

Пигментное новообразование кожи у ребенка: сложный случай и обзор литературы

Т.С. Бelysheva¹, Т.В. Наседкина², К.В. Орлова¹, Я.В. Вишневская¹, И.С. Клецкая³,
Д.Б. Хестанов¹, М.Б. Дорошенко¹, С.Н. Михайлова¹, А.И. Сендерович⁴, М.А. Емельянова²,
И.С. Абрамов², Л.В. Демидов¹, М.Д. Алиев⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; ²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32; ³РДКБ ФГАОВ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117; ⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Татьяна Сергеевна Бelysheva klinderma@bk.ru

Введение. Меланома кожи у детей является очень редким заболеванием и по многим параметрам отличается от меланомы кожи у взрослых. Общепринятые критерии клинической диагностики данной патологии, наблюдаемые у взрослых, часто отсутствуют у детей и подростков, что затрудняет своевременную постановку диагноза.

Цель исследования – оценка клинической значимости различных диагностических критериев при анализе редкого случая врожденного пигментного новообразования кожи у ребенка.

Материалы и методы. Клинический случай врожденной опухоли в области лучезапястного сустава у девочки 5 мес. При первичной диагностике проведено ультразвуковое исследование. Выполнено иссечение опухоли с замещением дефекта перемещенным кожным лоскутом. Проведено гистологическое, генетическое и цитогенетическое (флуоресцентная гибридизация *in situ*, FISH) исследование образца опухоли.

Результаты. Гистологическое исследование выявило участки клеточной атипии с высокой митотической активностью и наличием патологических митозов. По результатам FISH в образце наблюдается увеличение копийности гена *RREB1*, что может указывать на амплификацию данного участка хромосомы. При генетическом тестировании обнаружена мутация *Q61K* в гене *NRAS*.

Заключение. Несмотря на наличие гистологических признаков злокачественности новообразования и неоднозначных результатов FISH, по совокупности клинических данных (ранний возраст на момент операции, экспансивный характер роста, множественность узлов, отсутствие некроза, длительный безрецидивный период) описанный случай следует рассматривать как врожденный невус с атипическими пролиферативными узлами.

Ключевые слова: меланома, дети, пролиферирующий узел, врожденный невус

Для цитирования: Т.С. Бelysheva, Т.В. Наседкина, К.В. Орлова, Я.В. Вишневская и др. Пигментное новообразование кожи у ребенка: сложный случай и обзор литературы. Саркомы 2020;12(2–3):16–25.

PIGMENTED SKIN NEOPLASM IN A CHILD: COMPLEX CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

T.S. Belysheva¹, T.V. Nasedkina², K.V. Orlova¹, Y.V. Vishnevskaya¹, I.S. Kletskaya³, D.B. Khestanov¹, M.B. Doroshenko¹,
S.N. Mikhaylova¹, A.I. Senderovich⁴, M.A. Emelyanova², I.S. Abramov², L.V. Demidov¹, M.D. Aliyev⁵

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; ²Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences; 32 Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 117 Leninsky prosp., Moscow 119571, Russia; ⁴The Federal State Budgetary Institution "Central clinical hospital with polyclinic" of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 15 Marshal Tymoshenko St., 121359 Moscow, Russia; ⁵National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 2nd Botkinskiy Proezd, 125284 Moscow, Russia

Contacts: Tatyana Sergeevna Belysheva klinderma@bk.ru

Introduction. Skin melanoma in children is a very rare disease that differs in many aspects from skin melanoma in adults. The conventional criteria for clinical diagnostics of melanoma observed in adults are often absent in children and adolescents, making it difficult to make a diagnosis on time.

Objective. The aim of the study is to assess the clinical significance of various diagnostic criteria in the analysis of a rare case of congenital pigment skin neoplasm in a child.

Materials and methods. The clinical case of a congenital melanocytic lesion in a wrist joint area in a girl 5 months old. During the primary diagnosis, an ultrasound examination was carried out. The tumor excision was performed with replacement of defect using moved skin flap. Histological, genetic and cytogenetic (fluorescent hybridization *in situ*, FISH) examination of a tumor sample was carried out.

Results. The histological examination revealed areas of cellular atypia with high mitotic activity and the presence of pathological mitoses. According to FISH results, an increase in the copy of the *RREB1* gene was observed in the sample, which may indicate amplification of this chromosome region. Genetic testing revealed a Q61K mutation in the *NRAS* gene.

Conclusion. Despite the presence of histological features of neoplasm malignancy and ambiguous FISH results, the described case should be considered as congenital nevus with atypical proliferative nodes based on combination of clinical data (early age at the time of surgery, expansive growth pattern, multiplicity of nodes, lack of necrosis, long relapse-free period).

Key words: melanoma, children, proliferating node, congenital nevus

For citation: Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Orlova K.V. et al. Pigmented skin neoplasm in a child: complex case report and review of the literature. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(2–3):16–25. (In Russ.).

Введение

Меланома – чрезвычайно агрессивная опухоль. Заболеваемость меланомой резко увеличивается с возрастом: от 1,1 случая на 1 млн детей от 1 года до 4 лет до 10,4 случая на 1 млн в возрасте от 15 до 19 лет [1]. Согласно данным базы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), ежегодно в США заболевают 4 ребенка на 1 млн населения, при этом большинство детей старше 10 лет [2]. Отмечаются различия по полу: у девочек наблюдается более высокий уровень заболеваемости [3]. По локализации: у девочек старше 4 лет чаще встречается меланома нижней части туловища, а у мальчиков старше 10 лет – меланома в области головы и шеи [4].

