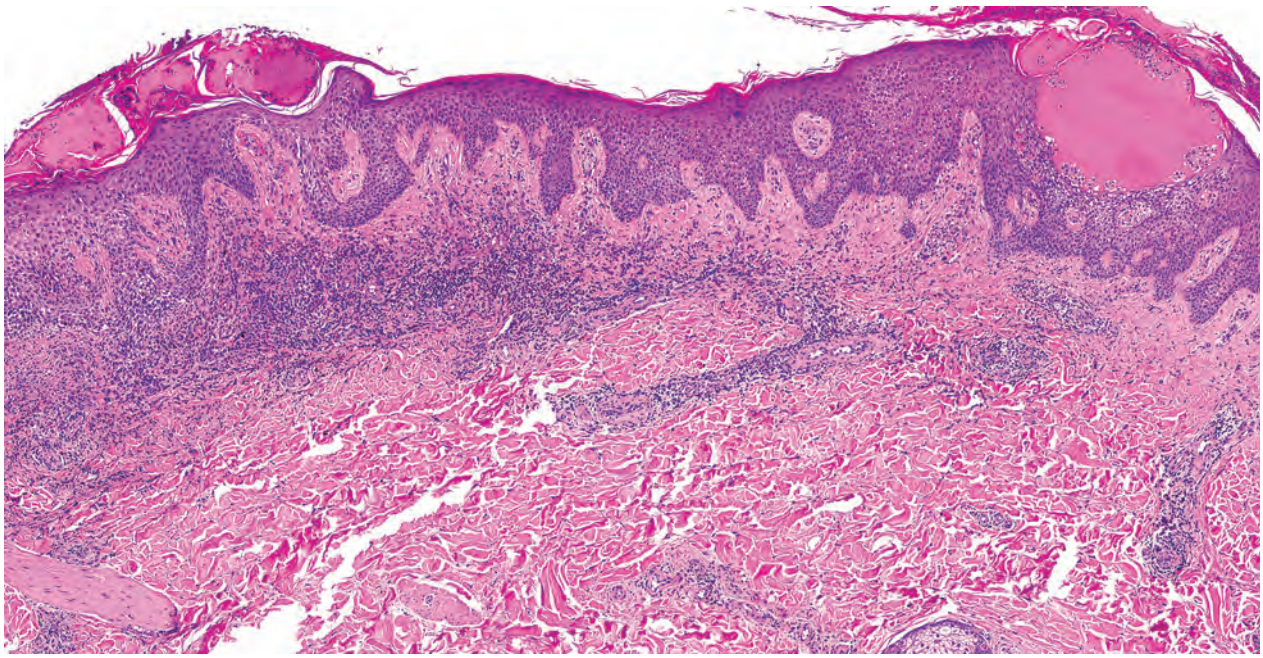


Рис. 313 А. Невус Меерсона. Крупные скопления серозной жидкости в роговом слое и в пределах эпидермиса. Гиперплазия эпидермиса с признаками спонгиоза. В дерме выраженный воспалительный инфильтрат. Иногда, чтобы найти единичные гнезда невусных клеток, требуется просмотр серийных срезов. В таких случаях не стоит игнорировать направительный диагноз лечащего врача, даже если на первый взгляд образование не является меланоцитарным невусом

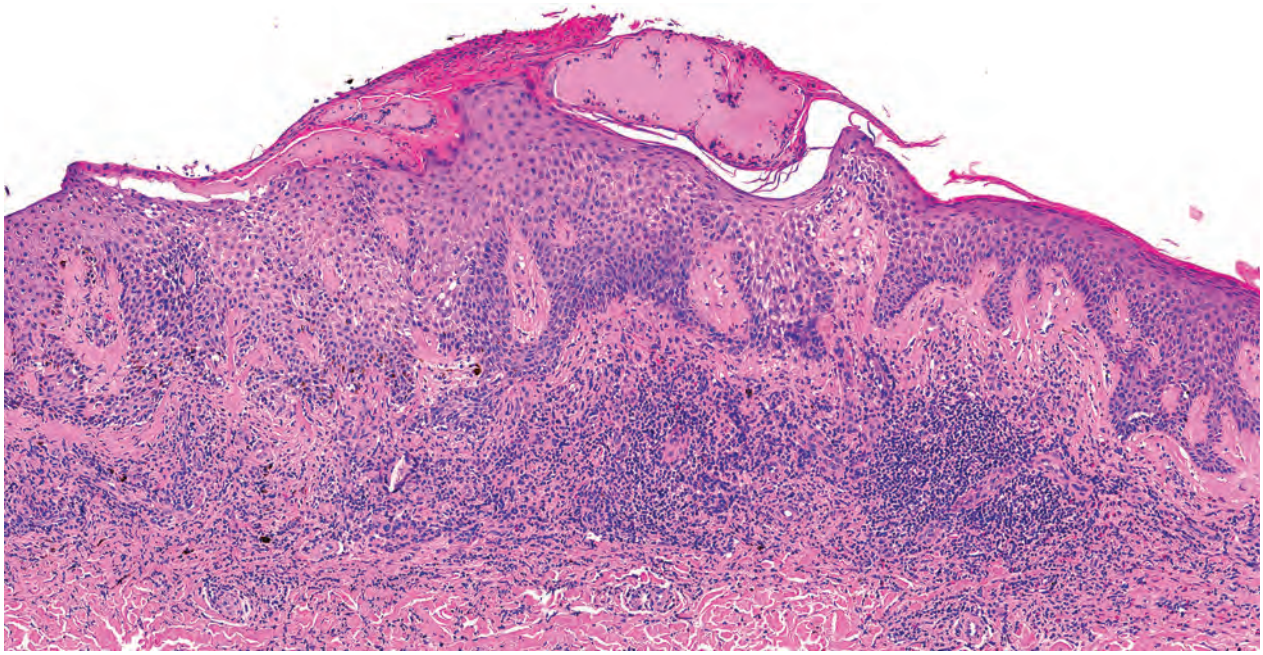


Рис. 313 Б. Паракератоз, пузырьки с серозным содержимым, гиперплазия эпидермиса с признаками спонгиоза. В дерме выраженный воспалительный инфильтрат. Структуры меланоцитарного невуса практически неразличимы

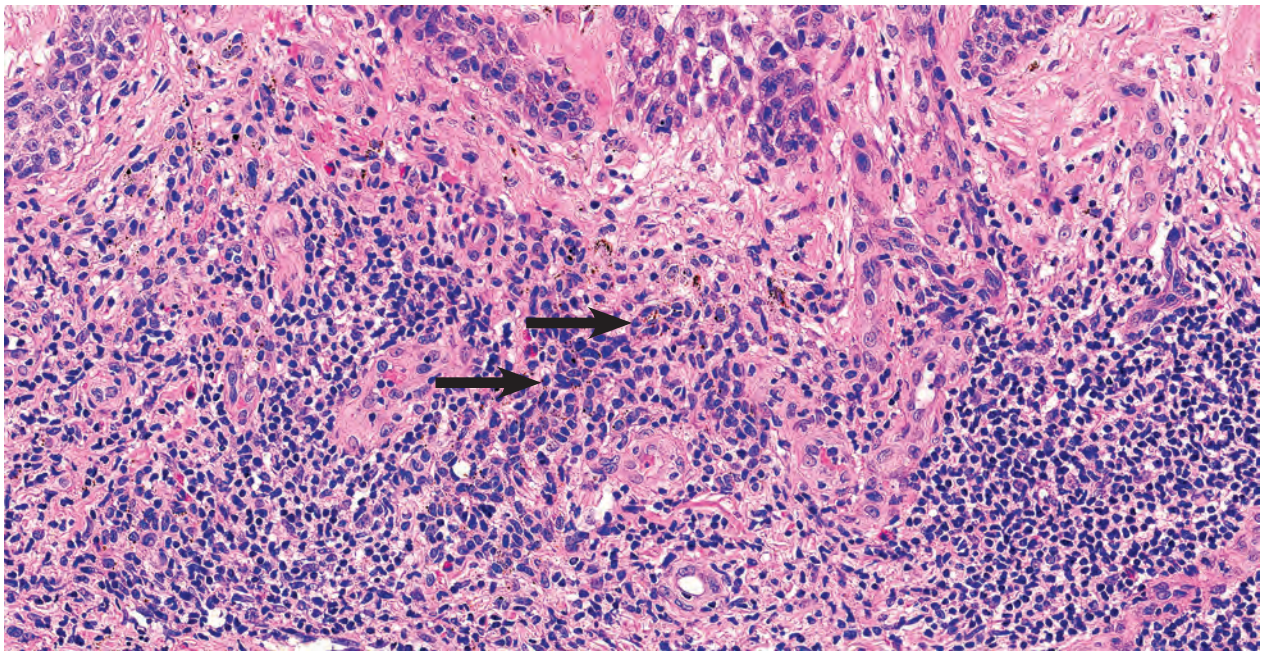


Рис. 313 В. При большем увеличении выявляются единичные гнезда невусных клеток и отдельные меланоциты с пигментированной цитоплазмой (*стрелки*)

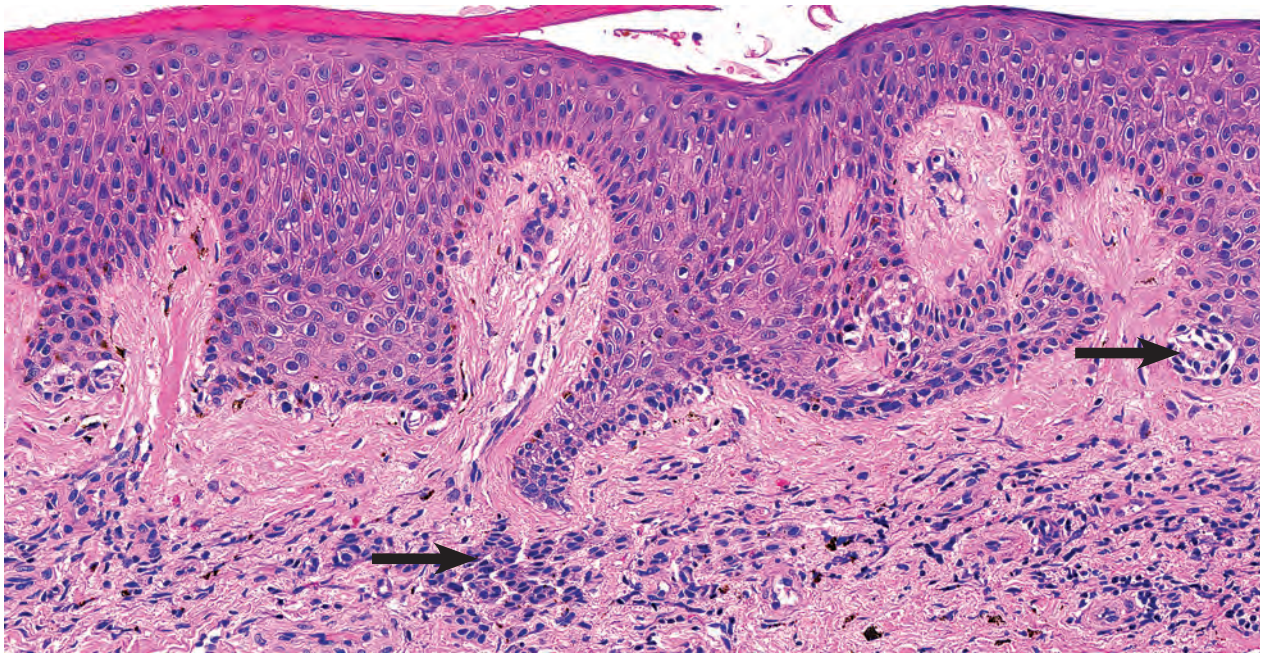


Рис. 313 Г. Структуры меланоцитарного невуса, как в данном случае, могут обнаруживаться в стороне от наиболее выраженного воспаления и даже в другом срезе. Невус представлен единичными гнездами в утолщенном эпидермисе и мелкими скоплениями меланоцитов в сосочковом слое дермы среди клеток воспалительного инфильтрата (*стрелки*)

Рис. 314 А. Невус Меерсона. Диагноз в данном случае не является очевидным. Единственный фокус в срезе с незначительными изменениями позволяет предположить диагноз. Подобная неравномерная гиперплазия эпидермиса с паракератотической чешуйкой на поверхности для обычного невуса нехарактерна, однако наводит на мысль о возможном невусе Меерсона (*стрелки*)

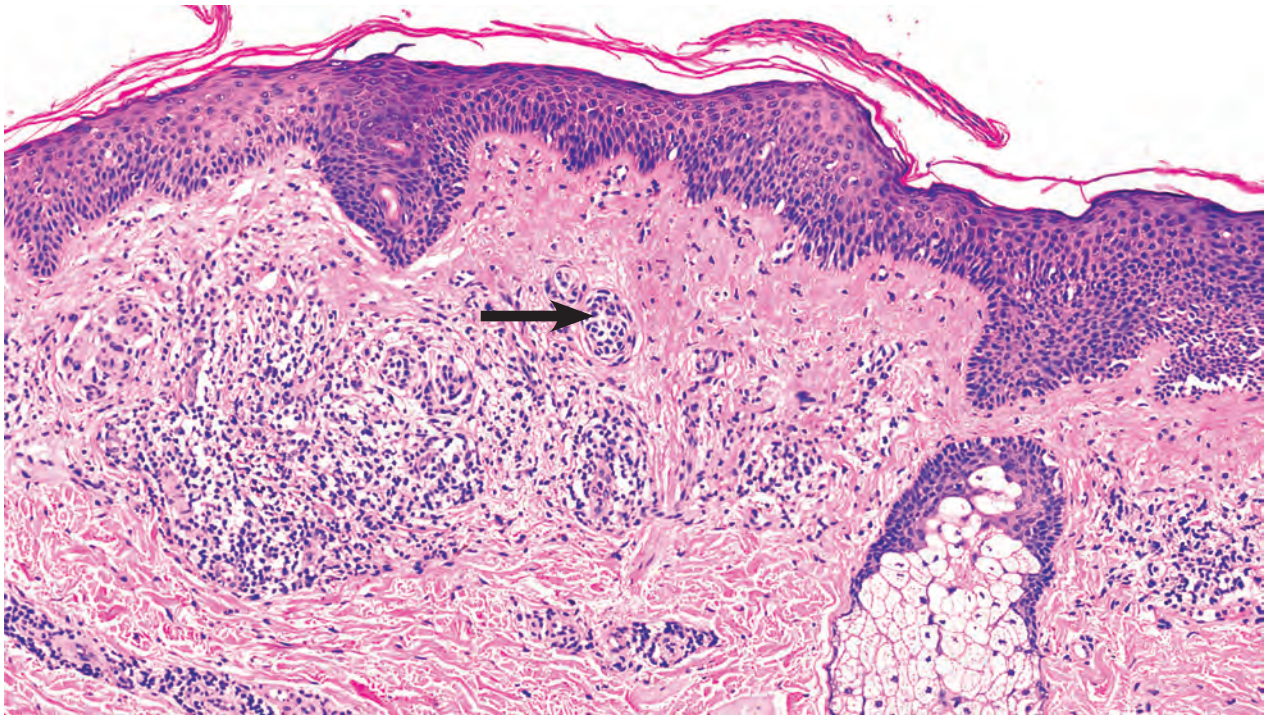


Рис. 314 Б. При большем увеличении среди клеток воспалительного инфильтрата в дерме выявляются единичные гнезда невусных клеток (*стрелка*)

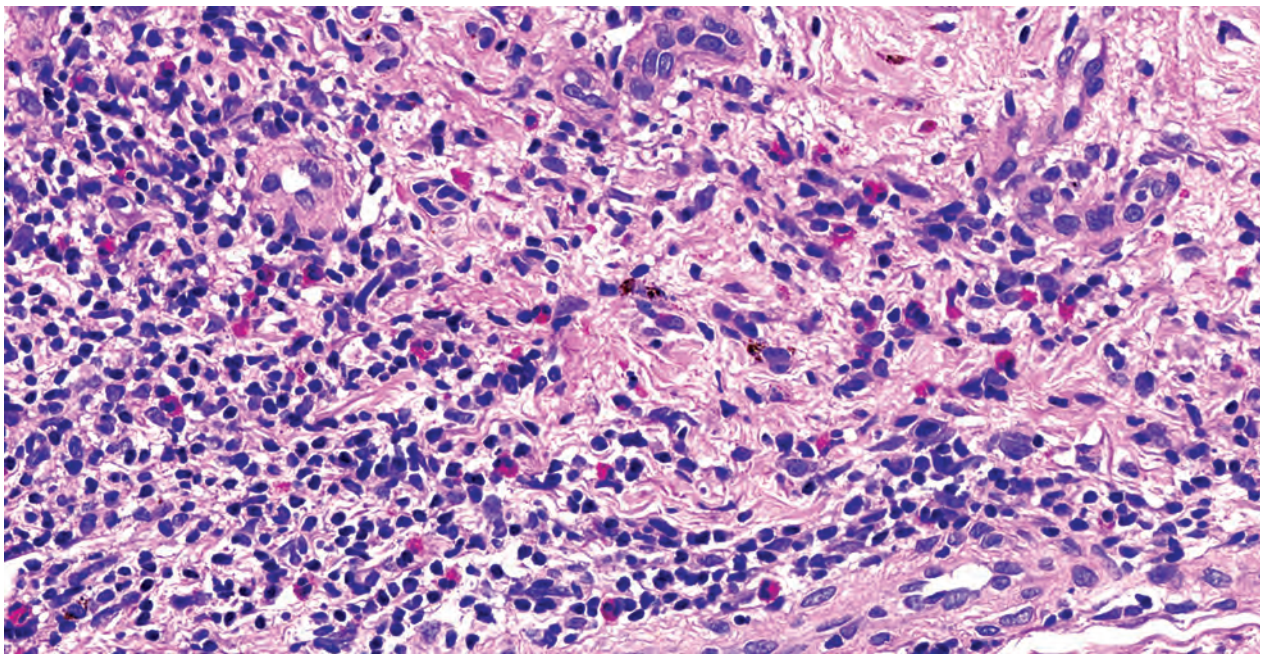


Рис. 315. Невус Меерсона. Среди клеток воспалительного инфильтрата большое число эозинофилов

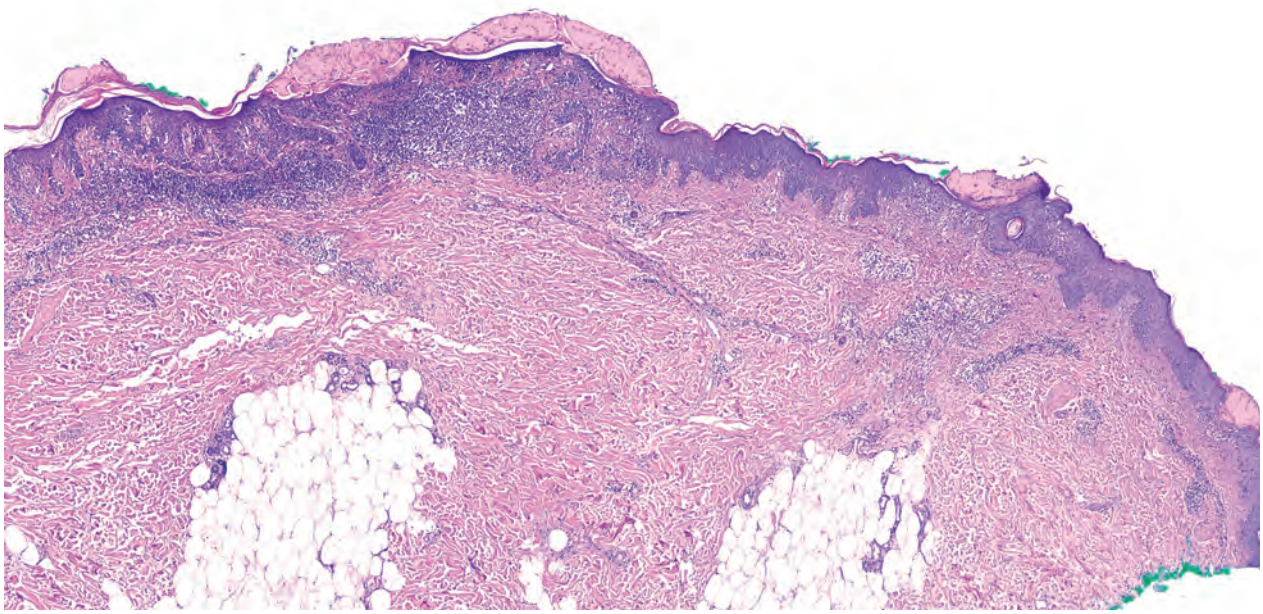


Рис. 316 А. Меланома с феноменом Меерсона. Мультифокальные скопления серозной жидкости в роговом слое

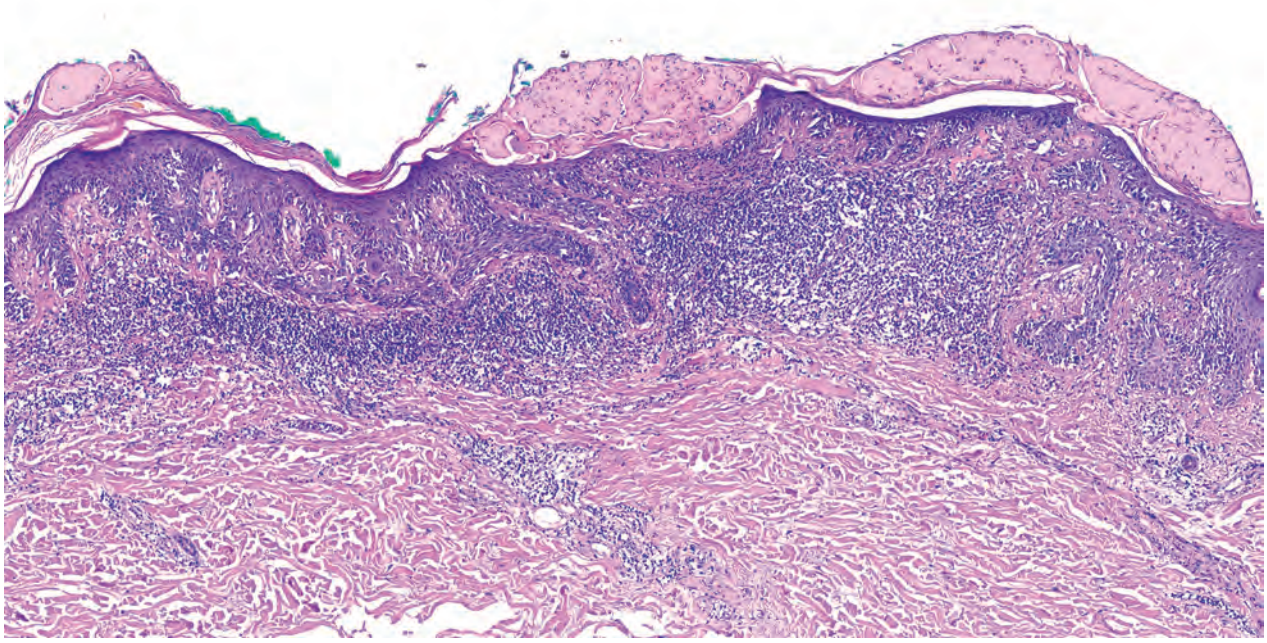


Рис. 316 Б. Меланома с феноменом Меерсона. Эпидермис неравномерно утолщен, с участками атрофии. В дерме полосовидный воспалительный инфильтрат

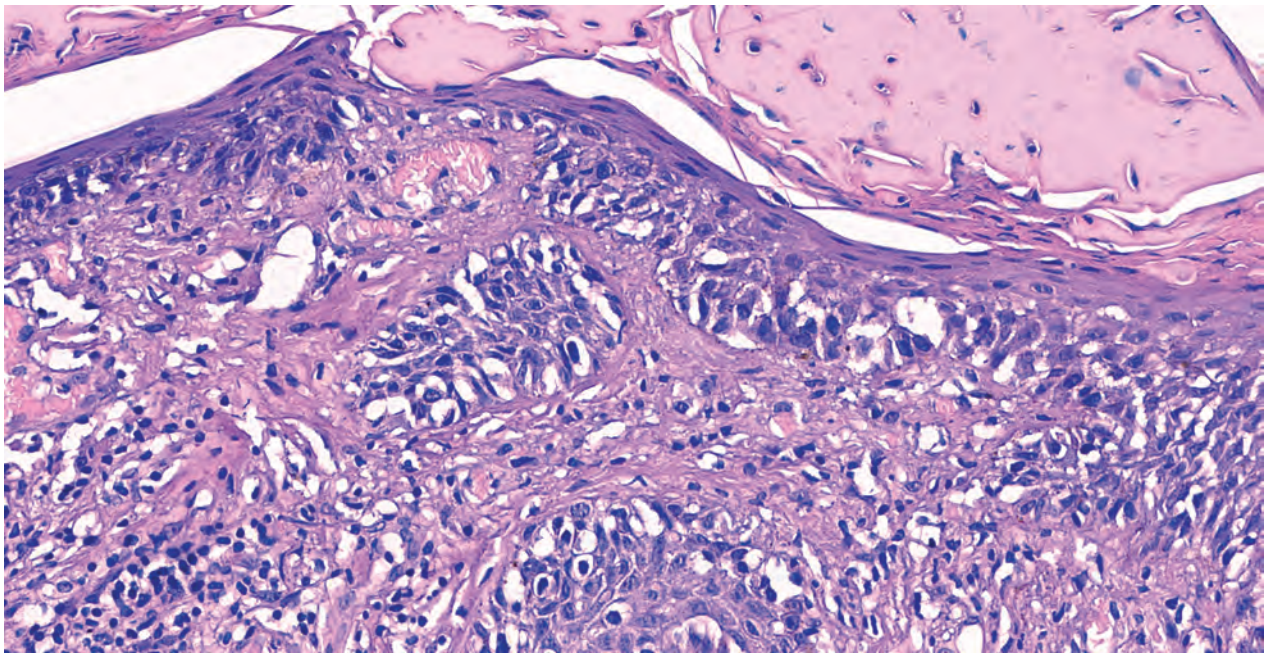


Рис. 316 В. При большем увеличении видна пролиферация атипичных меланоцитов в эпидермисе, местами с замещением кератиноцитов базального слоя. В процесс вовлечен эпителий придатков кожи, отмечается выраженный воспалительный инфильтрат

4.14. ГАЛО-НЕВУС

Синонимы: невус Сеттона, периневусное витилиго, регрессирующий невус.

Клиника

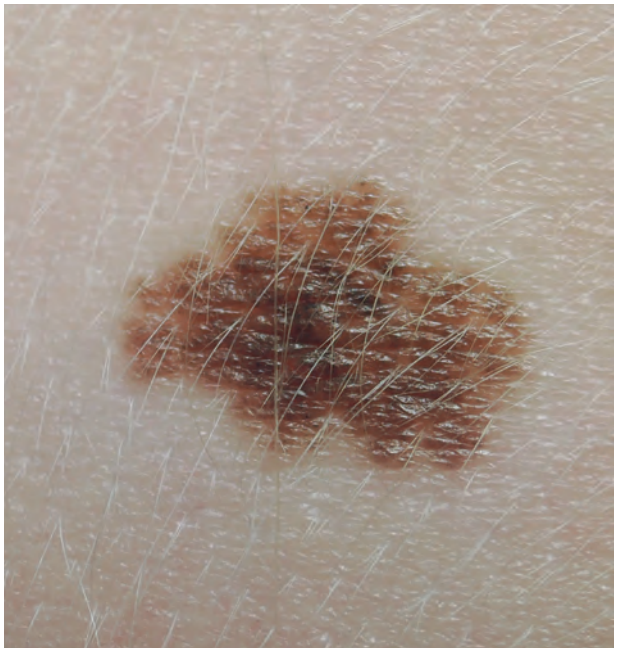
Разновидность меланоцитарных невусов, характеризующаяся появлением вокруг образования венчика депигментации белого цвета (рис. 317–318). Гало-феномен может возникнуть вокруг разных типов невусов, включая врожденные (рис. 319–320) и приобретенные – обычные, диспластические, голубые, веретеноклеточные (невус Спитц). Распространенность гало-невусов в общей популяции оценивается как 1%, они встречаются преимущественно у детей и взрослых в молодом возрасте, независимо от пола. Показано, что не менее чем у 25% пациентов одновременно или последовательно появляются множественные гало-невусы.

Выделяют несколько последовательных клинических стадий развития гало-невуса. Вначале меланоцитарный невус окружается венчиком белого цвета (стадия I). Ширина депигментированного венчика варьирует от 5 мм до 5 см, причем имеется прямая зависимость между диаметром невуса и шириной венчика. Затем происходит постепенное изменение окраски пигментного образования на розовый или телесный цвет (стадия II). Дополнительным клиническим проявлением этой стадии является постепенное обесцвечивание волос (лейкотрихия) в пределах образования и на окружающей его коже. В дальнейшем меланоцитарный невус полностью регрессирует, и на коже остается только депигментированное пятно (стадия III), которое с течением времени подвергается репигментации (стадия IV).

Дерматоскопия

При дерматоскопическом осмотре наиболее часто выявляется глобулярная либо гомогенная модель строения пигментного образования, более характерная для смешанных или внутридермальных меланоцитарных невусов (рис. 321–322). В некоторых случаях дополнительно выявляются точечные вкрапления пигмента серого цвета и обесцвеченные волосы (рис. 323). Зона депигментации не имеет каких-либо особенных дерматоскопических признаков и представлена диффузным окрашиванием белого цвета. Модель строения гало-невуса остается стабильной в процессе его регрессирования – структуры бледнеют и постепенно замещаются естественным сосудистым рисунком кожи.

Рис. 317, 318. Гало-невусы, классическая клиническая картина. Отмечается наличие множественных очагов на разных стадиях развития. В пределах невуса на волосистой части головы в процесс вовлечены стержни волос



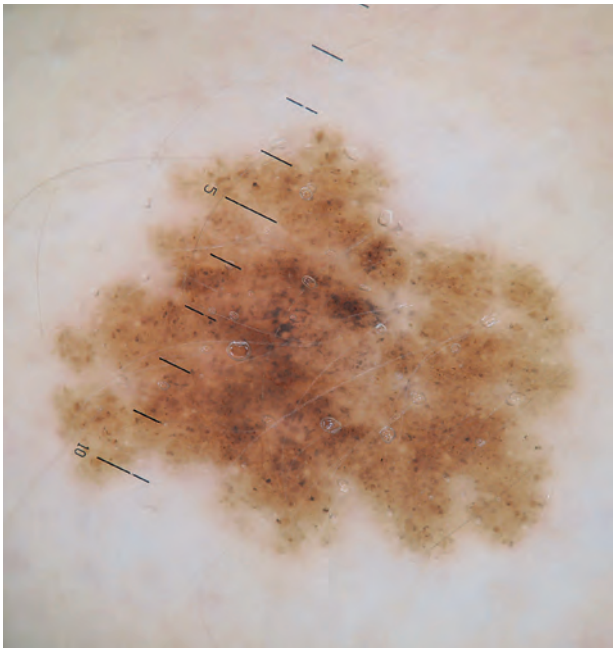


Рис. 319 А, Б. Гало-феномен, развившийся вокруг малого врожденного невуса. Образование представлено гомогенно-глобулярной моделью строения, точками серого цвета. Венчик депигментации при дерматоскопическом осмотре без особенностей

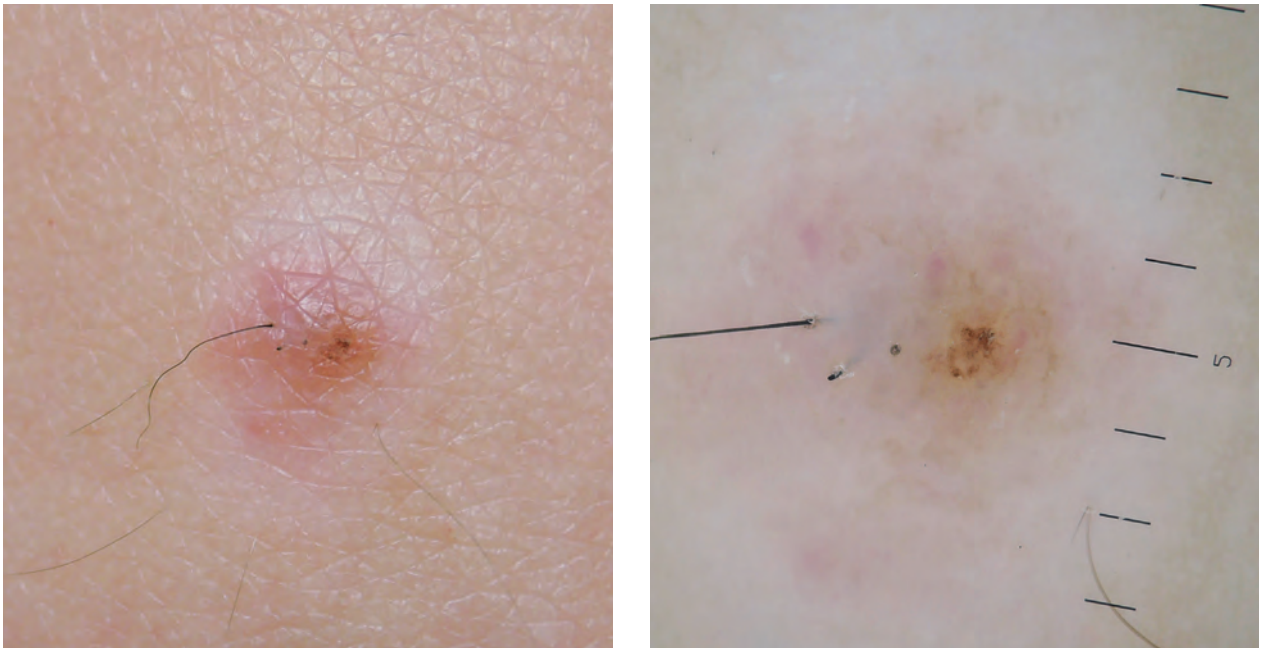


Рис. 320 А, Б. Гало-феномен, развившийся вокруг малого врожденного невуса. Большая часть образования поменяла цвет на розовый, оно стало более плоским, отмечаются единичные пигментные структуры

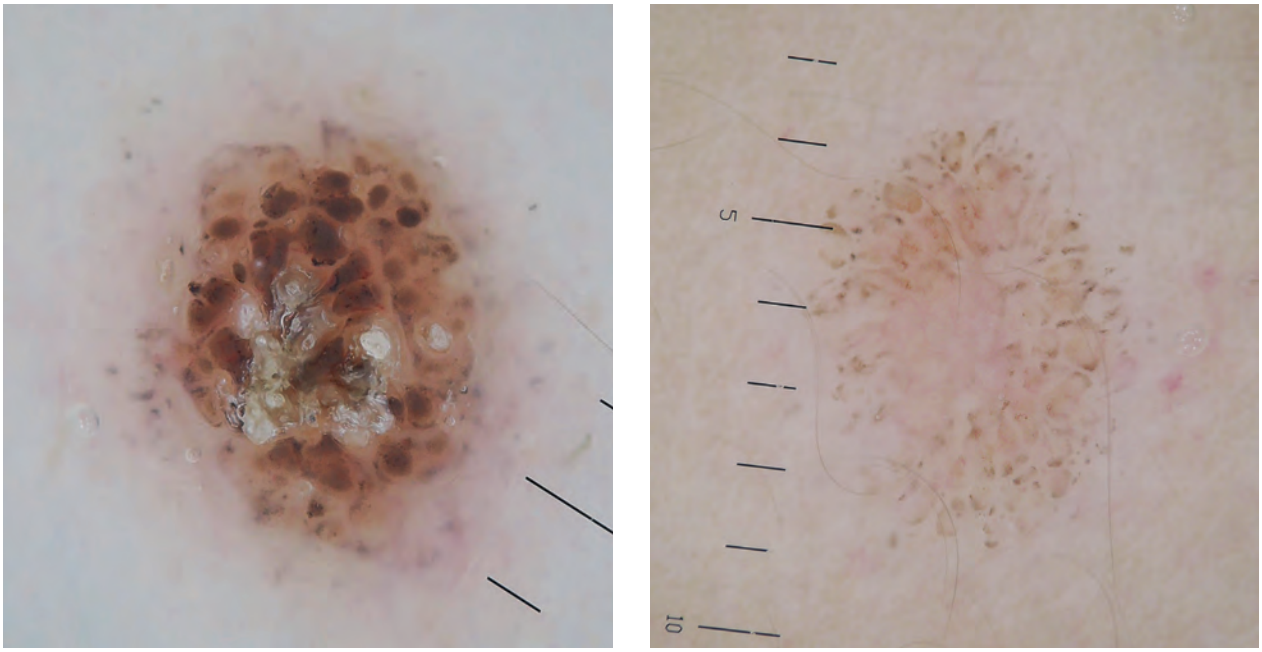


Рис. 321, 322. Гало-невусы, представлена дерматоскопическая картина различных образований на разных стадиях развития. Со временем отмечаются исчезновение пигментных структур и их замещение бесструктурными зонами

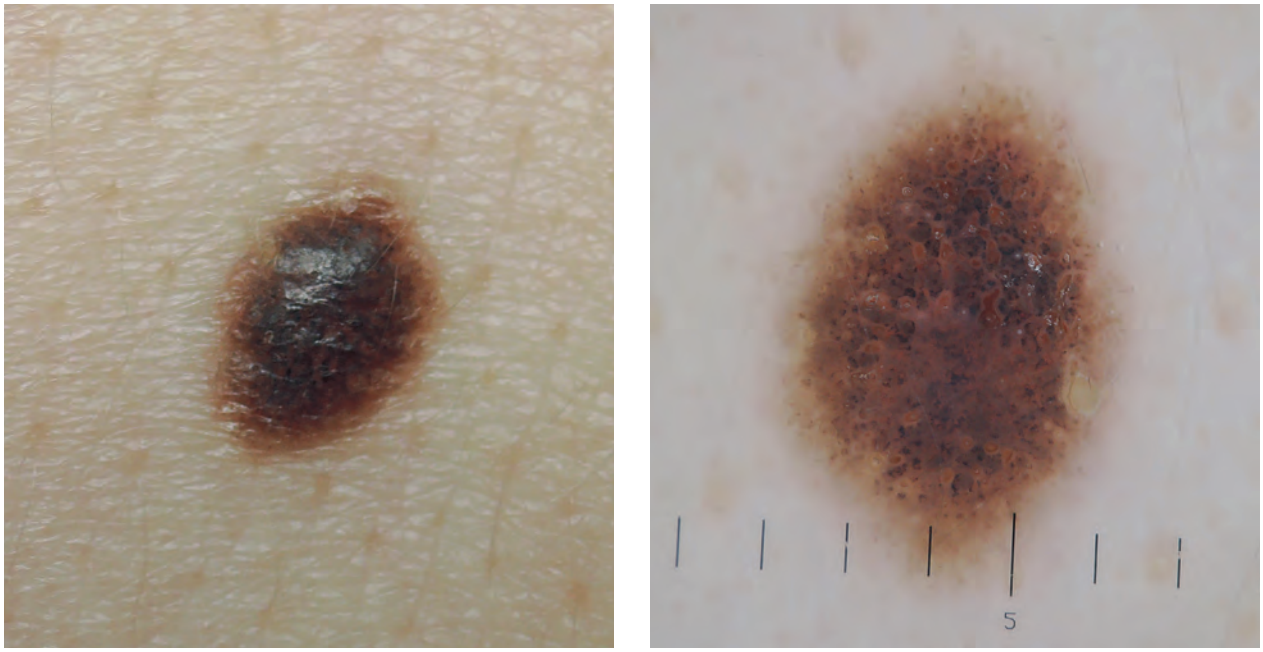


Рис. 323 А, Б. Гало-невус, симметричное по форме и окрашиванию образование без венчика депигментации. При дерматоскопическом осмотре представлено гомогенно-глобулярной моделью строения, множественными структурами регресса. Диагноз поставлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследования

Гистология

По аналогии с клинической картиной выделяют четыре последовательные гистологические стадии формирования гало-невуса. На предварительной стадии гнезда невусных клеток окружены умеренным числом Т-лимфоцитов. Стадия раннего регресса проявляется большей степенью выраженности воспалительного инфильтрата. В некоторых невусах встречаются гигантские клетки и возможно гранулематозное воспаление. На стадии позднего регресса обнаруживаются единичные невусные клетки, в том числе с признаками атипии, плохо различимые среди клеток лимфогистиоцитарного воспалительного инфильтрата. Заключительная стадия полного регресса характеризуется отсутствием невусных клеток. В дерме отмечается незначительный воспалительный инфильтрат, который полностью исчезает в течение 1–2 лет, при этом гистологически могут выявляться картина практически нормальной кожи или минимальные признаки фиброплазии и неоваскуляризации с остаточной пигментацией.

Таким образом, невусы с воспалительной реакцией по типу гало-феномена характеризуются двумя основными признаками – диффузным воспалительным инфильтратом и утратой меланоцитов или инактивацией их пигментообразующей функции. Воспалительный, преимущественно лимфоцитарный инфильтрат четко отграничен со всех сторон, а нижняя граница представляет собой почти прямую линию, разделяющую утолщенный сосочковый слой дермы и сетчатый (рис. 324–326). Плотность инфильтрата обычно довольно однородная во всех участках невуса; иногда клетки инфильтрата могут «размывать» эпидермо-дермальную границу и даже проникать в гнезда в пределах эпидермиса. В этих случаях эпидермальные выросты могут быть сглажены, в сосочковом слое иногда встречаются тельца Сиватта, как и при других видах лихеноидного воспаления. Лимфоциты инфильтрата без признаков атипии, однако среди них встречаются более крупные иммунобласты и клетки Лангерганса, которые не следует путать с атипичными меланоцитами. В макрофагах и лимфоцитах воспалительного инфильтрата гало-невуса может быть повышена митотическая активность. Плазматических клеток в инфильтрате быть не должно, или они единичны. Часто обнаруживаются рассеянные тучные клетки.

В эпидермисе клетки округлые или веретеновидные, формирующие крупные гнезда, нередко вытянутой формы, сливающиеся друг с другом (рис. 327 А, Б). Между гнездами и истонченным в их зоне эпидермисом могут образовываться щели. В большинстве гало-невусов нет внутриэпидермальной пролиферации меланоцитов над дермальным компонентом. Над последним возможны фокусы поглощения эпидермиса (рис. 328–329). В депигментированном венчике вокруг невуса не выявляются меланоциты базального слоя.

В дерме клетки чаще имеют эпителиоидный фенотип, но могут выглядеть как банальные невомеланоциты. Пигмент часто характеризуется грубой текстурой, распределен поверхностно: в невусных клетках типа А или в меланофагах. В сосочковом слое дермы также могут выявляться крупные сливающиеся гнезда. Митозы встречаются, но только поверхностные и единичные. В некоторых невусах отчетливо выражены признаки созревания. Как уже было сказано, возможно наличие реактивной цитологической атипии, которая бывает двух видов и не должна быть резко выраженной (рис. 330 А–В). Атипия как следствие дегенеративных процессов в невусе проявляется в виде кариопикноза, кариорексиса, уплотненной гиперэозинофильной цитоплазмы. Напротив, атипия как результат процесса регенерации заключается в увеличении клеток невуса в размерах, при этом в ядрах выявляются гетерохроматин и выраженные ядрышки. Ядерно-цитоплазматическое соотношение сохраняется, размеры ядрышек не превышают одну треть размеров ядер. Хроматин равномерно распределен, несмотря на гиперхромазию. Встречаются двухъядерные беспигментные меланоциты с гиперэозинофильной цитоплазмой, окруженные лимфоцитами.

На завершающей стадии регресса невуса меланоциты полностью исчезают, и одновременно ослабевает воспалительный инфильтрат, уменьшается число меланофагов вплоть до полного исчезновения. В утолщенном сосочковом слое дермы выявляются отек и тонкие фибриллярные коллагеновые волокна; обычно первые признаки этого процесса заметны в периферических отделах невуса. Эпидермис может быть местами уплощен, но обычно сохраняется часть эпидермальных выростов.

На практике встречаются невусы с морфологически выраженным воспалительным инфильтратом по типу гало-феномена, но клинически депигментированный венчик не определяется. В таких случаях предпочтительно ставить диагноз «невус с гало-реакцией». И наоборот, некоторые клинически несомненные невусы Сеттона при гистологическом исследовании не имеют характерного воспалительного инфильтрата. Такие невусы принято называть невоспалительными гало-невусами.

Дополнительные исследования

Проводятся в случаях, когда меланоциты неразличимы среди клеток густого воспалительного инфильтрата. Рекомендуется ИГХ реакция с маркерами S100, Melan A, HMB45. Основу воспалительного инфильтрата составляют $CD8^+$ Т-лимфоциты.

Дифференциальный диагноз

Многие гало-невусы имеют архитектонику диспластического невуса. Некоторая цитологическая атипия ожидаема в гало-невусах как в дерме, так и в эпидермисе, но клетки при этом более мономорфные, чем в диспластических невусах. С другой стороны, в диспластических невусах также может наблюдаться воспаление по типу гало-феномена.

Меланома с выраженным воспалительным инфильтратом (гало-феноменом) может симулировать гало-невус (рис. 331 А, Б). В пользу меланомы говорят значительная асимметрия, наличие отдельной популяции клеток с экспансивным характером роста и выраженной универсальной цитологической атипией, сливной эпидермальный компонент с фокусами педжетоидного роста, изъязвление и очаги некроза. Солидные скопления атипичных меланоцитов, особенно при наличии митозов и отсутствии лимфоцитов в центральной части образования, являются диагностическими признаками меланомы. Лимфоцитарные инфильтраты и меланофаги в меланоме обычно неравномерно распределены (рис. 332 А, Б). Кроме того, в меланоме могут выявляться различные стадии эволюционного процесса: участки с выраженной лимфоидной инфильтрацией чередуются с зонами без воспаления, а отечная строма, напоминающая грануляционную ткань, может переходить в участки фиброза. В гало-невусе не наблюдается такой пестрой картины, а смена стадий регресса происходит синхронно во всем образовании.

Существует мнение, что наличие в инфильтрате плазматических клеток более характерно для меланомы, чем для доброкачественного невуса, как и поглощение опухолевыми клетками эпидермиса с формированием зон его истончения. Считается, что в гало-невусе в отличие от меланомы не должно быть туморального меланоза – полосовидного инфильтрата из меланофагов.

Почти полностью регрессировавший гало-невус трудно отличить от меланомы с выраженным регрессом, но можно сделать предположение на основании силуэта при малом увеличении. Гало-невус, как правило, небольшой, симметричный и слегка выпуклый. Меланома больше по протяженности, асимметричная и плоская. Серийные срезы могут выявить в регрессирующей меланоме фокусы опухоли *in situ*.

На стадии полного регресса гало-невуса дифференциальный диагноз с воспалительными элементами типа лихеноидного кератоза основывается преимущественно на клинических данных и может быть затруднен. Описаны случаи лихеноидного кератоза с пролиферацией атипичных меланоцитов в эпидермисе. В подобных ситуациях меланоцитарный компонент может быть малозаметным и достоверно выявляется только при иммуногистохимическом исследовании.

Трудности для диагностики также представляют редкие случаи, когда регрессу подвергается лишь часть невуса, и фокус с воспалительным инфильтратом можно принять за меланому, развившуюся на фоне невуса.

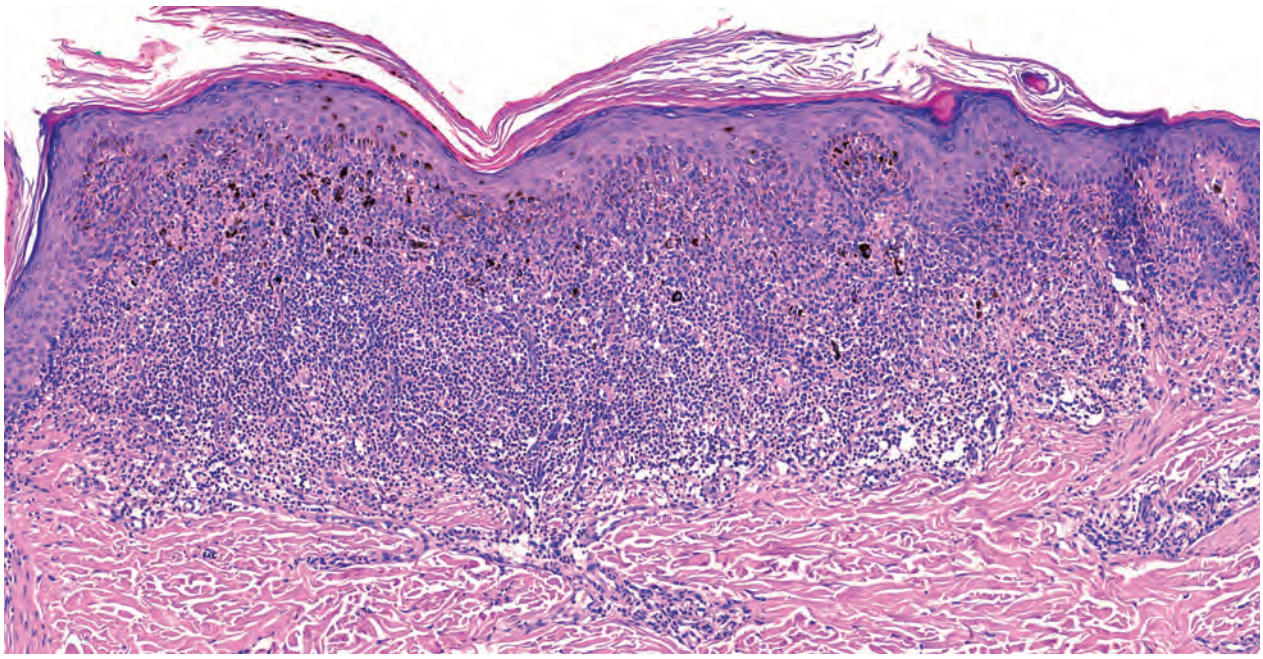


Рис. 324 А. Гало-невус. Гиперкератоз, эпидермис неравномерно утолщен. В дерме полосовидный воспалительный инфильтрат, между ним и эпидермисом небольшое количество гнезд меланоцитов с пигментированной цитоплазмой. Считается, что выпуклый силуэт более характерен для доброкачественных меланоцитарных новообразований с гало-феноменом

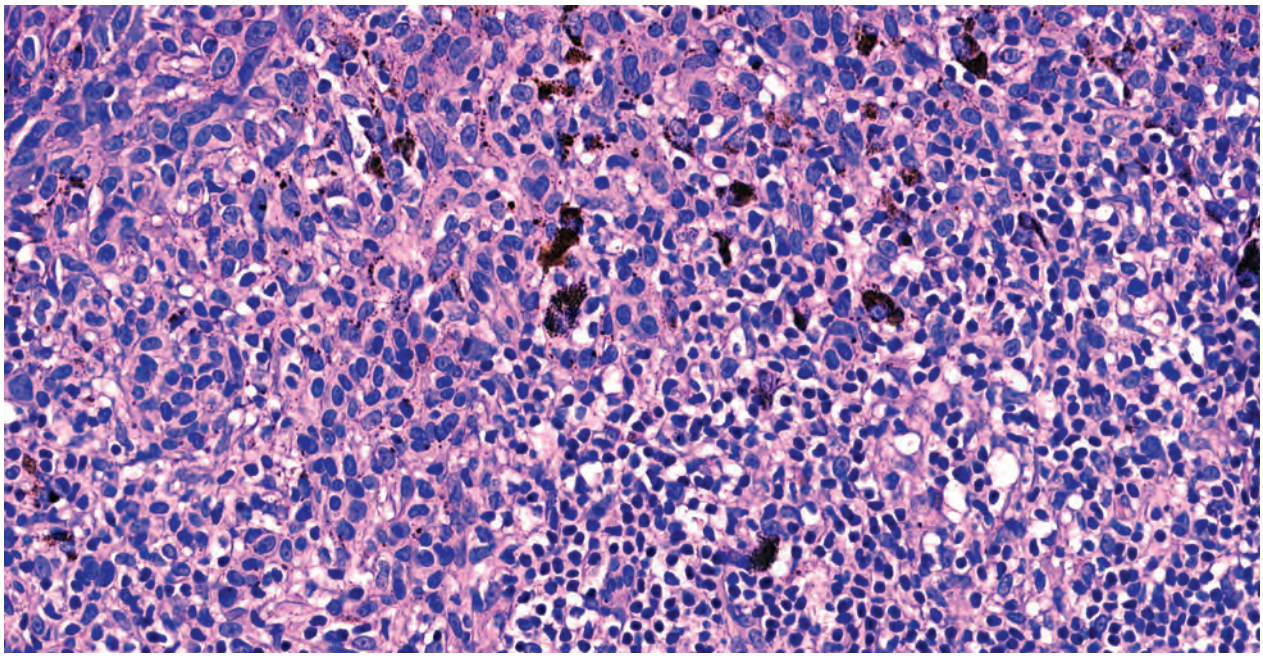


Рис. 324 Б. Меланоциты невуса с трудом определяются среди клеток воспалительного инфильтрата

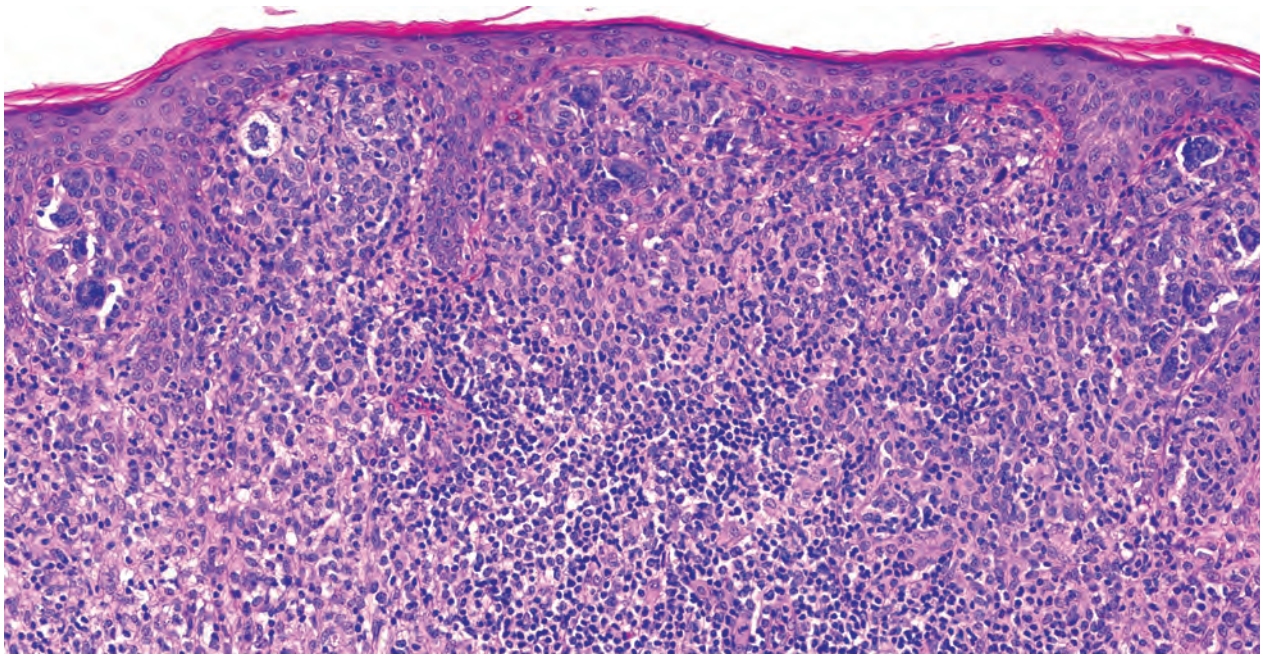


Рис. 325 А. Гало-невус. Полосовидный воспалительный инфильтрат, среди клеток которого плохо различимы субэпидермальные скопления невусных клеток

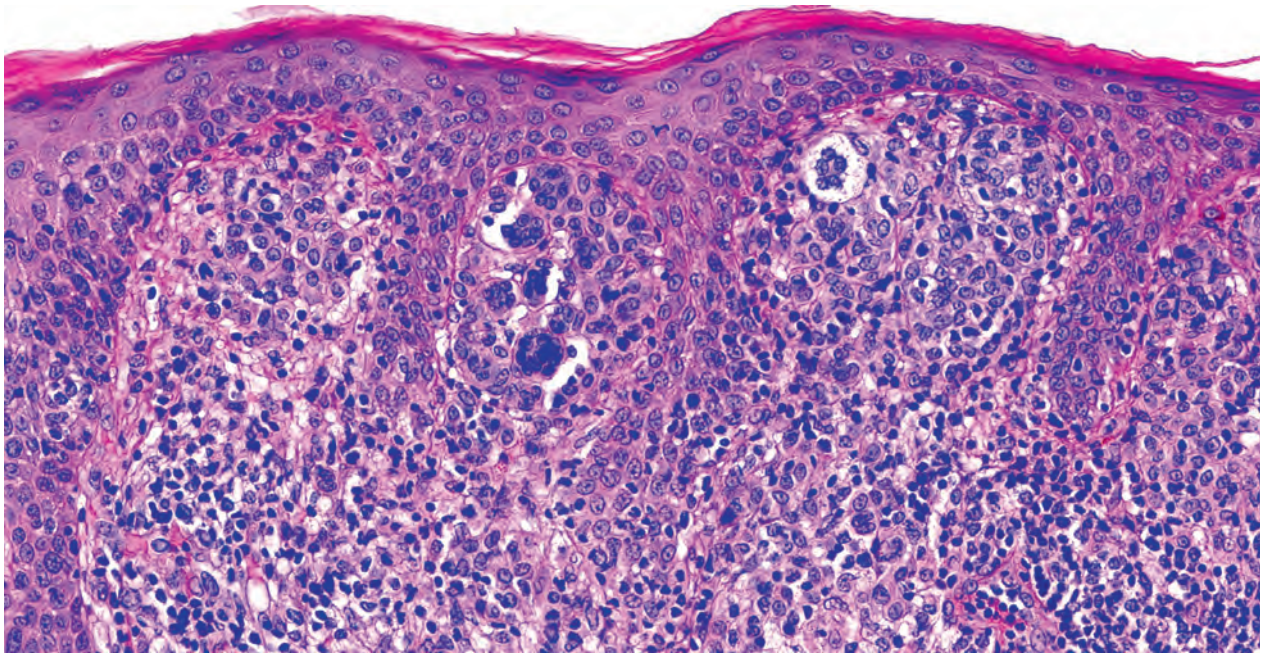


Рис. 325 Б. При большем увеличении невусные клетки лучше различимы, выделяются многоядерные невусные клетки и баллонный многоядерный меланоцит

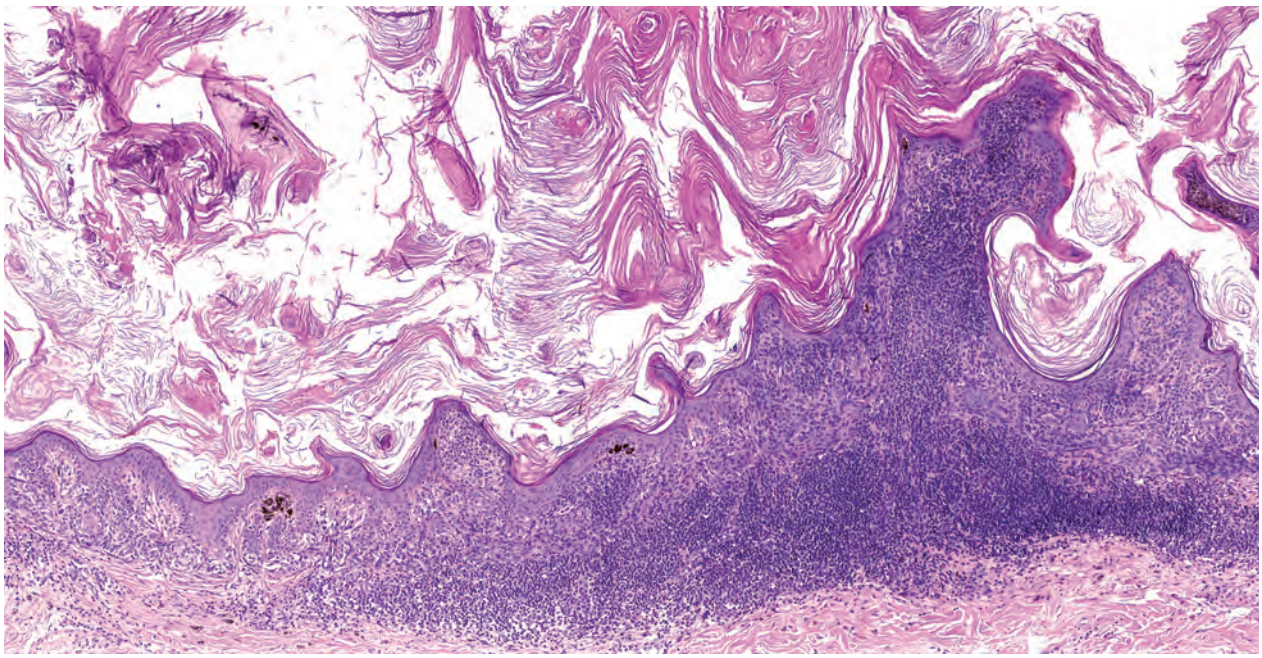


Рис. 326 А. Папилломатозный меланоцитарный невус с выраженным гиперкератозом и воспалительной реакцией по типу гало-феномена

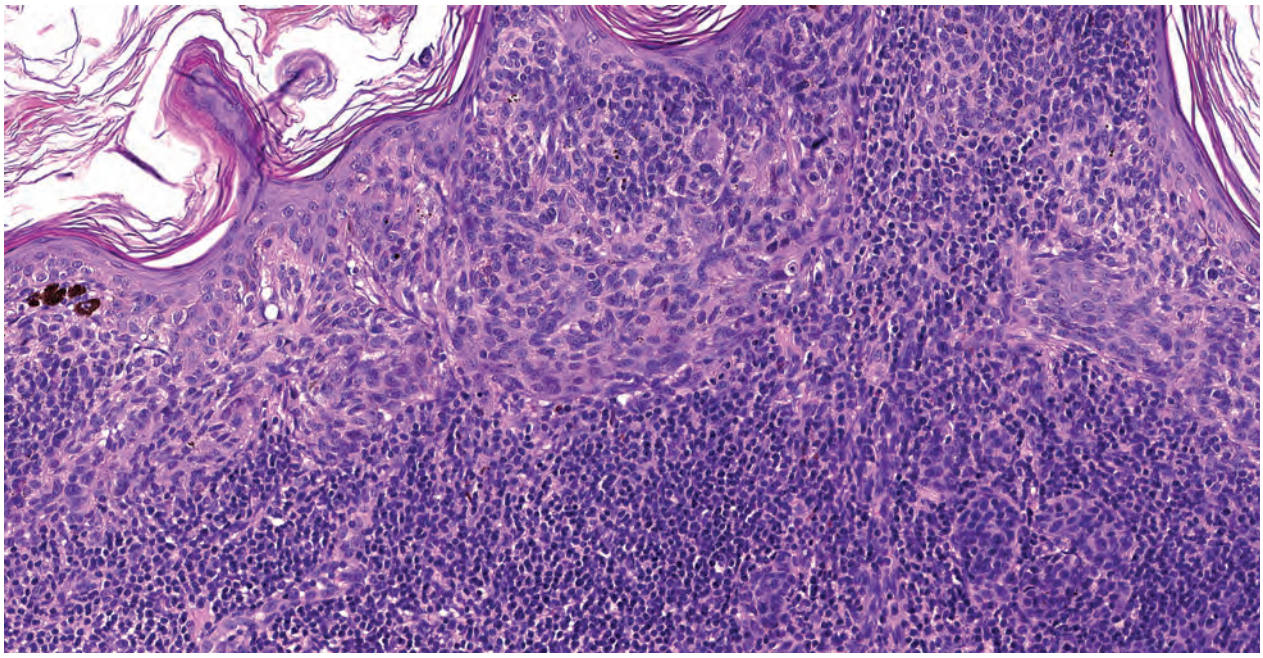


Рис. 326 Б. Мономорфные невусные клетки со всех сторон окружены сплошным воспалительным инфильтратом

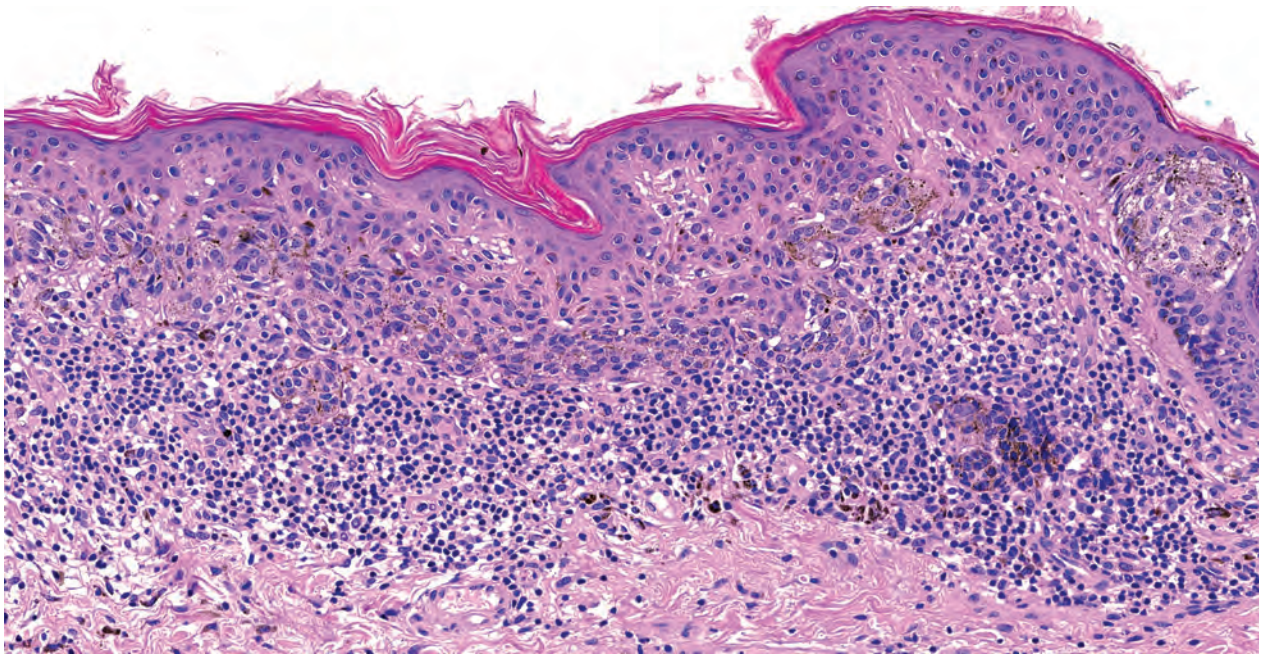


Рис. 327 А. Гало-невус с отчетливо распознаваемым пограничным и внутридермальным компонентом

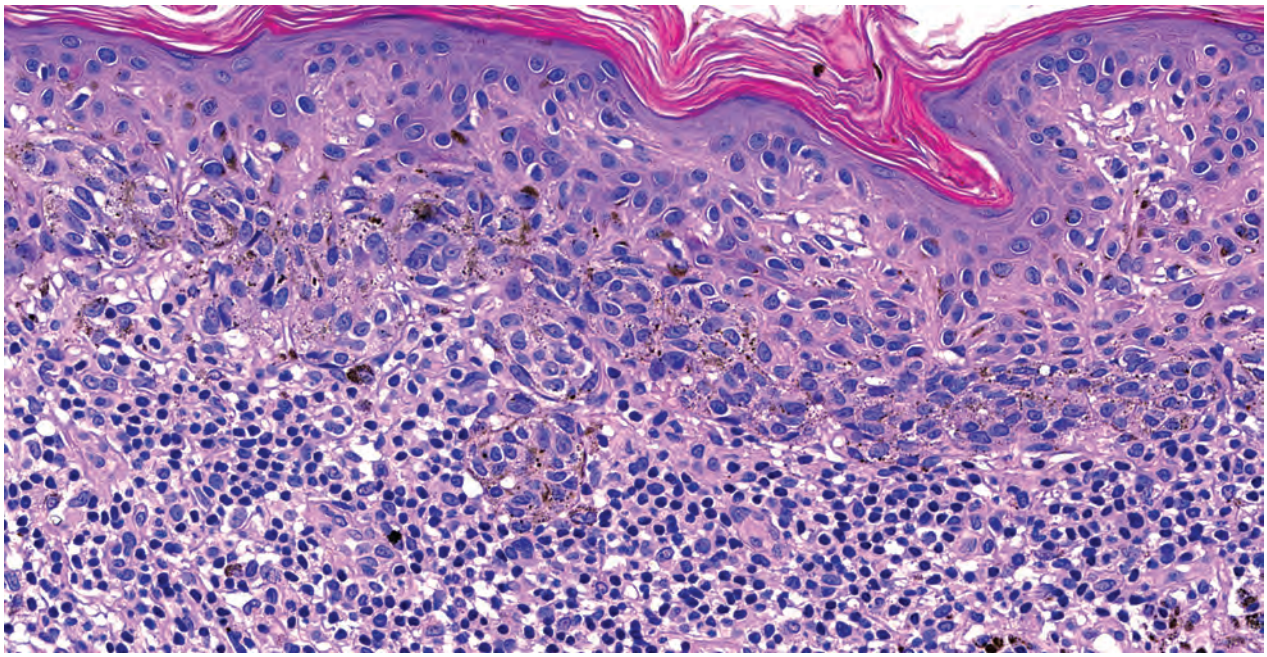


Рис. 327 Б. Горизонтальные гнезда невусных клеток сливаются друг с другом по нижнему краю эпидермальных выростов. Цитоморфология меланоцитов невуса одинакова как в эпидермисе, так и в дерме

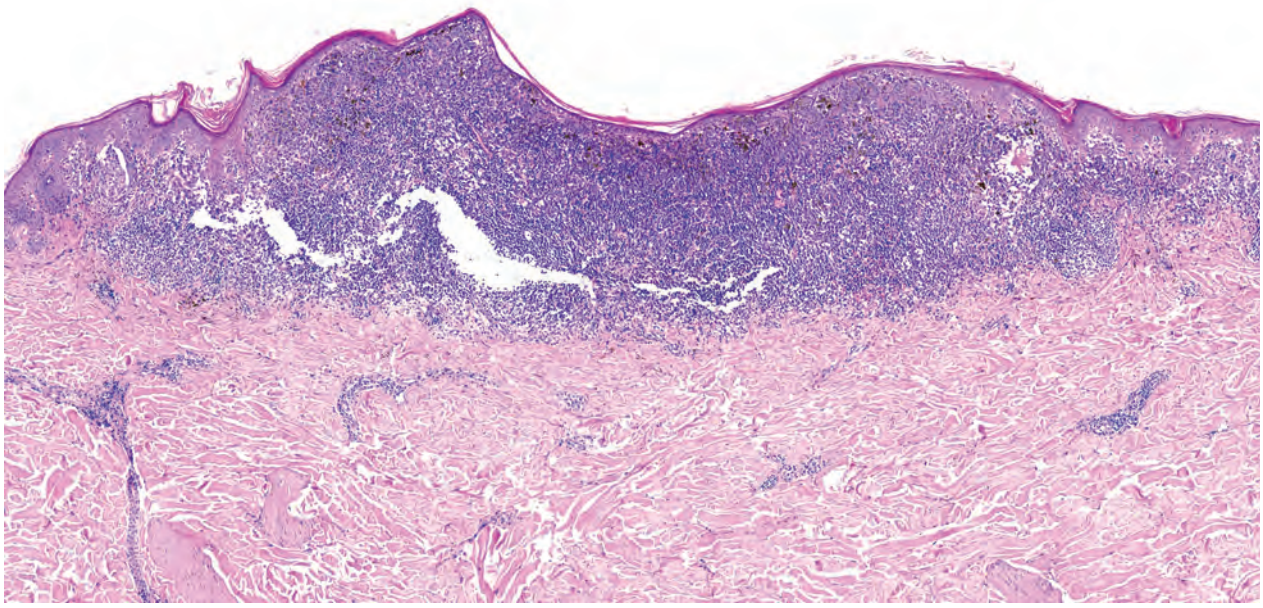


Рис. 328 А. Гало-невус с выпуклым силуэтом и значительно выраженной воспалительной реакцией в дерме

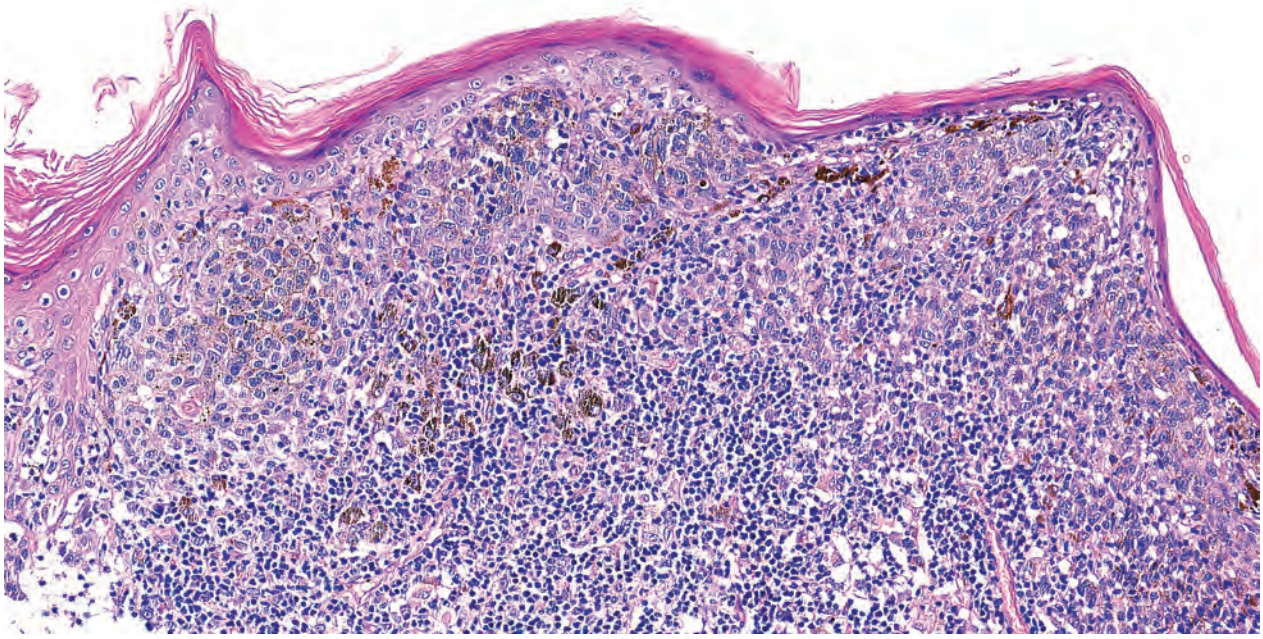


Рис. 328 Б. Феномен поглощения эпидермиса встречается в некоторых гало-невусах. Клетки невуса мономорфные, пигмент распределен равномерно

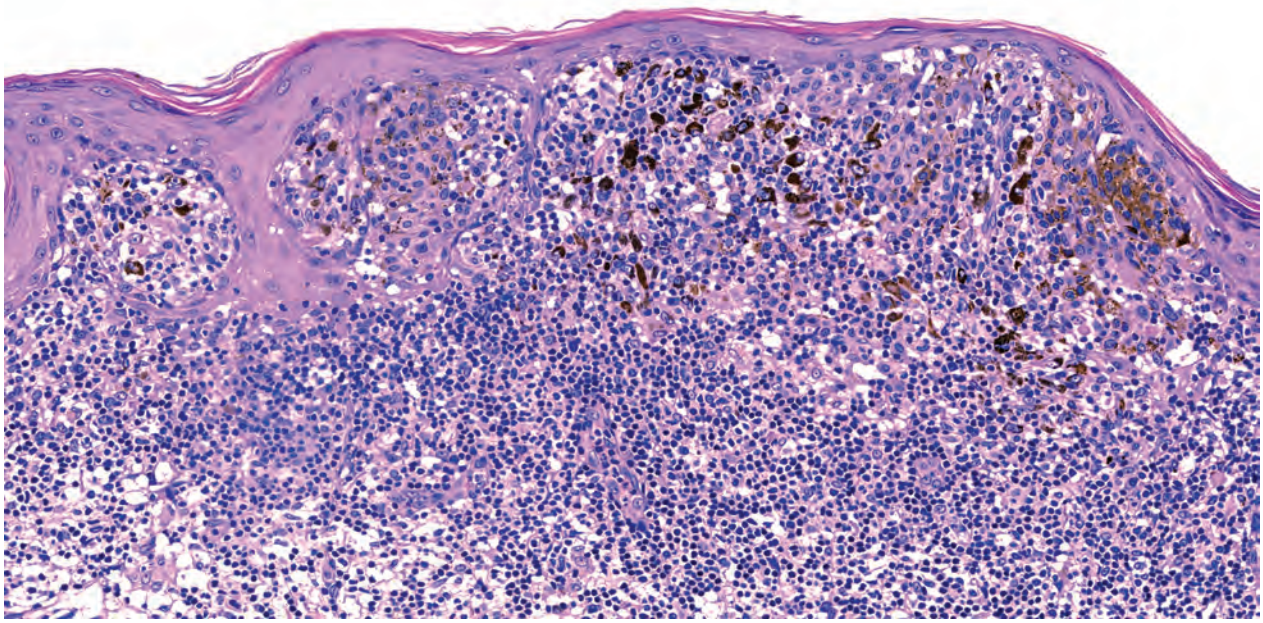


Рис. 329. Гало-невус с феноменом поглощения эпидермиса

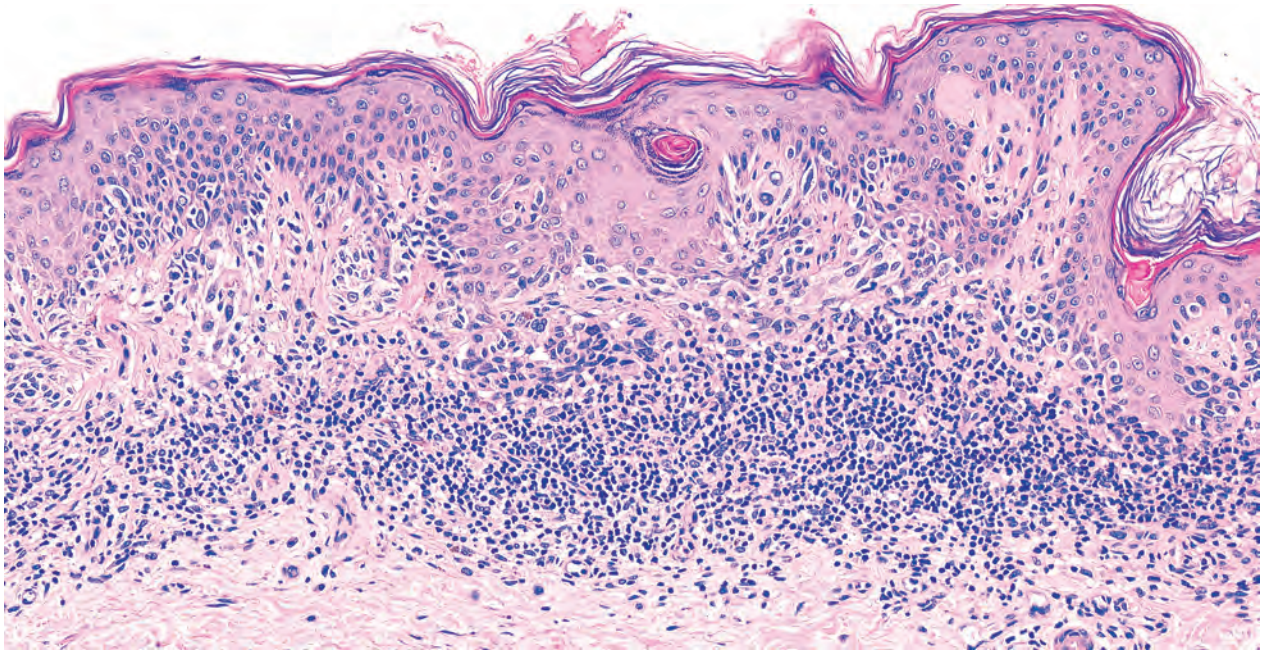


Рис. 330 А. Невус Спитц с гало-феноменом. Полосовидный инфильтрат в сосочковом слое дермы вплотную прилежит к гнездам невусных клеток, которые имеют веретеноклеточный фенотип

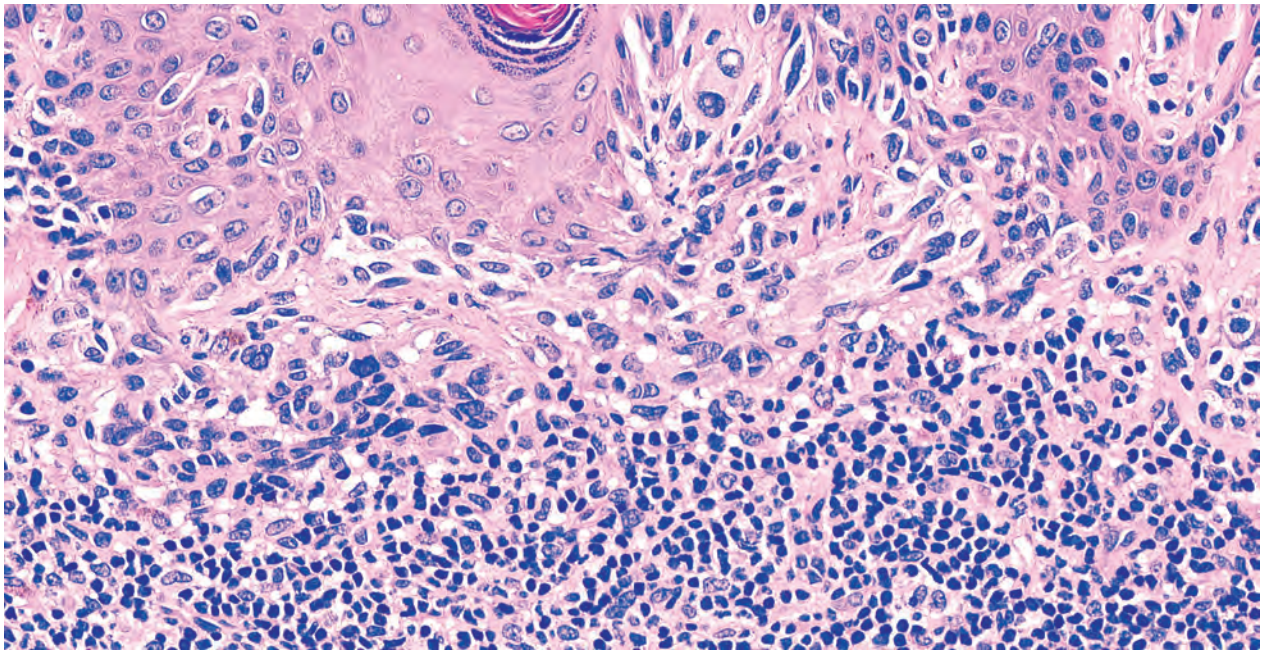


Рис. 330 Б. Клетки невуса имеют спитцоидный фенотип, в зоне выраженного воспаления отмечаются признаки цитологической атипии

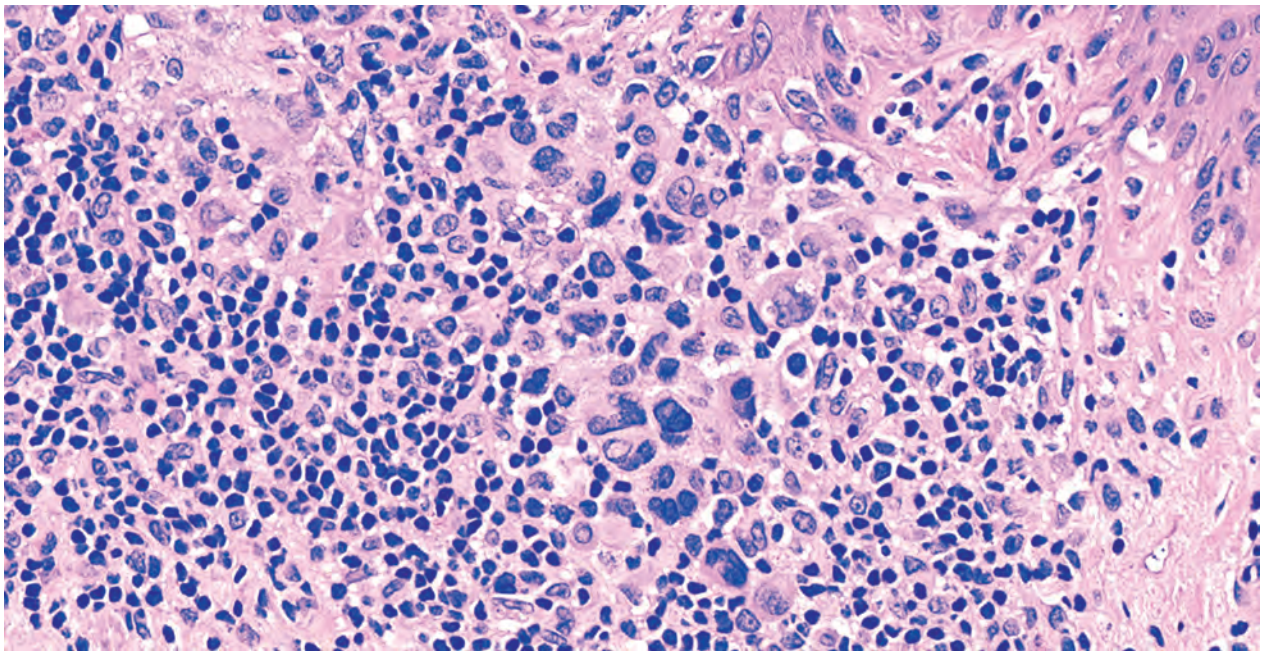


Рис. 330 В. Гало-невус Спитц. Отмечается реактивная атипия клеток невуса, окруженных лимфоцитами

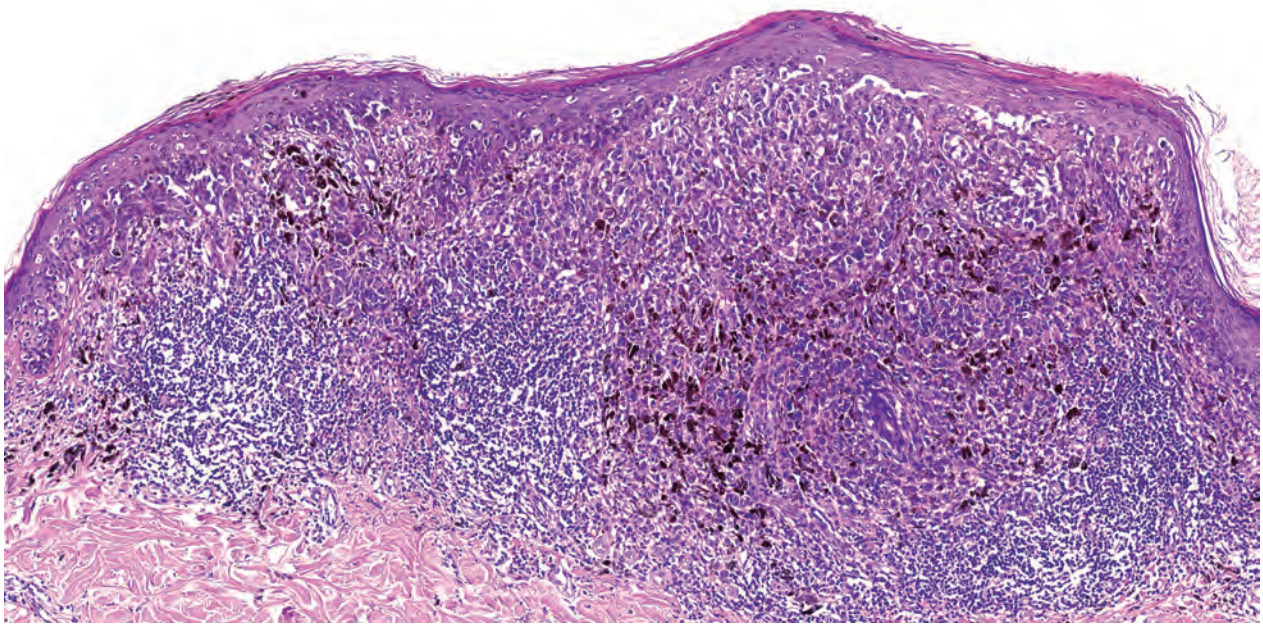


Рис. 331 А. Меланома с гало-феноменом представляет собой опухоль в состоянии активного регресса. В данном примере силуэт опухоли довольно выпуклый, более характерный для невуса. Однако образование асимметричное, с узловым характером роста в утолщенном сосочковом слое дермы. Неравномерное распределение пигмента. Формирование щелей между опухолью в дерме и эпидермисом также более характерно для меланомы, хотя иногда встречается в невусах Спитц

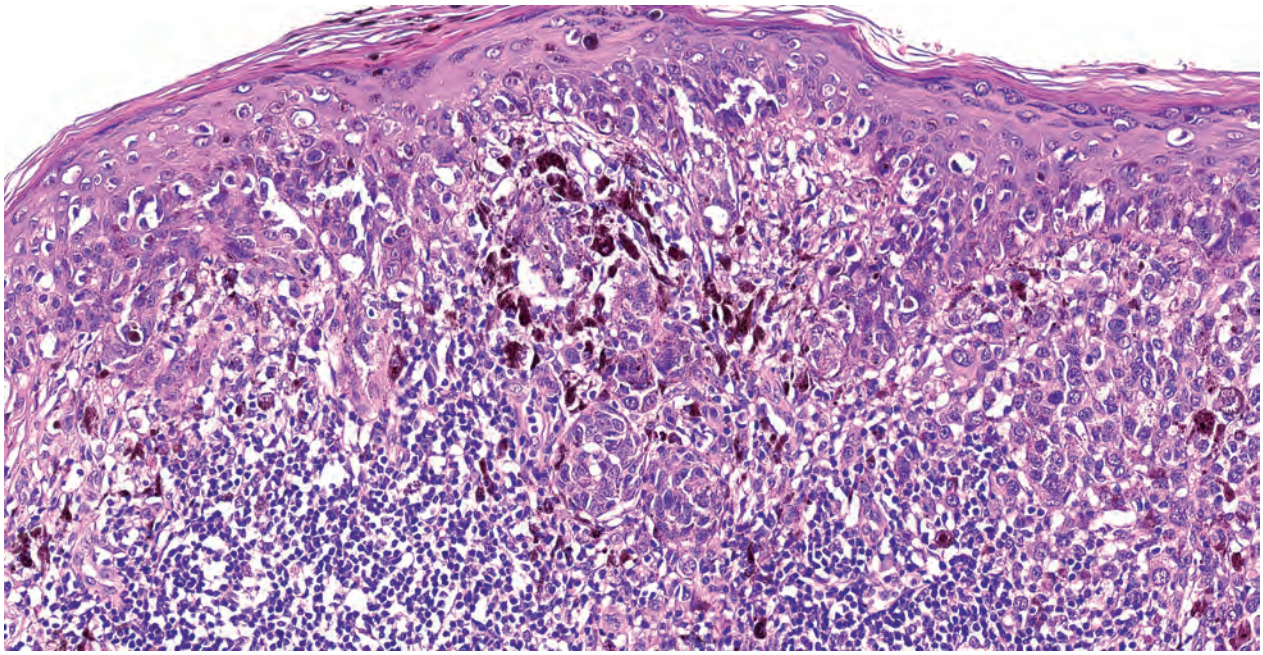


Рис. 331 Б. При большем увеличении хорошо различимы полиморфизм ядер опухолевых клеток, асимметричный и педжетоидный рост

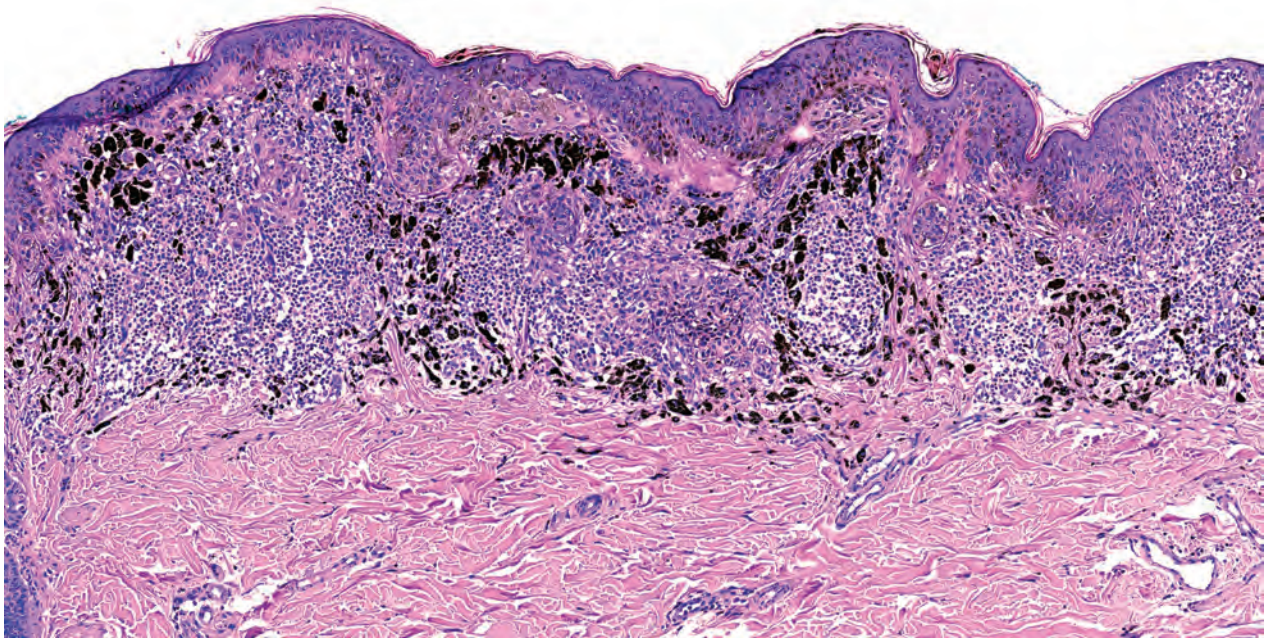


Рис. 332 А. В данной меланоме с гало-феноменом обращают на себя внимание асимметричный характер роста и неравномерное распределение пигмента в пределах опухоли

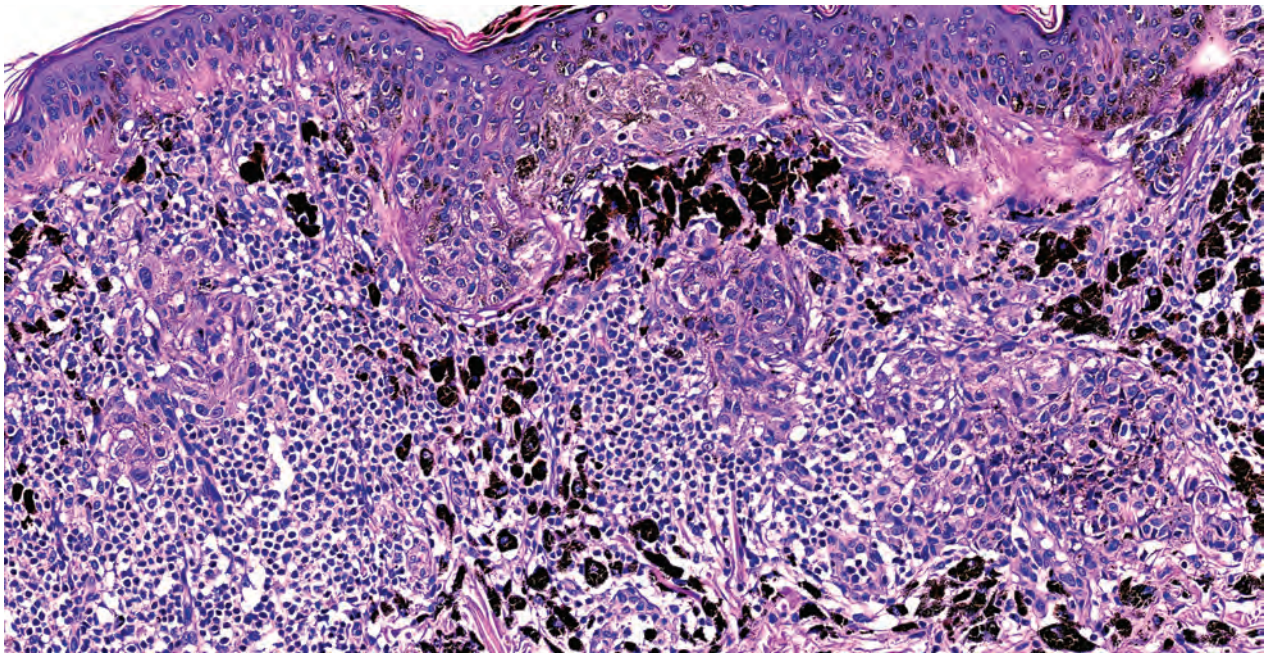


Рис. 332 Б. Сливной характер роста опухолевых клеток по нижнему краю эпидермиса, нечеткие границы между отдельными клетками, мелкодисперсный характер пигмента в цитоплазме и отдельные пикнотические ядра свидетельствуют в пользу меланомы, несмотря на слабо выраженный полиморфизм ядер

5. МЕЛАНОМА КОЖИ

5.1. ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования показали, что большинство меланом развивается *de novo* и в гистологических препаратах не выявляются структуры невуса-предшественника. Герминативные мутации, предрасполагающие к развитию меланомы, известны лишь частично и изучены преимущественно у людей с отягощенным семейным анамнезом. Наиболее часто у таких пациентов выявляются мутации генов *CDKN2A* (19,39%) или *CDK4* (0,68%). Однако в случаях спорадической меланомы вероятность наличия герминативной мутации в гене *CDKN2A* не превышает 1%. Помимо врожденной предрасположенности к развитию опухоли также изучают возможные локальные соматические мутации, запускающие канцерогенез. Около половины из них – онкогенные мутации гена *BRAF*, несколько реже встречаются мутации генов *NRAS* (25%), *NF-1* (10%) и *CKIT* (6%). Точная последовательность событий, участвующих в формировании меланомы и способствующих прогрессированию заболевания, пока недостаточно изучена. Дополнительное влияние на развитие меланомы кожи оказывают мутации в генах *TERT, MC1R, MITF* и т.д.