В 2018 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболели 19 человек 0–17 лет, 6 детей 0–14 лет (4 мальчика и 2 девочки), 13 человек 15–17 лет. В 2018 г. грубый показатель заболеваемости (оба пола) составил 0,02 случая на 100 тыс. населения в возрастной группе 0–14 лет и 0,04 в возрастной группе 15–17 лет. Стандартизованный показатель численно не отличался от грубого. В структуре заболеваемости меланомой кожи в 2018 г. составила менее 1 % и у мальчиков, и у девочек в обеих возрастных группах [5, 6].

Меланома у детей в зависимости от возраста возникновения делится на врожденную (от внутриутробного периода до рождения), младенческую, или инфантильную (от рождения до 1 года), меланому детского возраста (от 1 года до полового созревания) и меланому подростков (от начала периода полового созревания до 21 года) [7]. Врожденные и инфантильные меланомы встречаются наиболее редко.

Врожденные меланомы подразделяются на 3 категории в зависимости от происхождения: 1) возникающие во врожденном меланоцитарном невусе, 2) возникающие *de novo* и 3) возникающие как трансплацентарные метастазы (от матери, страдающей меланомой) [8]. Врожденные меланоцитарные невусы (BMH) встречаются у одного из 2–3 % новорожденных детей, при этом риск малигнизации зависит от размера BMH [9]. В случае небольших BMH он составляет менее 1 % и наиболее часто реализуется после пубертата, в случае же BMH более 40 см с наличием сателлитов риск развития меланомы возрастает до 5 % и более [10].

Клинические проявления меланомы у детей могут быть весьма неспецифичными; образование иногда напоминает «банальный», диспластический невусы, невусы Шпитца (Спитца) или Рида, голубой и клеточный голубой невусы, врожденный невус с пролиферативным узлом, гемангиому, пиогенную гранулему, дерматофибром или вульгарную бородавку [11]. В описанной серии из 33 пациентов с меланомой у детей наиболее распространенные клинические проявления включали увеличение размера образования, кровотечение, изменение цвета, зуд, пальпируемое увеличение лимфатических узлов, пальпируемое подкожное образование [12]. У детей часто встречаются амеланотическая (50 %) и узловатая (30 %) меланомы, а также меланома с большей средней толщиной по Бреслоу (3,5 мм) [12].

Диагностика меланомы кожи у детей сопряжена с определенными трудностями. Именно редкость данной опухоли среди детей и подростков может стать причиной ошибки в постановке диагноза при первичном обращении к врачу. Педиатр, дерматолог, хирург, а иногда и детский онколог не готовы заподозрить меланому. Помимо этого, даже в случае предположительного клинического диагноза «меланома» морфологическое исследование образования, обнаруженного у ребенка, нередко оказывается затруднительным из-за высокой гетерогенности меланомы кожи и других меланоцитарных новообразований у детей [7]. Общепринятые критерии клинической диагностики меланомы, наблюдаемые у взрослых, часто отсутствуют у детей и подростков, что осложняет диагностику. В табл. 1 представлено сравнение критериев клинической диагностики детей и взрослых. Традиционные критерии ABCDE могут лишь помочь принять решение о необходимости инвазивной диагностики – эксцизионной или инцизионной биопсии. Морфологическое исследование обычно проводится по алгоритму, принятому для диагностики меланомы у взрослых пациентов (в силу ее частой встречаемости и лучшей изученности). Однако обоснованность такой экстраполяции вызывает у специалистов некоторые сомнения, поскольку меланома кожи у детей и подростков по ряду клинических и морфологических характеристик, а также молекулярных механизмов возникновения отличается от меланомы у взрослых [7–12].

Таблица 1. Сравнение критериев клинической диагностики меланомы кожи у детей и взрослых [13]**Table 1.** Comparison of the clinical diagnostic criteria of cutaneous melanoma in children and adults [13]

Общепринятые диагностические критерии у взрослых	Возможные диагностические критерии у детей
A – asymmetry/асимметрия	A – amelanotic/амеланотическая
B – border irregularity/граница/неровность краев	B – bleeding or bump/кровоточивость или возвышение
C – colour variegation/цвет (полихромия)	C – colourless or colour uniformity/бесцветность или однородность цвета
D – diameter >6 mm/диаметр >6 мм	D – de novo or diameter >6 mm/появление de novo
E – evolution/эволюция/изменение образования	E – evolution/эволюция/изменение образования

Дифференциальную диагностику меланомы у детей проводят, как правило, с невусом Шпитца (Спитца), клеточным и склеротическим голубыми невусами, врожденным невусом с пролиферативным узлом.

Необходимо выполнять эксцизионную биопсию подозрительных пигментных образований кожи как у детей, так и у взрослых. Патологоанатомическое исследование должно быть произведено опытным врачом-патологоанатомом, который специализируется на пигментных образованиях кожи по всем рекомендуемым алгоритмам для диагностики пигментных образований кожи, особенно со шпидоидными характеристиками, когда очень сложно отличить доброкачественное образование от злокачественного. Дополнительное использование FISH, сравнительной геномной гибридизации и анализа экспрессии генов улучшает характеристику атипичных образований с неизвестным злокачественным потенциалом [14].