Выявляемые в опухолевых клетках мутации ответственны за целый каскад патологических реакций. Основными событиями являются нарушения работы белков-супрессоров опухолевого роста $p16^{INK4A}$ и $p14^{ARF}$, белков-регуляторов клеточного цикла из семейства циклинзависимых киназ, а также патологическая активация сигнальных путей митогенактивируемой протеинкиназы, фосфоинозитид-3-киназы и Wnt/β-катенина. Указанные процессы приводят к ингибированию апоптоза, пролиферации опухолевых клеток и в дальнейшем – появлению у них инвазивного и метастатического потенциала. Другая важная особенность, объясняющая прогрессирование заболевания, – способность клеток меланомы ускользать от надзора иммунной системы. Один из механизмов, ингибирующих иммунный ответ, реализуется благодаря экспрессии опухолевыми клетками лигандов PD-L1/PD-L2, связывающихся с трансмембранным белком PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов.

На основании известных данных о патогенезе заболевания разработаны и основные методы лечения – таргетная терапия препаратами, ингибирующими активированные мутации, а также иммунотерапия моноклональными антителами, конкурентно связывающими специфические рецепторы на поверхности Т-лимфоцитов и восстанавливающими их противоопухолевую активность. Следует отметить, что иммунотерапевтические препараты могут быть эффективны вне зависимости от наличия указанных выше мутаций в клетках меланомы.

Для более четкого понимания канцерогенеза с клинической точки зрения следует помнить о предложенной классификации меланомы на опухоли с горизонтальной (радиальной) фазой роста, первично появляющиеся в эпидермисе и в дальнейшем постепенно проникающие в дерму, и опухоли без фазы горизонтального роста, отличающиеся изначально более глубоким расположением в коже. Горизонтальная фаза роста меланомы характеризуется медленным развитием опухоли, преимущественной пролиферацией неопластических меланоцитов в эпидермисе и дальнейшим постепенным проникновением опухолевых клеток в дерму. В зависимости от характеристик внутриэпидермальных клеток и особенностей роста опухоли было предложено несколько гистологических вариантов меланомы, обсуждаемых ниже. Отличительной особенностью горизонтальной фазы роста является благоприятный прогноз для жизни больного, поскольку на данной стадии развития меланома не обладает метастатическим потенциалом.

Дальнейшее развитие меланомы приводит к формированию объемного образования, занимающего как минимум весь сосочковый слой дермы, и началу фазы вертикального (инвазивного) роста опухоли. Меняющийся генетический и молекулярный профиль опухолевых клеток обусловливает более агрессивный и быстрый рост опухоли, способствует ангиолимфатической инвазии и объясняет возможность метастазирования. Необходимо еще раз подчеркнуть, что ряд опухолей изначально возникает в фазе вертикального роста и характеризуется неблагоприятным прогнозом для жизни.

Эти базовые сведения об особенностях роста опухоли необходимо всегда учитывать при выборе тактики ведения пигментного образования. Клиницисту, с одной стороны, следует критически оценивать анамнестические сведения о длительном бессимптомном существовании атипичного пигментного образования и помнить о медленном развитии опухоли в фазе горизонтального роста, а с другой – с большой предосторожностью относиться к внезапно появляющимся или изменяющимся образованиям у людей старшей возрастной группы.

В типичных случаях гистологический диагноз меланомы не представляется затруднительным.

В пользу злокачественного процесса свидетельствуют выраженная атипия и полиморфизм клеточных элементов, асимметрия и нечеткость латеральных границ образования, множественные, в том числе атипичные, митозы, участки спонтанного некроза с изъязвлением, большой размер опухоли. Меланоме свойственна инвазия стромы пластами и солидными скоплениями клеток, которые как бы надвигаются на окружающие ткани, сдавливая и разрушая при своем росте прилежащие структуры дермы (экспансивный рост). Прогностическое значение, определяющее дальнейшую лечебную тактику, имеют такие показатели как толщина опухоли по Бреслоу, митотический индекс в инвазивном компоненте, наличие изъязвления, регресса, лимфоидной инфильтрации опухоли, ангиолимфатической инвазии.

В неоднозначных случаях, а также для подтверждения меланоцитарной природы опухоли применяют иммуногистохимическое исследование. Для этой цели обычно достаточно небольшого числа меланоцитарных маркеров, таких как S100, Melan A/MART-I, HMB45. Однако в некоторых меланомах, особенно S100-отрицательных, встречается и аберрантный иммунофенотип, требующий проведения дифференциального диагноза с различными типами рака, рабдомиосаркомой и нейроэндокринными опухолями. В этих случаях в комплексной диагностике используют расширенные панели антител. Характеристика основных маркеров представлена в Приложении. Тем не менее ни один из ИГХ маркеров на сегодняшний день не позволяет достоверно определить злокачественный потенциал ряда атипичных меланоцитарных новообразований серой зоны. Первостепенное значение в дифференциальной диагностике таких неоднозначных по своей гистологии новообразований приобретают молекулярно-цитогенетические методы исследования.

Направьте пациента на BRAF-тестирование и выберите оптимальную схему адъювантной терапии

Определение BRAF-мутации позволяет использовать персонализированный подход к терапии и прицельно воздействовать на важнейший патогенетический механизм для увеличения продолжительности жизни.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

При поддержке компании ООО «Новартис Фарма» 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

441732/onco/all/04.2022/1

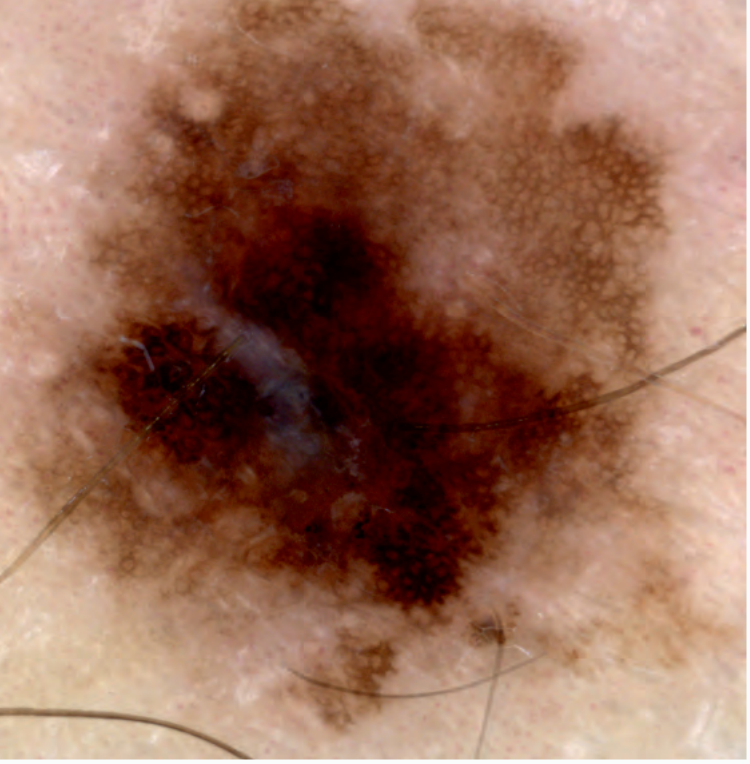
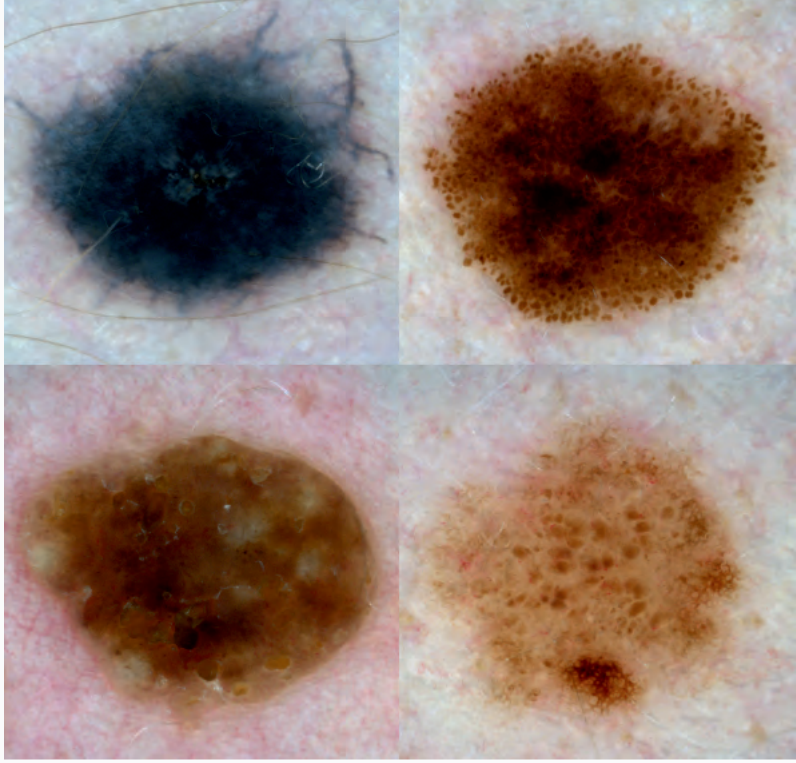
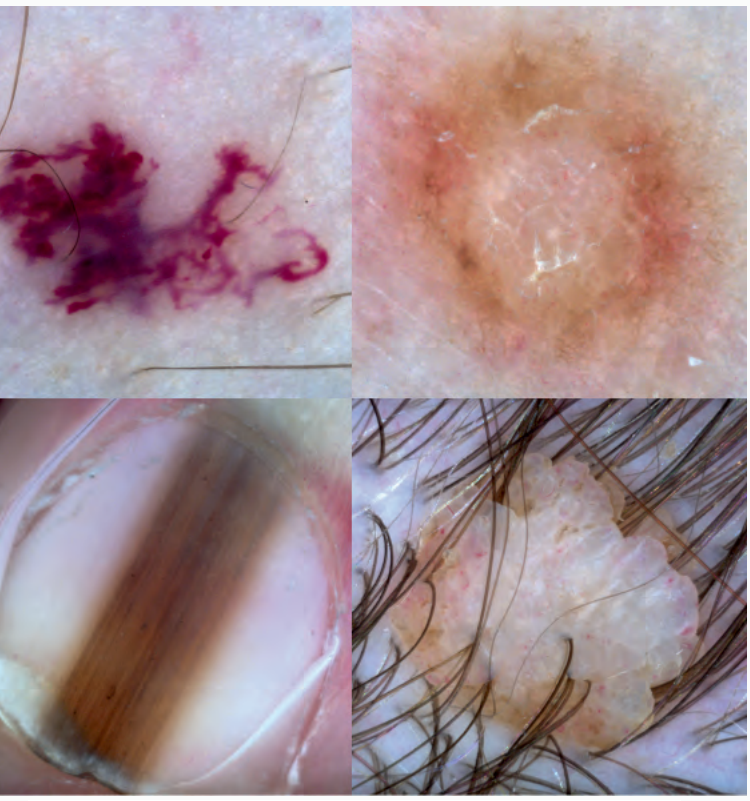
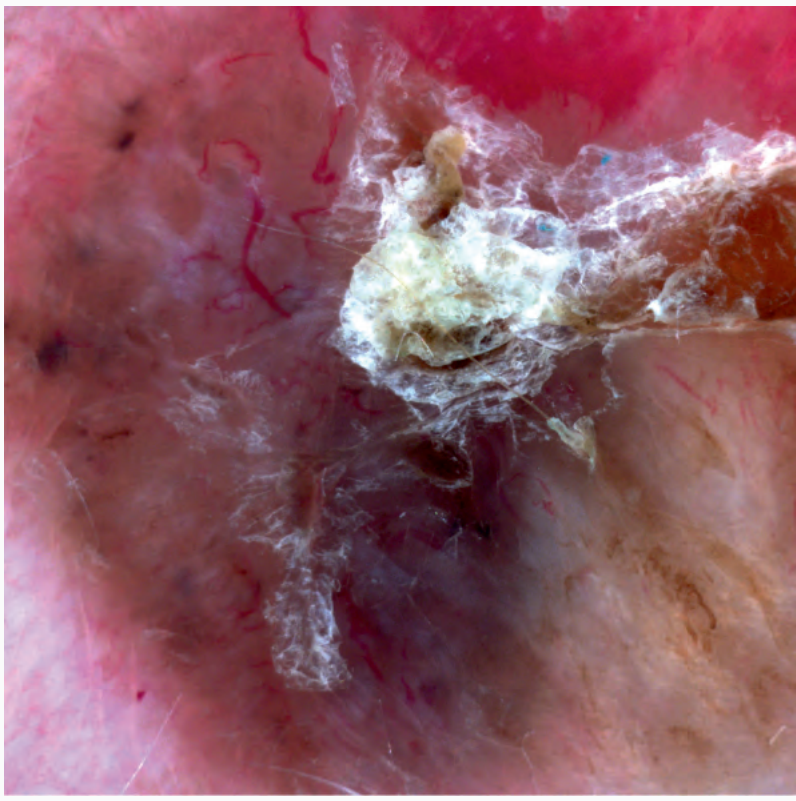
НПО БИО ФОТОНИКА

ОТКРОЙТЕ МИР ЦИФРОВОЙ ДЕРМАТОСКОПИИ

biophotonica.ru

ДЕРМАТОСКОП РДС-2

Отечественный дерматоскоп,
разработанный врачами для врачей

Дерматоскоп РДС-2 по ТУ
26.60.12-001-18849919-2017
с принадлежностями

Регистрационное удостоверение
Росздравнадзора № РЗН 2017/6363
от 18 октября 2017 г.

ООО “НПО “Биофотоника”

order@biophotonica.ru

+7 (985) 640-39-17

5.2. ПОВЕРХНОСТНО-РАСПРОСТРАНЯЮЩАЯСЯ МЕЛАНОМА

Клиника

Самый частый клинико-морфологический тип опухоли, на долю которого приходится около 70% всех случаев меланомы кожи. Следует также отметить, что в большинстве невус-ассоциированных меланом отмечается развитие именно поверхностно-распространяющейся формы меланомы.

Наиболее часто опухоль встречается на коже туловища и конечностей. Существуют данные об особенностях расположения поверхностно-распространяющейся меланомы в зависимости от пола: у женщин преимущественной локализацией является кожа нижних конечностей, у мужчин – спины. В типичных случаях опухоль сильно отличается от остальных пигментных образований пациента, резко отграничена от окружающей кожи и представлена несимметричным пятном или бляшкой с неравномерным характером окрашивания и неровными границами (рис. 333–334). Чаще всего эта форма меланомы окрашена в оттенки коричневого и черного цвета, дополнительно могут встречаться участки белого, серо-синего и красного цвета. Размер образования может достигать нескольких сантиметров, однако не должен играть определяющей роли при постановке диагноза или выборе лечебной тактики, поскольку в начале своего роста опухоль имеет небольшой диаметр. С течением времени отмечаются исчезновение кожного рисунка и формирование гладкой, блестящей поверхности образования. Появление узлового компонента на фоне пятна или плоской папулы совпадает с переходом опухоли в фазу вертикального роста (рис. 335–336). На этой стадии пигментация обычно усиливается, окраска становится черной с синеватым оттенком. Возможен беспигментный вариант поверхностно-распространяющейся меланомы, представляющий значительную трудность для клинической диагностики. Опухоль может самопроизвольно изъязвляться, кровоточить после незначительной травмы. На окружающей коже могут появляться мелкие пигментированные «дочерние» элементы – сателлиты.

По внешним проявлениям поверхностно-распространяющаяся меланома может напоминать диспластический или врожденный невус, пигментированную разновидность базально-клеточного рака кожи и себорейный кератоз. В случае развития данной разновидности меланомы на фоне существовавшего ранее меланоцитарного невуса опухоль чаще располагается по периферии меланоцитарного невуса и значительно отличается от него по внешним проявлениям (рис. 337–338). Следует отметить, что фоновый меланоцитарный невус чаще всего является обычным приобретенным или малым врожденным невусом без каких-либо явлений атипии.

Дерматоскопия

Отличительными признаками являются структурная и цветовая асимметрия, полихромия (наличие трех и более оттенков цвета) и несоответствие дерматоскопической картины известным моделям строения меланоцитарных невусов. Для поверхностно-распространяющейся меланомы типична мультикомпонентная модель строения, проявляющаяся одновременным наличием трех и более дерматоскопических структур. Для фазы горизонтального роста характерны наличие рисунка атипичной пигментной сети и признаков сегментарного периферического роста – атипичных точек и глобул, атипичных полос. В фазе вертикального роста преобладающими структурами могут быть бело-голубая вуаль или полиморфный сосудистый рисунок. Независимо от морфологической фазы роста встречаются такие признаки как негативная сеть, бесструктурные зоны, участки рубцовоподобной депигментации и структуры регресса (рис. 339–342).

Начальные проявления поверхностно-распространяющейся меланомы могут обладать меньшим полиморфизмом дерматоскопической картины и требуют проведения дифференциальной диагностики с различными меланоцитарными невусами (диспластический, врожденный и невус Спитц, рис. 343–346). Беспигментная разновидность поверхностно-распространяющейся меланомы проявляется преимущественно атипичным сосудистым рисунком, негативной сетью или структурами по типу хризалид, единичными пигментными структурами (рис. 347–348). В «тонких» опухолях преобладает сосудистый рисунок в виде точек или шпилек, а в более «толстых» меланомах дополнительно можно выявить разнокалиберные линейно-извитые телеангиоэктазии и ветвящиеся сосуды.

Для более точной оценки дерматоскопической картины атипичных меланоцитарных образований предложены различные диагностические алгоритмы (дерматоскопическое правило ABCD, метод Menzies, 3-балльный и 7-балльный алгоритмы Argenziano, алгоритм BLINCK), основанные на обнаружении тех или иных упомянутых выше вероятных признаков меланомы. На наш взгляд, их применение в отношении поверхностно-распространяющейся меланомы кожи в повседневной практике нецелесообразно, поскольку дерматоскопическая картина этой опухоли не вызывает затруднений.

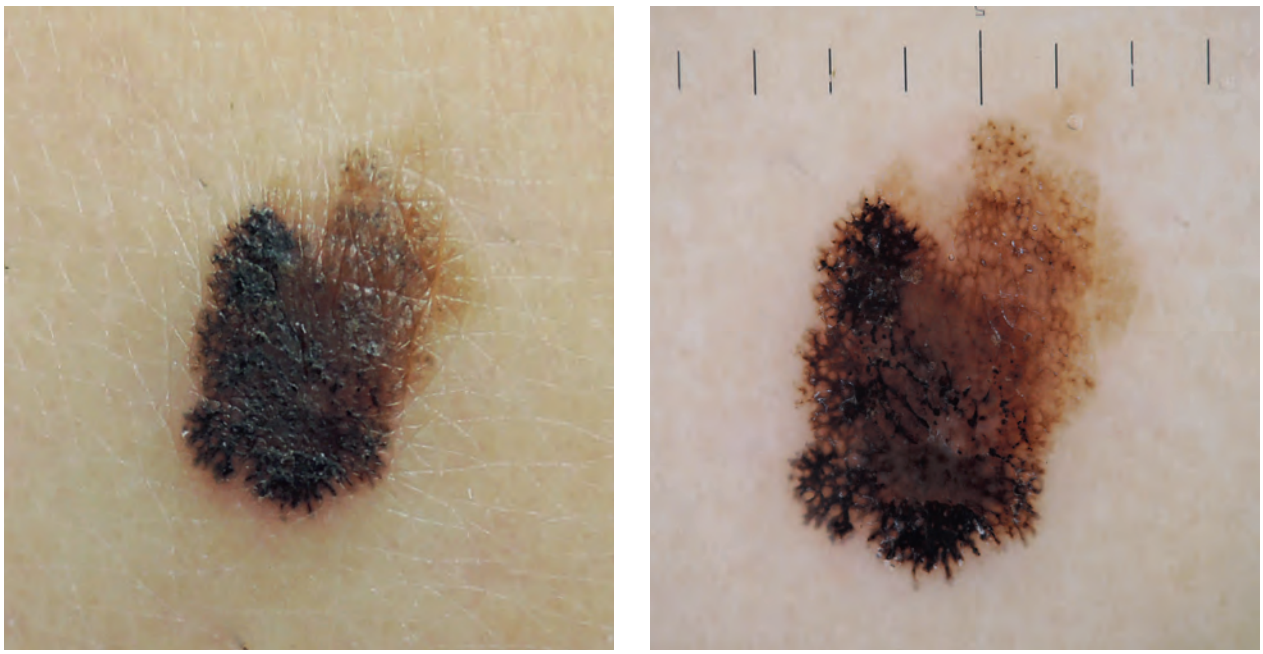


Рис. 333 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе горизонтального роста. Опухоль имеет неправильную форму, неоднородный характер окрашивания, резкие границы, проявляется атипичной пигментной сетью, атипичными глобулами и полосами

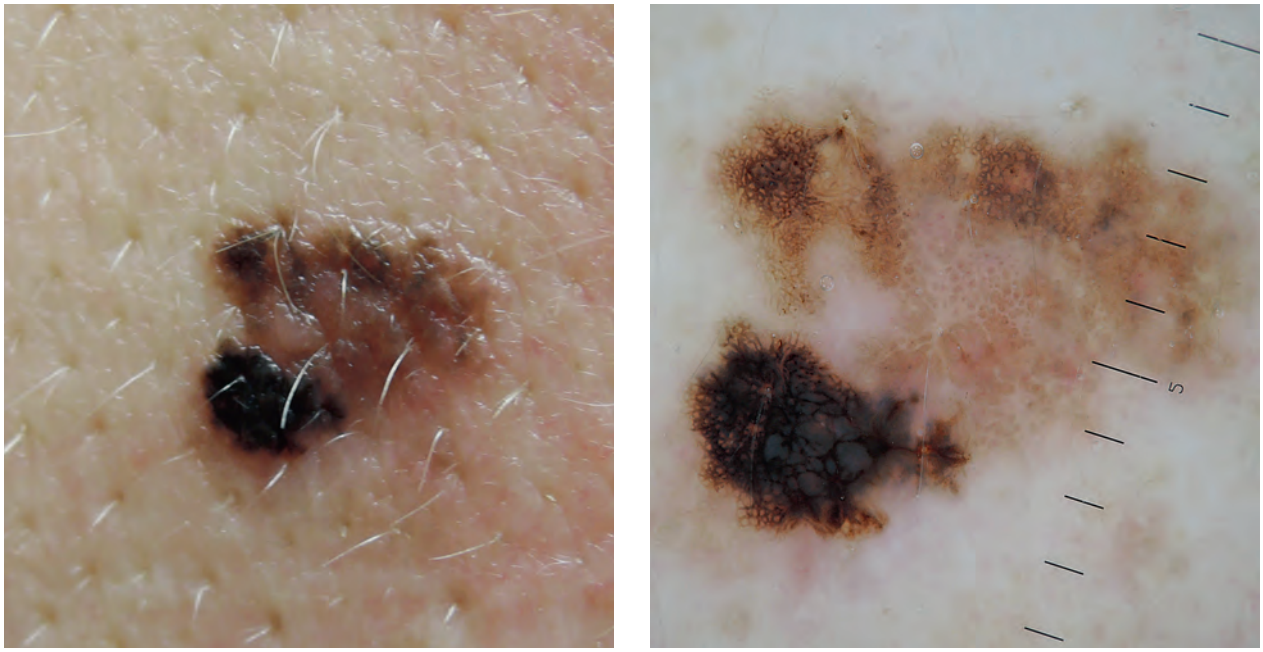


Рис. 334 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе горизонтального роста. Опухоль имеет неправильную форму и неоднородный характер окрашивания, проявляется атипичной пигментной сетью, негативной сетью, выраженной полихромией

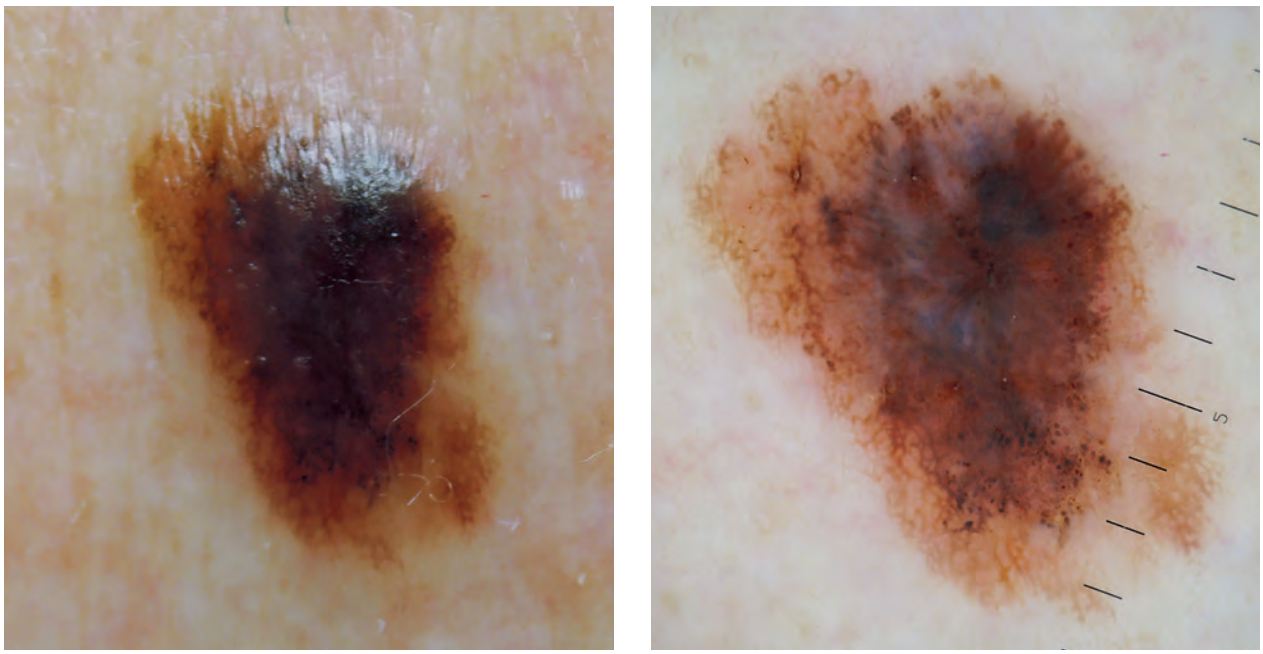


Рис. 335 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе вертикального роста. Отмечается формирование экзофитного компонента, выраженного цветового полиморфизма, сохраняются признаки неравномерного периферического роста

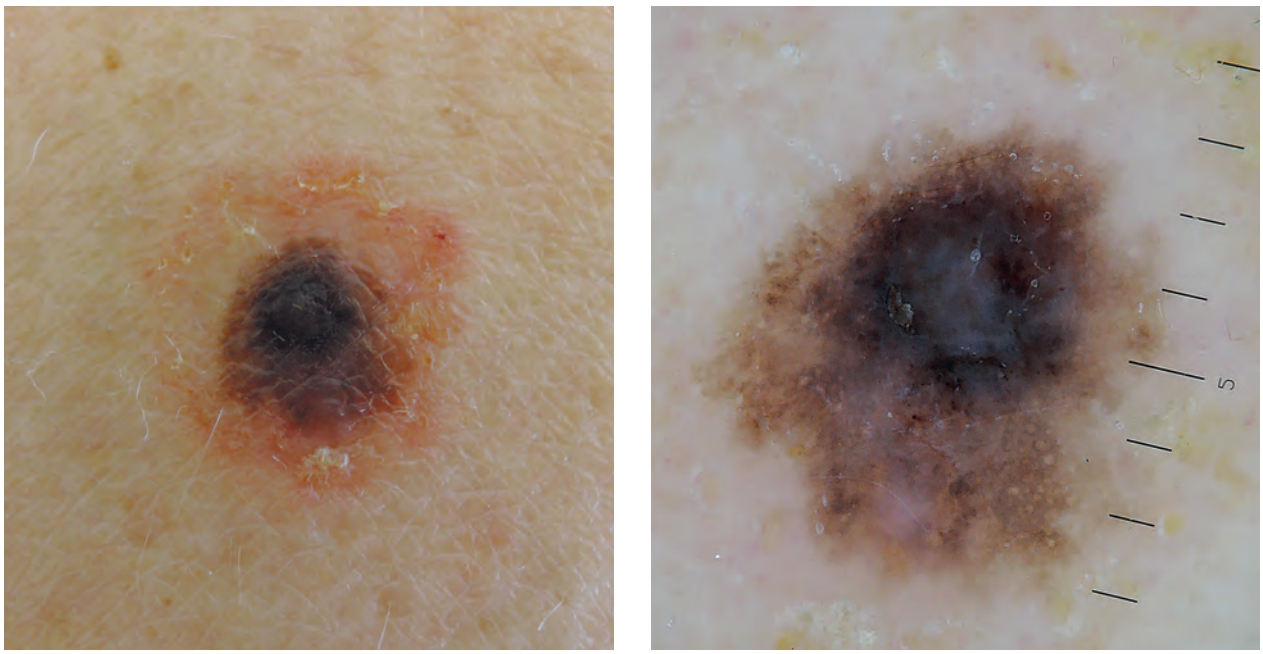


Рис. 336 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе вертикального роста с феноменом Меерсона. Отмечаются выраженные отличия структуры образования в пределах сохраняющейся горизонтальной фазы роста, проявляющиеся пигментной сетью и формирующимся узлом вертикального роста, представленного эксцентричной зоной гиперпигментации и бело-голубой вуалью

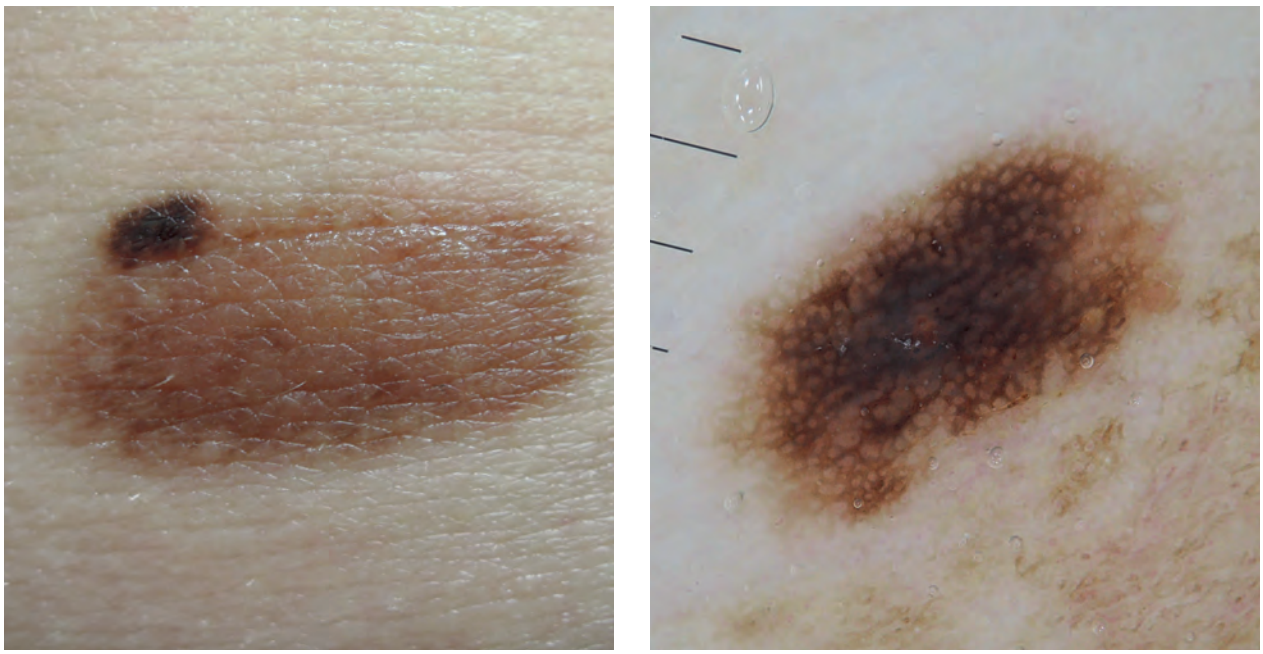


Рис. 337 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе горизонтального роста на фоне малого врожденного невуса. Опухоль представлена атипичной пигментной сетью и резко отличается по строению от врожденного невуса

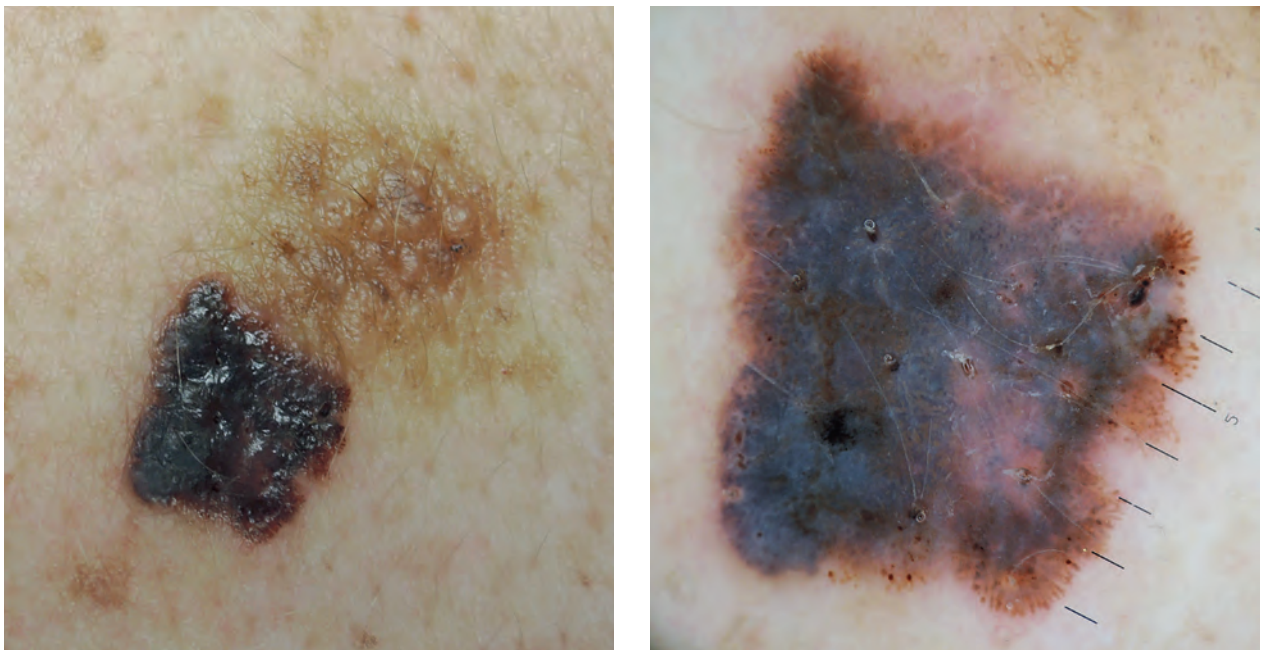


Рис. 338 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе вертикального роста на фоне малого врожденного невуса. Опухоль с резкими границами, гладкой и блестящей поверхностью. Отмечаются выраженная структурная и цветовая асимметрия, атипичные полосы и глобулы, диффузная бело-голубая вуаль

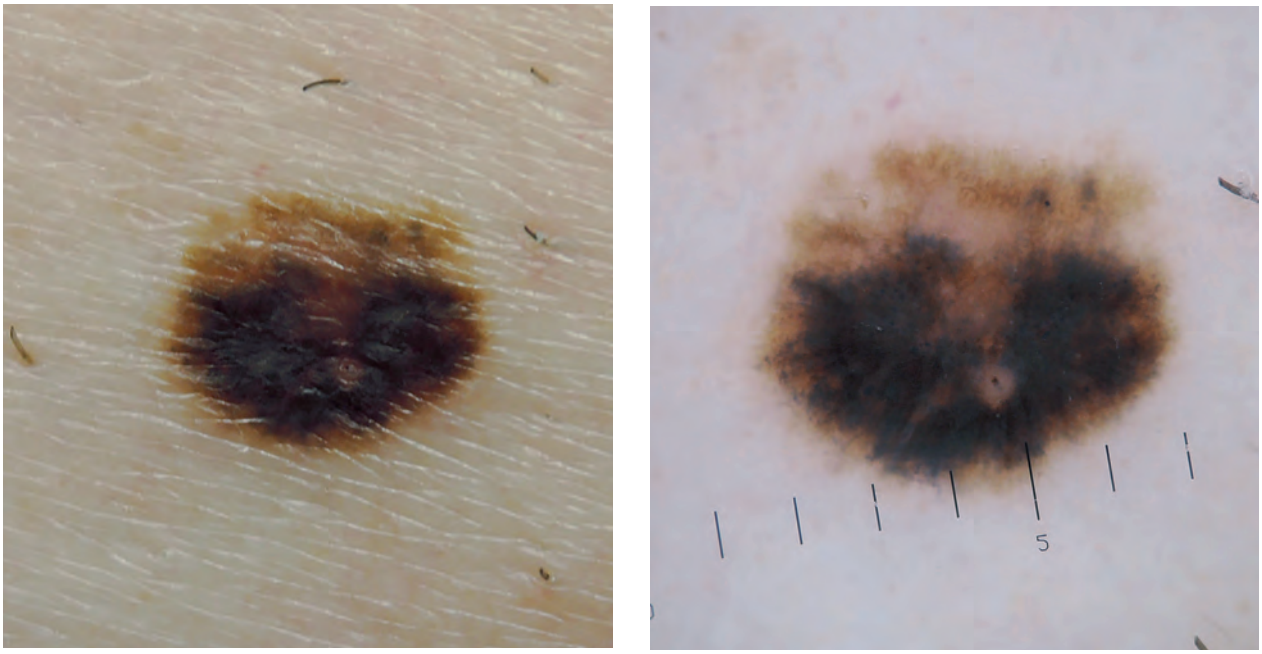


Рис. 339 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе горизонтального роста. Опухоль представлена пигментной сетью, зоной гиперпигментации, множественными структурами регресса

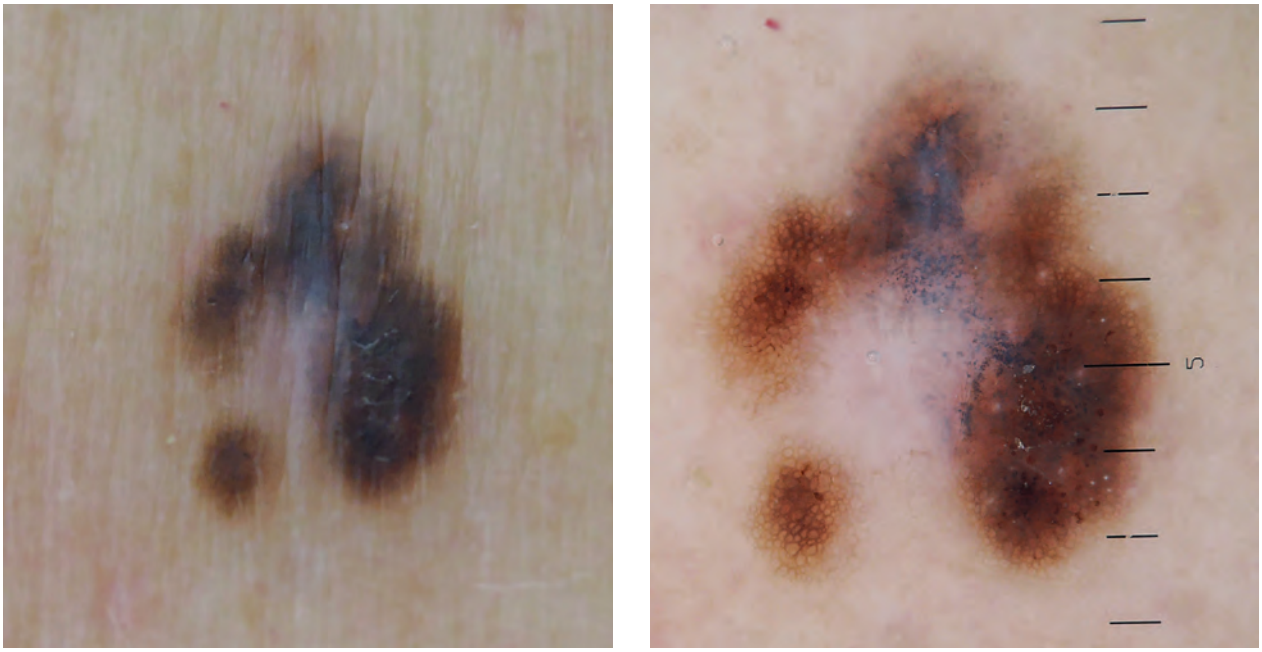


Рис. 340 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе горизонтального роста с явлениями частичного регресса. Опухоль представлена атипичной пигментной сетью, зоной гиперпигментации, структурами регресса и участком рубцовоподобной депигментации

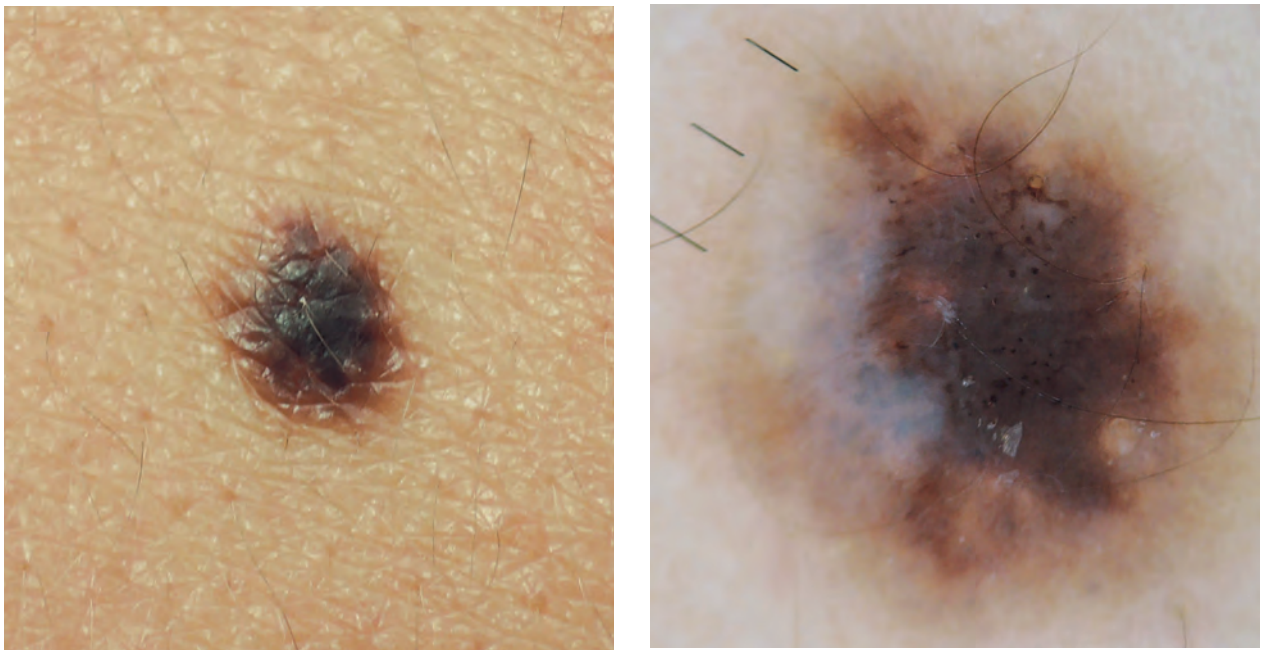


Рис. 341 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе вертикального роста. Отмечаются несоответствие банальных внешних проявлений и тяжести дерматоскопической картины, наличие участков с рубцовоподобной депигментацией

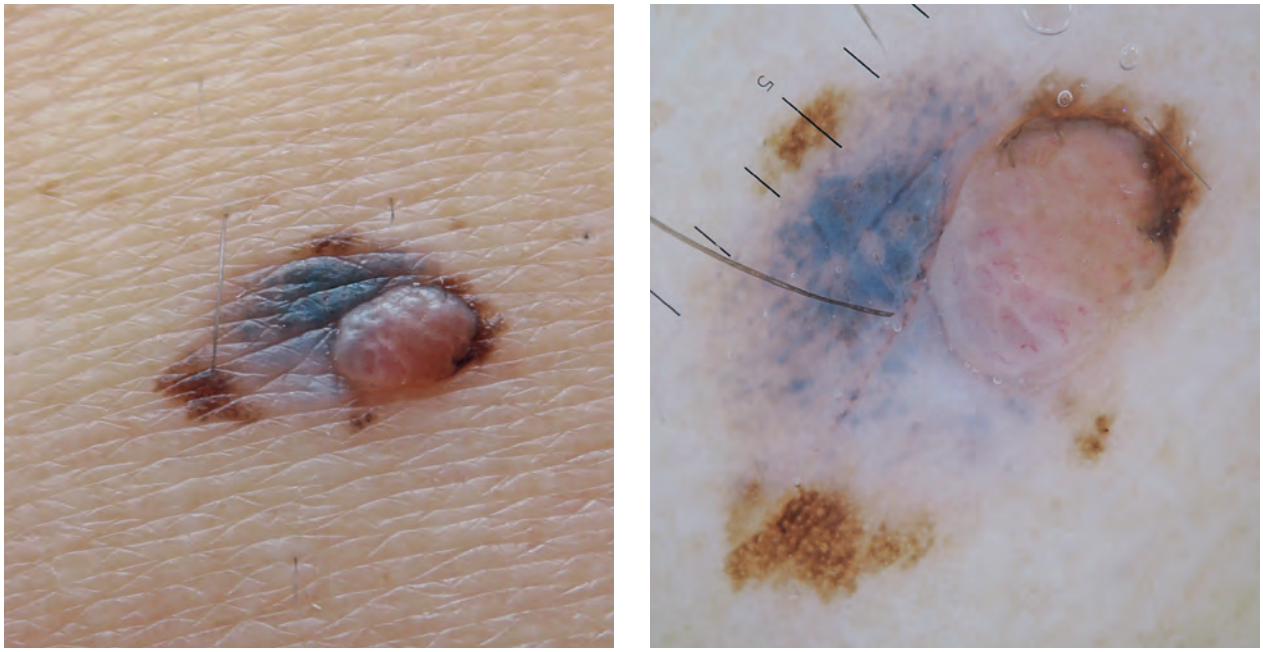


Рис. 342 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе вертикального роста. Клинически и дерматоскопически отмечаются участки с окрашиванием белого и синего цвета, свидетельствующие в данном случае о частичном регрессе меланомы

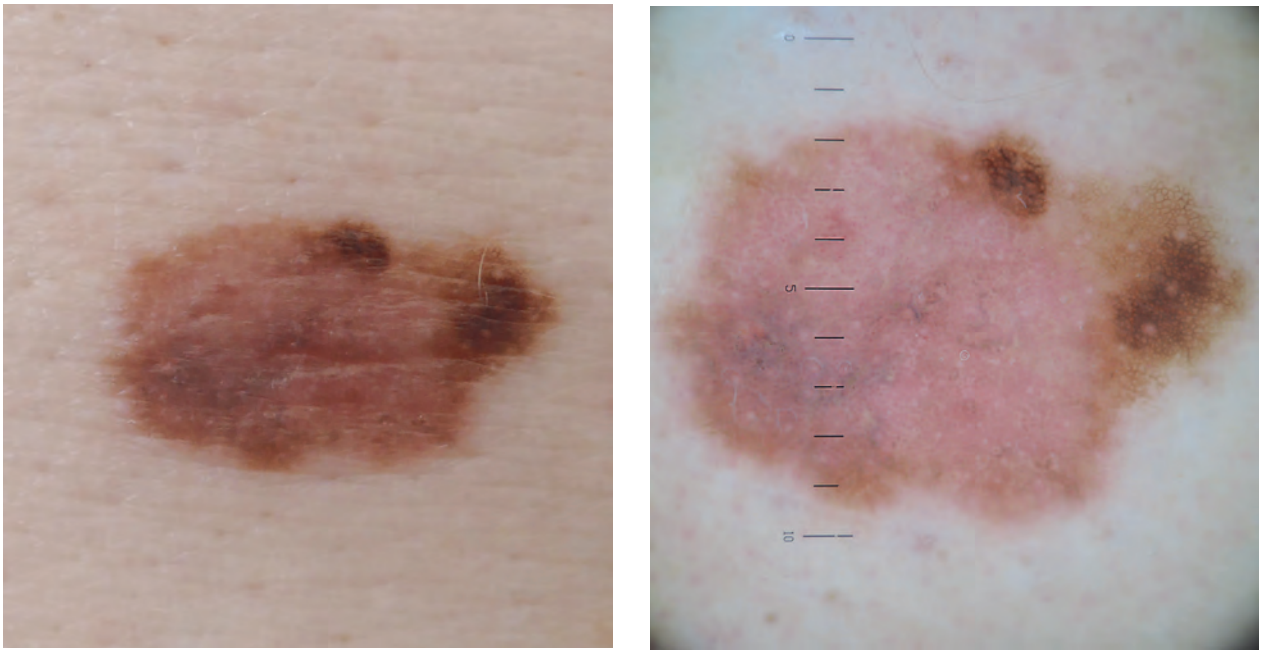


Рис. 343 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе горизонтального роста, имитирующая проявления диспластического невуса. В опухоли более сильно выражены полихромия и структурная асимметрия, образование не соответствует моделям строения меланоцитарных невусов

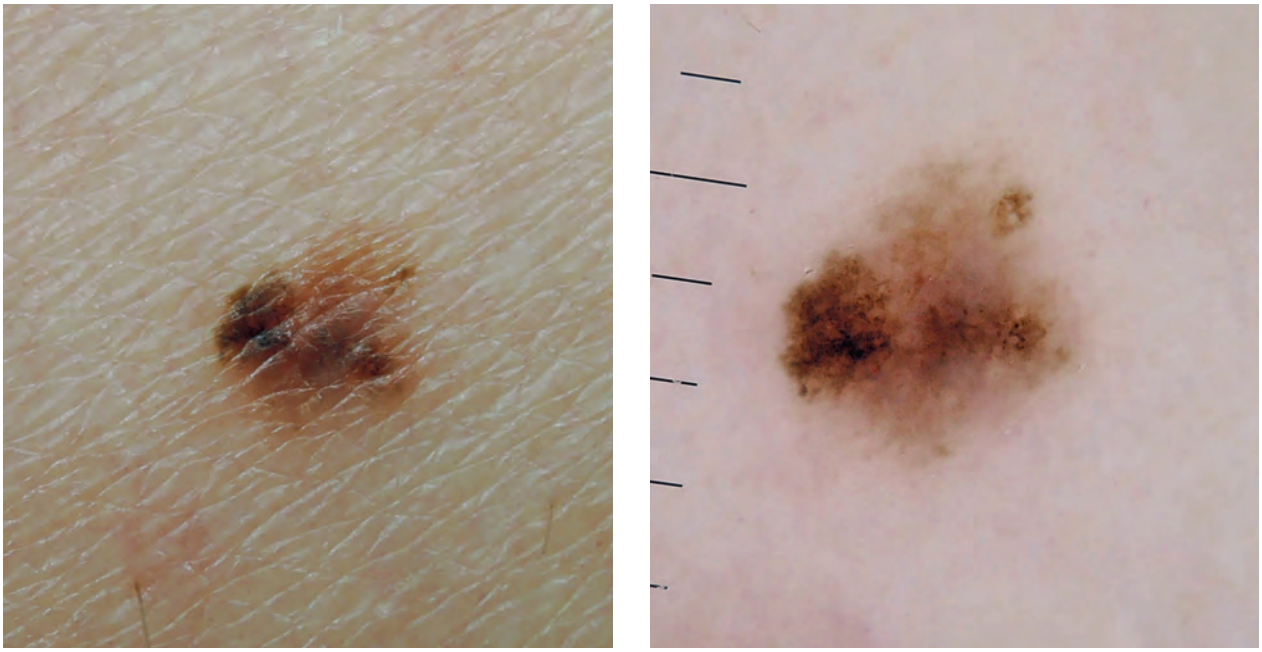


Рис. 344 А, Б. Ранние проявления поверхностно-распространяющейся меланомы кожи в фазе горизонтального роста. Отмечаются несоответствие дерматоскопической картины моделям строения меланоцитарных невусов, структурная и цветовая асимметрия

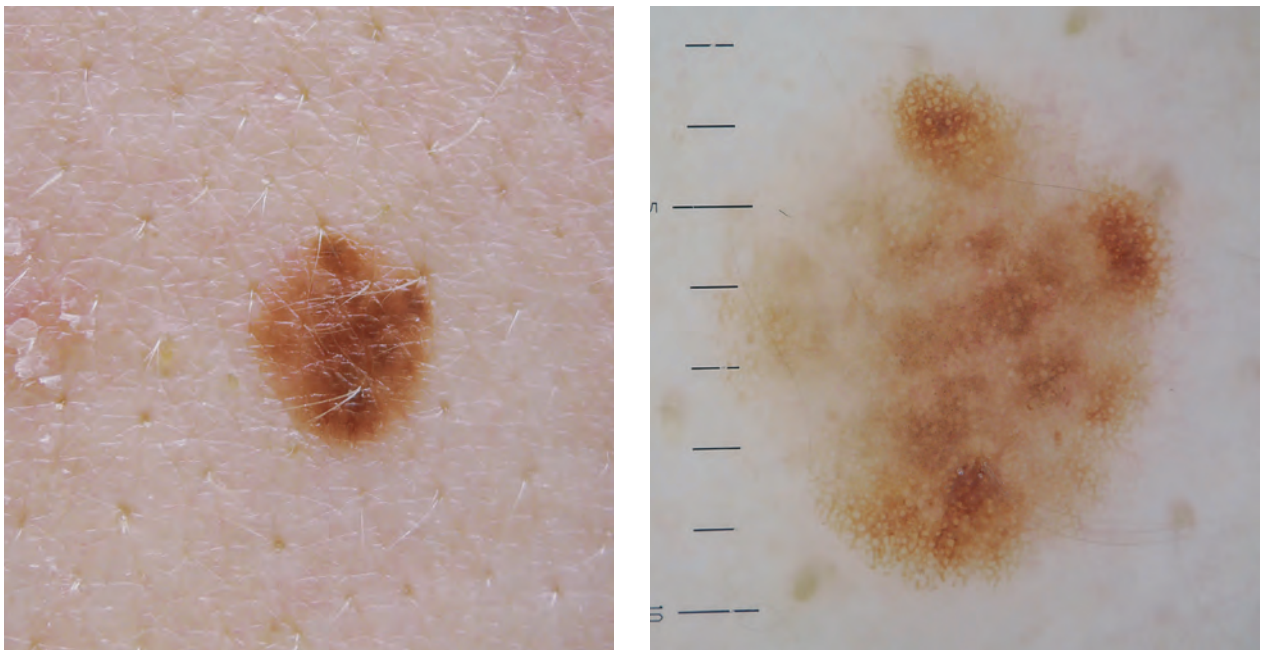


Рис. 345 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе горизонтального роста, имитирующая проявления диспластического невуса. Опухоль выявлена в процессе динамического наблюдения: за 10 месяцев образование выросло на 2 мм, изменило форму и характер окрашивания

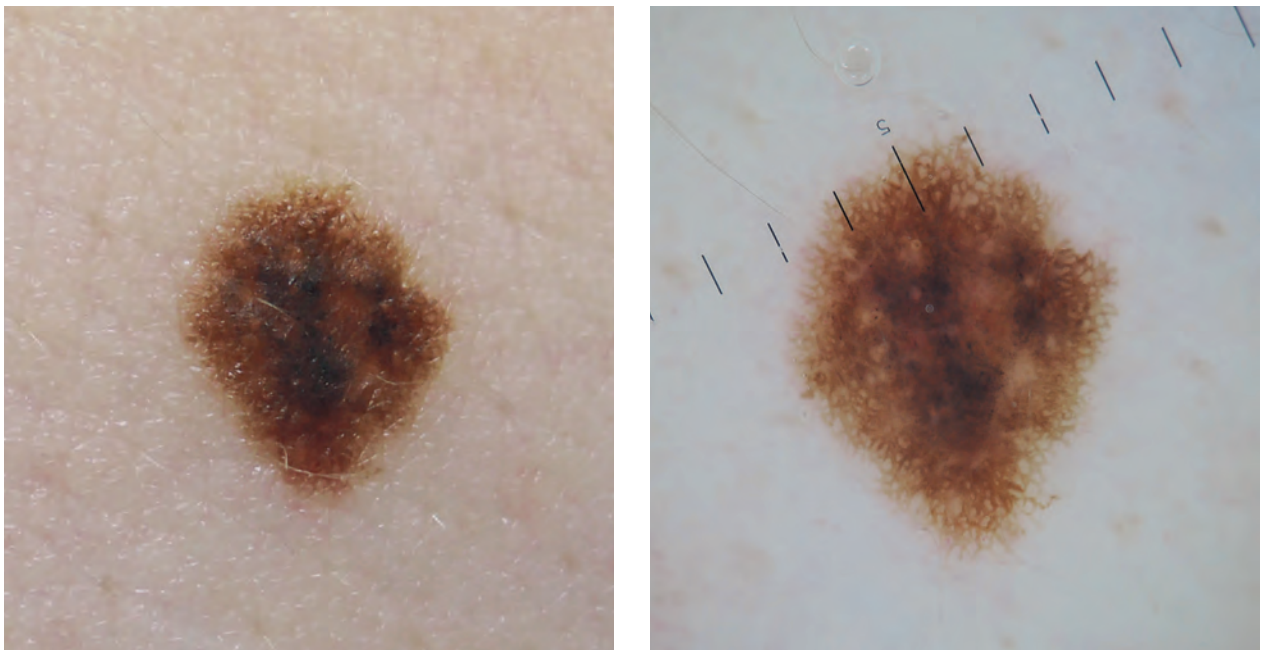


Рис. 346 А, Б. Ранние проявления поверхностно-распространяющейся меланомы кожи в фазе горизонтального роста. Опухоль выявлена в процессе динамического наблюдения: за 10 месяцев образование выросло на 3 мм, изменило форму и характер окрашивания

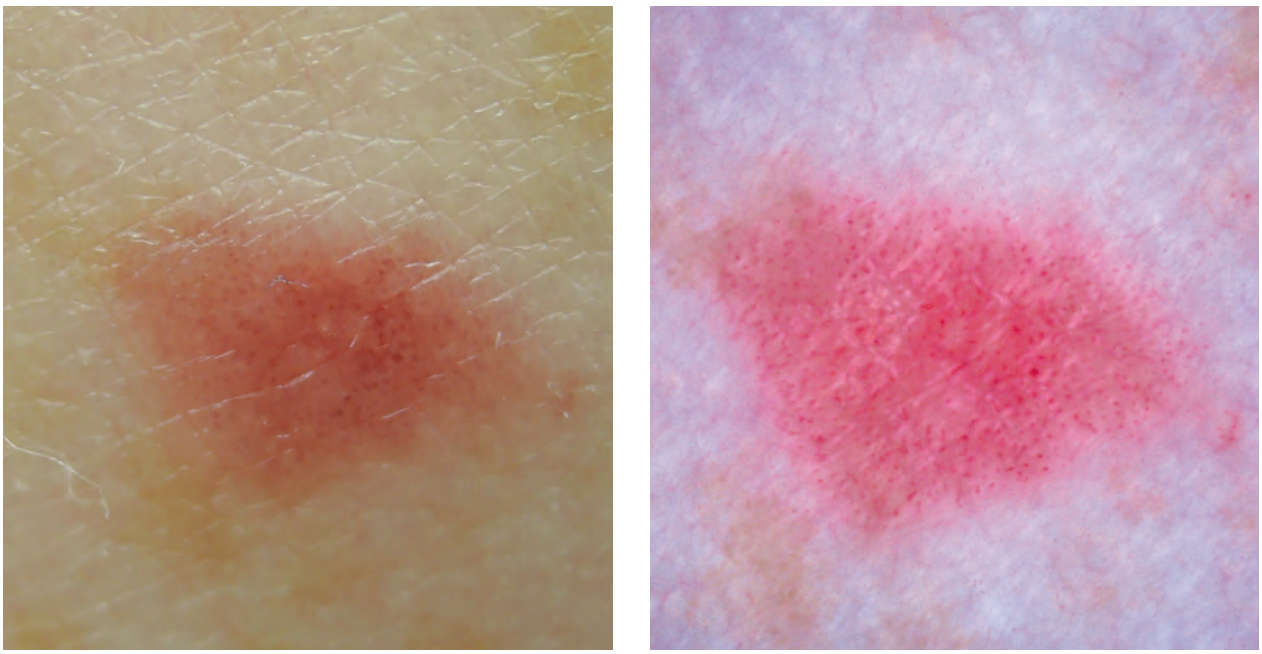


Рис. 347 А, Б. Беспигментная поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе горизонтального роста. При дерматоскопическом осмотре образование представлено многочисленными сосудами в виде шпилек, структурами по типу хризалид

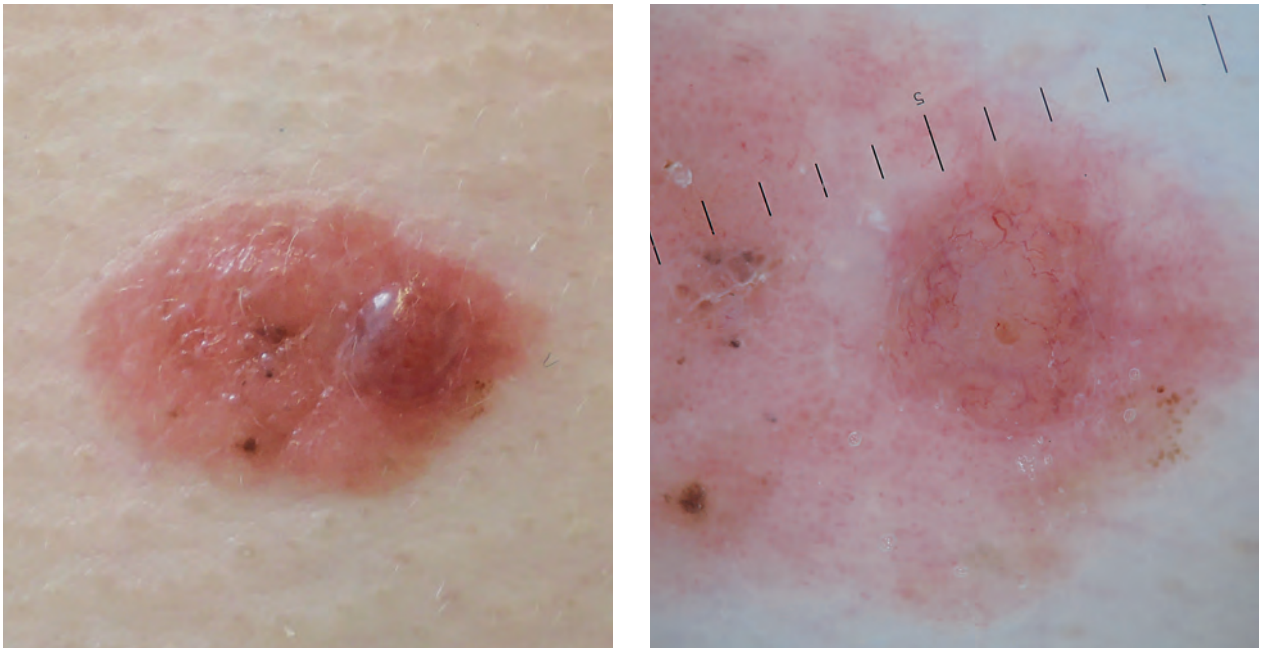


Рис. 348 А, Б. Беспигментная поверхностно-распространяющаяся меланома кожи в фазе вертикального роста. Помимо атипичного (полиморфного) сосудистого рисунка отмечается наличие атипичных глобул, негативной сети

Гистология

Эпидермис обычно утолщен, в нем определяются атипичные меланоциты округлой формы с крупными гиперхромными ядрами, со светлой обильной цитоплазмой, содержащей мелкодисперсный (пылевидный) меланин. Опухолевые клетки напоминают клетки Педжета, нередко имеют баллонный фенотип, распространяются не только в горизонтальной плоскости, но и вверх до зернистого слоя (педжетоидный рост, рис. 349–350). Нередко выявляются также и неравномерно расположенные гнезда разных размеров. Пролиферация меланоцитов в эпидермисе нечетко отграничена по краям, и наиболее латерально (за исключением гнездного типа горизонтальной фазы роста) определяются одиночные меланоциты в базальном слое или педжетоидные клетки в вышележащих слоях. Клетки опухоли могут также выявляться в эпителии придатков кожи.

Инвазивный компонент чаще всего представлен эпителиоидными или веретеновидными меланоцитами, наряду с которыми могут также встречаться баллонообразные, перстневидные или невусоподобные опухолевые клетки (рис. 351–358). Во всех случаях отмечается выраженный полиморфизм клеточных элементов, часто встречаются митозы, в том числе патологические. Для инвазивной меланомы характерен феномен поглощения эпидермиса (рис. 358). Этот феномен следует отличать от изъязвления, хотя один процесс часто предшествует другому (рис. 359). Воспалительная реакция вариабельна, в инфильтратах среди лимфоидных элементов часто выявляются плазматические клетки (рис. 360).

Полосовидный воспалительный инфильтрат по типу гало-феномена может быть расценен как состояние активного регресса опухоли (рис. 361). Нередко в одном или разных срезах одного новообразования выявляются одновременно разные стадии регресса (рис. 362–366). В случае развития меланомы на фоне невуса возможно обнаружение структур невуса-предшественника (рис. 367 А–В).

Выделяют гнездный тип поверхностно-распространяющейся меланомы кожи, при котором педжетоидный рост слабо выражен или отсутствует. Гнезда опухолевых клеток имеют разную форму и размеры, расположены асимметрично, на разном расстоянии друг от друга, часто сливаются между собой. Меланоциты в этих гнездах обычно не очень крупные, иногда заметна разница в размерах и форме ядер (рис. 368–370).

Критерии постановки диагноза поверхностно-распространяющейся меланомы *in situ* (ВОЗ, 2018)

- Сплошной рост однородной (>50%) популяции атипичных меланоцитов (цитологическая атипия от умеренной до тяжелой) на площади ≥0,5 мм^2,
  и/или
- распространение атипичных меланоцитов с умеренной либо тяжелой цитологической атипией в верхние отделы эпидермиса (поверхностные ряды шиповатого и зернистый слой) на площади ≥0,5 мм^2,
  и/или
- крупные, неравномерно расположенные гнезда разных размеров, местами сливающиеся друг с другом, с вариабельной цитологической атипией, при общей асимметрии образования (гнездный тип меланомы).

Примечание. При минимальных/неоднозначных гистологических проявлениях можно дать описательный диагноз, например «диспластический невус с тяжелой дисплазией и фокальной поверхностной атипичной пролиферацией меланоцитов неясной значимости (SAMPUS) – нельзя исключить малигнизацию или раннюю стадию меланомы *in situ*, поверхностно-распространяющегося типа».

Исключения: рецидивный невус, травмированный невус, недавнее воздействие УФО.

Дополнительные исследования

Для лучшей визуализации внутриэпидермального роста опухоли применяют ИГХ маркеры SOX10 и MITF. Такие маркеры как HMB45 и Melan A могут давать ложноположительную окраску из-за пигмента в цитоплазме кератиноцитов, а S100 – из-за дополнительного окрашивания клеток Лангерганса. Для оценки инвазивного компонента применяются различные комбинации антител (см. Приложение). Изучаются возможности использования для дифференциальной диагностики такого показателя как циалиарный индекс. Его определяют при одновременном тройном окрашивании меланоцитов опухоли с помощью маркеров SOX10, gamma-Tubulin и alpha-Tubulin. Число меланоцитов, сохраняющих реснички на своей поверхности в невусах, достоверно превышает аналогичный показатель в злокачественной меланоме (59% против 4%, U.E. Lang et al., 2019).

Основной активирующей и ранней соматической мутацией, запускающей канцерогенез при данном типе меланомы, является мутация *BRAF* V600E/K, выявляемая методами молекулярной диагностики в 50–60% опухолей. Важно понимать, что наличие

данной мутации само по себе не является дифференциально-диагностическим критерием злокачественного процесса, так как в большинстве обычных приобретенных невусов, включая невусы особых локализаций, также имеют место активирующие мутации онкогена *BRAF* (преимущественно *BRAF* V600E). Считается, что мутации возникают в основном в первичной опухоли, однако для начала таргетной терапии требуется выявить активированную мутацию в метастатических очагах. Интересно, что конкордантность в отношении мутаций *BRAF* V600E/K между первичной опухолью и метастазами выше для метастазов в лимфатические узлы и внутренние органы и значительно ниже в метастазах в мозг и в кожу/подкожную клетчатку. Возможны случаи преимущественной миграции из первичного очага клеток, не несущих данную мутацию, а также самостоятельное формирование мутации в метастатических очагах по мере прогрессирования заболевания, даже при отсутствии мутации в первичной опухоли.

В большинстве случаев также выявляется мутация *TERT* промотера. Считается, что мутация гена *TERT*, как и гена *PRAME,* позволяет дифференцировать случаи ранней поверхностно-распространяющейся меланомы от диспластического невуса. В клетках инвазивного компонента обычно происходит инактивация обоих аллелей гена *CDKN2A*, кодирующего синтез белка-супрессора опухолевого роста p16. На поздних стадиях выявляются мутации генов *PTEN* и *TP53*. Характерны хромосомные аберрации, которые не встречаются в доброкачественных невусах: преимущественно это уменьшение числа копий 9, 10, 6q, 20 и увеличение числа копий 1q, 6p, 7, 8q, 17q, 20q.

Метод секвенирования микроРНК нового поколения позволяет с чувствительностью 81% и специфичностью 88% определить злокачественный потенциал опухоли и отличить меланому от доброкачественного невуса.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз поверхностно-распространяющейся меланомы *in situ* проводят с другими новообразованиями, в том числе немеланоцитарными, которые сопровождаются педжетоидным ростом в эпидермисе, прежде всего с болезнью Педжета и болезнью Боуэна. Меланоциты могут обнаруживаться в надбазальных слоях эпидермиса и в некоторых врожденных и приобретенных доброкачественных образованиях (невус Спитц, невус Рида, невус Меерсона, акральные невусы и невусы особых локализаций), а также травмированных и рецидивных невусах. В этих случаях педжетоидных меланоцитов мало, они мономорфные, без значительных признаков цитологической атипии и митотической активности. Иногда кератиноциты шиповатого слоя с артифициальными изменениями могут иметь вид «светлых» клеток и имитировать педжетоидный рост меланоцитов. Такие «пустые» пространства в кератиноцитах располагаются перинуклеарно, в то время как меланоциты целиком отделены от окружающих плоскоэпителиальных клеток. При некоторых неопухолевых процессах (например, при светлоклеточном папулезе и педжетоидном дискератозе), а также и в нормальной коже в эпидермисе могут присутствовать клетки, похожие на клетки Педжета (например, клетки Токера в коже соска).

Ранние меланомы могут напоминать диспластические невусы (рис. 371–373). Основные дифференциально-диагностические критерии меланомы *in situ* и пограничного диспластического невуса приведены в таблице 11. При постановке диагноза следует учитывать некоторые особенности роста опухоли и возраст пациента. Меланома с горизонтальной фазой роста почти не встречается в детском возрасте, а у пожилых людей «пограничные невусы» на фотоповрежденной коже с выраженным солнечным эластозом практически всегда являются меланомой *in situ*, несмотря на минимальную степень выраженности цитологической атипии (рис. 374). Дополнительными критериями меланомы могут являться неравномерное распределение пигмента и крупный размер внутриэпидермального образования (более 6 мм).

Таблица 11

Критерии дифференциальной диагностики пограничного диспластического невуса и меланомы *in situ*

Диагностический критерий	Пограничный диспластический невус	Меланома *in situ*
Педжетоидный рост	Не встречается, за исключением случаев недавней травмы или солнечного ожога	Встречается, характерно наличие признака в латеральных участках образования
Архитектоника	Равномерная гиперплазия эпидермальных выростов. Гнезда невусных клеток расположены в утолщенных концах выростов	Эпидермальные выросты обычно разной длины и формы, располагаются неравномерно. Гнезда опухолевых клеток распределены неравномерно, чередуются с участками пролиферации одиночных меланоцитов. Встречаются микрофокусы с полным отсутствием опухолевых меланоцитов в эпидермисе («зоны пропуска»)
Цитологическая атипия	Определяется только в единичных меланоцитах	Определяется в подавляющем большинстве меланоцитов (рис. 375)
Митотическая активность	Единичный митоз в одном срезе	Два митоза и более или фокусы с несколькими близко расположенными меланоцитами в состоянии митоза
Некроз отдельных опухолевых клеток	Нехарактерен	Встречается часто (рис. 376)

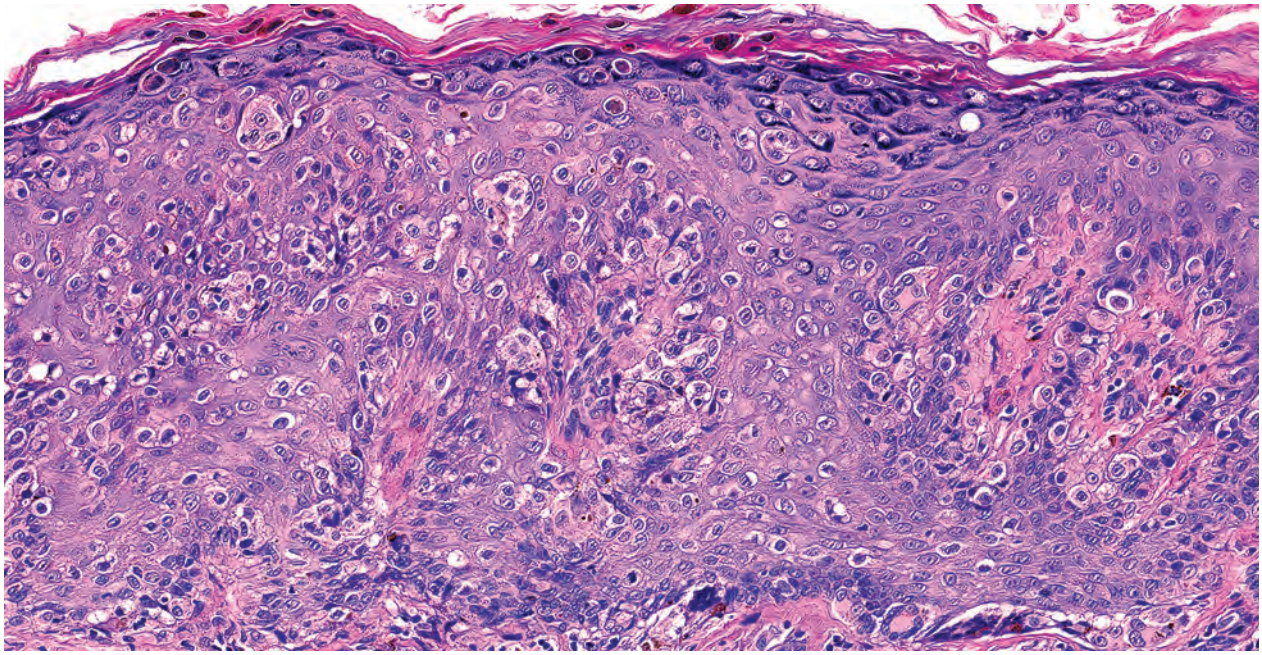


Рис. 349. Поверхностно-распространяющаяся меланома. Гиперкератоз с трансэпидермальной элиминацией пигмента и отдельных опухолевых клеток. Эпидермис утолщен. Асимметричный, преимущественно педжетоидный рост атипичных эпителиоидных меланоцитов с пигментированной цитоплазмой

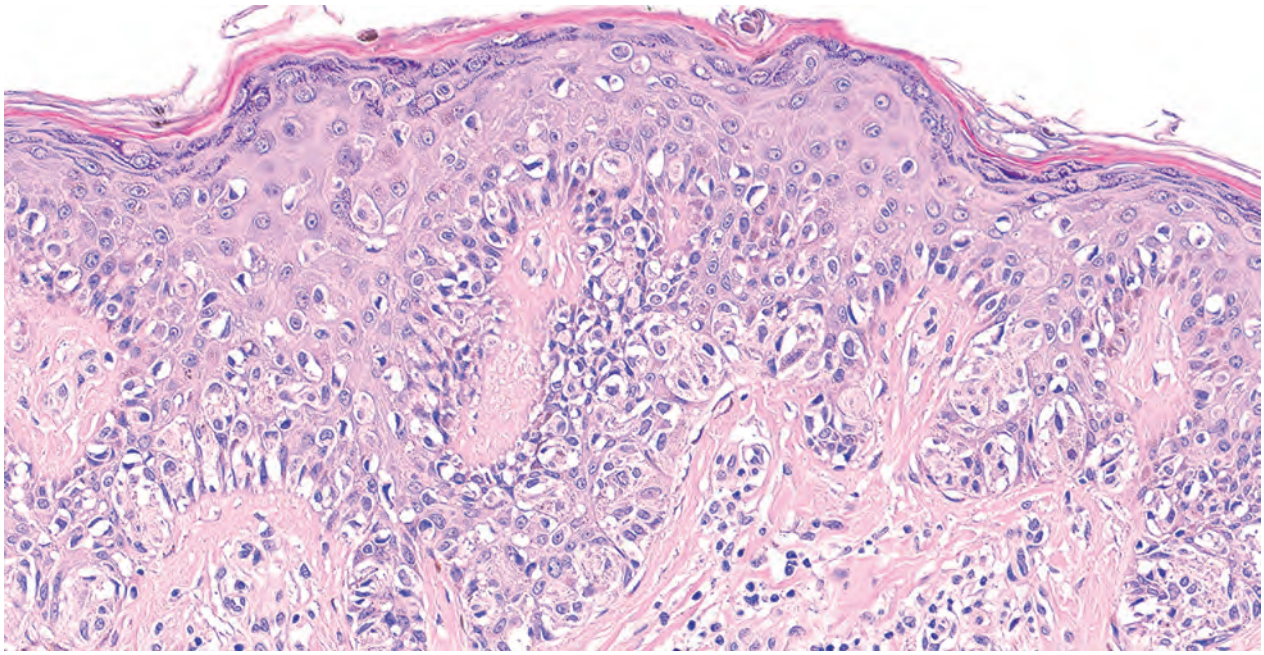


Рис. 350. Поверхностно-распространяющаяся меланома. Гнездный и педжетоидный рост атипичных эпителиоидных меланоцитов с пигментированной цитоплазмой

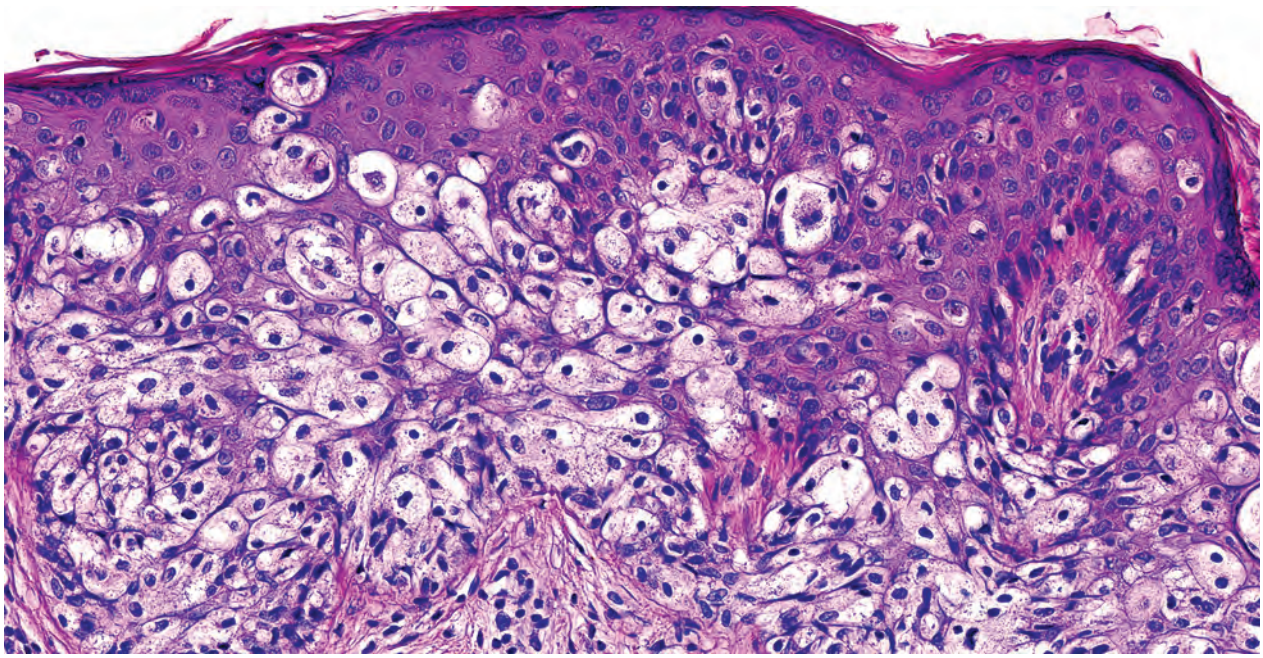


Рис. 351. В данной поверхностно-распространяющейся меланоме опухолевые клетки имеют баллонный фенотип

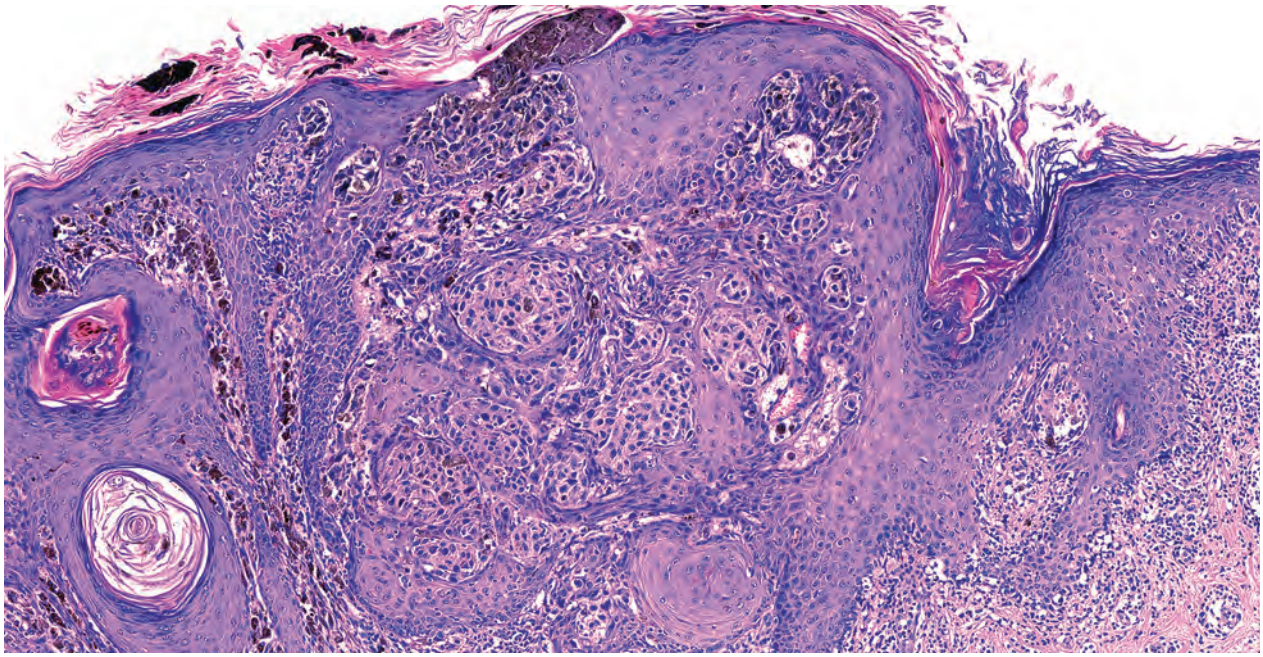


Рис. 352. Поверхностно-распространяющаяся меланома с псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса. Наблюдаемая трансэпидермальная элиминация гнезд опухолевых клеток не должна рассматриваться как изъязвление

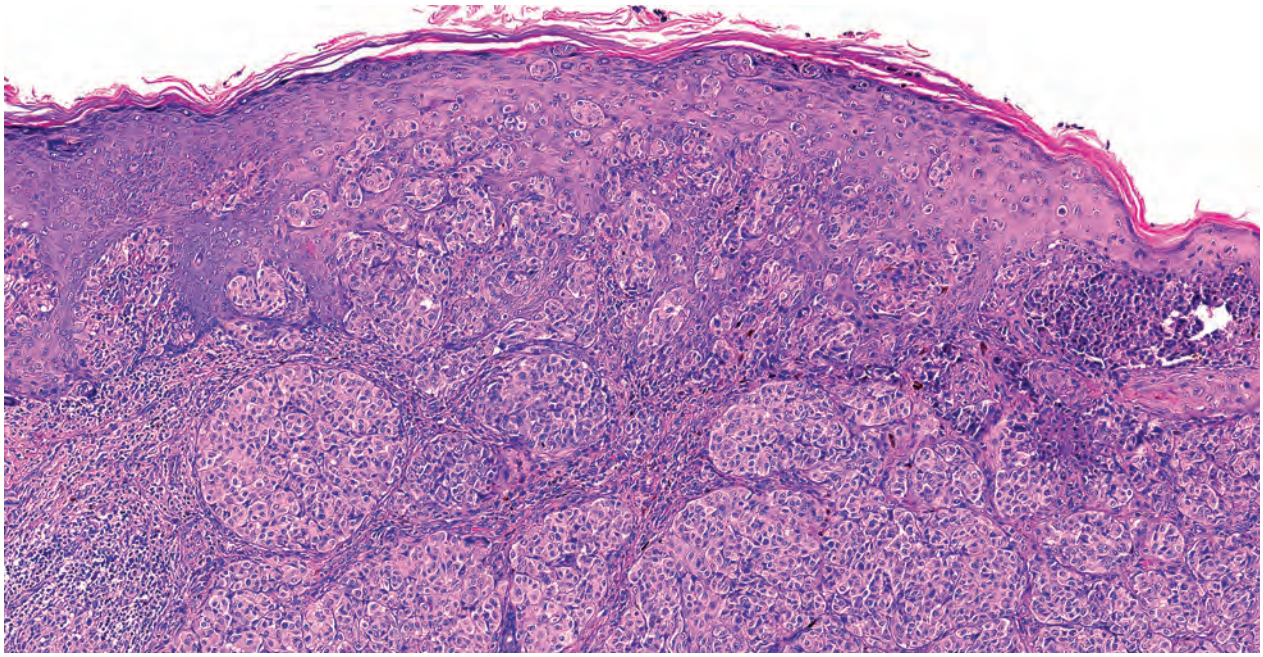


Рис. 353 А. Инвазивный компонент опухоли в виде разновеликих гнезд и солидных скоплений атипичных эпителиоидных меланоцитов

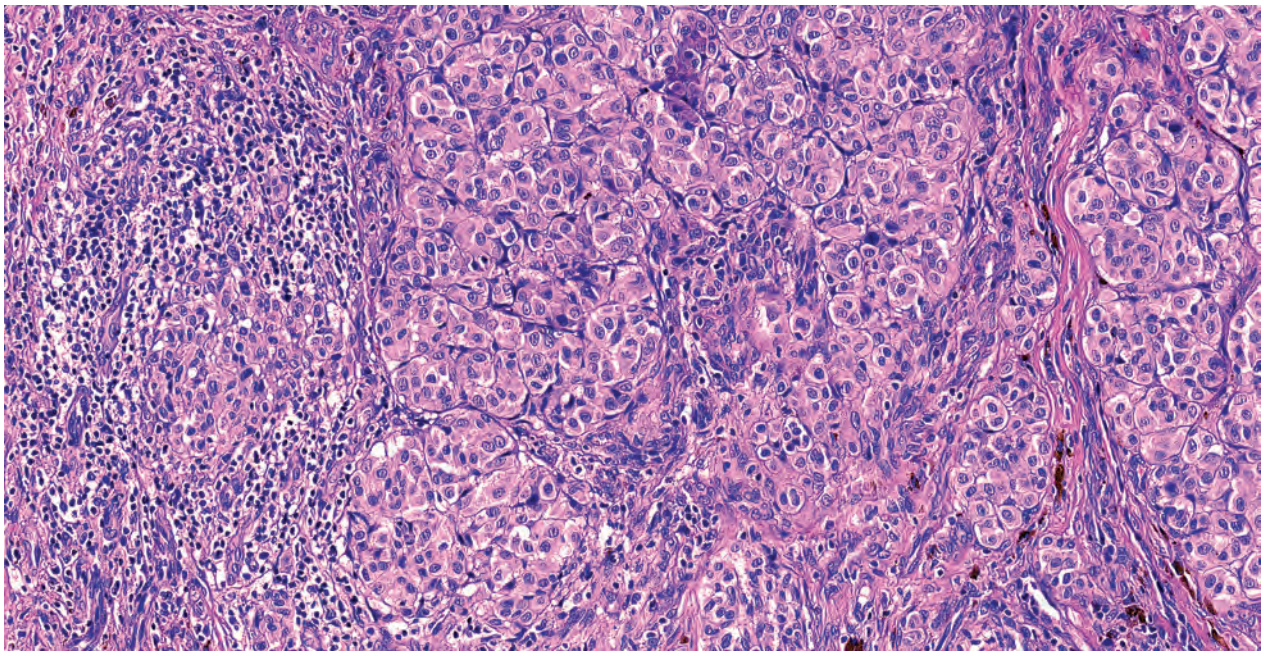


Рис. 353 Б. Эпителиоидные опухолевые клетки достаточно мономорфны. В правой части снимка инфильтрация опухоли лимфоидными элементами (TILs) не определяется. Слева скопления опухолевых клеток окружены большим числом лимфоцитов, часть из которых проникает между клетками опухоли – TILs фокально выражены

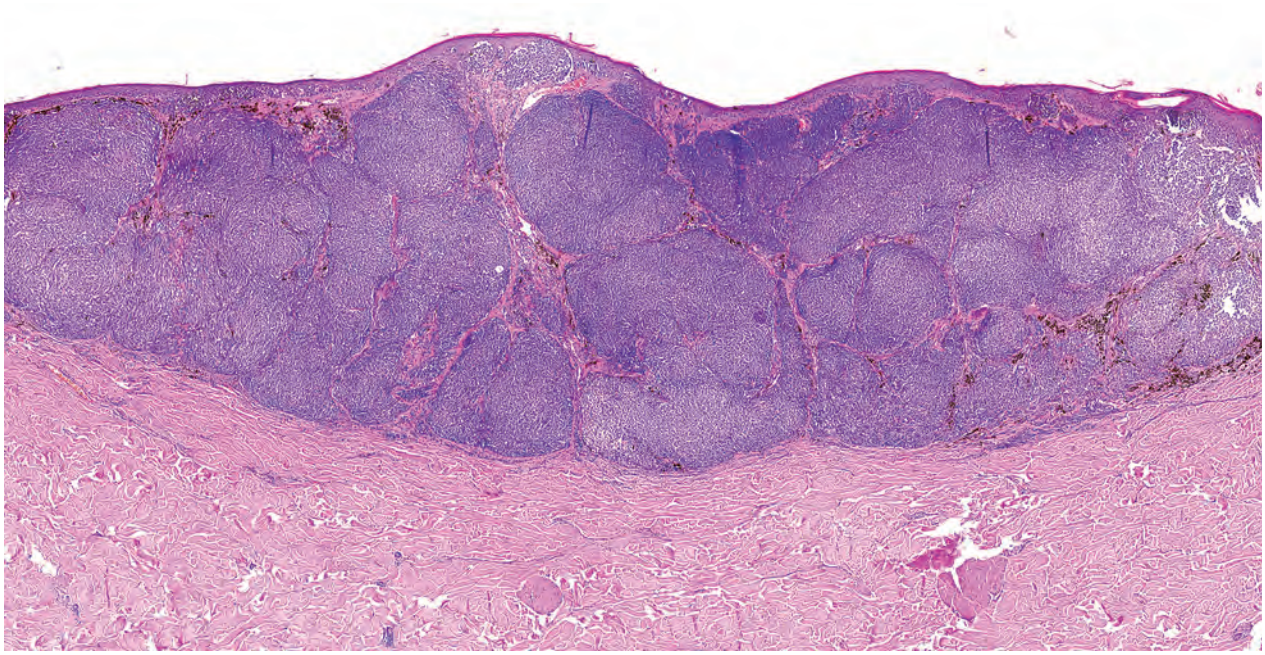


Рис. 354 А. Веретеноклеточный инвазивный компонент опухоли с формированием крупных экспансивных гнезд

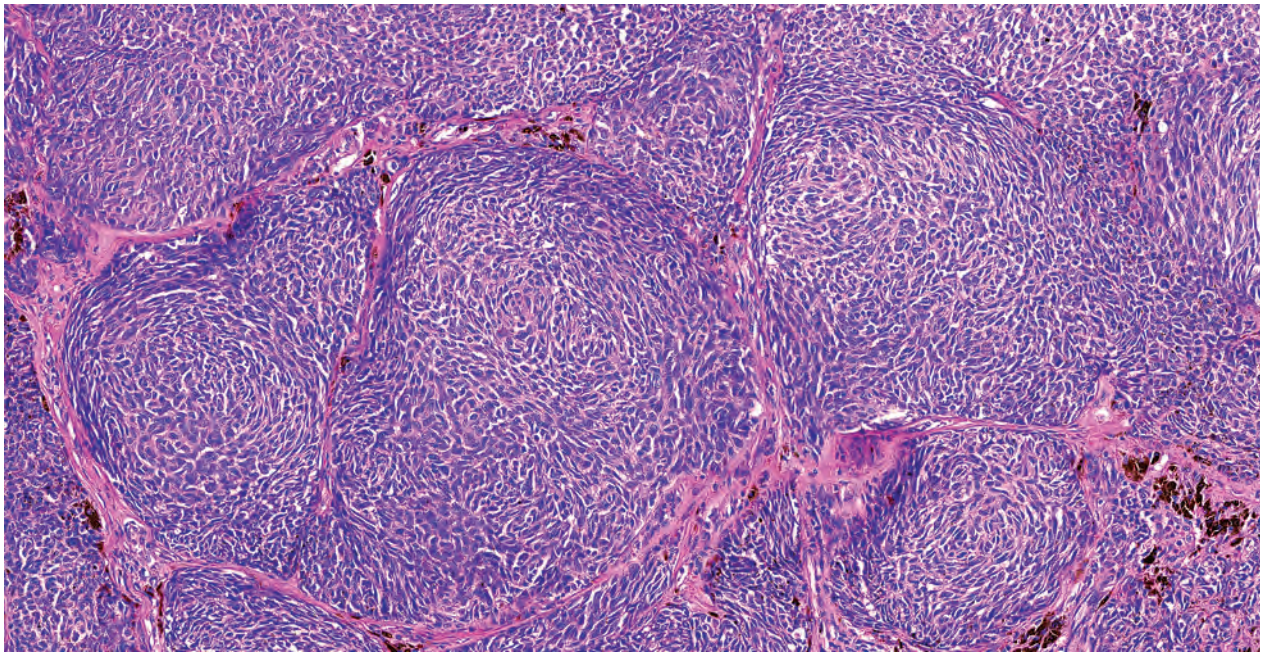


Рис. 354 Б. Крупные экспансивные гнезда опухолевых клеток не встречаются в доброкачественных меланоцитарных новообразованиях кожи