Цель настоящей работы – описание крайне редкого случая врожденного пигментного новообразования кожи запястья у пациентки Л., 5 мес, первоначально вызвавшего разногласия в диагнозе среди авторов данной публикации. Проведена дифференциальная диагностика между врожденным невусом с пролиферативным узлом и меланомой, возникшей на его фоне. При постановке диагноза использовался комплексный подход, включающий традиционные гистологические и молекулярно-генетические методы [15, 16]. Ранее для определения степени злокачественности меланоцитарного образования было выполнено иммуногистохимическое исследование, результаты иммуногистохимии представлены в отдельной публикации [17]. В настоящей работе проведена оценка клинической значимости различных подходов в случае подозрения на меланому кожи у ребенка.

Материалы и методы

Гистологическое исследование. Проводилось исследование препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование, проводившееся ранее, описано в статье Г.М. Волгарева и соавт. [17].

Молекулярно-генетическое исследование. Опухолевая ДНК выделена из парафиновых срезов с использованием набора Qiagen FFPE Kit. Методом мультиплексной LNA-блокирующей амплификации с последующей аллель-специфичной гибридизацией ПЦР-продуктов на гидрогелевых биочипах определяли наличие в опухоли соматических мутаций в генах *BRAF*, *NRAS*, *c-KIT* и *GNA11*, как описано ранее [17].

Флуоресцентная гибридизация *in situ*. Исследование проводилось на парафиновом срезе толщиной 4 мкм. FISH-реакция выполнена согласно протоколу фирмы-производителя CytoTest. Срез был окрашен с помощью флуоресцентного зонда RREB1/MYB/CCP6/CCND1 FISH Probe Kit (CytoTest). Оценка результата FISH-реакции проводилась с помощью микроскопа Axioscop 2 Plus ZEISS.

Описание случая

Пациентка Л., 5 мес, поступила в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» с врожденным новообразованием кожи и подкожно-жировой клетчатки в области левого лучезапястного сустава. Новообразование полихромное, красновато-бурого цвета, возвышающееся над поверхностью кожи на 2 см. Его поперечные размеры – 4,0 × 4,0 см; при пальпации – плотно-эластической консистенции, не смещаемое, вызывало умеренное беспокойство ребенка. Ранее по месту жительства была сделана ультразвуковая томография новообразования, по результатам которой высказано предположение о гемангиоме (дифференциальная диагностика между сосудистой мальформацией и злокачественным новообразованием).

С учетом данных обследования выполнено иссечение опухоли с замещением дефекта перемещенным кожным лоскутом (рис. 1, 2).

Гистологическое исследование. Макроскопически опухоль представляла собой взбухающее многоузловое образование общим размером 3,5 × 3 × 2,2 см. Поверхность опухоли коричневого цвета, на разрезах узлы были представлены плотно-эластичной серой тканью с очаговыми кровоизлияниями.

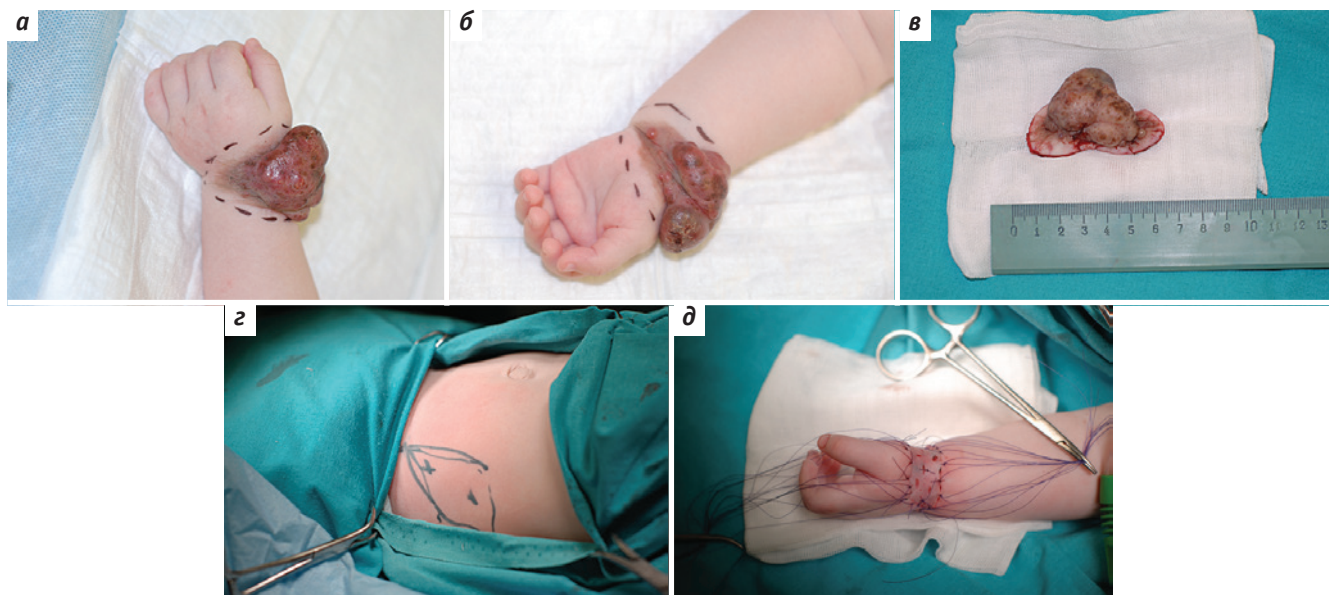


Рис. 1. Иссечение опухоли с замещением дефекта перемещенным кожным лоскутом из подвздошной области справа



Рис. 2. Вид послеоперационного рубца, год после операции – рана зажила первичным натяжением, кожный лоскут прижился

Микроскопически на фоне врожденного смешанного меланоцитарного невуса определялась очаговая лентицинозная и гнездовая (с формированием крупных сливающихся гнезд) пролиферация крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, содержащей гранулы пигмента коричневого цвета в юнкциональной зоне (области эпидермо-дермального соединения) (рис. 3а). В дерме с распространением до подкожной жировой ткани (рис. 3б) присутствовали множественные узловые очаги высокой клеточности с экспансивным характером роста (рис. 3в). При этом границы узлов относительно четкие, на большом протяжении без тенденции к «созреванию», очагово – с формированием «невроидных» структур (рис. 3г). Неопластические элементы располагались диффузными полями с очаговым формированием альвеолярных и псевдососудистых пространств (рис. 3д), а также в участках наиболее высокой клеточности – с формированием периваскулярных псевдорозеток (рис. 3е). Клеточный состав: среднего размера и крупные клетки овальной,

эпителиоидной и вытянутой формы, цитоплазма слабо-эозинофильная, в отдельных клетках содержащая небольшое количество мелкогранулярного пигмента коричневого цвета (рис. 3ж). Ядра с умеренно выраженным полиморфизмом. Хроматин глыбчатый, ядрышки мелкие базофильные. Митотическая активность до 3–4 фигур митоза в 1 мм², встречаются единичные патологические формы (рис. 3з). Достоверных признаков сосудистой инвазии и нейротропизма не обнаружено. Изъязвление не выявлено, однако очагово эпидермис значительно истончен, представлен только роговым слоем, под которым – фибрин с ядерными обломками и разрушенными сегментоядерными нейтрофильными лейкоцитами. Очагово определяются кровоизлияния, отмечается отек стромы.

Исследование гистологических препаратов было выполнено в 2 независимых референсных лабораториях, получено расхождение мнений экспертов: 1) «новообразование кожи имеет строение узловой меланомы с вертикальной фазой роста, возникшей на фоне врожденного невуса, представленной веретеновидными, эпителиоидными, невроидными клетками с неравномерно распределенным пигментом, с 3 митозами/мм², без изъязвления, без достоверных признаков ангиолимфатической инвазии и периневрального роста, с незначительной перитуморальной лимфоцитарной инфильтрацией. Уровень инвазии по Кларку – V, толщина по Бреслоу – 22 мм. В подкожно-жировой клетчатке одиночный сателлит»; 2) «атипичная митотически активная пролиферация во врожденном меланоцитарном невусе, представленная как атипичной пролиферацией в области эпидермо-дермального соединения, так и множественными атипичными пролиферативными узлами».