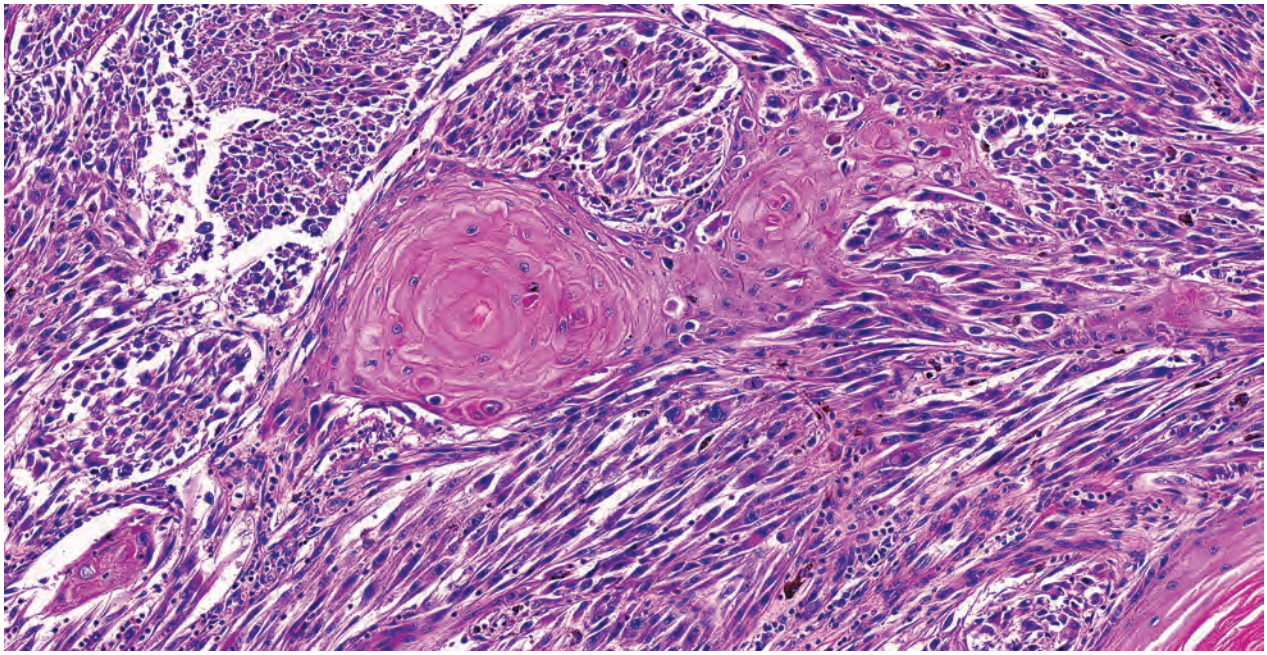


Рис. 355. Инвазивный компонент поверхностно-распространяющейся меланомы веретеноклеточный. Признаки псевдоэпителиоматозной гиперплазии эпидермиса

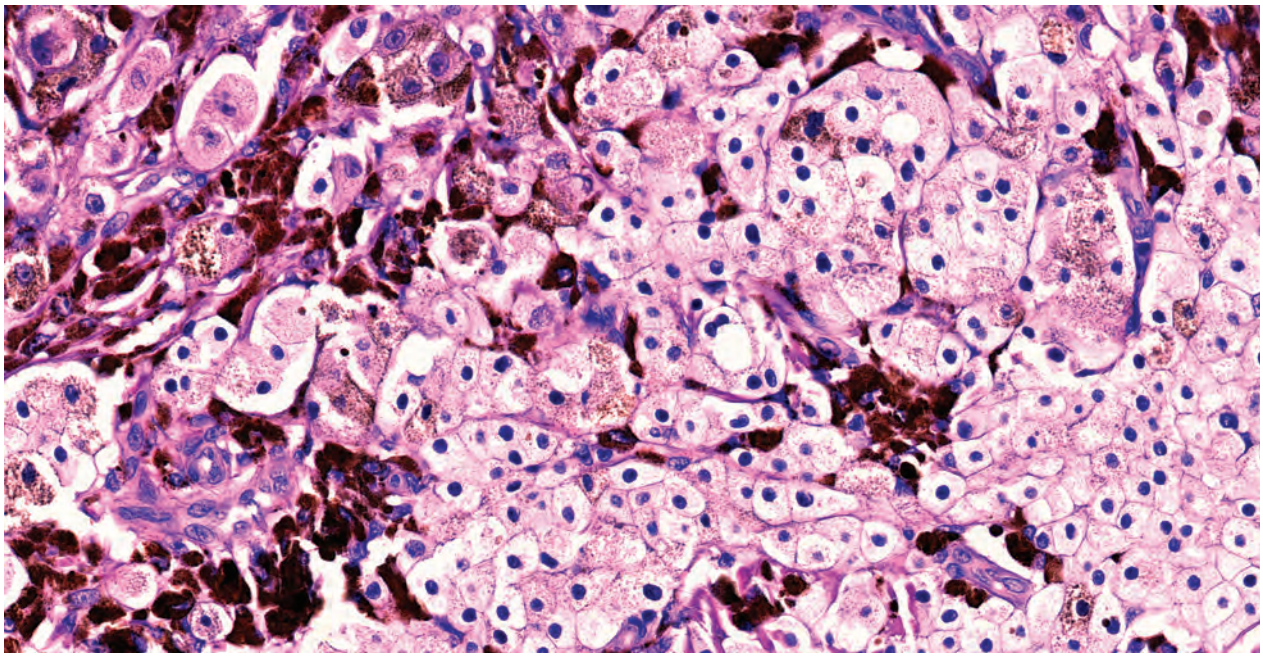


Рис. 356. В инвазивном компоненте опухоли баллонные меланоциты могут преобладать

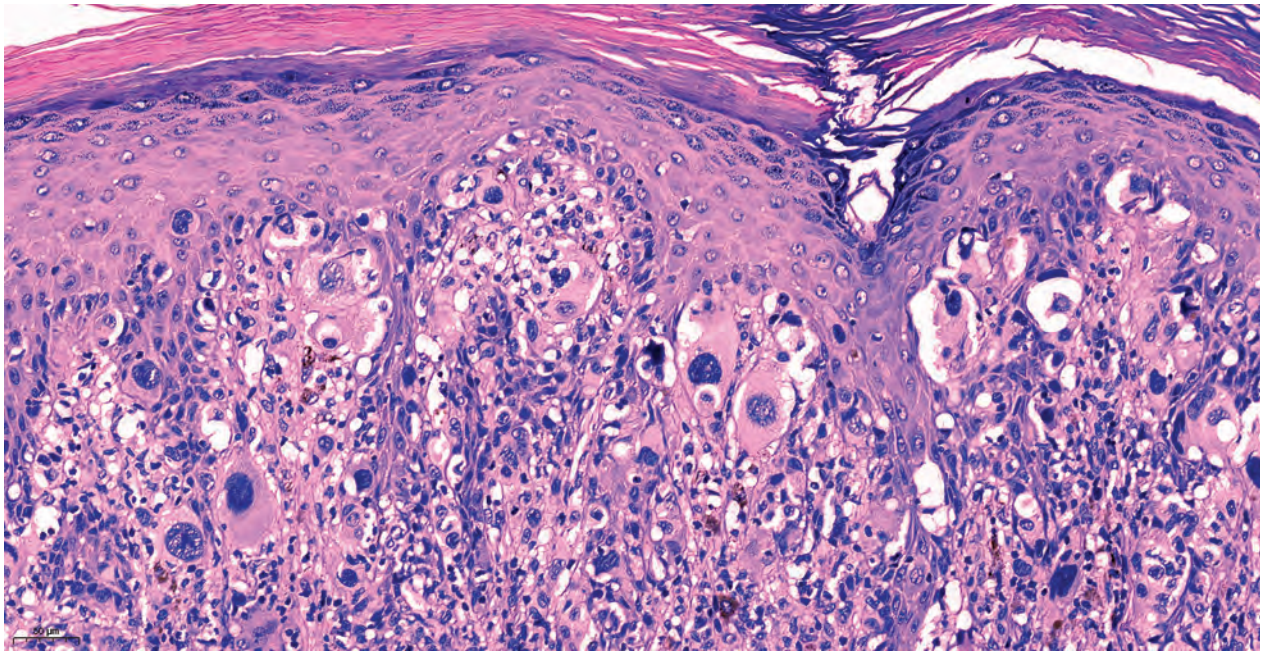


Рис. 357. Клетки-«монстры» с очень крупными, гиперхромными ядрами

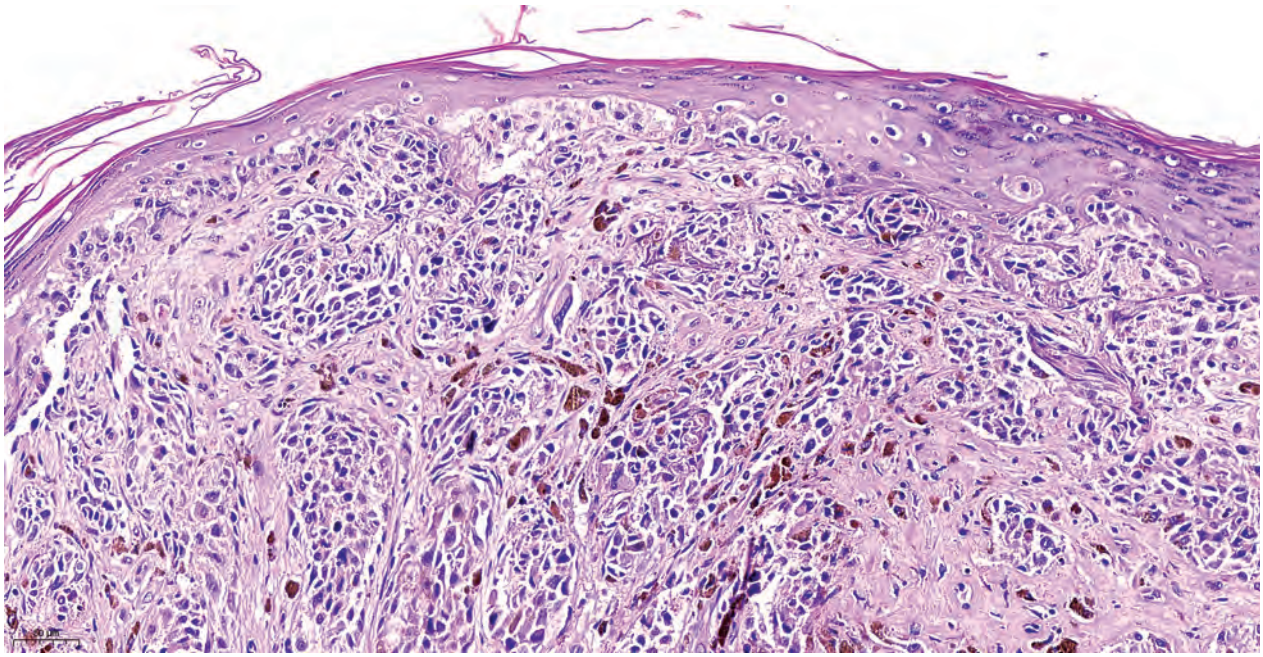


Рис. 358. Феномен поглощения эпидермиса в инвазивной меланоме

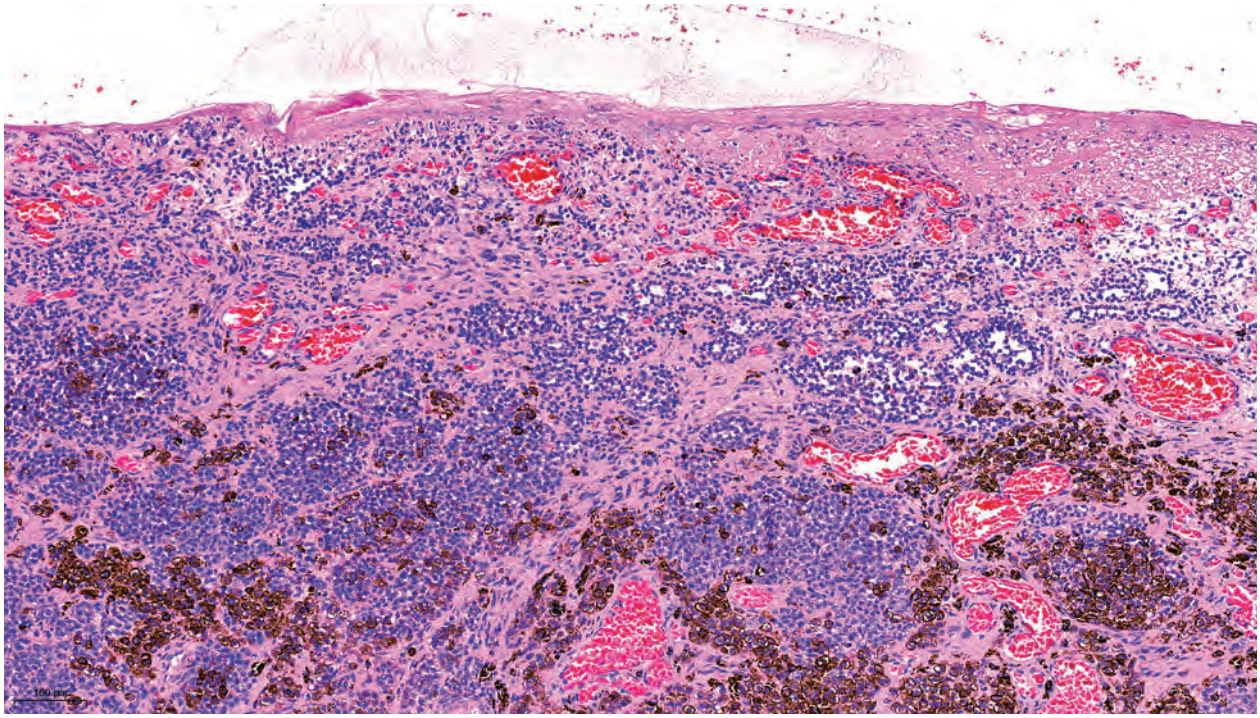


Рис. 359. При оценке наличия изъязвления как прогностического фактора учитывается только факт отсутствия интактного эпидермиса над инвазивной меланомой, с подлежащим отложением фибрина

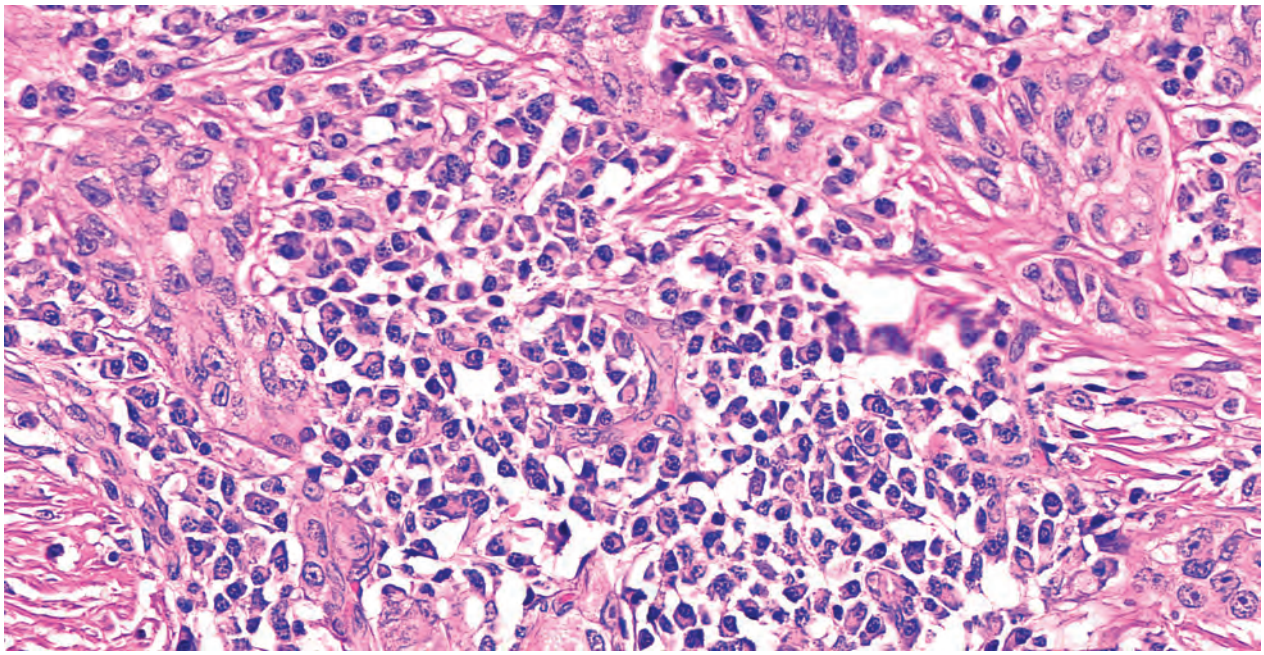


Рис. 360. Большое число плазматических клеток в воспалительном инфильтрате говорит в пользу меланомы. Данный признак не является абсолютным критерием, но может помочь в интерпретации сложных случаев ранней меланомы

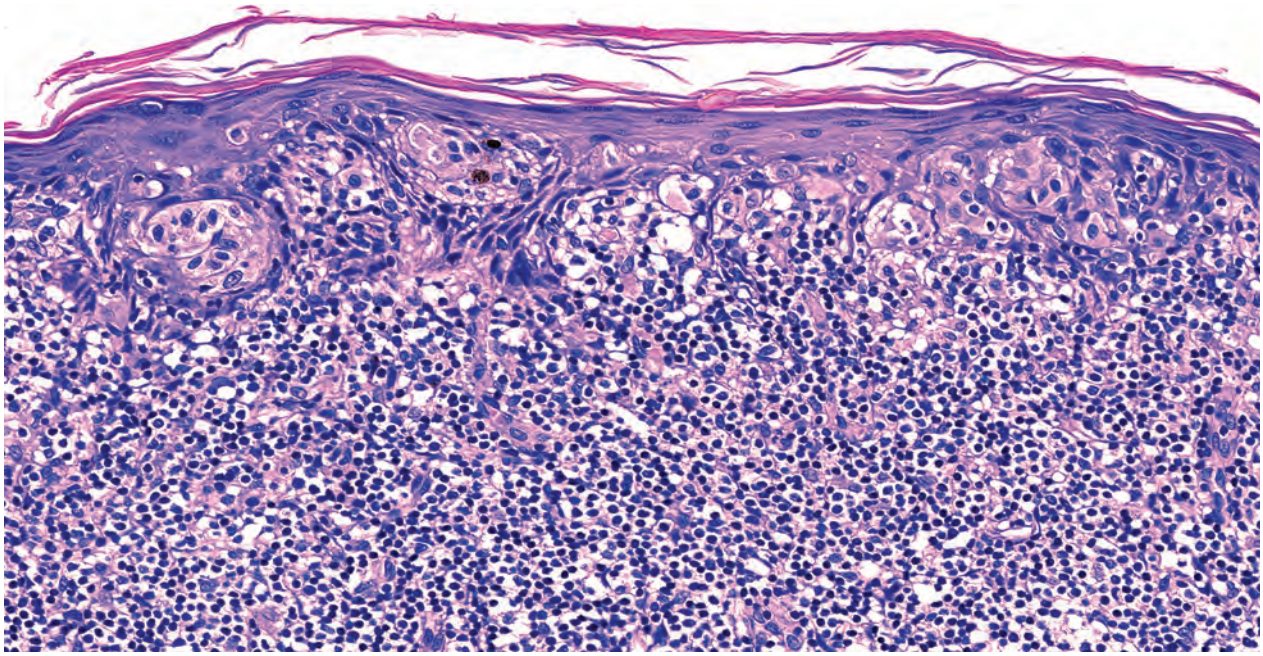


Рис. 361. Полосовидный воспалительный инфильтрат по типу гало-феномена может быть расценен как состояние активного регресса опухоли

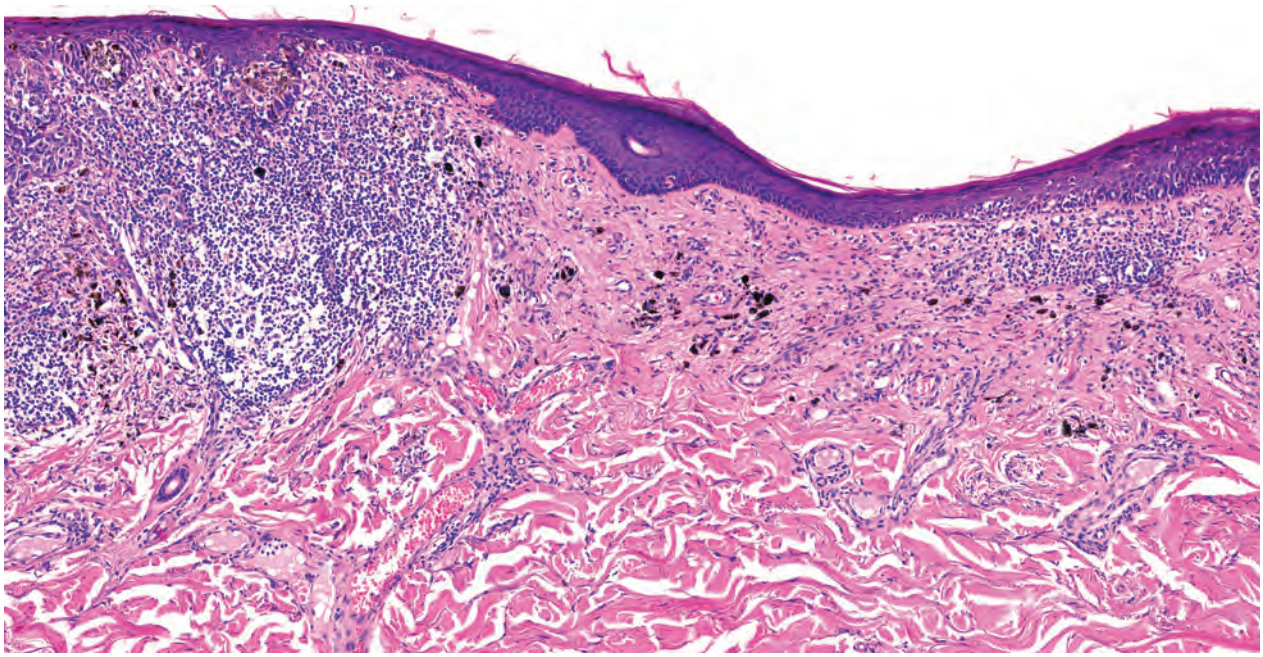


Рис. 362 А. На данном снимке представлены различные проявления регресса злокачественной меланомы

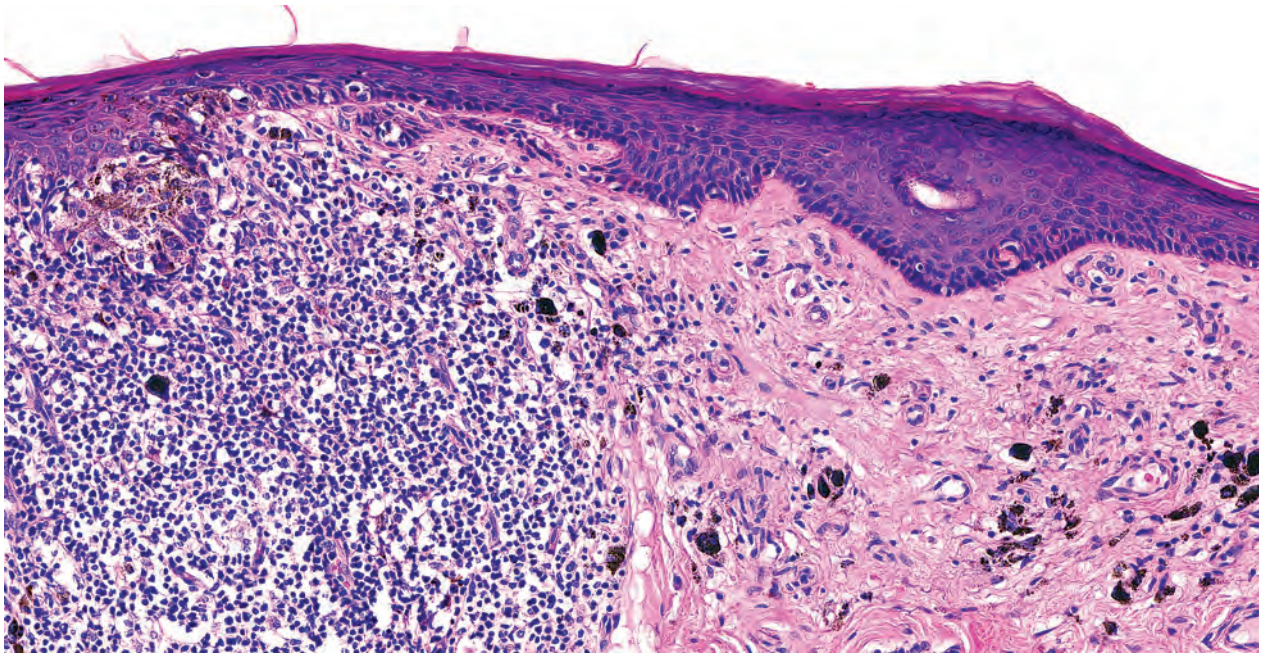


Рис. 362 Б. Слева – ранний/активный регресс с наличием опухолевых клеток в эпидермисе и дерме и выраженным лимфоидным инфильтратом. Справа – зона полного регресса со сглаживанием эпидермальных выростов и ангиофиброплазией с небольшим количеством меланофагов в дерме

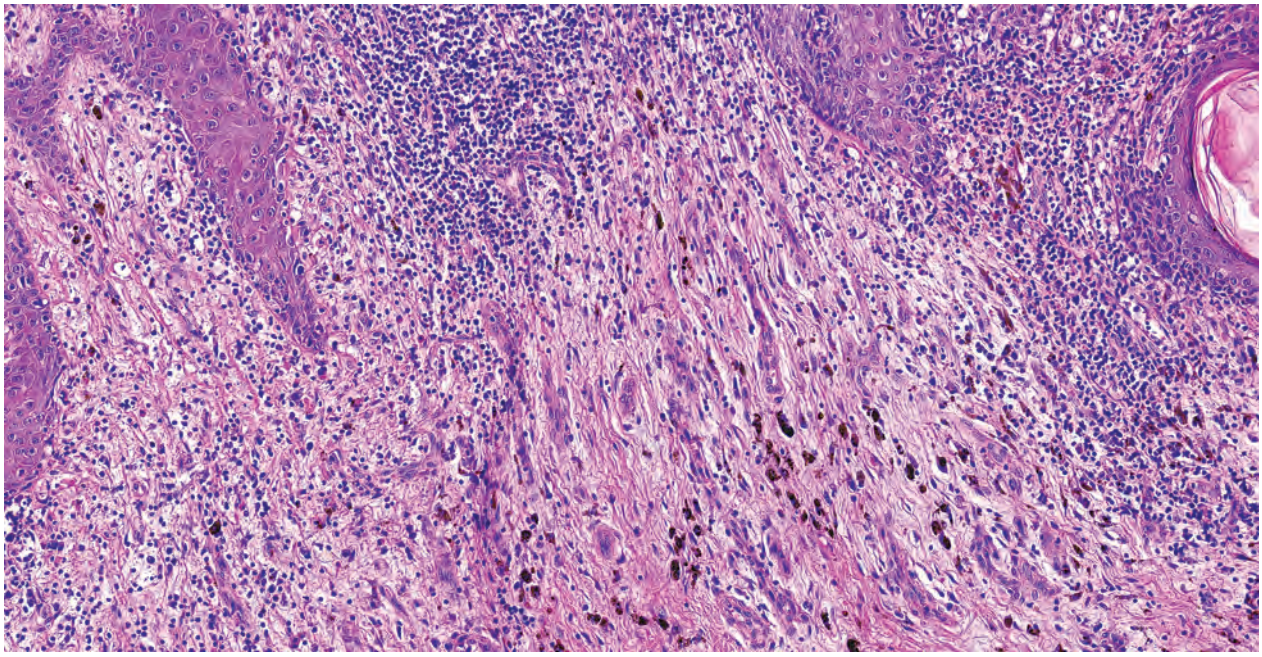


Рис. 363. Ангиофиброплазия регресса с характерным вертикальным расположением кровеносных сосудов

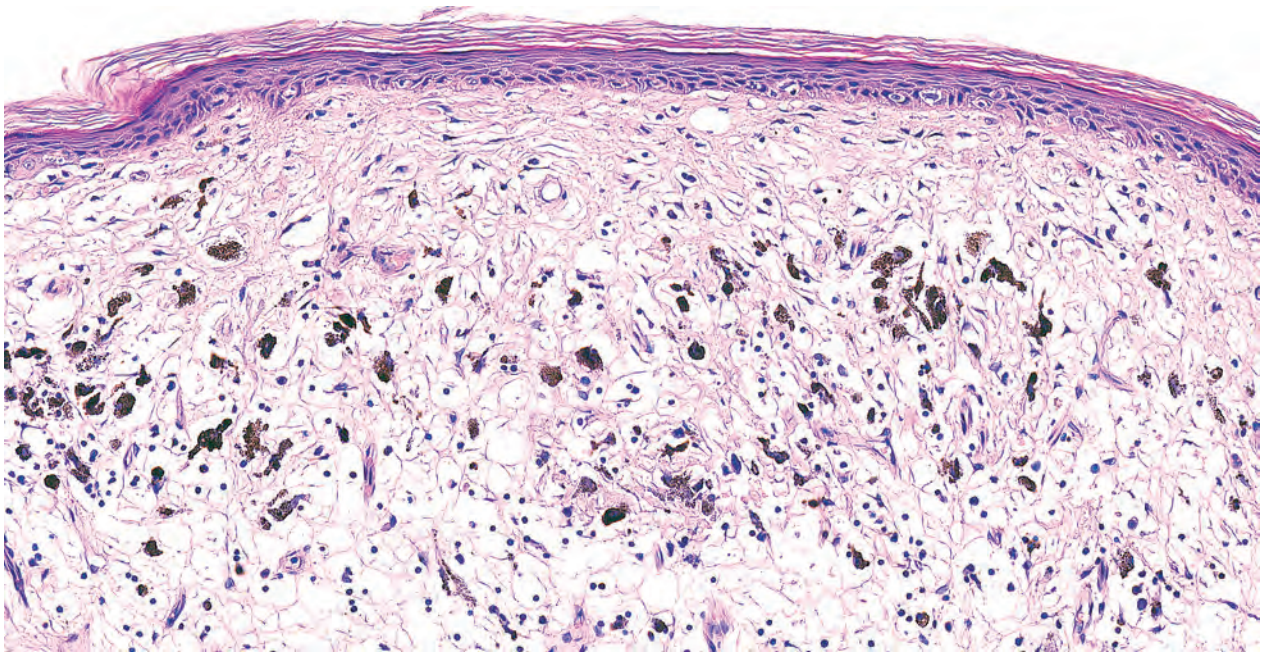


Рис. 364. Полный регресс злокачественной меланомы кожи. Эпидермис уплощен, в дерме отек, рассеянные лимфоидные элементы и меланофаги. При отсутствии опухолевых клеток в серийных срезах диагноз злокачественной опухоли не может быть верифицирован

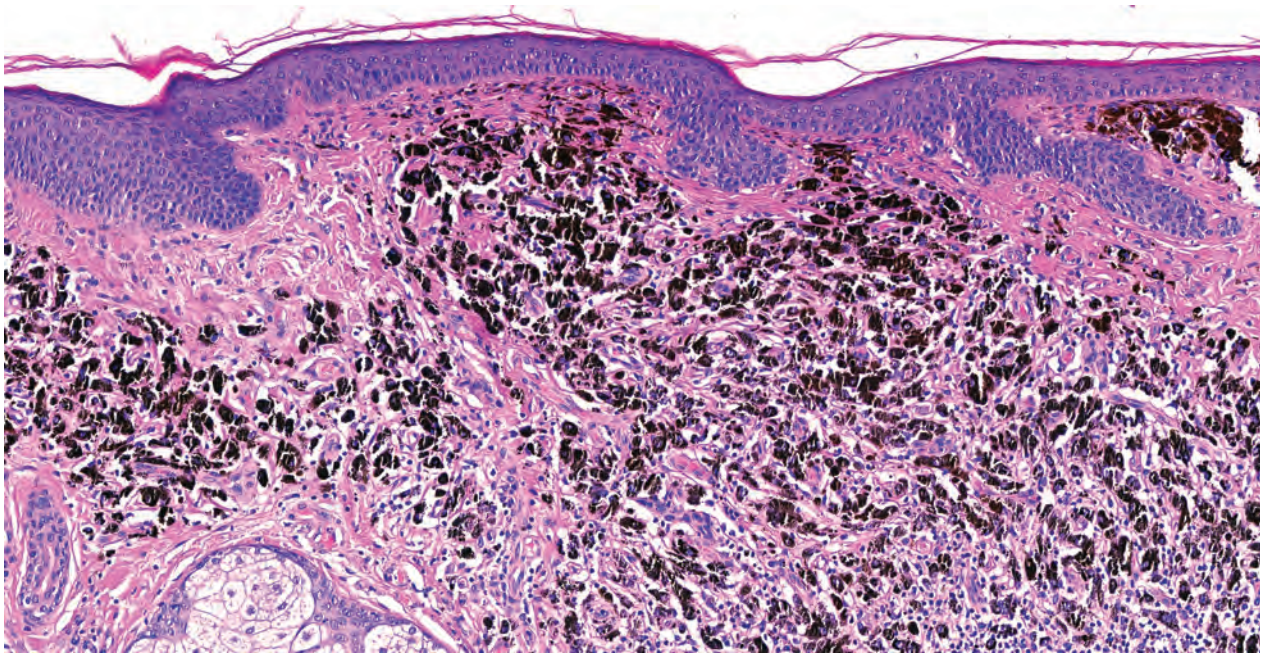


Рис. 365. Картина туморального меланоза как проявление полного регресса злокачественной меланомы. Большое количество меланофагов при отсутствии опухолевых клеток

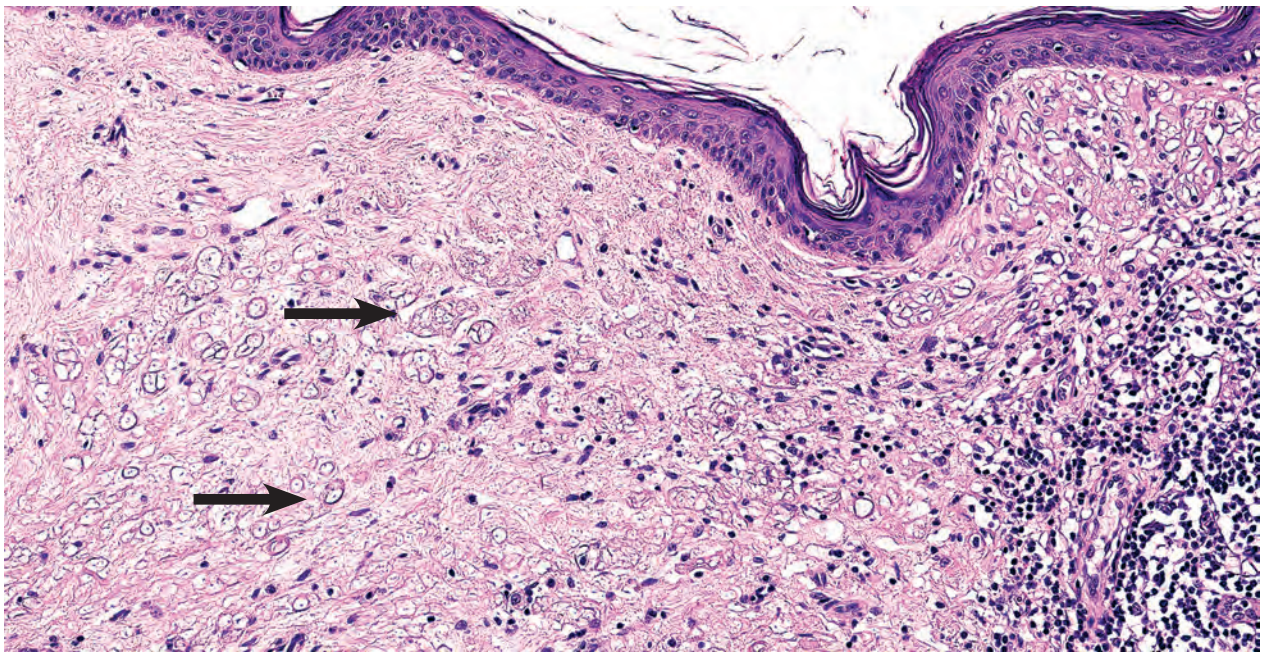


Рис. 366. Иногда в практически полностью регрессировавшей меланоме можно обнаружить клетки-«тени» ранее существовавшей опухоли (*стрелки*)

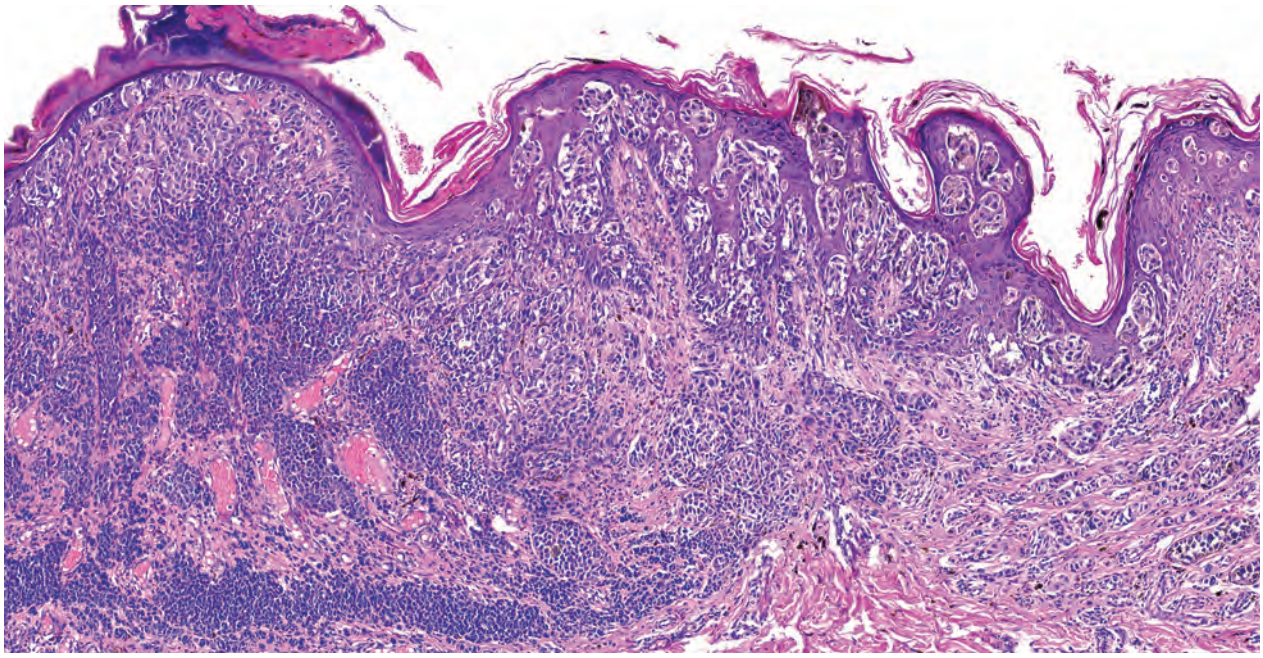


Рис. 367 А. Поверхностно-распространяющаяся меланома – наиболее частый тип опухоли, развивающийся на фоне невуса-предшественника

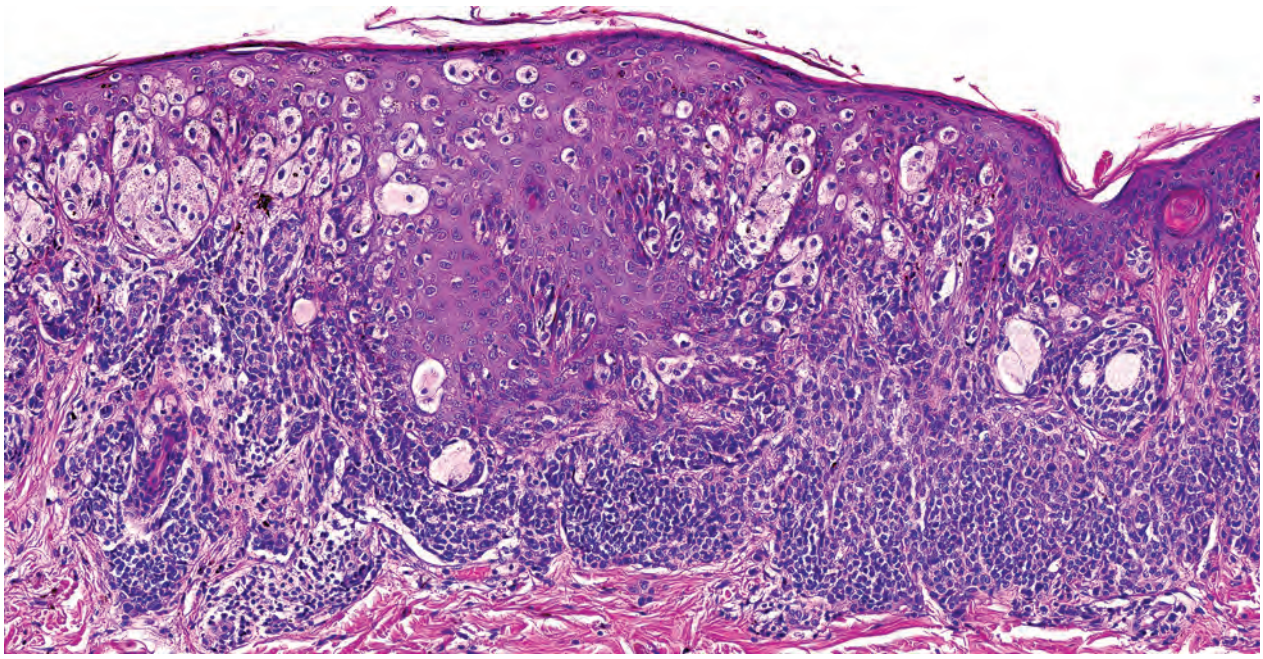


Рис. 367 Б. В утолщенном эпидермисе асимметричный педжетоидный рост атипичных меланоцитов с обильной цитоплазмой. В сосочковом слое дермы гнездные структуры обычного внутридермального невуса

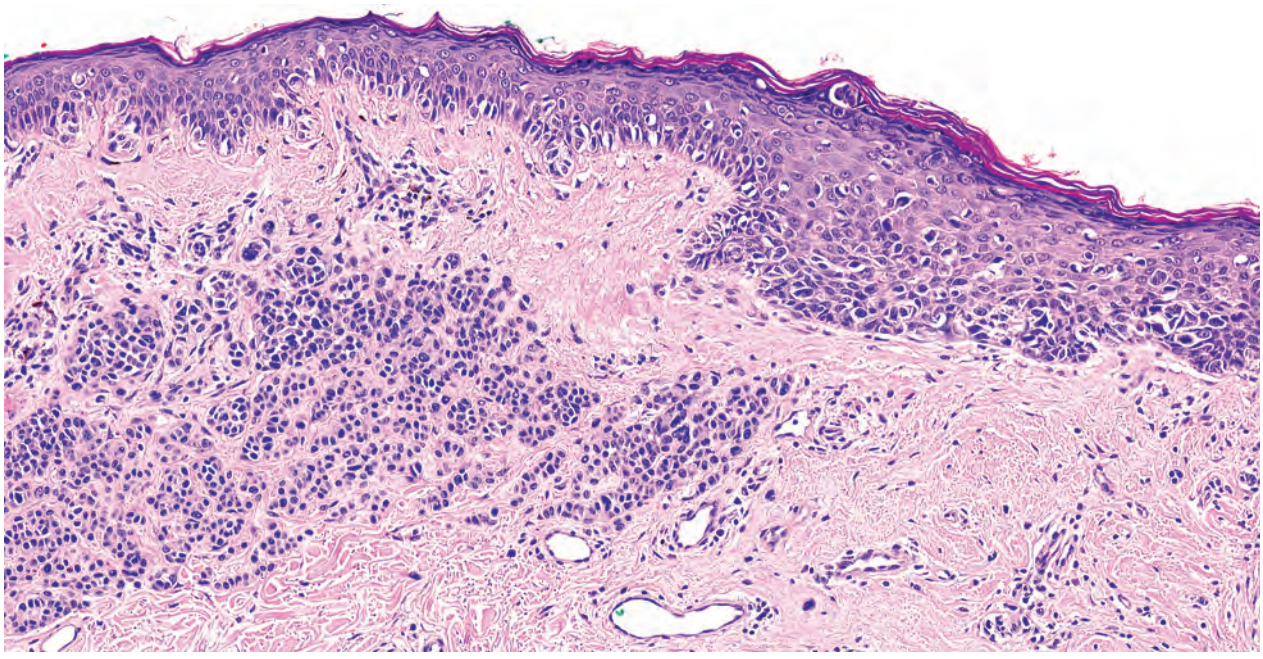


Рис. 367 В. Начальные проявления поверхностно-распространяющейся меланомы. В эпидермисе асимметричный педжетоидный рост атипичных меланоцитов небольшого размера с гиперхромными ядрами. В дерме гнезда невусных клеток типа В

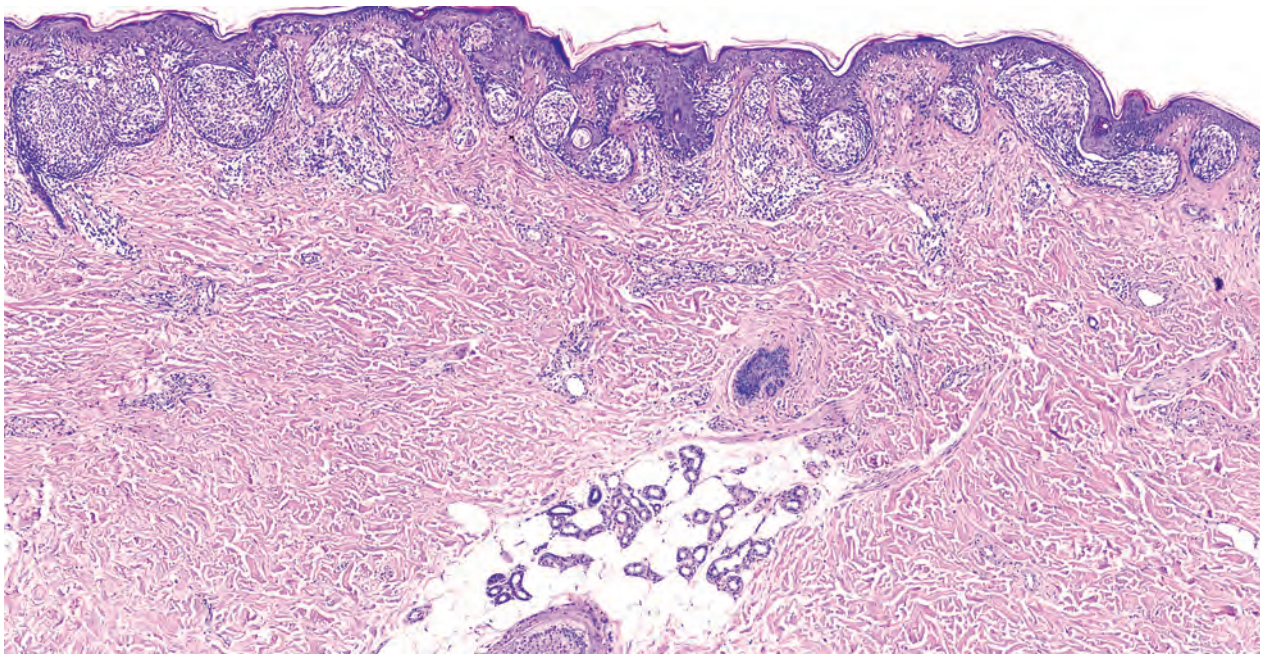


Рис. 368 А. Гнездный тип поверхностно-распространяющейся меланомы кожи. При малом увеличении хорошо заметны разные размеры гнезд и их хаотичное расположение в эпидермисе, включая надсосочковые зоны

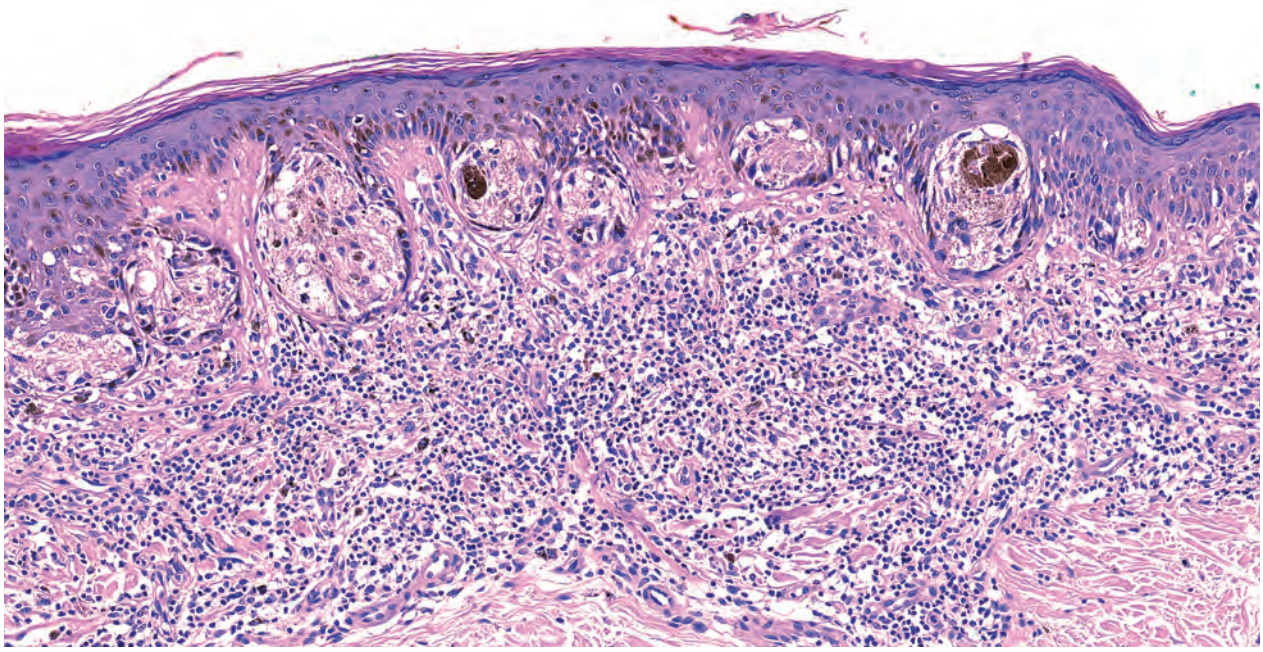


Рис. 368 Б. В соседнем фокусе того же среза также видна асимметрия образования. Разновеликие гнезда образованы атипичными меланоцитами с обильной цитоплазмой, заполненной мелкодисперсным пигментом; в пределах гнезд встречаются меланофаги

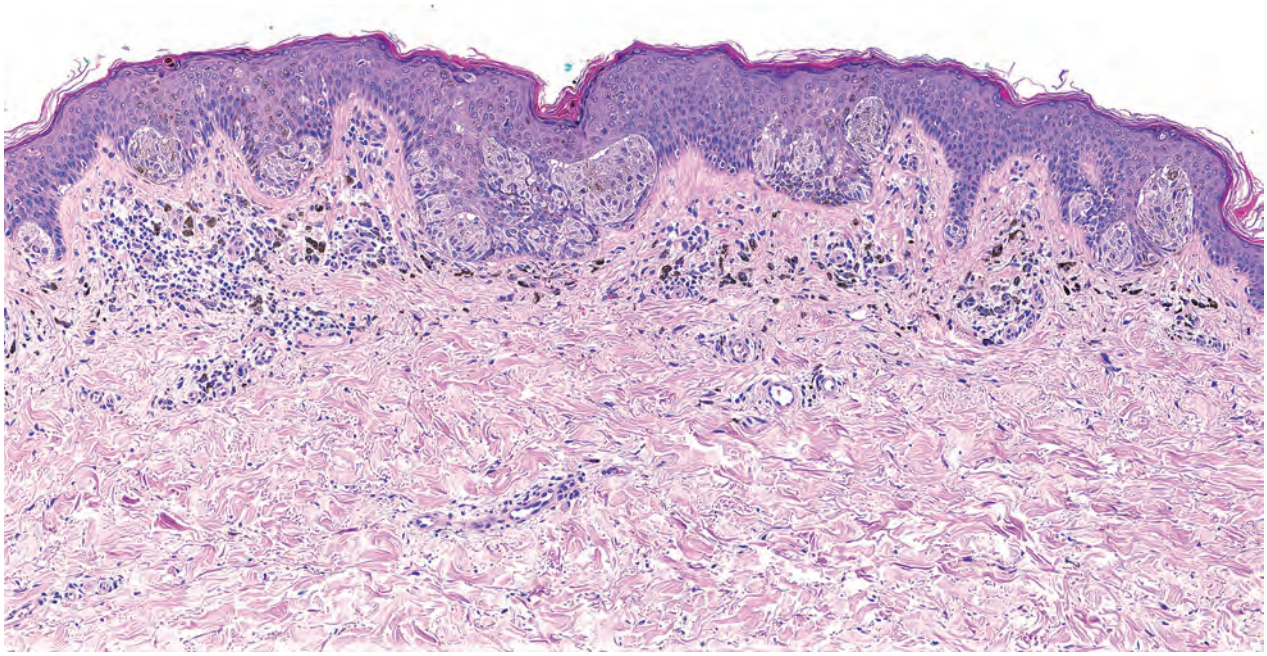


Рис. 369 А. Ранние меланомы с гнездным типом роста могут представлять трудности для диагностики. При малом увеличении хорошо видно, что образование асимметричное, нет равномерного удлинения эпидермальных выростов, гнезда разных размеров расположены на разном расстоянии друг от друга

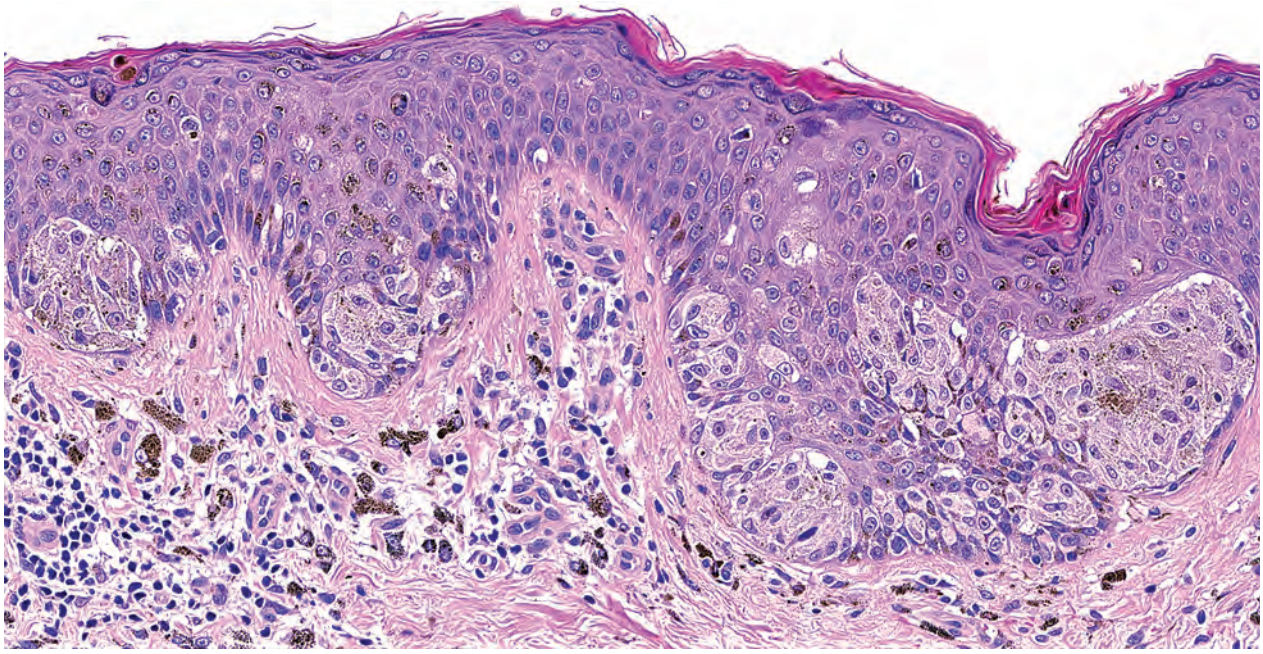


Рис. 369 Б. Педжетоидный рост слабо выражен; фокально гнезда опухолевых клеток, имеющих морфологию пульвероцитов, почти полностью замещают собой кератиноциты базального слоя

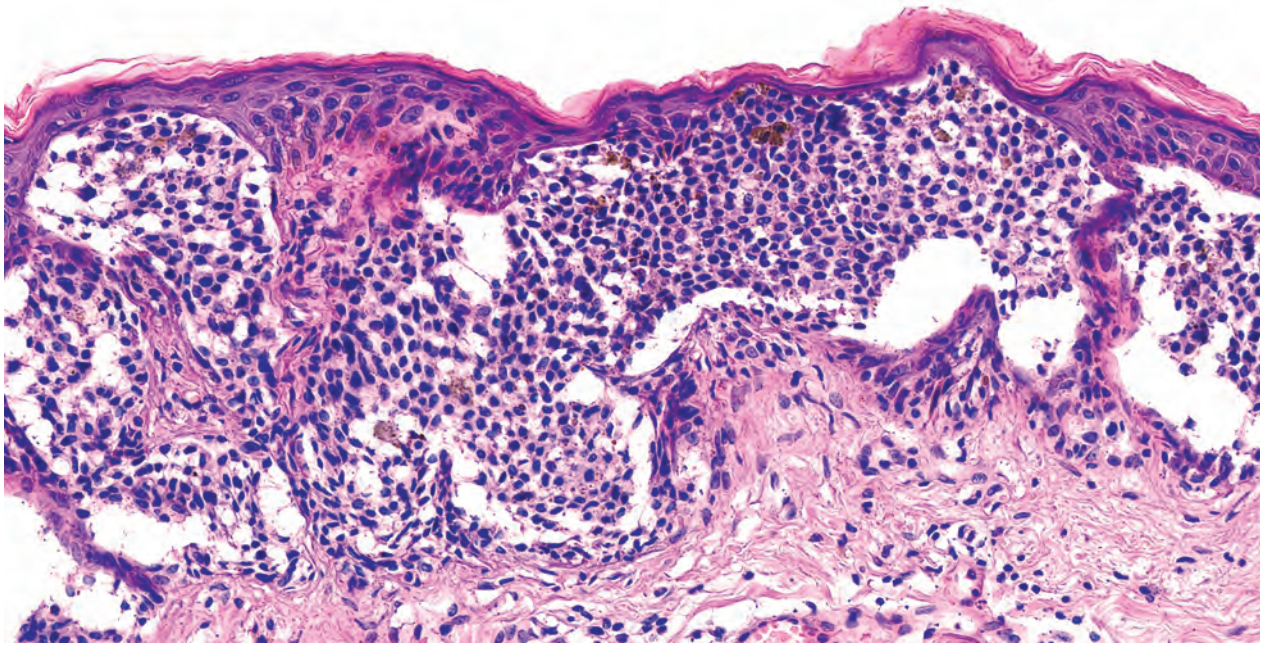


Рис. 370. Крупные, сливающиеся гнезда из опухолевых меланоцитов небольшого размера – один из вариантов горизонтальной фазы роста. Похожие гнезда с явлениями псевдоакантолиза за счет утраты контактов между клетками встречаются в невусах особых локализаций, однако такой сплошной гнездный рост без участков нормального эпидермиса характерен только для меланомы

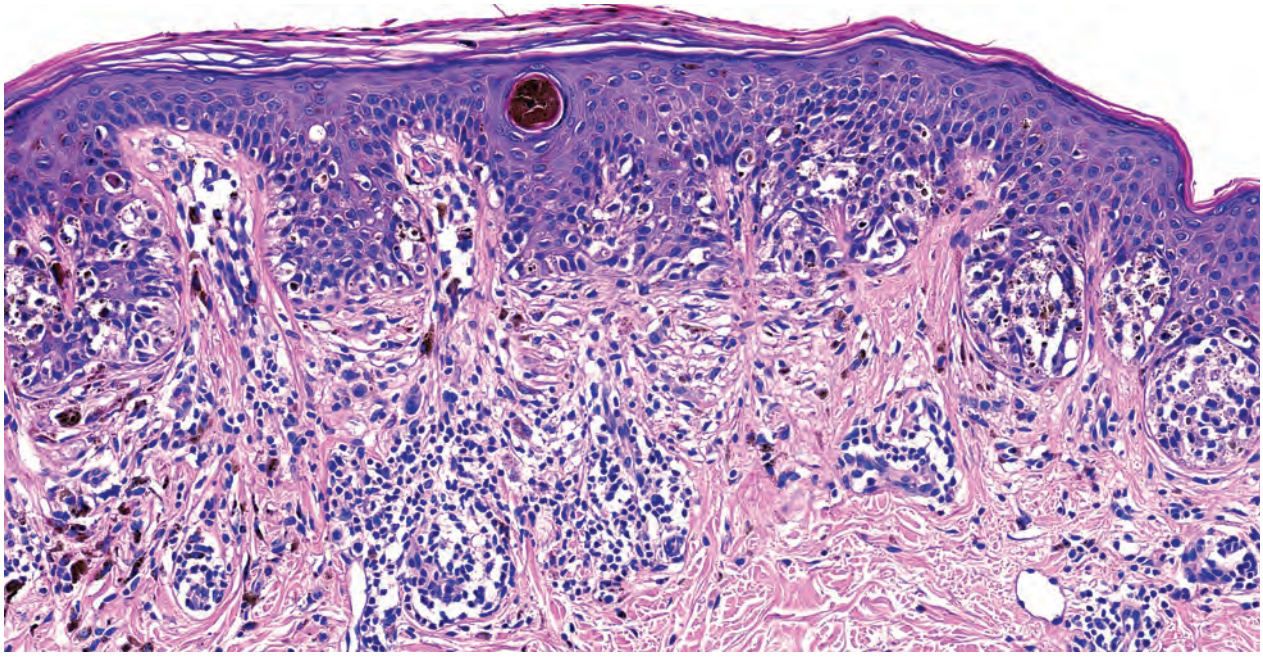


Рис. 371. Ранние меланомы могут напоминать диспластические невусы благодаря несильно выраженной атипии цитоморфологии и архитектонике с концентрической и ламеллярной фиброплазией

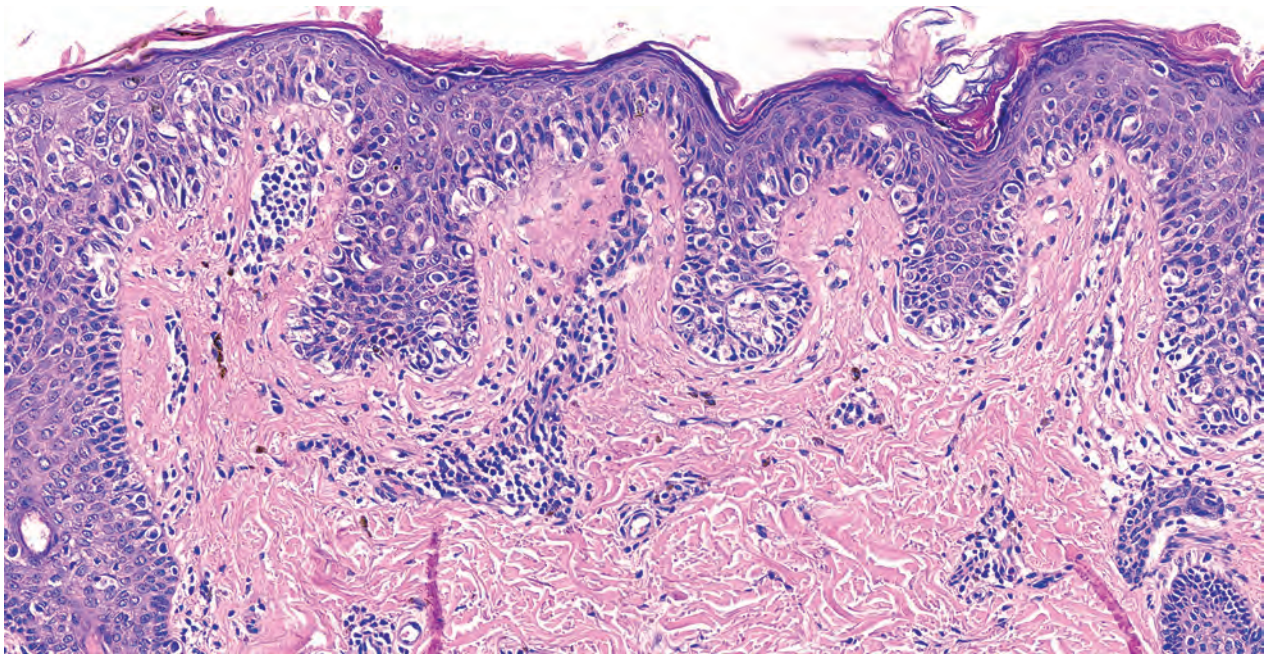


Рис. 372. Ранняя поверхностно-распространяющаяся меланома кожи. В таких случаях нередко ставят диагноз «диспластический невус». Однако при всей своей незначительности такой педжетоидный рост не допускается в диспластических невусах, особенно в надсосочковых участках эпидермиса

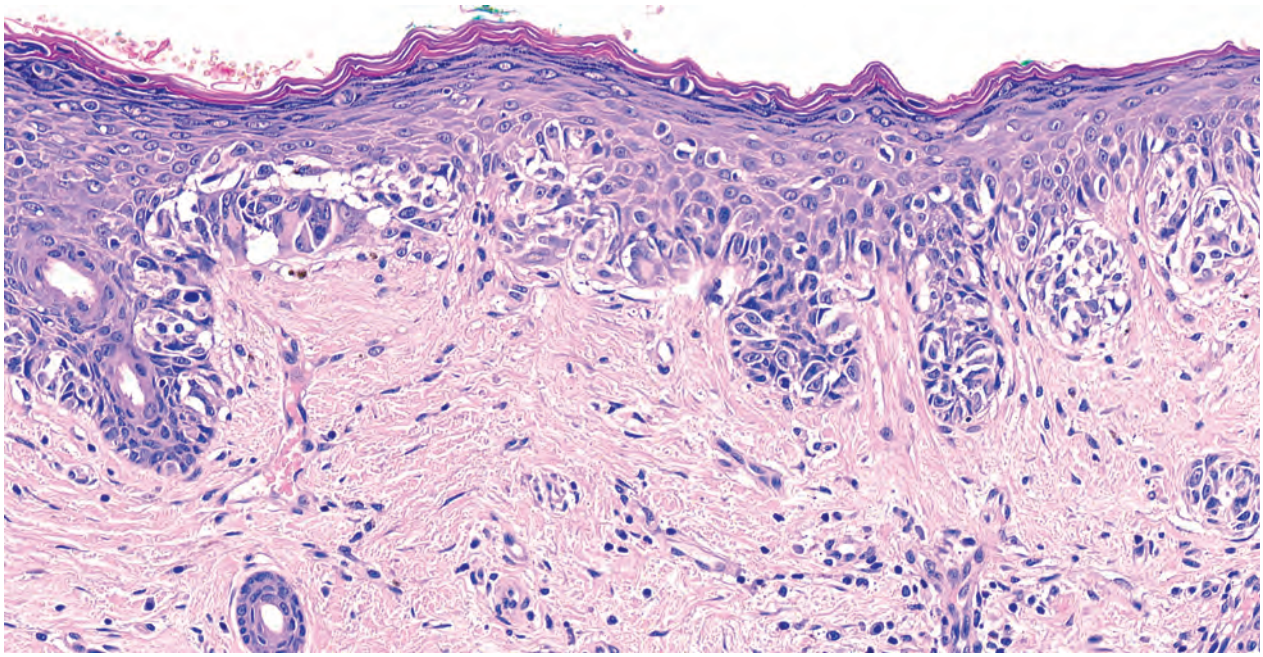


Рис. 373. Гигантские многоядерные меланоциты встречаются в меланомах с горизонтальной фазой роста, однако нехарактерны для диспластических невусов

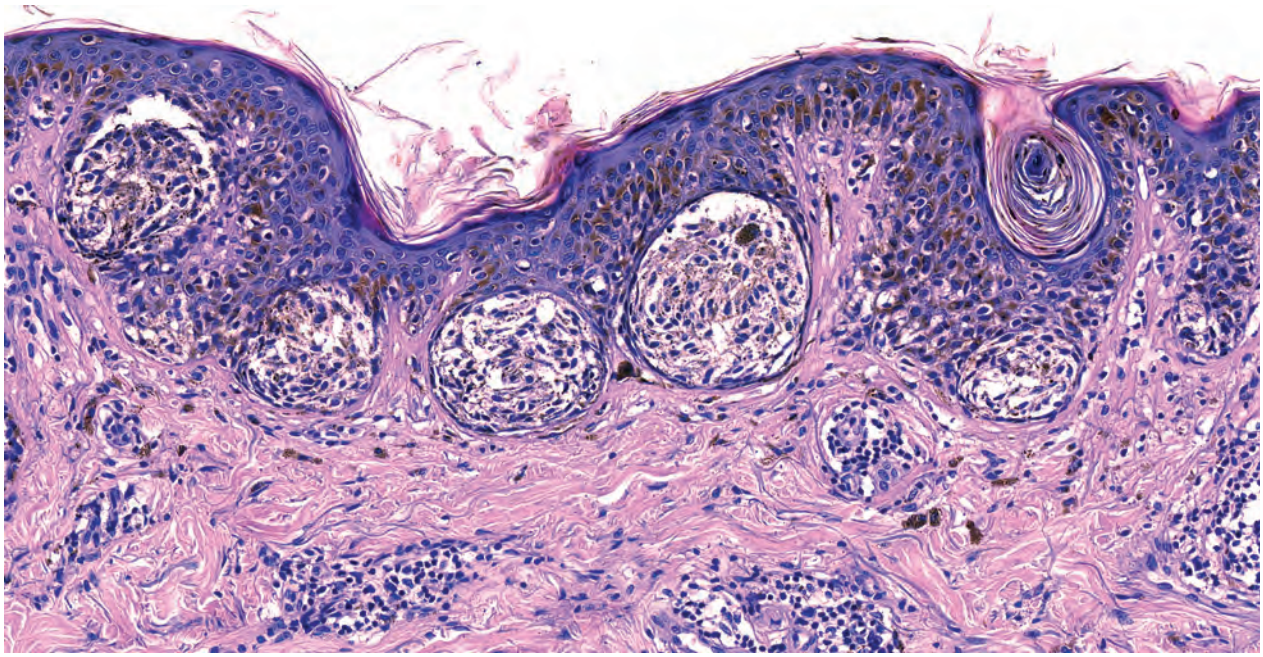


Рис. 374. Гнездный рост умеренно атипичных меланоцитов в эпидермисе. Фокальный педжетоидный рост до зернистого слоя и солнечный эластоз в дерме – основные признаки, позволяющие заподозрить злокачественную меланому гнездного типа

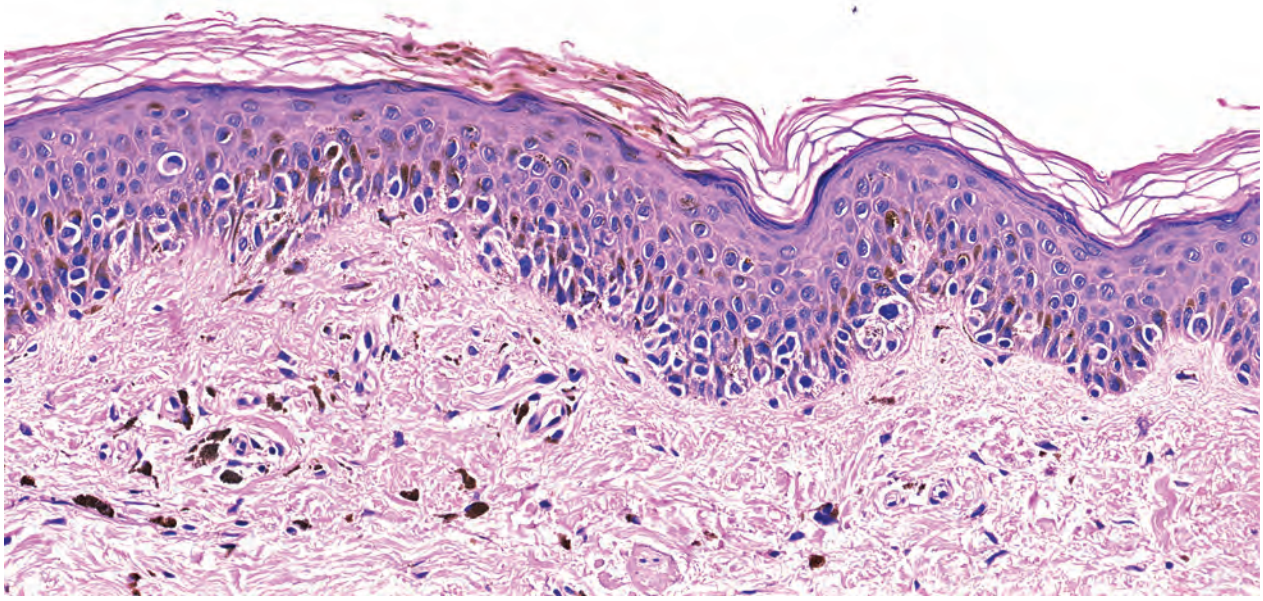


Рис. 375. Очень ранняя фаза горизонтального роста поверхностно-распространяющейся меланомы *in situ*. Опухолевые клетки не формируют гнезд, местами располагаются вплотную друг к другу, в них отмечаются универсальная цитологическая атипия (крупные, гиперхромные ядра), фокальный педжетоидный рост

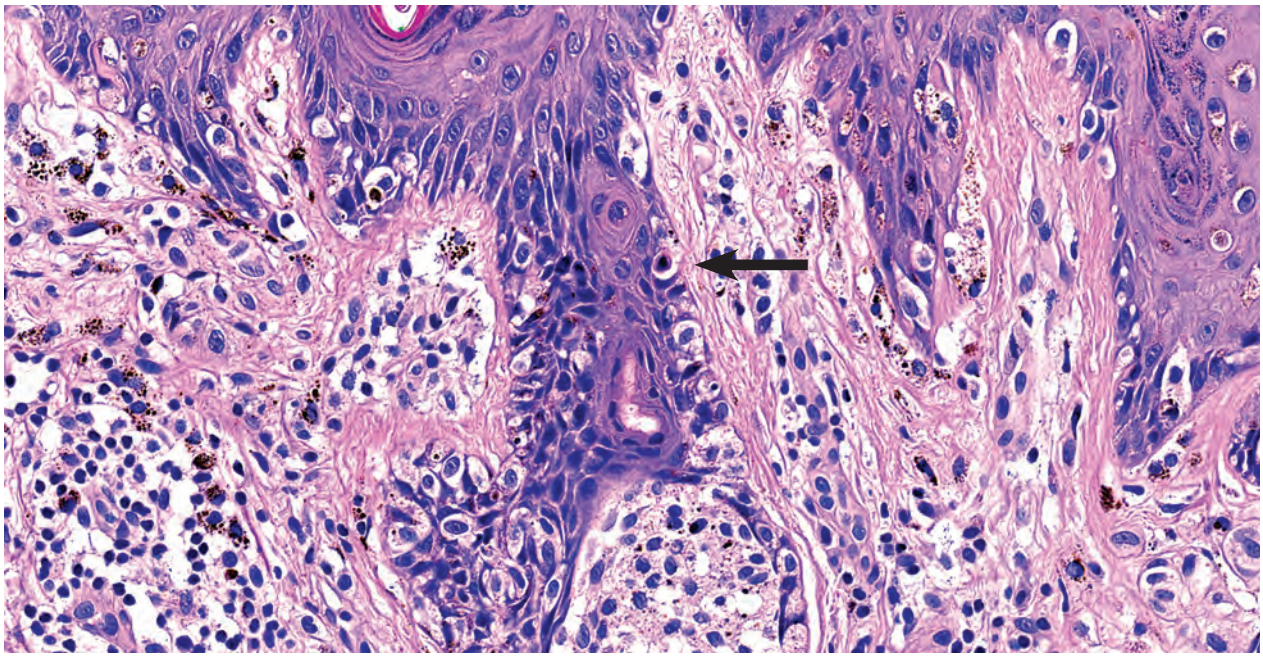


Рис. 376. Некроз отдельных опухолевых клеток (особенно в большом количестве) также более характерен для меланомы кожи (*стрелка*)

5.3. ЛЕНТИГО-МЕЛАНОМА

Синонимы: меланома на фоне злокачественного лентиго. Начальную (*in situ*) стадию роста лентиго-меланомы также называют злокачественным лентиго (лентигинозная веснушка Гетчинсона, ограниченный предраковый меланоз Дюбрейля).

Клиника

На долю этого типа опухоли приходится до 5–10% от всех случаев меланомы. В большинстве случаев лентиго-меланома встречается у людей старше 60 лет и располагается на участках со значительными явлениями фотоповреждения (кожа головы и шеи, верхней трети спины, дистальных отделов конечностей). Клинически опухоль проявляется крупным пятном коричневого цвета с неравномерным характером окрашивания (рис. 377–378). Отличительной особенностью этой формы меланомы являются нечеткие границы образования, трудно различимые на фоне окружающих очагов гиперпигментации. Фаза горизонтального роста лентиго-меланомы длится достаточно долго, однако с течением времени в пределах образования формируется выпуклый компонент, нарушается кожный рисунок и наступает фаза вертикального роста (рис. 379–380). Подобно другим меланомам, дополнительно могут встречаться самопроизвольный регресс опухоли, изъязвление поверхности образования, формирование сателлитных очагов.

Дерматоскопия

В фазе горизонтального роста лентиго-меланома лишена полиморфизма дерматоскопической картины. Характерная для большинства меланом структурная и цветовая асимметрия присутствует, однако выражена неярко (рис. 381–382). Наиболее часто образование представлено бесструктурной моделью строения или рисунком пигментной сети с единичными атипичными признаками: структурами регресса и/или полигональными структурами. Как дополнительный признак лентиго-меланомы может рассматриваться неоднородный характер окрашивания волосяных фолликулов, проявляющийся небольшими кольцевидными и полукольцевидными структурами коричневого, черного или серого цвета. Диагностическая значимость этого признака неоднозначна, поскольку аналогичные изменения могут выявляться и на окружающей фотоповрежденной коже. Возможно обнаружение подчеркнутого кожного рисунка, проявляющегося пересекающимися линиями телесного цвета. Дерматоскопическое исследование позволяет с большей уверенностью отметить размытые границы образования. Переход опухоли в фазу вертикального роста проявляется формированием привычной мультикомпонентной дерматоскопической модели строения и не представляет сложностей для диагностики.

Отдельного внимания требует анализ дерматоскопической картины образований, располагающихся в области лица (рис. 383–384). Учитывая морфологические особенности кожи данной локализации, следует ожидать формирования иных дерматоскопических структур. Типичны расположение патологических структур в области волосяных фолликулов (кольцевидно-зернистые структуры), формирование полигональных структур и появление неоднородного окрашивания псевдосети. Замещение рисунка волосяных фолликулов бесструктурными зонами коричневого или черного цвета коррелирует с фазой вертикального роста лентиго-меланомы.

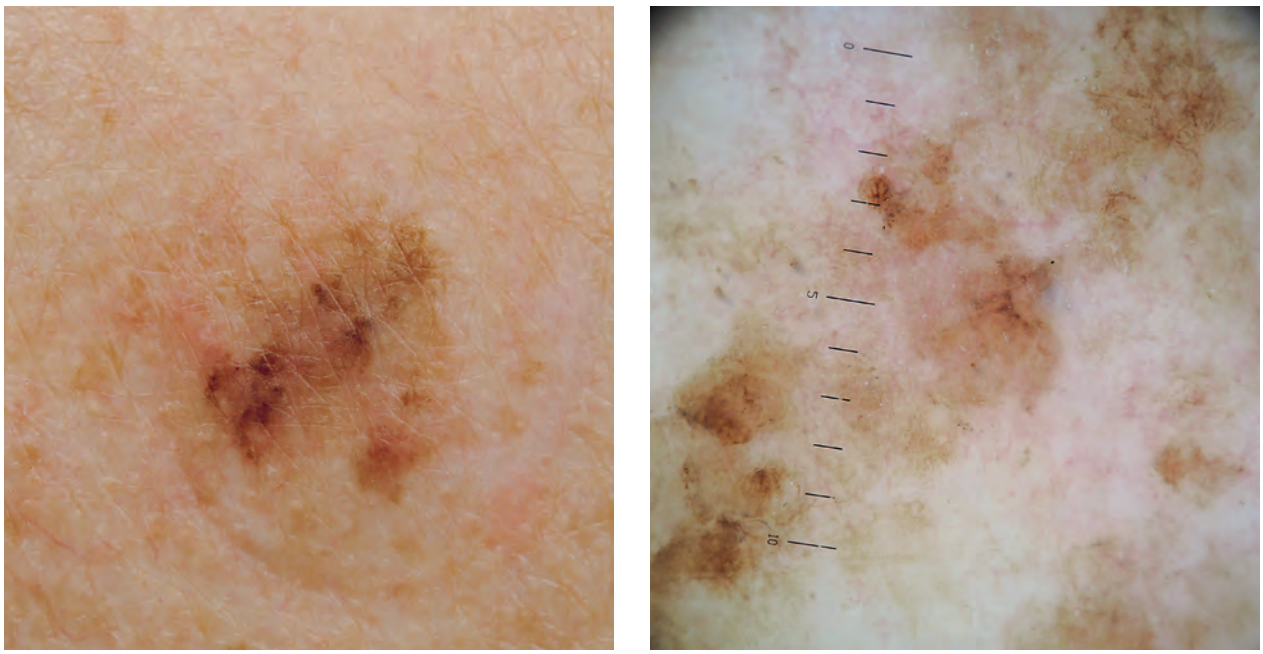


Рис. 377 А, Б. Лентиго-меланома кожи спины в фазе горизонтального роста. Обращают на себя внимание нечеткость границ образования, неравномерный характер окрашивания и асимметричная, бесструктурная модель строения

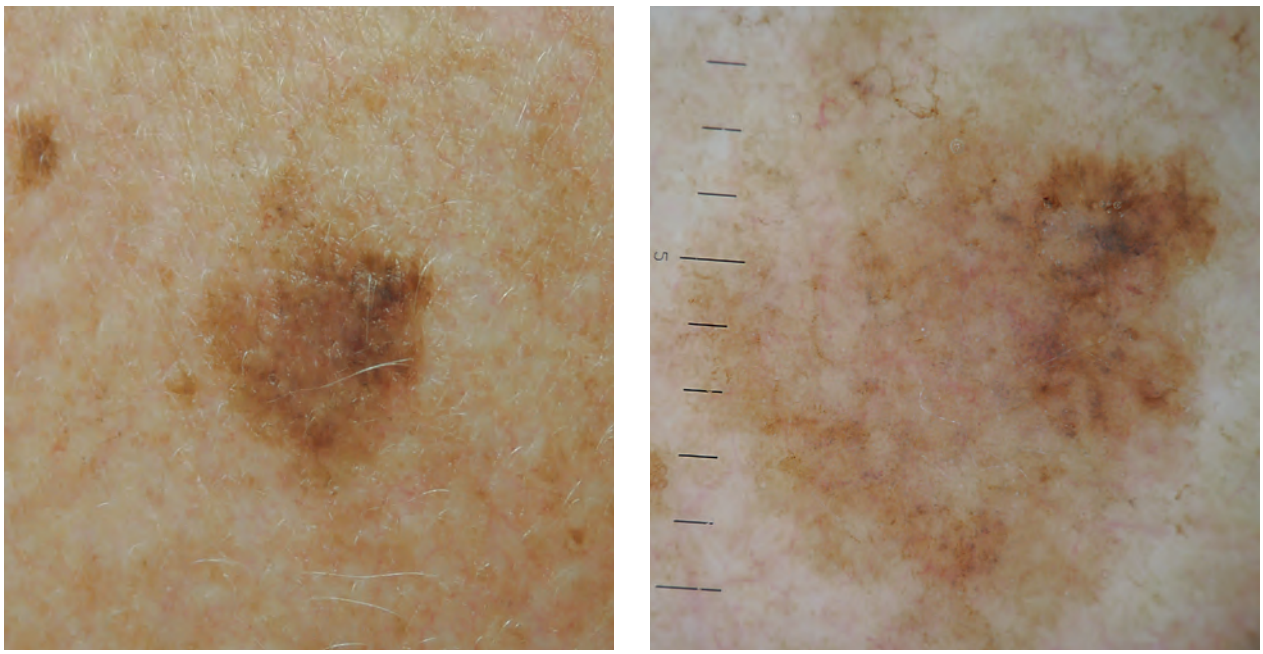


Рис. 378 А, Б. Лентиго-меланома кожи плеча в фазе горизонтального роста. Опухоль располагается на фоне выраженного фотоповреждения, проявляется бесструктурной моделью строения, цветовой асимметрией и единичными полигональными структурами

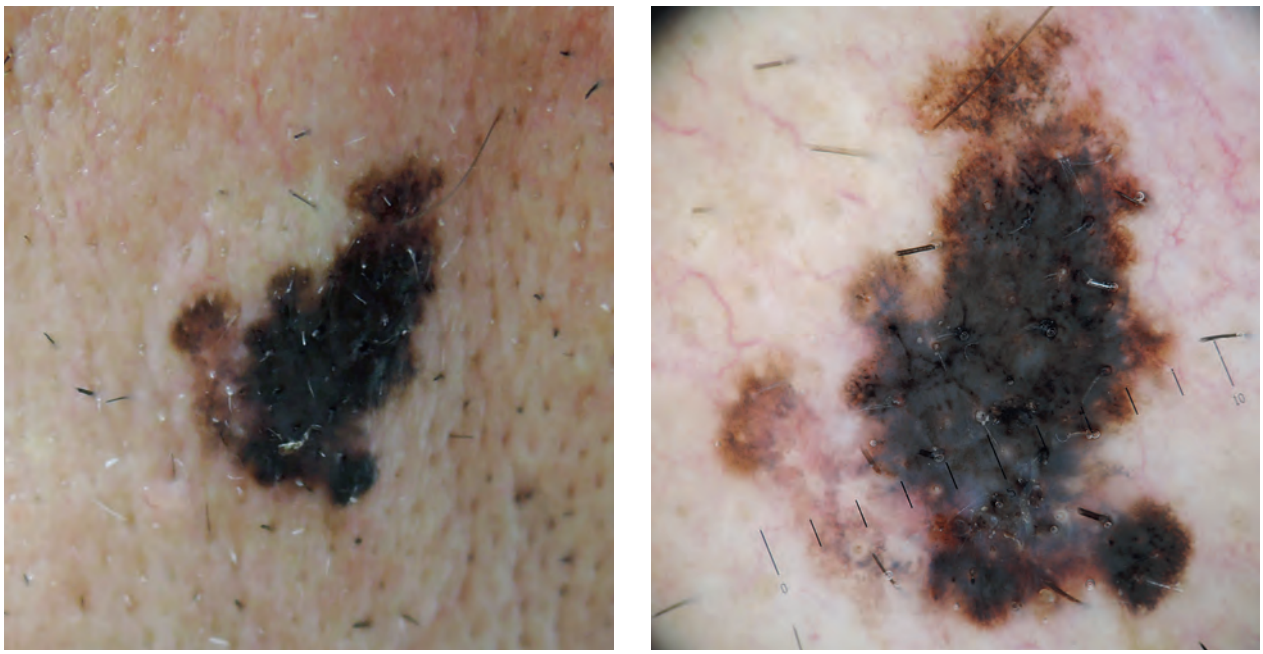


Рис. 379 А, Б. Лентиго-меланома кожи шеи в фазе вертикального роста. На поверхности опухоли нарушен кожный рисунок, при дерматоскопическом осмотре преобладают бесструктурные зоны черного и серо-синего цвета

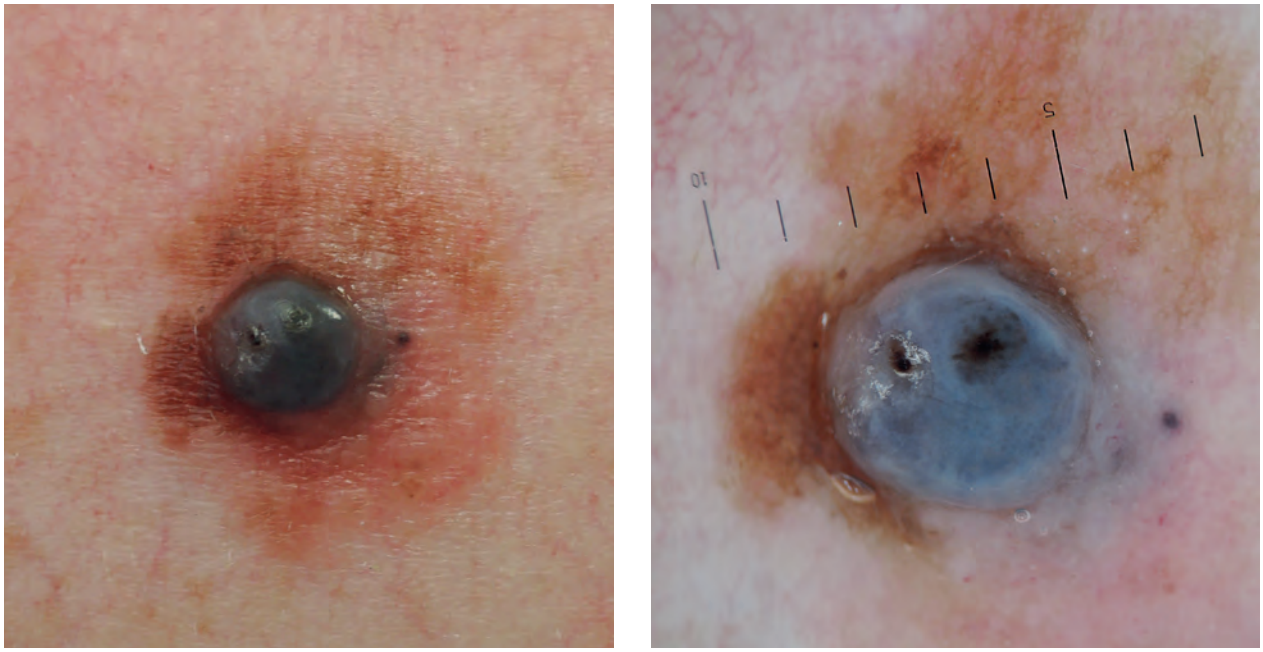


Рис. 380 А, Б. Лентиго-меланома кожи плеча в фазе вертикального роста. В пределах образования отмечается формирование выраженного узлового компонента с иссиня-черным окрашиванием. При дерматоскопическом осмотре определяются рисунок пигментной сети, бело-голубая вуаль

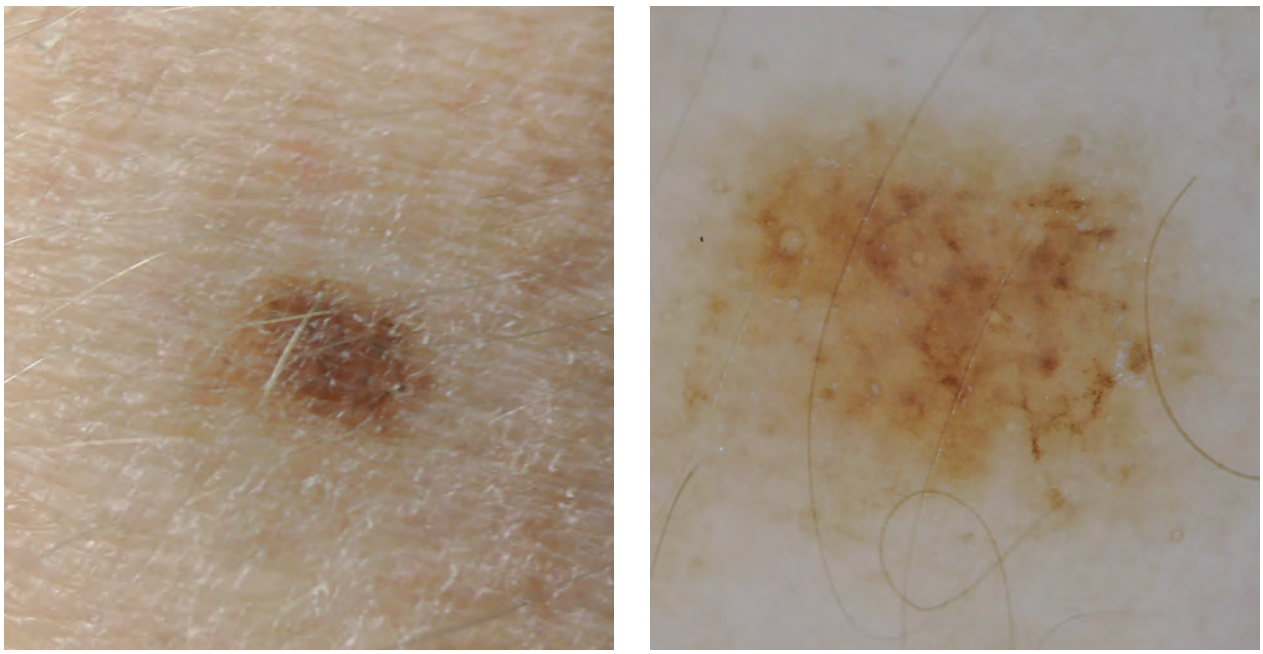


Рис. 381 А, Б. Ранние проявления лентиго-меланомы в фазе горизонтального роста. При дерматоскопическом осмотре отмечаются наличие подчеркнутого рисунка волосяных фолликулов, формирование полигональных структур

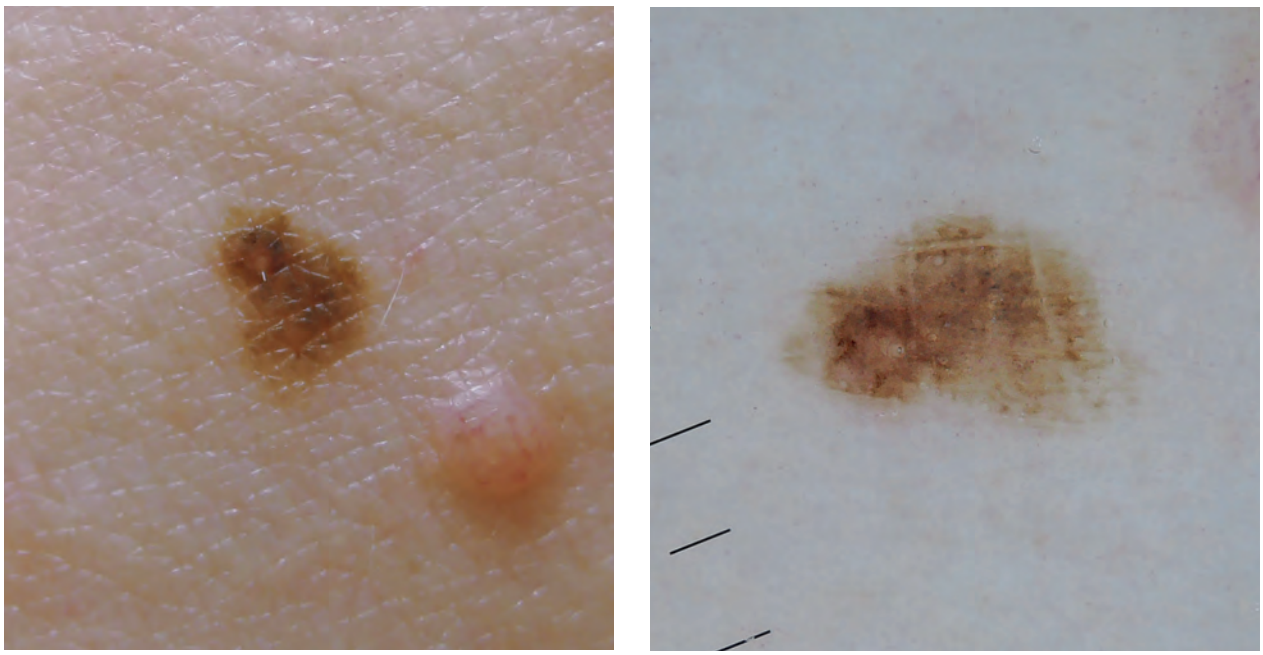


Рис. 382 А, Б. Ранние проявления лентиго-меланомы в фазе горизонтального роста. При дерматоскопическом осмотре отмечаются бесструктурная модель строения, единичные гиперпигментированные волосяные фолликулы и заметный кожный рисунок

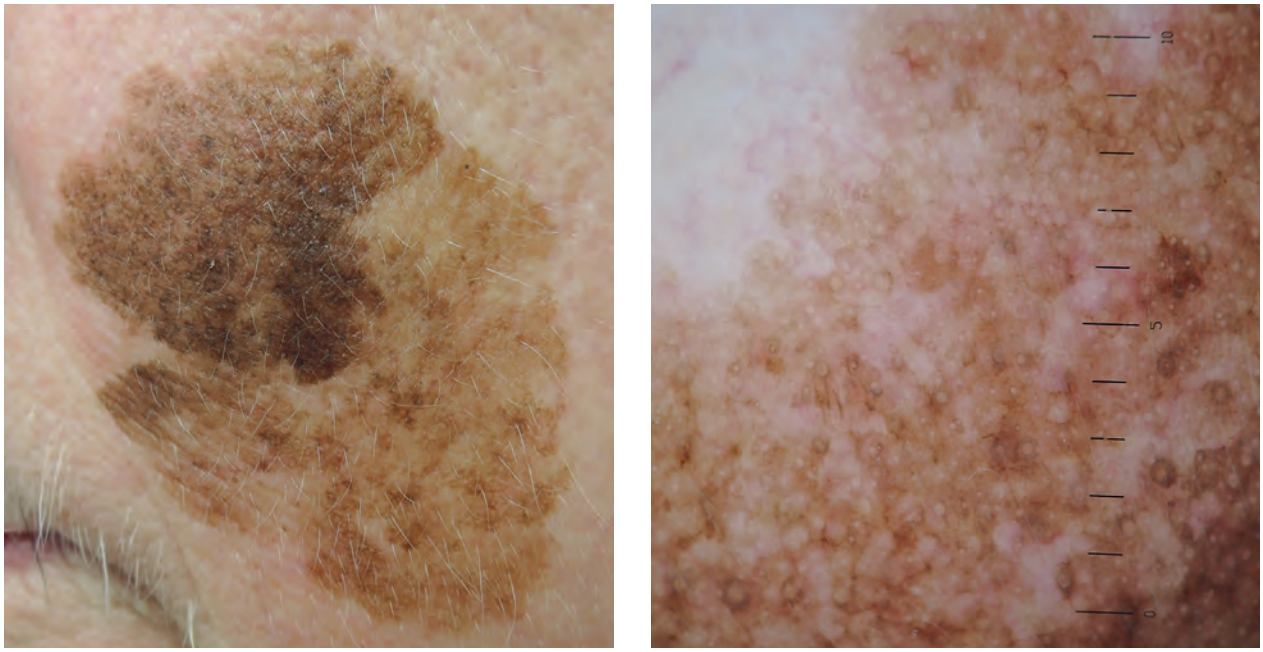


Рис. 383 А, Б. Лентиго-меланома кожи лица в фазе горизонтального роста. При дерматоскопическом осмотре отмечаются наличие неоднородного окрашивания устьев волосяных фолликулов и псевдосети

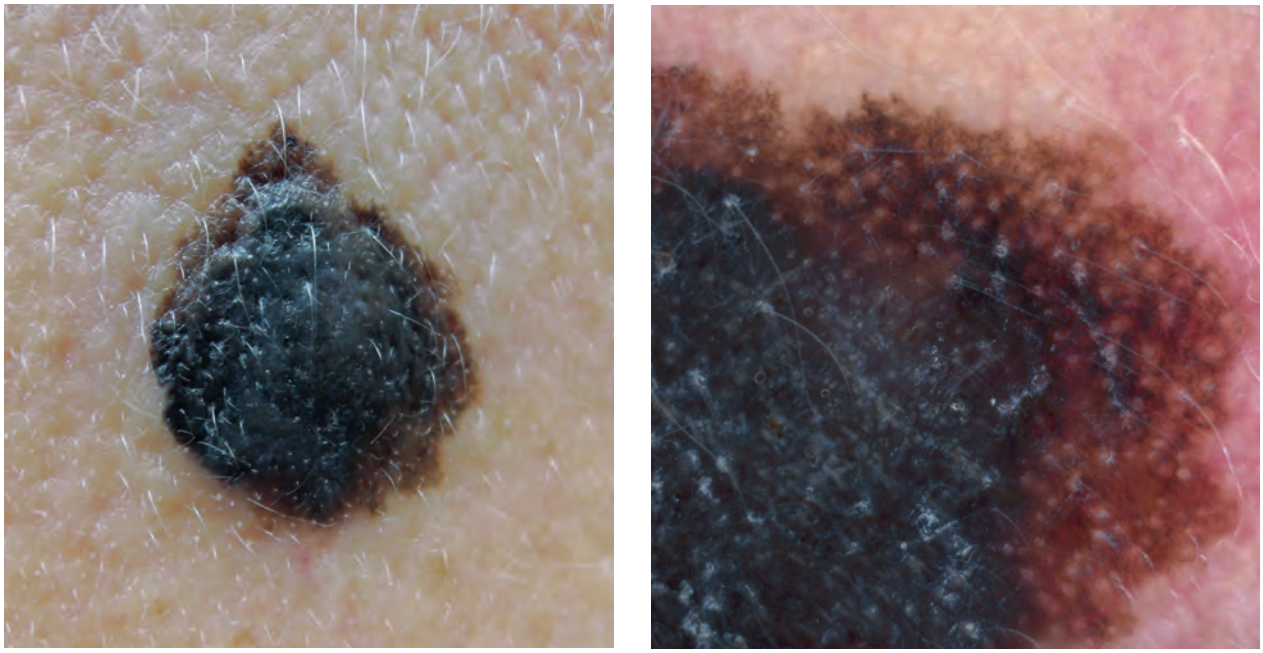


Рис. 384 А, Б. Лентиго-меланома кожи лица в фазе вертикального роста. В центральной части образования отмечаются исчезновение рисунка волосяных фолликулов, их замещение бесструктурной зоной и структурами по типу хризалид (публикуется с разрешения врача-дерматовенеролога Г.В. Драгуна)

Гистология

Эпидермис атрофичен, со сглаженными эпидермальными выростами. В базальном слое выявляется лентигинозная пролиферация одиночных атипичных меланоцитов веретеновидной или полигональной формы, нередко имеющих длинные отростки (рис. 385–386). Цитоплазма меланоцитов вакуолизирована, ядра гиперхромные, иногда очень крупных размеров, с выраженным полиморфизмом. Миграция опухолевых клеток в вышележащие слои эпидермиса выражена слабо, педжетоидные меланоциты практически не встречаются. Характерно, что на значительном протяжении атипичные меланоциты почти полностью замещают собой кератиноциты базального слоя, в том числе образуют мелкие скопления из нескольких клеток. По мере развития опухоли меланоциты группируются в более крупные горизонтальные «гнезда-щели» с характерным ретракционным артефактом (рис. 387). Могут встречаться и более привычные по виду гнезда, а также появляться участки незначительного педжетоидного роста – феномен, который R. Reed назвал общей финальной стадией развития всех форм меланомы с фазой горизонтального роста.

Часто встречаются многоядерные опухолевые клетки. В эпидермисе обычно накапливается большое количество меланина и происходит его трансэпидермальная элиминация. Характерно раннее поражение эпителия волосяных фолликулов, но в этих зонах цитологическая атипия клеток опухоли обычно выражена минимально. Тесно расположенные в виде почти непрерывных цепочек довольно мелкие клетки с гиперхромными ядрами сравнивают по виду с «курами на насесте».

В ряде случаев в биоптате одновременно со злокачественным лентиго выявляются гистологические признаки солнечного лентиго, пигментированного актинического кератоза или ретикулярного типа себорейного кератоза. Все это создает трудности для дифференциальной диагностики, а в случае инцизионной биопсии может являться причиной диагностической ошибки при неверно выбранном участке для исследования. По данным литературы, в краях подтвержденных элементов злокачественного лентиго сопряженные пигментированные образования обнаруживались в 48% случаев.

В сосочковом слое дермы обязательно (*sine qua non*) должны определяться выраженные дистрофические изменения соединительной ткани (солнечный эластоз), возможно наличие многочисленных меланофагов и воспалительных инфильтратов. Инвазивный компонент при этом типе меланомы особенно часто бывает представлен веретенообразными клетками.

Данный тип меланомы наиболее часто развивается на непораженной коже *de novo*, поэтому обнаружение структур невуса-предшественника маловероятно.

Критерии постановки диагноза злокачественного лентиго (ВОЗ, 2018)

- Выраженный солнечный эластоз.
- Атрофия эпидермиса и сглаживание эпидермальных выростов, выраженные хотя бы фокально.
- Повышенное количество невоидных или эпителиоидных меланоцитов в базальном слое, определяемые обычно в виде сплошного роста на площади $\geq 0{,}5$ мм^2.
- Слабо выраженный педжетоидный рост.
- Неравномерное распределение гнезд в эпидермисе.
- Однородный характер цитологической атипии меланоцитов, как одиночных, так и в гнездах, в эпидермисе.
- Частое вовлечение в процесс эпителия придатков кожи, прежде всего волосяных фолликулов.
- Возможно обнаружение атипичных многоядерных меланоцитов («звездчатые» клетки).

Примечание. При минимальных/неоднозначных гистологических проявлениях можно прибегнуть к описательному диагнозу, например «лентигинозный невус с фокальной поверхностной атипичной пролиферацией меланоцитов неясной значимости – нельзя исключить малигнизацию или раннюю стадию меланомы *in situ*, типа злокачественного лентиго».

Дополнительные исследования

При этом типе меланомы выявляется наибольшее количество соматических мутаций, значительная часть из которых обусловлена формированием пиримидиновых фотодимеров под воздействием ультрафиолетового облучения. Чаще, чем при других типах меланомы, выявляются утрата супрессора опухолевого роста *NF1*, а также взаимоисключающие активирующие мутации онкогенов *NRAS*, *BRAF* (не p.V600E), *c-KIT*. В узлах вертикальной фазы роста обычно обнаруживается утрата опухолевыми клетками гена *CDKN2A*. Часто встречаются мутации *TERT*-промотера, которые выявляются даже на стадии *in situ*.

Для более точного выявления опухолевых клеток могут применяться ИГХ маркеры меланоцитарной дифференцировки.

Дифференциальный диагноз

Лихеноидное воспаление в зоне хронического фотоповреждения с экзоцитозом лимфоцитов в базальный слой эпидермиса может имитировать злокачественное лентиго. В затруднительных случаях целесообразно проведение иммуногистохимического исследования с маркером Melan A или SOX10. При доброкачественной меланоцитарной гиперплазии в эпидермисе положительное ядерное окрашивание определяется в солитарных меланоцитах базального слоя, расположенных на некотором расстоянии друг от друга. Высказывается мнение, что при наличии выраженной реакции с Melan A в элементе актинического кератоза или актинического лентиго следует думать о возможности сопряженной меланомы *in situ*.

У пожилых людей диспластические невусы практически никогда не встречаются на лице и других открытых участках кожного покрова, за редким исключением зоны по краю роста волос и синдрома диспластических невусов. С учетом этого образования, напоминающие диспластический невус, но располагающиеся в зонах хронического фотоповреждения с гистологическими признаками солнечного эластоза, следует расценивать как злокачественную меланому (рис. 388). Некоторые авторы в связи с этим выделяют злокачественное лентиго с чертами диспластического невуса. Гистологические признаки, напоминающие пограничный диспластический невус, наблюдаются в 51–57% случаев лентиго-меланомы. При этом в опухоли обнаруживается фокально выраженная тенденция к формированию гнезд и слиянию соседних эпидермальных выростов в зоне гнезд. Большие по протяженности образования могут включать в себя гетерогенные по морфологии участки, напоминающие солнечное лентиго с атипией или диспластический невус. Вообще даже для нормальной кожи с хроническим фотоповреждением характерно повышенное число меланоцитов с довольно крупными ядрами в базальном слое эпидермиса. Все это требует тщательного анализа выявленных изменений, а корреляция клинических проявлений и морфологии становится в таких случаях первостепенно значимой.

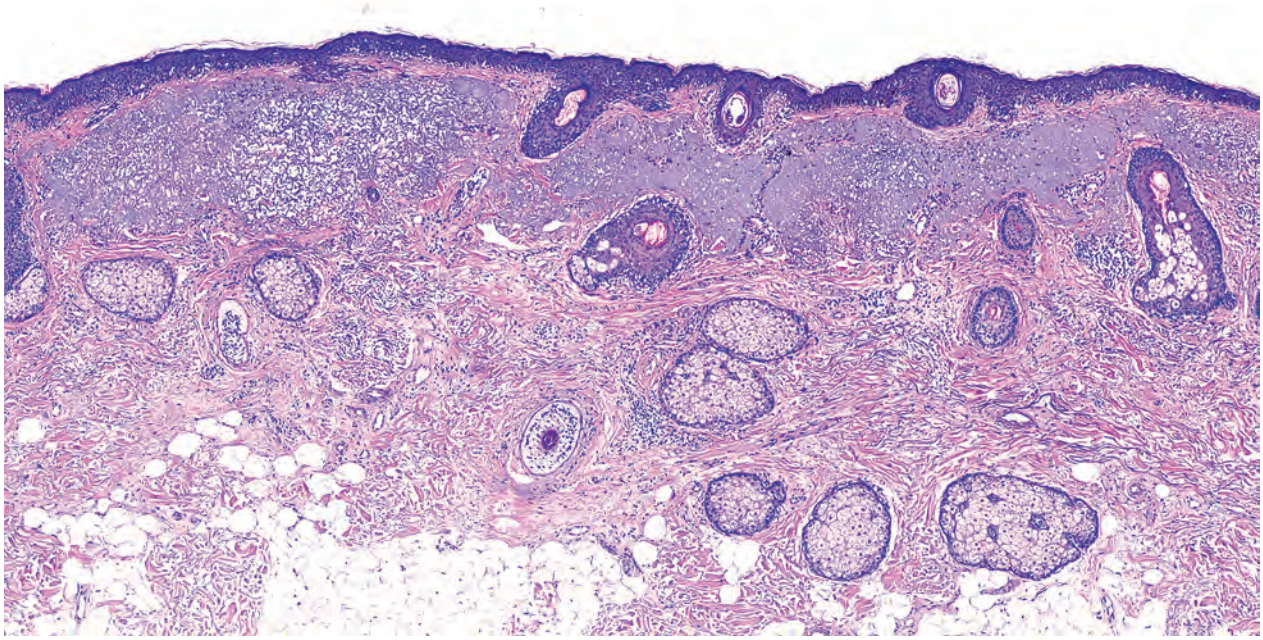


Рис. 385 А. Лентиго-меланома *in situ* (злокачественное лентиго) обычно является протяженным образованием

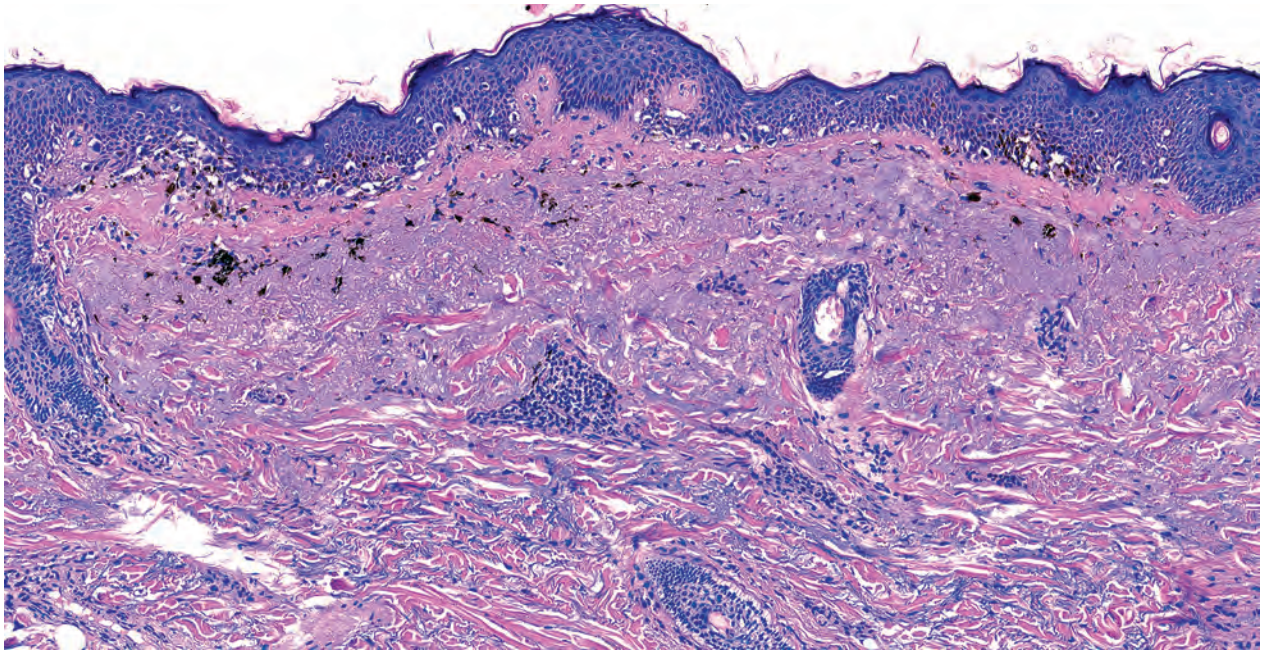


Рис. 385 Б. Эпидермис со сглаженными выростами. Отмечаются асимметричная лентигинозная пролиферация атипичных меланоцитов в базальном слое и выраженный солнечный эластоз

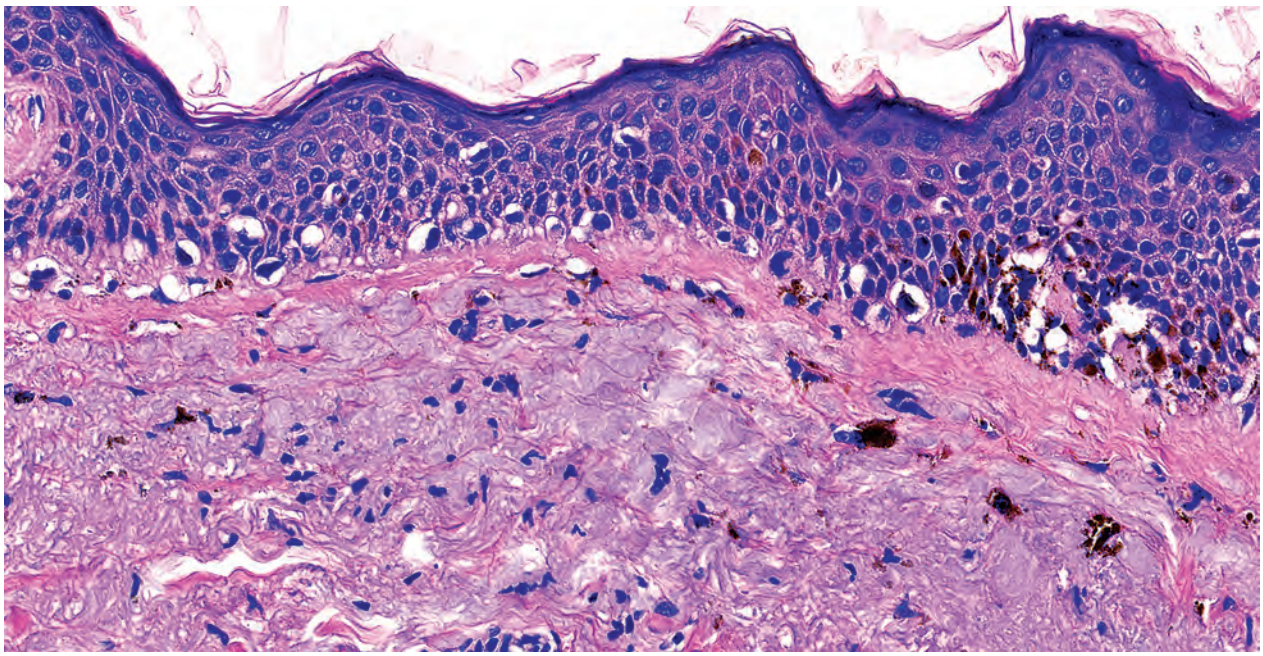


Рис. 385 В. Характерные опухолевые меланоциты звездчатых очертаний с гиперхромными ядрами. Часто выявляются многоядерные опухолевые клетки

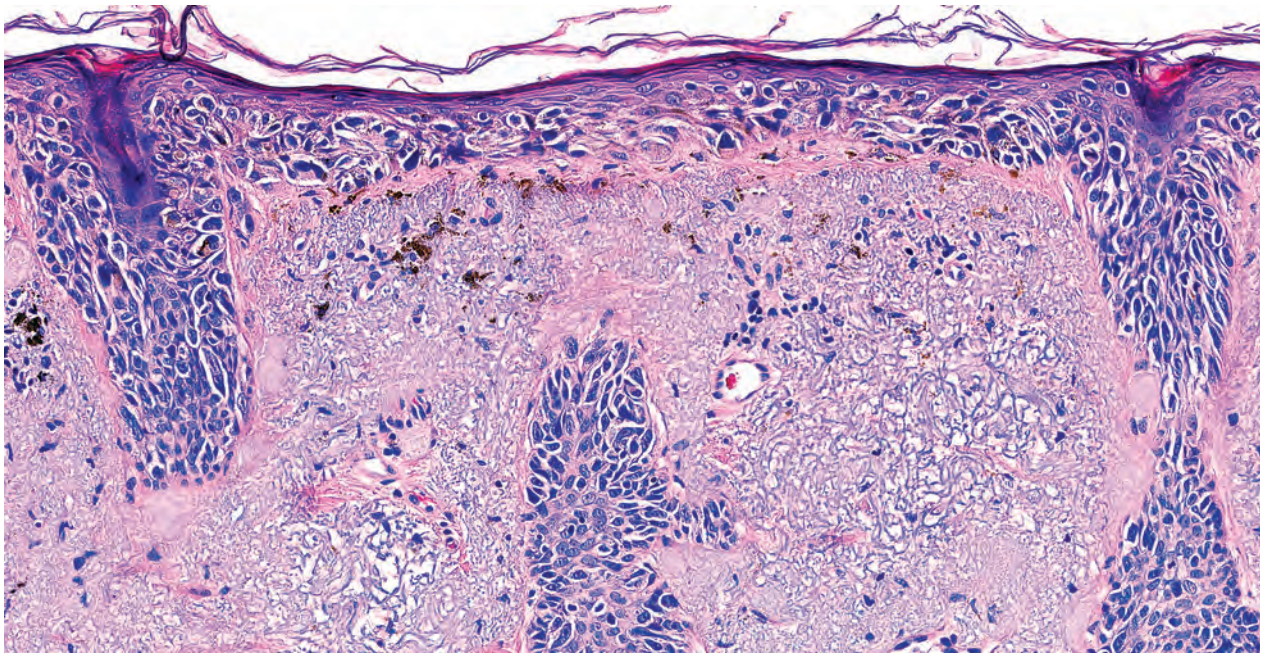


Рис. 386 А. Лентиго-меланома *in situ*. Сплошная лентигинозная пролиферация атипичных меланоцитов в уплощенном эпидермисе и в эпителии волосяных фолликулов – характерный признак данного типа меланомы

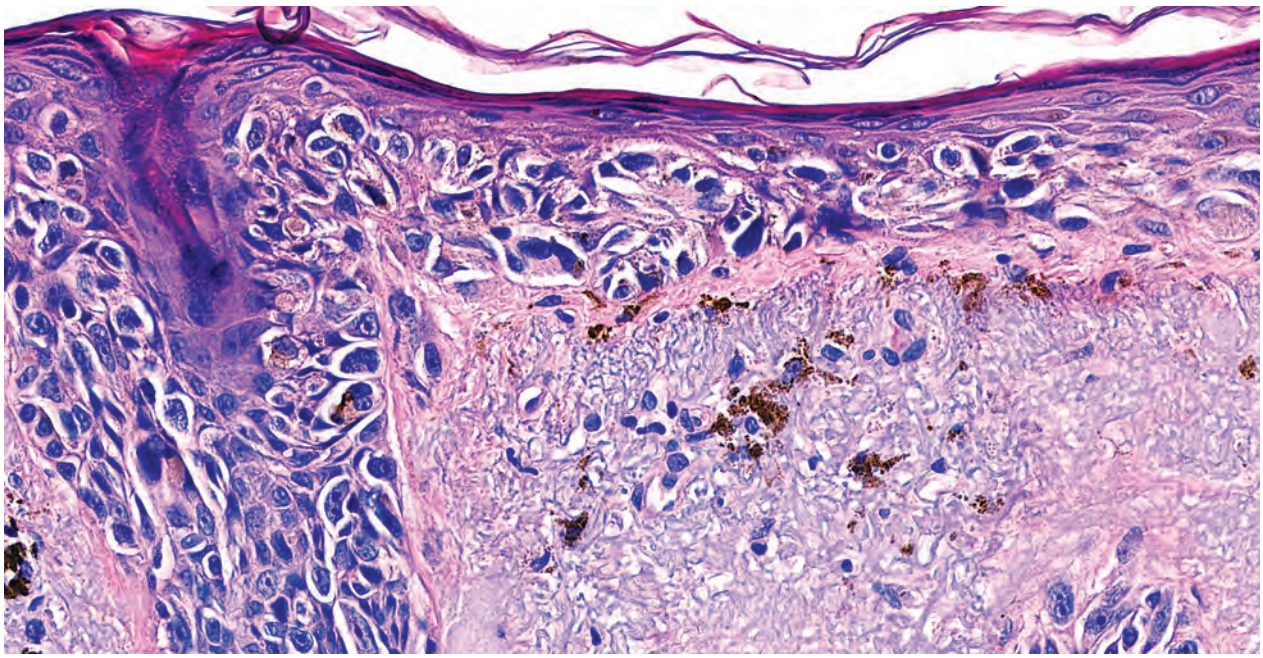


Рис. 386 Б. Опухолевые меланоциты имеют полигональные гиперхромные ядра, встречаются многоядерные клетки. В дерме выраженный солнечный эластоз, скопления меланофагов

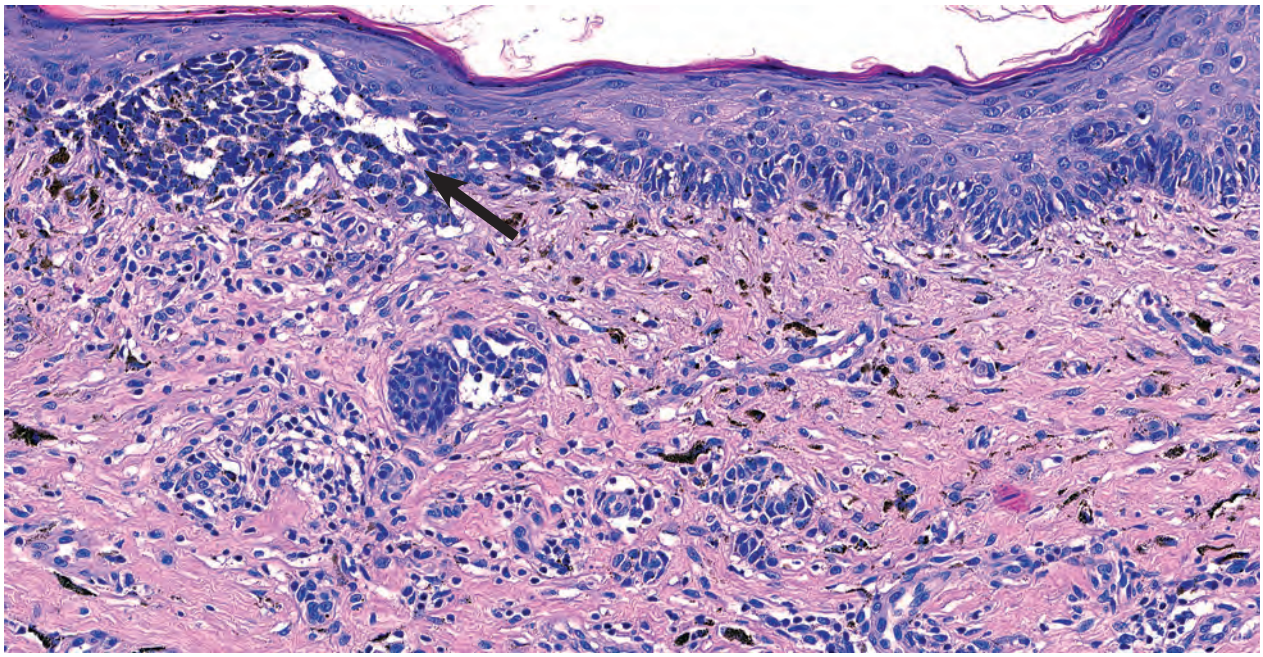


Рис. 387. Инвазивная лентиго-меланома с признаками регресса. В эпидермисе дополнительно выявляются горизонтальные «гнезда-щели» с характерным ретракционным артефактом (*стрелки*)

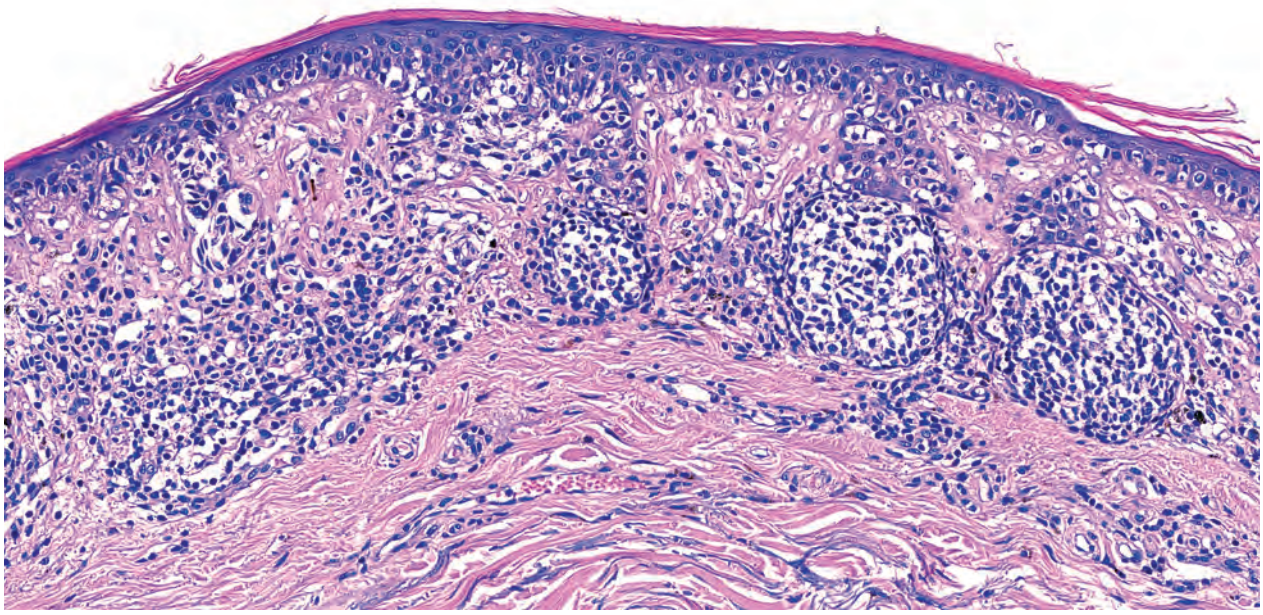


Рис. 388. Лентиго-меланома у пожилых людей может иметь черты, напоминающие диспластический невус, в виде удлинения эпидермальных выростов и формирования в них гнезд. Солнечный эластоз для диспластических невусов нехарактерен; в серийных срезах обычно выявляются более привычные для данного типа меланомы участки, а также сопряженные патологические изменения в виде солнечного лентиго или актинического кератоза

5.4. УЗЛОВАЯ МЕЛАНОМА

Синоним: нодулярная меланома.

Клиника

Вторая по частоте встречаемости форма опухоли, на долю которой приходится до 10–15% от всех случаев меланомы. Может выявляться на любом участке кожного покрова, но несколько чаще располагается на коже туловища. Узловая меланома обычно представлена симметричным по форме экзофитным образованием плотной консистенции с четкими границами и гладкой, блестящей поверхностью. Опухоль имеет вариабельный характер окрашивания (рис. 389–392), в отличие от остальных форм меланомы чаще протекает в беспигментном варианте. Размер образования часто превышает 6 мм и может достигать нескольких сантиметров. Отличительной особенностью данной разновидности меланомы является быстрый и агрессивный рост на внешне неизмененной коже, нередко сопровождающийся изъязвлением и кровотечением (рис. 393). Несмотря на то, что большинство случаев узловой меланомы развивается у людей старше 50 лет, это самый частый тип меланомы у детей. В редких случаях может проявляться веррукозным образованием на узком основании.

Дерматоскопия

В отличие от остальных форм опухоли узловая меланома может проявляться при дерматоскопическом осмотре симметричным образованием. Наиболее часто встречается бесструктурная модель строения, представленная диффузным окрашиванием различных оттенков коричневого, черного и серо-синего цвета. Дополнительно возможно обнаружение полиморфного сосудистого рисунка, очагов изъязвления. Более редкий вариант строения узловой меланомы – глобулярная модель, проявляющаяся атипичными точками и глобулами и требующая проведения дифференциальной диагностики с внутридермальными невусами. В пользу злокачественной опухоли будет свидетельствовать дополнительное наличие немногочисленных, характерных для меланомы, признаков. Дерматоскопическая картина беспигментной разновидности узловой меланомы малоинформативна, представлена полиморфными или отдельными, нехарактерными для меланоцитарных образований, телеангиоэктазиями.

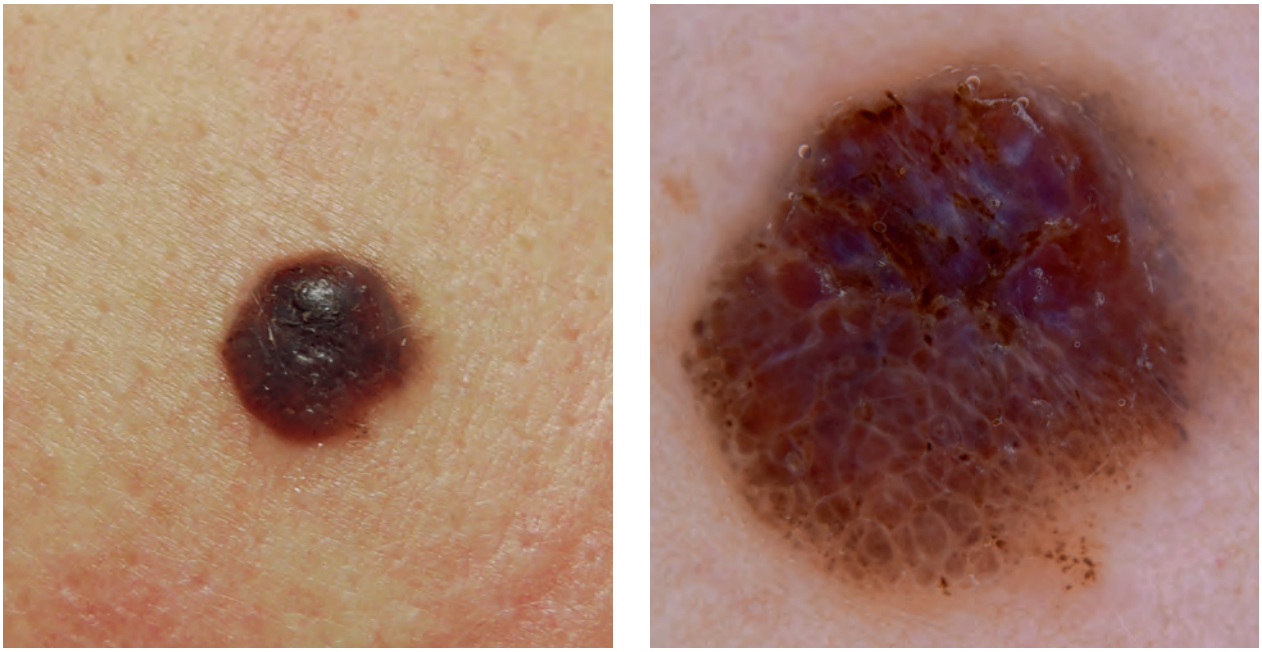


Рис. 389 А, Б. Узловая меланома кожи спины. Опухоль имеет правильную форму, однородный характер окрашивания. При дерматоскопическом осмотре отмечается наличие атипичных глобул, бело-голубой вуали

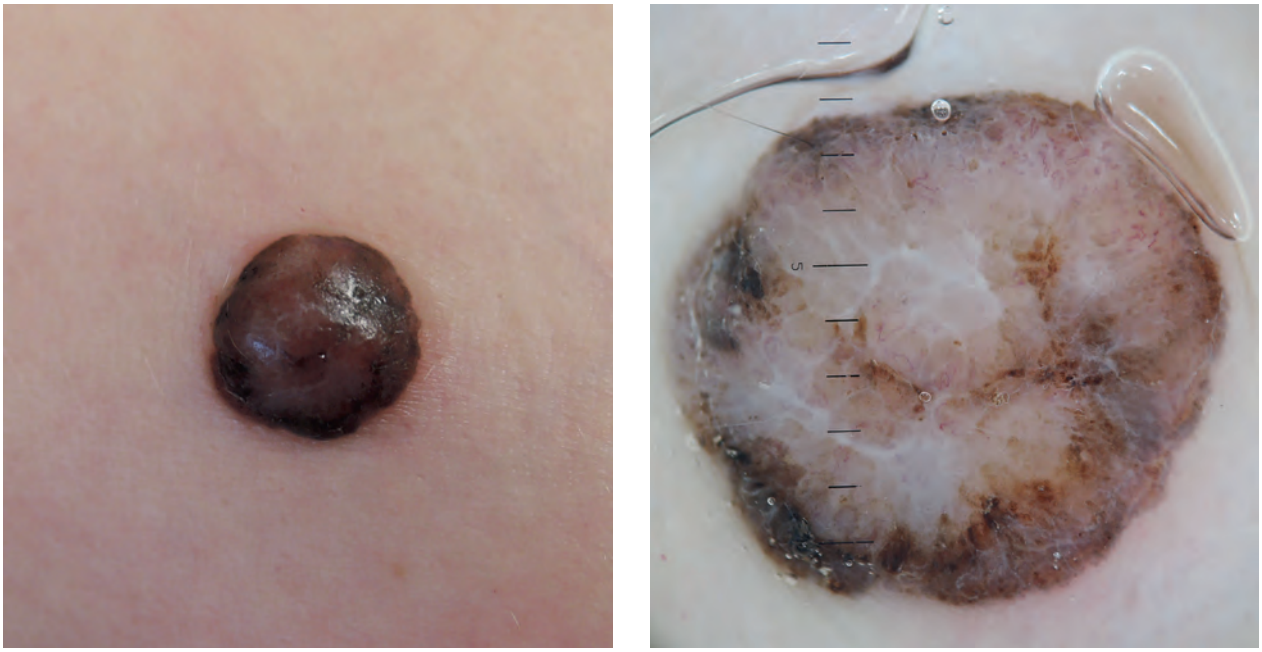


Рис. 390 А, Б. Узловая меланома кожи плеча. При дерматоскопическом осмотре преобладает бесструктурная модель строения, отмечаются немногочисленные атипичные глобулы, периферическое расположение сосудов в виде шпилек

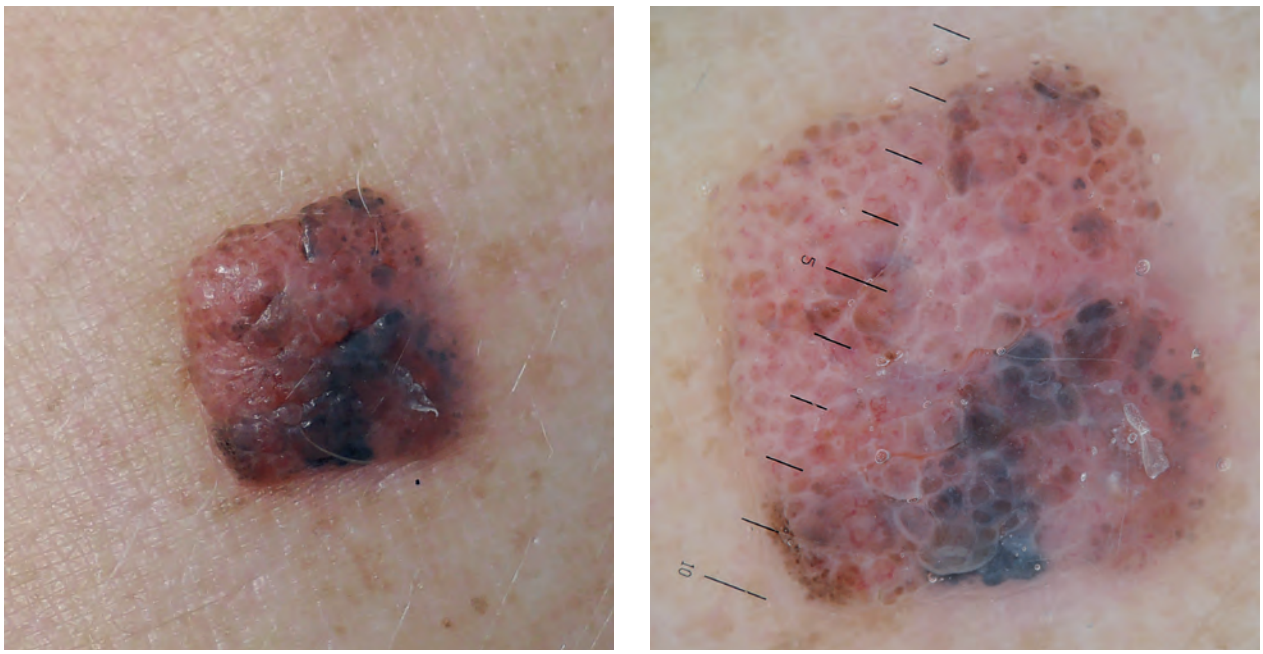


Рис. 391 А, Б. Узловая меланома кожи плеча. При дерматоскопическом осмотре отмечаются глобулярная модель строения, наличие негативной сети и множественных сосудов в виде шпилек

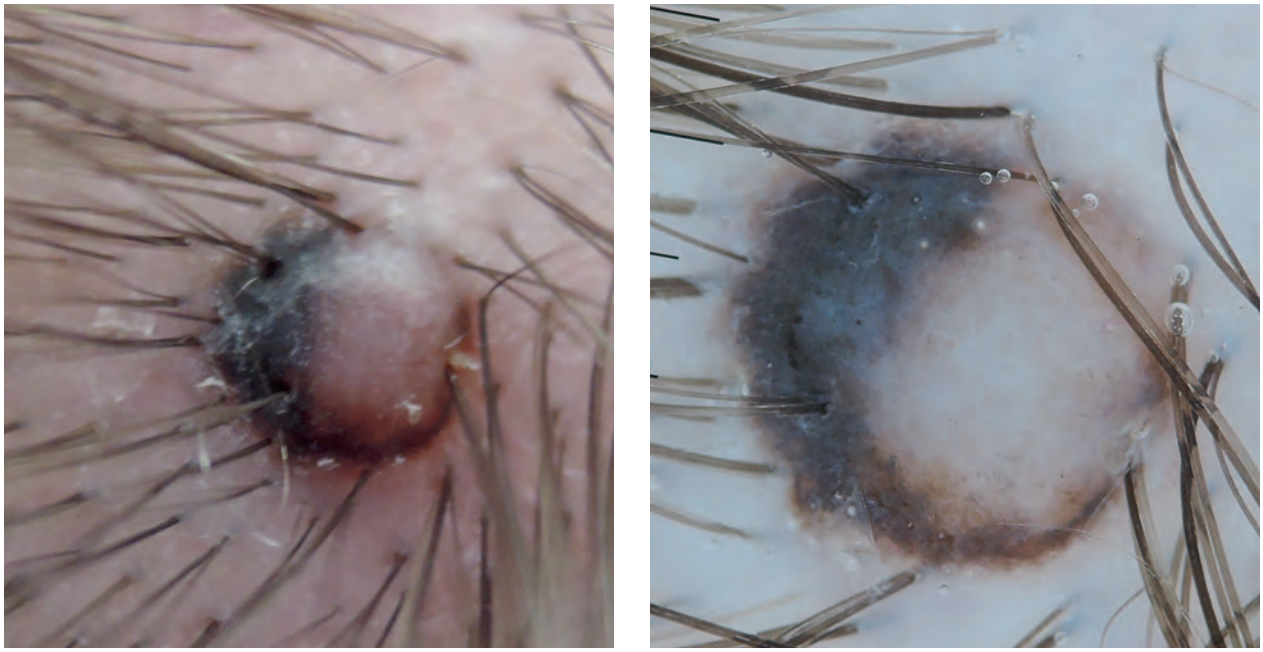


Рис. 392 А, Б. Узловая меланома кожи волосистой части головы. Опухоль имеет правильную форму, неоднородный характер окрашивания. Представлена бесструктурными участками коричневого, телесного и серо-синего цвета

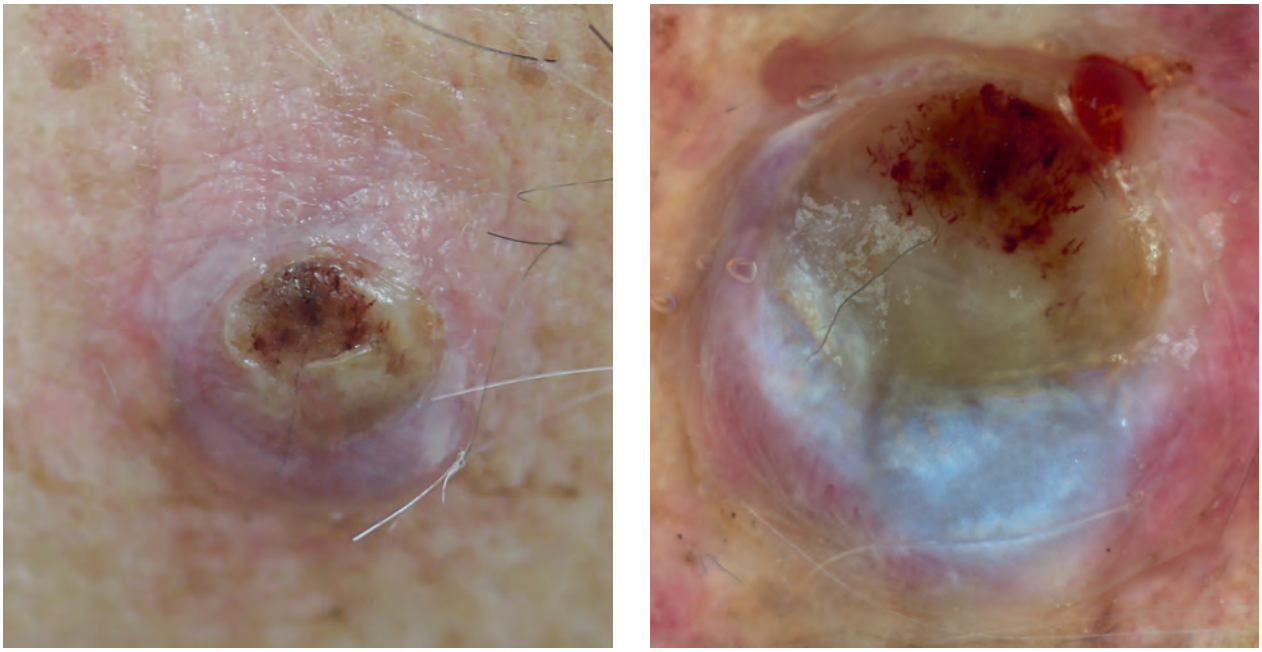


Рис. 393 А, Б. Узловая меланома кожи шеи, беспигментный вариант. Опухоль отличается неспецифической клинической и дерматоскопической картиной, поверхность образования изъязвлена

Гистология

Это особая форма меланомы, о которой говорят при выявлении в гистологическом препарате только вертикальной фазы роста при интактном эпидермисе. Эпидермис над опухолью обычно уплощен; часто присутствует изъязвление. Опухолевый узел, как правило, четко отграничен с боков удлиненными эпидермальными выростами (рис. 394–395). Возможен мультинодулярный характер роста (рис. 396 А–В). Допускается наличие фокальной пролиферации атипичных меланоцитов в эпидермисе непосредственно над опухолью, но не выходящей по краям за пределы узла больше чем на 3–5 эпидермальных выростов. Наиболее часто опухоль образована округлыми или полигональными эпителиоидными клетками. Возможен веретеноклеточный вариант. Строма не имеет отличительных особенностей.

Дополнительные исследования

Генетический профиль узловой формы меланомы не отличается от такового у наиболее распространенных форм с фазой горизонтального роста. Чувствительность многих иммуногистихимических маркеров зависит от фенотипа опухолевых клеток и является более низкой в веретеноклеточных узловых меланомах (см. Приложение – табл. 1П и 2П).

Дифференциальный диагноз

Основной дифференциальный диагноз проводят с метастатической меланомой. В метастазах, как и в узловой меланоме, отсутствует компонент *in situ*, однако в редких случаях возможен эпидермотропизм. Считается, что в эпидермотропных метастазах дермальный компонент значительно шире по протяженности, чем эпидермальный, и не наблюдается рост атипичных клеток в эпителии придатков кожи. Для метастазов также характерны внутридермальные или подкожные опухолевые узлы из мономорфной популяции атипичных меланоцитов с небольшими группами опухолевых клеток в окружающих тканях (рис. 397–399). Воспалительная реакция и реактивный фиброз стромы в большинстве случаев не наблюдаются. Могут выявляться очаги некроза, признаки лимфоваскулярной инвазии (рис. 400 А–В). Митотический индекс нередко высокий (более 6/мм^2). В поверхностных участках узлы отграничены выростами эпидермиса, что придает им сходство с первичной узловой меланомой кожи. Возможное наличие в препарате структур доброкачественного невуса-предшественника может помочь в постановке диагноза первичной меланомы, однако на фоне невуса узловые меланомы развиваются крайне редко.

При полном отсутствии пигмента в узловой меланоме может возникнуть необходимость подтверждения меланоцитарной природы опухоли с помощью иммуногистохимического исследования. Некоторые меланомы могут напоминать различные мезенхимальные опухоли, низкодифференцированный плоскоклеточный рак, опухоли из придатков кожи, лимфомы.

Следует учитывать аберрантную экспрессию немеланоцитарных антигенов в эпителиоидноклеточных и плеоморфных меланомах (см. Приложение). При некоторых локализациях первичные меланомы и особенно метастатические могут давать отрицательную реакцию с маркерами S100, HMB45 и Melan A (с каким-то одним из них или со всеми сразу). Именно поэтому рекомендуется использовать панель иммуногистохимических антител, в которую должен входить и маркер SOX10.

В случае развития меланомы на фоне невуса дифференциальный диагноз проводят с пролиферативными узлами во врожденных невусах.

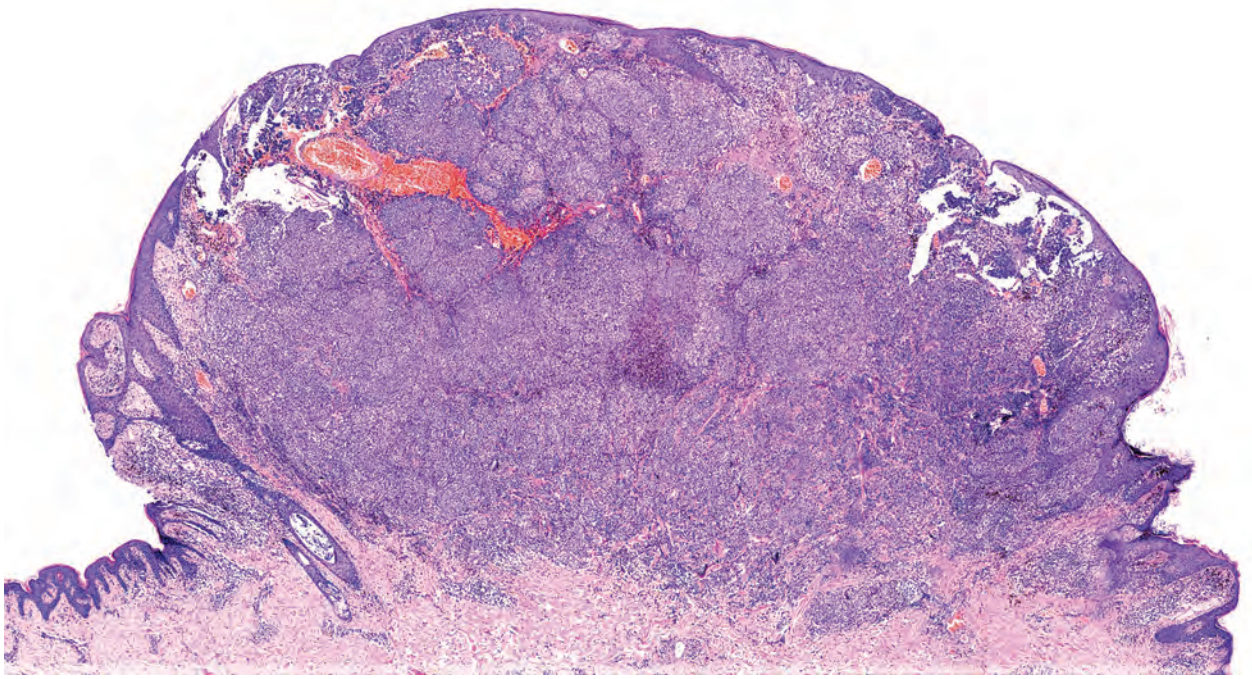


Рис. 394 А. Узловая меланома с преимущественно экзофитным характером роста. Опухолевый узел четко отграничен по краям удлиненными эпидермальными выростами. Фазы горизонтального роста нет

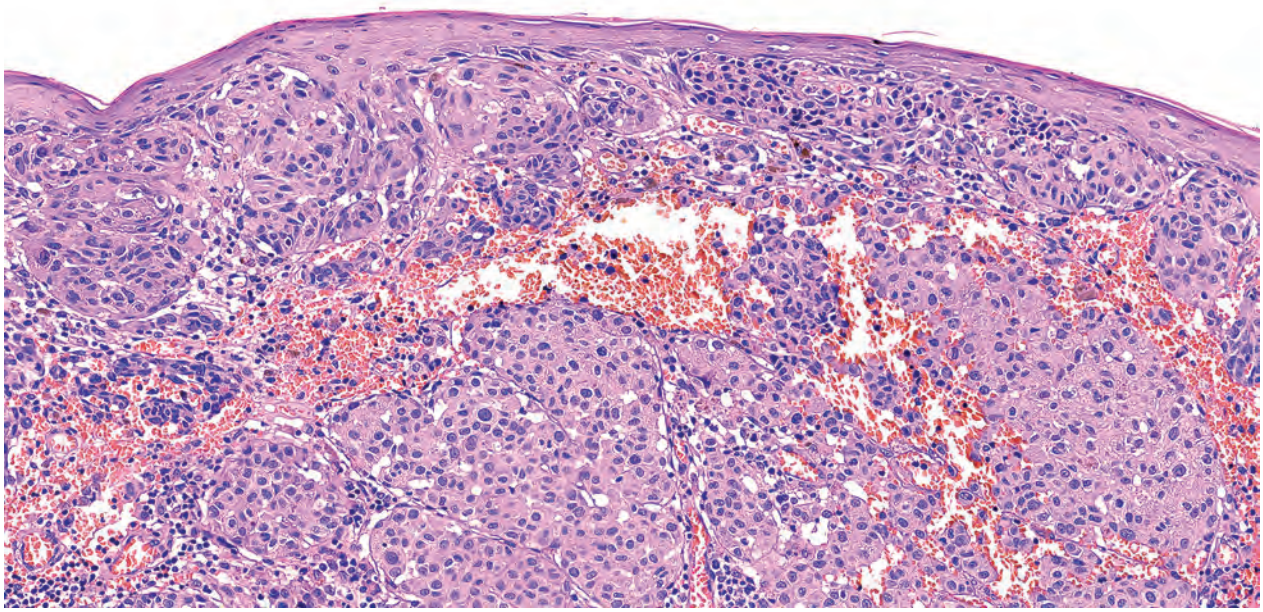


Рис. 394 Б. Феномен поглощения эпидермиса в узловой меланоме

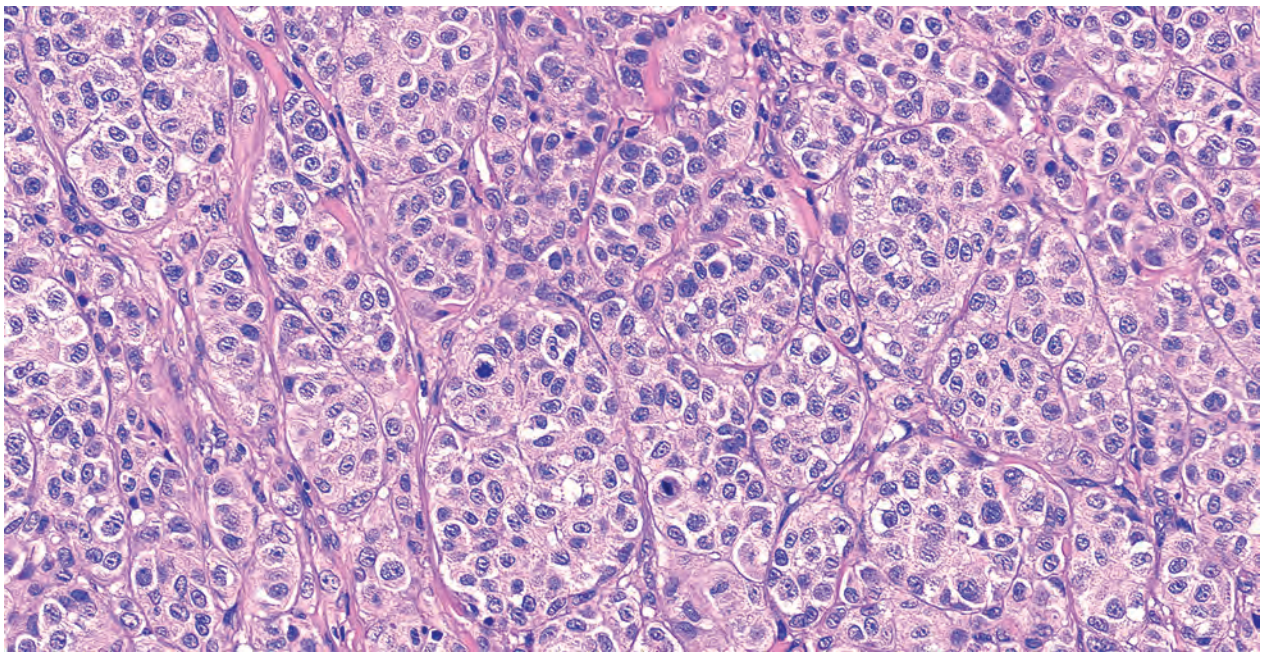


Рис. 394 В. Опухоль образована мономорфными атипичными эпителиоидными меланоцитами. Гнездные скопления опухолевых клеток тесно прилежат друг к другу, строма между ними практически отсутствует

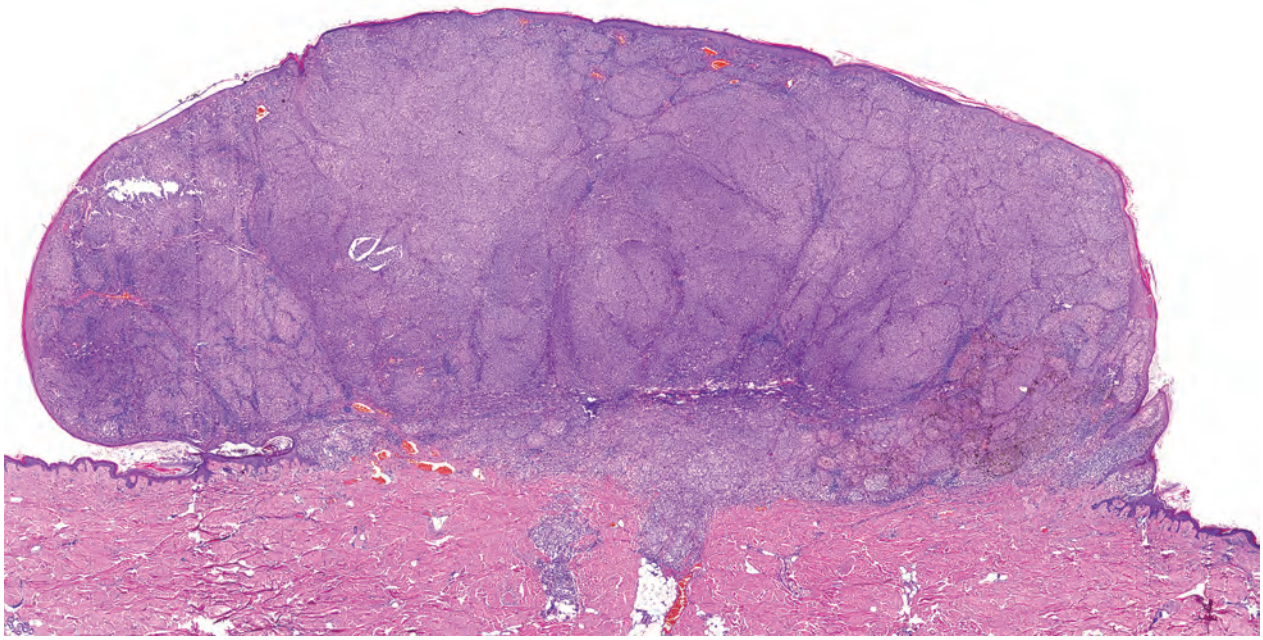


Рис. 395 А. Узловая меланома с преимущественно экзофитным характером роста. Опухолевый узел четко отграничен по краям, фазы горизонтального роста нет

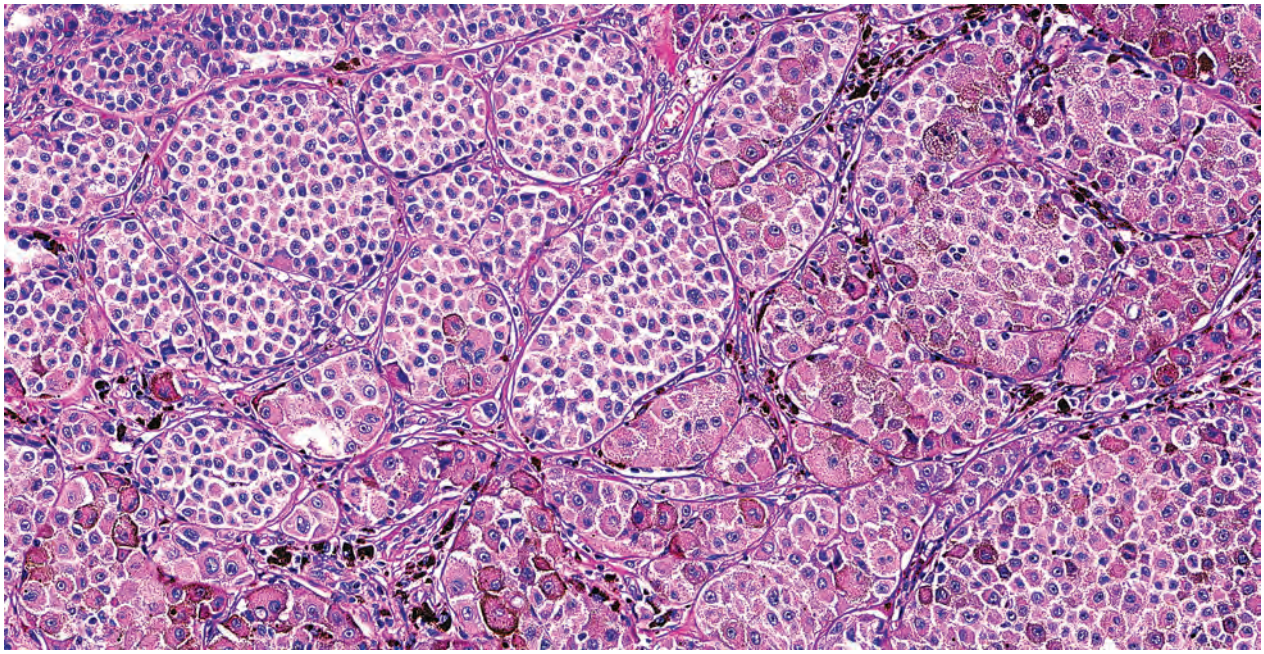


Рис. 395 Б. Солидный рост эпителиоидных опухолевых меланоцитов с выраженным полиморфизмом ядер

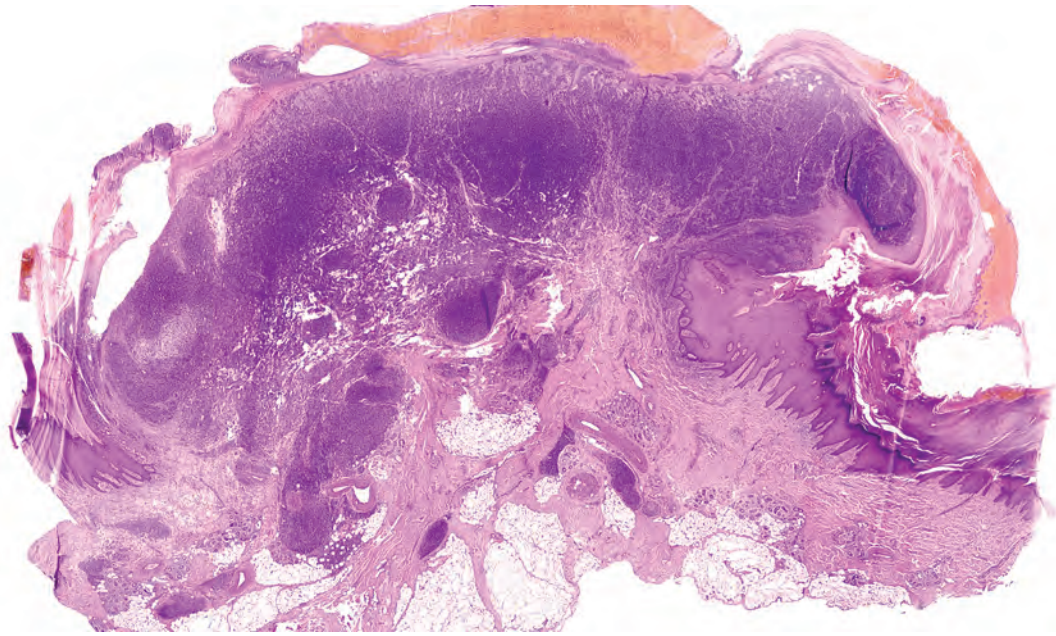


Рис. 396 А. Узловая меланома акральной локализации с мультинодулярным характером роста

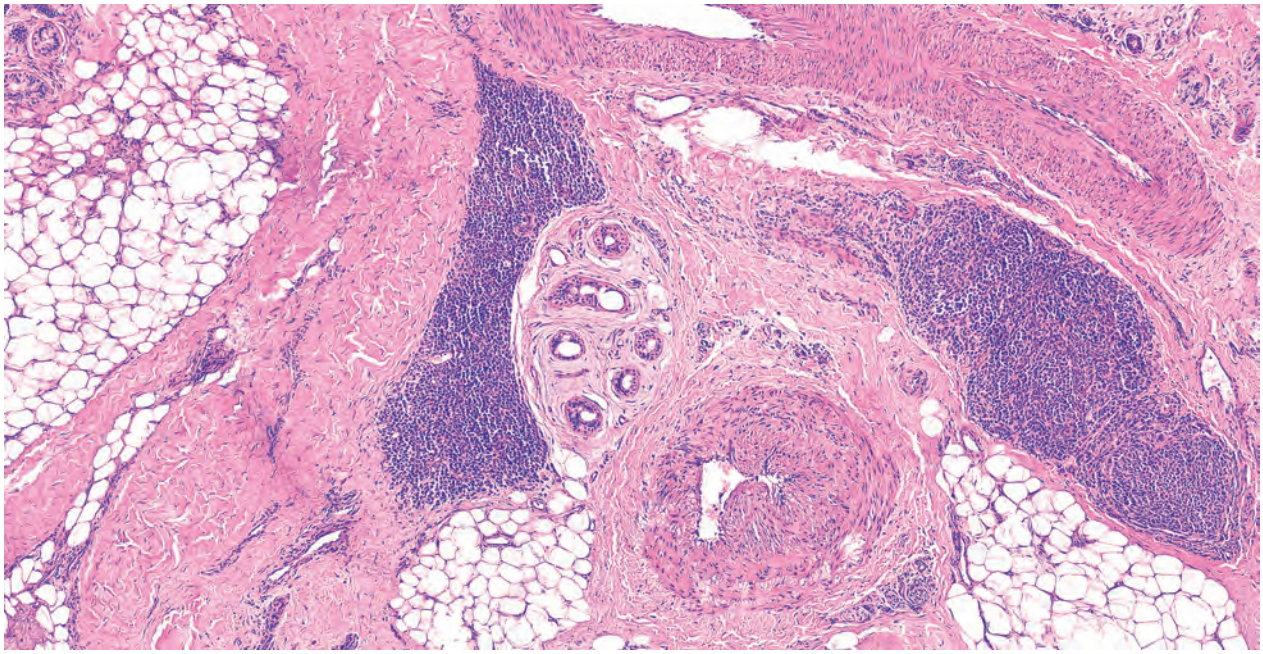


Рис. 396 Б. Несмотря на мультинодулярный характер роста, отдельные четко отграниченные опухолевые очаги в подкожной клетчатке, не связанные с первичной опухолью, можно расценивать как сателлитные метастазы

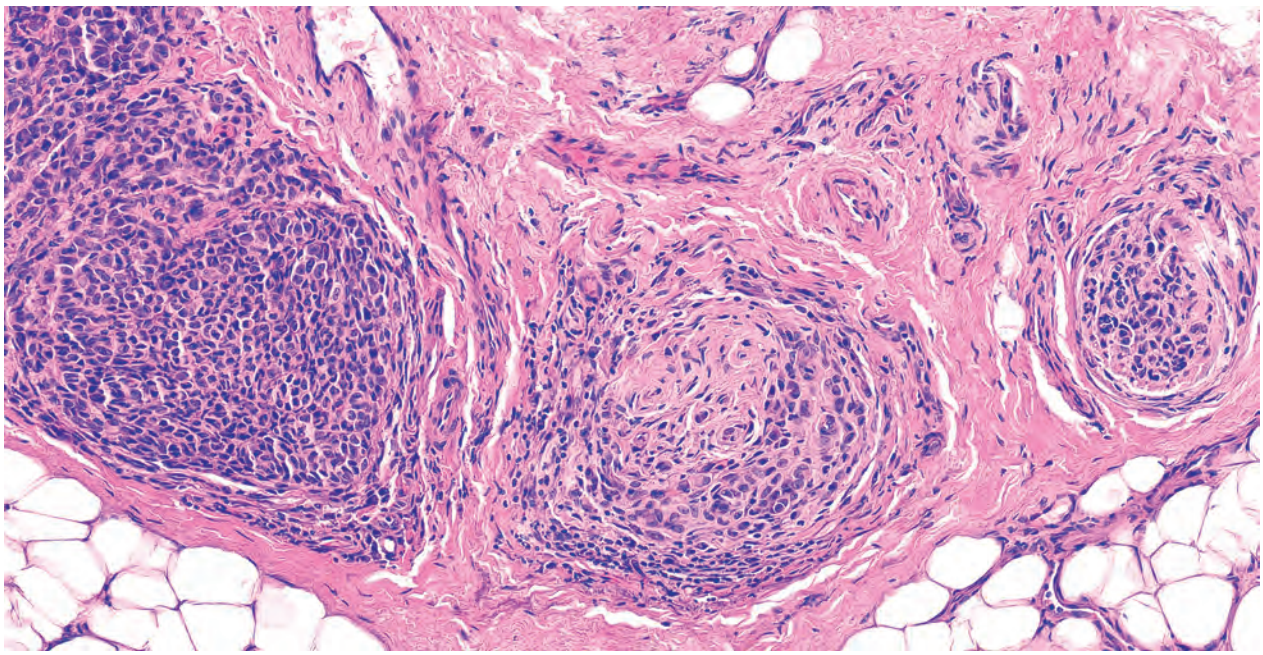


Рис. 396 В. Выраженный пери- и интраневральный рост опухолевых клеток

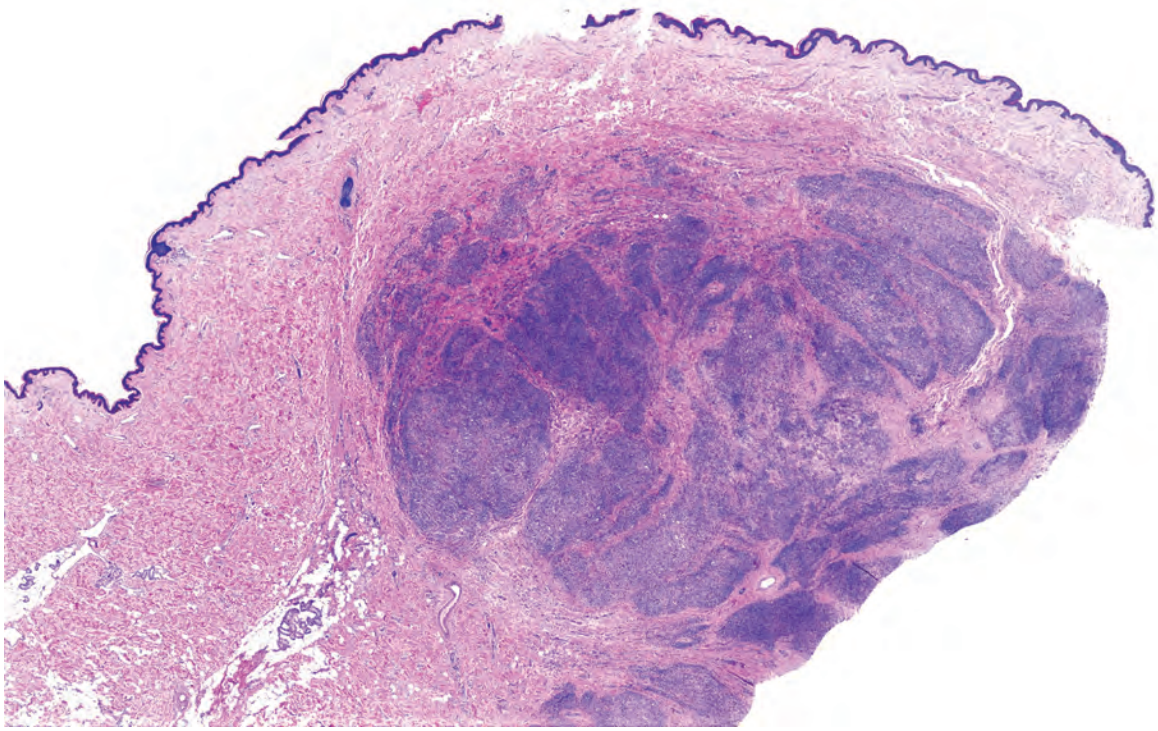


Рис. 397. Метастаз злокачественной меланомы в кожу. Широкая полоса непораженной стромы между эпидермисом и опухолевым узлом. Перифокальное воспаление отсутствует

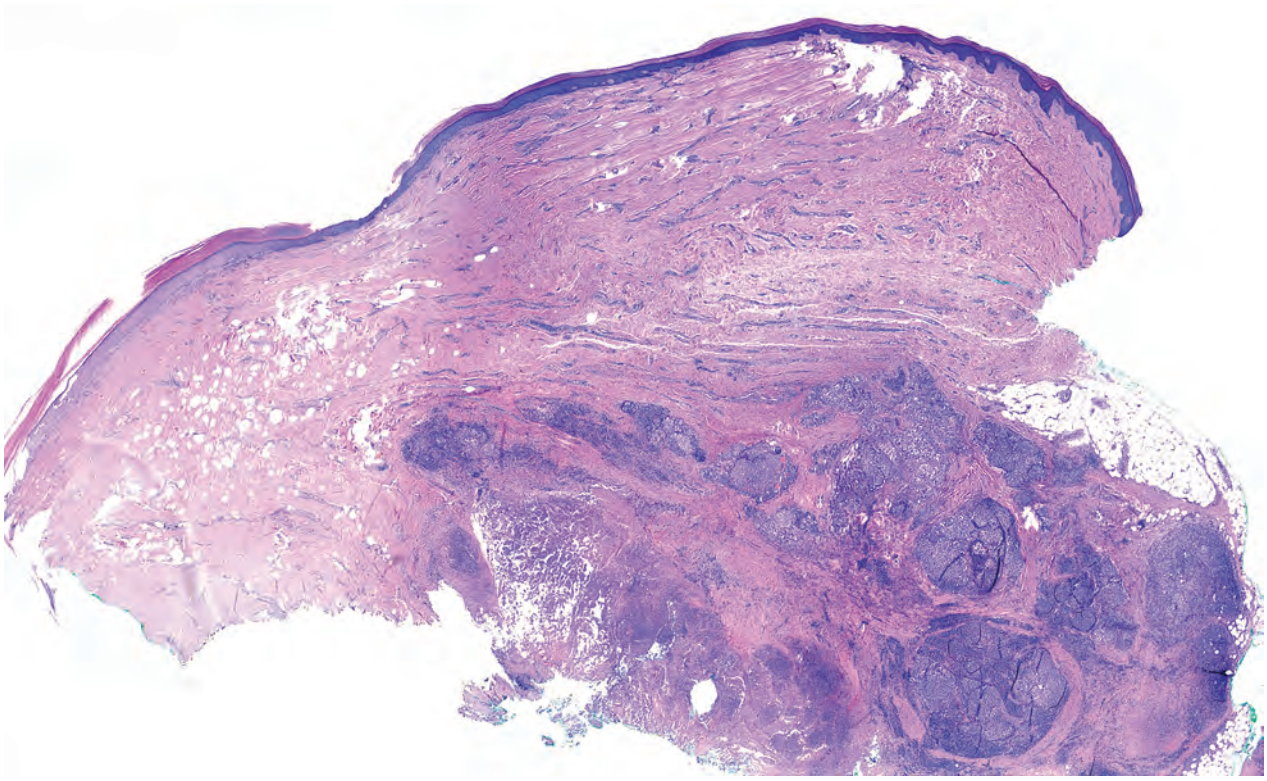


Рис. 398 А. Лоскут кожи с уплощенным эпидермисом и рубцом, занимающим значительную часть дермы. Ниже рубца и в подкожной клетчатке – мультинодулярный рост опухолевых клеток. В данном случае деструктивным способом было удалено новообразование неизвестного строения в области ягодицы, где спустя 4 года развился массивный опухолевый процесс, который следует рассматривать как сателлитный метастаз, так как в локальном рецидиве меланомы в зоне рубца должна выявляться горизонтальная фаза роста

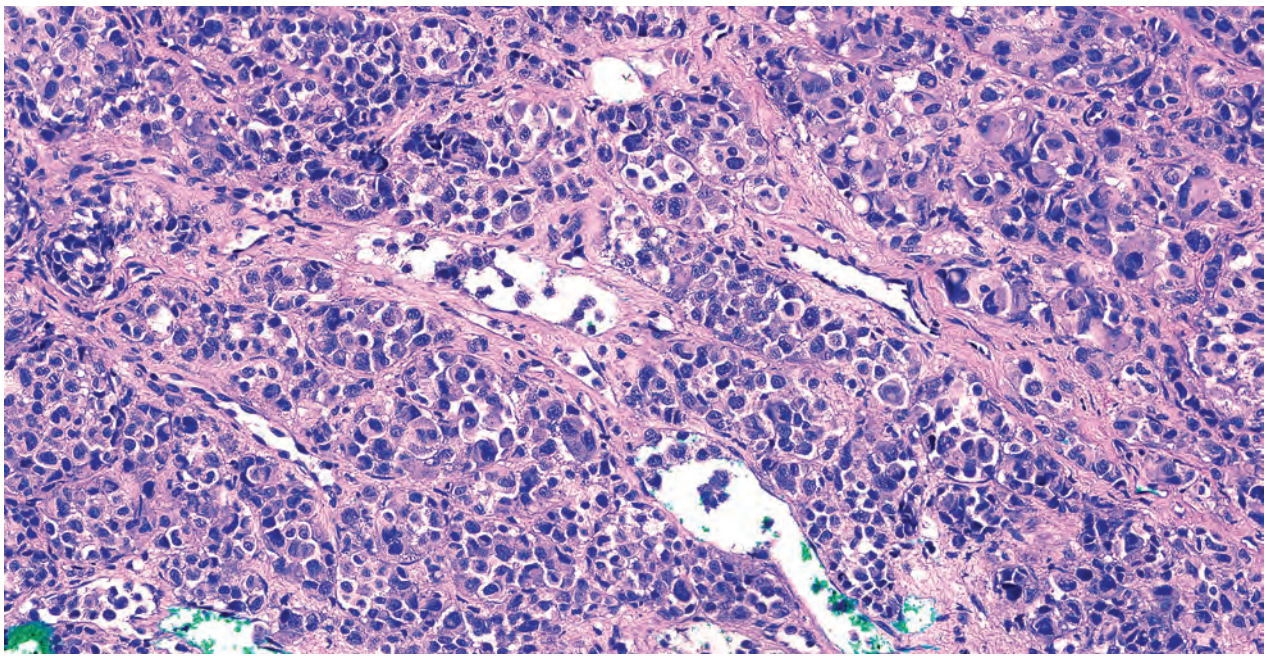


Рис. 398 Б. Наличие опухолевых клеток в просветах лимфатических сосудов в пределах опухоли

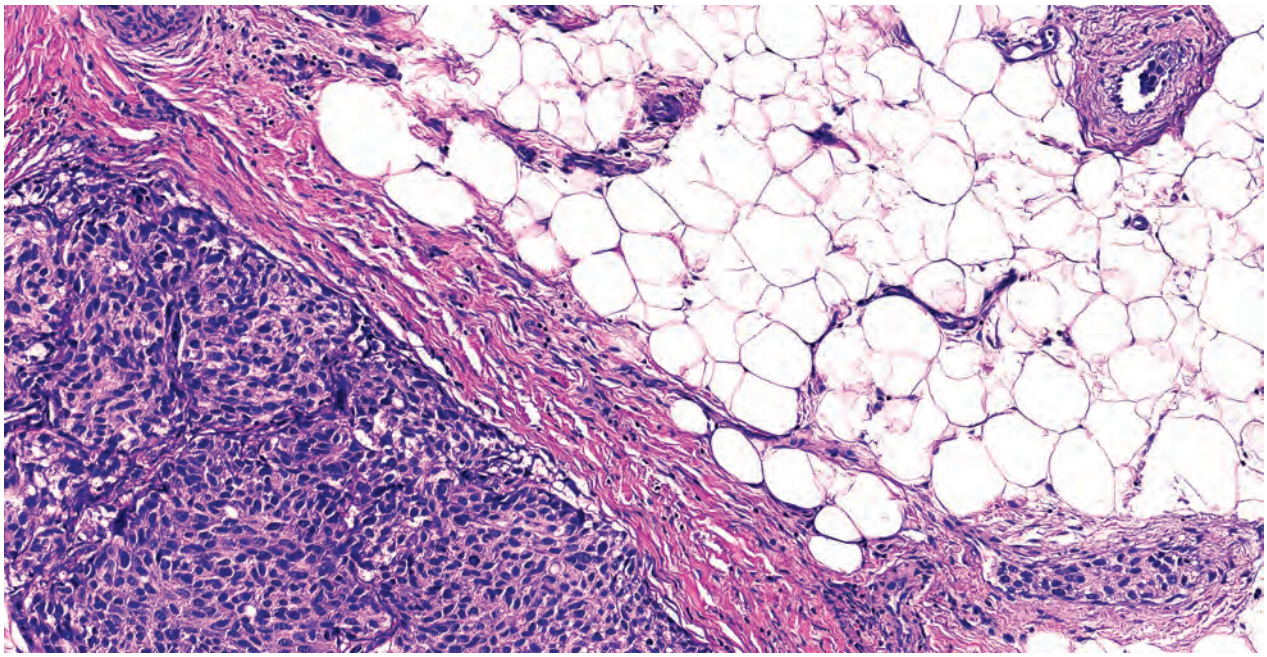


Рис. 398 В. Наличие опухолевых эмболов в крупных кровеносных сосудах подкожной клетчатки

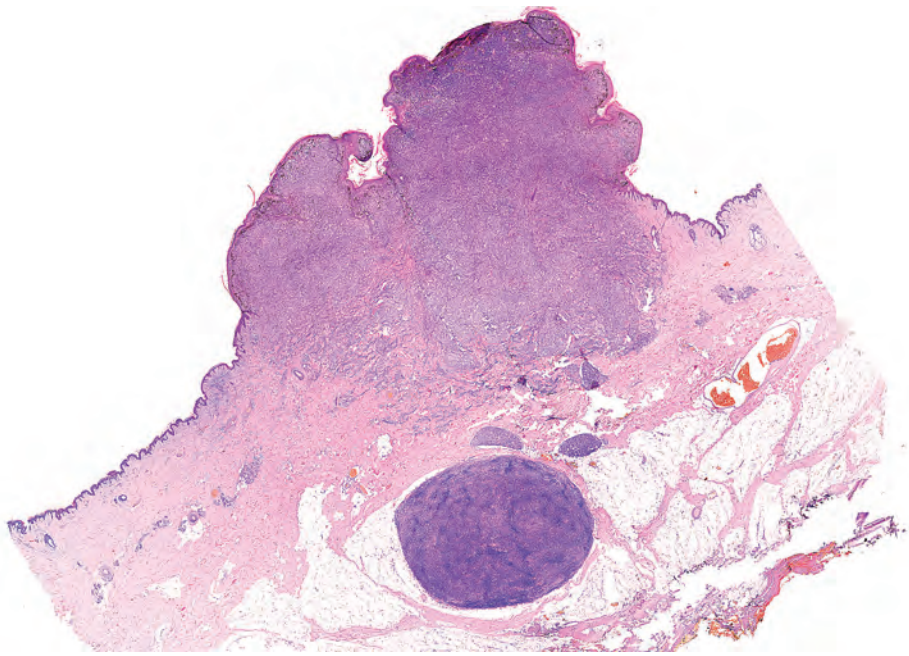


Рис. 399 А. Сателлитные метастазы меланомы папилломатозного типа без фазы горизонтального роста

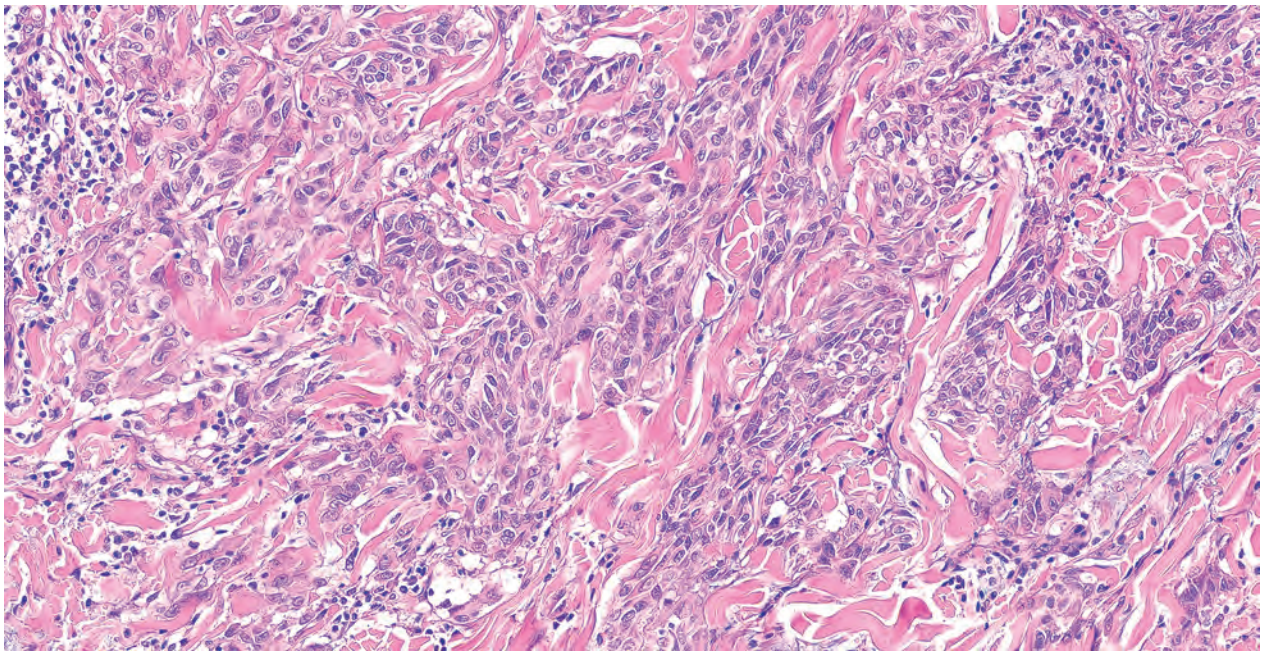


Рис. 399 Б. Данный тип меланомы более соответствует редкой плексиформной разновидности опухоли. Атипичные меланоциты эпителиоидной и полигональной формы образуют короткие пучки и тесно прилежащие гнезда, которые прорастают в глубокие отделы дермы

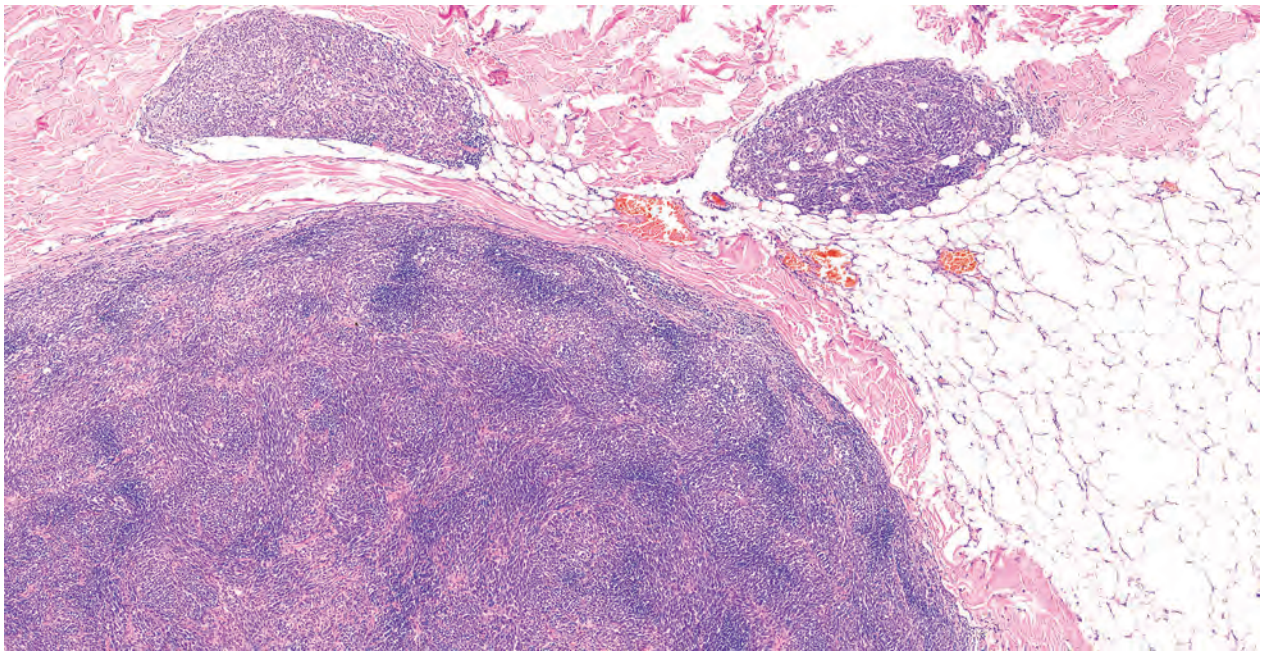


Рис. 399 В. Сателлитные метастазы в дерме и подкожной клетчатке

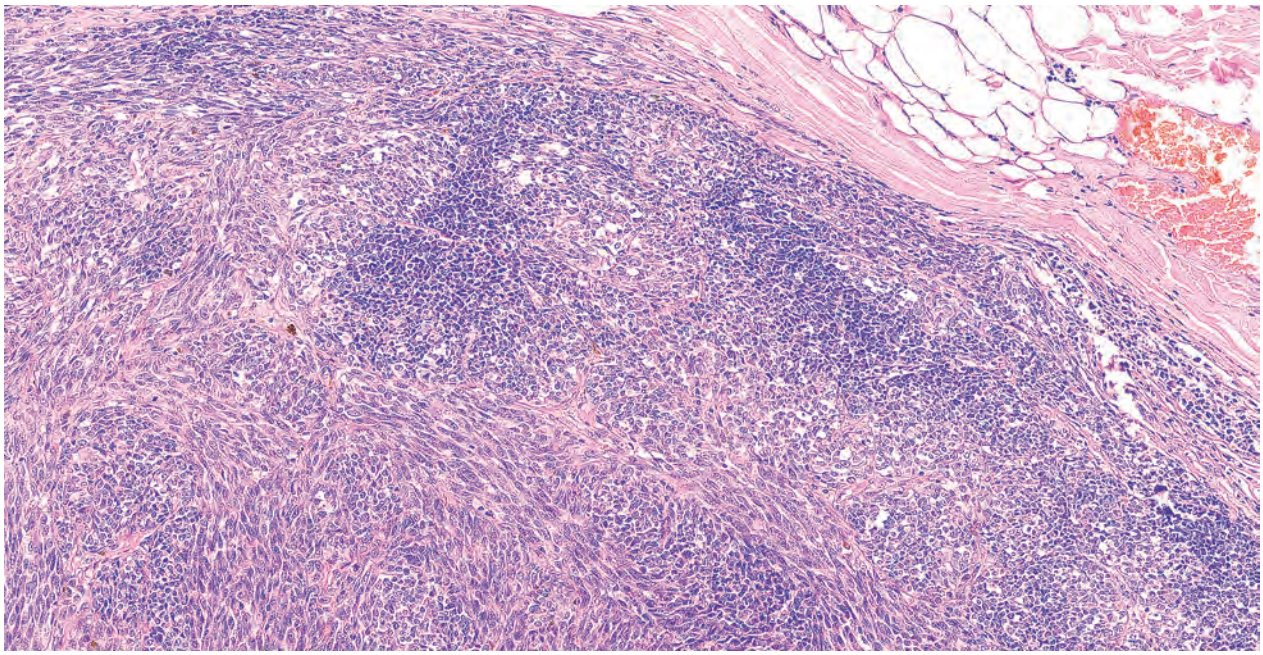


Рис. 399 Г. Метастаз четко отграничен прослойкой соединительной ткани. Опухолевые клетки сохраняют плексиформный характер роста

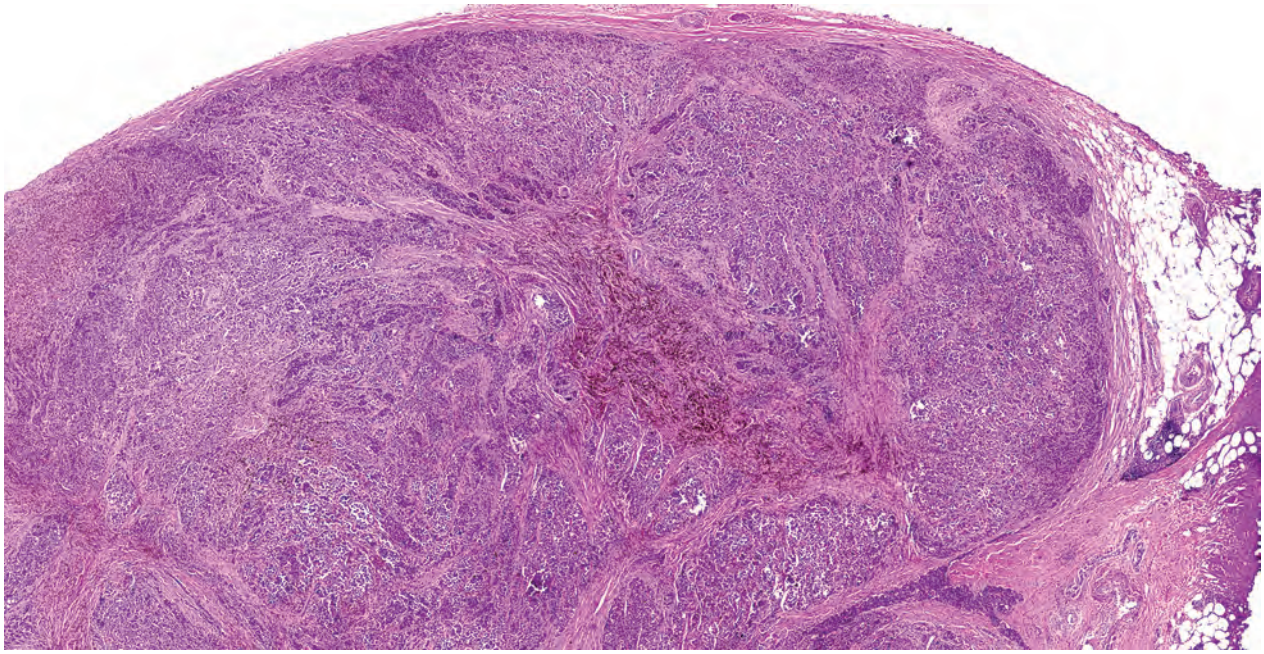


Рис. 400 А. Метастаз злокачественной меланомы в кожу и подкожную клетчатку. Опухолевый узел без покровного эпителия

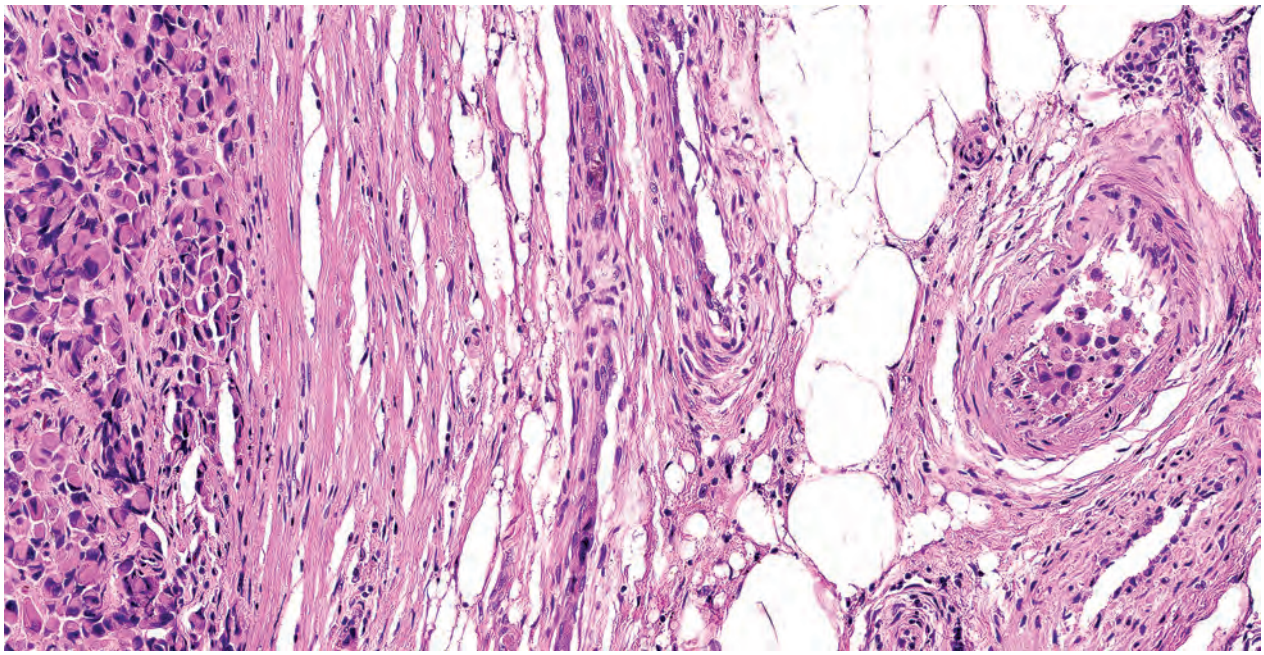


Рис. 400 Б. Метастатическая опухоль образована атипичными эпителиоидными меланоцитами с пигментированной цитоплазмой. Опухолевые эмболы выявляются в просвете кровеносного сосуда подкожной клетчатки

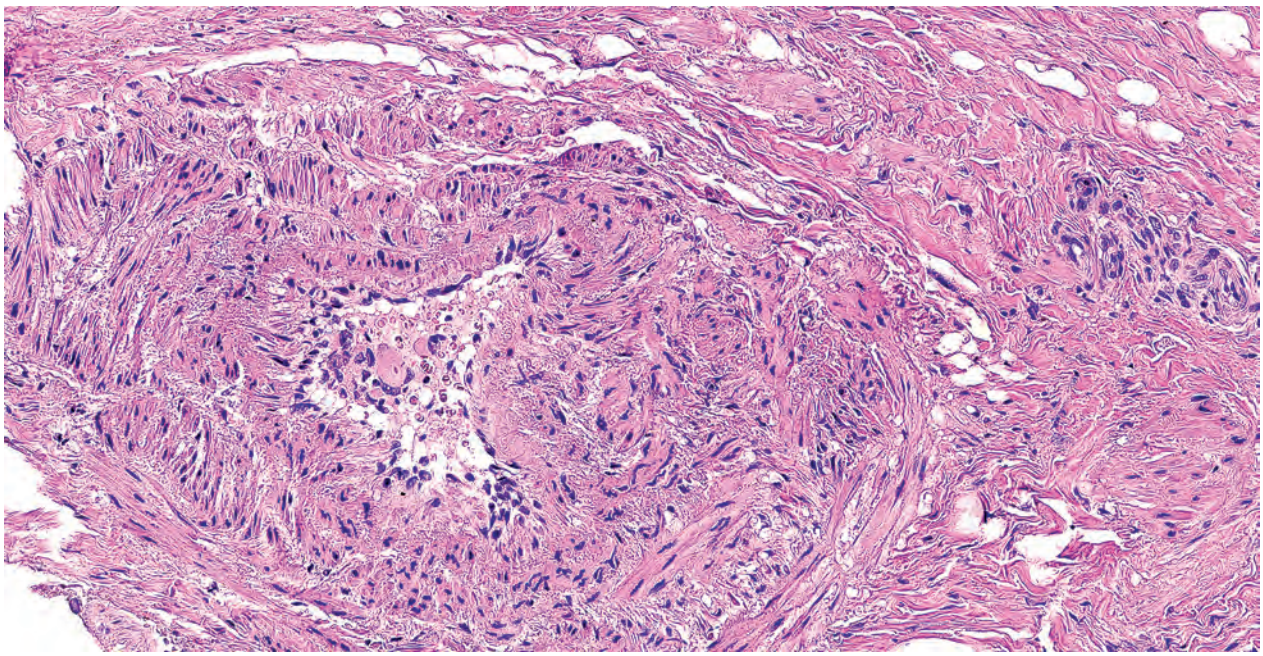


Рис. 400 В. Опухолевый эмбол в просвете крупного кровеносного сосуда в стороне от метастатической опухоли

5.5. АКРАЛЬНАЯ ЛЕНТИГИНОЗНАЯ МЕЛАНОМА

Клиника

Частота встречаемости данного типа меланомы отличается у представителей разных этнических групп. Так, у лиц европеоидной расы на долю опухоли приходится 2–8% от всех случаев меланомы, в то время как у лиц монголоидной и негроидной рас данный тип опухоли встречается существенно чаще или преобладает. К данному клинико-морфологическому типу относят также меланому слизистых оболочек.