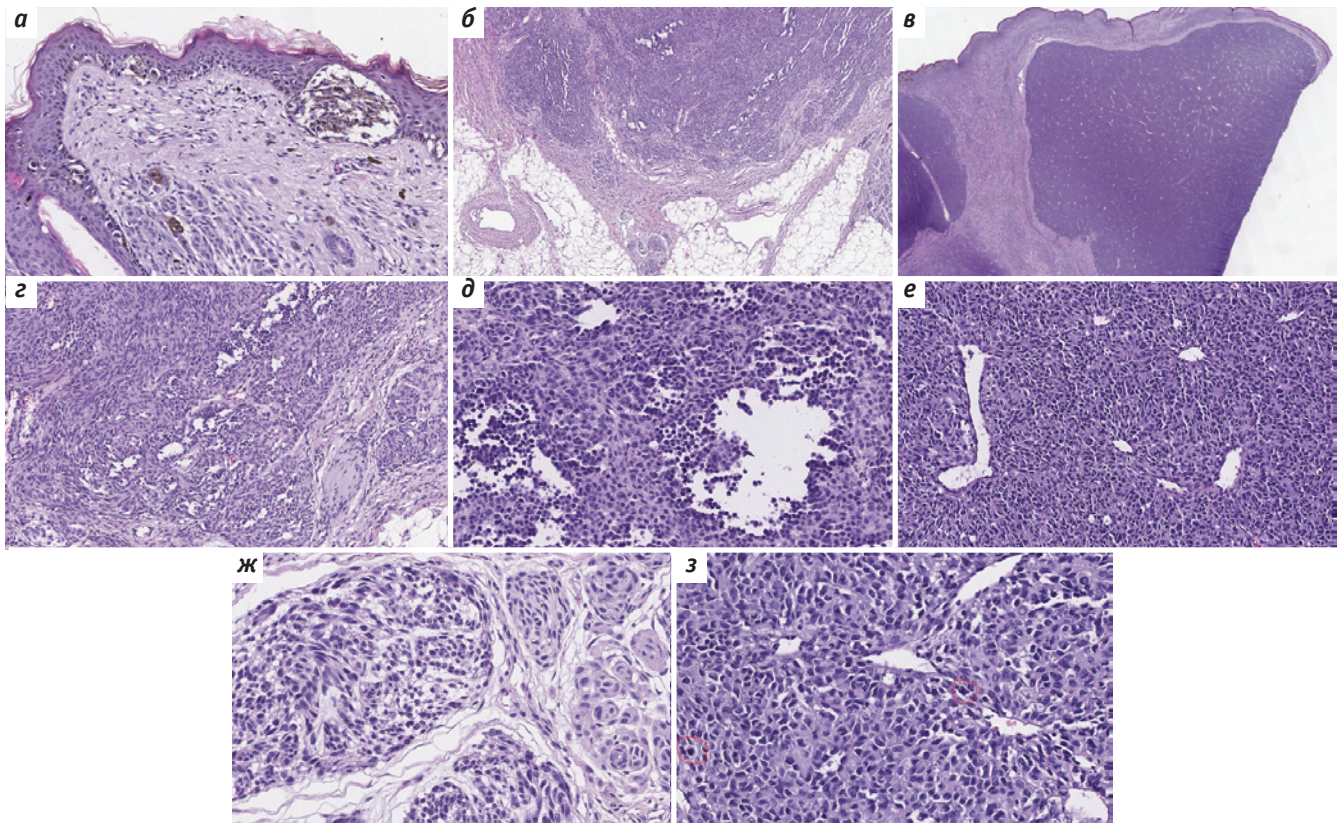


Рис. 3. Гистологическое строение опухоли (окраска гематоксилином и эозином): а – лентицинозная и гнездная пролиферация клеток с пигментированной цитоплазмой в области эпидермо-дермального соединения, $\times 300$; б – распространение до подкожной жировой ткани, $\times 200$; в – крупные экспансивные узлы, хорошо отграниченные от окружающих тканей, $\times 200$; г – формирование «невроидных» структур на периферии узла (стрелка), $\times 200$; д – расположение клеток опухоли в виде диффузных полей с наличием альвеолярных и псевдососудистых пространств, $\times 200$; е – формирование периваскулярных псевдорозеток, $\times 100$; ж – клеточный полиморфизм: веретеновидные и эпителиоидные элементы, $\times 100$; з – высокая митотическая активность (круг)

Проведено молекулярно-генетическое исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с помощью флуоресцентной пробы RREB1/MYB/CEP6/CCND1 FISH Probe Kit (Cyto Test) (рис. 4).

Оценка результатов реакции проводилась на интерфазных ядрах опухолевых клеток. Были получены следующие результаты: 1) увеличение копийности гена RREB1 – 83,3 % (норма до 63 %); 2) копийность гена MYB – 2,4 (норма до 2,5); 3) копийность гена CCND1 – 1,8 % (норма до 2,5 %); 4) процентное соотношение потери гена MYB относительно центромеры хромосомы 6, CEP6 – 10 % (норма до 31 %). В данном образце мы наблюдаем увеличение копийности гена RREB1, что может указывать на амплификацию данного участка хромосомы относительно центромерного участка хромосомы 6 (CCP6).

Было проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие в образце активирующих мутаций в генах KIT, NRAS, BRAF, MAP2K1/2, GNAQ и GNAI1, характерных как для определенных видов невусов, так и для многих случаев меланомы кожи. В результате генетического тестирования была выявлена мутация Q61K в гене NRAS.

Обсуждение

В настоящей работе при первичной диагностике врожденного пигментного новообразования кожи запястья у пятилетней девочки использовали комплекс методов, в том числе применяемых при диагностике меланомы кожи у взрослых больных. Были проведены:

- традиционный гистологический анализ препарата, окрашенного гематоксилин-эозином;
- флуоресцентная гибридизация *in situ* зонда RREB1/MYB/CCP6/CCND1 FISH Probe Kit (CytoTest);
- молекулярно-генетический тест, в котором выявляли активирующие мутации онкогенов KIT, NRAS, BRAF, MAP2K1/2, GNAQ и GNAI1.

Проводился дифференциальный диагноз с меланомой, возникшей во врожденном меланоцитарном невусе. Как описано ранее, меланоцитарные пролиферирующие образования во врожденных невусах в детском возрасте встречаются с гораздо большей частотой по сравнению со злокачественной меланомой [18]. На морфологическом уровне провести гистологическое различие между меланомой и пролиферативным узлом чрезвычайно сложно. Многие из характеристик, обычно наблюдаемых