Средний возраст пациентов с первичной опухолью – 65 лет. На момент постановки диагноза обычно имеет место значительная глубина инвазии при кажущемся поверхностном поражении. Наиболее часто образование располагается на коже подошвы, ладони или в области подногтевой зоны большого либо указательного пальца ведущей конечности. Внешние проявления акральной лентигинозной меланомы представлены пятном коричневого или черного цвета, размер которого зачастую превышает 7 мм. С течением времени окрашивание опухоли становится более пестрым, нарушается кожный рисунок, появляются экзофитный компонент и изъязвление (рис. 401–402).

Подногтевая меланома проявляется продольным окрашиванием коричневого или черного цвета (меланонихия), занимающим всю длину ногтевой пластины (рис. 403–404). Ширина пигментной полосы обычно превышает 3 мм, причем в проксимальной части ногтя она может быть выражена сильнее и придавать меланонихии треугольную конфигурацию. Появление пигментации в области околоногтевых валиков (положительный симптом Гетчинсона) или нарушение структуры ногтевой пластины обычно ассоциировано со стадией вертикального роста опухоли.

В редких случаях акральная лентигинозная меланома проявляется беспигментным образованием, в том числе эритронихией. Беспигментные акральные меланомы могут напоминать бородавки, омозолелости, хронические незаживающие язвы, вросший ноготь и онихомикоз.

Дерматоскопия

Наиболее часто отмечается формирование параллельной модели строения, при которой пигментация коричневого или черного цвета располагается в более широких структурах кожи – гребешках. Дополнительными вариантами строения акральной лентигинозной меланомы являются гомогенная модель, при которой образование представлено бесструктурными участками коричневого, черного и сине-серого цвета, или мультикомпонентная модель, не отличающаяся от привычных проявлений меланомы на других участках кожного покрова. Неблагоприятный прогностический признак – замещение рисунка выводных протоков потовых желез тканью образования.

Подногтевая меланома проявляется неоднородными по толщине и интенсивности окрашивания продольными линиями, располагающимися на разном удалении друг от друга. В пределах пигментации возможно обнаружение немногочисленных глобул темно-коричневого и черного цвета. При дерматоскопическом осмотре можно более точно отметить переход пигментации на кожу околоногтевых валиков и сопутствующее неспецифическое изменение структуры ногтевой пластины.

Рис. 401 А, Б. Акральная лентигинозная меланома в фазе вертикального роста, отмечается разрушение ногтевой пластины. Опухоль представлена мультикомпонентной моделью строения с глобулами, бесструктурными зонами и параллельным окрашиванием отдельных гребешков (публикуется с разрешения врача-дерматовенеролога Д.Г. Лучининой)

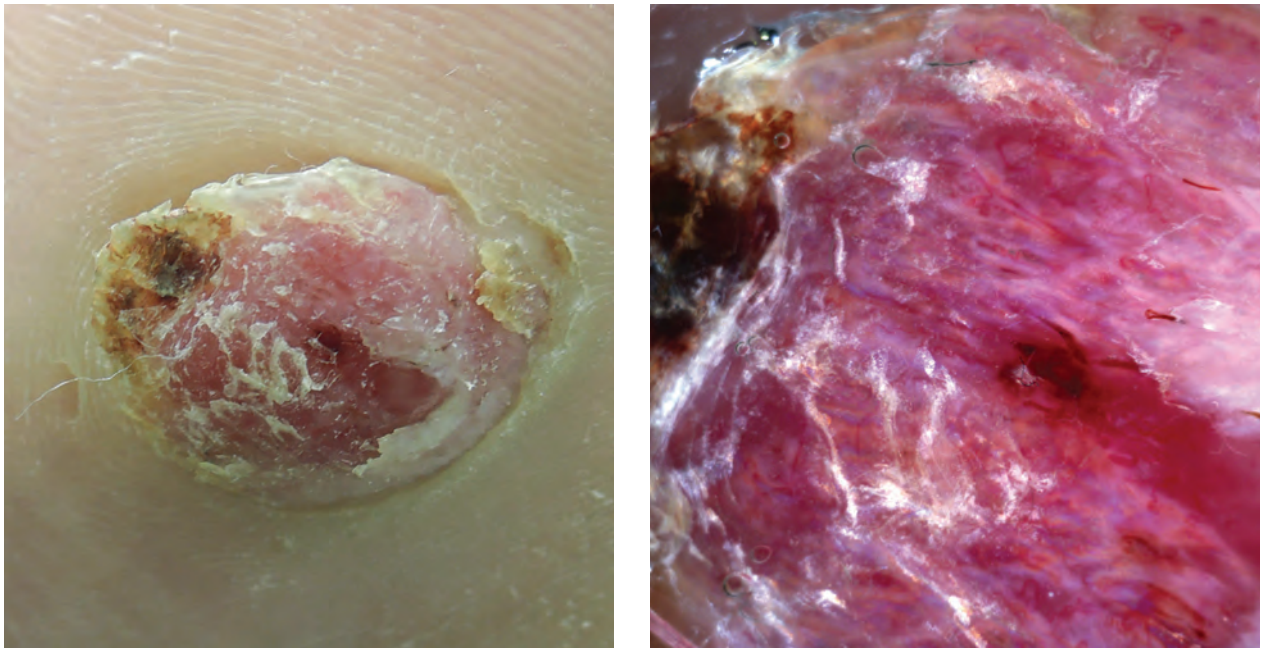


Рис. 402 А, Б. Акральная лентигинозная меланома в фазе вертикального роста, беспигментный вариант. Опухоль отличается неспецифической клинической и дерматоскопической картиной, поверхность образования изъязвлена

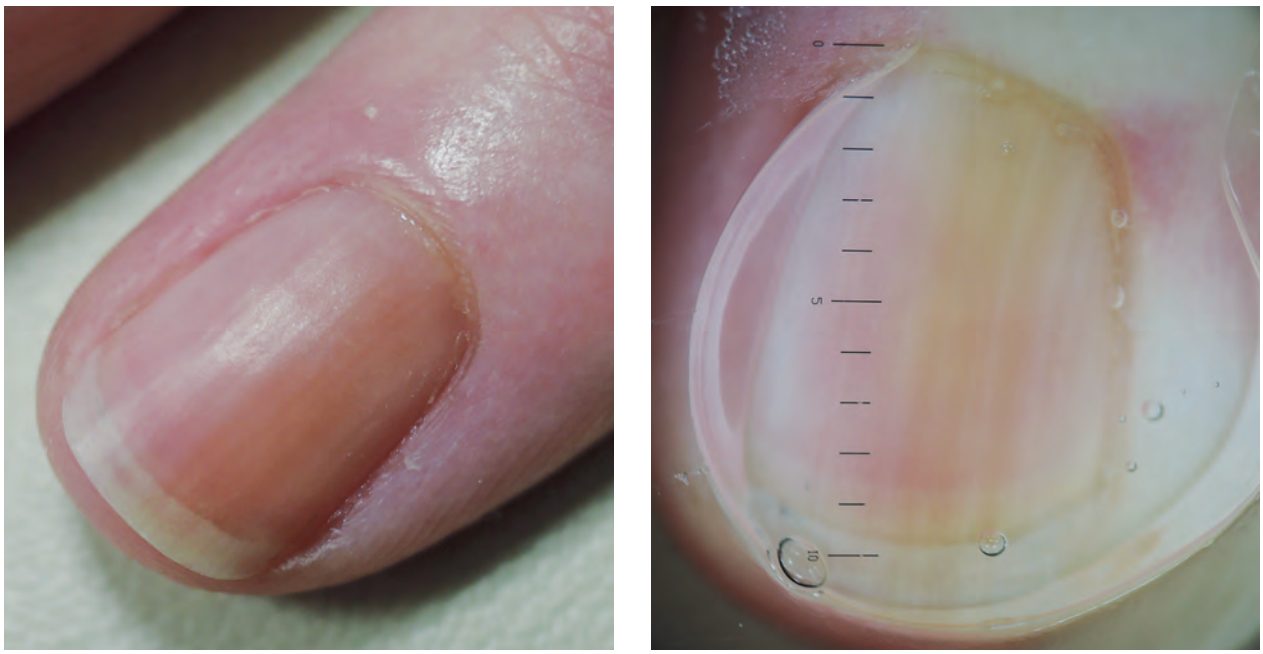


Рис. 403 А, Б. Подногтевая меланома, ранние проявления. Опухоль представлена едва заметной пигментацией светло-коричневого цвета. При дерматоскопическом осмотре отмечается неравномерность промежутков между однотипными продольными линиями

Рис. 404 А, Б. Подногтевая меланома, типичные проявления. Опухоль представлена широкой, неоднородной по окрашиванию меланонихией, отмечается положительный симптом Гетчинсона в области проксимального околоногтевого валика. При дерматоскопическом осмотре пигментация неоднородная, более выражена у латерального края ногтя (публикуется с разрешения врача-онколога М.Э. Тарба)

Гистология

Эпидермис обычно равномерно утолщен. Выявляется нечетко отграниченная лентигинозная пролиферация атипичных меланоцитов в базальном слое. Клетки не образуют зону сплошного роста в базальном слое, чаще имеют округлую форму и небольшие размеры, ядра гиперхромные, без выраженного полиморфизма, особенно на очень ранней стадии роста опухоли (рис. 405–406). Возможен вариант с пролиферацией веретеновидных или отростчатых меланоцитов с пигментированной цитоплазмой – их отростки хорошо контурируются с помощью специальных методов окрашивания. Миграции клеток в вышележащие слои эпидермиса нет или она выражена слабо, педжетоидные клетки практически не встречаются. При длительном росте меланомы может формироваться педжетоидный рост, обнаруживаются митозы и цитологическая атипия, реактивный лимфоидный инфильтрат. Инвазивный компонент без отличительных особенностей, часто состоит из клеток смешанного фенотипа. Возможны десмопластический, нейротропный и сиринготропный варианты инвазивного роста. Солнечного эластоза в строме нет. В случае подногтевой меланомы инвазия раньше начинается в гипонихии, а матрикс ногтя вовлекается позднее.

Следует отметить, что на участках кожи акральной локализации могут развиваться и другие типы меланомы, в том числе поверхностно-распространяющаяся и узловая (рис. 407).

Дополнительные исследования

В акральных меланомах отмечается очень низкий уровень мутаций, и последние не связаны с ультрафиолетовым обучением. В основном выявляются структурные перестройки и увеличение числа копий генов. Мутации генов взаимоисключающие, из известных это *BRAF* (15%), *NRAS* (15%), *c-KIT* (15–40%). Определяются амплификации генов *CCND1* (24%), *TERT, CDK4, GAB2, PAK1, RICTOR*, утрата функции генов *NF1, TP53, CDKN2A*.

Особенности иммуногистохимического профиля зависят от типа инвазивного компонента. Экспрессия маркера HMB45 может быть отрицательной или только фокально положительной в беспигментных вариантах акральной лентигинозной меланомы. Реакция с Melan A и HMB45 отрицательная в десмопластическом инвазивном компоненте. В таких случаях более информативен маркер SOX10. С помощью маркера Melan A хорошо визуализируются отростки опухолевых меланоцитов в эпидермисе.

Дифференциальный диагноз

Основной дифференциальный диагноз проводят с акральными невусами, в том числе невусом Спитц. Акральные невусы не являются редкой патологией. Как правило, это плоские образования небольших размеров с неровными контурами. Гистологически они характеризуются нарушением архитектоники, присущей обычным приобретенным невусам. Отмечается лентигинозная пролиферация меланоцитов с неравномерным формированием гнезд. При этом примерно в 30% акральных невусов встречается педжетоидный рост. В пользу невуса свидетельствуют наличие четких латеральных границ и отсутствие цитологической атипии. Основные дифференциально-диагностические параметры приведены в таблице 12.

Акральный невус Спитц встречается редко, преимущественно у женщин молодого возраста. При такой локализации невусы данного типа, как правило, пигментированные, с неровными контурами. Архитектоника акрального невуса в сочетании со «спитцоидной» цитологией обусловливает значительные трудности диагностики. Акральные невусы Спитц почти никогда не имеют классического полушаровидного силуэта, они чаще смешанные, реже пограничные и четко отграничены по краям. Привычная симметричность структур отмечается не всегда. Пограничный компонент обычно превышает по протяженности внутридермальный. В эпидермисе рост гнездный, часто со «щелями»-артефактами вокруг гнезд, но может быть представлен и лентигинозной пролиферацией меланоцитов. Гнезда могут быть крупными, неправильной формы, неравномерно расположены в пределах эпидермиса. Характерна трансэпидермальная элиминация гнезд. Ядра меланоцитов крупные, везикулярные, с небольшими центрально расположенными ядрышками и обильной цитоплазмой. В 50% случаев наблюдается слабовыраженный педжетоидный рост в центральной зоне образования. Тельца Камино выявляются примерно в 60% случаев. Цитологическая атипия, полиморфизм ядер и митозы в дерме нехарактерны. Возможны фокальные воспалительные лимфоцитарные инфильтраты, а также более выраженное воспаление по типу гало-феномена.

В недавних исследованиях было показано, что анализ экспрессии циклинзависимых киназ может оказаться полезным для классификации акральных новообразований кожи. Выраженная экспрессия p16, определяемая в 51–100% меланоцитов дермального компонента, характерна для акральных невусов, в том числе невуса Спитц. Отсутствие экспрессии

p16 или ее незначительный характер, определяемый менее чем в 25% клеток, в основном присущи меланоме. Полное отсутствие экспрессии p21 отмечается в акральных невусах, незначительная степень выраженности более характерна для акральной меланомы и выраженная для невуса Спитц.

Таблица 12

Дифференциально-диагностические критерии акрального пограничного невуса и акральной лентигинозной меланомы кожи

Диагностический критерий	Акральный пограничный невус	Акральная лентигинозная меланома
Характер роста	Преимущественно гнездный, однако в мелких невусах до 3 мм одиночные меланоциты могут преобладать, а гнезда располагаться по краю гребешков. В редких случаях гнезд может вообще не быть	Преимущественно лентигинозный
Характеристики одиночных меланоцитов	Преимущественно в зоне борозд. Без дендритов, или они короткие, равные по длине. Дендриты не образуют сеть вокруг базальных кератиноцитов	Преимущественно в зоне гребешков и вокруг выводных протоков потовых желез. Длинные дендриты неравной длины образуют сеть вокруг базальных кератиноцитов, пронизывают весь шиповатый слой
Клетки образования	Небольших размеров. Если клетки распространяются в надбазальные слои эпидермиса, то чаще в зоне борозд (лучше видно в срезах, перпендикулярных бороздам)	Крупные, вытянутой формы или округлые педжетоидные с пылевидным пигментом в цитоплазме. Если клетки распространяются в надбазальные слои, то чаще в зоне гребешков или сплошь по всему эпидермису
Характеристики гнезд	Одинакового размера и формы. Не сливаются друг с другом. Клетки в гнездах связаны между собой	Разные по размеру и форме. Сливаются друг с другом. Клетки в гнездах не связаны между собой
Края образования	Четко отграничены при гнездном строении	Нечетко отграничены
Пигмент	Располагается в виде столбиков в роговых клетках над бороздами (лучше видно в срезах, перпендикулярных бороздам)	Диффузно распределен в роговом слое

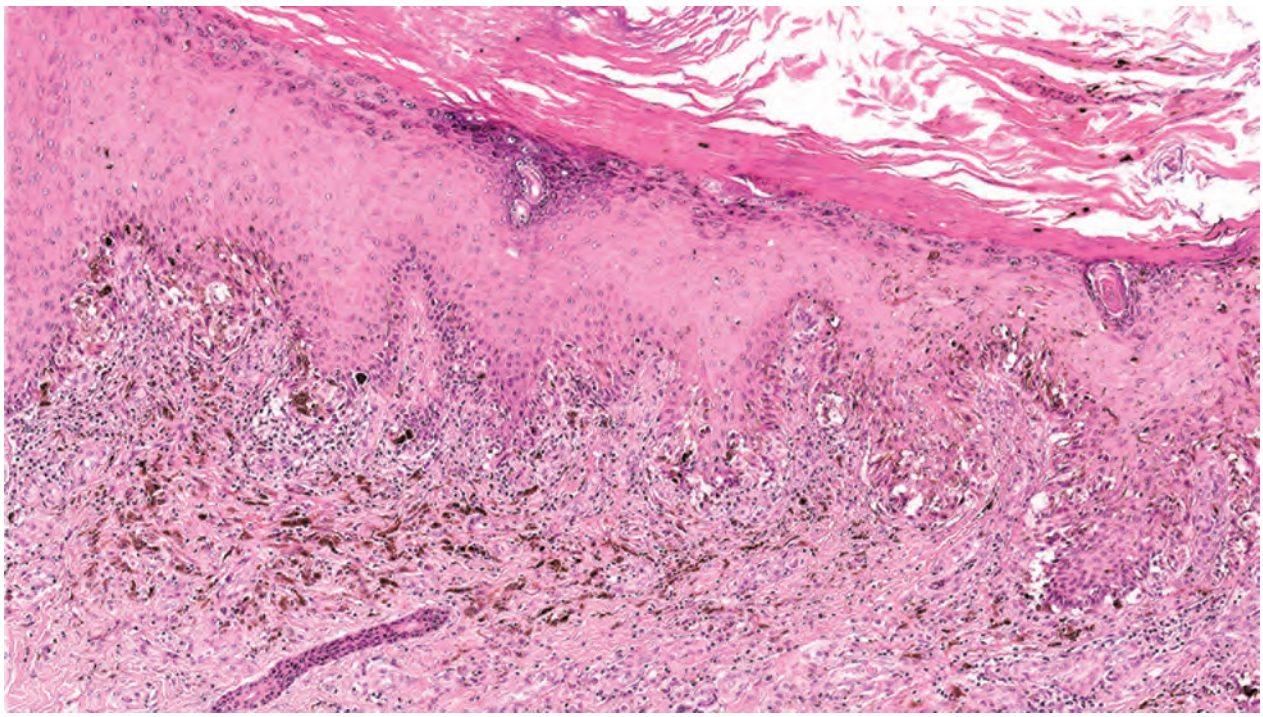


Рис. 405 А. Акральная лентигинозная меланома. Толстый роговой слой с трансэпидермальной элиминацией пигмента. Относительно равномерный акантоз эпидермиса, с лентигинозной пролиферацией умеренно атипичных меланоцитов с пигментированной цитоплазмой в базальном слое. В дерме выраженная воспалительная реакция; скопления меланофагов. Срезы кожи редко проходят строго сагиттально, что делает затруднительным (и ненужным) проведение корреляции с дерматоглифическими/дерматоскопическими гребешками и бороздами (публикуется с разрешения врача-патологоанатома Д.А. Давыдовой)

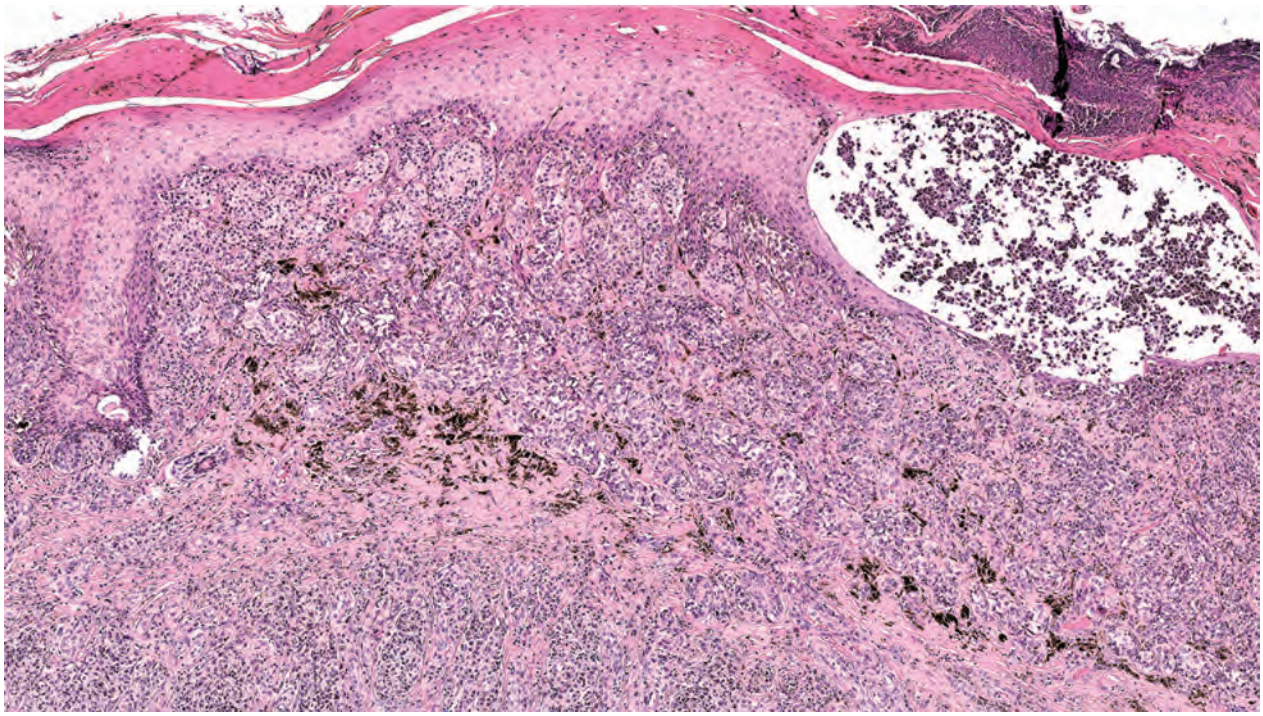


Рис. 405 Б. Акральная лентигинозная меланома в фазе вертикального роста. В неравномерно утолщенном эпидермисе едва заметна фаза горизонтального роста без педжетоидного распространения опухолевых клеток в вышележащие эпителиальные слои. Имеет место полостной элемент, вероятно травматической природы, с явлениями псевдоакантолиза, содержащий опухолевые клетки (публикуется с разрешения врача-патологоанатома Д.А. Давыдовой)

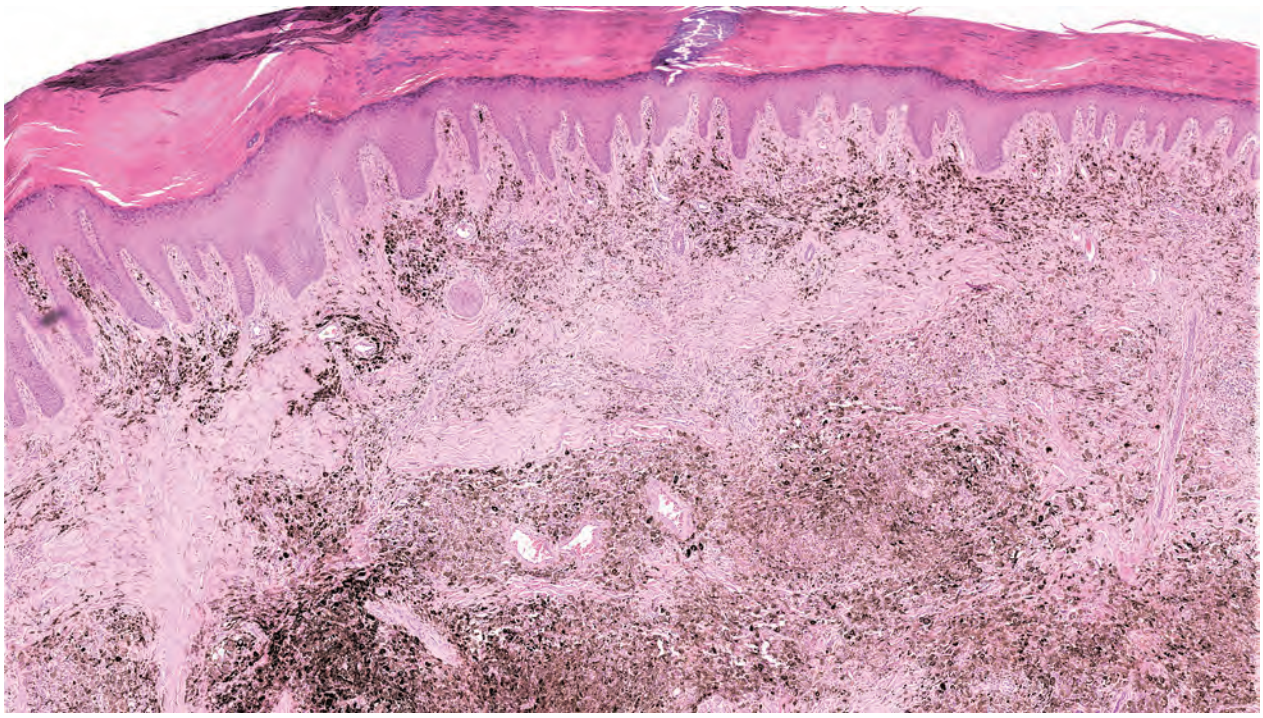


Рис. 405 В. Акральная лентигинозная меланома. Полный регресс опухоли в данном фокусе с формированием картины туморального меланоза (публикуется с разрешения врача-патологоанатома Д.А. Давыдовой)

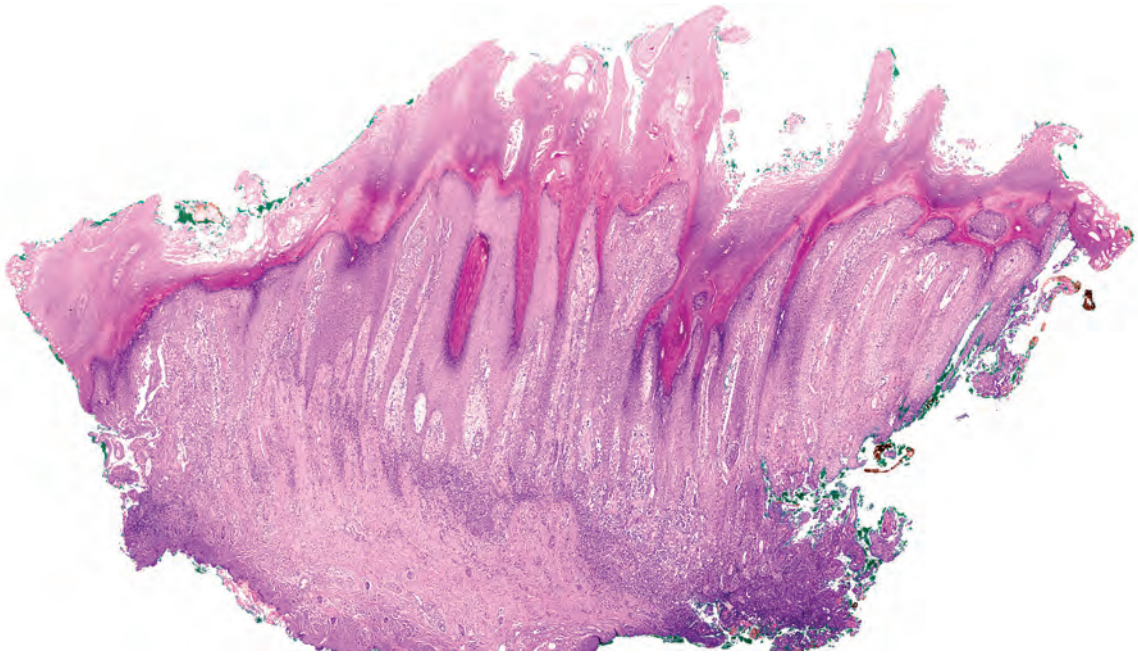


Рис. 406 А. Акральная лентигинозная меланома. Необычный для акральной локализации веррукозный силуэт

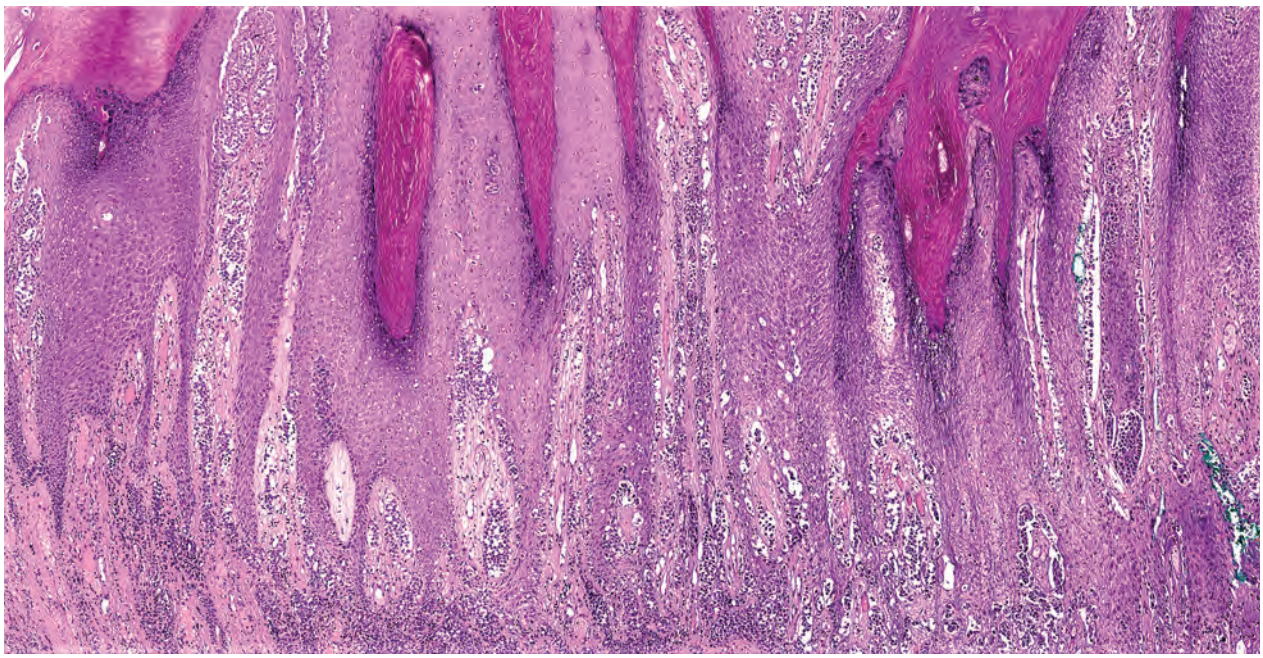


Рис. 406 Б. Значительный акантоз эпидермиса. Лентигинозная пролиферация меланоцитов плохо заметна при малом увеличении микроскопа

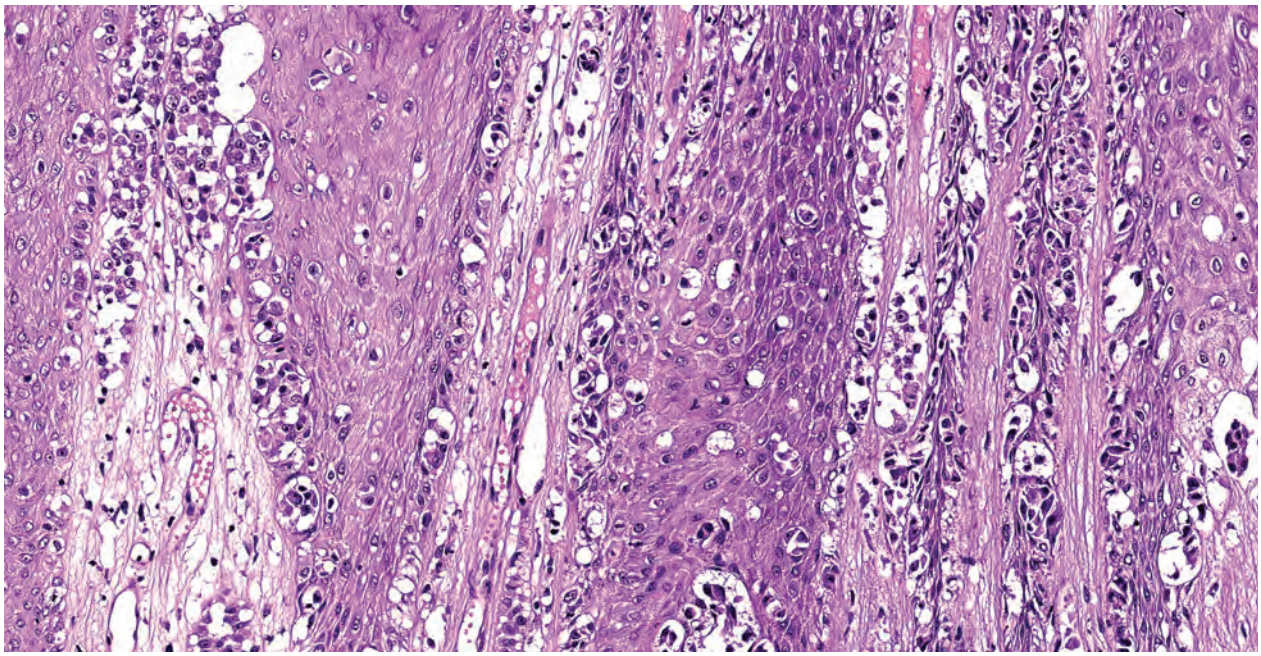


Рис. 406 В. Лентигинозная пролиферация умеренно атипичных меланоцитов с небольшими гиперхромными ядрами, с формированием сливающихся мелких гнезд в базальном слое эпидермиса

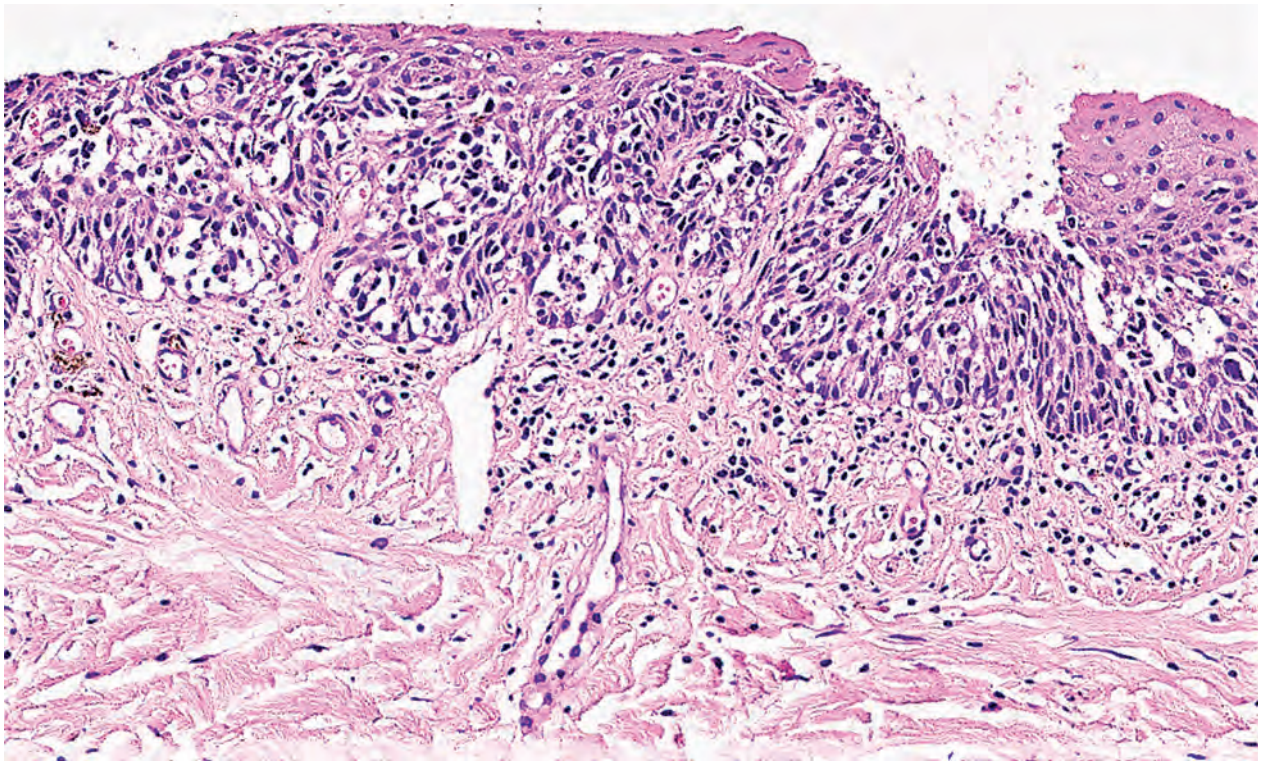


Рис. 407. Подногтевая меланома поверхностно-распространяющегося типа. Педжетоидный рост атипичных меланоцитов с мелкими гиперхромными ядрами, с практически полным замещением кератиноцитов по всей толще эпидермиса

5.6. ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА

Синоним: десмопластическая и нейротропная меланома.

Клиника

Относительно редкая (1–4%) разновидность первичной меланомы кожи, отличающаяся частым местным рецидивированием и более редким лимфогенным метастазированием. Опухоль выявляется преимущественно у людей пожилого возраста, мужчины болеют в 1,5–2 раза чаще, чем женщины. Десмопластическая меланома обычно располагается на открытых участках кожи с явлениями фотоповреждения и представлена беспигментной или гипопигментированной бляшкой либо узлом с неровными либо нечеткими границами. Характерной особенностью является плотная консистенция образования. По внешним проявлениям может напоминать рубец, дерматофиброму, базальноклеточный рак.

Дерматоскопия

Дерматоскопическая картина десмопластической меланомы характеризуется существенно меньшим полиморфизмом проявлений по сравнению с другими формами опухоли, однако хотя бы один характерный для меланомы признак в большинстве случаев определяется. Наиболее часто выявляются структуры по типу хризалид, бесструктурные области белесовато-красного цвета, атипичные сосуды, участки рубцовоподобной депигментации и структуры регресса. Реже обнаруживаются рисунок атипичной пигментной сети, атипичные точки и глобулы, полигональные структуры и некоторые другие признаки, определяемые в очагах лентиго-меланомы.

Гистология

Опухоль образована исключительно веретеновидными клетками и гистологически может напоминать мезенхимальные новообразования кожи. В большинстве случаев на момент постановки диагноза десмопластическая меланома имеет значительную толщину по Бреслоу (2,0–6,5 мм), располагается глубоко в коже (IV или V уровень инвазии по Кларку). Выделяют истинную (pure type) десмопластическую меланому, проявляющуюся исключительно внутридермальным ростом опухоли, и смешанный вариант, при котором в эпидермисе отмечается рост лентиго-меланомы. Принято считать, что в истинных десмопластических меланомах десмоплазия занимает бóльшую часть стромы (более 90%), а в смешанных типах степень выраженности признака сильно варьирует и занимает от 10 до 90% стромы.

В классическом варианте фаза горизонтального роста отсутствует, эпидермис обычно уплощен. В дерме выявляются тяжи или пучки вытянутых клеток, напоминающих фибробласты, разделенные прослойками соединительной ткани (рис. 408–409). Строма опухоли может быть в значительной степени фибромиксоидной. Пигмент в цитоплазме клеток обычно не определяется, полиморфизм ядер слабо выражен, митозов мало. Могут быть зоны, практически неотличимые от шванномы. Характерны очаговые скопления лимфоцитов и плазматических клеток в толще опухоли и по периферии от нее, что многие авторы рассматривают как дифференциально-диагностический признак. Нередко опухоль на момент диагностики прорастает в глубокие слои дермы, в подкожную клетчатку или фасцию. В смешанном варианте выявляются фаза горизонтального роста, обычно слабо выраженная, и перифокальный солнечный эластоз в дерме (рис. 410 А–Г).

Характерный признак десмопластической меланомы – нейротропизм, наблюдаемый в 16,7–77,8% случаев. Следует учитывать, что периневральная инвазия может проявляться на некотором расстоянии от основной опухоли (латеральнее или ниже), что делает затруднительной оценку краев резекции. Нейротропизм особенно характерен при локализации опухоли в области головы и шеи.

Предрасположенность к локальным рецидивам и нейротропизм учитываются при выборе объема хирургического вмешательства и обусловливают больший отступ при реэксцизии рубца и окружающих здоровых тканей. Вероятность поражения регионарных лимфатических узлов повышается у людей более молодого возраста и при толщине опухоли больше 4 мм. Смешанный вариант десмопластической меланомы протекает агрессивнее и характеризуется более неблагоприятным прогнозом, который не отличается от такового при других типах меланомы в фазе вертикального роста. Рекомендуется учитывать гистологический тип опухоли при решении вопроса о проведении биопсии сторожевого лимфатического узла. По данным E. George et al. (2009), только у 1,4% пациентов с истинной десмопластической меланомой обнаруживалось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов ко времени первичного хирурги-

ческого вмешательства, тогда как у пациентов со смешанным типом опухоли метастазы выявлялись в 18,5% случаев.

Дополнительные исследования

Самыми чувствительными иммуногистохимическими маркерами для данного типа меланомы считаются S100 и SOX10. Экспрессия маркеров Melan A/MART-I и HMB45 вариабельна, нередко отрицательная. Бывает, что часть клеток окрашивается маркером CD68. Описаны случаи с фокальной аберрантной экспрессией CD34, EMA, NGFR, CD10, SMA, цитокератинов. Чувствительность наиболее часто используемых ИГХ маркеров в десмопластических меланомах приведена в таблице 13. Оптимальной для диагностики десмопластической меланомы считается следующая панель ИГХ маркеров: S-100p, WT1, SOX10, p75 и nestin.

В большинстве случаев мутации генов *BRAFV600E* и *c-KIT* в опухолях не выявляются. Чаще всего (55% случаев) обнаруживаются мутации гена *NF1,* а также *CDKN2A* (47%) и *TP53* (48%).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с десмопластическим невусом Спитц, склерозирующимся клеточным голубым невусом, доброкачественными опухолями неврального происхождения.

Считается, что десмопластический невус Спитц должен быть более симметричным, с меньшей цитологической атипией, без митозов и лимфоидных инфильтратов. Кроме того, он обычно положительно окрашивается маркером Melan A, вариабельно – HMB45.

Склерозирующийся клеточный голубой невус, преимущественно встречающийся в области волосистой части головы, диффузно окрашивается маркером HMB45, в нем отсутствует митотическая активность.

В поверхностных биоптатах десмопластическая меланома может напоминать рубец. Дифференциальная диагностика может быть затруднительна, так как в свежих рубцах встречаются веретеновидные клетки другого гистогенеза которые положительно окрашиваются маркерами S100 и SOX10, а также воспалительные инфильтраты и митозы.

В спектр дифференциальной диагностики также входят дерматофиброма, атипичная фиброксантома, саркоматоидная карцинома и лейомиосаркома, которые имеют соответствующий иммуногистохимический профиль.

Таблица 13

Чувствительность наиболее часто применяемых ИГХ маркеров в диагностике десмопластической/веретеноклеточной меланомы

Маркер	Чувствительность, %
S100	98,7
SOX10	80–100
HMB45	8,8–17,6
Melan A/MART-I	18,8–21,6
Тирозиназа	26,4
MITF	15,5

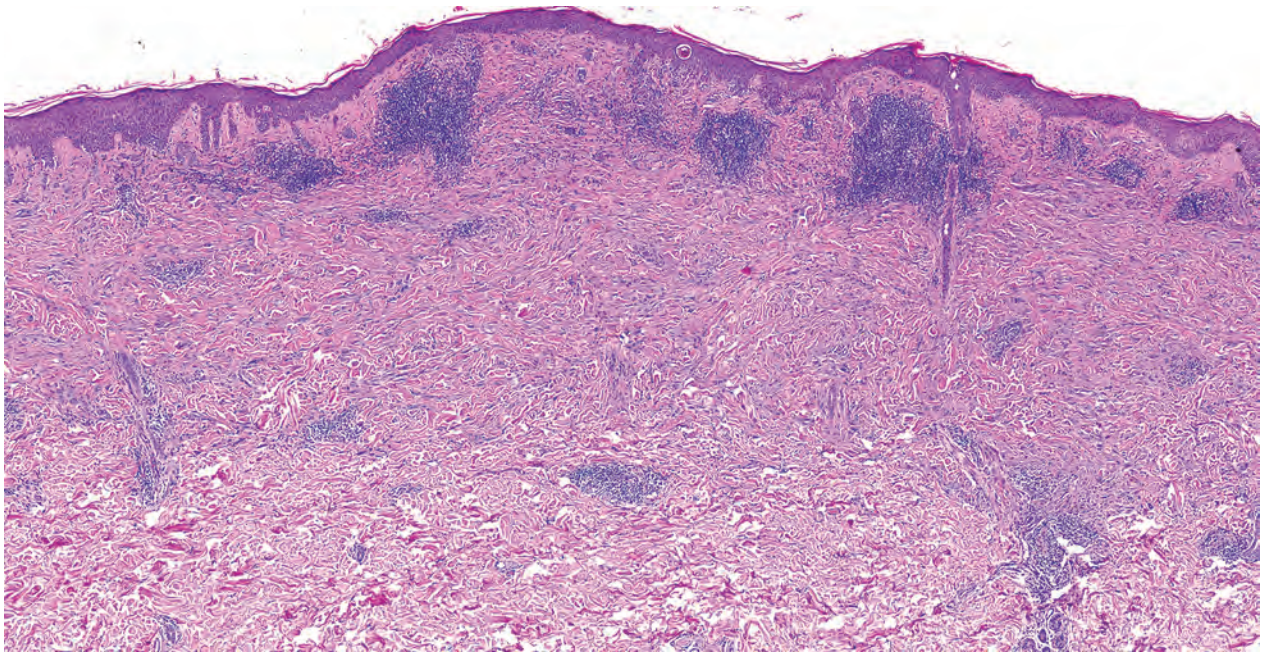


Рис. 408 А. Десмопластическая меланома «чистого типа». Фиброзные изменения без четких границ в дерме, наряду с неравномерно утолщенным эпидермисом, при малом увеличении напоминают дерматофиброму. Обращают на себя внимание выраженные очаговые воспалительные инфильтраты в пределах образования

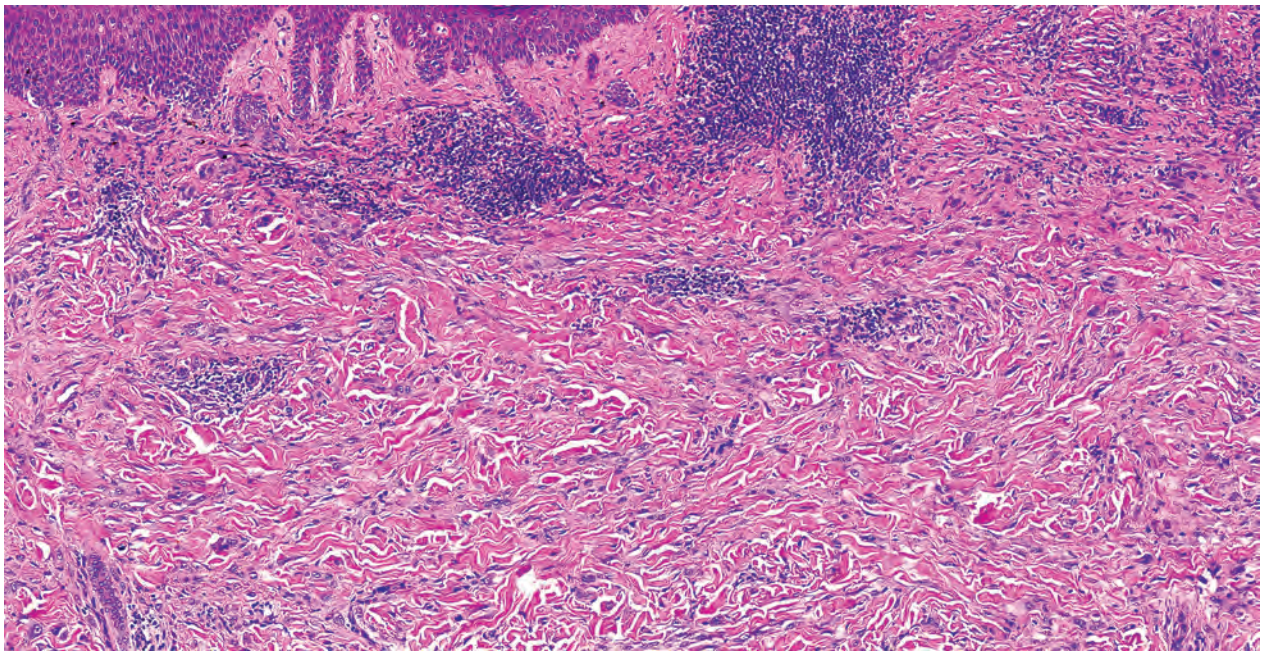


Рис. 408 Б. Опухолевые клетки глубоко прорастают в сетчатый слой дермы в виде тяжей и пучков

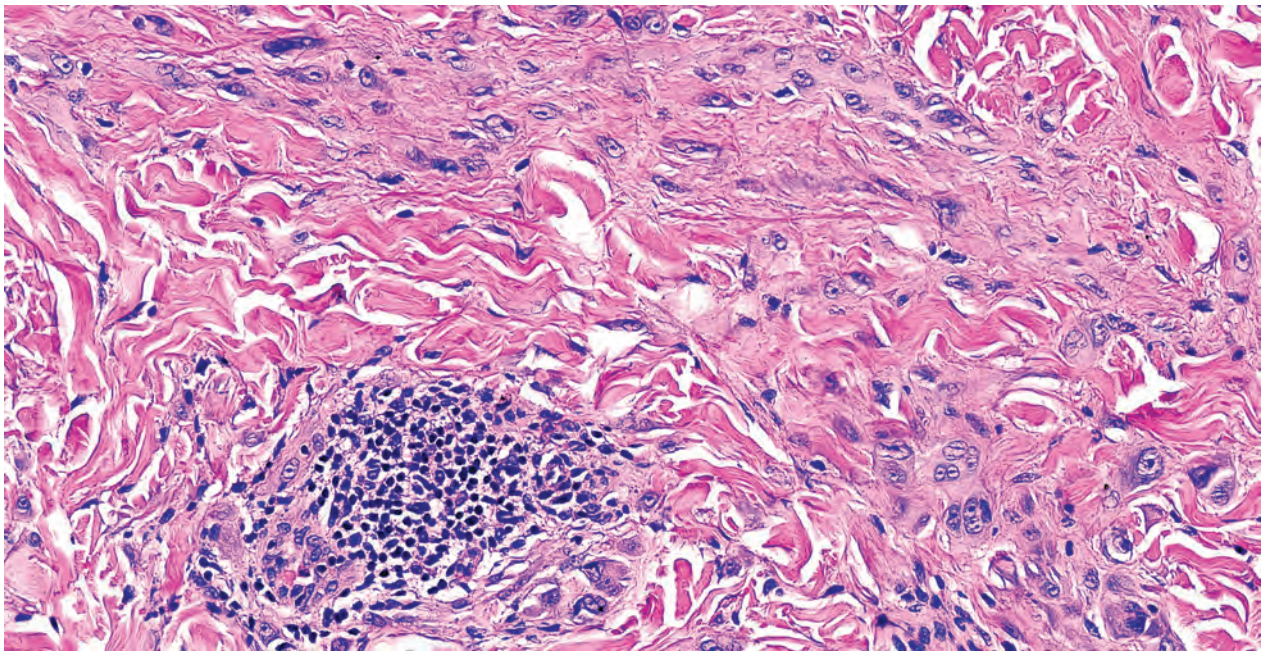


Рис. 408 В. Выявляются фокусы с более заметным полиморфизмом и анизохромией ядер. Для подтверждения гистогенеза опухоли необходимо иммуногистохимическое исследование

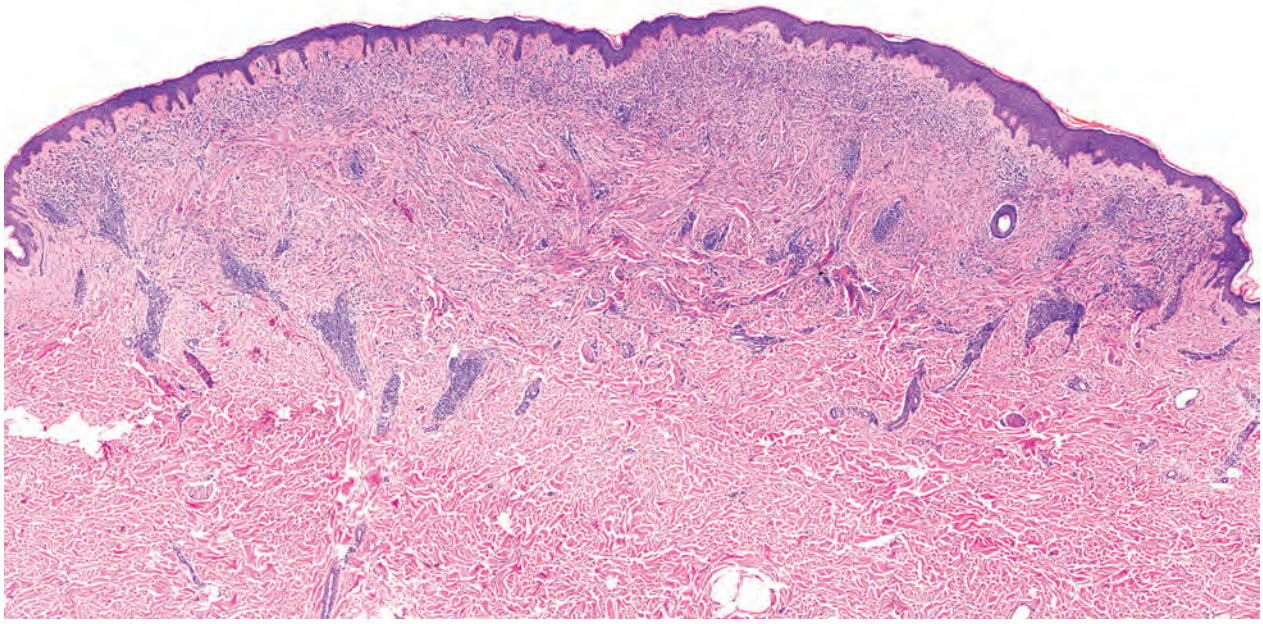


Рис. 409 А. Десмопластическая меланома. При малом увеличении хорошо заметны фиброзные изменения и очаговые воспалительные инфильтраты в дерме

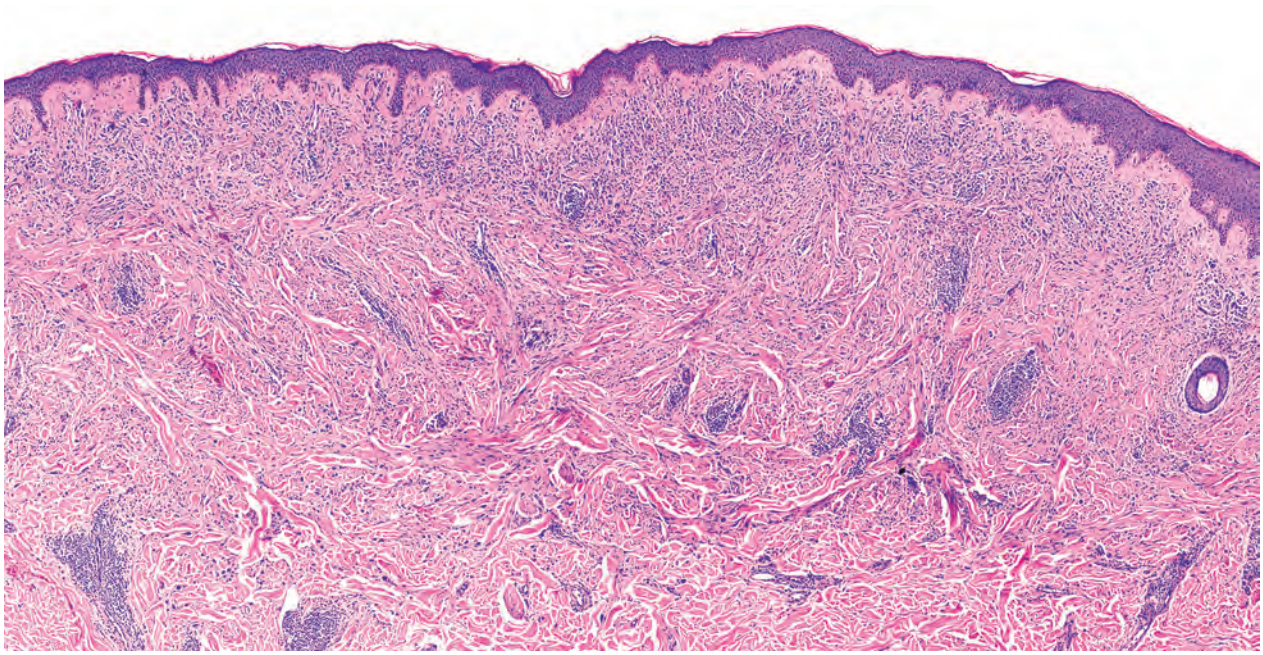


Рис. 409 Б. Неравномерная гиперплазия эпидермальных выростов с фокальной гиперпигментацией базального слоя усиливает сходство архитектоники опухоли с дерматофибромой

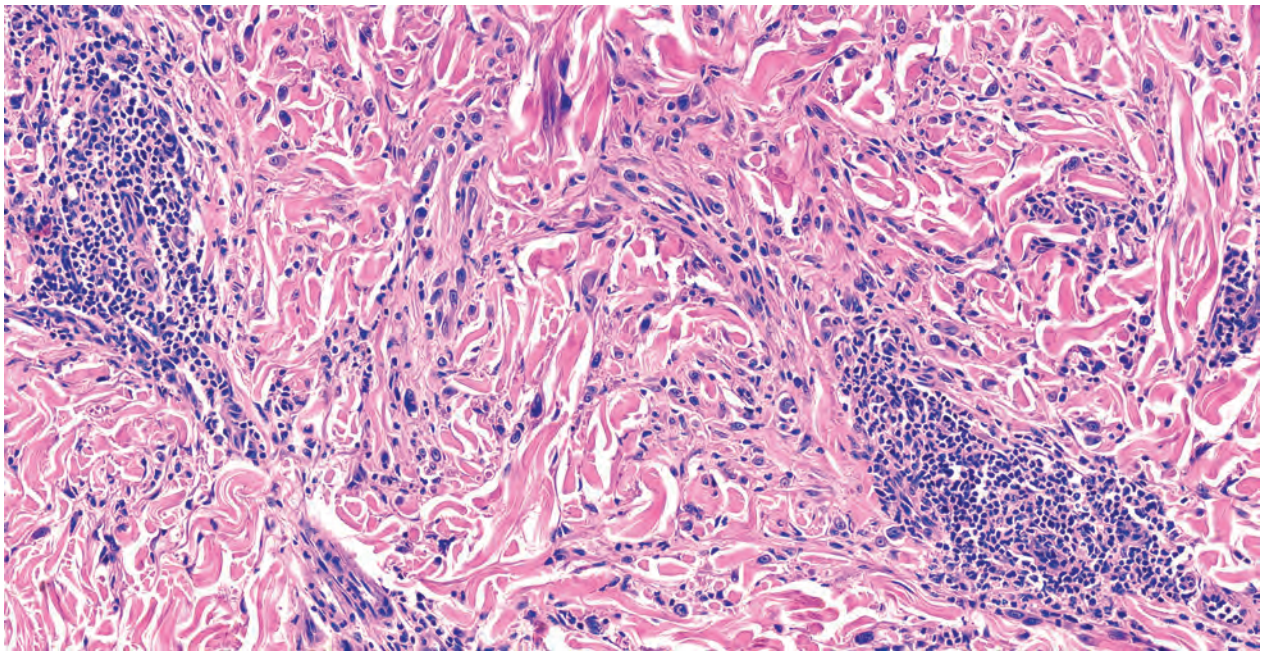


Рис. 409 В. Тяжи и пучки веретеновидных опухолевых клеток с гиперхромными ядрами, разделенные прослойками соединительной ткани. Очаговые воспалительные инфильтраты

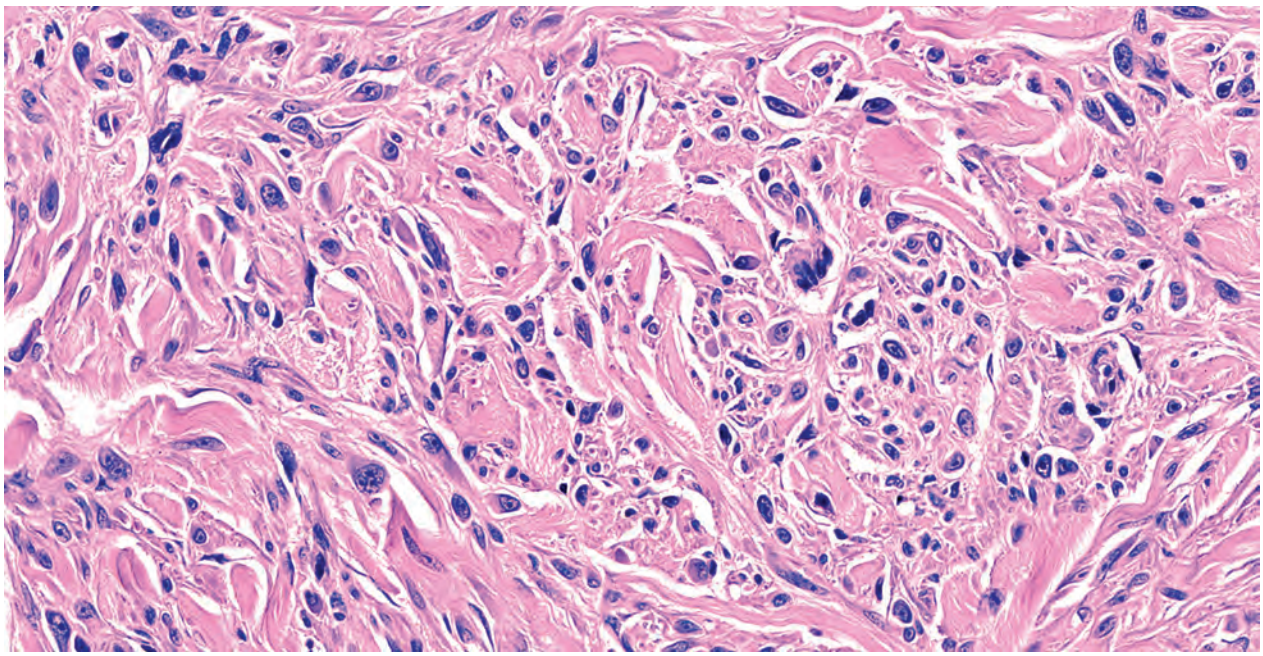


Рис. 409 Г. Полиморфизм и анизохромия ядер опухолевых клеток

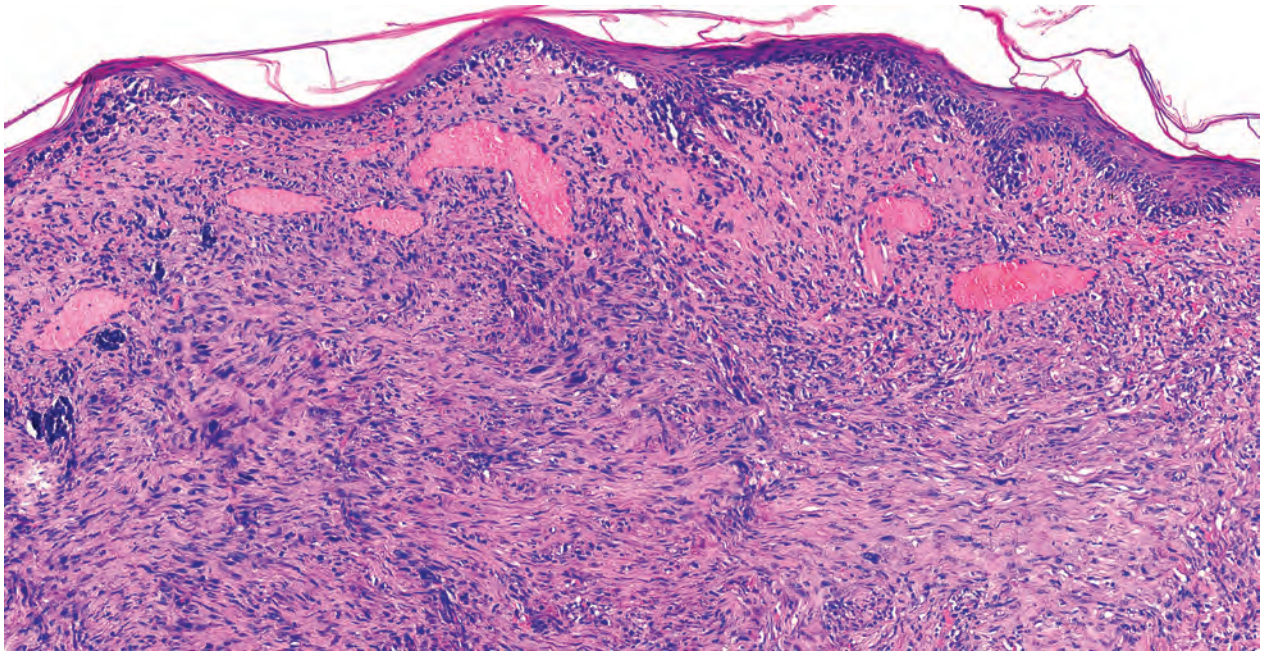


Рис. 410 А. Десмопластическая меланома смешанного типа. Эпидермис неравномерной толщины, с лентигинозной пролиферацией атипичных меланоцитов с гиперхромными ядрами. В дерме сплошной рост веретеновидных клеток в виде тесно переплетающихся толстых пучков. Встречаются редкие гнезда из мелких клеток с округлыми гиперхромными ядрами

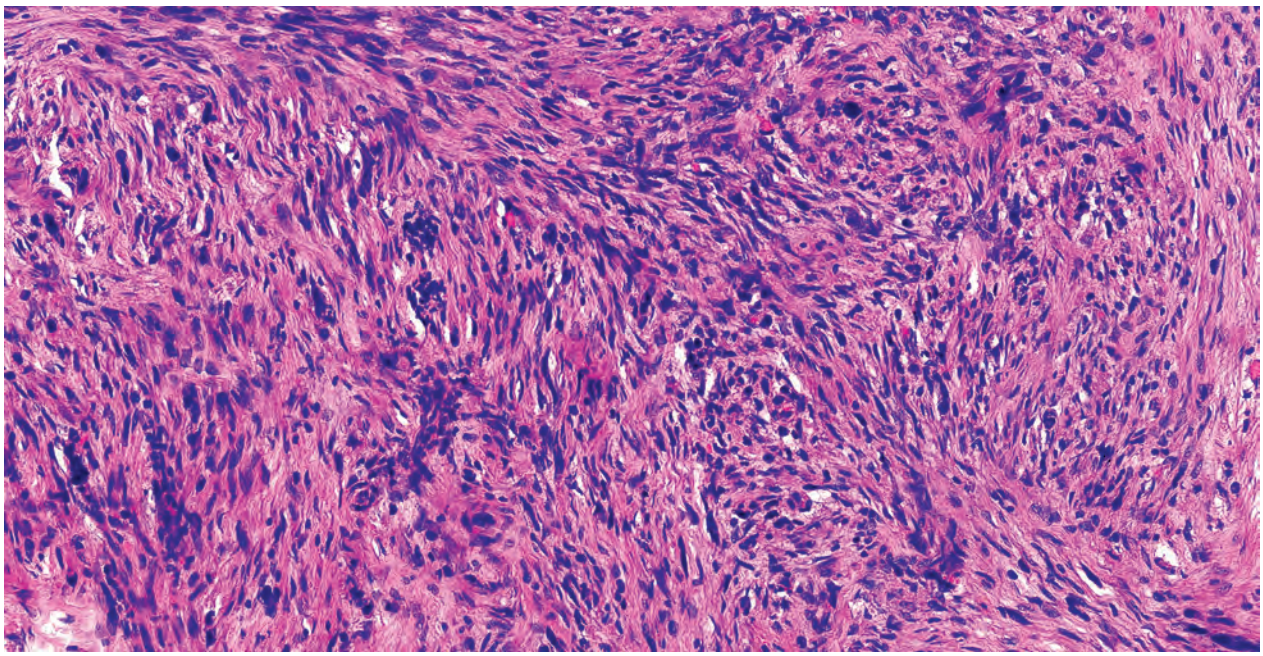


Рис. 410 Б. Более клеточный участок опухоли напоминает саркому

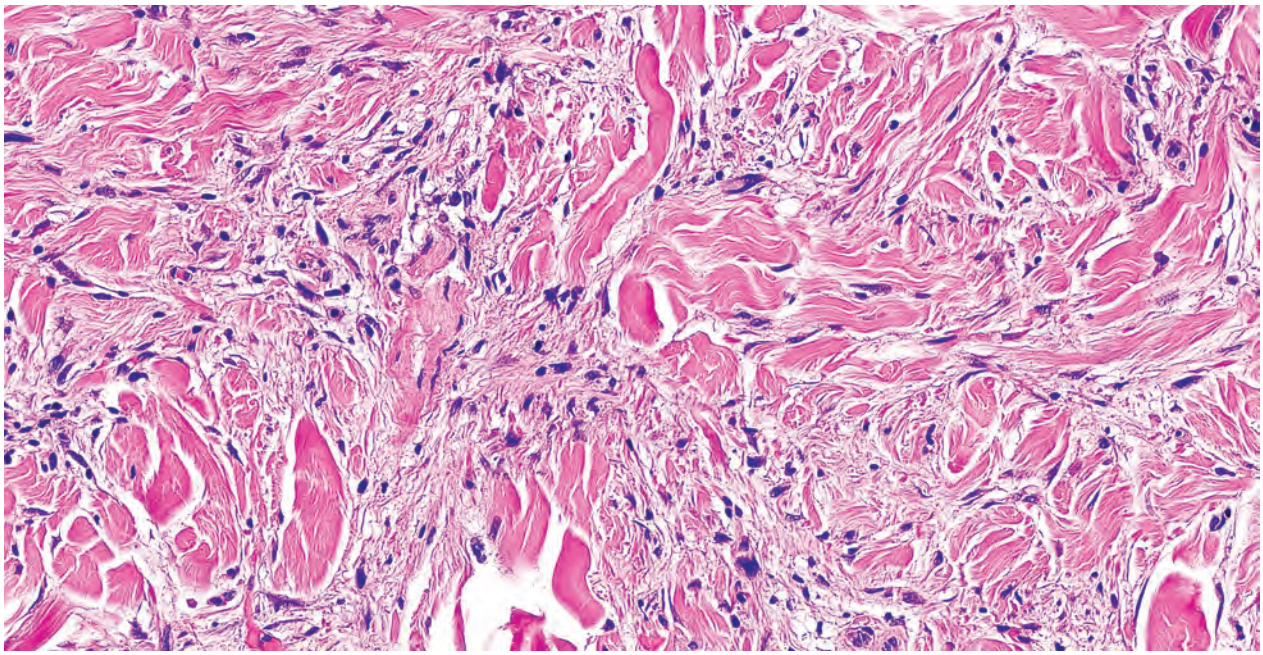


Рис. 410 В. Тонкие пучки и тяжи веретеновидных опухолевых клеток в десмопластической строме. Отдельные клетки выделяются гиперхромазией ядер

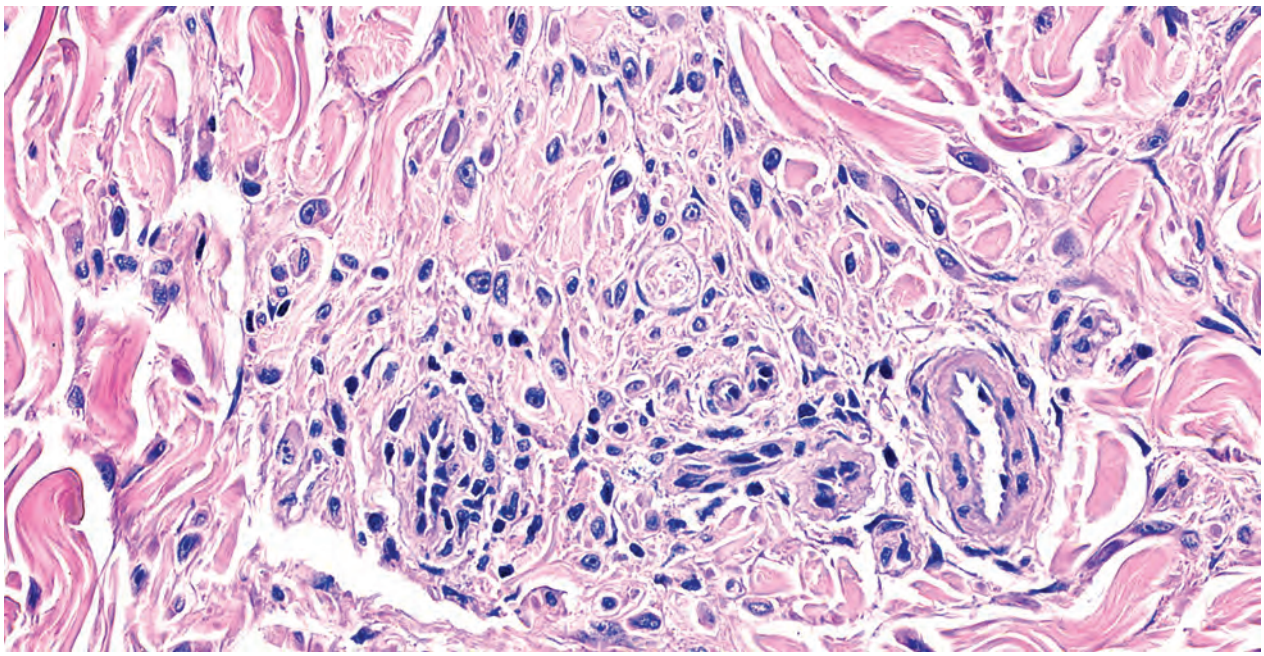


Рис. 410 Г. Характерный нейтротропизм опухолевых клеток

5.7. НЕВОИДНАЯ МЕЛАНОМА

Синонимы: папилломатозная меланома, полиповидная меланома, мелкоклеточная меланома, меланома с парадоксальным созреванием, меланома с минимальными признаками злокачественности.

Клиника

Редкая разновидность меланомы, напоминающая по гистологическому строению и цитологическим характеристикам обычный внутридермальный или смешанный меланоцитарный невус. Клинически представлена уплощенной бляшкой либо узловым образованием с гладкой или папилломатозной поверхностью и ровными границами. Чаще опухоль окрашена в коричневый или черный цвет, может встречаться беспигментный вариант. Типичной локализацией считается кожа спины и конечностей. Встречается у взрослых людей, по данным литературы, средний возраст пациентов варьирует от 40 до 62 лет.

Дерматоскопия

Выделяют несколько возможных вариантов дерматоскопической картины невоидной меланомы. Первый имитирует картину папилломатозного внутридермального невуса, может иметь равномерный или неоднородный характер окрашивания и представлен атипичными сосудами, атипичными точками и глобулами, милиумподобными кистами. Возможна беспигментная модель строения невоидной меланомы, при которой основным признаком является полиморфный сосудистый рисунок. Более редко отмечается привычный полиморфизм дерматоскопической картины, проявляющийся выраженной структурной и цветовой асимметрией, или иной вариант строения.

Гистология

Гистологическая диагностика крайне затруднена. По данным литературы, большинство невоидных меланом диагностируется ретроспективно. Условно выделяют три основных гистологических типа невоидной меланомы – гнездный, папилломатозный и нодулярный.

При малом увеличении обычно обнаруживают солидный рост мелких невусоподобных клеток в дерме (рис. 411–413). Эпидермис часто интактен, иногда от эпидермиса ответвляются в толщу опухоли тонкие длинные эпителиальные тяжи, которые анастомозируют друг с другом. Возможно наличие компонента *in situ* без выраженного педжетоидного роста.

При большом увеличении в пользу меланомы говорят митозы в дерме, сплошной характер роста (повышенная клеточность и скученность меланоцитов), мономорфный вид меланоцитов со слабо выраженной, но несомненной цитологической атипией (увеличение размера ядер, повышенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, неравномерная толщина ядерных мембран, грубый хроматин, часто выраженные или множественные ядрышки). В ряде случаев отсутствие четкого созревания клеток и неравномерный инфильтративный рост по нижнему краю образования дополняют картину.

При наличии «парадоксального» созревания размеры ядер уменьшаются снаружи вглубь, однако размеры гнезд в глубине, наоборот, увеличиваются.

Дополнительные исследования

Генетический профиль невоидной меланомы мало изучен в связи с редкой встречаемостью данного типа опухоли. В небольшом числе изученных образцов чаще выявлялись активирующие мутации генов *NRAS* (58%) и *BRAF* (17%). Выявление хромосомных нарушений с изменением числа копий генов методами FISH или CGH свидетельствует в пользу меланомы даже при низком показателе митотической активности.

При иммуногистохимическом исследовании наибольшую диагностическую значимость приобретает положительная окраска с маркером HMB45, особенно в глубоких отделах опухоли, в сочетании с высоким процентом Ki-67-положительных клеток.

Дифференциальный диагноз

Папилломатозную разновидность невоидной меланомы дифференцируют с невусом Унны. Признаки цитологической атипии и повышенная пролиферативная активность являются основными дифференциально-диагностическими критериями. Разновидность невоидной меланомы с плоским силуэтом дифференцируют со смешанным диспластическим невусом. Тесные скопления клеток с мелкими атипичными ядрами округлой формы, прорастающие в сетчатый слой дермы, отличаются от поверхностного гнездного дермального компонента диспластических невусов, но эти различия не всегда хорошо заметны.

Отчасти напоминать невоидную меланому могут изменения в невусах во время беременности –

в некоторых из них увеличиваются число митозов и пролиферативный индекс (Ki-67). Могут формироваться так называемые поверхностные микроузлы беременности (superficial micronodules of pregnancy). В таких случаях дифференциальный диагноз с невоидной меланомой может быть затруднен. Некоторые авторы указывают на целесообразность проведения иммуногистохимического исследования с маркером p16: его экспрессия в невусах, в отличие от меланомы, превышает 5%.