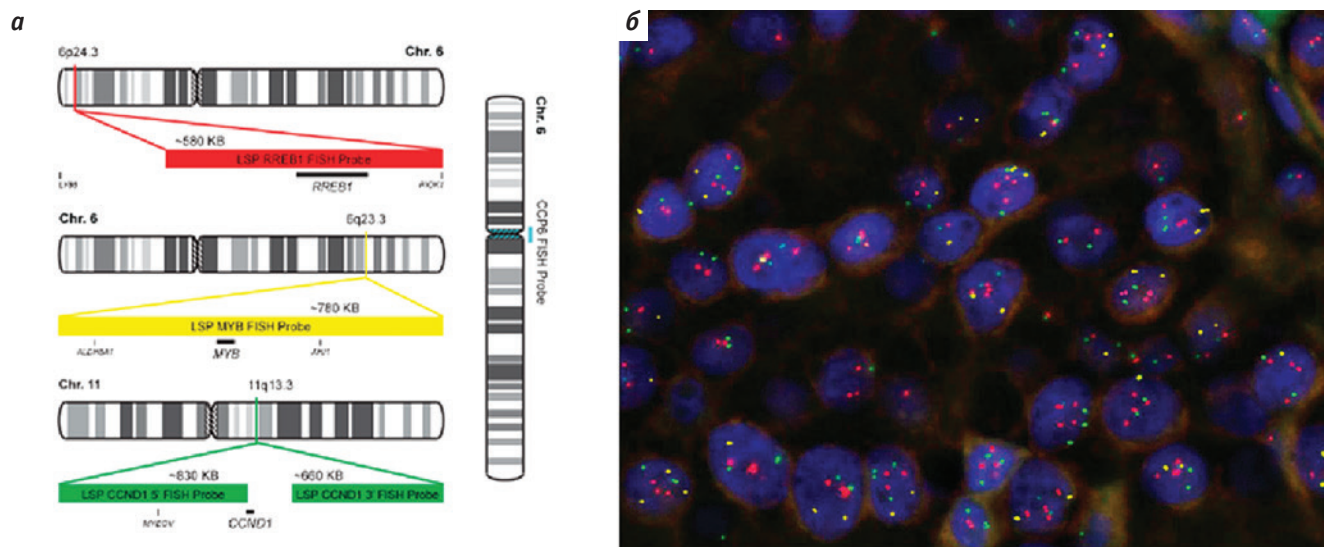


Рис. 4. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с помощью флуоресцентного зонда RREB1/MYB/CCP6/CCND1 FISH Probe Kit (CytoTest): а – расположение зондов на хромосомах; б – микроскопическая картина распределения сигналов в образце; ген RREB1 (6p24.3) располагается на коротком плече хромосомы 6, окрашен красным флуорофором; ген MYB (6q23.3) располагается на длинном плече хромосомы 6, окрашен желтым флуорофором; ген CCND1 (11q13.3) располагается на длинном плече хромосомы 11, окрашен зеленым флуорофором; для контроля копийности служит центромерный зонд хромосомы 6, окрашенный голубым флуорофором

при меланоме, также встречаются и в пролиферативных узлах, а именно: высокий митотический индекс, поля крупных меланоцитов с эпителиоидной морфологией, атипичные ядра и даже атипичные митозы и очаги некроза [19]. Еще более усложняет картину тот факт, что пролиферативные узлы могут также включать внутриэпидермальные изменения, такие как лентигинозный рост, сливающиеся гнезда и экстенсивный педжетоидный (вертикальный) рост [20]. Именно все эти морфологические признаки были отмечены для исследованного нами случая.

Дифференциально-диагностические характеристики пролиферативных узлов (ПУ) в ВМН и меланомы в ВМН представлены в табл. 2 [21].

При анализе данных табл. 2 обращает на себя внимание наличие «пересекающихся» характеристик, встречающихся как в пролиферативных узлах, так и в меланоме, возникающих в ВМН. Безусловно, в типичных случаях (пример: множественные медленно растущие узлы в ВМН у ребенка 1 года жизни, гистологически характеризующиеся отсутствием выраженной цитологической атипии, низкой митотической и пролиферативной активностью и отсутствием хромосомных aberrаций при молекулярно-генетическом исследовании или, напротив, быстро растущее изъязвленное узловое образование в структуре гигантского ВМН у подростка, гистологически построенное из «бластоидных» клеток с униформной цитологической атипией, крайне высокой митотической активностью с наличием патологических форм, очагами некроза и множественными хромосомными aberrациями) данные критерии позволяют достоверно интерпретировать изменения. В части случаев это сделать крайне затруднительно.

Обычно наиболее сложными для однозначной оценки являются узловые пролиферации в ВМН у детей в неонатальном периоде. Так, известно, что митотическая активность в них может достигать очень высоких значений (до 20 фигур митоза в 1 мм²) [21]. Отсутствие «созревания» (т.е. наличие четкой границы между узлом и окружающей тканью ВМН), изъязвление, гиперклеточность, некроз отдельных клеток, значительная цитологическая атипия, высокая митотическая активность – признаки, позволяющие предположить меланому. Большинство подобных образований в неонатальном периоде биологически доброкачественны, несмотря на изъязвление, высокую клеточность и атипичные гистологические характеристики (табл. 3) [21]. Тем не менее такие пациенты требуют тщательного и длительного динамического наблюдения.