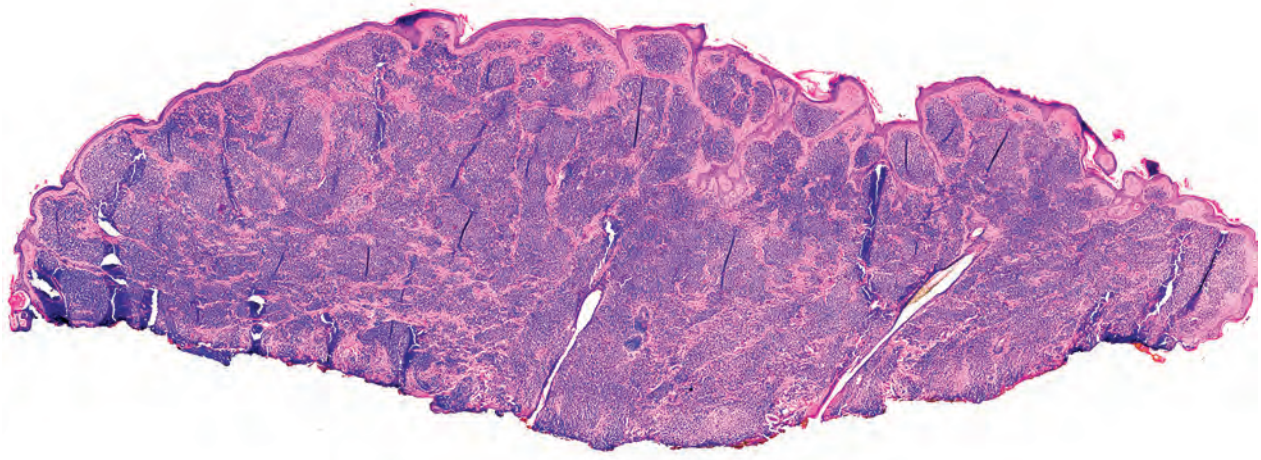


Рис. 411 А. Невоидная меланома. Эпидермис интактен, всю толщу дермы (срез прошел тангенциально) занимают гнезда из мелких невусоподобных клеток

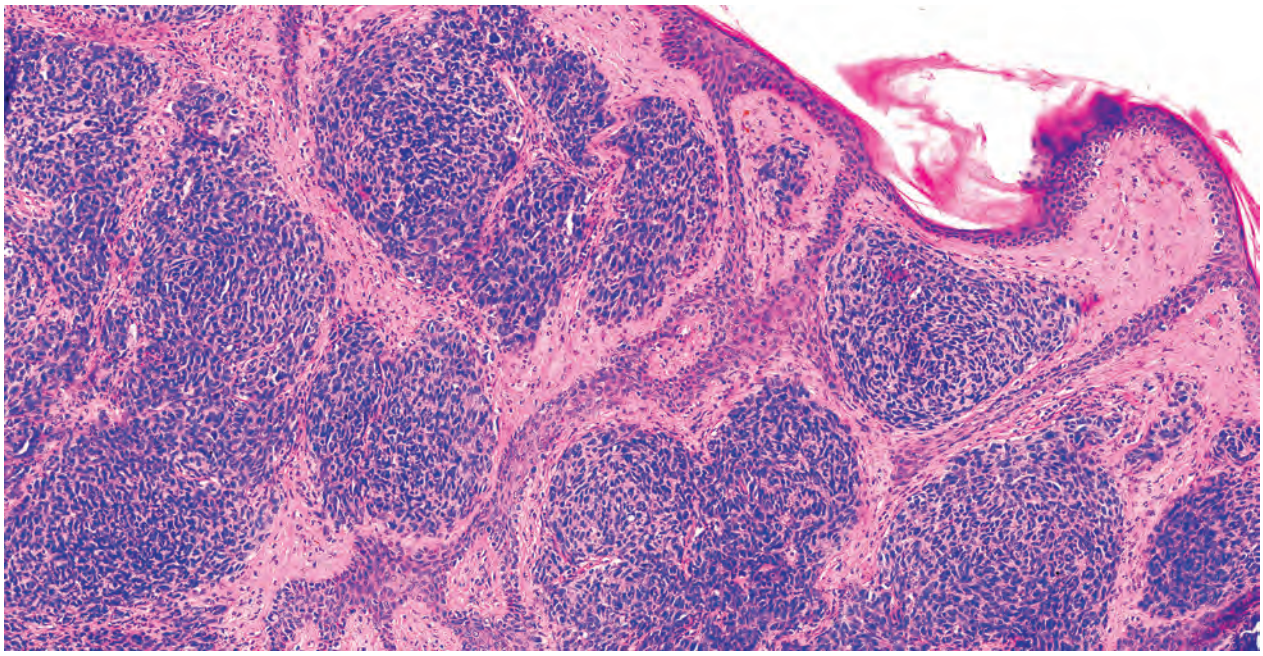


Рис. 411 Б. При большем увеличении меланоциты выглядят мономорфно. Обращают на себя внимание очень крупные экспансивные гнезда, которые для папилломатозных внутридермальных невусов нехарактерны

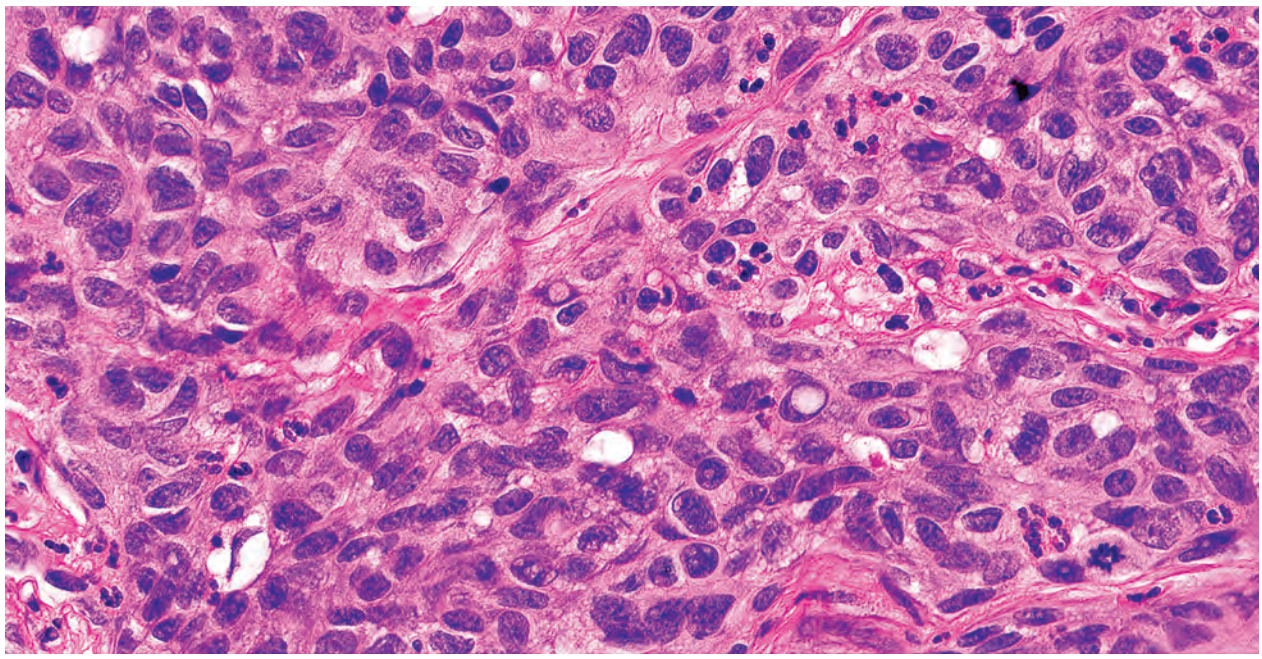


Рис. 411 В. При большом увеличении заметны умеренный полиморфизм ядер опухолевых клеток, анизохромия. В одних ядрах выявляется грубый хроматин, в других – заметные эозинофильные ядрышки и псевдовключения. Ядра соседних клеток перекрывают друг друга. Число митозов – 4 на весь срез. ИГХ исследование при подозрении на невоидную меланому обязательно, в данном случае в неопластических меланоцитах была получена диффузная положительная реакция с маркером HMB45

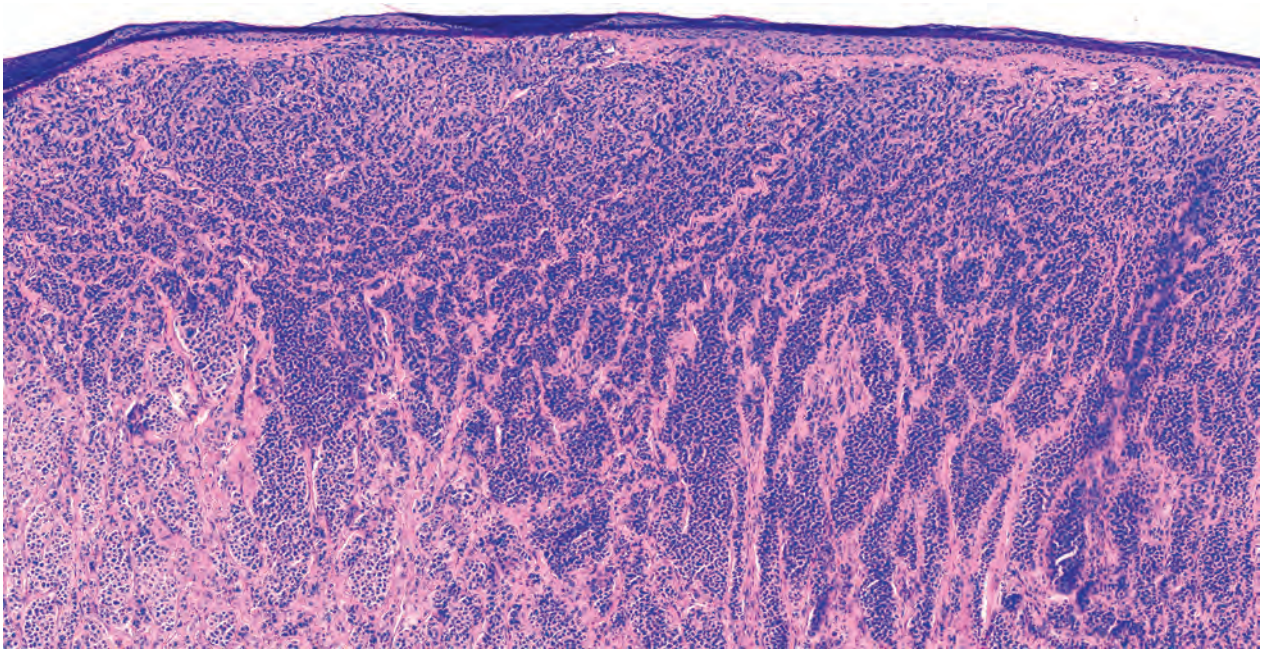


Рис. 412 А. Невоидная меланома. Эпидермис интактен, эпидермальные выросты сглажены. Между эпидермисом и опухолью в дерме полоска непораженной соединительной ткани

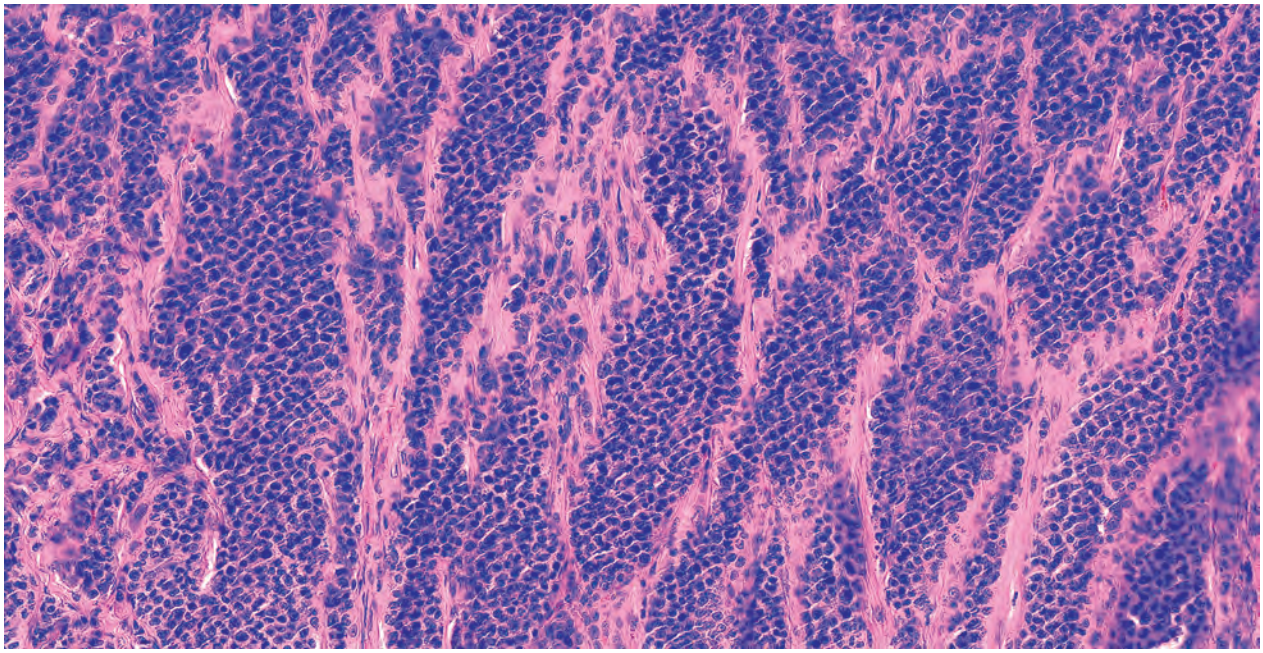


Рис. 412 Б. Гнездный рост мелких невусоподобных клеток. Гнезда увеличиваются в размерах снаружи вглубь

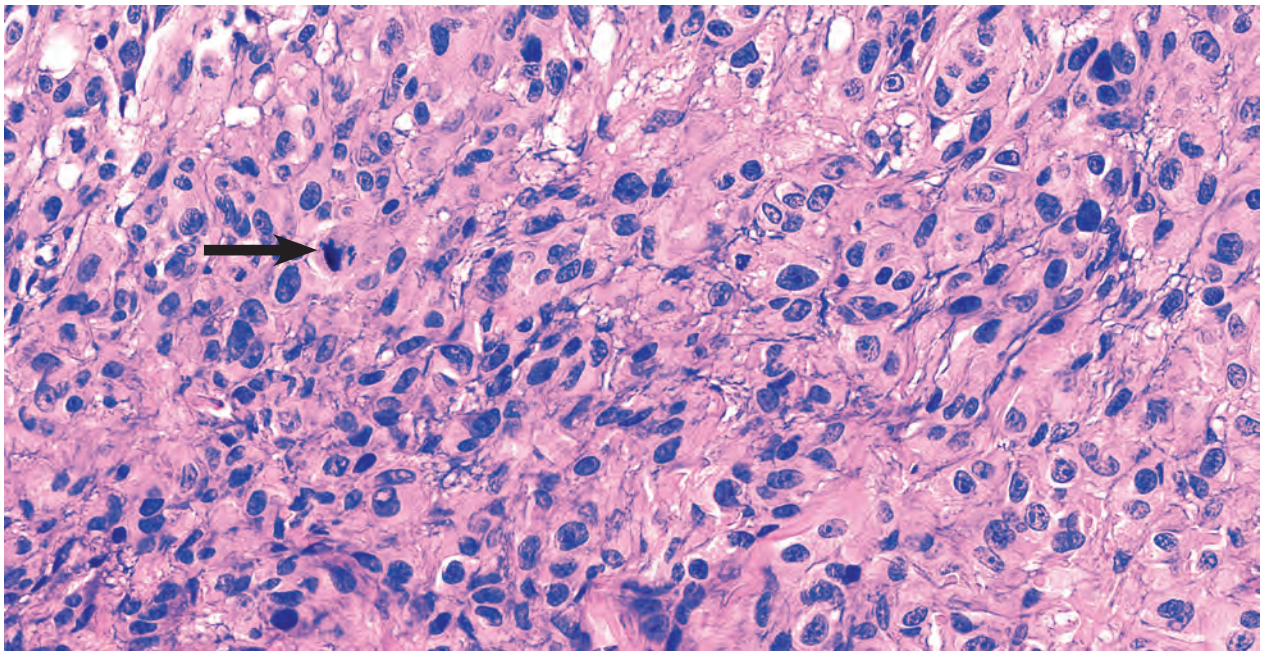


Рис. 412 В. В нижних отделах опухоли отсутствуют признаки созревания, напротив, клетки приобретают эпителиоидный фенотип и более крупные размеры; определяются митозы (*стрелка*)

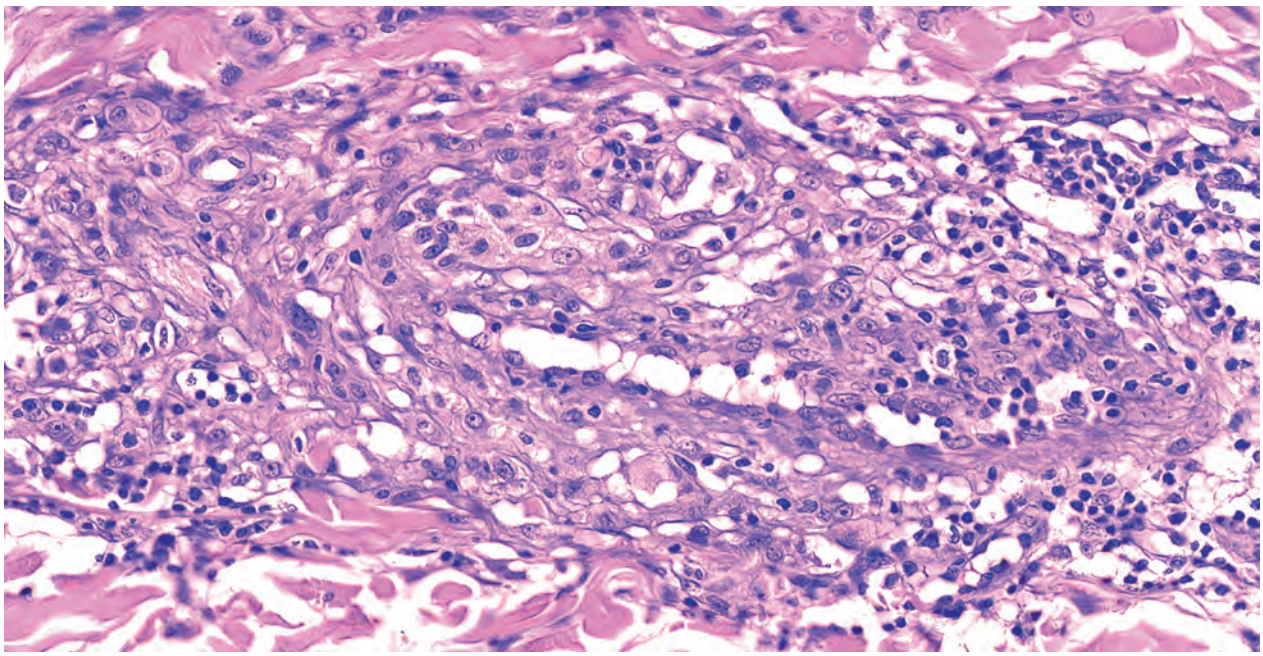


Рис. 412 Г. Периваскулярный рост опухолевых клеток с инвазией сосудистой стенки

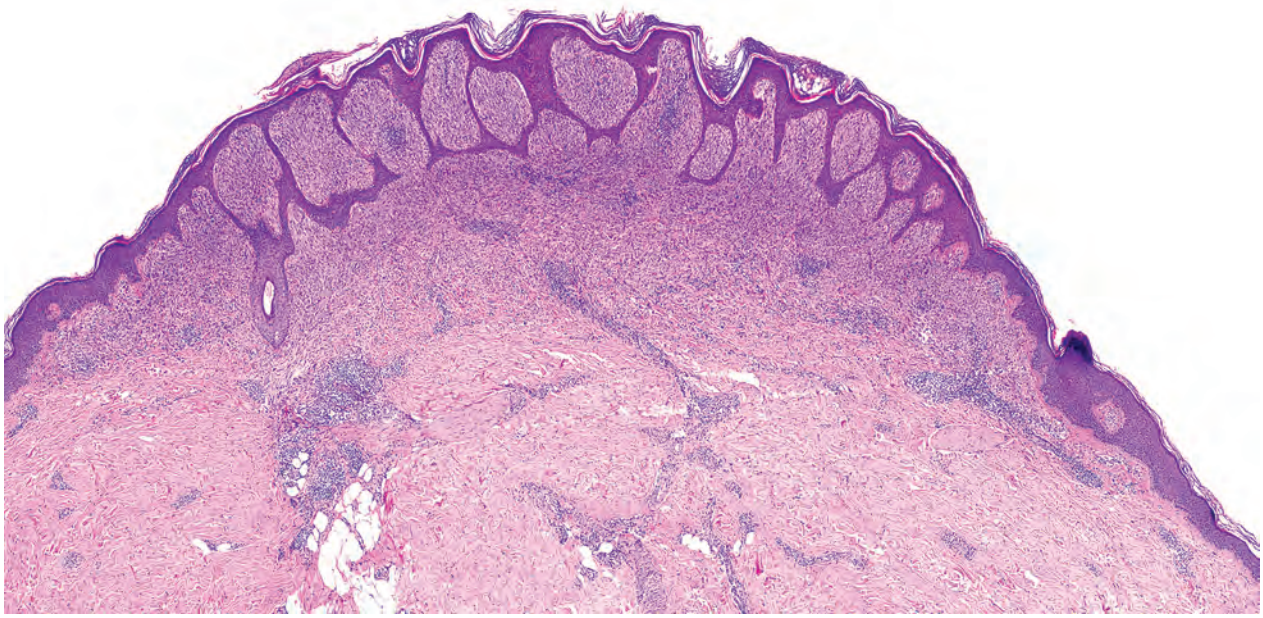


Рис. 413 А. Невоидная меланома. Внутридермальная опухоль с силуэтом полушаровидной папулы и слегка папилломатозной поверхностью

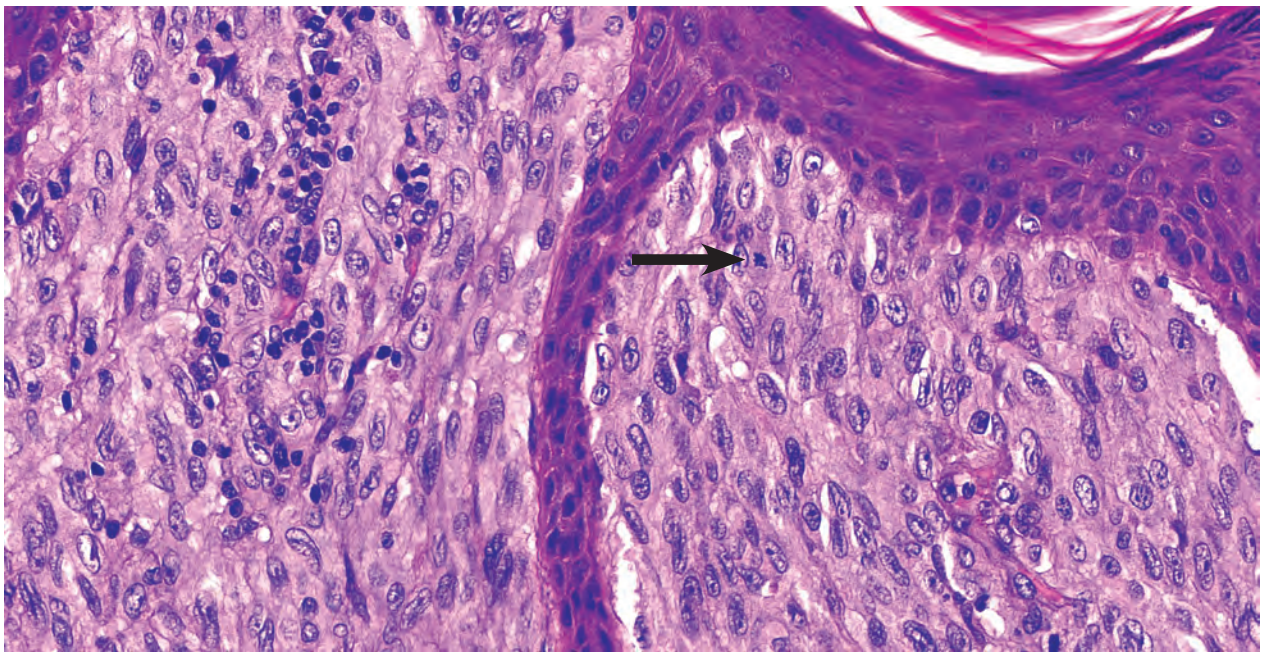


Рис. 413 Б. Обращают на себя внимание сплошной субэпидермальный рост и высокая клеточность опухоли. Поверхностный митоз (*стрелка*)

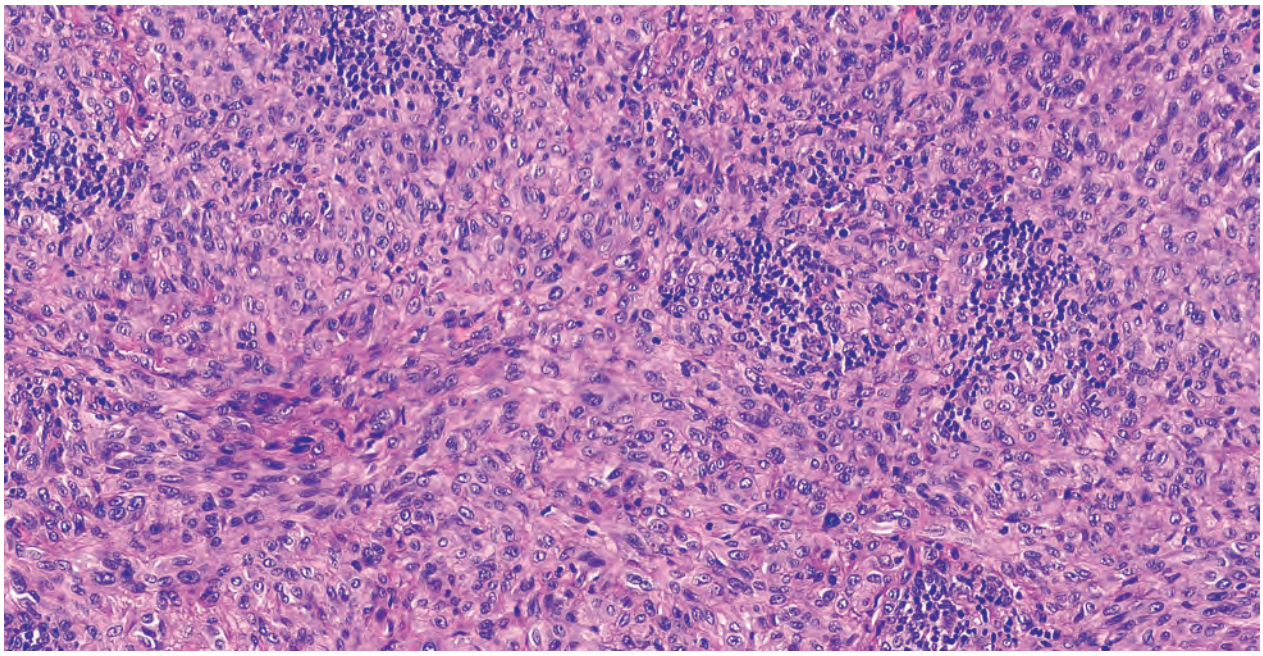


Рис. 413 В. В сетчатом слое дермы клетки также тесно прилежат друг к другу, определяются митозы, очаговые воспалительные инфильтраты

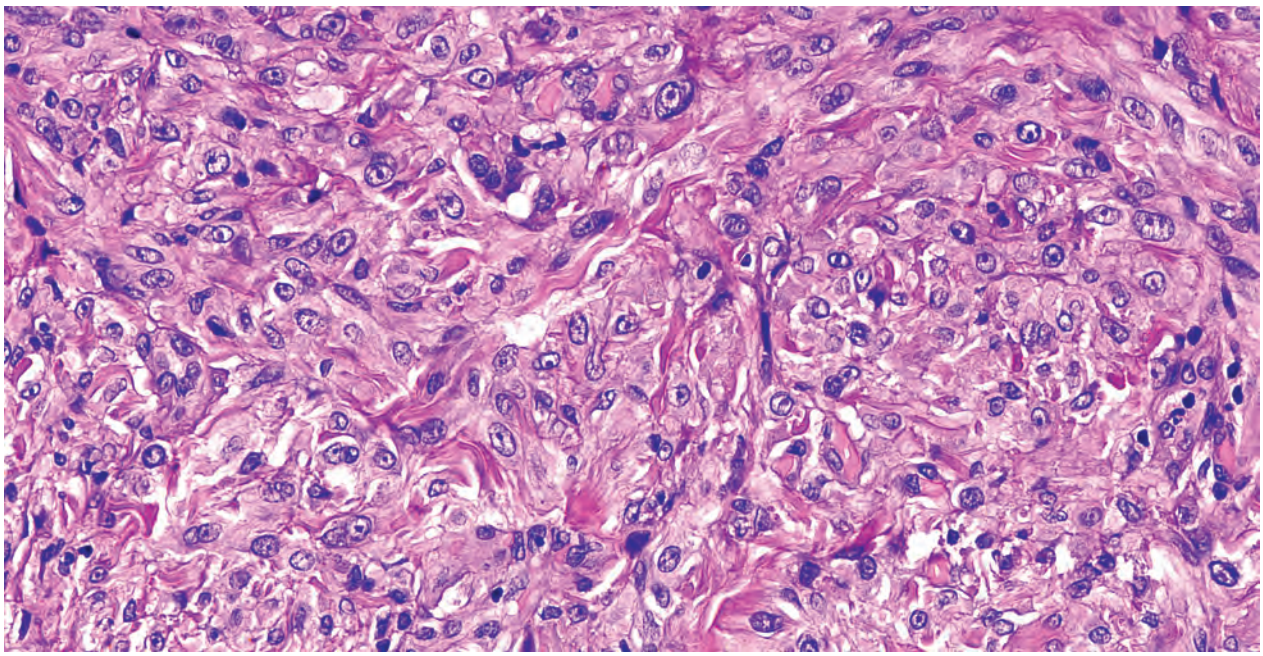


Рис. 413 Г. В нижних отделах опухоли отсутствуют признаки созревания, более выражены полиморфизм ядер и другие признаки цитологической атипии

5.8. ЛЕНТИГИНОЗНАЯ МЕЛАНОМА

В англоязычной литературе – lentiginous melanoma of the elderly.

Клиника

Относительно редкий вариант медленно прогрессирующей меланомы, гистологически отличающийся лентигинозным характером роста. Большинство исследователей считают, что описанный ранее S. Kossard атипичный пограничный невус пожилых клинически и гистологически неотличим от лентигинозной меланомы, а оба состояния суть одно и то же.

Клинически лентигинозная меланома представлена пятном коричневого цвета с относительно равномерным характером окрашивания. В типичных случаях располагается на туловище и проксимальных участках конечностей у людей среднего и пожилого возраста, на ранней стадии развития напоминает простое лентиго или лентигинозный невус. Образование постепенно увеличивается в размерах и на момент постановки диагноза обычно превышает 1 см в наибольшем измерении (рис. 414–416).

Описаны повторные локальные рецидивы при неадекватном удалении опухоли. В некоторых рецидивах атипия была более выражена, чем в первоначальных образованиях, очень редко выявлялся инвазивный рост меланомы. Описан случай клинического наблюдения с тремя рецидивами и переходом в инвазивную стадию роста через 16 лет.

Дерматоскопия

Общая модель строения образования обычно представлена бесструктурным окрашиванием или рисунком пигментной сети без выраженных явлений атипии. Дерматоскопическая картина отчасти может напоминать проявления лентиго-меланомы за счет размытых границ образования, наличия структур регресса и полигональных структур. Достаточно часто отмечается подчеркнутый рисунок волосяных фолликулов, проявляющийся неоднородно окрашенными кольцевидными структурами коричневого цвета. В случае перехода опухоли в фазу вертикального роста формируются привычные, более характерные для других форм меланомы дерматоскопические структуры (рис. 417).

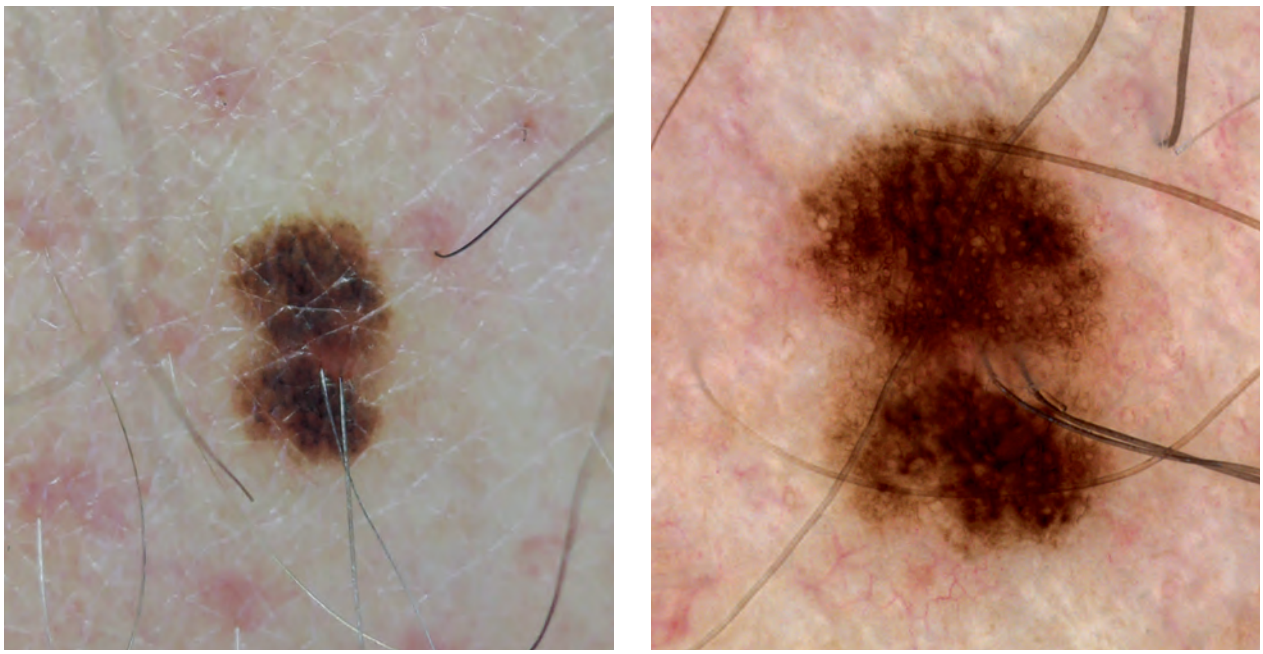


Рис. 414 А, Б. Лентигинозная меланома кожи бедра в фазе горизонтального роста. Опухоль гиперпигментирована, с неоднородным характером окрашивания. При дерматоскопическом осмотре представлена рисунком атипичной пигментной сети

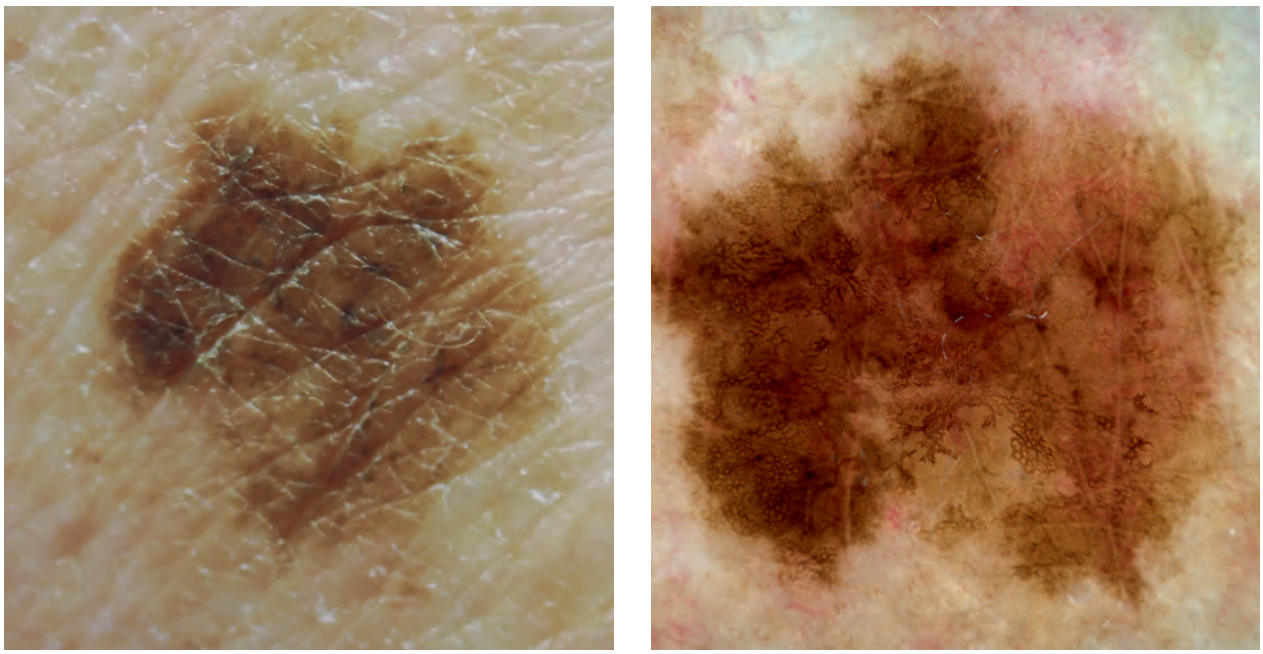


Рис. 415 А, Б. Лентигинозная меланома кожи плеча в фазе горизонтального роста. Опухоль неравномерно окрашена, располагается на фотоповрежденной коже. При дерматоскопическом осмотре отмечается сочетание рисунка пигментной сети и бесструктурных зон гипопигментации

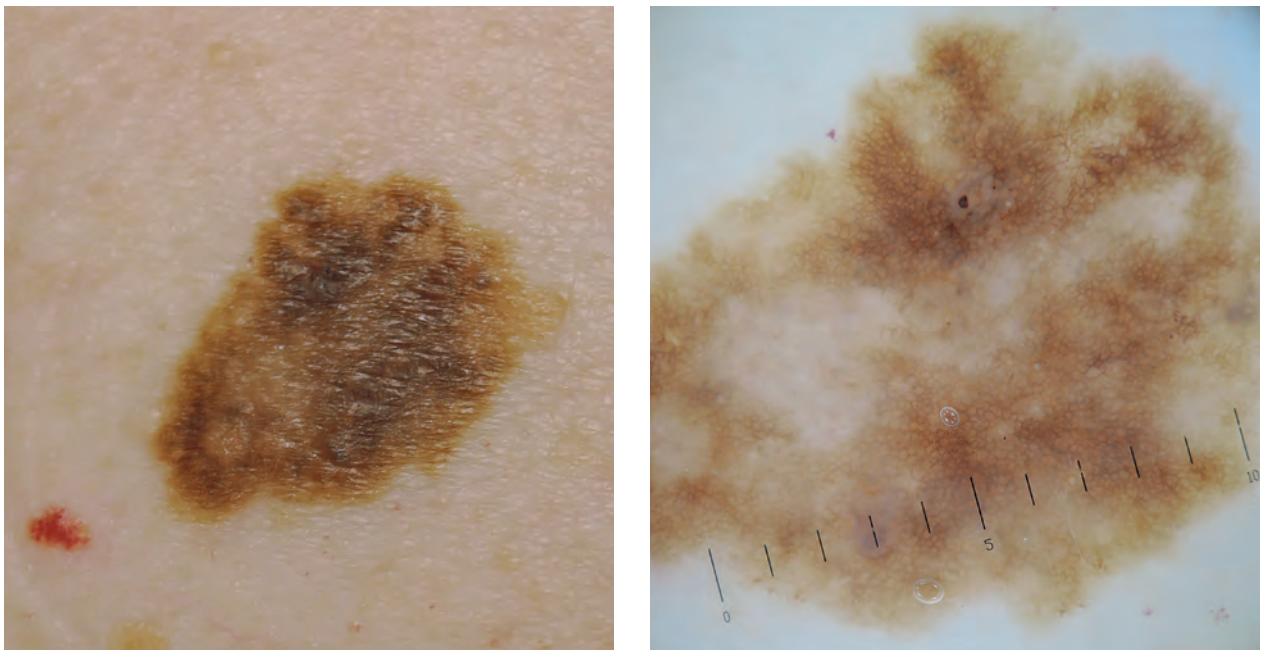


Рис. 416 А, Б. Лентигинозная меланома кожи живота в фазе горизонтального роста. Опухоль отличается крупным размером, неоднородным характером окрашивания. При дерматоскопическом осмотре отмечается сочетание рисунка пигментной сети и бесструктурных зон гипопигментации

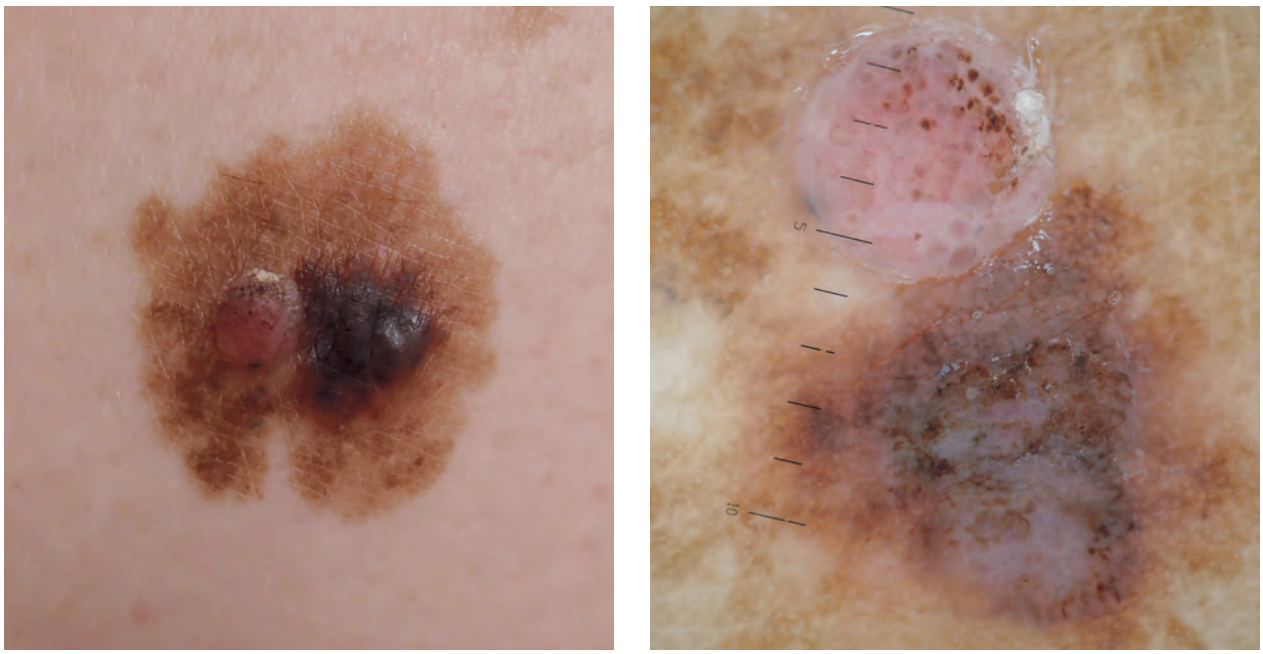


Рис. 417 А, Б. Лентигинозная меланома кожи голени в фазе вертикального роста. Опухоль имеет крупный размер, неоднородный характер окрашивания, в центральной части образования два экзофитных участка. При дерматоскопическом осмотре большая часть образования представлена рисунком пигментной сети, в пределах участков вертикального роста зона с бело-голубой вуалью, атипичными глобулами и атипичными сосудами

Гистология

Характерна протяженная зона атипичной лентигинозной пролиферации меланоцитов с очаговым формированием гнезд и крайне редко с незначительным фокальным педжетоидным ростом в эпидермисе (рис. 418–421). Цитологическая атипия меланоцитов (полиморфизм и анизохромазия ядер, вариабельность размеров и формы клеток) умеренно выражена, размер ядер обычно сопоставим с размерами ядер окружающих кератиноцитов. Ядра опухолевых клеток преимущественно гиперхромные, с утолщенной ядерной мембраной. Эпидермальные выросты сохранены, значительной фиброплазии в дерме не наблюдается. Выраженность солнечного эластоза варьирует от слабой до значительной. Возможен преимущественно гнездный тип лентигинозной меланомы с признаками выраженного фотоповреждения кожи.

Гистологически лентигинозная меланома может иметь обманчивый «доброкачественный» вид. Отдельно взятые поля зрения при большом увеличении могут быть почти неотличимы по виду от доброкачественного лентигинозного невуса. По аналогии со злокачественным лентиго предполагается, что при этом типе меланомы имеет место очень длительная фаза горизонтального роста.

Дополнительные исследования

С помощью метода FISH в 84% лентигинозных меланом были выявлены хромосомные аберрации в локусах, характерных для других типов меланомы: *RREB1* (6p25), *MYB* (6q23), *CCND1* (11q13) и *CEP6*. В подавляющем большинстве FISH-положительных опухолей определялось увеличение числа копий *RREB1* (6p25) (M.D. Newman, M. Mirzabeigi, P. Gerami, 2009).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз с лентигинозными пограничными невусами может быть затруднен. Целесообразна корреляция с клиническими данными. Основные сравнительные характеристики приведены в таблице 14.

Таблица 14

Дифференциальная диагностика образований с лентигинозным характером роста

Диагностический критерий	Лентигинозный пограничный невус	Атипичный пограничный невус пожилых	Лентигинозная меланома
Размер	Менее 5 мм	3–10 мм	10 мм и более
Эпидермальные выросты	Равномерно удлинены	Неравномерно удлинены	Неравномерно удлинены
Распределение меланоцитов	Мелкие гнезда на вершинах эпидермальных выростов	Гнезда меланоцитов в области мостиков между соседними выростами. Фокальный сплошной рост меланоцитов в надсосочковых участках эпидермиса	Сплошной рост гнезд и отдельных меланоцитов на значительном протяжении вдоль дермо-эпидермальной границы
Педжетоидный рост	Нет	Нет	Фокальный
Цитологическая атипия	Нет	Фокальная	Да, умеренная
Фиброз в дерме	Нет	Да, выраженный	Фокальный, слабо выраженный

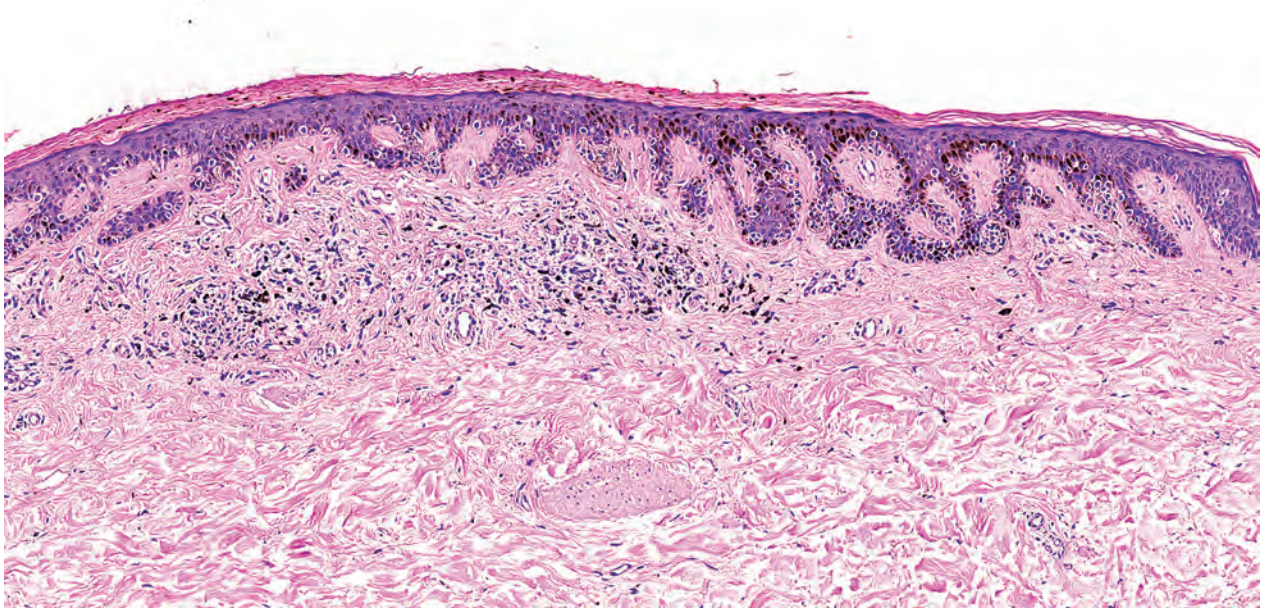


Рис. 418 А. Лентигинозная меланома. Асимметричный лентигинозный и гнездный рост умеренно атипичных меланоцитов; эпидермальные выросты неравномерно удлинены, на разном расстоянии друг от друга

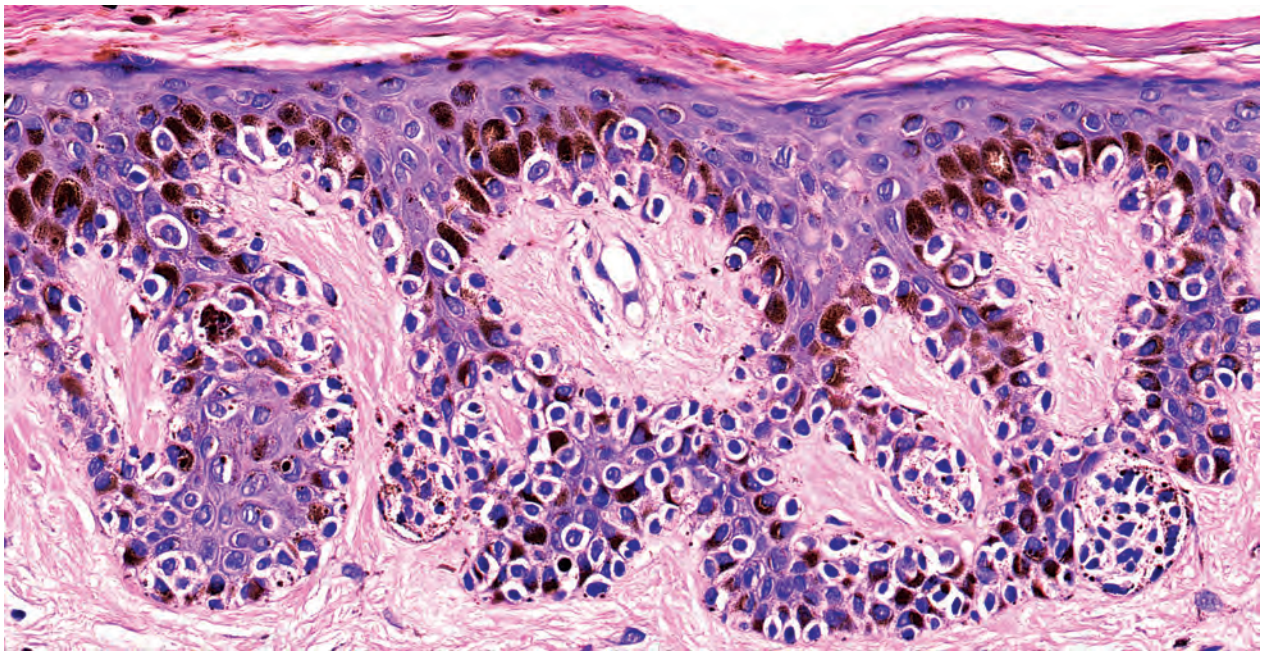


Рис. 418 Б. Сплошная лентигинозная пролиферация меланоцитов с гиперхромными ядрами, местами полностью замещающих кератиноциты базального слоя. Слияние соседних эпидермальных выростов напоминает структурные аномалии в диспластических невусах

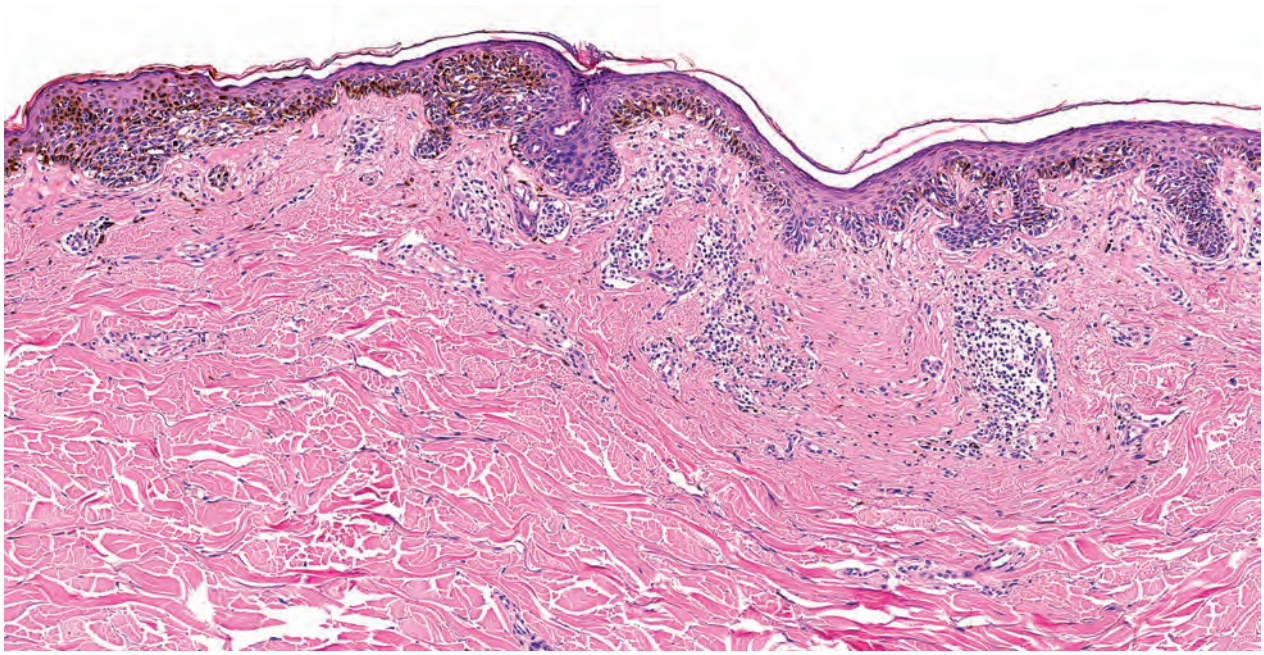


Рис. 419 А. Для лентигинозной меланомы характерно чередование участков атрофии эпидермиса с зонами неравномерной лентигинозной гиперплазии

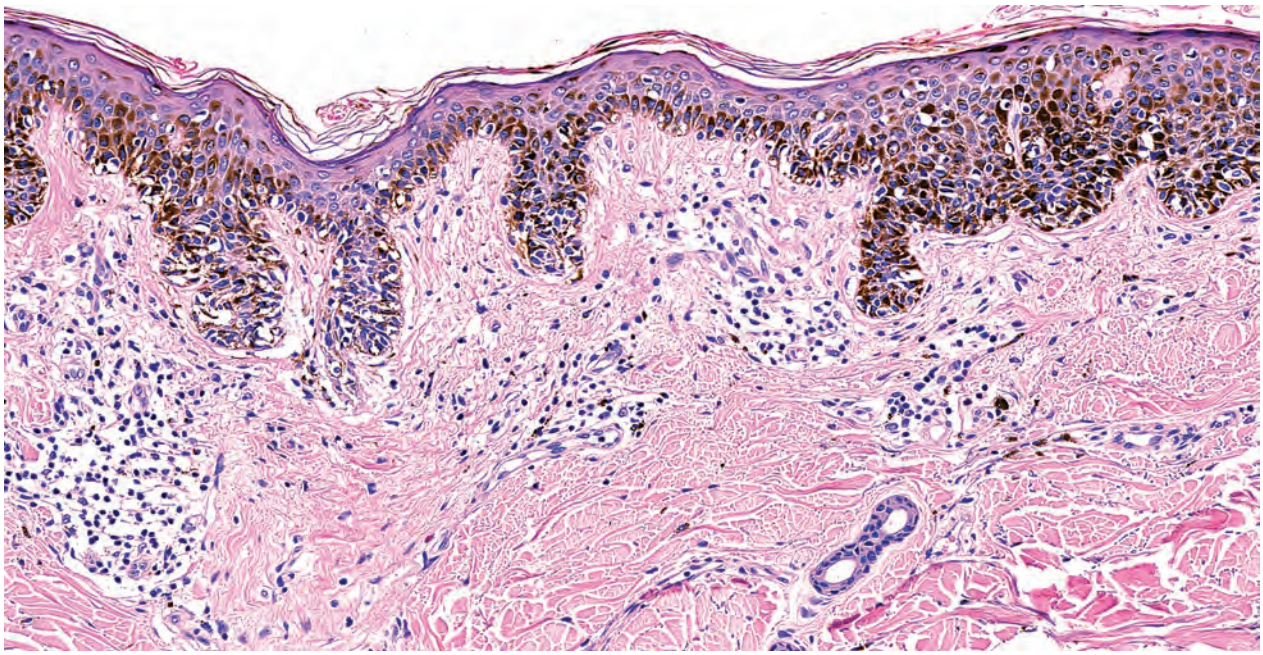


Рис. 419 Б. Лентигинозные меланомы обычно сильно пигментированы. Неравномерно удлиненные эпидермальные выросты, чередующиеся с участками атрофии

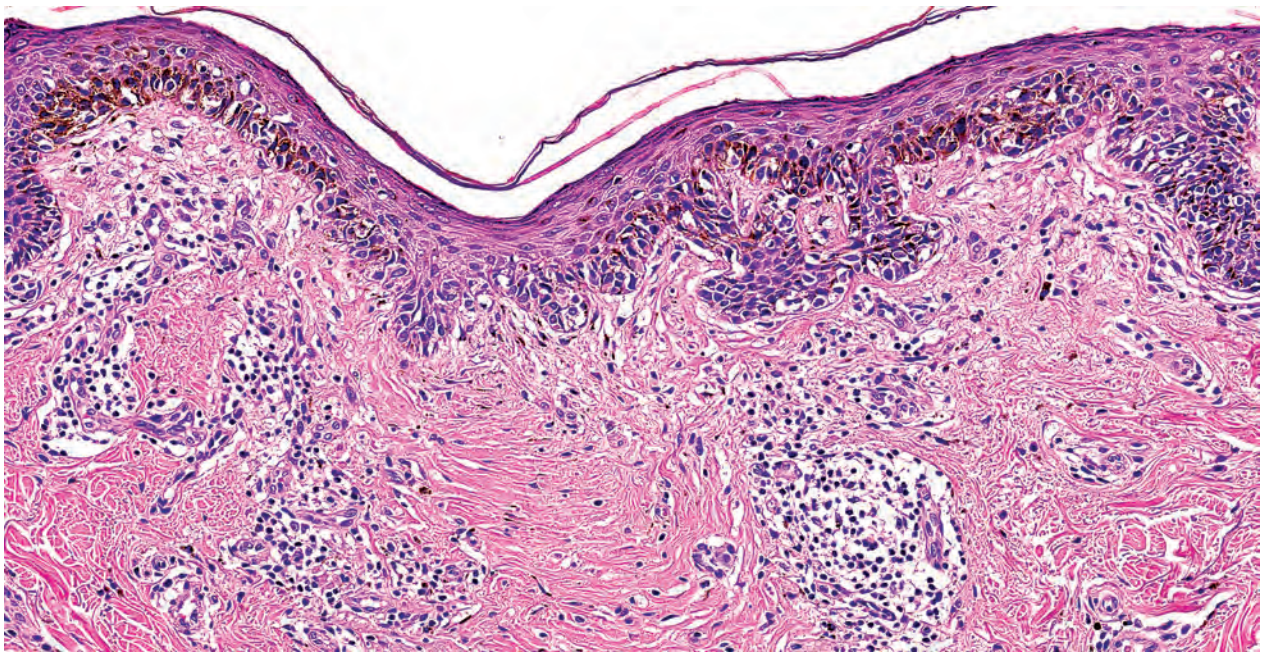


Рис. 419 В. Другой участок того же образования с выраженным асимметричным характером роста лентигинозных меланоцитов в эпидермисе. В дерме фиброзные изменения, очаговые воспалительные инфильтраты

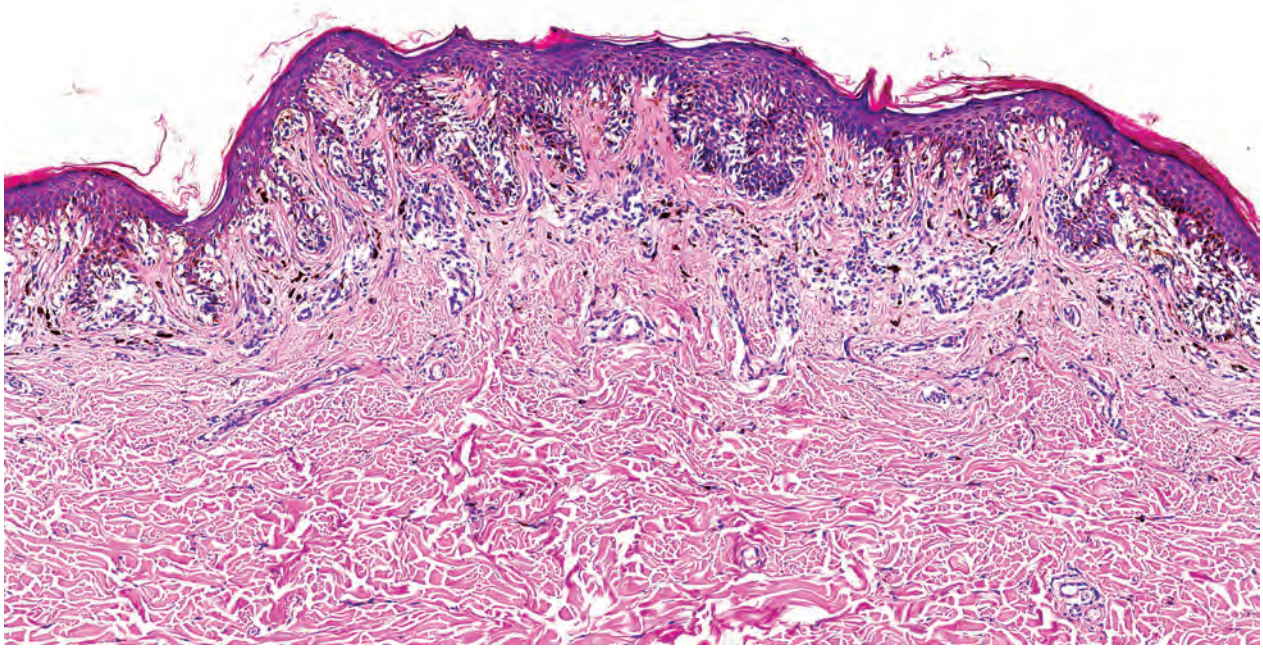


Рис. 420 А. Лентигинозная меланома имеет сходство с диспластическим невусом: выявляются сливающиеся гнезда и соседние эпидермальные выросты; концентрическая фиброплазия, периваскулярные воспалительные инфильтраты

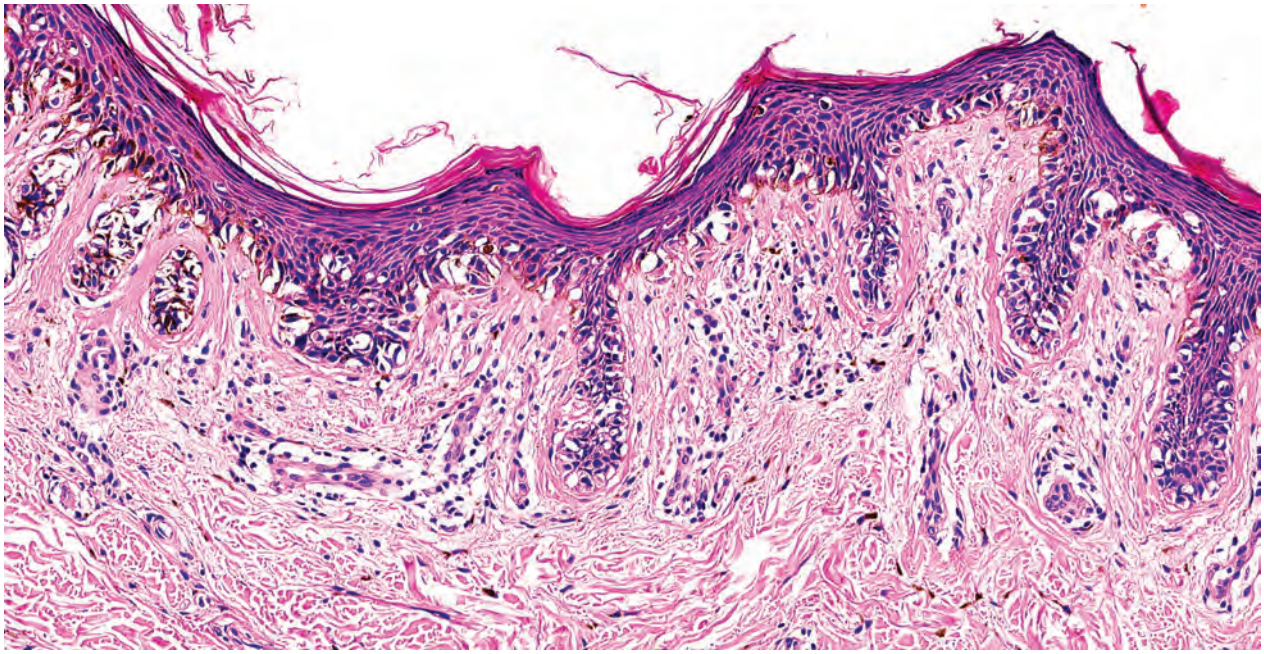


Рис. 420 Б. При большем увеличении хорошо заметны разница в длине эпидермальных выростов, неодинаковое расстояние между ними, а также асимметричная лентигинозная пролиферация атипичных меланоцитов в базальном слое

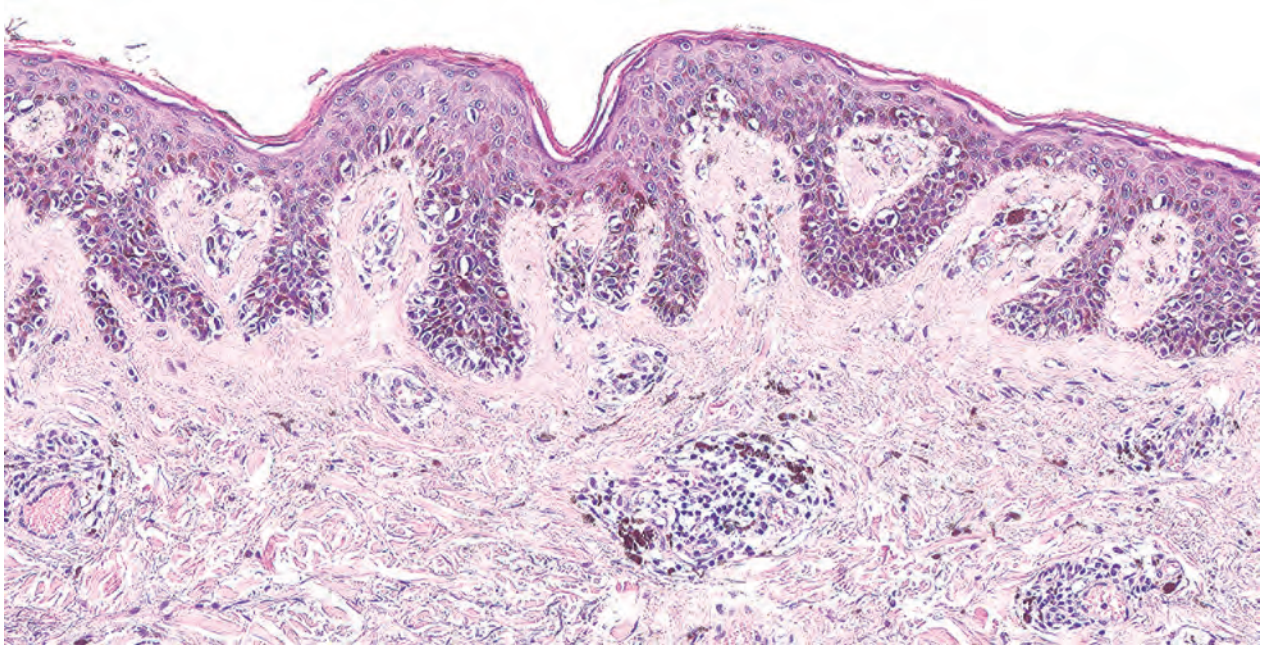


Рис. 421 А. Еще один пример лентигинозной меланомы с преимущественно лентигинозной пролиферацией меланоцитов в эпидермисе. В дерме фиброзные изменения, слабо выраженный солнечный эластоз

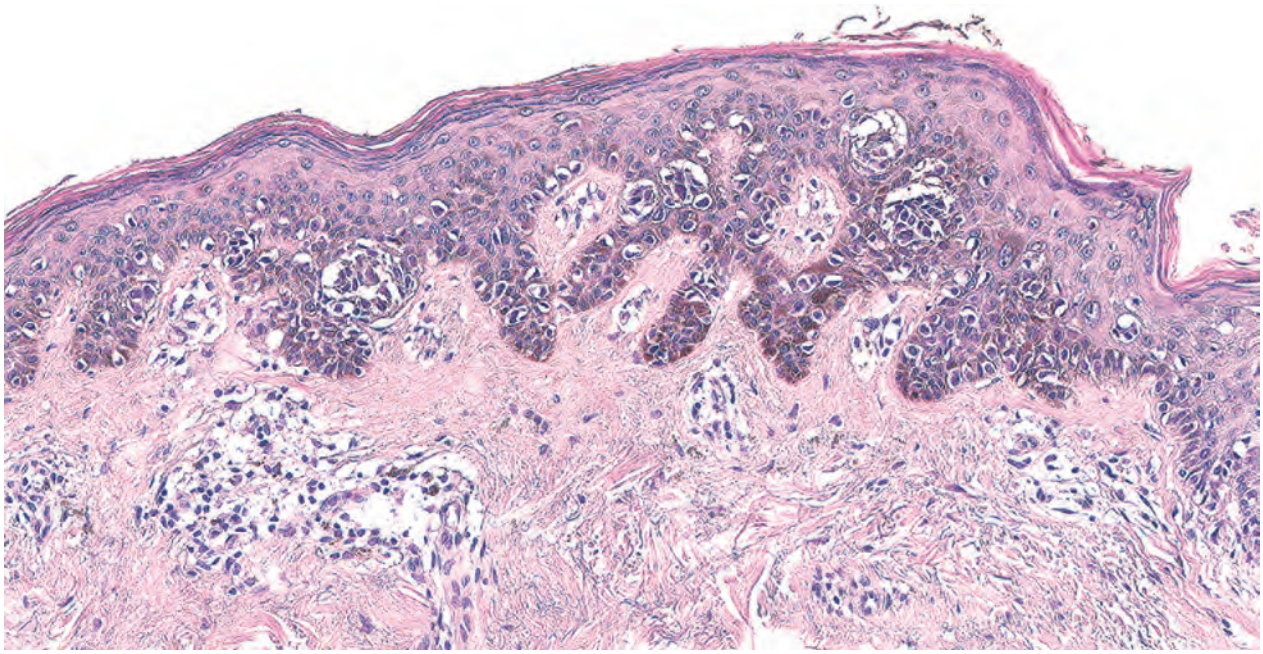


Рис. 421 Б. Отдельные фокусы лентигинозной и гнездной пролиферации опухолевых меланоцитов с умеренно выраженной цитологической атипией. Гнезда расположены неравномерно, в отличие от обычных и диспластических невусов – не на концах выростов, а в их основании и в надсосочковых зонах эпидермиса

5.9. СПИТЦОИДНАЯ МЕЛАНОМА

Синоним: злокачественная опухоль Спитц.

Клиника

Редкий клинико-морфологический вариант меланомы, проявляющийся сходными признаками с невусом Спитц, причем, по мнению ряда авторов, сходства может быть больше, чем различий. Встречается в любом возрасте, но чаще у людей старше 40 лет. Учитывая различные клинические проявления и прогноз в зависимости от возраста пациента, выделяют спитцоидные меланомы детей и взрослых (табл. 15). Клинически опухоль представлена беспигментной или вариабельно пигментированной папулой, бляшкой или узлом крупного размера, обычно больше 1 см в диаметре. Образование может иметь правильную форму и равномерный характер окрашивания. На поверхности нередко обнаруживается изъязвление, пациенты отмечают кровоточивость. Предпочтительной локализацией опухоли является кожа конечностей и туловища.

Дерматоскопия

Беспигментные варианты спитцоидной меланомы проявляются бесструктурными зонами белесовато-красного цвета, полиморфным сосудистым рисунком и структурами по типу хризалид (рис. 422). Пигментированные опухоли могут иметь привычную для меланомы мультикомпонентную модель строения либо имитировать картину невуса Спитц с глобулярным строением или радиальной лучистостью (рис. 423–425). На поверхности образования возможно обнаружение серозно-геморрагических корочек. Часть опухолей проявляется симметричным по структурам и окрашиванию образованием.

Таблица 15

Особенности спитцоидной меланомы у взрослых и детей

Диагностический критерий	Взрослые	Дети
Характер роста	Начинается с пятна или плоского элемента, который постепенно превращается в бляшку или узел	Во всех случаях опухоль изначально представлена быстро растущей папулой или узлом
Вовлечение регионарных лимфатических узлов на момент диагностики	20% случаев	40–56% случаев
Отдаленные метастазы	Часто	Редко (однако описаны случаи метастазирования спустя 10 лет после первоначальной биопсии)
Прогноз	Аналогичен прогнозу при других типах меланомы соответствующей толщины по Бреслоу	Лучше, чем у взрослых, даже при поражении регионарных лимфатических узлов. 5-летняя выживаемость зависит от возраста: • 88% от 0 до 10 лет • 49% от 11 до 17 лет

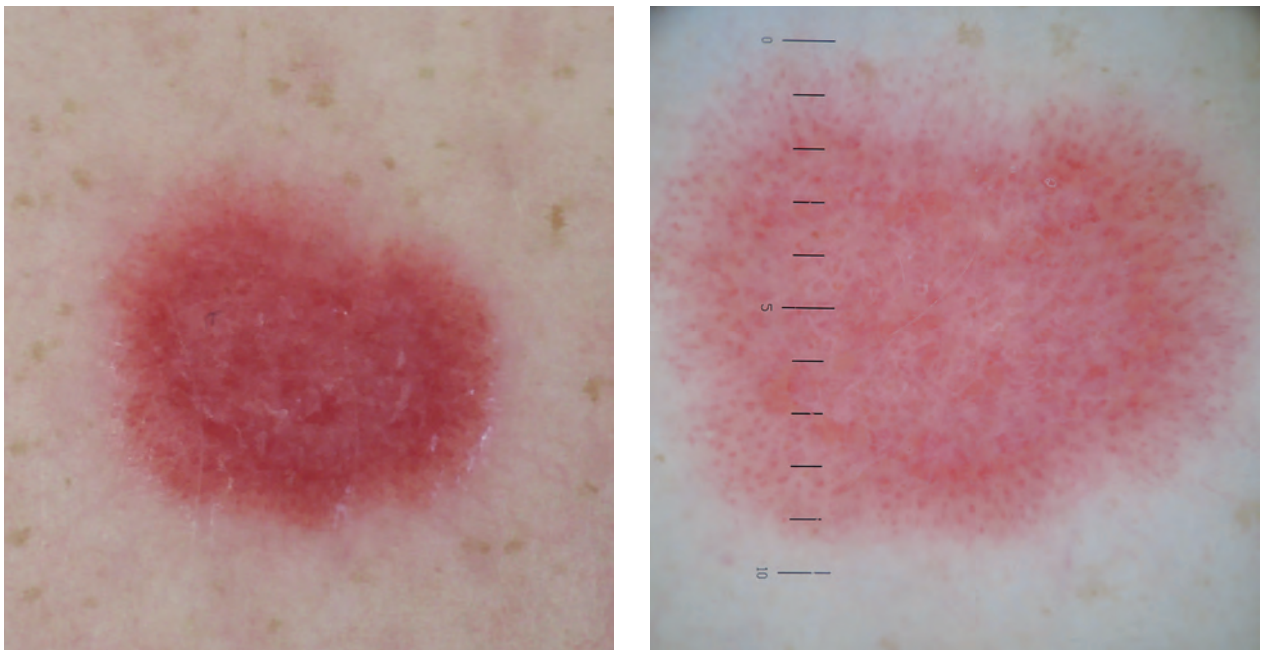


Рис. 422 А, Б. Спитцоидная меланома кожи голени в фазе вертикального роста. Образование имитирует беспигментную разновидность невуса Спитц, обращает внимание крупный размер опухоли, являющийся для невусов Спитц атипичным признаком

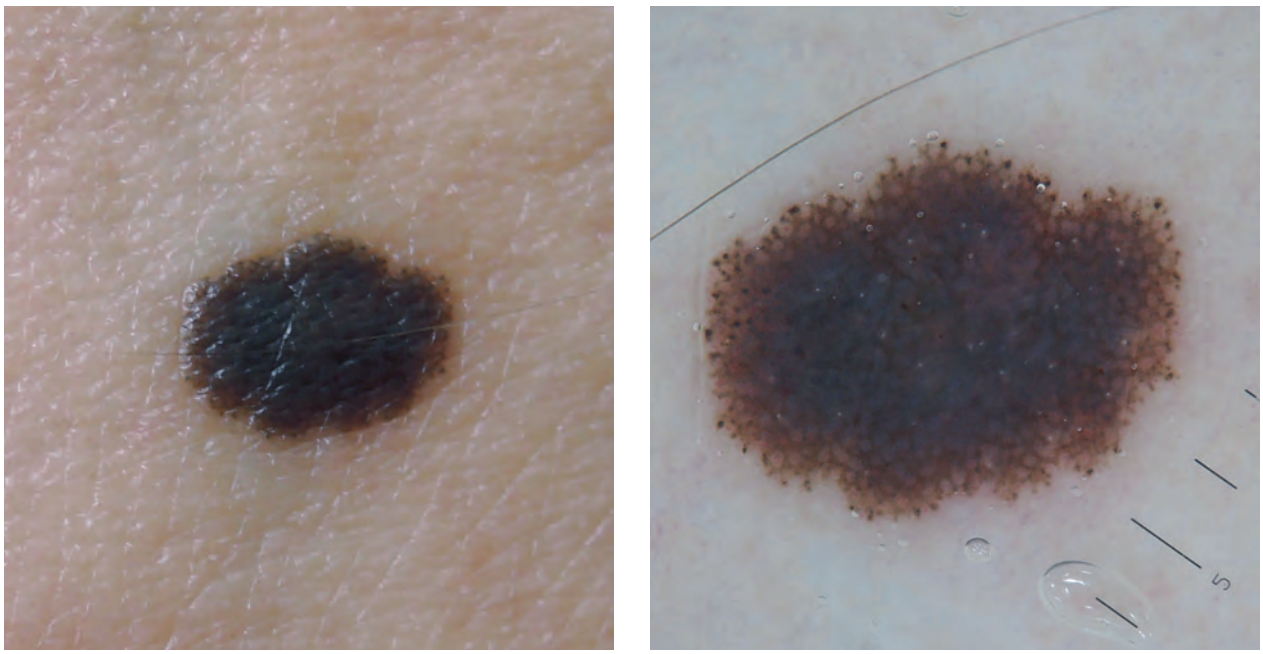


Рис. 423 А, Б. Спитцоидная меланома кожи стопы в фазе вертикального роста. Образование клинически и дерматоскопически симметрично, представлено ретикулярно-глобулярной моделью строения с признаками периферического роста и бело-голубой вуалью

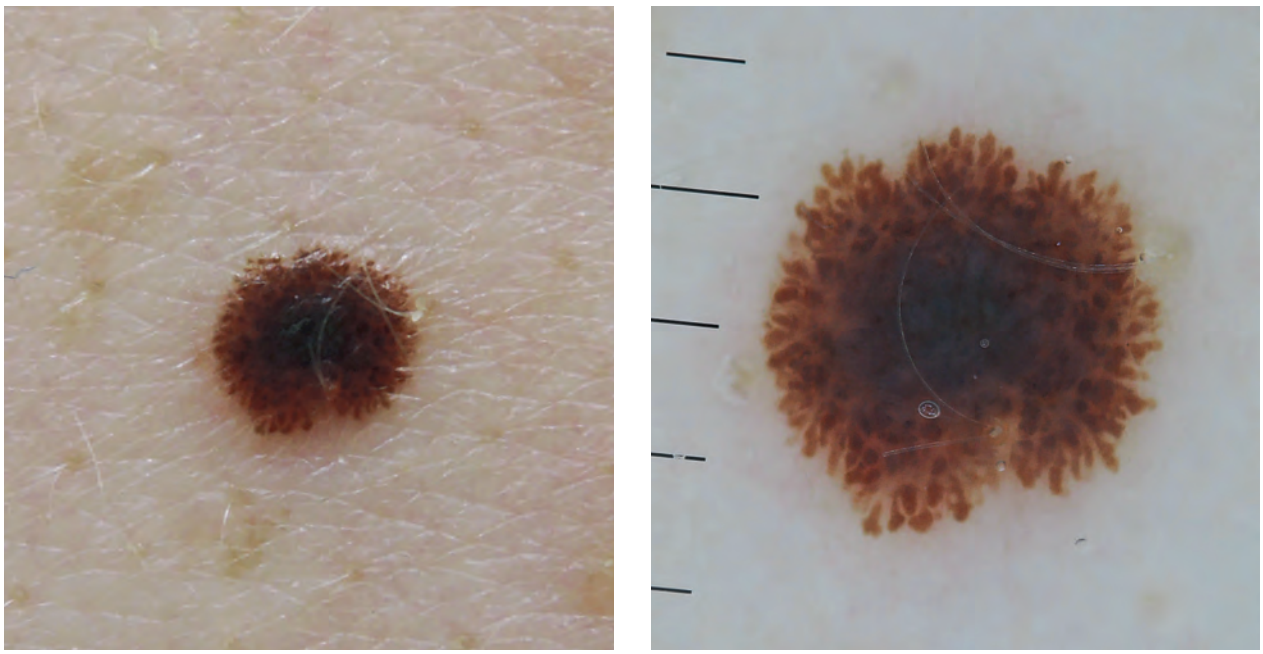


Рис. 424 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи живота, имитирующая невус Спитц по клинической и дерматоскопической картине. Отмечается симметричная модель строения по типу радиальной лучистости

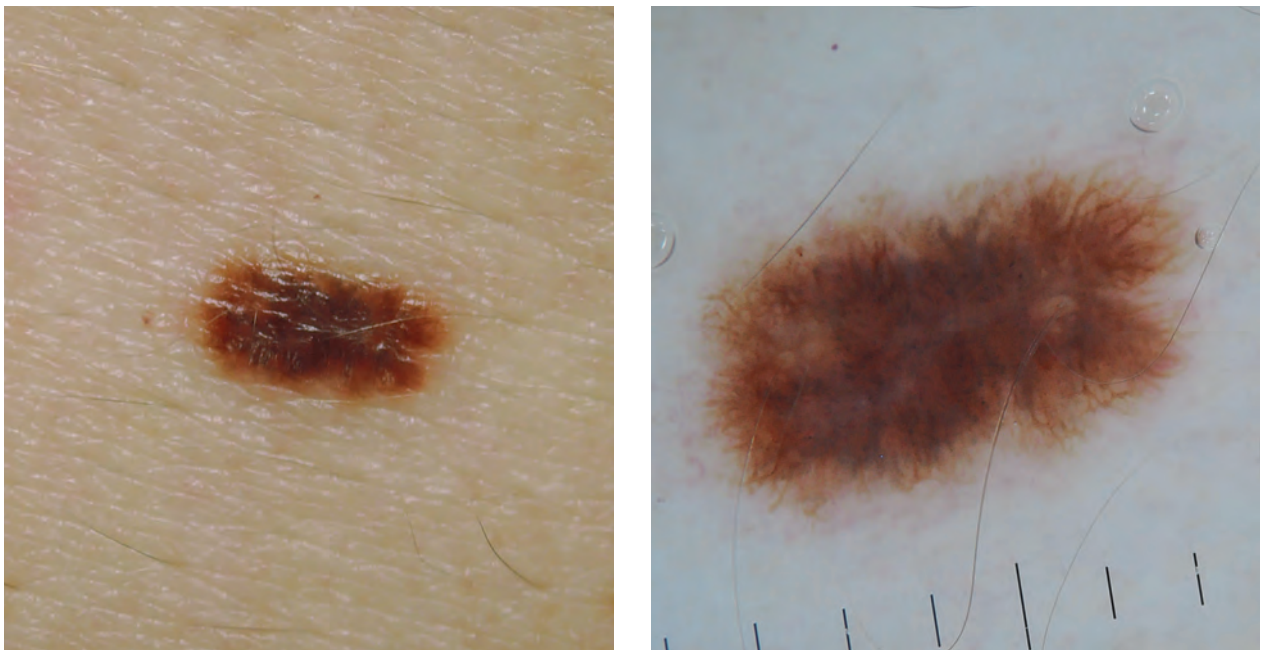


Рис. 425 А, Б. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи живота, напоминающая невус Спитц по гистологической картине. При дерматоскопическом осмотре опухоль имеет обычные проявления – пигментную сеть, зону гиперпигментации и структуры регресса

Гистология

Диагноз спитцоидного новообразования кожи предполагает наличие в нем значительного сходства архитектоники и цитологии с классическим невусом Спитц. В числе сходных признаков обычно отмечают симметричность, полушаровидный силуэт, гиперплазию эпидермиса, ретракционный артефакт в виде щелей вокруг пограничных гнезд, тельца Камино, некоторые признаки зональности и созревания клеток, наличие двух типов меланоцитов – эпителиоидных с крупными атипичными ядрами и веретеновидных, фокальный педжетоидный рост (рис. 426–430).

В спитцоидных меланомах часто обнаруживают неравномерную гиперплазию эпидермиса с лентигинозным пограничным компонентом, изъязвление и глубокий рост опухоли до подкожной клетчатки. Клетки образования формируют солидные скопления и широкие пласты в толще дермы, с экспансивным нодулярным ростом по нижнему краю. Отсутствие созревания клеток, митозы в глубоких отделах или атипичные митозы говорят в пользу меланомы. Возможно наличие признаков солнечного эластоза, но в целом это нехарактерно для спитцоидных образований. Тельца Камино, особенно множественные, редко встречаются в спитцоидной меланоме, в отличие от невуса. При наличии пигмента он также неравномерно распределен в меланомах, в том числе в глубоких отделах дермы.

Дополнительные исследования

В настоящее время продолжается поиск новых ИГХ маркеров или новых комбинаций существующих антител для проведения более точной диагностики этой разновидности меланомы. Целесообразно сочетанное использование иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, на результатах которых основывается дифференциальная диагностика.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика спитцоидной меланомы очень сложна в связи с наличием целого спектра новообразований данного типа: от доброкачественного классического невуса Спитц до атипичного невуса и злокачественной опухоли. Основные критерии диагностики спитцоидных новообразований кожи и отличия при иммуногистохимическом окрашивании представлены в таблицах 16 и 17.

На основании результатов ИГХ исследования S. Redon et al. предложен балльный алгоритм с оценкой экспрессии трех маркеров (p16, Ki-67, HMB45), позволяющий более точно отличить спитцоидную меланому от классического и атипичного невуса Спитц (табл. 18).

Интересны данные по редко используемым ИГХ маркерам. Так, в 79% спитцоидных меланом обнаруживается экспрессия рецептора c-Kit (CD117) и топоизомеразы II-alpha, выявляемые в невусах Спитц только в 15% случаев.

В дополнение к указанному алгоритму R. Garola и V. Singh (2019) предлагают использовать метод FISH с пятью молекулярными зондами (6p25, 8q24, 11q13, cen9, 9p21) и метод сравнительной гибридизации генома (array-based CGH).

Молекулярно-генетические методы исследования обычно позволяют дифференцировать истинные спитцоидные меланомы от обычных типов меланомы со спитцоидной морфологией клеток, которые встречаются значительно чаще (табл. 19). Это означает, что патоморфологические признаки не всегда служат надежными критериями диагностики истинных спитцоидных опухолей, имеющих общее гистогенетическое происхождение с невусом Спитц. Интересно, что прочие типы меланомы со спитцоидной морфологией представляют довольно гетерогенную популяцию с точки зрения молекулярно-генетических нарушений.

Таблица 16

Дифференциальная диагностика опухолей Спитц с неоднозначной гистологической картиной

Гистологический критерий	Невус Спитц	Атипичная опухоль Спитц	Спитцоидная меланома
Размер	<5 до 6 мм	>5 до 10 мм	Любой, часто >10 мм
Силуэт образования	Симметричный	Симметричный или асимметричный	Часто асимметричная
Границы образования	Четко отграничен по краям	Четко или нечетко отграничена	Часто нечетко отграничена
Эпидермис	Гиперплазия эпидермиса	Возможно изъязвление	Уплощение эпидермиса, изъязвление
Характер роста в эпидермисе	Вертикальные гнезда с щелями-артефактами	Неравномерный гнездный рост	Неравномерный и сливной гнездный рост
Педжетоидный рост	Фокальный, выражен в центральной части	Более значительный педжетоидный рост	Значительный
Характер роста в дерме	Часто клиновидный силуэт	Высокая клеточность, более глубокий рост в дерме	Вариабельно
Созревание дермального компонента	Присутствует, хорошо заметно	Частичное или отсутствует	Отсутствует
Митозы в дерме	Митозов в дерме нет или мало (0–2/мм^2); встречаются в быстро растущих, рецидивных, регрессирующих или травмированных невусах Спитц, но преобладают в верхних отделах	Митозы в дерме, 2–6/мм^2, в том числе в глубоких отделах	Часто митозов >6/мм^2 (у детей старше 1 года) или >2/мм^2 (у взрослых). Глубокие/краевые митозы в дерме или атипичные митозы
Некроз	Нехарактерен	Возможен	Более характерен

Таблица 17

Дифференциальная диагностика опухолей Спитц на основании ИГХ исследования

ИГХ маркер	Невус Спитц	Атипичная опухоль Спитц	Спитцоидная меланома
Ki-67/ MIB-1	Меньше 2–5%; реакция уменьшается в глубине дермального компонента	5–15%; вариабельно в глубине дермального компонента	Больше 20%; реакция также в глубине дермального компонента
HMB45	Реакция уменьшается в глубине дермального компонента	Вариабельная экспрессия/ противоречивые данные	Часто экспрессия в глубине дермального компонента
P16 (CDKN2A)	Выраженная или очаговая экспрессия	Вариабельная экспрессия/ противоречивые данные	Экспрессия часто снижена или отсутствует
P15 (CDKN2B)	68,4%	34,2%	17,7%

Таблица 18

Балльный алгоритм дифференциальной ИГХ диагностики доброкачественных спитцоидных образований и спитцоидной меланомы

Баллы	Оценка реакции	Число окрашенных клеток	Сумма баллов p16 + Ki-67 + HMB45 (желательно двойное контрастирование меланоцитов Ki67/MART-I)	
3	Выраженная	Больше 50%	0–3	4–9
2	Умеренно выраженная	25–50%	**Невус Спитц или атипичный невус Спитц**	**Спитцоидная меланома**
1	Слабая	5–25%		
0	Отрицательная	Меньше 5%		

Таблица 19

Дифференциальная диагностика опухолей Спитц на основании данных молекулярной диагностики

Показатель	Невус Спитц	Атипичная опухоль Спитц	Спитцоидная меланома
Хромосомные аберрации	Без хромосомных аберраций или только со специфическими изменениями (увеличение числа копий 11p, 7q или 3p). Тетраплоидия	Часто одна и более хромосомных аберраций. Гемизиготная или гомозиготная утрата 9p21	Больше одной хромосомной аберрации (часто аналогичные другим типам меланомы – уменьшение числа копий 6q, 8p, 9p; амплификация 6p или 8q). Гомозиготная утрата 9p21
Генные мутации	Мутации *BAP-1*. Мутации *HRAS*	Мутации *PTEN*	Мутации *TERTp* (очень часто, отрицательный прогностический признак). Мутации *PTEN*. Редко мутации гена *HRAS*. * Мутации *BRAF* и *NRAS* встречаются в обычных типах меланомы со спитцоидной морфологией клеток
Слияние генов киназ	**Взаимоисключающие перестройки**		
	ALK (10,7%) BRAF (5,3%) NTRK1 (10,7%) ROS1 (25,3%) RET (2,7%)	ALK (15,6%) BRAF (6,3%) NTRK1 (25%) ROS1 (6,3%) RET (3,1%)	ALK (3%) BRAF (3%) NTRK1 (21,2%) ROS1 (9,1%) RET (3%)

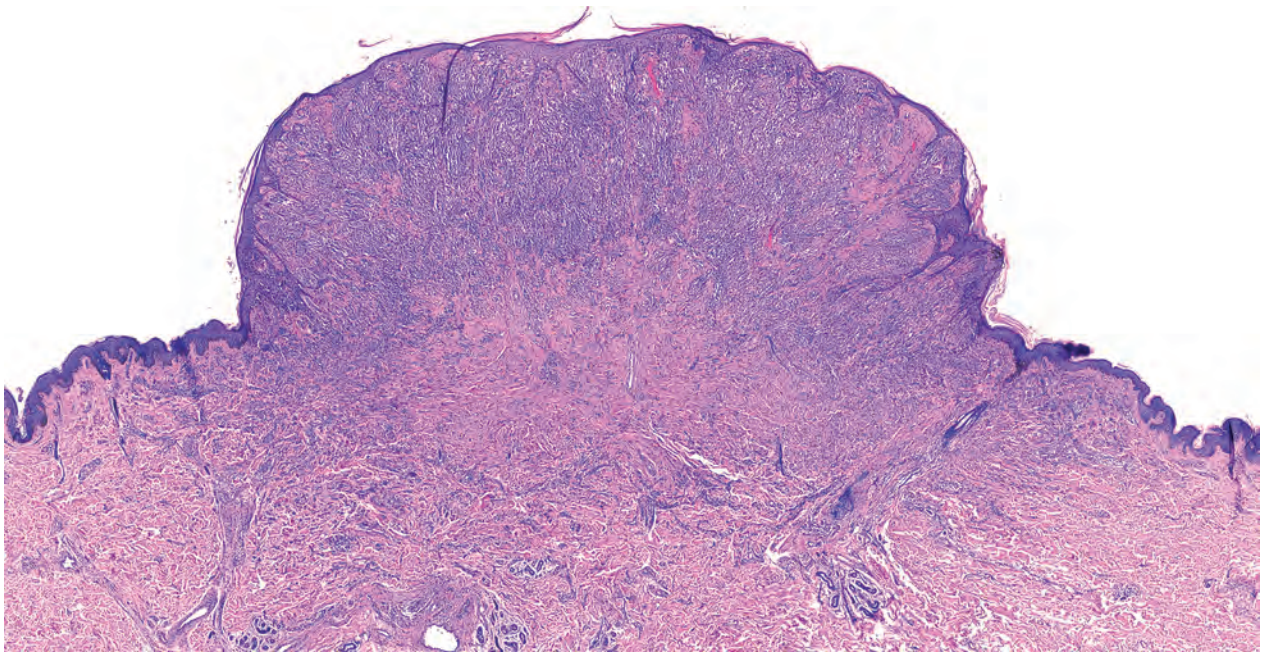


Рис. 426 А. Спитцоидная меланома. Четко отграниченная опухоль с экзофитным компонентом и глубоким ростом в сетчатом слое дермы

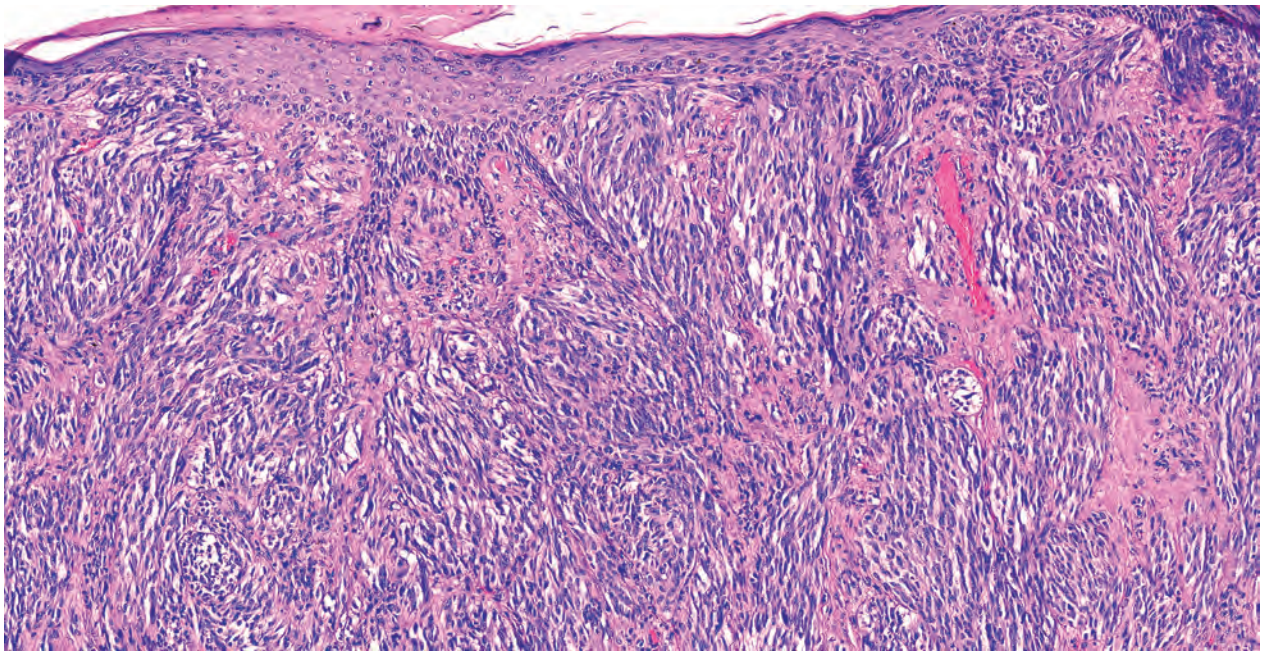


Рис. 426 Б. В верхних отделах опухоль образована пучками веретеновидных меланоцитов; выявляются зоны поглощения эпидермиса

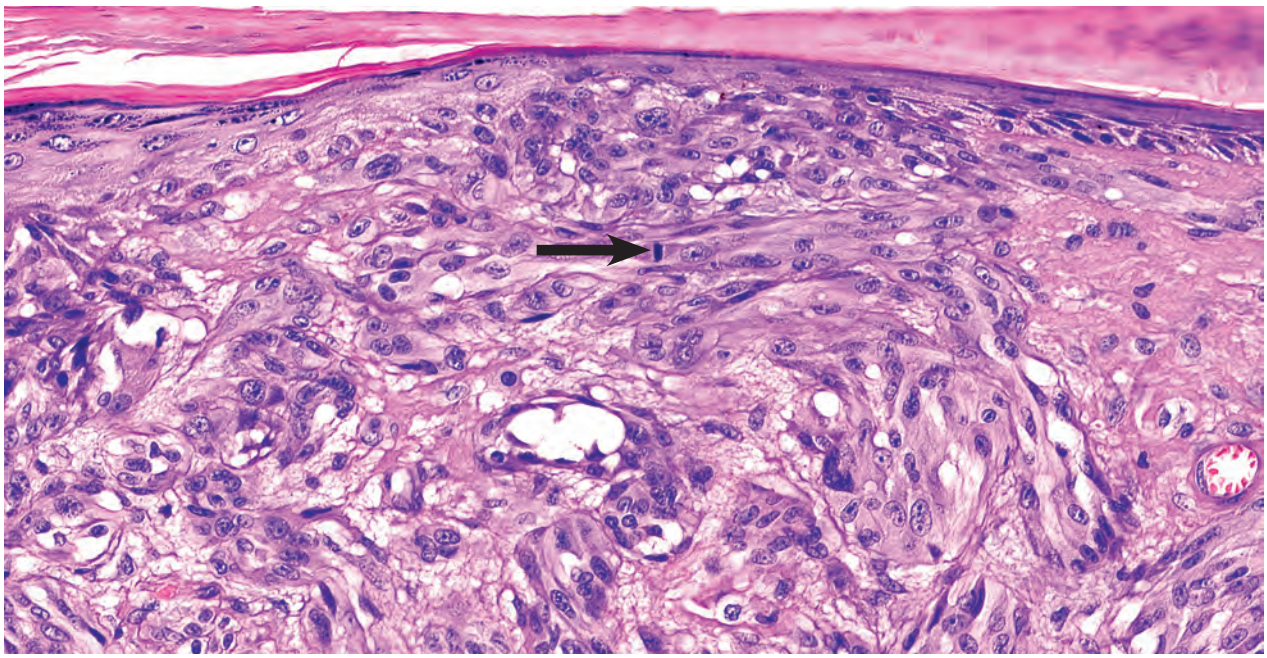


Рис. 426 В. Феномен поглощения эпидермиса опухолевыми клетками. Поверхностный митоз (*стрелка*)

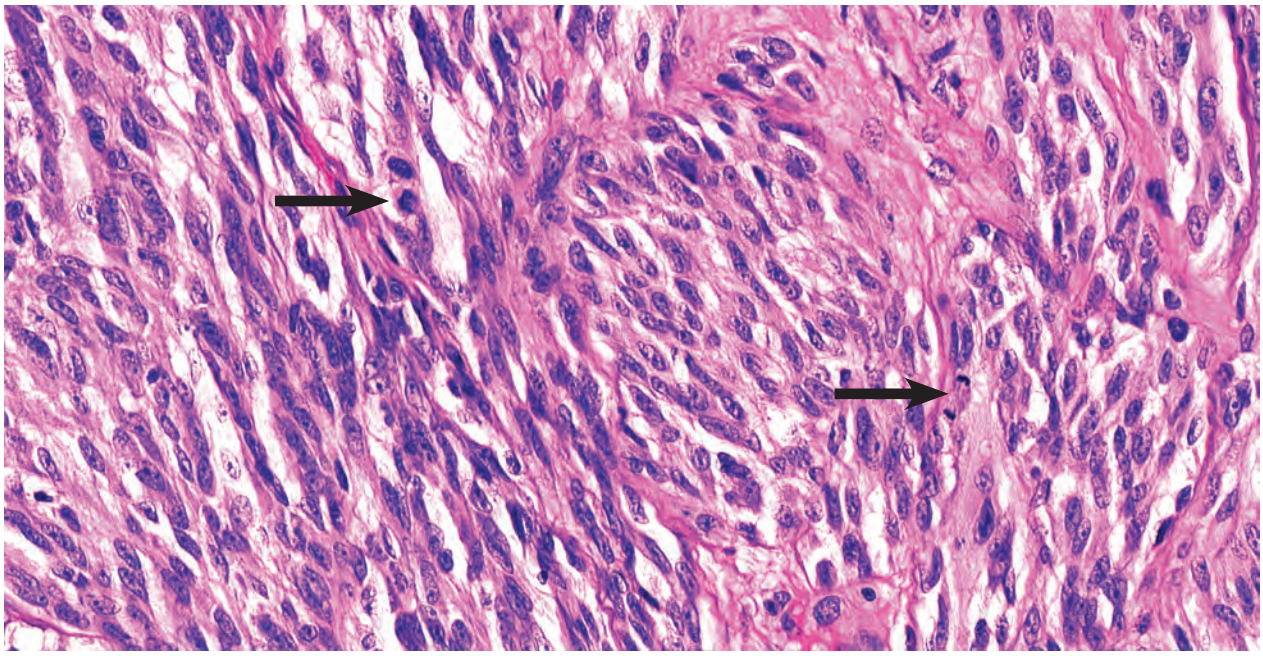


Рис. 426 Г. Митозы выявляются в глубоких отделах дермы (*стрелки*)

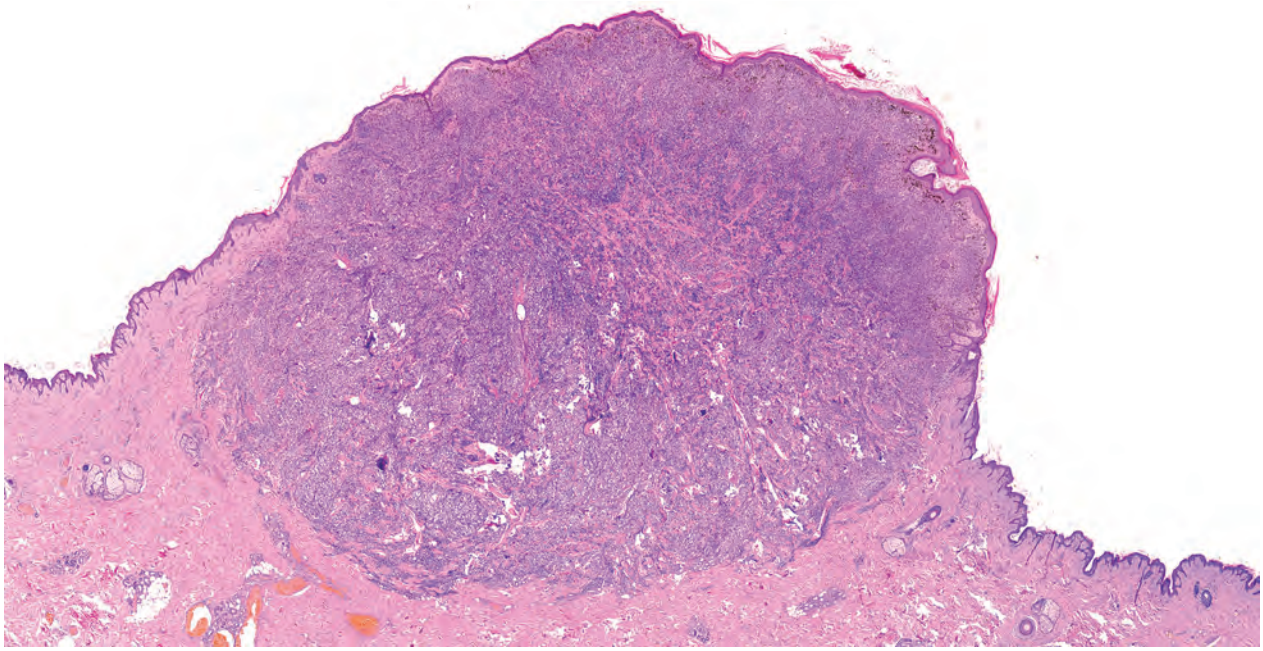


Рис. 427 А. Спитцоидная меланома. Четко отграниченный опухолевый узел в дерме, выступающий над поверхностью кожи

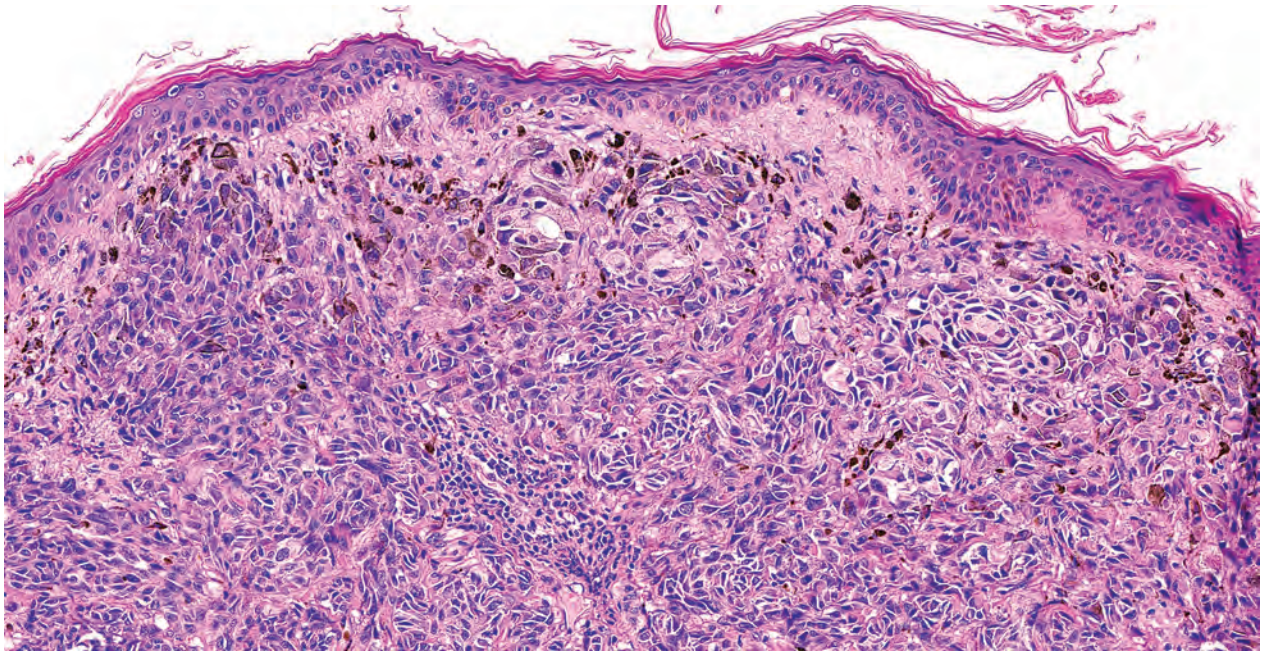


Рис. 427 Б. Солидный характер роста, полиморфизм опухолевых клеток, неравномерная пигментация цитоплазмы с мелкодисперсным распределением пигмента; единичные митозы

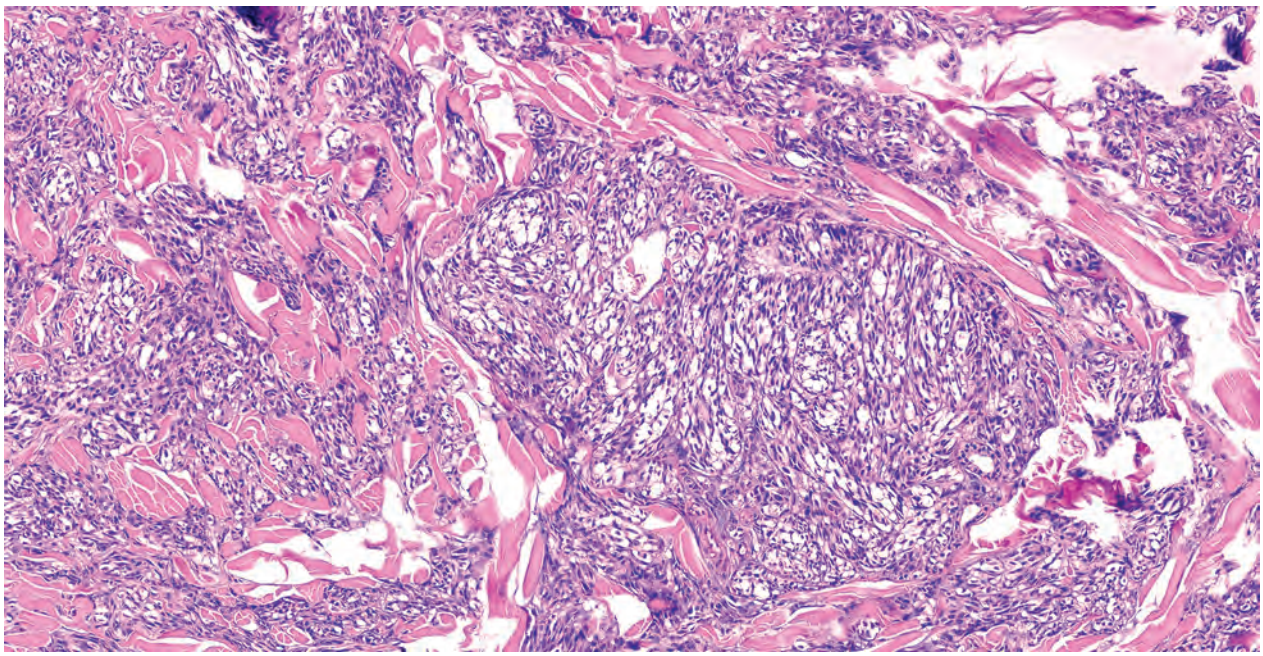


Рис. 427 В. В толще опухоли веретеновидные меланоциты формируют экспансивные крупные гнезда

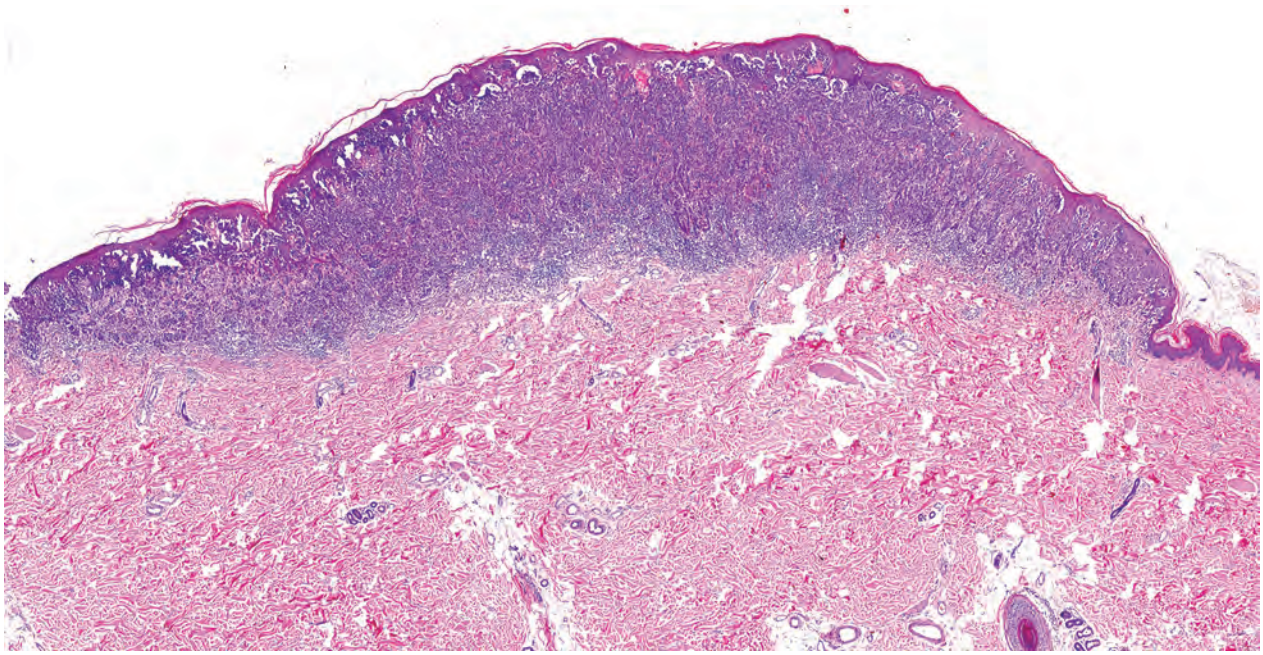


Рис. 428 А. Спитцоидная меланома. Фрагмент кожи с силуэтом полушаровидной папулы

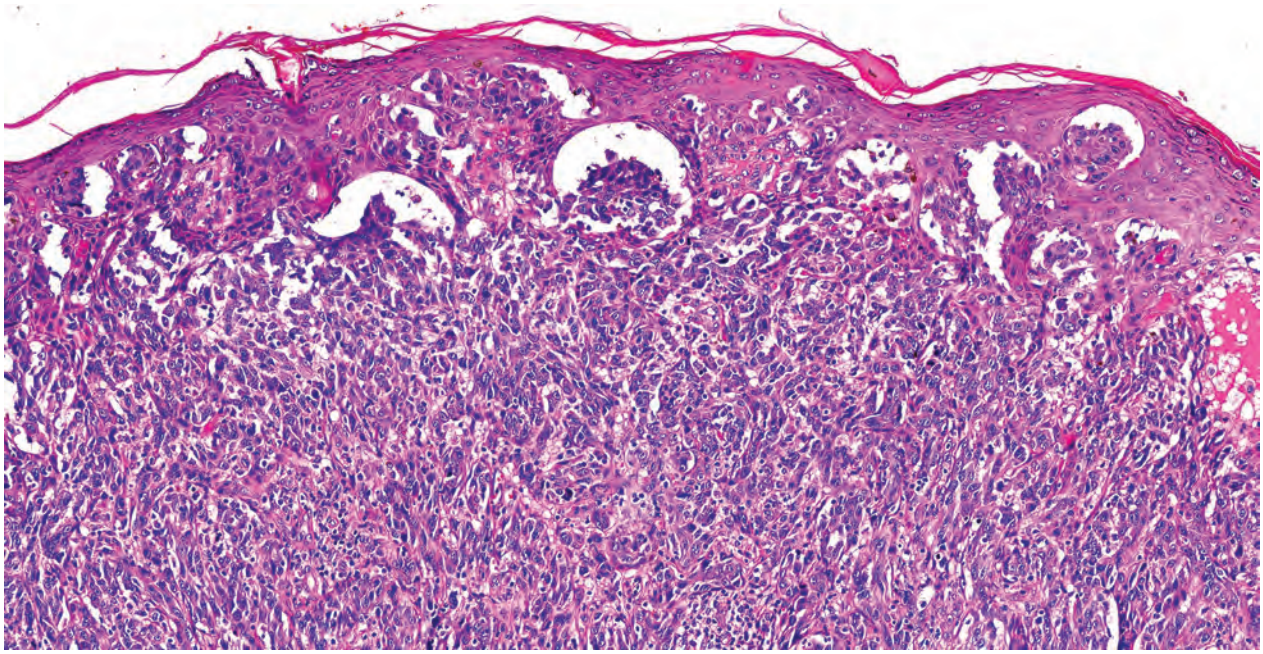


Рис. 428 Б. Утолщенный эпидермис и ретракционные артефакты вокруг гнезд опухолевых клеток придают сходство с невусом Спитц. Границы между эпидермальным и дермальным компонентами опухоли нет

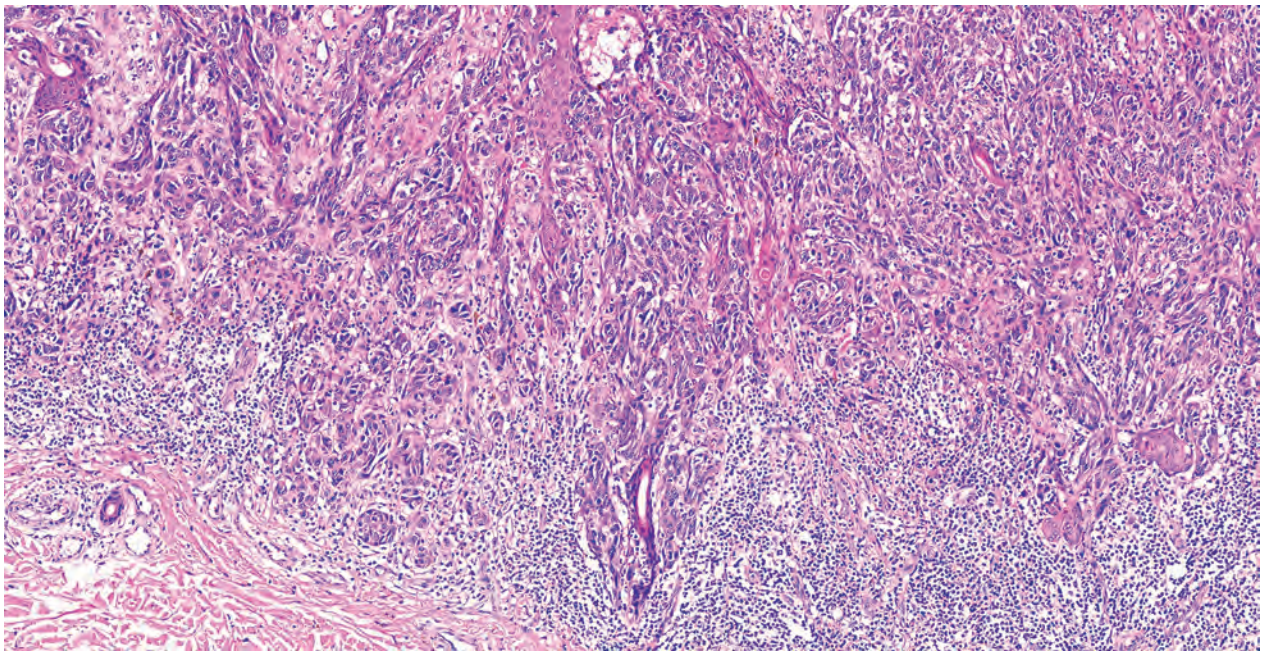


Рис. 428 В. Отмечается выраженный лимфоцитарный инфильтрат; признаки кажущегося созревания с уменьшением гнезд в размерах и более рассеянным их расположением в дерме. Короткие пучки опухолевых клеток располагаются, как и в невусах Спитц, по ходу выводных протоков потовых желез

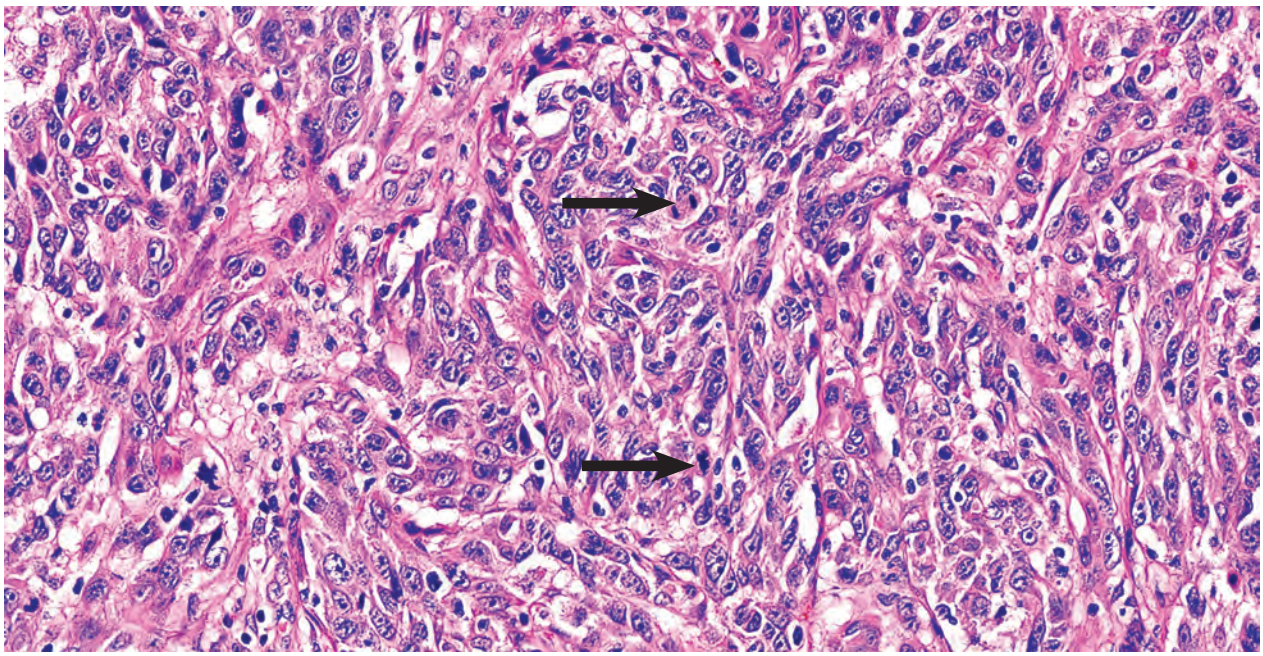


Рис. 428 Г. Клетки опухоли с умеренным полиморфизмом ядер, выявляются митозы (*стрелки*)

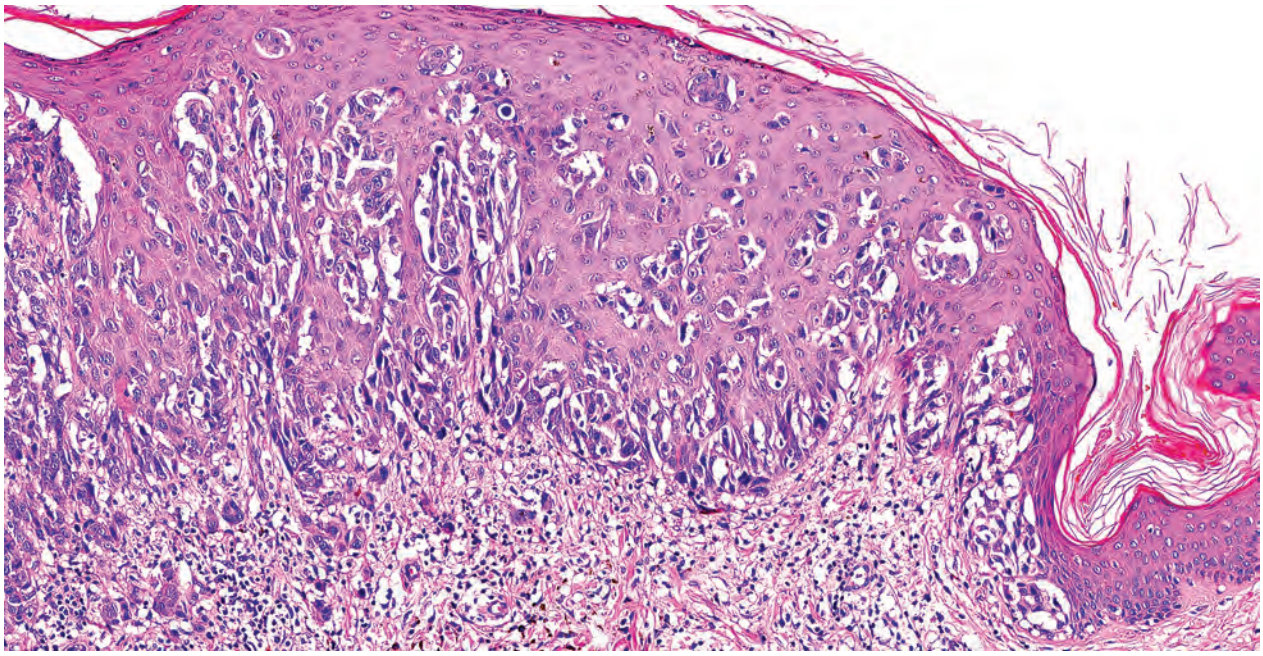


Рис. 428 Д. По периферии от узла выявляется небольшой по протяженности внутриэпидермальный компонент опухоли с выраженным педжетоидным ростом. В затруднительных случаях наличие данного признака позволяет провести дифференциальный диагноз с невусом Спитц: в последнем педжетоидный рост допускается только в центральной части образования и не должен выходить за область расположения гнезд

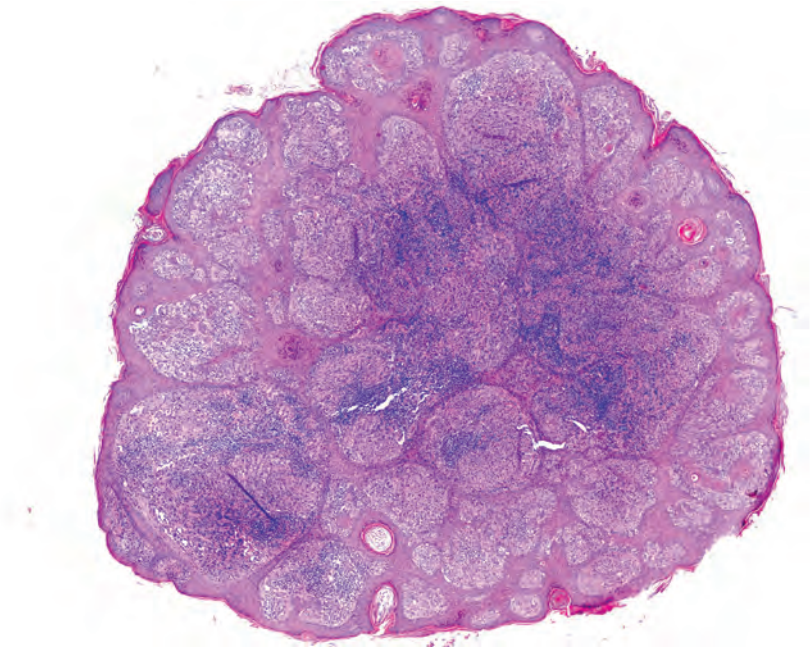


Рис. 429 А. Спитцоидная меланома, поперечный срез. Беспигментная опухоль на коже плеча у девочки 8 лет была клинически диагностирована как вирусная бородавка и удалена методом бритвенной биопсии

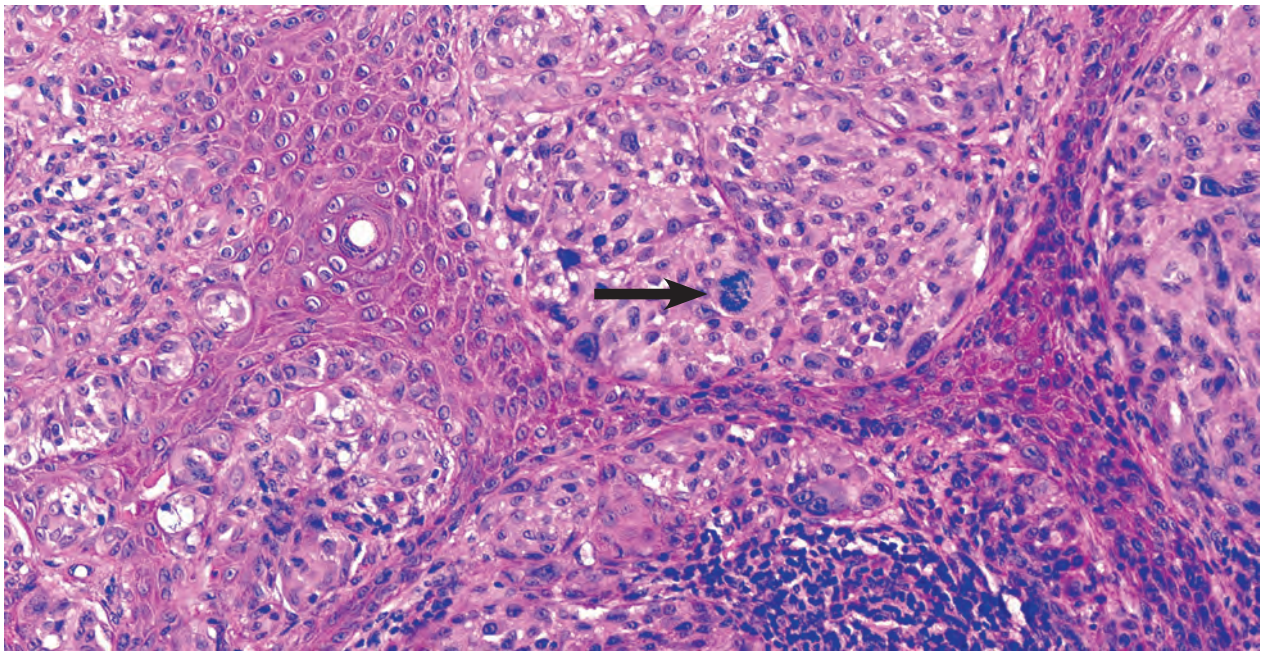


Рис. 429 Б. Клетки опухоли отличаются выраженным полиморфизмом ядер, с высоким митотическим индексом и наличием атипичных митозов (*стрелка*)

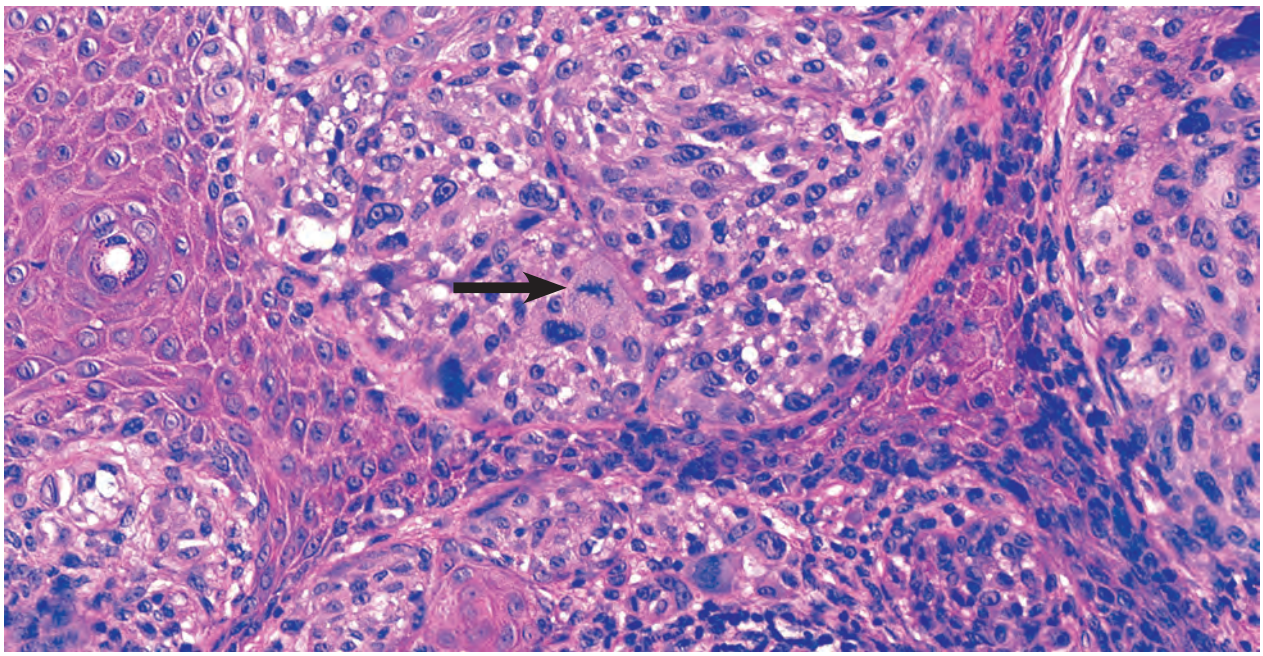


Рис. 429 В. Еще один атипичный митоз (*стрелка*); в отдельных клетках выявляются множественные ядрышки

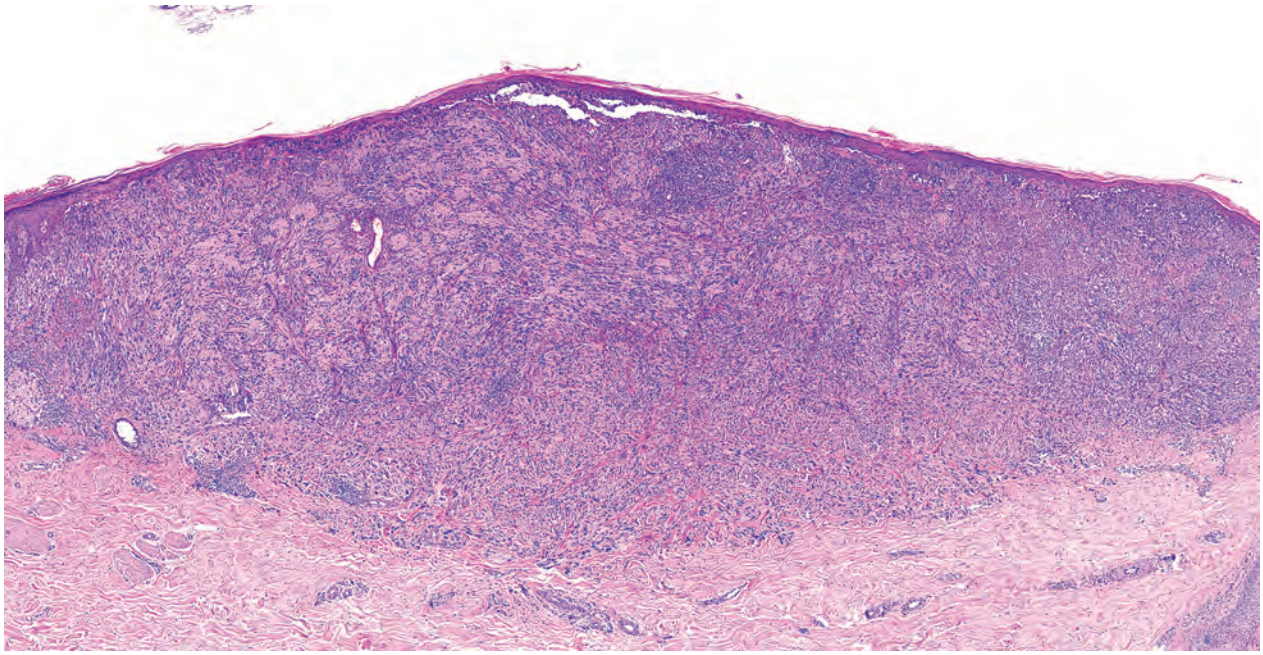


Рис. 430 А. Спитцоидная меланома с преимущественно эндофитным характером роста в дерме

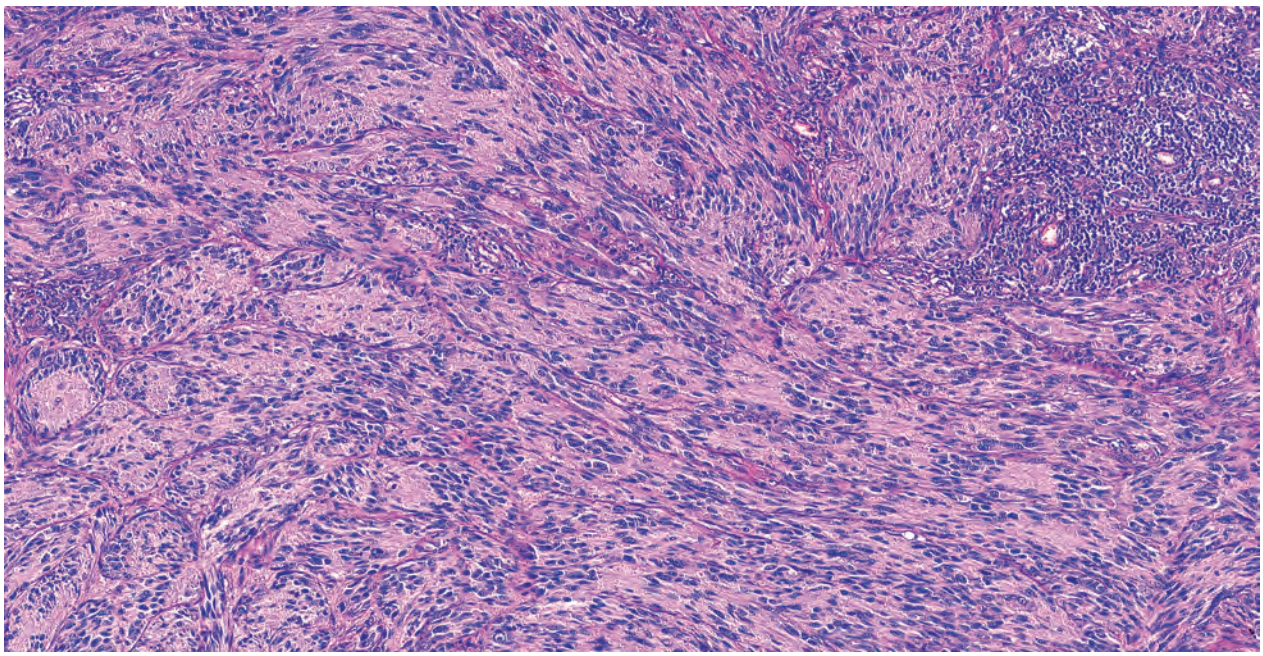


Рис. 430 Б. Веретеновидные клетки опухоли формируют ритмичные структуры, напоминающие шванному

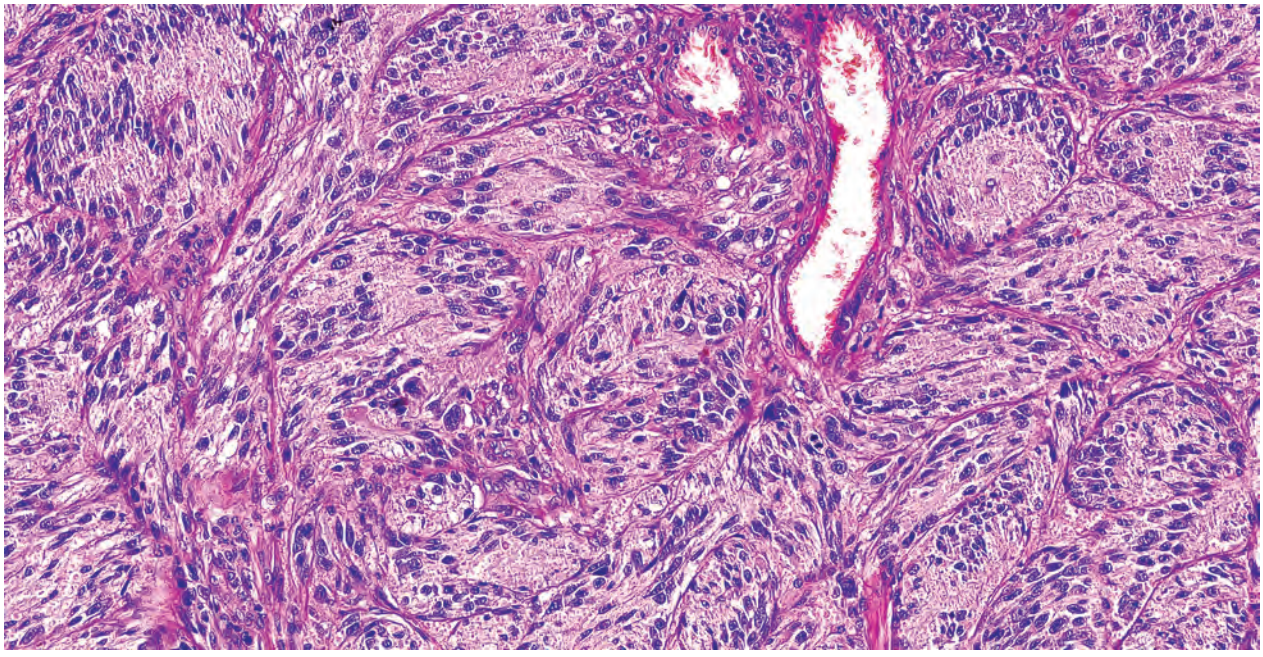


Рис. 430 В. Короткие пучки клеток тесно прилегают друг к другу, строма между ними практически не определяется

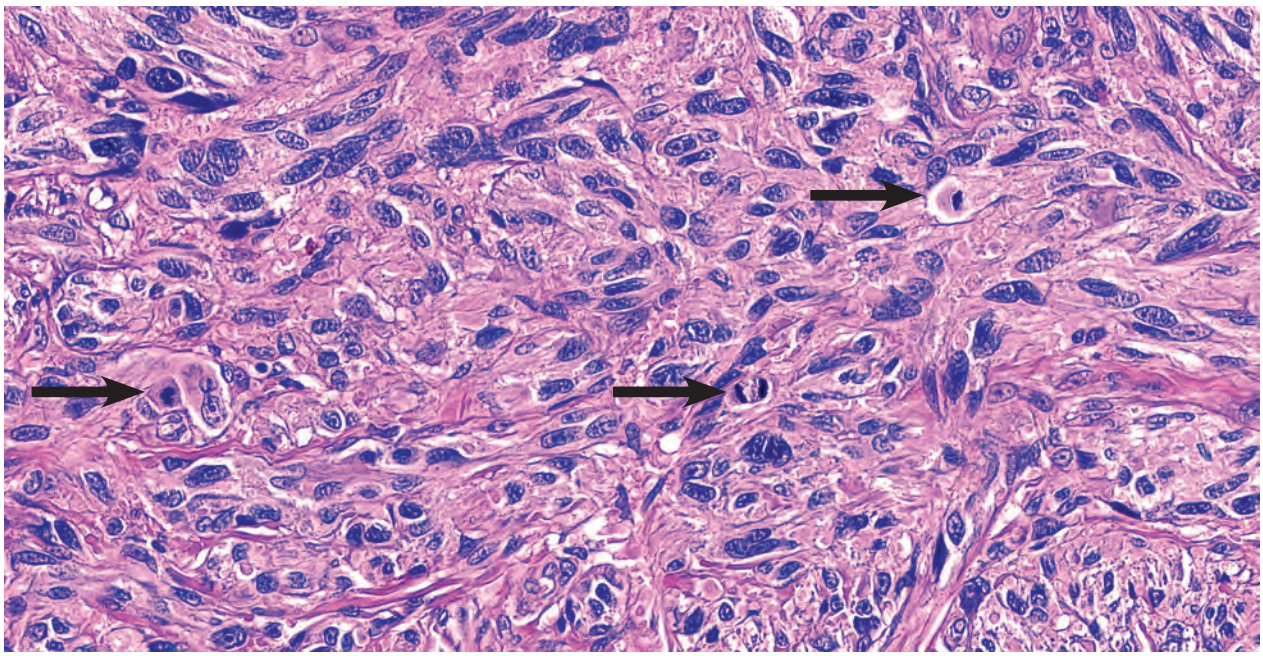


Рис. 430 Г. Выявляются участки с более выраженным полиморфизмом ядер и множественными митозами в одном поле зрения (*стрелки*)

ПРИЛОЖЕНИЕ

ИГХ МАРКЕРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

S100

- Группа кальций-связывающих белков, 100% растворимых в растворе сульфата аммония.
- Протеины S100 экспрессируются во многих типах клеток помимо меланоцитов: в астроцитах, шванновских клетках, различных дендроцитах, включая клетки Лангерганса, хондроцитах, адипоцитах, миоэпителиальных и поддерживающих клетках.

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Обычно экспрессируется во всех типах первичной и метастатической меланомы, включая веретеноклеточную и десмопластическую; частота ложноотрицательных результатов при выявлении микрометастазов в лимфатических узлах не превышает 7%.
- Специфичность маркера зависит от используемого подтипа и достигает 75–87%; наиболее специфичен для меланомы подтип маркера S100A1. Реакция с S100A6 (кальциклин) может выявляться только в 33% меланом, в то время как в большинстве невусов Спитц она более яркая и диффузная.
- Реакция положительная во всех типах меланоцитарных невусов, в том числе в лимфатических узлах.

Положительная реакция в других опухолях и тканях

- Экспрессируется в очень большом спектре опухолей, включая, но не ограничиваясь опухолями из клеток оболочек нервов, миоэпителиальных клеток, адипоцитов, хондроцитов и клеток Лангерганса.
- Окрашивает дендритические клетки лимфатических узлов.
- Веретеновидные клетки в рубцах также могут экспрессировать S100, что затрудняет дифференциальную диагностику в случае реэксцизии меланомы, особенно десмопластической.

Тип реакции

- Ядерное и цитоплазматическое окрашивание; обычно яркое и диффузное.
- Внутренний контроль: нормальные меланоциты, клетки Лангерганса и нервы в коже.
- Несмотря на высокую чувствительность как маркера, белковая молекула S100 является очень лабильной. Утрата экспрессии может происходить при слишком долгой или недостаточной фиксации ткани (что нередко происходит с очень малым объемом материала), а также в случаях предварительной заморозки биоптата или обработки его трипсином.

Комментарий

- Применяется в комплексе с другими маркерами.
- Маркер S100 не применяется для анализа внутриэпидермальной пролиферации меланоцитов, так как имеет низкую чувствительность к солитарным меланоцитам, а также низкую специфичность.

Тирозиназа

- Фермент, участвующий в первом этапе синтеза меланина.
- Входит в состав готового ИГХ коктейля pan-mel наряду с маркерами HMB45 и Melan A/MART-I.
- Экспрессируется в нормальных меланоцитах эпидермиса и клетках пигментного эпителия сетчатки, радужной оболочки, цилиарного тела глаза.

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Чувствительность реакции составляет 84–94%, причем с возрастанием клинической стадии болезни и в метастатических опухолях чувствительность уменьшается.
- Специфичность 97–100%.
- В пограничном компоненте меланоцитарных невусов наблюдается яркая положительная реакция, в дермальном окрашивание прогрессивно уменьшается снаружи вглубь.

Положительная реакция в других опухолях и тканях

- Экспрессируется в некоторых светлоклеточных саркомах, в пигментных нейрофибромах и шванномах; примерно в 20% ангиомиолипом; редко в ангиолипомах.

Тип реакции

- Окрашивание цитоплазматическое.

Комментарий

- Полезен для визуализации пролиферации меланоцитов в опухолях слизистых оболочек.
- В десмопластических меланомах положительная реакция наблюдается редко (около 6% опухолей).
- В нейротизированных невусах реакция отрицательная.

MITF

- Ядерный микрофтальмия-ассоциированный фактор транскрипции, участвующий в дифференцировке меланоцитов и регуляции синтеза меланина.
- Существует несколько изоформ, но специфичной для меланоцитов является только MITF-M.

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Экспрессируется в большинстве меланом всех типов, включая десмопластическую (50%).
- Чувствительность 81–100%; специфичность 88–100% (ниже в веретеноклеточных меланомах).
- Экспрессируется в меланоцитах доброкачественных невусов.

Положительная реакция в других опухолях и тканях

- Веретеноклеточные мезенхимальные опухоли, лимфоидные опухоли, ангиомиолипомы, редко в карциномах молочных желез и в почечноклеточном раке.
- Моноклональные антитела C5 и D5 неспецифичны по отношению к изоформе MITF-M, поэтому реагируют с другими типами клеток – гистиоцитами, лимфоцитами, фибробластами, шванновскими, тучными и гладкомышечными клетками.

Тип реакции

- Окрашивание ядерное, цитоплазматическая реакция считается неспецифичной.
- В качестве внутреннего контроля окрашивает меланоциты эпидермиса и придатков кожи.

Комментарий

- Практическое применение ограничено, в качестве ядерного маркера может быть полезным для дифференциальной диагностики пигментированного актинического кератоза и злокачественного лентиго.

PNL2

- Антиген, выявляемый с помощью маркера, неизвестен.
- Окрашивает нормальные и опухолевые меланоциты; гранулоциты.

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Положительное окрашивание в 75–100% первичных эпителиоидных и метастатических меланом.
- В десмопластических меланомах реакция преимущественно негативная, в других веретеноклеточных меланомах положительная примерно в 80%.
- Реакция положительная в пограничных невусах, пограничном и поверхностном дермальном компоненте смешанных невусов.
- В глубоком дермальном компоненте смешанных невусов и в капсулярных невусах лимфатических узлов реакция слабо положительная, чаще отрицательная.
- В диспластических невусах, голубых невусах, невусах Спитц реакция положительная.

Положительная реакция в других опухолях

- Вариабельная положительная реакция в светлоклеточных саркомах, ПЭКомах и меланотических шванномах.

Тип реакции

- Окрашивание цитоплазматическое.

KBA.62

- Моноклональное антитело к клеткам меланомы, устойчивое к фиксации.

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Около 90% всех типов первичных и метастатических меланом окрашивается положительно.
- Высокая чувствительность (82–100%) также в десмопластической меланоме: комбинация данного маркера с S100 помогает в дифференциальной диагностике.
- Меланомы с негативной реакцией маркеров HMB45 и MART-I в 85% случаев давали положительную реакцию с KBA.62.
- Положительная реакция во всех типах невусов, включая внутридермальные, глубокий компонент смешанных невусов, диспластические невусы, невусы Спитц.

Положительная реакция в других опухолях и тканях

- Экспрессируется также клетками ряда мезенхимальных и эпителиальных (особенно плоскоклеточного рака) опухолей.

Тип реакции

- Окрашивает мембраны и цитоплазму.
- В норме в коже окрашивает базальные кератиноциты эпидермиса, клетки эпителия волосяных фолликулов, иногда эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, перициты.
- Не окрашивает нормальные меланоциты базального слоя эпидермиса.

Комментарий

- Имеет ограниченное применение из-за низкой специфичности, но полезен для выявления микрометастазов в сторожевых лимфатических узлах: не окрашивает дендритические клетки, но окрашивает эндотелий сосудов, что может служить внутренним контролем.

MUM1 (multiple myeloma 1)

- MUM1/IRF4 является членом семейства регуляторных факторов интерферона.
- В норме экспрессируется только в лимфоидных клетках и меланоцитах.

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Высокая чувствительность в большинстве первичных (92–95%) и метастатических меланом (81–86%).
- Реакция менее выраженная в веретеноклеточных меланомах и не превышает 33%, в десмопластических меланомах отрицательная.
- Реакция положительная во всех типах невусов.

Положительная реакция в других опухолях и тканях

- Экспрессируется в большом спектре гематологических опухолей, в большинстве светлоклеточных сарком и в некоторых ПЭКомах.

Тип реакции

- Окрашивание преимущественно ядерное, может сочетаться со слабым цитоплазматическим окрашиванием.

PRAME (PReferentially expressed Antigen in MElanoma)

- Специфичный для опухоли антиген, узнаваемый аутологичными Т-лимфоцитами у пациентов с меланомой.
- Относится к семейству раково-тестикулярных антигенов (CTA).

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Чувствительность 88–96% в первичных и 87% в метастатических меланомах, в десмопластической меланоме 35%.
- Выявляется также в увеальных меланомах.
- В настоящее время экспрессия маркера мало изучена в доброкачественных меланоцитарных опухолях. В исследовании C. Lezcano et al. (2018) положительная реакция была выявлена в небольшом числе клеток 13,6% невусов, включая обычные приобретенные, диспластические, травмированные/рецидивные, невусы Спитц.

Положительная реакция в других опухолях и тканях

- В норме экспрессируется в яичках, яичниках, плаценте, надпочечниках и эндометрии.
- Экспрессируется в синовиальной саркоме, почечноклеточном раке, раке молочной железы, немелкоклеточном раке легких, раке яичников, миксоидной липосаркоме, лейкемических инфильтратах.

Тип реакции

- Ядерное окрашивание.
- Единичные изолированные меланоциты окрашиваются маркером в здоровой непораженной коже и в элементах солнечного лентиго.

Комментарий

- Диффузное окрашивание опухолевых клеток в меланоцитарном новообразовании обычно ассоциировано со злокачественным потенциалом

HMB45

- Антиген gp100 является цитоплазматическим гликопротеином премеланосом, в зрелых меланоцитах человека не экспрессируется.

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Высокоспецифичный маркер для меланоцитарных опухолей.
- Чувствительность для первичной меланомы ниже, чем у S100, и составляет 70–90%; в метастатических очагах достигает 56–83%; частота ложноотрицательных результатов при выявлении микрометастазов в лимфатических узлах не превышает 10%.
- Экспрессируется примерно в 10% десмопластических меланом, причем реакция нередко фокальная.
- Положительная реакция выявляется в клетках пограничных невусов и пограничного компонента смешанных невусов, включая диспластические (в них также может окрашиваться поверхностный дермальный компонент из пигментсинтезирующих меланоцитов типа А).
- Клетки типа В и С обычных и врожденных внутридермальных невусов, а также дермального компонента смешанных невусов и невусные клетки в лимфатических узлах не окрашиваются.
- Положительная реакция выявляется примерно в 85–100% голубых/глубоко проникающих невусов и невусов Спитц, обычно с уменьшением выраженности реакции снаружи вглубь при диффузном окрашивании (стратификация реакции).

Положительная реакция в других опухолях и тканях

- Пигментированные нейроэктодермальные опухоли (меланотическая шваннома); периваскулярные эпителиоидноклеточные опухоли (группа ПЭКом), менингеальные меланоцитомы, светлоклеточная саркома, некоторые стероидно-клеточные опухоли яичников, почечноклеточный рак с транслокацией t(6;11)(p21;q12).
- В опухолях эпителиальной, мезенхимальной, лимфоидной или глиальной природы реакция отрицательная.

Тип реакции

Окрашивание цитоплазматическое, мелкозернистое.

Комментарий

- Положительная реакция в меланомах может быть очаговой и неравномерной.
- Полезен для выявления феномена «созревания» в доброкачественных невусах.

SOX10

- Ядерный фактор транскрипции, необходимый для развития тканей неврального происхождения.
- Экспрессируется в нормальных меланоцитах и шванновских клетках, а также в миоэпителиальных клетках слюнных, бронхиальных и молочных желез (также в эпителии долек), в глиальных клетках ЦНС.

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Экспрессируется во всех типах меланомы, включая десмопластическую (80–100%).
- Высокая чувствительность (97–100%) и специфичность (93%) в первичных и метастатических меланомах.
- Маркер особенно полезен для выявления микрометастазов в сторожевых лимфатических узлах: по данным литературы, отмечается 100% чувствительность без ложноотрицательных результатов.
- SOX10 экспрессируется во всех типах доброкачественных невусов, однако данные противоречивы в отношении частоты выявления положительной реакции – от 31 до 100%.

Положительная реакция в других опухолях

- Реакция также положительная в светлоклеточных саркомах; доброкачественных и злокачественных опухолях из оболочек периферических нервов; в зернистоклеточных опухолях, в опухолях слюнных желез.

Тип реакции

- Окрашивание ядерное.
- В качестве внутреннего контроля окрашивает меланоциты эпидермиса, придатков кожи и нервы.

Комментарий

- Может окрашивать рассеянные гистиоциты в послеоперационных рубцах кожи.
- В мезенхимальных опухолях и карциномах реакция в основном отрицательная.
- Редко экспрессируется в карциномах молочной железы, астроцитомах, феохромоцитомах, ПЭКомах, карциноидных опухолях.

Melan A/MART-I

- Маркер дифференцировки, который в качестве антигена распознают в клетках меланомы цитотоксические Т-лимфоциты.
- Экспрессируется нормальными меланоцитами кожи и сетчатки.

Экспрессия в меланоцитарных опухолях

- Высокоспецифичный маркер для меланоцитарных опухолей.
- Чувствительность в первичных меланомах составляет 85–97%, в метастатических меланомах 57–92%; частота ложноотрицательных результатов при выявлении микрометастазов в лимфатических узлах не превышает 7%.

Положительная реакция в других опухолях и тканях

- ПЭКомы, некоторые светлоклеточные саркомы.
- При использовании клона MART-I редкие случаи окрашивания клеток немеланоцитарной природы в коже (гистиоциты, лимфоциты, пигментированные кератиноциты) являются артифициальными.
- Клон A103 также окрашивает опухоли коры надпочечников и стероидно-клеточные опухоли половых желез.

Тип реакции

- Окрашивание цитоплазматическое.
- Более яркое и диффузное окрашивание по сравнению с HMB45, не отмечается стратификации реакции как показателя созревания клеток.

Комментарий

- Чувствительный маркер для визуализации нормальных меланоцитов в эпидермисе.
- Не экспрессируется в дендритических клетках лимфатических узлов в отличие от S100.
- Веретеноклеточная или десмопластическая меланоцитарная опухоль, клетки которой не экспрессируют MART-I, с высокой вероятностью является меланомой.

Таблица 1П

ИГХ маркеры пролиферации в дифференциальной диагностике меланоцитарных новообразований

Маркер	Особенности окрашивания
Ki67 (MIB1)	В обычных невусах, как правило, менее 1% клеток, в диспластических невусах – менее 5%, в меланомах – 13–30%. Экспрессия обычно повышена в дермальном компоненте спитцоидных опухолей. Отрицательная реакция с Ki67 хорошо коррелирует с диагнозом доброкачественного новообразования, однако не исключает диагноз злокачественной меланомы. Одной из наиболее частых проблем в интерпретации результатов реакции является экспрессия данного антигена в ассоциированных с опухолью лимфоцитах и пролиферирующих стромальных фибробластах, а также внутриэпидермальных кератиноцитах, поэтому рекомендуется проводить двойное контрастирование с использованием коктейля антител: анти-MART-I (цитоплазматический маркер) и анти-Ki-67 (ядерный маркер), с разными хромогенами – красным (AEC, аминоэтилкарбазол) и коричневым (DAB, диаминобензидин). Некоторые авторы предлагают оценивать экспрессию маркера только в дермальном компоненте меланоцитарных опухолей
Cyclin A	Редкая экспрессия в невусах, положительная в 42–99% меланом
Cyclin B	Редкая экспрессия в невусах, положительная в 50% меланом
Cyclin D1 (BCL1)	Редкая экспрессия в невусах, частая в меланомах. Обычно позитивен в невусах Спитц, с уменьшением выраженности реакции в сетчатом слое дермы
Cyclin D3	Более редкая экспрессия в невусах, частая в меланомах
p16	Положительное окрашивание в невусах, утрата экспрессии в 50–98% меланом. Для различных типов невусов, включая невусы лимфатических узлов, характерна одновременно ядерная и цитоплазматическая реакция. Маркер полезен для дифференциальной диагностики десмопластического невуса Спитц и десмопластической меланомы. В 80% десмопластических меланом ядерная и цитоплазматическая реакция отрицательная, в невусах Спитц положительная. Выраженность экспрессии p16 практически не отличается в невусах Спитц (83%) и в спитцоидных меланомах (79%)
p21	В большинстве типов невусов реакция отрицательная, в меланомах вариабельно положительная. Низкая экспрессия в меланомах коррелирует с низким индексом пролиферации Ki-67. Ядерная экспрессия выявляется в классическом и атипичном невусах Спитц, фокально в некоторых врожденных меланоцитарных невусах
p53	В большинстве невусов, включая диспластические, реакция отрицательная, в 25–58% меланом положительная, преимущественно в опухолях с мутациями *BRAF*. В узловых меланомах экспрессируется чаще, чем в меланомах с горизонтальной фазой роста. По некоторым данным, реакция также положительная в 9% спитцоидных опухолей и невоидных меланом
Survivin	Вариабельная экспрессия в различных меланоцитарных опухолях. Ядерная реакция только в меланоме. По разным данным, чувствительность составляет 69–100%, при прогрессировании опухоли и в метастазах чувствительность повышается. Экспрессия маркера в сторожевых лимфатических узлах достоверно коррелирует с низкими показателями выживаемости больных

Таблица 2П

Экспрессия основных классов ИГХ маркеров в меланоме и в имитирующих ее опухолях иного генеза

Маркер	Меланома	Карцинома	Саркома	Лимфома
S100P	Положительная	Преимущественно отрицательная. Иногда положительная (миоэпителиальный рак)	Часто отрицательная. Иногда положительная (злокачественная опухоль из оболочек нервов, хондросаркома)	Отрицательная
T311/HMB45/ M2-7C10	Часто положительная. Иногда отрицательная	Отрицательная	Преимущественно отрицательная. Редко положительная (пигментированный вариант злокачественной опухоли из оболочек нервов)	Отрицательная
A103	Часто положительная. Иногда отрицательная	Преимущественно отрицательная. Редко положительная (стероидно-клеточные опухоли, например адренокортикальный рак)	Преимущественно отрицательная. Редко положительная (пигментированный вариант злокачественной опухоли из оболочек нервов)	Отрицательная
Цитокератины	Преимущественно отрицательная. Редко положительная (слабое окрашивание в метастатических меланомах)	Положительная	Преимущественно отрицательная. Иногда положительная (например, эпителиоидная саркома)	Отрицательная
Лимфоцитарные маркеры	Отрицательная	Отрицательная	Отрицательная	Положительная
Мышечные маркеры	Преимущественно отрицательная. Иногда положительная (некоторые desmin + веретеноклеточные меланомы)	Преимущественно отрицательная. Редко положительная (саркоматоидный или метапластический рак)	Иногда отрицательная. Положительная в случае саркомы миогенной дифференцировкой	Отрицательная

Таблица 3П

Частота экспрессии ИГХ маркеров других классов опухолей в эпителиоидноклеточных, плеоморфных и метастатических меланомах

Тип опухоли	Маркер	Экспрессия в меланомах, %
Карциномы	Keratin AE1:3 Pan-Keratin Keratin – LMW EMA CAM 5.2	4 1 2 2 1
Гладкомышечные опухоли	SMA	9
Опухоли из поперечно-полосатых мышц	Desmin Myogenin MyoD1	0 Не изучена Не изучена
Сосудистые опухоли	CD31 CD34	0 0
Лимфомы	CD45	0
Миелома	CD138 MDM-2	20 25
Семинома	OKT4	0
Невральные опухоли	GF AP CD99	2 16
Нейроэндокринные опухоли	Chromogranin Synaptophysin	0 12
Мезотелиома	Calretinin Thrombomodulin	13 0

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ FISH-ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка результата проводится после подсчета всех сигналов в 30 ядрах опухолевых клеток.

1. **Рекомендации фирмы-изготовителя реактивов (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2012)**

Образец соответствует меланоме, если:

- среднее количество гена *CCND1* на ядро ≥2,5;
- процент ядер с аномальным количеством гена *RREB1* (больше или меньше 2) ≥63%;
- процент ядер с потерей гена *MYB* относительно *CEP6* ≥31%;
- среднее количество гена *MYB* на ядро ≥2,5.

2. **Модификация метода, предложенная S.R. Dalton et al. (2010)**

Образец соответствует меланоме, если:

- среднее число клеток с увеличенной копийностью гена *CCND1* ≥38%;
- процент ядер с потерей гена *MYB* относительно *CEP6* ≥40%;
- процент ядер с увеличенным количеством гена *RREB1* относительно *CEP6* ≥55%;
- среднее число ядер с увеличенной копийностью гена *RREB1* ≥29%.

Таблица 4П

Протокол гистологического исследования меланомы кожи

1.	Гистологический тип опухоли
2.	Наличие вертикальной фазы роста
3.	Толщина опухоли по Бреслоу
4.	Уровень инвазии по Кларку
5.	Наличие изъязвления (размер в миллиметрах)
6.	Митотический индекс в дерме
7.	Наличие инвазии кровеносных или лимфатических сосудов
8.	Нейротропизм
9.	Десмоплазия
10.	Наличие сателлитных очагов
11.	Наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs); степень выраженности
12.	Наличие признаков регресса • ранний (TILs) • промежуточный (ангиофиброплазия ± TILs) • поздний (фиброз и утрата эпидермальных выростов)
13.	Преобладающий тип клеток в опухоли
14.	Ассоциация с невусом
15.	Наличие солнечного эластоза
16.	Расстояние от опухоли до краев резекции (отдельно для компонента *in situ* и инвазивного компонента)

СТАДИРОВАНИЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ПО СИСТЕМЕ TNM

TNM клиническая классификация	
T	**ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ** Определяется при гистологическом исследовании, *см. ниже* **pT**
N	**РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ**
NX	Регионарные лимфатические узлы недоступны
N0	Отсутствие метастазов в лимфатических узлах
N1	Метастаз в одном регионарном узле или интралимфатический регионарный метастаз без метастазов в узле **N1a** только микроскопический метастаз (клинически скрытый) **N1b** макроскопический метастаз (клинически явный) **N1c** сателлитный или транзиторный метастаз без поражения регионарных лимфатических узлов
N2	Метастаз в двух или в трех регионарных лимфатических узлах или интралимфатический регионарный метастаз с поражением лимфатического узла **N2a** только микроскопический метастаз в узлах **N2b** макроскопический метастаз в узлах **N2c** сателлитный или транзиторный метастаз с метастазом только в одном регионарном лимфатическом узле
N3	Метастаз в четырех и более регионарных лимфатических узлах, или спаянные регионарные лимфатические узлы с метастазами, или сателлит(ы)/транзиторный метастаз с метастазом в двух и более регионарных лимфатических узлах **N3a** только микроскопический метастаз в узлах **N3b** макроскопический метастаз в узлах **N3c** сателлит(ы) или транзиторный метастаз с метастазом в двух и более регионарных лимфатических узлах

Примечание. Сателлиты – это опухолевые гнезда или узлы (макро- или микроскопические) в пределах 2 см от первичной опухоли. Транзиторный метастаз располагается в коже или подкожной клетчатке на расстоянии более 2 см от опухоли и до регионарных лимфатических узлов

M	**ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ**
M0	Без отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы*
	M1a кожа, подкожная клетчатка или лимфатический узел (узлы) за пределами регионарных **M1b** легкие **M1c** прочие локализации, кроме центральной нервной системы **M1d** центральная нервная система

Уточнения для категории M (при известных лабораторных показателях):
(0)
Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови не повышен
(1)
Уровень ЛДГ повышен

pTNM гистологическая классификация	
pT	**ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ**
pTx	Первичная опухоль недоступна*
pT0	Признаков первичной опухоли нет
pTis	Меланома *in situ* (уровень по Кларку I)
pT1	Опухоль толщиной 1 мм и менее
	pT1a менее 0,8 мм толщиной без изъязвления
	pT1b менее 0,8 мм толщиной с изъязвлением; или 0,8 мм и более, но менее 1 мм толщиной, с изъязвлением или без него
pT2	Опухоль более 1 мм, но менее 2 мм толщиной
	pT2a без изъязвления
	pT2b с изъязвлением
pT3	Опухоль толщиной более 2 мм, но не более 4 мм
	pT3a без изъязвления
	pT3b с изъязвлением
pT4	Опухоль толщиной более 4 мм
	pT4a без изъязвления
	pT4b с изъязвлением
pN	**РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ** Категории **pN** соответствуют категориям **N**
pN0	Гистологическое исследование регионарных лимфатических узлов после лимфаденоэктомии обычно включает шесть и более узлов. Случаи, когда в лимфатических узлах нет метастазов, но число исследованных узлов меньше стандартного, классифицируются как pN0. Случаи, когда исследуется только сторожевой узел без последующей лимфаденоэктомии, классифицируются как pN(sn).
pM	**Отдаленные метастазы**
PM1	Гистологически подтвержденные отдаленные метастазы

Примечание. Категории pM0 и pMx неприменимы

* Включая бритвенные биопсии и кюретаж

Сопоставление клинических и гистологических стадий TNM

Клиническая стадия/категории TNM			
0	pTis	N0	M0
IA	pT1a	N0	M0
IB	pT1b pT2a	N0 N0	M0 M0
IIA	pT2b pT3a	N0 N0	M0 M0
IIB	pT3b pT4a	N0 N0	M0 M0
IIC	pT4b	N0	M0
III	pT любая	N1,N2,N3	M0
IV	pT любая	N любая	M1

Гистологическая стадия/категории TNM			
0	pTis	N0	M0
IA	pT1a pT1b	N0 N0	M0 M0
IB	pT2a	N0	M0
IIA	pT2b pT3a	N0 N0	M0 M0
IIB	pT3b pT4a	N0 NO	M0 M0
IIC	pT4b	N0	M0
IIIA	pT1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
IIIB	pT1a, T1b, T2a pT2b, T3a	N1b, N1c, N2b N1, N2a, N2b	M0
IIIC	pT1a, T1b, T2a, T2b, T3a pT3b, T4a pT4b	N2c, N3 N1, N2, N3 N1, N2	M0 M0 M0
IIID	pT4b	N3	M0
IV	pT любая	N любая	M1

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ackerman AB, Elish D, Shami S.* Spitz's Nevus: Reassessment Critical, Revision Radical. New York: Ardor Scribendi, Ltd., 2007. 360 p.

2. *Ackerman AB.* Mythology and numerology in the sphere of melanoma. Cancer. 2000;88:491–496.

3. *Adler NR, Haydon A, McLean CA, Kelly JW, Mar VJ.* Metastatic pathways in patients with cutaneous melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2017,Jan;30(1):13–27. doi: 10.1111/pcmr.12544.

4. *Agarwalla PK, Koch MJ, Mordes DA, Codd PJ, Coumans JV.* Pigmented lesions of the nervous system and the neural crest: lessons from embryology. Neurosurgery. 2016,Jan;78(1):142–55. doi: 10.1227/NEU.0000000000001010.

5. *Ahn CS, Guerra A, Sangüeza OP.* Melanocytic nevi of special sites. Am J Dermatopathol. 2016,Dec;38(12):867–81.

6. *Aljufairi E, Alhilli F.* Reasons for rarity of anal melanocytic naevi. Australas J Dermatol. 2017,Nov;58(4):308–11. doi: 10.1111/ajd.12573.

7. *Altamura D, Altobelli E, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC, Peris K.* Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi and melanomas in a white population in central Italy. Arch Dermatol. 2006,Sep;142(9):1123–8. doi: 10.1001/archderm.142.9.1123

8. *Alvarado AV, Dávila-Rodríguez JJ, Vélez B, Montenegro-Zumárraga M.* Osteonevus of nanta: a rare skin condition. Actas Dermosifiliogr. 2019,May;110(4):329–31. doi: 10.1016/j.ad.2018.02.034.

9. *Amin SM, Haugh AM, Lee CY, Zhang B, Bubley JA et al.* A Comparison of morphologic and molecular features of BRAF, ALK, and NTRK1 Fusion Spitzoid neoplasms. Am J Surg Pathol. 2017.Apr;41(4):491–8. doi: 10.1097/PAS.0000000000000761.

10. *Andres C, Flaig MJ.* Pitfalls of Melan-A staining. Journal of Cutaneous Pathology. 2009;37(8):917–8. doi:10.1111/j.1600-0560.2009.01442.x.

11. *Annessi G et al.* Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. J Am Acad Dermatol. 2001;45:77–85.

12. *Apalla Z, Nikolaidou C, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Venizelos I, Bobos M, Vakirlis E, Ioannides D, Ferrara G.* Clinicopathologically problematic melanocytic tumors: a case-based review. Dermatol Pract Concept. 2018;8(4):306–13. doi: https://doi.org/10.5826/dpc.0804a12.

13. *Appleton SE, Fadel Z, Williams JS, Bezuhly M.* Vertical growth phase as a prognostic factor for sentinel lymph node positivity in thin melanomas: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg. 2018,Jun;141(6):1529–40. doi: 10.1097/PRS.0000000000004395.

14. *Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, Buccini P, De Simone P, Eibenschutz L, Ferrari A, Mariani G, Silipo V, Sperduti I, Zalaudek I.* Seven-point checklist of dermoscopy revisited. Br J Dermatol. 2011,Apr;164(4):785–90. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10194.x.

15. *Argenziano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant JY, Lallas A, McColl I, Rosendahl C, Thomas L, Tiodorovic-Zivkovic D, Zaballos P, Zalaudek I.* Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. Br J Dermatol. 2011,Dec;165(6):1251–5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10621.x.

16. *Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, Binder M, Cerroni L, De Rosa G, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Landthaler M, Menzies SW, Pehamberger H, Piccolo D, Rabinovitz HS, Schiffner R, Staibano S, Stolz W, Bartenjev I, Blum A, Braun R, Cabo H, Carli P, De Giorgi V, Fleming MG, Grichnik JM, Grin CM, Halpern AC, Johr R, Katz B, Kenet RO, Kittler H, Kreusch J, Malvehy J, Mazzocchetti G, Oliviero M, Ozdemir F, Peris K, Perotti R, Perusquia A, Pizzichetta MA, Puig S, Rao B, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Stanganelli I, Tanaka M, Westerhoff K, Wolf IH, Braun-Falco O, Kerl H, Nishikawa T, Wolff K, Kopf AW.* Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. J Am Acad Dermatol. 2003,May;48(5):679–93. doi: 10.1067/mjd.2003.281.

17. *Argenziano G.* Dermoscopy of melanocytic hyperplasias: subpatterns of lentigines (ink spot). Arch Dermatol. 2004,Jun;140(6):776. doi: 10.1001/archderm.140.6.776

18. *Ascierto PA, Accorona R, Botti G, Farina D, Fossati P, Gatta G, Gogas H, Lombardi D, Maroldi R, Nicolai P, Ravanelli M, Vanella V.* Mucosal melanoma of the head and neck. Crit Rev Oncol Hematol. 2017,Apr;112:136–52. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.019.

19. *Aung PP, Mutyambizi KK, Danialan R, Ivan D, Prieto VG.* Differential diagnosis of heavily pigmented melanocytic lesions: challenges and diagnostic approach. J Clin Pathol. 2015,Dec;68(12):963–70. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202887.

20. *Bahrami A, Barnhill RL.* Pathology and genomics of pediatric melanoma: A critical reexamination and new insights. Pediatr Blood Cancer. 2018,Feb;65(2). doi: 10.1002/pbc.26792.

21. *Bandino JP, Kazlouskaya V, Ergin Ş, Molés-Poveda P, Cleaver NJ, Kabigting FD, Shackelton JB, Thieu K, Elston DM.*

Epidermal consumption in benign and malignant melanocytic neoplasms. J Cutan Pathol. 2015,Dec;42(12):937–43. doi: 10.1111/cup.12545.

22. *Banta JC, Bandino JP*. Two cases of discrete adenoid pseudogland formation within benign intradermal melanocytic nevi. J Cutan Pathol. 2018,Jul;45(7):522–5. doi: 10.1111/cup.13153.

23. *Baran JL, Duncan LM*. Combined melanocytic nevi: histologic variants and melanoma mimics. Am J Surg Pathol. 2011;35(10):1540–8.

24. *Barnhill RL, Gupta K*. Unusual variants of malignant melanoma. Clin Dermatol. 2009,Nov-Dec;27(6):564–87. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.015.

25. *Barnhill RL*.The spitzoid lesion: the importance of atypical variants and risk assessment. Am J Dermatopathol. 2006,Feb;28(1):75–83.

26. *Bastian BC*. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. Annu Rev Pathol. 2014;9:239–71. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104658.

27. *Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE, Pinkel D*. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. Am J Pathol. 2003,Nov;163(5):1765–70.

28. *Battistella M, Prochazkova-Carlotti M, Berrebi D, Bennaceur S, Edan C, Riffaud L, Rütten A, Fraitag S*. Two congenital cases of pigmented epithelioid melanocytoma studied by fluorescent in situ hybridization for melanocytic tumors: case reports and review of these recent topics. Dermatology. 2010;221(2):97–106. doi: 10.1159/000314160.

29. *Baykal C, Yılmaz Z, Sun GP, Büyükbabani N*. The spectrum of benign dermal dendritic melanocytic proliferations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019,Jun;33(6):1029–41. doi: 10.1111/jdv.15492.

30. *Benati E, Ribero S, Longo C, Piana S, Puig S, Carrera C, Cicero F, Kittler H, Deinlein T, Zalaudek I, Stolz W, Scope A, Pellacani G, Moscarella E, Piraccini BM, Starace M, Argenziano G*. Clinical and dermoscopic clues to differentiate pigmented nail bands: an International Dermoscopy Society study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017,Apr;31(4):732–6. doi: 10.1111/jdv.13991.

31. *Bennett DC*. Genetics of melanoma progression: the rise and fall of cell senescence. Pigment Cell Melanoma Res. 2016,Mar;29(2):122–40. doi: 10.1111/pcmr.12422.

32. *Bernaba BN, Vogiatzis P, Binder SW, Cassarino DS*. Potentially useful markers for desmoplastic melanoma: an analysis of KBA.62, p-AKT, and ezrin. Am J Dermatopathol. 2011,Jun;33(4):333–7;quiz338–40. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181e5a2b4.

33. *Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H*. Cutaneous melanomas associated with nevi. Arch Dermatol. 2003;139(12):1620–4. doi: 10.1001/archderm.139.12.1620

34. *Bezić J, Karaman I, Zekić Tomaš S, Živković PM, Božić J*. osteonevus of nanta revisited: clinicopathological features of 33 cases. Am J Dermatopathol. 2016,Nov;38(11):859–61.

35. *Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, Kirchesch H, Malvehy J, Marghoob AA, Puig S, Ozdemir F, Stolz W, Tromme I, Weigert U, Wolf IH, Zalaudek I, Kittler H*. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). Arch Dermatol. 2011,Oct;147(10):1181–7. doi: 10.1001/archdermatol.2011.155.

36. *Blum A, Soyer HP, Garbe C, Kerl H, Rassner G, Hofmann-Wellenhof R*. The dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi) is useful to discriminate benign from malignant melanocytic lesions. Br J Dermatol. 2003,Dec;149(6):1159–64. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05343.x.

37. *Blum A, Hofmann-Wellenhof R, Marghoob AA, Argenziano G, Cabo H, Carrera C, Costa Soares de Sá ., Ehrsam E, González R, Malvehy J, Manganoni AM, Puig S, Simionescu O, Tanaka M, Thomas L, Tromme I, Zalaudek I, Kittler H*. Recurrent melanocytic nevi and melanomas in dermoscopy: results of a multicenter study of the International Dermoscopy Society. JAMA Dermatol. 2014,Feb;150(2):138–45. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6908

38. *Bollea-Garlatti LA, Galimberti GN, Galimberti RL*. Lentigo maligna: keys to dermoscopic diagnosis. Actas Dermosifiliogr. 2016,Jul–Aug;107(6):489–97. doi: 10.1016/j.ad.2016.01.001.

39. *Bongiovanni L, Müller EJ, Della Salda L*. Survivin in skin pathologies. Exp Dermatol. 2011,Jun;20(6):457–63. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01273.x.

40. *Boot-Bloemen MCT, de Kort WJA, van der Spek-Keijser LMT, Kukutsch NA*. Melanoma in segmental naevus spilus: a case series and literature review. Acta Derm Venereol. 2017,Jun 9;97(6):749–50. doi: 10.2340/00015555-2646.

41. *Borgenvik TL, Karlsvik TM, Ray S, Fawzy M, James N*. Blue nevus-like and blue nevus-associated melanoma: a comprehensive review of the literature. ANZ J Surg. 2017,May;87(5):345–9. doi: 10.1111/ans.13946.

42. *Borsari S, Longo C, Ferrari C, Benati E, Bassoli S, Schianchi S, Giusti F, Cesinaro AM, Pellacani G, Seidenari S*. Dermoscopic island: a new descriptor for thin melanoma. Arch Dermatol. 2010,Nov;146(11):1257–62. doi: 10.1001/archdermatol.2010.311.

43. *Bosisio FM, van den Oord JJ*. Immunoplasticity in cutaneous melanoma: beyond pure morphology. Virchows Arch. 2017,Apr;470(4):357–69. doi: 10.1007/s00428-016-2058-y.

44. *Botella-Estrada R, Kutzner H*. Study of the immunophenotype of the inflammatory cells in melanomas with regression and halo nevi. Am J Dermatopathol. 2015,May;37(5):376–80. doi: 10.1097/DAD.0000000000000205.

45. *Botti G, Marra L, Anniciello A, Scognamiglio G, Gigantino V, Cantile M*. Immune-phenotypical markers for the differential diagnosis of melanocytic lesions. Int J Clin Exp Pathol. 2015,Sep 1;8(9):9742–51.

46. *Bourne P, Rosendahl C, Keir J, Cameron A.* BLINCK-A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermatoscopy findings. Dermatol Pract Concept. 2012,Apr 30;2(2):202a12. doi: 10.5826/dpc.0202a12.

47. *Boyd AS, Chen SC, Shyr Y*. Intradermal nevi with atypical nuclei in the elderly: The senescent nevus. J Am Acad Dermatol. 2015 Sep;73(3):500-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.013.

48. *Bravo Puccio F, Chian C.* Acral junctional nevus versus acral lentiginous melanoma in situ: a differential diagnosis that should be based on clinicopathologic correlation. Arch Pathol Lab Med. 2011,Jul;135(7):847–52. doi: 10.1043/2010-0323-RAR.1.

49. *Brenn T.* Melanocytic lesions – staying out of trouble. Ann Diagn Pathol. 2018,Dec;37:91–102. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2018.09.010.

50. *Brenn T.* Pitfalls in the evaluation of melanocytic lesions. Histopathology. 2012,Apr;60(5):690–705. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04042.x.

51. *Brenn T.* Atypical genital nevus. Arch Pathol Lab Med. 2011,Mar;135(3):317–20. doi: 10.1043/2009-0382-RA.1.

52. *Breunig JA, Breunig AA, Lovatto L, Duquia RP, Almeida HL Jr*. Dermoscopy of an osteonevus of nanta. Int J Dermatol. 2014,Mar;53(3):e212–4. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05803.x.

53. *Brown MA, Tallon B*. Mitotic activity in juvenile benign nevi. Am J Dermatopathol. 2017,Mar;39(3):187–8. doi: 10.1097/DAD.0000000000000630.

54. *Bsirini C, Smoller BR*. Histologic mimics of malignant melanoma. Singapore Med J. 2018,Nov;59(11):602–7. doi: 10.11622/smedj.2018041.

55. *Bukvić Mokos Z, Lipozenčić J, Ceović R, Stulhofer Buzina D, Kostović K*. Laser therapy of pigmented lesions: pro and contra. Acta Dermatovenerol Croat. 2010;18(3):185–9. Review.

56. *Buljan M, Situm M, Tomas D, Cavka V, Poduje S, Gasparov S.* A case report of an unrecognized nevoid melanoma in a young woman-clinicopathological diagnostic challenge. Coll Antropol. 2010,Apr;34(Suppl 2):307–11.

57. *Busam KJ*. Desmoplastic melanoma. Clin Lab Med. 2011,Jun;31(2):321–30. doi: 10.1016/j.cll.2011.03.009.

58. *Busam KJ*. The use and application of special techniques in assessing melanocytic tumours. Pathology. 2004,Oct;36(5):462–9.

59. *Busam KJ, Kutzner H, Cerroni L et al.* Clinical and pathologic findings of Spitz nevi and atypical Spitz tumors with ALK fusions. Am J Surg Pathol. 2014;38:925–33.

60. *Busam KJ, Shah KN, Gerami P, Sitzman T, Jungbluth AA, Kinsler V.* Reduced H3K27me3 expression is common in nodular melanomas of childhood associated with congenital melanocytic nevi but not in proliferative nodules. Am J Surg Pathol. 2017,Mar;41(3):396–404. doi: 10.1097/PAS.0000000000000769.

61. *Busam KJ, Vilain RE, Lum T et al*. Primary and metastatic cutaneous melanomas express ALK through alternative transcriptional initiation. Am J Surg Pathol. 2016;40(6):786–95.

62. *Byrom L, Barksdale S, Weedon D, Muir J*. Unstable solar lentigo: A defined separate entity. Australas J Dermatol. 2016,Aug;57(3):229–34. doi: 10.1111/ajd.12447. Epub 2016 Feb 2.

63. *Cabrera R., Recule F.* Unusual clinical presentations of malignant melanoma: a review of clinical and histologic features with special emphasis on dermatoscopic findings. Am J Clin Dermatol. 2018,Nov;19(Suppl 1):15–23. doi: 10.1007/s40257-018-0373-6

64. *Carter MD, Durham AB, Miedema JR, Harms PW, Chan MP, Patel RM, Lowe L, Fullen DR, Hristov AC, Wang MO, Andea AA.* Molecular testing of borderline cutaneous melanocytic lesions: SNP array is more sensitive and specific than FISH. Hum Pathol. 2019,Apr;86:115–23. doi: 10.1016/j.humpath.2018.12.002

65. *Carrera C, Scope A, Dusza SW, Argenziano G, Nazzaro G, Phan A, Tromme I, Rubegni P, Malvehy J, Puig S, Marghoob AA.* Clinical and dermoscopic characterization of pediatric and adolescent melanomas: multicenter study of 52 cases. J Am Acad Dermatol. 2018,Feb;78(2):278–88. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.065

66. *Castillo SA, Pham AK, Barton DT, Lefferts JA, Yan S, Bridge JA, Linos K*. A diagnostically-challenging case of melanoma ex blue nevus with comprehensive molecular analysis, including the 23-gene expression signature (myPath melanoma). J Cutan Pathol. 2019,Mar;46(3):226–30. doi: 10.1111/cup.13400.

67. *Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M, Rochael MC, Cuzzi T*. Spitzoid melanoma: dermoscopic report and diagnostic discussion. Acta Dermatovenerol Croat. 2010;18(4):252–6.

68. *Cengiz FP, Emiroglu N, Wellenhof RH*. Dermoscopic and clinical features of pigmented skin lesions of the genital area. An Bras Dermatol. 2015,Mar–Apr;90(2):178–83. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153294.

69. *Cerroni L, Borroni RG, Massone C, Kerl H*. "Ancient" blue nevi (cellular blue nevi with degenerative stromal changes). Am J Dermatopathol. 2008,Feb;30(1):1–5. doi: 10.1097/DAD.0b013e31815b7530.

70. *Cervigón González I et al*. Agminated Spitz nevi. An Pediatr (Barc). 2012,Jun;76(6):373–4.

71. *Chan MP, Andea AA, Harms PW, Durham AB, Patel RM, Wang M, Robichaud P, Fisher GJ, Johnson TM, Fullen DR.*Genomic copy number analysis of a spectrum of blue nevi identifies recurrent aberrations of entire chromosomal arms in melanoma ex blue nevus. Mod Pathol. 2016,Mar;29(3):227–39. doi: 10.1038/modpathol.2015.153.

72. *Chandeck C, Mooi WJ*. Oncogene-induced cellular senescence. Adv Anat Pathol. 2010,Jan;17(1):42–8. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181c66f4e.

73. *Chantorn R, Shwayder T*. Phacomatosis pigmentokeratotica: a further case without extracutaneous anomalies and review of the condition. Pediatr Dermatol. 2011,Nov–Dec;28(6):715–9. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01655.x.

74. *Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA*. Desmoplastic melanoma: a review. J Am Acad Dermatol. 2013.May;68(5):825–33. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.041.

75. *Cesinaro AM, Foroni M, Sighinolfi P, Migaldi M, Trentini GP*. Spitz nevus is relatively frequent in adults: a clinico-pathologic study of 247 cases related to patient's age. Am J Dermatopathol. 2005,Dec;27(6):469–75. doi: 10.1097/01.dad.0000185249.21805.d3.

76. *Cheung WL, Smoller BR*. Dermatopathology updates on melanocytic lesions. Dermatol Clin. 2012,Oct;30(4):617–22, vi. doi: 10.1016/j.det.2012.06.014.

77. *Choi EK, Chévez-Barrios P.* Inflamed conjunctival nevi: histopathological criteria. Arch Pathol Lab Med. 2014,Sep;138(9):1242–6. doi: 10.5858/arpa.2013-0245-RS.

78. *Cho-Vega JH*. A diagnostic algorithm for atypical spitzoid tumors: guidelines for immunohistochemical and molecular assessment. Mod Pathol. 2016,Jul;29(7):656–70. doi: 10.1038/modpathol.2016.70.

79. *Clark WH, Jr.* The nature of cancer: morphogenesis and progressive (self)-disorganization in neoplastic development and progression. Acta Oncologca. 1995; 34(1):3–21.

80. *Clark WH J, Tucker MA*. Problems with lesions related to the development of malignant melanoma: common nevi, dysplastic nevi, malignant melanoma in situ, and radial growth phase malignant melanoma. Hum Pathol. 1998;29(1):8–14. doi: 10.1016/s0046-8177(98)90384-7.

81. *Clark WH Jr, Evans HL, Everett MA, Farmer ER, Graham JH, Mihm MC Jr, Rosai J, Sagebiel RW, Wick MR*. Early melanoma. Histologic terms. Am J Dermatopathol. 1991,Dec;13(6):579–82.

82. *Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC*.The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 1969,Mar;29(3):705–27.

83. *Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM Jr, Reed RJ*. The developmental biology of primary human malignant melanomas. Semin Oncol. 1975,Jun;2(2):83–103.

84. *Clark WH Jr, Hood AF, Tucker MA, Jampel RM*. Atypical melanocytic nevi of the genital type with a discussion of reciprocal parenchymal-stromal interactions in the biology of neoplasia. Hum Pathol. 1998,Jan;29(1 Suppl 1):S1–24.

85. *Clark WH Jr.* A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. In: W. Montagna, F. Hu (eds.). Advances in Biology of The Skin, The Pigmentary System, ed. 1. V. VIII. P. 621–647. London: Pergamon Press Ltd., 1967.

86. *Clark WH Jr.* From the Melanocyte to melanoma to tumor biology. Adv Cancer Res. 1994;65:113–140.

87. *Clark WH Jr*. The dysplastic nevus syndrome. Arch Dermatol. 1988,Aug;124(8):1207–10.

88. *Clark WH., Goldstein AM, Tucker MA*. Prospective for cutaneous malignant melanoma. Considerations of the precursor state and heritability. British Medical Bulletin. 1995;51(3):717–46.

89. *Clarke LE, Warf MB, Flake DD II, Hartman A-R, Tahan S, Shea CR, Gerami P, Messina J, Florell SR, Wenstrup RJ, Rushton K, Roundy KM, Rock C, Roa B, Kolquist KA, Gutin A, Billings S, Leachman S*. Clinical validation of a gene expression signature that differentiates benign nevi from malignant melanoma. J Cutan Pathol. 2015;42:244–52.

90. *Cockerell CJ, Sonnier G, Kelly L, Patel S*. Comparative analysis of neovascularization in primary cutaneous melanoma and Spitz nevus. Am J Dermatopathol. 1994,Feb;16(1):9–13.

91. *Cohen JN, Joseph NM, North JP, Onodera C, Zembowicz A, LeBoit PE.* Genomic analysis of pigmented epithelioid melanocytomas reveals recurrent alterations in PRKAR1A, and PRKCA Genes. Am J Surg Pathol. 2017,Oct;41(10):1333–46. doi: 10.1097/PAS.0000000000000902.

92. *Colebatch AJ, Scolyer RA*. Trajectories of premalignancy during the journey from elanocyte to melanoma. Pathology. 2018,Jan;50(1):16–23. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.002.

93. *Cook MG, Massi D, Blokx WAM, van den Oord J, Koljenović S, De Giorgi V, Kissin E, Grant M, Mandal A, Gremel G, Gaudy C, Viros A, Dhomen N, Khosrotehrani K, Marais R, Green AC, Mihm MC Jr.* New insights into naevoid melanomas: a clinicopathological reassessment. Histopathology. 2017,Dec;71(6):943–50. doi: 10.1111/his.13317.

94. *Costea CF, Turliuc MD, Dimitriu G, Bogdănici CM, MoŢoc A, Chihaia MA, Dancă C, Cucu A, Cărăuleanu A, Dumitrescu N, Indrei L, Turliuc Ş.* Inflammatory juvenile compound conjunctival nevi. A clinicopathological study and literature review. Rom J Morphol Embryol. 2017;58(3):739–47.

95. *Culpepper KS, Granter SR, McKee PH*. My approach to atypical melanocytic lesions. J Clin Pathol. 2004,Nov;57(11):1121–31.

96. *Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC*. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med. 2005,Nov 17;353(20):2135–47. doi: 10.1056/NEJMoa050092.

97. *Cymerman RM, Shao Y, Wang K, Zhang Y, Murzaku EC, Penn LA, Osman I, Polsky D*. De novo vs nevus-associated melanomas: differences in associations with prognostic indicators and survival. J Natl Cancer Inst, 2016;108(10):djw121. doi: 10.1093/jnci/djw121.

98. *Dadras SS, Lu J, Zembowicz A, Flotte TJ, Mihm MC.* Histological features and outcome of inverted type-A melanocytic nevi. J Cutan Pathol. 2018,Apr;45(4):254–62. doi: 10.1111/cup.13106.

99. *Dailey VL, Hameed O.* Blue nevus of the prostate. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(6):799–802. doi: 10.1043/2010-0022-RS.1.

100. *Dalton SR, Fillman EP, Altman CE, Gardner TL, Davis TL, Bastian BC, Libow LF, Elston DM.* Atypical junctional melanocytic proliferations in benign lichenoid keratosis. Hum Pathol. 2003,Jul;34(7):706–9. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00234-x. PMID: 12874767.

101. *Dalton SR, Gardner TL, Libow LF, Elston DM.* Contiguous lesions in lentigo maligna. J Am Acad Dermatol. 2005,May;52(5):859–62.

102. *Dalton SR, Gerami P, Kolaitis NA, Charzan S, Werling R, LeBoit PE, Bastian BC.* Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) to distinguish intranodal nevus from metastatic melanoma. Am J Surg Pathol. 2010,Feb;34(2):231–7. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c805c4.

103. *Daltro LR, Yaegashi LB, Freitas RA, Fantini BC, Souza CD.* Atypical cellular blue nevus or malignant blue nevus? An Bras Dermatol. 2017,Jan–Feb;92(1):110–2. doi: 10.1590/abd1806-4841.20174502.

104. *Damsky WE, Bosenberg M.* Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. Oncogene. 2017;36(42):5771–92. doi: 10.1038/onc.2017.189.

105. *Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, Kwak Y, Cheol L, Cho KH, Mun JH.* Early detection of acral melanoma: a review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. J Am Acad Dermatol. 2019,Sep; 81(3):805–12. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.081

106. *Davis T, Zembowicz A.* Histological evolution of lentiginous melanoma: a report of five new cases. J Cutan Pathol. 2007,Apr;34(4):296–300.

107. *de la Fouchardière A, Caillot C, Jacquemus J, Durieux E, Houlier A, Haddad V, Pissaloux D.* β-Catenin nuclear expression discriminates deep penetrating nevi from other cutaneous melanocytic tumors. Virchows Arch. 2019,May;474(5):539–50. doi: 10.1007/s00428-019-02533-9.

108. *De la Garza Bravo MM, Curry JL, Torres-Cabala CA, Ivan DS, Drucker C, Prieto VG, Tetzlaff MT.* Pigmented extramammary Paget disease of the thigh mimicking a melanocytic tumor: report of a case and review of the literature. J Cutan Pathol. 2014,Jun;41(6):529–35. doi: 10.1111/cup.12333.

109. *de Lorenzi C, Quenan S, Ibrahim YL, Mihm MC Jr, Kaya G.* Atypical Cellular Blue Nevus of the Foot: A Case Report. Dermatopathology (Basel). 2019,Mar 5;6(1):20–2. doi: 10.1159/000496752. eCollection 2019 Jan–Mar.

110. *de Giorgi V, Massi D, Salvini C.* Dermoscopic features of combined melanocytic nevi. J Cutan Pathol. 2004;31(9):600–4.

111. *De Panfilis G, Ferrari D, Santoro S, Ricci R, Lombardi M, Pedrazzi G, Pepe C, Cortelazzi C, Santini M.* Cytoplasmic beta-catenin is lacking in a subset of melanoma-associated naevi, but is detectable in naevus-associated melanomas: potential implications for melanoma tumorigenesis? Br J Dermatol. 2009–Mar;160(3):600–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09001.x.

112. *de Wit NJ, van Muijen GN, Ruiter DJ.* Immunohistochemistry in melanocytic proliferative lesions. Histopathology. 2004,Jun;44(6):517–41.

113. *Dean PH, Bucevska M, Strahlendorf C, Verchere C.* Pediatric melanoma. plastic and reconstructive surgery – global open. 2017;5(3):e1252.

114. *Debarbieux S, Ronger-Salve S, Dalle S, Balme B, Thomas L.* Dermoscopy of desmoplastic melanoma: report of six cases. Br J Dermatol. 2008,Aug;159(2):360–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08687.x.

115. *Demirkan NC, Kesen Z, Akdag B, Larue L, Delmas V.* The effect of the sun on expression of beta-catenin, p16 and cyclin d1 proteins in melanocytic lesions. Clin Exp Dermatol. 2007,Nov;32(6):733–9.

116. *Deprez M, Uffer S.* Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. Am J Dermatopathol. 2009,May;31(3): 256–62. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181961861.

117. *di Chiacchio ND, Farias DC, Piraccini BM, Hirata SH, Richert B, Zaiac M, Daniel R, Fanti PA, Andre J, Ruben BS, Fleckman P, Rich P, Haneke E, Chang P, Cherit JD, Scher R, Tosti A.* Consensus on melanonychia nail plate dermoscopy. An Bras Dermatol. 2013,Mar–Apr;88(2):309–13. doi: 10.1590/S0365-05962013000200029.

118. *di Cesare A, Sera F, Gulia A, Coletti G, Micantonio T, Fargnoli MC, Peris K.* The spectrum of dermatoscopic patterns in blue nevi. J Am Acad Dermatol. 2012,Aug;67(2):199–205. doi: 10.1016/j.jaad.2011.08.018

119. *Diaconeasa A, Boda D, Solovan C, Enescu DM, Vîlcea AM, Zurac S.* Histopathologic features of Spitzoid lesions in different age groups. Rom J Morphol Embryol. 2013;54(1):51–62.

120. *Dika E, Ravaioli GM, Fanti PA, Neri I, Patrizi A.* Spitz nevi and other spitzoid neoplasms in children: overview of incidence data and diagnostic criteria. Pediatr Dermatol. 2017,Jan;34(1):25–32. doi: 10.1111/pde.13025.

121. *Dimonitsas E, Liakea A, Sakellariou S, Thymara I, Giannopoulos A, Stratigos A, Soura E, Saetta A, Korkolopoulou P.* An update on molecular alterations in melanocytic tumors with emphasis on Spitzoid lesions. Ann Transl Med. 2018,Jun;6(12):249. doi: 10.21037/atm.2018.05.23.

122. *Diwan AH, Lazar AJ.* Nevoid melanoma. Clin Lab Med. 2011,Jun;31(2):243–53. doi: 10.1016/j.cll.2011.03.002.

123. *Donati M, Kastnerova L, Martinek P, Grossmann P, Sticová E et al.* Spitz tumors with ROS1 fusions: a clinicopathological study of 6 cases, including fish

for chromosomal copy number alterations and mutation analysis using next-generation sequencing. Am J Dermatopathol. 2020, Feb;42(2):92–102. doi: 10.1097/DAD.0000000000001499.

124. *Donigan JM, De Luca J, Lum C.* Cyclin D1 and p16 expression in blue nevi and malignant melanoma. Appl Immunohistochem. Mol Morphol. 2017,Feb;25(2):91–4. doi: 10.1097/PAI.0000000000000276.

125. *Duarte AF, Correia O, Barros AM, Ventura F, Haneke E.* Nail melanoma in situ: clinical, dermoscopic, pathologic clues, and steps for minimally invasive treatment. Dermatol Surg. 2015,Jan;41(1):59–68. doi: 10.1097/DSS.0000000000000243.

126. *Duffy K, Grossman D.* The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. J Am Acad Dermatol. 2012,Jul;67(1):1.e1–16; doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.047.

127. *Duffy K, Grossman D.* The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part II. Molecular aspects and clinical management. J Am Acad Dermatol. 2012 ,Jul;67(1):19.e1–12. doi: 10.1016/j.jaad.2012.03.013.

128. *Duman N, Erkin G, Gököz Ö, Karahan S, Kayıkçıoğlu AU,Çelik İ.* Nevus-associated versus de novo melanoma: do they have different characteristics and prognoses? Dermatopathology (Basel). 2015;2(1):46–51. doi: 10.1159/000375490.

129. *Duncan JR, Purnell JC, Stratton MS, Pavlidakey PG, Huang C, Phillips CB.* Negative predictive value of biopsy margins of dysplastic nevi: a single institution retrospective review. J Am Acad Dermatol. 2019,Jul 18. pii: S0190–9622(19)32397–7. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.037.

130. *Eggermont AM, Spatz A, Robert C.* Cutaneous melanoma. Lancet. 2014,Mar 1;383(9919):816–27. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60802-8.

131. *Eisenstein A, Gonzalez EC, Raghunathan R, Xu X, Wu M, McLean EO, McGee J, Ryu B, Alani RM.* Emerging biomarkers in cutaneous melanoma. Mol Diagn Ther. 2018,Apr;22(2):203–218. doi: 10.1007/s40291-018-0318-z.

132. *Elgart GW.* Seborrheic keratoses, solar lentigines, and lichenoid keratoses. Dermatoscopic features and correlation to histology and clinical signs. Dermatol Clin. 2001,Apr;19(2):347–57. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70272-2.

133. *Elder DE.* Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. Mod Pathol. 2006;19(Suppl 2):S4–S20.

134. *Elder DE.* Thin melanoma. Arch Pathol Lab Med. 2011;593:342–6.

135. *Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R.* WHO Classification of skin tumours. V. 11. Lyon, France: IARC, 2018.

136. *Elder D, Murphy G.* Atlas of tumor pathology: melanocytic tumors of the skin. Armed Forces Institute of Pathology. Bethesda: MD, 1991. 212 p.

137. *Emanuel PO, Andea AA, Vidal CI, Missall TA, Novoa RA, Bohlke AK, Hughes SR, Hurley MY, Kim J.* Evidence behind the use of molecular tests in melanocytic lesions and practice patterns of these tests by dermatopathologists. J Cutan Pathol. 2018,Nov;45(11):839–46. doi: 10.1111/cup.13327.

138. *Emiroglu N., Pelin Cengiz F., Hofmann-Wellenhof R.* Dermoscopic and clinical features of trunk melanomas. Postepy Dermatol Alergol. 2014,Dec;31(6):362–7. doi: 10.5114/pdia.2014.47119.

139. *Ensslin CJ, Hibler BP, Lee EH, Nehal KS, Busam KJ, Rossi AM.* Atypical melanocytic proliferations: a review of the literature. Dermatol Surg. 2018,Feb;44(2):159–74. doi: 10.1097/DSS.0000000000001367.

140. *Erstine EM, Lazar AJ.* Toward an effective use of β-catenin immunohistochemistry in the evaluation of challenging melanocytic lesions. Virchows Arch. 2019,May;474(5):535–7. doi: 10.1007/s00428-019-02552-6.

141. *Eskue K, Prieto VG, Malpica A.* Cellular blue nevus of the uterus: a case report and review of the literature. Int J Gynecol Pathol. 2010,Nov;29(6):583–6. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181e4b797.

142. *Ethun CG, Delman KA.*The importance of surgical margins in melanoma. J Surg Oncol. 2016,Mar;113(3):339–45. doi: 10.1002/jso.24111.

143. *Farberg AS, Glazer AM, Winkelmann RR, Rigel DS.* Assessing genetic expression profiles in melanoma prognosis. dermatol clin. 2017,Oct;35(4):545–50. doi: 10.1016/j.det.2017.06.017.

144. *Farrahi F, Egbert BM, Swetter SM.* Histologic similarities between lentigo maligna and dysplastic nevus: importance of clinicopathologic distinction. J Cutan Pathol. 2005,Jul;32(6):405–12. doi: 10.1111/j.0303-6987.2005.00355.x.

145. *Ferguson B, Ram R, Handoko HY, Mukhopadhyay P, Muller HK, Soyer HP, Morahan G, Walker GJ.* Melanoma susceptibility as a complex trait: genetic variation controls all stages of tumor progression. Oncogene. 2015,May 28;34(22):2879–86. doi: 10.1038/onc.2014.227.

146. *Fernandes NC.* The risk of cutaneous melanoma in melanocytic nevi. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2013;88(2):314–5.

147. *Fernandez-Flores A.* Eponyms, morphology, and pathogenesis of some less mentioned types of melanocytic nevi. Am J Dermatopathol. 2012,Aug;34(6):607–18. doi: 10.1097/DAD.0b013e3182476bd6.

148. *Fernandez-Flores A, Cassarino DS.* Unusual histopathological patterns in melanocytic nevi with some previously undescribed patterns. Am J Dermatopathol. 2016,Mar;38(3):167–85. doi: 10.1097/DAD.0000000000000381.

149. *Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M.* The inflammatory infiltrate of melanocytic nevus. Rom J Morphol Embryol. 2014;55(4):1277–85.

150. *Fernández-Sartorio C, Alós L, García-Herrera A, Ferrando J, Carrera C.* Multiple primary melanoma with the Meyerson phenomenon in a young patient. melanoma res. 2019,Jun;29(3):325–7. doi: 10.1097/CMR.0000000000000583.

151. *Ferrara G, De Vanna AC.* Fluorescence in situ hybridization for melanoma diagnosis: a review and a reappraisal. Am J Dermatopathol. 2016,Apr;38(4):253–69. doi: 10.1097/DAD.0000000000000380.

152. *Ferrara G, Gianotti R, Cavicchini S, Salviato T, Zalaudek I, Argenziano G.* Spitz nevus, Spitz tumor, and spitzoid melanoma: a comprehensive clinicopathologic overview. Dermatol Clin. 2013,Oct;31(4):589–98, viii. doi: 10.1016/j.det.2013.06.012.

153. *Ferrara G, Zalaudek I, Savarese I, Scalvenzi M, Argenziano G.* Pediatric atypical spitzoid neoplasms: a review with emphasis on 'red' ('spitz') tumors and 'blue' ('blitz') tumors. Dermatology. 2010;220(4):306–10. doi: 10.1159/000300093.