Таким образом, в представленном случае определялись следующие гистологические особенности, свидетельствующие в пользу меланомы: четкая граница между интрадермальным узлом и окружающей тканью невуса; «униформная» цитологическая атипия, наличие патологических форм митоза (единичных!); атипичная лентигинозная и гнездовая пролиферация в области эпидермо-дермального соединения. К признакам, в большей степени указывающим на доброкачественную природу образования, относятся: возраст пациентки менее 6 мес; множественные узлы (как правило, меланомы в ВМН представляет собой солитарный быстро растущий узел); наличие признаков «созревания» – формирование «невроидных» структур в отдельных полях зрения на границе дермальных узлов и невуса; отсутствие некроза и изъязвления; полиморфизм в пределах узлов (наличие как эпителиоидных, так и веретенчатых и невоидных

Таблица 2. Сравнение пролиферативных узлов во врожденном меланоцитарном невусе и меланоме, возникшей во врожденном меланоцитарном невусе [21]**Table 2.** Comparison of proliferative nodules in congenital melanocytic nevus and melanoma arising in congenital melanocytic nevus [21]

Показатель	ПУ в ВМН	Меланома, возникшая в ВМН
Возраст	Чаще возникают в неонатальный период, 0–2 года, но могут появиться в любом возрасте	Любой возраст (чаще от 2 лет и старше)
Клинические проявления	Узел от амеланотического до пигментированного, возможно изъязвление	Узел от амеланотического до пигментированного, возможно изъязвление
Размер	От нескольких миллиметров до сантиметров	Любой размер
«Созревание»*	Часто с постепенным переходом к ткани окружающего невуса	Часто сливной узел без признаков «созревания», иногда «созревание» определяется
Клеточный тип	Клетки более крупные, чем окружающий невус, невоидные, эпителиоидные, веретеновидные	Часто недифференцированные «бластоидные» клетки в неонатальном периоде, крупные полигональные/эпителиоидные, веретеновидные, мелкие клетки
Цитологическая атипия	Обычно выраженность варьирует от слабой до умеренной, редко – выраженная	От умеренной до выраженной
Митотическая активность	Обычно 0–2 на мм ² , но может быть высокой (до 20 на мм ²) в неонатальном периоде	Обычно более 2–6 на мм ² или более
Некроз	Обычно отсутствует	Часто
Тип ВМН	От малых до крупных/гигантских	От средних до крупных/гигантских
Пролиферативная активность по Ki67	5–10 %	Обычно более 15 %, часто более 30 %
Сравнительная геномная гибридизация	Часто единичные утраты хромосом 7–9	Обычно множественные частичные хромосомные аберрации (приобретения и утраты фрагментов хромосом)

*Под «созреванием» традиционно понимают снижение градиента клеточной плотности и приобретение клетками меланоцитарной опухоли веретеновидной формы по направлению к более глубоким участкам образования, утрату способности к синтезу пигмента, а также формирование «невоидных» структур. В связи с тем, что «созревание» в этом смысле не является истинным (истинно зрелый меланоцит располагается в базальном слое эпидермиса среди кератиноцитов и способен к синтезу меланина), а означает скорее «шванновскую метаплазию», данное обозначение приводится в кавычках.

Примечание. ВМН – врожденный меланоцитарный невус; ПУ – пролиферативные узлы.

участков в пределах одного узла); отсутствие выраженной анаплазии ядер. Митотическая активность до 3–4 фигур митоза в 1 мм² являлась повышенной по отношению к ткани окружающего ВМН, однако не считается экстремально высокой и может быть допустимой в ПУ в ВМН, особенно в первые годы жизни.

Таким образом, по совокупности клинико-морфологических характеристик данная поверхностная и узловатая интрадермальная меланоцитарная пролиферация во ВМН у ребенка 5 мес имеет признаки атипичного пролиферативного узла с наличием отдельных гистологических признаков, крайне подозрительных в отношении меланомы, возникшей в ВМН.

Для иммуногистохимического исследования меланоцитарных опухолей как у взрослых, так и у детей используют маркеры, которые условно можно отнести к следующим

группам: маркеры дифференцировки (S100, Sox10, MITF, HMB45, MelanA, Tyrosinase), которые используются для определения нейроэктодермальной/меланоцитарной дифференцировки, дифференциальной диагностики с примитивными опухолями мезенхимального происхождения, возникновение которых описано в гигантских ВМН (рабдомиосаркома, липосаркома, саркома Юинга); биомаркеры, используемые для определения пролиферативной (Ki67) и митотической (PHH3) активности, фазы клеточного цикла (CyclinD1, p16, p21), выявления точечных мутаций (BAP1, BRAF, beta-catenin). Прогностическое и прогностическое значение имеет определение экспрессии PD-1, PD-L1 (возможность применения ингибиторов иммунных контрольных точек для лечения метастатической меланомы) [22]. Для дифференциальной диагностики между невусами и меланомами многообещающим может стать исследование экспрессии PRAME [23].

Таблица 3. Атипичные варианты ВМН и атипичная пролиферация, возникающая в ВМН [21]
Table 3. Atypical variants of congenital nevi and atypical proliferations arising in congenital nevi [21]

Интраэпидермальная пролиферация	Дермальная пролиферация
<p>ВМН с атипическими характеристиками.</p> <p>Лентигинозная меланоцитарная пролиферация.</p> <p>Вариабельность строения и расположения гнезд в области эпидермо-дермального соединения.</p> <p>Умеренная и выраженная ядерная атипия.</p> <p>ВМН с педжетоидным распространением меланоцитов.</p> <p>Вариант у детей с минимально выраженной цитологической атипией/без признаков цитологической атипии.</p> <p>Симуляция педжетоидной меланомы</p>	<p>Атипичные узловые пролиферации (пролиферативные узлы).</p> <p>Преимущественно веретенновидные клетки.</p> <p>Преимущественно эпителиоидные клетки.</p> <p>Преимущественно мелкие клетки.</p> <p>Отсутствие четкой границы с окружающим ВМН («созревание»), вариабельная цитологическая атипия.</p> <p>Опухоли, построенные из вышеперечисленных типов клеток, относятся к образованиям с неопределенным биологическим поведением</p>