154. *Ferrara G, Soyer HP, Malvehy J, Piccolo D, Puig S, Sopena J, Zalaudek I, Argenziano G.* The many faces of blue nevus: a clinicopathologic study. J Cutan Pathol. 2007,Jul;34(7):543–51. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00650.x.

155. *Ferreira I, Kind P, van den Berghe I, Melly L, Offner F, Hornick JL, Brenn T.* Melanocytic naevi with perineurial differentiation: a distinctive variant of neurotised naevi and a diagnostic pitfall with desmoplastic melanoma. Histopathology. 2018,Mar;72(4):679–84. doi: 10.1111/his.13418.

156. *Ferringer T.* Immunohistochemistry in melanocytic lesions. Update on Dermatol Clin. 2012,Oct;30(4):567–79, v. doi: 10.1016/j.det.2012.06.007.

157. *Ferringer T.* Update on immunohistochemistry in melanocytic lesions. Dermatol Clin. 2012,Oct;30(4):567–79, v. doi: 10.1016/j.det.2012.06.007.

158. *Fikrle T, Pizinger K.* Dermatoscopic differences between atypical melanocytic naevi and thin malignant melanomas. Melanoma Res. 2006,Feb; 16(1):45–50. doi: 10.1097/01.cmr.0000195700.42766.23.

159. *Fleming MG.* Pigmented lesion pathology: what you should expect from your pathologist, and what your pathologist should expect from you. Clin Plast Surg. 2010,Jan;37(1):1–20. doi: 10.1016/j.cps.2009.07.003.

160. *Fosse N, Itin P.* Pigmentary lines of the newborn: a case report and review of the literature. Dermatology. 2014;228(3):198–201. doi: 10.1159/000357808.

161. *Fox JC, Reed JA, Shea CR.* The recurrent nevus phenomenon: a history of challenge, controversy, and discovery. Arch Pathol Lab Med. 2011,Jul;135(7):842–6. doi: 10.1043/2010-0429-RAR.1.

162. *Fraitag S, Vignon-Pennamen MD.* Spitz tumor and pigmented epithelioid melanocytoma: New nosological frameworks for commonly ill-defined tumors. Ann Dermatol Venereol. 2009,Feb;136(2):133–44. doi: 10.1016/j.annder.2008.11.011.

163. *Franceschini D, Dinulos JG.* Dermal melanocytosis and associated disorders. Curr Opin Pediatr. 2015,Aug;27(4):480–5. doi: 10.1097/MOP.0000000000000247.

164. *Gabbi TV et al.* Clinical, dermoscopic and histopathological evaluation of the Meyerson nevus: case report. An Bras Dermatol. 2010,Sep–Oct;85(5):681–3.

165. *Garola R, Singh V.* Utility of p16-Ki-67-HMB45 score in sorting benign from malignant Spitz tumors. Pathol Res Pract. 2019,Jul 22:152550. doi: 10.1016/j.prp.2019.152550.

166. *Garrido-Ruiz MC, Requena L, Ortiz P, Pérez-Gómez B, Alonso SR, Peralto JL.* The immunohistochemical profile of Spitz nevi and conventional (non-Spitzoid) melanomas: a baseline study. Mod Pathol. 2010,Sep;23(9):1215–24. doi: 10.1038/modpathol.2010.102.

167. *George E, McClain SE, Slingluff CL, Polissar NL, Patterson JW.* Subclassification of desmoplastic melanoma: pure and mixed variants have significantly different capacities for lymph node metastasis. J Cutan Pathol. 2009;36:425–32.

168. *Gerami P, Busam KJ.* Cytogenetic and mutational analyses of melanocytic tumors. Dermatol Clin. 2012,Oct;30(4):555–66, v. doi: 10.1016/j.det.2012.06.015.

169. *Gerami P, Jewell SS, Morrison LE, Blondin B, Schulz J, Ruffalo T, Matushek P 4th, Legator M, Jacobson K, Dalton SR, Charzan S, Kolaitis NA, Guitart J, Lertsbarapa T, Boone S, LeBoit PE, Bastian BC.* Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. Am J Surg Pathol. 2009,Aug;33(8):1146–56. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181a1ef36.

170. *Gleason BC, Hirsch MS, Nucci MR, Schmidt BA, Zembowicz A, Mihm MC Jr, McKee PH, Brenn T.* Atypical genital nevi. A clinicopathologic analysis of 56 cases. Am J Surg Pathol. 2008,Jan;32(1):51–7.

171. *Goto K, Pissaloux D, Paindavoine S, Tirode F, de la Fouchardière A.* CYSLTR2-mutant cutaneous melanocytic neoplasms frequently simulate "pigmented epithelioid melanocytoma", expanding the morphologic spectrum of blue tumors: a clinicopathologic study of 7 cases. Am J Surg Pathol. 2019,Oct;43(10):1368–76. doi: 10.1097/PAS.0000000000001299.

172. *Granter SR, McKee PH, Calonje E, Mihm MC Jr, Busam K.* Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus: a clinicopathologic study of 10 cases on the spectrum of so-called 'malignant blue nevus'. Am J Surg Pathol. 2001,Mar;25(3):316–23.

173. *Greco V, Cappello M, Megna M, Costa C, Villani A, Fabbrocini G, Marino V, Scalvenzi M.* Dermoscopic patterns of intradermal naevi. Australas J Dermatol. 2020, Nov;61(4):337–41. doi: 10.1111/ajd.13366

174. *Grichnik JM, Ross AL, Schneider SL, Sanchez MI, Eller MS, Hatzistergos KE.* How, and from which cell sources, do nevi really develop? Exp Dermatol. 2014,May;23(5):310–3. doi: 10.1111/exd.12363.

175. *Griewank KG, Müller H, Jackett LA, Emberger M, Möller I, van de Nes JA, Zimmer L, Livingstone E, Wiesner T, Scholz SL, Cosgarea I, Sucker A, Schimming T, Hillen U, Schilling B, Paschen A, Reis H, Mentzel T, Kutzner H, Rütten A, Murali R, Scolyer RA, Schadendorf D.* SF3B1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma. Mod Pathol. 2017,Jul;30(7):928–39. doi: 10.1038/modpathol.2017.23.

176. *Güneş P, Göktay F.* Melanocytic lesions of the nail unit. Dermatopathology (Basel). 2018,Jul 24;5(3):98–107. doi: 10.1159/000490557.

177. *Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, Buhl T, Emmert S, Schön MP, Rosenberger A, Bertsch HP.* Association of patient risk factors and frequency of nevus-associated cutaneous melanomas. JAMA Dermatol. 2016;152(3):291–8. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3775.

178. *Haenssle HA, Blum A, Hofmann-Wellenhof R, Kreusch J, Stolz W, Argenziano G, Zalaudek I, Brehmer F.* When all you have is a dermatoscope- start looking at the nails. Dermatol Pract Concept. 2014,Oct 31;4(4):11–20. doi: 10.5826/dpc.0404a02.

179. *Haliasos EC, Kerner M, Jaimes N, Zalaudek I, Malvehy J, Hofmann-Wellenhof R, Braun RP, Marghoob AA.* Dermoscopy for the pediatric dermatologist part III: dermoscopy of melanocytic lesions. Pediatr Dermatol. 2013,May–Jun;30(3):281–93. doi: 10.1111/pde.12041.

180. *Han D, Han G, Zhao X, Rao NG, Messina JL, Marzban SS, Sarnaik AA, Cruse CW, Sondak VK, Zager JS.* Clinicopathologic predictors of survival in patients with desmoplastic melanoma. PLoS One. 2015,Mar 26;10(3):e0119716.

181. *Happle R.* Speckled lentiginous naevus: which of the two disorders do you mean? Clin Exp Dermatol. 2009,Mar;34(2):133–5. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02966.x.

182. *Harms KL, Lowe L, Fullen DR, Harms PW.* Atypical Spitz tumors: a diagnostic challenge. Arch Pathol Lab Med. 2015,Oct;139(10):1263–70. doi: 10.5858/arpa.2015-0207-RA.

183. *Harooni H, Schoenfield LR, Singh AD.* Current appraisal of conjunctival melanocytic tumors: classification and treatment. Future Oncol. 2011,Mar;7(3):435–46. doi: 10.2217/fon.11.12.

184. *Harvey NT, Wood BA.* A practical approach to the diagnosis of melanocytic lesions. Arch Pathol Lab Med. 2019,Jul;143(7):789–810. doi: 10.5858/arpa.2017-0547-RA.

185. *Haydont V, Bernard BA, Fortunel NO.* Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. Mech Ageing Dev. 2019,Jan;177:150–6. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.006.

186. *He T, Mao C, Xu D, Yan H.* Cellular blue nevus of perilimbal conjunctiva: a case report and review of literature. Ann Clin Lab Sci. 2017,Aug;47(4):477–80.

187. *Helm K, Findeis-Hosey J.* Immunohistochemistry of pigmented actinic keratoses, actinic keratoses, melanomas in situ and solar lentigines with Melan-A. J Cutan Pathol. 2008,Oct;35(10):931–4. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00921.x.

188. *High WA.* Detection of genetic aberrations in the assessment and prognosis of melanoma. Dermatol Clin. 2017,Oct;35(4):525–36. doi: 10.1016/j.det.2017.06.015.

189. *Hillen LM, van den Oord J, Geybels MS, Becker JC, Zur Hausen A, Winnepenninckx V.* Genomic landscape of spitzoid neoplasms impacting patient management. front med (lausanne). 2018,Dec,13;5:344. doi: 10.3389/fmed.2018.00344.

190. *Hofmann-Wellenhof R.* Special criteria for special locations 2: scalp, mucosal, and milk line. Dermatol Clin. 2013,Oct,31(4):625–36, ix. doi: 10.1016/j.det.2013.07.003.

191. *Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, Soyer HP.* Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). Arch Dermatol. 2001,Dec;137(12):1575-80. doi: 10.1001/archderm.

192. *Hookerman BJ.* Dermatopathology: an abridged compendium of words. A discussion of them and opinions about them. Introduction and Part 1. Dermatol Pract Concept. 2013,Apr 30;3(2):13–40. doi: 10.5826/dpc.0302a04.

193. *Hookerman BJ.* Dermatopathology: An abridged compendium of words. A discussion of them and opinions about them. Part 7 (M–O). Dermatol Pract Concept. 2015,Jan 30;5(1):1–9. doi: 10.5826/dpc.0501a01.

194. *Hookerman BJ.* Dermatopathology: an abridged compendium of words. A discussion of them and opinions about them. Part 8 (P–S). Dermatol Pract Concept. 2015,Apr 30;5(2):1–19. doi: 10.5826/dpc.0502a01.

195. *Houten AH, van Dijk MC, Schuttelaar ML.* Proliferative nodules in a giant congenital melanocytic nevus-case report and review of the literature. J Cutan Pathol. 2010,Jul;37(7):764–76. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01431.x.

196. *Howat AJ, Variend S.* Lymphatic invasion in Spitz nevi. Am J Surg Pathol. 1985,Feb;9(2):125–8. doi: 10.1097/00000478-198502000-00007.

197. *Hung T, Argenyi Z, Erickson L, Guitart J, Horenstein MG, Lowe L, Messina J, Piepkorn MW, Prieto VG, Rabkin MS, Schmidt B, Selim MA, Shea CR, Trotter MJ, Barnhill RL.* Cellular blue nevomelanocytic lesions: analysis of clinical, histological, and outcome data in 37 cases. Am J Dermatopathol. 2016.Jul;38(7):499–503. doi: 10.1097/DAD.0000000000000483.

198. *Hunjan MK, Mohandas D, Bridges AG, Tollefson M.* Agminated segmental plaque-type blue nevus associated with hypertrichosis and soft tissue hypertrophy: Re-

port of a case and review of the literature. Pediatr Dermatol. 2018,Jan;35(1):e22–e28. doi: 10.1111/pde.13303. Epub 2017 Oct 11.

199. *Hurwitz RM, Buckel LJ.* Signature nevi: individuals with multiple melanocytic nevi commonly have similar clinical and histologic patterns. Dermatol Pract Concept. 2011,Jan 31;1(1):13–7. doi: 10.5826/dpc.0101a04.

200. *Hurwitz RM, Tavel ME.* The mythical concept and untoward consequences of a diagnosis of dysplastic nevus: an overdue tribute to A. Bernard Ackerman, MD Dermatol Pract Concept. 2015,Jan;5(1):31–4.

201. *Hussein MR.* Melanocytic dysplastic nevi occupy the middle ground between benign melanocytic naevi and cutaneous malignant melanomas: emerging clues. J Clin Pathol. 2005;58:453–6.

202. *Hye Young Lee, So Young Na, Young Min Son et al.* A malignant melanoma associated with a blue nevus of the lip ann dermatol. 2010,Feb;22(1):119–24. Published online 2010 Feb 28. doi: 10.5021/ad.2010.22.1.119.

203. *Illig L, Weidner F, Hundeiker M, Gartmann H, Biess B, Leyh F, Paul E.* Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review, and a new conception. Arch Dermatol. 1985;121(10):1274–81. doi: 10.1001/archderm.121.10.1274.

204. *Ivan D, Prieto VG.* Use of immunohistochemistry in the diagnosis of melanocytic lesions: applications and pitfalls. Future Oncol. 2010,Jul;6(7):1163–75. doi: 10.2217/fon.10.81.

205. *Jaimes N, Chen L, Dusza SW, Carrera C, Puig S, Thomas L, Kelly JW, Dang L, Zalaudek I, Braun RP, Menzies SW, Busam KJ, Marghoob AA.* Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. JAMA Dermatol. 2013,Apr;149(4):413–21. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.2248.

206. *Jaiswal PK, Goel A, Mittal RD.* Survivin: A molecular biomarker in cancer. Indian J Med Res. 2015,Apr;141(4):389–97. doi: 10.4103/0971-5916.159250.

207. *Jegou MH, Huet P, Penchet I.* Nested melanoma. Ann Dermatol Venereol. 2017,Jan;144(1):60–4. doi: 10.1016/j.annder.2016.09.036.

208. *Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM.* Childhood melanoma. Clin Dermatol. 2009,Nov–Dec;27(6):529–36. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.09.011.

209. *Jensen SL, Radfar A, Bhawan J.* Mitoses in conventional melanocytic nevi. J Cutan Pathol. 2007,Sep;34(9):713–5.

210. *Kaddu S, Smolle J, Zenahlik P, Hofmann-Wellenhof R, Kerl H.* Melanoma with benign melanocytic naevus components: reappraisal of clinicopathological features and prognosis. Melanoma Research. 2002;12(3):271–8. doi:10.1097/00008390-200206000-00011.

211. *Kaliki S, Shields CL.* Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. Eye (Lond). 2017,Feb;31(2):241–57. doi: 10.1038/eye.2016.275.

212. *Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I, Puig S, Malvehy J, Kelly JW, Marghoob AA.* Historical, clinical, and dermoscopic characteristics of thin nodular melanoma. Arch Dermatol. 2010,Mar;146(3):311–8. doi: 10.1001/archdermatol.2009.369.

213. *Kallini JR, Jain SK, Khachemoune A.* Lentigo maligna: review of salient characteristics and management. Am J Clin Dermatol. 2013 ,Dec;14(6):473–80. doi: 10.1007/s40257-013-0044-6.

214. *Kamino H.* Spitzoid melanoma. Clin Dermatol. 2009,Nov–Dec;27(6):545–55. doi: 0.1016/j.clindermatol.2008.09.013.

215. *Kanzler MH, Mraz-Gernhard S.* Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. J Am Acad Dermatol. 2001;45:260–76. doi: 10.1067/mjd.2001.116239.

216. *Karim RZ, van den Berg KS, Colman MH, McCarthy SW, Thompson JF, Scolyer RA.* The advantage of using a synoptic pathology report format for cutaneous melanoma. Histopathology. 2008,Jan;52(2):130–8. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02921.x.

217. *Kasprzak JM, Xu YG.* Diagnosis and management of lentigo maligna: a review. Drugs Context. 2015,May 29;4:212281. doi: 10.7573/dic.212281.

218. *Kashani-Sabet M, Rangel J, Torabian S, Nosrati M, Simko J, Jablons DM, Moore DH, Haqq C, Miller JR. 3rd, Sagebiel RW.* A multi-marker assay to distinguish malignant melanomas from benign nevi. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(15):6268–72. doi: 10.1073/pnas.0901185106.

219. *Keir J.* Dermatoscopic features of cutaneous non-facial non-acral lentiginous growth pattern melanomas. Dermatol Pract Concept. 2014,Jan,31;4(1):77–82. doi: 10.5826/dpc.0401a13.

220. *Kerl H, Soyer HP, Cerroni L, Wolf IH, Ackerman AB.* Ancient melanocytic nevus. Semin Diagn Pathol. 1998,Aug;15(3):210–5.

221. *Kerl H, Wolf IH, Kerl K, Cerroni L, Kutzner H, Argenyi ZB.* Ancient melanocytic nevus: a simulator of malignant melanoma. Am J Dermatopathol. 2011,Apr;33(2):127–30. doi: 10.1097/IAE.0b013e31817f7b58.

222. *Kerner M, Jaimes N, Scope A, Marghoob AA.* Spitz nevi: a bridge between dermoscopic morphology and histopathology. Dermatol Clin. 2013,Apr;31(2):327–35. doi: 10.1016/j.det.2012.12.009.

223. *Khalifeh I, Taraif S, Reed JA, Lazar AF, Diwan AH, Prieto VG.* A subgroup of melanocytic nevi on the distal lower extremity (ankle) shares features of acral nevi, dysplastic nevi, and melanoma in situ: a potential misdiagnosis of melanoma in situ. Am J Surg Pathol. 2007,Jul;31(7):1130–6.

224. *Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH.* Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. J Am Acad Dermatol. 2005,Sep;53(3):469–74.

225. *Kimyai-Asadi A, Katz T, Goldberg LH, Ayala GB, Wang SQ, Vujevich JJ, Jih MH.* Margin involvement after the excision of melanoma in situ: the need for complete en face examination of the surgical margins. Dermatol Surg. 2007,Dec;33(12):1434–9; discussion 1439–41.

226. *King R, Page RN, Googe PB, Mihm MC Jr.* Lentiginous melanoma: a histologic pattern of melanoma to be distinguished from lentiginous nevus. Mod Pathol. 2005,Oct;18(10):1397–401. doi: 10.1038/modpathol.3800454.

227. *King R.* Lentiginous melanoma. Arch Pathol Lab Med. 2011,Mar;135(3):337–41. doi: 10.5858/2009-0538-RA.1.

228. *King R, Hayzen BA, Page RN, Googe PB, Zeagler D, Mihm MC Jr.* Recurrent nevus phenomenon: a clinicopathologic study of 357 cases and histologic comparison with melanoma with regression. Mod Pathol. 2009,May;22(5):611–7. doi: 10.1038/modpathol.2009.22.

229. *Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, Jacques T, Lomas D, Sebire NJ, Slater O.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. Br J Dermatol. 2017,May;176(5):1131–43. doi: 10.1111/bjd.15301.

230. *Kirkwood JM, Jukic DM, Averbook BJ, Sender LS.* Melanoma in pediatric, adolescent, and young adult patients. Semin Oncol. 2009,Oct;36(5):419–31. doi: 10.1053/j.seminoncol.2009.07.001.

231. *Kittler H, Tschandl P.* Dysplastic nevus: why this term should be abandoned in dermatoscopy. Dermatol Clin. 2013,Oct;31(4):579–88, viii. doi: 10.1016/j.det.2013.06.009.

232. *Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Menzies S, Puig S, Rabinovitz H, Stolz W, Saida T, Soyer HP, Siegel E, Stoecker WV, Scope A, Tanaka M, Thomas L, Tschandl P, Zalaudek I, Halpern A.* Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. J Am Acad Dermatol. 2016,Jun;74(6):1093–106. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.038.

233. *Kiuru M, Busam KJ.* The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. Lab Invest. 2017,Feb;97(2):146–57. doi: 10.1038/labinvest.2016.142.

234. *Kiuru M, McDermott G, Berger M, Halpern AC, Busam KJ.* Desmoplastic melanoma with sarcomatoid dedifferentiation. Am J Surg Pathol. 2014,Jun;38(6):864–70. doi: 10.1097/PAS.0000000000000201.

235. *Ko JS.* The immunology of melanoma. Clin Lab Med. 2017,Sep;37(3):449–71. doi: 10.1016/j.cll.2017.06.001.

236. *Ko JS, Clarke LE, Minca EC, Brown K, Flake DD, Billings SD.* Correlation of melanoma gene expression score with clinical outcomes on a series of melanocytic lesions. Hum Pathol. 2019,Apr;86:213–21. doi: 10.1016/j.humpath.2018.12.001.

237. *Kocan P, Jurkovic I, Böör A, Dudríková K, Krajcár R, Benický M, Kromydaki A.* Immunohistochemical study of melanocytic differentiation antigens in cutaneous malignant melanoma. A comparison of six commercial antibodies and one non-commercial antibody in nodular melanoma, superficially spreading melanoma and lentigo maligna melanoma. Cesk Patol. 2004,Apr;40(2):50–6.

238. *Koga H, Saida T, Uhara H.* Key point in dermoscopic differentiation between early nail apparatus melanoma and benign longitudinal melanonychia. J Dermatol. 2011,Jan;38(1):45–52. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01175.x.

239. *Koh SS, Roehmholdt BF, Cassarino DS.* Immunohistochemistry of p16 in nevi of pregnancy and nevoid melanomas. J Cutan Pathol. 2018,Dec;45(12):891–6. doi: 10.1111/cup.13350.

240. *Koller KM, Wang W, Schell TD, Cozza EM, Kokolus KM, Neves RI, Mackley HB, Pameijer C, Leung A, Anderson B, Mallon CA, Robertson G, Drabick JJ.* Malignant melanoma – the cradle of anti-neoplastic immunotherapy. Crit Rev Oncol Hematol. 2016,Oct;106:25–54. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.04.010.

241. *Kolm I, French L, Braun RP.* Dermoscopy patterns of nevi associated with melanoma. G Ital Dermatol Venereol. 2010,Feb;145(1):99–110.

242. *Köse O, Huseynov S, Demiriz M.* Giant Mongolian macules with bilateral ocular involvement: case report and review. Dermatology. 2012;224(2):126–9. doi: 10.1159/000337551.

243. *Koslosky CL, El Tal AK, Workman B, Tamim H, Durance MC, Mehregan DA.* Reliability of skin biopsies in determining accurate tumor margins: a retrospective study after Mohs micrographic surgery. Dermatol Surg. 2014,Sep;40(9):964–70. doi: 10.1097/01.DSS.0000452621.79017.19.

244. *Kossard S.* Atypical lentiginous junctional naevi of the elderly and melanoma. Australas J Dermatol. 2002,May;43(2):93–101.

245. *Kossard S, Wilkinson B.* Small cell (naevoid) melanoma: a clinicopathologic study of 131 cases. Australas J Dermatol. 1997,Jun;38(Suppl 1):S54–8. doi: 10.1111/j.1440-0960.1997.tb01011.x.

246. *Kovalyshyn I, Braun R, Marghoob A.* Congenital melanocytic naevi. Australas J Dermatol. 2009,Nov;50(4):231–40. doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00553_1.x.

247. *Kraft S, Moore JB, Muzikansky A, Scott KL, Duncan LM.* Differential UBE2C and HOXA1 expression in melanocytic nevi and melanoma. J Cutan Pathol. 2017,Oct;44(10):843–50. doi: 10.1111/cup.12997.

248. *Ladányi A.* Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2015,Sep;28(5):490–500. doi: 10.1111/pcmr.12371.

249. *Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Kittler H, Apalla Z, Castagnetti F, Longo C, Moscarella E, Piana S, Zalaudek I, Argenziano G.* Atypical Spitz tumours and

sentinel lymph node biopsy: a systematic review. Lancet Oncol. 2014,Apr;15(4):e178–83. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70608-9.

250. *Lallas A et al.* Likelihood of finding melanoma when removing a Spitzoid-looking lesion in patients aged 12 years or older. J Am Acad Dermatol. 2015;72(1):47–53.

251. *Lallas A, Tschandl P, Kyrgidis A, Stolz W, Rabinovitz H, Cameron A, Gourhant JY, Giacomel J, Kittler H, Muir J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I.* Dermoscopic clues to differentiate facial lentigo maligna from pigmented actinic keratosis. Br J Dermatol. 2016,May;174(5):1079–85. doi: 10.1111/bjd.14355.

252. *Lallas A, Lallas K, Tschandl P, Kittler H, Apalla Z, Longo C, Argenziano G.* The dermoscopic inverse approach significantly improves the accuracy of human readers for lentigo maligna diagnosis. J Am Acad Dermatol. 2021,Feb;84(2):381–9. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.085.

253. *Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Lazaridou E, Kyrgidis A, Broganelli P, Alfano R, Zalaudek I, Argenziano G.* Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. The British Journal of Dermatology. 2017;177(3):645–55. doi: 10.1111/bjd.15339.

254. *Lambertini M, Patrizi A, Fanti PA, Melotti B, Caliceti U, Magnoni C, Misciali C, Baraldi C, Ravaioli GM, Dika E.* Oral melanoma and other pigmentations: when to biopsy? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018,Feb;32(2):209–14. doi: 10.1111/jdv.14574.

255. *Lang UE, Love NR, Cheung C, McCalmont TH, Kim J.* Use of the ciliation index to distinguish invasive melanoma from associated conventional melanocytic nevi. Am J Dermatopathol. 2020, Jan;42(1):11–15. doi: 10.1097/DAD.0000000000001459. PMID: 31145105.

256. *Langton AK, Sherratt MJ, Griffiths CE, Watson RE.* A new wrinkle on old skin: the role of elastic fibres in skin ageing. Int J Cosmet Sci. 2010,Oct;32(5):330–9. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00574.x.

257. *Larre Borges A, Zalaudek I, Longo C, Dufrechou L, Argenziano G, Lallas A, Piana S, Moscarella E.* Melanocytic nevi with special features: clinical-dermoscopic and reflectance confocal microscopic-findings. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014–Jul;28(7):833–45. doi: 10.1111/jdv.12291.

258. *Lazova R, Pornputtapong N, Halaban R, Bosenberg M, Bai Y, Chai H, Krauthammer M.* Spitz nevi and Spitzoid melanomas: exome sequencing and comparison with conventional melanocytic nevi and melanomas. Mod Pathol. 2017,May;30(5):640–9. doi: 10.1038/modpathol.2016.237.

259. *Le Boit PE.* A diagnosis for maniacs. Am J Dermatopathol. 2000;22:556–8.

260. *Le Digabel J, Houriez-Gombaud-Saintonge S, Filiol J, Lauze C, Josse G.* Dermal fiber structures and photoaging. J Biomed Opt. 2018,Sep;23(9):1–12. doi: 10.1117/1.JBO.23.9.096501.

261. *Leclerc J, Ballotti R, Bertolotto C.* Pathways from senescence to melanoma: focus on MITF sumoylation. Oncogene. 2017,Nov,30;36(48):6659–67. doi: 10.1038/onc.2017.292.

262. *Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S.* Historical review of melanoma treatment and outcomes. Clin Dermatol. 2013,Mar–Apr;31(2):141–7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2012.08.015.

263. *Lee CY, Sholl LM, Zhang B et al.* Atypical spitzoid neoplasms in childhood: a molecular and outcome study. Am J Dermatopathol. 2017;39(3):181–6. doi:10.1097/DAD.0000000000000629.

264. *Lee JJ, Vilain RE, Granter SR, Hu NR, Bresler SC, Xu S, Frank AH, Mihm MC Jr, Saw RP, Fletcher CD, Scolyer RA, Murphy GF, Lian CG.* 5-hydroxymethylcytosine is a nuclear biomarker to assess biological potential in histologically ambiguous heavily pigmented melanocytic neoplasms. J Cutan Pathol. 2017,Mar;44(3):249–55. doi: 10.1111/cup.12880. 7.

265. *Lee JH, Park JH, Lee JH, Lee DY.* Early detection of subungual melanoma in situ: proposal of ABCD strategy in clinical practice based on case series. Ann Dermatol. 2018,Feb;30(1):36–40. doi: 10.5021/ad.2018.30.1.36.

266. *Leech SN, Bell H, Leonard N, Jones SL, Geurin D, McKee PH, Lawrence CM.* Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. Arch Dermatol. 2004,Jan;140(1):83–8.

267. *Lejeune C, Laporte M, Musette S, Petein M, Heenen M.* Interest of immunohistochemic markers (Ki67, HMB45, p53) in risk analysis of congenital naevi of little and middle size. Rev Med Brux. 2009,Sep–Oct;30(5):477–82.

268. *Lens MB, Newton-Bishop JA, Boon AP.* Desmoplastic malignant melanoma: a systematic review. Br J Dermatol. 2005;152:673–8.

269. *Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M.* Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (Review). Int J Oncol. 2018,Apr;52(4):1071–80. doi: 10.3892/ijo.2018.4287.

270. *Lerner BA, Stewart LA, Horowitz DP, Carvajal RD.* Mucosal melanoma: new insights and therapeutic options for a unique and aggressive disease. Oncology (Williston Park). 2017,Nov 15;31(11):e23–e32.

271. *Levy R, Lara-Corrales I.* Melanocytic nevi in children. Pediatr ann. 2016,Aug 1;45(8):e293–8. doi: 10.3928/19382359-20160720-07.

272. *Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ.* PRAME expression in melanocytic tumors. Am J Surg Pathol. 2018,Nov;42(11):1456–65. doi: 10.1097/PAS.0000000000001134.

273. *Li CC, Harrist TJ, Noonan VL, Woo SB.* Intraoral Spitz nevus: case report and literature review. Oral Surg

Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014,Apr;117(4):e320–4. doi: 10.1016/j.oooo.2013.07.025.

274. *Lim HJ, Kim YT, Choo OS, Park K, Park HY, Choung YH.* Clinical and histological characteristics of melanocytic nevus in external auditory canals and auricles. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013,Nov;270(12):3035–42. doi: 10.1007/s00405-013-2368-5.

275. *Lin WM, Luo S, Muzikansky A, Lobo AZC, Tanabe KK, Sober AJ, Cosimi AB, Tsao H, Duncan LM.* Outcome of patients with de novo versus nevus-associated melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;72(1):54–8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.028.

276. *Liu J, Fukunaga-Kalabis M, Li L, Herlyn M.* Developmental pathways activated in melanocytes and melanoma. Arch Biochem Biophys. 2014,Dec,1;563:13–21. doi: 10.1016/j.abb.2014.07.023.

277. *Liu-Smith F, Jia J, Zheng Y.* UV-induced molecular signaling differences in melanoma and non-melanoma skin cancer. Adv Exp Med Biol. 2017;996:27–40. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_3.

278. *Llamas-Velasco M, Paredes BE.* Basic concepts in skin biopsy. Part II. Actas Dermosifiliogr. 2012,Mar; 103(2):100–10. doi: 10.1016/j.ad.2011.05.006.

279. *Lo JA, Fisher DE.* The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. Science. 2014,Nov,21;346(6212):945–9. doi: 10.1126/science.1253735.

280. *Loghavi S, Curry JL, Torres-Cabala CA, Ivan D, Patel KP, Mehrotra M, Bassett R, Prieto VG, Tetzlaff MT.* Melanoma arising in association with blue nevus: a clinical and pathologic study of 24 cases and comprehensive review of the literature. Mod Pathol. 2014;27(11):1468–78. doi: 10.1038/modpathol.2014.62.

281. *Longo C, Scope A, Lallas A, Zalaudek I, Moscarella E, Gardini S, Argenziano G, Pellacani G.* Blue lesions. Dermatol Clin. 2013,Oct;31(4):637–47, ix. doi: 10.1016/j.det.2013.07.001.

282. *Longo C, Zalaudek I, Argenziano G, Pellacani G.* New directions in dermatopathology: in vivo confocal microscopy in clinical practice. Dermatol Clin. 2012,Oct;30(4):799–814, viii. doi: 10.1016/j.det.2012.06.012.

283. *Lott JP, Elmore JG, Zhao GA, Knezevich SR, Frederick PD et al.* International melanoma pathology study group. Evaluation of the Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis (MPATH-Dx) classification scheme for diagnosis of cutaneous melanocytic neoplasms: Results from the International Melanoma Pathology Study Group. J Am Acad Dermatol. 2016,Aug;75(2):356–63. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.052.

284. *Love NR, Lang UE, Cheung C, Kim J.* Depletion of primary cilium in acral melanoma. J Cutan Pathol. 2019,Sep;46(9):665–71. doi: 10.1111/cup.13484.

285. *Lu D, Levin EC, Dehner LP, Lind AC.* Proliferative activity in melanocytic nevi from patients grouped by age with clinical follow-up. J Cutan Pathol. 2015,Dec;42(12):959–64. doi: 10.1111/cup.12598.

286. *Łudzik J, Witkowski AM, Pellacani G.* Pseudomelanoma follow-up of a recurrent naevus with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016,Apr;30(4):718–9. doi: 10.1111/jdv.13019.

287. *Luzar B, Calonje E.* Deep penetrating nevus: a review. Arch Pathol Lab Med. 2011,Mar;135(3):321–6. doi: 10.1043/2009-0493-RA.1.

288. *Lyon VB.* The spitz nevus: review and update. Clin Plast Surg. 2010,Jan;37(1):21–33. doi: 10.1016/j.cps.2009.08.003.

289. *Ma SA, O'Day CP, Dentchev T, Takeshita J, Ridky TW, Seykora JT, Chu EY.* Expression of p15 in a spectrum of spitzoid melanocytic neoplasms. J Cutan Pathol. 2019,May;46(5):310–6. doi: 10.1111/cup.13424.

290. *MacCormack MA, Cohen LM, Rogers GS.* Local melanoma recurrence: a clarification of terminology. Dermatol Surg. 2004;30:1533–8.

291. *Madu MF, Wouters MW, van Akkooi AC.* Sentinel node biopsy in melanoma: Current controversies addressed. Eur J Surg Oncol. 2017,Mar;43(3):517–33. doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.007.

292. *Magro CM, Abraham RM, Guo R, Li S, Wang X, Proper S, Crowson AN, Mihm M.* Deep penetrating nevus-like borderline tumors: A unique subset of ambiguous melanocytic tumors with malignant potential and normal cytogenetics. Eur J Dermatol. 2014,Sep–Oct;24(5):594–602. doi: 10.1684/ejd.2014.2393.

293. *Maia M, Russo C, Ferrari N, Jorge D, Ribeiro MCSA, Müller H, Di Giunta G.* Small congenital melanocytic nevus and the risk of developing melanoma. An Bras Dermatol. 2003;78:189–95.

294. *Makker J, Sakam S, Arety P, Niazi M, Balar B.* Rectal blue nevus: Case report of a rare entity and literature review. Pathol Res Pract. 2015,Aug;211(8):625–7. doi: 10.1016/j.prp.2015.04.007.

295. *Malvehy J, Braun RP, Puig S, Marghoob AA, Kopf AW.* Handbook of dermoscopy. London: CRC Press, 2006. 110 p.

296. *Mandalà M, Massi D.* Tissue prognostic biomarkers in primary cutaneous melanoma. Virchows Arch. 2014,Mar;464(3):265–81. doi: 10.1007/s00428-013-1526-x.

297. *Mancini I, Simi L, Salvianti F, Castiglione F, Sonnati G, Pinzani P.* Analytical evaluation of an NGS testing method for routine molecular diagnostics on melanoma formalin-fixed, paraffin-embedded tumor-derived DNA. Diagnostics (Basel). 2019;9(3):117. doi:10.3390/diagnostics9030117.

298. *Marchesi A, Leone F, Sala L, Gazzola R, Vaienti L.* Giant congenital melanocytic naevi: review of literature. Pediatr Med Chir. 2012,Mar–Apr,34(2):73–6.

299. *Marghoob AA.* Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. Dermatol Clin. 2002,Oct;20(4):607–16, viii. doi: 10.1016/s0733-8635(02)00030-x.

300. *Marino ML, Carrera C, Marchetti MA, Marghoob AA.* Practice gaps in dermatology: melanocytic lesions and melanoma. Dermatol Clin. 2016–Jul;34(3):353–62. doi: 10.1016/j.det.2016.03.003.

301. *Marks R, Dorevitch AP, Mason G.* Do all melanomas come from "moles"? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. Australasian Journal of Dermatology. 1990;31:77–80.

302. *Marsch A, High WA.* Medicolegal issues with regard to melanoma and pigmented lesions in dermatopathology. Dermatol Clin. 2012,Oct;30(4):593–615, v–vi. doi: 10.1016/j.det.2012.06.011.

303. *Martinez-Cardús A, Vizoso M, Moran S, Manzano JL.* Epigenetic mechanisms involved in melanoma pathogenesis and chemoresistance. Ann Transl Med. 2015, Sep;3(15):209. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.20.

304. *Martín-Gorgojo A, Nagore E.* Melanoma arising in a melanocytic nevus. Actas Dermosifiliogr. 2018, Mar;109(2):123–32. doi: 10.1016/j.ad.2017.06.009.

305. *Mason AR, Mohr MR, Koch LH, Hood AF.* Nevi of special sites. Clin Lab Med. 2011,Jun;31(2):229–42. doi: 10.1016/j.cll.2011.03.001.

306. *Massi D, De Giorgi V, Mandalà M.* The complex management of atypical Spitz tumours. Pathology. 2016,Feb;48(2):132–41. doi: 10.1016/j.pathol.2015.12.003

307. *Massi G.* PhLeBoit. Histological diagnosis of nevi and melanoma. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, 2nd ed., 2014. 752 p.

308. *Massi D, Tomasini C, Senetta R, Paglierani M, Salvianti F, Errico ME, Donofrio V, Collini P, Tragni G, Sementa AR, Rongioletti F, Boldrini R, Ferrari A, Gambini C, Montesco MC.* Atypical Spitz tumors in patients younger than 18 years. J Am Acad Dermatol. 2015,Jan;72(1):37–46. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.049.

309. *Massone C, Soyer HP, Hofmann-Wellenhof R.* A dermoscopic pitfall: ancient melanocytic nevus. J Am Acad Dermatol. 2008,Aug;59(2 Suppl 1):S42–3. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.021.

310. *McCarthy SW, Scolyer RA.* Melanocytic lesions of the face: diagnostic pitfalls. Ann Acad Med Singapore. 2004;Jul;33(4 Suppl):3–14.

311. *McKee PH.* Clues to the diagnosis of atypical melanocytic lesions. Histopathology. 2010,Jan;56(1):100–11. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03451.x.

312. *Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH.* Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. Arch Dermatol. 1996,Oct;132(10):1178–82.

313. *Menzies SW, Moloney FJ, Byth K, Avramidis M, Argenziano G, Zalaudek I, Braun RP, Malvehy J, Puig S, Rabinovitz HS, Oliviero M, Cabo H, Bono R, Pizzichetta MA, Claeson M, Gaffney DC, Soyer HP, Stanganelli I, Scolyer RA, Guitera P, Kelly J, McCurdy O, Llambrich A, Marghoob AA, Zaballos P, Kirchesch HM, Piccolo D, Bowling J, Thomas L, Terstappen K, Tanaka M, Pellacani G, Pagnanelli G, Ghigliotti G, Ortega BC, Crafter G, Ortiz AM, Tromme I, Karaarslan IK, Ozdemir F, Tam A, Landi C, Norton P, Kaçar N, Rudnicka L, Slowinska M, Simionescu O, di Stefani A, Coates E, Kreusch J.* Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. JAMA Dermatol. 2013,Jun;149(6):699–709. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.2466.

314. *Merkel EA, Gerami P.* Malignant melanoma of sun-protected sites: a review of clinical, histological, and molecular features. Lab Invest. 2017,Jun;97(6):630–5. doi: 10.1038/labinvest.2016.147.

315. *Mesbah Ardakani N.* Dysplastic/Clark naevus in the era of molecular pathology. Australas J Dermatol. 2019,Aug;60(3):186–91. doi: 10.1111/ajd.13019.

316. *Mesbah Ardakani N, Harvey NT, Wood BA.* Polypoid compound melanocytic proliferations: a clinicopathological study. Am J Dermatopathol. 2019,Aug;41(8):578–84. doi: 10.1097/DAD.0000000000001375.

317. *Messina JL, Gibbs J.* Pathologic analysis of melanocytic neoplasms. Semin Cutan Med Surg. 2018,Jun;37(2):88–100. doi: 10.12788/j.sder.2017.054.

318. *Mihic-Probst D, Beer M.* Insights into melanoma from a pathologist's perspective. Praxis (Bern 1994). 2013,Feb 13;102(4):219–24. doi: 10.1024/1661-8157/a001190.

319. *Mihm MC Jr, Googe PB.* Problematic pigmented lesions: a case method approach. Philadelphia: Lea&Febiger, 1990. 254 p.

320. *Mikoshiba Y, Minagawa A, Koga H, Yokokawa Y, Uhara H, Okuyama R.* Clinical and histopathologic characteristics of melanocytic lesions on the volar skin without typical dermoscopic patterns. JAMA Dermatol. 2019,May,1;155(5):578–84. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5926.

321. *Minca EC, Billings SD, Elson P, Tetzlaff MT, Andea AA, Ko JS.* Significance of epidermal mitoses in challenging melanocytic proliferations. J Cutan Pathol. 2017–Feb;44(2):135–43. doi: 10.1111/cup.12855.

322. *Mohamed A, Gonzalez RS, Lawson D, Wang J, Cohen C.* SOX10 expression in malignant melanoma, carcinoma, and normal tissues. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2013,Dec;21(6):506–10. doi: 10.1097/PAI.0b013e318279bc0a.

323. *Mohania D, Chandel S, Kumar P, Verma V, Digvijay K, Tripathi D, Choudhury K, Mitten SK, Shah D.* Ultraviolet radiations: skin defense-damage mechanism. Adv Exp Med Biol. 2017;996:71–87. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_7.

324. *Mooi WJ.* "Lentiginous melanoma": full-fledged melanoma or melanoma precursor? Adv

Anat Pathol. 2014,May;21(3):181–7. doi: 10.1097/PAP.0000000000000013.

325. *Moretti S, Spallanzani A, Pinzi C, Prignano F, Fabbri P.* Fibrosis in regressing melanoma versus nonfibrosis in halo nevus upon melanocyte disappearance: could it be related to a different cytokine microenvironment? J Cutan Pathol. 2007,Apr;34(4):301–8.

326. *Moscarella E, Piccolo V, Argenziano G, Lallas A, Longo C, Castagnetti F, Pizzigoni S, Zalaudek I.* Problematic lesions in children. Dermatol Clin. 2013,Oct;31(4):535–47, vii. doi: 10.1016/j.det.2013.06.003.

327. *Moscarella E, Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Longo C, Scalvenzi M, Staibano S, Carrera C, Díaz MA, Broganelli P, Tomasini C, Cavicchini S, Gianotti R, Puig S, Malvehy J, Zaballos P, Pellacani G, Argenziano G.* Clinical and dermoscopic features of atypical Spitz tumors: a multicenter, retrospective, case-control study. J Am Acad Dermatol. 2015,Nov;73(5):777–84. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.018.

328. *Moscarella E, Ricci R, Argenziano G, Lallas A, Longo C, Lombardi M, Alfano R, Ferrara G.* Pigmented epithelioid melanocytoma: clinical, dermoscopic and histopathological features. Br J Dermatol. 2016,May;174(5):1115–7. doi: 10.1111/bjd.14322.

329. *Müller S.* Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: presentation, differential diagnosis, and treatment. Dermatol Ther. 2010,May–Jun;23(3):220–9. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01319.x.

330. *Murali R, McCarthy SW, Scolyer RA.* Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls. Adv Anat Pathol. 2009,Nov;16(6):365–82. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181bb6b53.

331. *Murali R, Wiesner T, Scolyer RA.* Tumours associated with BAP1 mutations.Pathology. 2013,Feb;45(2):116–26. doi: 10.1097/PAT.0b013e32835d0efb.

332. *Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewig G.* The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. J Am Acad Dermatol. 1994,Apr;30(4):551–9. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70061-3.

333. *Nagarajan P, Tetzlaff MT, Curry JL, Prieto VG.* Use of new techniques in addition to IHC applied to the diagnosis of melanocytic lesions, with emphasis on CGH, FISH, and mass spectrometry. Actas Dermosifiliogr. 2017,Jan–Feb;108(1):17–30. doi: 10.1016/j.ad.2016.05.005.

334. *Nakamura Y, Shibata-Ito M, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Fujisawa Y, Kawachi Y, Otsuka F.* Malignant blue nevus arising in a giant congenital cellular blue nevus in an infant. Pediatr Dermatol. 2012,Sep–Oct;29(5):651–5. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01662.x.

335. *Nakamura Y., Fujisawa Y.* Diagnosis and management of acral lentiginous melanoma. Curr Treat Options Oncol. 2018,Jun,27;19(8):42. doi: 10.1007/s11864-018-0560-y.

336. *Navarini AA, Kolm I, Calvo X, Kamarashev J, Kerl K, Conrad C, French LE, Braun RP.* Trauma as triggering factor for development of melanocytic nevi. Dermatology. 2010;220(4):291–6. doi: 10.1159/000276983.

337. *Nedelcu RI, Zurac SA, Brînzea A, Cioplea MD, Turcu G, Popescu R, Popescu CM, Ion DA.* Morphological features of melanocytic tumors with depigmented halo: review of the literature and personal results. Rom J Morphol Embryol. 2015;56(2 Suppl):659–63.

338. *Newlands C, Gurney B.* Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 2. Cutaneous malignant melanoma. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014,Apr;52(4):301–7. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.016.

339. *Newman MD, Mirzabeigi M, Gerami P.* Chromosomal copy number changes supporting the classification of lentiginous junctional melanoma of the elderly as a subtype of melanoma. Mod Pathol. 2009,Sep;22(9):1258–62. doi: 10.1038/modpathol.2009.93.

340. *Nguyen LP et al.* BRAF V600E mutation and the tumour suppressor IGFBP7 in atypical genital naevi. Br J Dermatol. 2010;162(3):677–80.

341. *Nonaka D, Chiriboga L, Rubin BP.* Sox10: a pan-schwannian and melanocytic marker. Am J Surg Pathol. 2008,Sep;32(9):1291–8. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181658c14.

342. *Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW.* Immunohistochemical characteristics of melanoma. J Cutan Pathol. 2008,May;35(5):433–44. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00891.x.

343. *Oliveira AHK, Shiraishi AFMC, Kadunc BV, Sotero PC, Stelini RF, Mendes C.* Blue nevus with satellitosis: case report and literature review. An Bras Dermatol. 2017;92 (5 Suppl 1):30–3. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175267.

344. *Olszewska M., Banka A., Gorska R., Warszawik O.* Dermoscopy of pigmented oral lesions. J Dermatol Case Rep. 2008,Oct 11;2(3):43–8. doi: 10.3315/jdcr.2008.1015.

345. *Ordóñez NG.*Value of SOX10 immunostaining in tumor diagnosis. Adv Anat Pathol. 2013,Jul;20(4):275–83. doi: 10.1097/PAP.0b013e318297a9d0.

346. *Ordóñez NG.* Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. Hum Pathol. 2014–Feb;45(2):191–205. doi: 10.1016/j.humpath.2013.02.007.

347. *O'Rourke EA, Balzer B, Barry CI, Frishberg DP.* Nevic mitoses: a review of 1041 cases. Am J Dermatopathol. 2013,Feb;35(1):30–3. doi: 10.1097/DAD.0b013e3182587ef8.

348. *Pagès C, Rochaix P, al Saati T, Valmary-Degano S, Boulinguez S et al.* KBA.62: a useful marker for primary and metastatic melanomas. Hum Pathol. 2008,Aug;39(8):1136–42. doi: 10.1016/j.humpath.2007.12.006.

349. *Palmieri G, Colombino M, Casula M et al.* Molecular pathways in melanomagenesis: what we learned from next-generation sequencing approaches. Curr Oncol

Rep. 2018;20(11):86. Published 2018 Sep 14. doi:10.1007/s11912-018-0733-7

350. *Paluncic J, Kovacevic Z, Jansson PJ, Kalinowski D, Merlot AM, Huang ML, Lok HC, Sahni S, Lane DJ, Richardson DR.* Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. Biochim Biophys Acta. 2016,Apr;1863(4):770–84. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.025.

351. *Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C.* A meta-analysis of nevus-associated melanoma: prevalence and practical implications. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;77(5):938–45. e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.149.

352. *Pampena R, Lai M, Lombardi M, Mirra M, Raucci M, Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, Pellacani G, Longo C.* Clinical and dermoscopic features associated with difficult-to-recognize variants of cutaneous melanoma: a systematic review. JAMA Dermatol. 2020;Apr 1;156(4):430–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4912.

353. *Pandeya N, Kvaskoff M, Olsen CM, Green AC, Perry S, Baxter C, Davis MB, Mortimore R, Westacott L, Wood D, Triscott J, Williamson R, Whiteman DC.* Factors related to nevus-associated cutaneous melanoma: a case-case study. Journal of Investigative Dermatology. 2018;138(8):1816–24. doi: 10.1016/j.jid.2017.12.036.

354. *Pandiani C, Béranger GE, Leclerc J, Ballotti R, Bertolotto C.* Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities. Genes Dev. 2017,Apr,15;31(8):724–43. doi: 10.1101/gad.296962.117.

355. *Paolino G, Didona D, Lopez T, Alesini F, Cantisani C, Richetta AG, Soda G, Calvieri S.* Agminated blue nevus: two case reports and a mini-review of the literature. Acta Dermatovenerol Croat. 2016,Apr;24(1):37–41. Review.

356. *Park JM, Tsao H, Tsao S.* Acquired bilateral nevus of Ota-like macules (Hori nevus): etiologic and therapeutic considerations. J Am Acad Dermatol. 2009,Jul;61(1):88–93. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.054.

357. *Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D.* Malignant melanoma: beyond the basics. Plast reconstr surg. 2016,Aug;138(2):330e–40e. doi: 10.1097/PRS.0000000000002367.

358. *Pedrosa AF, Lopes JM, Azevedo F, Mota A.* Spitz/Reed nevi: a review of clinical-dermatoscopic and histological correlation. Dermatol Pract Concept. 2016,Apr 30;6(2):37–41. doi: 10.5826/dpc.0602a07.

359. *Pennacchia I, Garcovich S, Gasbarra R, Leone A, Arena V, Massi G.* Morphological and molecular characteristics of nested melanoma of the elderly (evolved lentiginous melanoma). Virchows Arch. 2012,Oct;461(4):433–9. doi: 10.1007/s00428-012-1293-0.

360. *Pennacchia I, Gasbarra R, Manente L, Pisa R, Garcovich S, Ricci R, Ruggeri C, Massi G.* Polypoid Spitz nevus: two cases evaluated with genetic technique, prolonged follow up, and sentinel lymph node biopsy. J Cutan Pathol. 2011,Sep;38(9):747–52. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01729.x.

361. *Perez MC, Orcutt ST, Zager JS.* Current standards of surgical management in primary melanoma. G Ital Dermatol Venereol. 2018,Feb;153(1):56–67. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05768-6.

362. *Perkins A, Duffy RL.* Atypical moles: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2015,Jun 1;91(11):762–7.

363. *Perron E, Pissaloux D, Neub A, Hohl D, Tartar MD, Mortier L, Alberti L, de la Fouchardiere A.* Unclassified sclerosing malignant melanomas with AKAP9-BRAF gene fusion: a report of two cases and review of BRAF fusions in melanocytic tumors. Virchows Arch. 2018,Mar;472(3):469–76. doi: 10.1007/s00428-017-2290-0.

364. *Petković M, Jurakić Tončić R.* Nested melanoma, a new morphological variant of superficial spreading melanoma with characteristic dermoscopic features. Acta Dermatovenerol Croat. 2017,Apr;25(1):80–1.

365. *Phadke PA, Zembowicz A.* Blue nevi and related tumors. Clin Lab Med. 2011,Jun;31(2):345–58. doi: 10.1016/j.cll.2011.03.011.

366. *Phan A, Dalle S, Touzet S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L.* Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. Br J Dermatol. 2010,Apr;162(4):765–71. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09594.x.

367. *Piccolo V, Moscarella E, Lallas A, Alfano R, Ferrara G, Argenziano G.* MELTUMP: how to manage these lesions in the clinical routine. G Ital Dermatol Venereol. 2017,Jun;152(3):266–9. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05569-9.

368. *Piccolo V, Russo T, Giacomel J, Lallas A, Alfano R, Argenziano G.* Dispelling myths concerning pigmented skin lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016,Jun;30(6):919–25. doi: 10.1111/jdv.13557.

369. *Piepkorn MW, Barnhill RL, Elder DE, Knezevich SR, Carney PA, Reisch LM, Elmore JG.* The MPATH-Dx reporting schema for melanocytic proliferations and melanoma. J Am Acad Dermatol. 2014,Jan;70(1):131–41. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.027.

370. *Pinto A, Mclaren SH, Poppas DP, Magro CM.* Genital melanocytic nevus arising in a background of lichen sclerosus in a 7-year-old female: the diagnostic pitfall with malignant melanoma. A literature review. Am J Dermatopathol. 2012,Dec;34(8):838–43. doi: 10.1097/DAD.0b013e31825d79b3.

371. *Piraccini BM, Dika E, Fanti PA.* Tips for diagnosis and treatment of nail pigmentation with practical algorithm. Dermatol Clin. 2015,Apr;33(2):185–95. doi: 10.1016/j.det.2014.12.002.

372. *Piris A, Mihm MC Jr.* Progress in melanoma histopathology and diagnosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2009,Jun;23(3):467–80, viii. doi: 10.1016/j.hoc.2009.03.012.

373. *Pitcovski J, Shahar E, Aizenshtein E, Gorodetsky R.* Melanoma antigens and related immunological markers. Crit Rev Oncol Hematol. 2017,Jul;115:36–49. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.05.001.

374. *Pizzichetta MA, Kittler H, Stanganelli I, Bono R, Cavicchini S, de Giorgi V, Ghigliotti G, Quaglino P, Rubegni P, Argenziano G, Talamini R.* Italian Melanoma Intergroup. Pigmented nodular melanoma: the predictive value of dermoscopic features using multivariate analysis. Br J Dermatol. 2015,Jul;173(1):106–14. doi: 10.1111/bjd.13861.

375. *Plaza JA, Bonneau P, Prieto V, Sangueza M, Mackinnon A et al.* Desmoplastic melanoma: an updated immunohistochemical analysis of 40 cases with a proposal for an additional panel of stains for diagnosis. J Cutan Pathol. 2016,Apr;43(4):313–23. doi: 10.1111/cup.12654.

376. *Polat Ekinci A, Kiliç S, Baykal C.* Pigment loss in patients with large congenital melanocytic nevi: various clinical presentations documented in a large series. Pediatr Dermatol. 2016,May;33(3):307–10. doi: 10.1111/pde.12823.

377. *Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malvehy J, Puig S.* Update in genetic susceptibility in melanoma. Ann Transl Med. 2015–Sep;3(15):210. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.08.11.

378. *Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L.* Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. Br J Dermatol. 2012,Aug;167(2):280–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10932.x.

379. *Price HN.* Congenital melanocytic nevi: update in genetics and management. Curr Opin Pediatr. 2016,Aug;28(4):476–82. doi: 10.1097/MOP.0000000000000384.

380. *Prieto VG, Shea CR.* Immunohistochemistry of melanocytic proliferations. Arch Pathol Lab Med. 2011,Jul;135(7):853–9. doi: 10.1043/2009-0717-RAR.1.

381. *Prieto VG.* Cutaneous melanocytic lesions: do not miss the invisible gorilla. Adv Anat Pathol. 2012,Jul;19(4):263–9. doi: 10.1097/PAP.0b013e31825c6be2.

382. *Puri PK, Ferringer TC, Tyler WB, Wilson ML, Kirchner HL, Elston DM.* Statistical analysis of the concordance of immunohistochemical stains with the final diagnosis in spitzoid neoplasms. Am J Dermatopathol. 2011,Feb;33(1):72–7. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181da3841.

383. *Quan VL, Panah E, Zhang B, Shi K, Mohan LS, Gerami P.* The role of gene fusions in melanocytic neoplasms. J Cutan Pathol. 2019 Nov;46(11):878–87. doi: 10.1111/cup.13521.

384. *Quatresooz P, Pierard-Franchimont C, Pierard GE.* Mosan study group of pigmented tumors. Molecular histology on the diagnostic cutting edge between malignant melanomas and cutaneous melanocytomas (Review). Oncol Rep. 2009 Dec;22(6):1263–7.

385. *Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, North JP, Pincus LB, LeBoit PE, McCalmont TH, Bastian BC, Yeh I.* Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma. Mod Pathol. 2020 Jun; 33(6):1122–34. doi: 10.1038/s41379-019-0445-z.

386. *Rand AJ, Flejter WL, Dowling CA, Brooke LM, Boland GM, Kroshinsky D, Rosenblum IR, Hernandez-Perez M, Reimann JDR.* Atypical ALK-positive Spitz tumors with 9p21 homozygous deletion: report of two cases and review of the literature. J Cutan Pathol. 2018,Feb;45(2):136–40. doi: 10.1111/cup.13057.

387. *Rao BK, Wang SQ, Murphy FP.* Typical dermoscopic patterns of benign melanocytic nevi. Dermatol Clin. 2001,Apr;19(2):269–84. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70265-5.

388. *Read J, Wadt KA, Hayward NK.* Melanoma genetics. J Med Genet. 2016,Jan;53(1):1–14. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103150.

389. *Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KS.* A brief history of melanoma: from mummies to mutations. Melanoma Res. 2012,Apr;22(2):114–22. doi: 10.1097/CMR.0b013e328351fa4d.

390. *Redon S, Guibourg B, Talagas M, Marcorelles P, Uguen A.* A Diagnostic algorithm combining immunohistochemistry and molecular cytogenetics to diagnose challenging melanocytic tumors. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2018,Nov–Dec;26(10):714–20. doi: 10.1097/PAI.0000000000000511.

391. *Reed JA, Shea CR.* Lentigo maligna: melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. Arch Pathol Lab Med. 2011,Jul;135(7):838–41. doi: 10.1043/2011-0051-RAIR.1.

392. *Reiman A, Kikuchi H, Scocchia D et al.* Validation of an NGS mutation detection panel for melanoma. BMC Cancer. 2017;17(1):150. doi:10.1186/s12885-017-3149-0.

393. *Reimann JDR, Salim S, Velazquez EF, Wang L, Williams KM, Flejter WL, Brooke L, Sunder S, Busam KJ.* Comparison of melanoma gene expression score with histopathology, fluorescence in situ hybridization, and SNP array for the classification of melanocytic neoplasms. Mod Pathol. 2018,Nov;31(11):1733–43. doi: 10.1038/s41379-018-0087-6.

394. *Requena C, Requena L, Kutzner H et al.* Spitz nevus: a clinicopathological study of 349 cases. Am J Dermatopathol. 2009;31:107–16.

395. *Requena C, Botella R, Nagore E, Sanmartín O, Llombart B, Serra-Guillén C, Guillén C, Requena L, Traves V.* Characteristics of spitzoid melanoma and clues for differential diagnosis with spitz nevus. Am J Dermatopathol. 2012,Jul;34(5):478–86. doi: 10.1097/DAD.0b013e318234e780.

396. *Rhodes AR, Melski JW.* Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. J Pediatr. 1982;100:219–24.

397. *Ribé A.* Melanocytic lesions of the genital area with attention given to atypical genital nevi. J Cutan Pathol. 2008,Nov;35(Suppl 2):24–7. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01150.x.

398. *Ribero S, Moscarella E, Ferrara G, Piana S, Argenziano G, Longo C.* Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016,Dec;30(12):2030–7. doi: 10.1111/jdv.13815.

399. *Ribero S, Osella-Abate S, Dika E, Sportoletti Baduel E, Marra E, Picciotto F, Caliendo V, Fierro MT, Quaglino P.* Prognostic role of histological regression in cutaneous melanoma. G Ital Dermatol Venereol. 2017,Dec;152(6):638–41. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05442-0.

400. *Ricci F, Paradisi A, Annessi G, Paradisi M, Abeni D.* Eruptive disseminated Spitz nevi. Eur J Dermatol. 2017,Feb 1;27(1):59–62. doi: 10.1684/ejd.2016.2917.

401. *Ritter A, Tronnier M, Vaske B, Mitteldorf C.* Reevaluation of established and new criteria in differential diagnosis of Spitz nevus and melanoma. Arch Dermatol Res. 2018,May;310(4):329–42. doi: 10.1007/s00403-018-1818-8. Epub 2018 Feb 7.

402. *Robson A, Morley-Quante M, Hempel H, McKee PH, Calonje E.* Deep penetrating naevus: clinicopathological study of 31 cases with further delineation of histological features allowing distinction from other pigmented benign melanocytic lesions and melanoma. Histopathology. 2003,Dec;43(6):529–37.

403. *Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H.* Genetics of melanocytic nevi. Pigment Cell Melanoma Res. 2015, Nov;28(6):661–72. doi: 10.1111/pcmr.12412.

404. *Rongioletti F, Guadagno A, Campisi C, Cabiddu F, Kutzner H, Parodi A, Fiocca R.* Atypical Spitz tumor arising on a congenital linear plaque-type blue nevus: a case report with a review of the literature on plaque-type blue nevus. Am J Dermatopathol. 2015,Dec;37(12):915–9. doi: 10.1097/DAD.0000000000000282.

405. *Rose SE, Argenziano G, Marghoob AA.* Melanomas difficult to diagnose via dermoscopy. G Ital Dermatol Venereol. 2010,Feb;145(1):111–26.

406. *Rosendahl CO, Grant-Kels JM, Que SK.* Dysplastic nevus: Fact and fiction. J Am Acad Dermatol. 2015,Sep;73(3):507–12. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.029.

407. *Russo T, Piccolo V, Ferrara G, Agozzino M, Alfano R, Longo C, Argenziano G.* Dermoscopy pathology correlation in melanoma. J Dermatol. 2017,May;44(5):507–14. doi: 10.1111/1346-8138.13629.

408. *Sade S, Al Habeeb A, Ghazarian D.* Spindle cell melanocytic lesions: part II–an approach to intradermal proliferations and horizontally oriented lesions. J Clin Pathol. 2010,May;63(5):391–409. doi: 10.1136/jcp.2010.075440.

409. *Sade S, Al Habeeb A, Ghazarian D.* Spindle cell melanocytic lesions – part I: an approach to compound naevoidal pattern lesions with spindle cell morphology and spitzoid pattern lesions. J Clin Pathol. 2010,Apr;63(4):296–321. doi: 10.1136/jcp.2009.075226.

410. *Saggini A et al.* "Bathing trunk" eruption of papules and nodules in a young woman. Acta Derm Venereol. 2011;91(6):738–9.

411. *Saida T, Koga H, Uhara H.* Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. J Dermatol. 2011,Jan;38(1):25–34. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01174.x.

412. *Saida T.* Histogenesis of cutaneous malignant melanoma: The vast majority do not develop from melanocytic nevus but arise de novo as melanoma in situ. J Dermatol. 2019,Feb;46(2):80–94. doi: 10.1111/1346-8138.14737.

413. *Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, Ishihara Y, Yamazaki Y, Murase S, Yoshikawa S, Tsuchida T, Kawabata Y, Tamaki K.* Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. Arch Dermatol. 2004,Oct;140(10):1233–8. doi: 10.1001/archderm.140.10.1233.

414. *Saida T, Oguchi S, Miyazaki A.* Dermoscopy for acral pigmented skin lesions. Clin Dermatol. 2002,May–Jun; 20(3):279–85. doi: 10.1016/s0738-081x(02)00219-5.

415. *Salvini C, Scarfì F, Fabroni C, Taviti F.* Melanoma and pregnancy. G Ital Dermatol Venereol. 2017,Jun;152(3):274–85. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05558-4.

416. *Loghavi S, Curry JL, Torres-Cabala CA et al.* Melanoma arising in association with blue nevus: a clinical and pathologic study of 24 cases and comprehensive review of the literature. Modern Pathology. 2014;27:1468–78. doi:10.1038/modpathol.2014.62.

417. *Saraggi D, Salmaso R, Zamuner C, Munari G, Lanza C et al.* Prevalence of ALK gene alterations among the spectrum of plexiform spitzoid lesions. J Am Acad Dermatol. 2018,Oct;79(4):728–35. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.018.

418. *Savoia F.* The long history of a melanoma associated with a congenital large plaque type blue nevus with subcutaneous cellular nodules. Dermatol Pract Concept. 2015,Jul;5(3):17–21.

419. *Scattolin MA, Lin J, Peruchi MM, Rocha AJ, Masruha MR, Vilanova LC.* Neurocutaneous melanosis: follow-up and literature review. J Neuroradiol. 2011,Dec;38(5):313–8. doi: 10.1016/j.neurad.2011.02.007.

420. *Schaffer JV.* Update on melanocytic nevi in children. Clin Dermatol. 2015,May–Jun;33(3):368–86. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.015.

421. *Scolyer RA, Long GV, Thompson JF.* Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. Mol Oncol. 2011,Apr;5(2):124–36. doi: 10.1016/j.molonc.2011.03.002.

422. *Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF.* Histologically ambiguous ("borderline") primary cutaneous melanocytic tumors: approaches to patient management including the roles of molecular testing and sentinel lymph node

biopsy. Arch Pathol Lab Med. 2010,Dec;134(12):1770–7. doi: 10.1043/2009-0612-RAR.1.

423. *Scolyer RA, Zhuang L, Palmer AA et al.* Combined naevus: a benign lesion frequently misdiagnosed both clinically and pathologically as melanoma. Pathology. 2004;36(5):419–27.

424. *Scope A, Marchetti MA, Marghoob AA, Dusza SW, Geller AC, Satagopan JM, Weinstock MA, Berwick M, Halpern AC.* The study of nevi in children: Principles learned and implications for melanoma diagnosis. J Am Acad Dermatol. 2016,Oct;75(4):813–23. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.027.

425. *Schaffer JV.* Update on melanocytic nevi in children. Clin Dermatol. 2015,May–Jun;33(3):368–86. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.015.

426. *Seidenari S, Martella A, Pellacani G.* Polarized light-surface microscopy for description and classification of small and medium-sized congenital melanocytic naevi. Acta Derm Venereol. 2003;83(4):271–6. doi: 10.1080/00015550310016526.

427. *Sergeev Y, Mordovtseva V, Sergeev V.* Meyerson Phenomenon: report of three cases. Int J Clin Dermatol Res. 2017;5(6):147–50. doi: 10.19070/2332-2977-1700033.

428. *Shah KN.* The diagnostic and clinical significance of cafe-au-lait macules. Pediatric Clinics of North America. 2010;57(5):1131–53.

429. *Shahbain H, Cooper C, Gerami P.* Molecular diagnostics for ambiguous melanocytic tumors. Semin Cutan Med Surg. 2012,Dec;31(4):274–8. doi: 10.1016/j.sder.2012.09.001.

430. *Shain AH, Bastian BC.* From melanocytes to melanomas. Nat Rev Cancer. 2016,Jun;16(6):345–58. doi: 10.1038/nrc.2016.37.

431. *Shalin SC.* A review of kinase fusions in melanocytic tumors. Lab Invest. 2017,Feb;97(2):158–65. doi: 10.1038/labinvest.2016.122.

432. *Shanesmith RP, Smart C, Cassarino DS.* Tissue microarray analysis of ezrin, KBA.62, CD166, nestin, and p-Akt in melanoma versus banal and atypical nevi, and nonmelanocytic lesions. Am J Dermatopathol. 2011,Oct;33(7):663–8. doi: 10.1097/DAD.0b013e318214ae8a.

433. *Sheen YS, Liao YH, Lin MH, Chen JS, Liau JY, Liang CW, Chang YL, Chu CY.* Clinicopathological features and prognosis of patients with de novo versus nevus-associated melanoma in Taiwan. PLoS One. 2017;12(5):e0177126. doi: 10.1371/journal.pone.0177126.

434. *Shenenberger DW.* Cutaneous malignant melanoma: a primary care perspective. Am Fam Physician. 2012,Jan 15;85(2):161–8.

435. *Shi P, Xu Z, Lei X, Yibulayin F, Wushou A.* Desmoplastic melanoma: demographic and clinicopathological features and disease-specific prognostic factors. Oncol Lett. 2019,Jun;17(6):5619–27. doi: 10.3892/ol.2019.10259.

436. *Shimasaki Y, Fukuta Y, Yoshida Y, Higaki-Mori H, Yamamoto O.* Acquired agminated melanocytic naevi: report of two cases and review of the literature. Acta Derm Venereol. 2012,Nov;92(6):603–4. doi: 10.2340/00015555-1432.

437. *Shin J, Vincent JG, Cuda JD, Xu H, Kang S, Kim J, Taube JM.* Sox10 is expressed in primary melanocytic neoplasms of various histologies but not in fibrohistiocytic proliferations and histiocytoses. Am Acad Dermatol. 2012,Oct;67(4):717–26. doi: 10.1016/j.jaad.2011.12.035.

438. *Shitara D, Tell-Martí G, Badenas C, Enokihara MM, Alós L, Larque AB, Michalany N, Puig-Butille JA, Carrera C, Malvehy J, Puig S, Bagatin E.* Discrepant mutational status between naevi and melanomas in naevus-associated melanomas: about mutation-specific immunohistochemistry: reply from the authors. Br J Dermatol. 2016,Aug;175(2):435. doi: 10.1111/bjd.14613.

439. *Shitara D, Nascimento MM, Puig S, Yamada S, Enokihara MM, Michalany N, Bagatin E.* Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features. American Journal of Clinical Pathology. 2014;142(4):485–91. doi: 10.1309/ajcpp4l5cjgktjvdd.

440. *Shitara D, Tell-Martí G, Badenas C, Enokihara MM, Alós L, Larque AB, Michalany N, Puig-Butille JA, Carrera C, Malvehy J, Puig S, Bagatin E.* Mutational status of naevus-associated melanomas. Br J Dermatol. 2015;173 (3):671–80. doi: 10.1111/bjd.13829.

441. *Shive M, Ho D, Lai O, Mamalis A, Miller KM, Jagdeo J.* The role of subtractive color mixing in the perception of blue nevi and veins-beyond the tyndall effect. J AMA Dermatol. 2016,Oct,1;152(10):1167–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2201.

442. *Silva JH, Sá BC, Avila AL, Landman G, Duprat Neto JP.* Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma – review article. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(3):493–9. doi: 10.1590/s1807-59322011000300023.

443. *Silverstein D, Mariwalla K.* Biopsy of the pigmented lesions. Dermatol Clin. 2012,Jul;30(3):435–43. doi: 10.1016/j.det.2012.04.013.

444. *Singh P, Kim HJ, Schwartz RA.* Superficial spreading melanoma: an analysis of 97 702 cases using the SEER database. Melanoma Res. 2016,Aug; 26(4):395–400. doi: 10.1097/CMR.0000000000000245.

445. *Slutsky JB, Barr JM, Femia AN, Marghoob AA.* Large congenital melanocytic nevi: associated risks and management considerations. Semin Cutan Med Surg. 2010,Jun;29(2):79–84. doi: 10.1016/j.sder.2010.04.007.

446. *Song J, Mooi WJ, Petronic-Rosic V, Shea CR, Stricker T, Krausz T.* Nevus versus melanoma: to FISH, or not to FISH. Adv Anat Pathol. 2011,May;18(3):229–34. doi: 10.1097/PAP.0b013e3182169b69.

447. *Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H.* Hereditary melanoma: update on syndromes and management – emerging melanoma cancer complexes and genetic

counseling. J Am Acad Dermatol. 2016,Mar;74(3):411–20. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.037.

448. *Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H.* Hereditary melanoma: update on syndromes and management – genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. J Am Acad Dermatol. 2016,Mar;74(3):395–407. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.038.

449. *Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, Barbato F, Baroni A, Cicale L, Di Stefani A, Farro P, Rossiello L, Ruocco E, Chimenti S.* Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. Dermatology. 2004;208(1):27–31. doi: 10.1159/000075042.

450. *Speeckaert R, van Geel N, Vermaelen KV, Lambert J, van Gele M, Speeckaert MM, Brochez L.* Immune reactions in benign and malignant melanocytic lesions: lessons for immunotherapy. Pigment Cell Melanoma Res. 2011,Apr;24(2):334–44. doi: 10.1111/j.1755-148X.2010.00799.x.

451. *Sreeraman Kumar R, Messina JL, Reed D, Navid F, Sondak VK.* Pediatric melanoma and atypical melanocytic neoplasms. Cancer Treat Res. 2016;167:331–69. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_15.

452. *Steglich RB, Meotti CD, Ferreira MS, Lovatto L, de Carvalho AV, de Castro CG.* Dermoscopic clues in the diagnosis of amelanotic and hypomelanotic malignant melanoma. An Bras Dermatol. 2012,Nov–Dec;87(6):920–3. doi: 10.1590/s0365-05962012000600019.

453. *Stierman SC, Tierney EP, Shwayder TA.* Halo congenital nevocellular nevi associated with extralesional vitiligo: a case series with review of the literature. Pediatr Dermatol. 2009,Jul–Aug;26(4):414–24. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00938.x.

454. *Stillhard A, Cazzaniga S, Borradori L, Beltraminelli H.* Pushing and loss of elastic fibers are highly specific for melanoma and rare in melanocytic nevi. Arch Dermatol Res. 2019,Mar;311(2):99–107. doi: 10.1007/s00403-018-1885-x.

455. *Stojkovic-Filipovic J, Tiodorovic D, Lallas A, Akay BN, Longo C, Rosendahl C, Dobrosavljevic D, Nazzaro G, Argenziano G, Zalaudek I, Tromme I, Tschandl P, Puig S, Lanssens S, Kittler H.* Dermatoscopy of combined blue nevi: a multicentre study of the International Dermoscopy Society. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021,Apr;35(4):900–5. doi: 10.1111/jdv.17059.

456. *Stolz W, Schiffner R, Burgdorf WH.* Dermatoscopy for facial pigmented skin lesions. Clin Dermatol. 2002,May–Jun;20(3):276–8. doi: 10.1016/s0738-081x(02)00221-3.

457. *Strazzula L, Senna MM, Yasuda M, Belazarian L.* The deep penetrating nevus. J Am Acad Dermatol. 2014,Dec;71(6):1234–40. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.026.

458. *Strungs I.* Common and uncommon variants of melanocytic naevi. Pathology. 2004,Oct;36(5):396–403.

459. *Stucci LS, Palmirotta R, Lovero D, Silvestris E, Cafforio P, Felici C, Todisco A, Nacchiero E, Pezzuto F, Tucci M, Silvestris F.* Animal-type melanoma: dog or wolf? A review of the literature and a case report. Expert Rev Mol Med. 2018,Sep 12;20:e5. doi: 10.1017/erm.2018.4.

460. *Su J, Yu W, Liu J, Zheng J, Huang S, Wang Y, Qi S, Ma X, Chen J, Zhang Y.* Fluorescence in situ hybridisation as an ancillary tool in the diagnosis of acral melanoma: a review of 44 cases. Pathology. 2017,Dec;49(7):740–9. doi: 10.1016/j.pathol.2017.08.006.

461. *Suh KY, Bolognia JL.* Signature nevi. J Am Acad Dermatol. 2009,Mar;60(3):508–14. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.056.

462. *Suffin SC, Waisman J, Clark WH Jr, Morton DL.* Comparison of the classification by microscopic level (stage) of malignant melanoma by three independent groups of pathologists. Cancer. 1977,Dec;40(6):3112–4.

463. *Sugianto JZ, Ralston JS, Metcalf JS, McFaddin CL, Smith MT.* Blue nevus and "malignant blue nevus": a concise review. Semin Diagn Pathol. 2016,Jul;33(4):219–24. doi: 10.1053/j.semdp.2016.04.006.

464. *Suzuki N, Dalapicola M, Argenziano G, Lallas A, Longo C, Piana S, Ferrara G, Raucci M, Moscarella E.* Halo and pseudo-halo melanoma. J Am Acad Dermatol. 2016,Apr;74(4):e59–61. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.027.

465. *Tacha D, Qi W, Ra S, Bremer R, Yu C, Chu J, Hoang L, Robbins B.* A newly developed mouse monoclonal SOX10 antibody is a highly sensitive and specific marker for malignant melanoma, including spindle cell and desmoplastic melanomas. Arch Pathol Lab Med. 2015,Apr;139(4):530–6. doi: 10.5858/arpa.2014-0077-OA.

466. *Tanaka M., Sawada M., Kobayashi K.* Key points in dermoscopic differentiation between lentigo maligna and solar lentigo. J Dermatol. 2011,Jan;38(1):53–8. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01132.x.

467. *Tchernev G, Nenoff P.* Dissecting the pathways of tumour escape: "question of life and death?". An Bras Dermatol. 2010,Mar–Apr;85(2):24859.

468. *Tcheung WJ et al.* Clinical and dermoscopic features of 88 scalp naevi in 39 children. Br J Dermatol. 2011,Jul;165(1):137–43.

469. *Terushkin V, Halpern AC.* Melanoma early detection. Hematol Oncol Clin North Am. 2009,Jun;23(3):481–500, viii. doi: 10.1016/j.hoc.2009.03.001. Review.

470. *Thompson JM, Bermudez-Magner JA, Barker NH, Payne D, Meghpara B, Dubovy SR.* Balloon cell nevi of the conjunctiva: Clinicopathologic correlation and literature review. Surv Ophthalmol. 2015,Sep–Oct;60(5):481–5. doi: 10.1016/j.survophthal.2014.12.001.

471. *Togawa Y, Nakamura Y, Kamada N, Kambe N, Takahashi Y, Matsue H.* Melanoma in association with acquired melanocytic nevus in Japan: a review of cases in the literature. Int J Dermatol. 2010,Dec;49(12):1362–7.

472. *Tom WL, Hsu JW, Eichenfield LF, Friedlander SF.* Pediatric "STUMP" lesions: evaluation and management

of difficult atypical Spitzoid lesions in children. J Am Acad Dermatol. 2011,Mar;64(3):559–72. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.063.

473. *Torchia D.* Melanocytic naevi clustered on normal background skin. Clin Exp Dermatol. 2015,Apr;40(3):231–7. doi: 10.1111/ced.12586.

474. *Torres R, Lang UE, Hejna M, Shelton SJ, Joseph NM et al.* MicroRNA ratios distinguish melanomas from nevi. J Invest Dermatol. 2020,Jan;140(1):164–73.e7. doi: 10.1016/j.jid.2019.06.126.

475. *Tregnago AC, Furlan MV, Bezerra SM, Porto GC, Mendes GG, Henklain JV, Pinto CA, Kowalski LP, de Carvalho GB, Costa FD.* Orbital melanocytoma completely resected with conservative surgery in association with ipsilateral nevus of Ota: report of a case and review of the literature. Head Neck. 2015,Apr;37(4):E49–55. doi: 10.1002/hed.23828. Epub 2014 Oct 29.

476. *Tsao H., Bevona C., Goggins W., Quinn T.* The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. Arch Dermatol. 2003;139(3):282–8. doi: 10.1001/archderm.139.3.282.

477. *Tse JY, Walls BE, Pomerantz H, Yoon CH, Buchbinder EI, Werchniak AE, Dong F, Lian CG, Granter SR.* Melanoma arising in a nevus of Ito: novel genetic mutations and a review of the literature on cutaneous malignant transformation of dermal melanocytosis. J Cutan Pathol. 2016,Jan;43(1):57–63. doi: 10.1111/cup.12568.

478. *Urso C.* Tertium non datur? Legitimacy of a third diagnostic categore in melanocytic lesions. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2012;136:10, 1181–3.

479. *van Engen-van Grunsven AC, Kusters-Vandevelde H, Groenen PJ.* Blokx WA. Update on molecular pathology of cutaneous melanocytic lesions: what is new in diagnosis and molecular testing for treatment? Front Med (Lausanne). 2014,Oct,31;1:39. doi: 10.3389/fmed.2014.00039.

480. *VandenBoom T, Quan VL, Zhang B, Garfield EM, Kong BY et al.* Genomic fusions in pigmented spindle cell nevus of Reed. Am J Surg Pathol. 2018,Aug;42(8):1042–51. doi: 10.1097/PAS.0000000000001074.

481. *Venkatesan A.* Pigmented lesions of the vulva. Dermatol Clin. 2010,Oct;28(4):795–805. doi: 10.1016/j.det.2010.08.007.

482. *Verardino GC, Rochael MC.* Spitz nevi in the classic histopathological pattern–lamb in wolf`s clothing. An Bras Dermatol. 2015,Jan–Feb;90(1):91–5. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153310.

483. *Viana AC, Gontijo B, Bittencourt FV.* Giant congenital melanocytic nevus. An Bras Dermatol. 2013,Nov–Dec;88(6):863–78. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132233.

484. *Volkmer B, Greinert R.* UV and children's skin. Prog Biophys Mol Biol. 2011,Dec;107(3):386–8. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.08.011.

485. *von Thaler AK, Kamenisch Y, Berneburg M.* The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. Exp Dermatol. 2010,Feb;19(2):81–8. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01025.x.

486. *Vrotsos E, Alexis J.* Can SOX-10 or KBA.62 replace S100 protein in immunohistochemical evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma? Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2016,Jan;24(1):26–9. doi: 10.1097/PAI.0000000000000146.

487. *Vyas NS, Charifa A, Desman GT, Goldberg M, Singh R, Phelps RG, McNiff JM.* Observational study examining the diagnostic practice of Ki67 staining for melanocytic lesions. Am J Dermatopathol. 2019,Jul;41(7):488–91. doi: 10.1097/DAD.0000000000001379

488. *Vyas R, Keller JJ, Honda K, Cooper KD, Gerstenblith MR.* A systematic review and meta-analysis of animal-type melanoma. J Am Acad Dermatol. 2015,Dec;73(6):1031–9.

489. *Vyas R, Selph J, Gerstenblith MR.* Cutaneous manifestations associated with melanoma. Semin Oncol. 2016,Jun;43(3):384–9. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.031.

490. *Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D.* Gene of the month: BAP1. J Clin Pathol. 2016,Sep;69(9):750–3. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203866.

491. *Warner C, Dinulos JG.* Core concepts in congenital melanocytic nevi and infantile hemangiomas. Curr Opin Pediatr. 2014,Feb;26(1):130–5. doi: 10.1097/MOP.0000000000000052.

492. *Weiss SA, Hanniford D, Hernando E, Osman I.* Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. Cancer. 2015,Dec,1;121(23):4108–23. doi: 10.1002/cncr.29634.

493. *Weissinger SE, Keil P, Silvers DN, Klaus BM, Möller P, Horst BA, Lennerz JK.* A diagnostic algorithm to distinguish desmoplastic from spindle cell melanoma. Mod Pathol. 2014,Apr;27(4):524–34.

494. *Weyant GW, Chung CG, Helm KF.* Halo nevus: review of the literature and clinicopathologic findings. Int J Dermatol. 2015,Oct;54(10):e433–5. doi: 10.1111/ijd.12843.

495. *Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC.* The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. Pigment Cell Melanoma Res. 2011,Oct;24(5):879–97.

496. *Wick MR.* Selected benign cutaneous lesions that may simulate melanoma histologically. Semin Diagn Pathol. 2016,Jul;33(4):174–90. doi: 10.1053/j.semdp.2016.04.002.

497. *Wiedemeyer K, Guadagno A, Davey J, Brenn T.* Acral Spitz nevi: a clinicopathologic study of 50 cases with immunohistochemical analysis of p16 and p21 expression. Am J Surg Pathol. 2018,Jun;42(6):821–7. doi: 10.1097/PAS.0000000000001051.

498. *Wiesner T, He J, Yelensky R et al.* Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. Nat Commun. 2014;5:3116.

499. *Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L, Mihm MC Jr, Busam KJ, Murali R.* Genomic aberrations in spitzoid melanocytic tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy. Pathology. 2016,Feb;48(2):113–31. doi: 10.1016/j.pathol.2015.12.007.

500. *Wiesner T, Murali R, Fried I et al.* A distinct subset of atypical Spitz tumors is characterized by BRAF mutation and loss of BAP1 expression. Am J Surg Pathol. 2012,Jun;36(6):818–30.

501. *Willard KJ, Cappel MA, Kozin SH, Abzug JM.* Congenital and infantile benign skin lesions affecting the hand and upper extremity, part 2: nonvascular neoplasms. J Hand Surg Am. 2013,Nov;38(11):2284–92. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.04.007.

502. *Willis BC, Johnson G, Wang J, Cohen C.* SOX10: a useful marker for identifying metastatic melanoma in sentinel lymph nodes. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015,Feb;23(2):109–12. doi: 10.1097/PAI.0000000000000097.

503. *Winkelmann RR, Farberg AS, Glazer AM, Cockerell CJ, Sober AJ, Siegel DM, Leachman SA, High WA, Markowitz O, Berman B, Pariser DM, Goldenberg G, Rosen T, Rigel DS.* Integrating skin cancer-related technologies into clinical practice. Dermatol Clin. 2017,Oct;35(4):565–76. doi: 10.1016/j.det.2017.06.018.

504. *Woltsche N, Schmid-Zalaudek K, Deinlein T, Rammel K, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I.* Abundance of the benign melanocytic universe: Dermoscopic-histopathological correlation in nevi. J Dermatol. 2017,May;44(5):499–506. doi: 10.1111/1346-8138.13808.

505. *Wood BA.* Paediatric melanoma. Pathology. 2016,Feb;48(2):155–65. doi: 10.1016/j.pathol.2015.12.001.

506. *Mu XC, Tran TA, Ross JS, Carlson JA.* Topoisomerase II-alpha expression in melanocytic nevi and malignant melanoma. Cutan Pathol. 2000,May;27(5):242–8.

507. *Yeh I, de la Fouchardiere A, Pissaloux D et al.* Clinical, histopathologic, and genomic features of Spitz tumors with ALK fusions. Am J Surg Pathol. 2015;39(5):581–91.

508. *Yélamos O, Merkel EA, Sholl LM, Zhang B, Amin SM, Lee CY, Guitart GE, Yang J, Wenzel AT, Bunick CG, Yazdan P, Choi J, Gerami P.* Nonoverlapping clinical and mutational patterns in melanomas from the female genital tract and atypical genital nevi. J Invest Dermatol. 2016,Sep;136(9):1858–65. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.094.

509. *Yonei N, Kimura A, Furukawa F.* Common blue nevus with satellite lesions needs a differential diagnosis from malignant melanoma. Nozomi Case Rep Dermatol. 2013,Sep–Dec; 5(3):244–247.

510. *Zalaudek I, Bonifazi E, Ferrara G, Argenziano G.* Keratoacanthomas and spitz tumors: are they both 'self-limiting' variants of malignant cutaneous neoplasms? Dermatology. 2009;219(1):3–6. doi: 10.1159/000213759.

511. *Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G.* Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. Arch Dermatol. 2009,Jul;145(7):816–26. doi: 10.1001/archdermatol.2009.115.

512. *Zalaudek I, Manzo M, Savarese I, Docimo G, Ferrara G, Argenziano G.* The morphologic universe of melanocytic nevi. Semin Cutan Med Surg. 2009,Sep;28(3):149–56. doi: 10.1016/j.sder.2009.06.005.

513. *Zhang T, Dutton-Regester K, Brown KM, Hayward NK.* The genomic landscape of cutaneous melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2016;29(3):266–83. doi:10.1111/pcmr.12459

514. *Zangari A, Ilari M, Nino F, Ascanio M.* Report of a malignant melanoma arising in a small congenital nevus in a 3-year-old child. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2013;18:165–6. doi: 10.4103/0971-9261.121122

515. *Zattra E, Fortina AB, Bordignon M, Piaserico S, Alaibac M.* Immunosuppression and melanocyte proliferation. Melanoma Res. 2009,Apr;19(2):63–8. doi: 10.1097/CMR.0b013e328322fc20.

516. *Zayour M, Lazova R.* Congenital melanocytic nevi. Surg Pathol Clin. 2009,Sep;2(3):457–69. doi: 10.1016/j.path.2009.08.002. Epub 2009 Oct 29.

517. *Zedek DC, McCalmont TH.* Spitz nevi, atypical spitzoid neoplasms, and spitzoid melanoma. Clin Lab Med. 2011,Jun;31(2):311–20. doi: 10.1016/j.cll.2011.03.008. Review.

518. *Zembowicz A, Granter SR, McKee PH, Mihm MC.* Amelanotic cellular blue nevus: a hypopigmented variant of the cellular blue nevus: clinicopathologic analysis of 20 cases. Am J Surg Pathol. 2002,Nov;26(11):1493–500.

519. *Zembowicz A, Mandal RV, Choopong P.* Melanocytic lesions of the conjunctiva. Arch Pathol Lab Med. 2010,Dec;134(12):1785–92. doi: 10.1043/2009-0522-RAR.1.

520. *Zembowicz A, McCusker M, Chiarelli C, Dei Tos AP, Granter SR, Calonje E, McKee PH.* Morphological analysis of nevoid melanoma: a study of 20 cases with a review of the literature. Am J Dermatopathol. 2001,Jun; 23(3):167–75.

521. *Zembowicz A, Phadke PA.* Blue nevi and variants: an update. Arch Pathol Lab Med. 2011,Mar;135(3):327–36. doi: 10.1043/2009-0733-RA.1.

522. *Zembowicz A.* Blue nevi and related tumors. Clin Lab Med. 2017,Sep;37(3):401–415. doi: 10.1016/j.cll.2017.05.001.

523. *Мордовцева В.В., Москалева О.Л., Капустина О.Г., Мухина Е.В., Саламова И.В., Косинец В.Н., Головинов А.И.* Клинико-эпидемиологические особенности рецидивных меланоцитарных невусов. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013;2:3–6.

524. *Мордовцева В.В.* Понятие о дисплазии применительно к меланоцитарным невусам. Пластическая хирургия и косметология. 2013;1:78–81.

525. *Мордовцева В.В., Сергеев Ю.Ю.* Гало-феномен: обзор литературы и редкие клинические случаи. Фарматека, 2018; Дерматология/Аллергология: 52–56.

526. *Петров С.В., Райхлин Н.Т.* Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд., доп. и перераб. Казань: Татмедиа, 2012. 623 с.

527. *Саламова И.В., Москалева О.Л., Флакс Г.А., Мордовцева В.В.* Роль иммуногистохимии в дифференциальной диагностике новообразований кожи меланоцитарного генеза. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015;1:78–83.

528. *Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю.* Меланома кожи в практике дерматолога. Фарматека. 2017;17(350):67–73.

529. *Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю., Тамразова О.Б., Никитаев В.Г., Проничев А.Н.* Меланоцитарный невус как предшественник меланомы: клинические случаи и обзор литературы. Фарматека. 2019;26(8):78–82. doi: 10.18565/pharmateca.2019.8.78-82.

530. *Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В.* Опыт диагностики меланомы кожи диаметром менее 6 мм. Клиническая дерматология и венерология. 2018;17(4):97–105. doi: 10.17116/klinderma20181704197.

531. *Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В.* Меланома кожи с явлениями регресса: описание клинического случая и обзор литературы. Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(5): 36–41. doi: 10.17116/klinderma201716536-41

532. *Сергеев Ю.Ю., Сергеев В.Ю., Мордовцева В.В., Шливко И.Л., Синельников И.Е., Добровольский В.Е., Гетьман А.Д., Лучинина Д.Г., Гаранина О.Е., Гришко Р.В., Бейнусов Д.С., Якушенко С.С., Евдокимов М.Ю., Ускова К.А.* Меланома кожи в 2019 г.: особенности клинической и дерматоскопической картины опухоли на современном этапе. Фарматека. 2020;27(8):28–35. doi: 10.18565/pharmateca.2020.8.28-35.

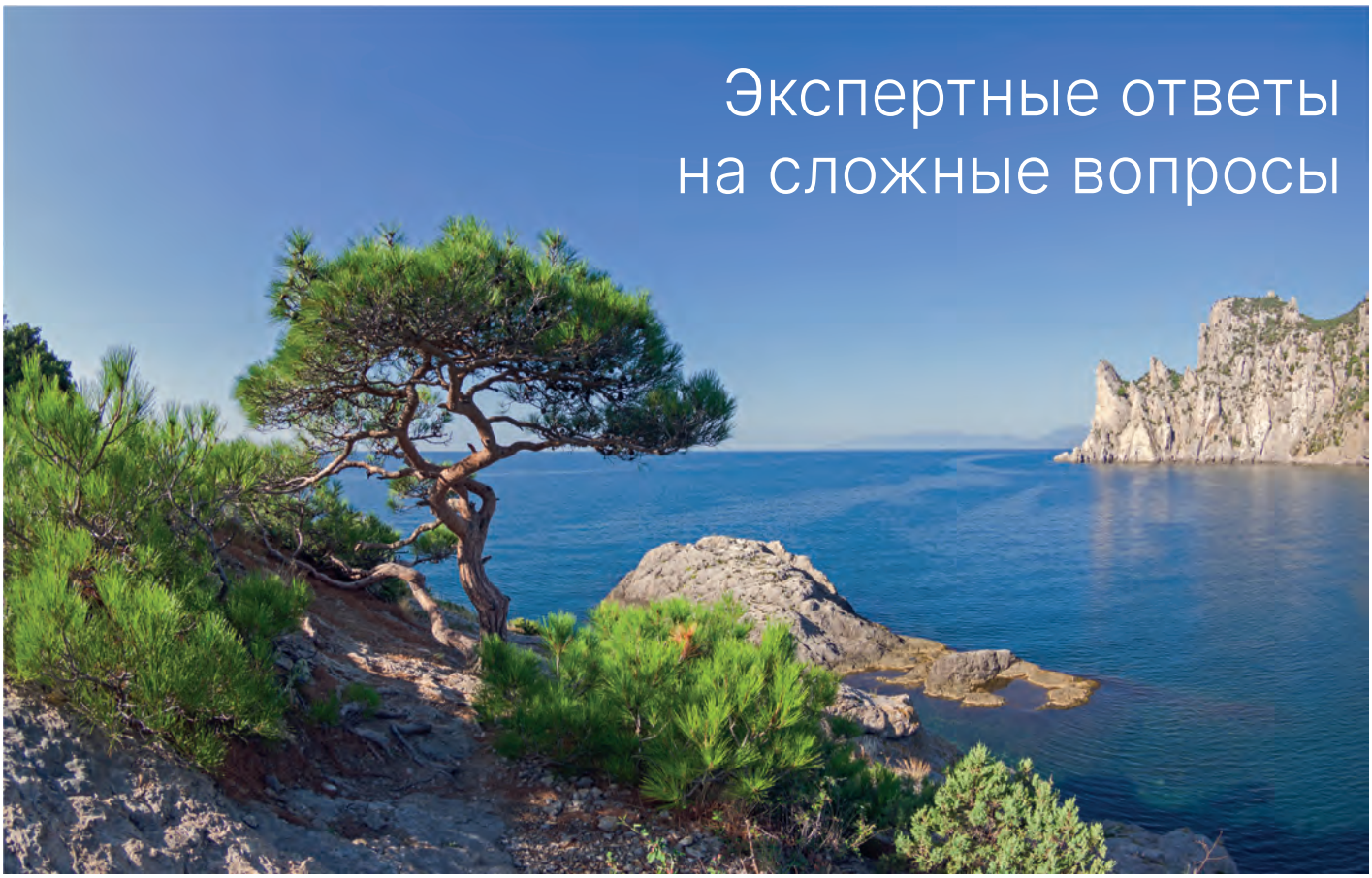
533. *Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В., Тамразова О.Б., Сергеев В.Ю., Никитаев В.Г., Проничев А.Н.* Невус Спитц: обзор литературы и клинические случаи из практики. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(2):50–58. doi: 10.17116/klinderma20212002150.

534. *Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н.* Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003. 496 с.

ГЕМОТЕСТ ОНКО

ДИАГНОСТИКА В ОНКОЛОГИИ

Есть сомнения или требуется подтверждение диагноза?



Экспертный совет Лаборатории Гемотест

объединяет признанных лидеров международных и отечественных научных ассоциаций, ведущих специалистов подразделений патоморфологии, клинической иммунологии и молекулярной генетики национальных медицинских исследовательских центров.

- пересмотр гистологических и цитологических препаратов с предоставлением экспертного «Второго мнения»
- помощь в сложных клинических ситуациях
- консультация в системе телепатологии

Используется широкий спектр современных диагностических технологий: иммуноцитохимия, иммуногистохимия, цитогенетика (хромосомный и FISH анализы), молекулярно-генетические исследования.

8 800 550 13 13 **oncoexpert@gemotest.ru** **onko.gemotest.ru** **gemotest.ru**

Реклама. ООО «Лаборатория Гемотест», ОГРН 1027709005642

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Мордовцева В.В., Сергеев Ю.Ю.

Меланоцитарные невусы и меланома кожи

Практическое руководство

Макет, верстка, иллюстрации: Группа МДВ, А.Л. Портная

Подписано в печать 10.06.2022. Формат 60x90/8.
Тираж 500 экз.

Авторы монографии — профессор Вероника Владимировна Мордовцева и врач-дерматовенеролог Юрий Юрьевич Сергеев, одни из ведущих специалистов Российской Федерации по клинической и лабораторной диагностике пигментных опухолей кожи.

Авторы проводят обучающие программы по диагностике и лечению опухолей кожи для врачей-дерматологов, онкологов и патоморфологов России и стран ближнего зарубежья, а также принимают участие в междисциплинарных конференциях в качестве организаторов, ведущих секций и докладчиков.

МОРДОВЦЕВА ВЕРОНИКА ВЛАДИМИРОВНА
профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО МГУПП; врач-патологоанатом и член Экспертного совета медицинской лаборатории Гемотест.

СЕРГЕЕВ ЮРИЙ ЮРЬЕВИЧ
врач-дерматовенеролог, Председатель Правления Общества дерматоскопии и оптической диагностики кожи, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА УД Президента РФ.