Примечание. ВМН – врожденные меланоцитарные невусы

Важно отметить, что иммуногистохимическое исследование имеет вспомогательное значение в дифференциальной диагностике и определении злокачественности меланоцитарных опухолей, является дополнительным методом по отношению к рутинному гистологическому исследованию препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Так, в меланомах возможна aberrantная экспрессия маркеров немеланоцитарной дифференцировки, встречаются утрата экспрессии меланоцитарных маркеров (особенно в метастатической меланоме), их экспрессия в немеланоцитарных опухолях, а ее выраженность варьирует в зависимости от вида меланоцитарной опухоли и может отличаться в различных видах невусов и меланом. Кроме того, границы допустимых значений пролиферативной и митотической активности не являются универсальными для различных видов меланоцитарных невусов, а экспрессия в окружающих элементах воспалительного инфильтрата или в базальном слое эпидермиса может значительно затруднить интерпретацию.

Исследуются возможности применения иммуногистохимических маркеров, традиционно используемых для диагностики меланомы кожи у взрослых, исследования пигментных новообразований у педиатрических пациентов [24]. Для определения потенциала злокачественности описываемого в настоящей статье меланоцитарного образования ранее было выполнено иммуногистохимическое исследование [17].

Метод FISH часто используют для проведения диагностических различий между меланомой и пролиферирующим невусом. Степень злокачественности связывают, в первую очередь, с нарушениями копийности (увеличением/уменьшением числа копий) в участках хромосом 6p24-6p25. В то же время в пролиферативных узлах нередко наблюдают изменения числа целых хромосом, в том числе хромосомы 6 [25, 26]. В нашем случае мы наблюдали увеличение копийности участка 6p24.3 (ген *RREB1*), что можно было бы рассматривать как признак

злокачественности. Однако, как отмечено в литературе, результаты теста FISH сами по себе не являются окончательным вердиктом, их следует рассматривать в контексте клинических и гистоморфологических данных.

В результате молекулярно-генетического исследования была выявлена мутация *Q61K* в гене *NRAS*. Полученные результаты соответствуют литературным данным: до 95 % ВМН несут мутации в гене *NRAS* [27].

Тем не менее, несмотря на наличие гистологических признаков (атипия, высокая митотическая активность, наличие патологических митозов) и неоднозначных результатов иммуногистохимического и молекулярного исследований опухоли нами были приняты во внимание следующие клинические данные: ранний возраст пациентки на момент операции (4 мес), экспансивный характер роста, множественность узлов, отсутствие некроза, длительный период без рецидива и прогрессирования болезни (43 мес+). Как мы полагаем, этот случай следует рассматривать как врожденный невус с атипическими пролиферативными узлами. В соответствии с данными мировой литературы пролиферативные узлы во ВМН в 1 год жизни могут характеризоваться крайне высокой митотической активностью и наличием генетических aberrаций [16], при этом иметь доброкачественное течение.

Закключение

Меланома кожи у детей и подростков встречается редко и по ряду характеристик отличается от меланомы кожи у взрослых. При диагностике этой опухоли у детей часто используют те же методы и маркеры, что и при постановке аналогичного диагноза у взрослых пациентов. Правомерность такого подхода не всегда оправдана, требуются детальный анализ каждого случая и сопоставление данных гистологических, иммуногистохимических и молекулярных исследований с клиническими проявлениями. Важно иметь в виду, что у пациентов раннего возраста в пролиферативных (клеточных) узелках,

наблюдающихся на фоне врожденного невуса, которые клинически и гистологически имитируют злокачественную дермальную меланому, может отмечаться повышенная клеточность с ядерной атипией и высокой митотической активностью, т.е. с признаками взрослой и подростковой меланомы. Также, с использованием метода FISH задокументированы изменения кариотипа, наиболее часто связанные с полиплоидией. Таким образом, наличие лишь первичной опухоли без одномоментно выявленных метастазов у детей первых месяцев жизни

подвергает диагноз «меланома» сомнению. Следует отметить, что подобные случаи меланоцитарных образований являются диагностически сложными как для дерматонкологов, так и для дерматопатологов в связи с отсутствием в настоящее время однозначных и четких клинических, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических критериев, позволяющих достоверно отличить пролиферативный узел от исключительно редких случаев меланомы без состоявшихся метастазов в ВМН у грудных детей.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. U.S.C.S. W. Group United States Cancer Statistics: 1999–2013 incidence and mortality web-based report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; National Cancer Institute, 2016 (дата обращения: August 1, 2016).
2. Noone A.M., Howlader N., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. Bethesda, MD 2018.
3. Campbell L.B., Kreicher K.L., Gittleman H.R. et al. Melanoma Incidence in Children and Adolescents: Decreasing Trends in the United States. *J Pediatr* 2015;166(6):1505–13.
4. Lange J.R., Palis B.E., Chang D.C. et al. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1363–8.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost' i smertnost'). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. (In Russ.)].
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. (In Russ.)].
7. Mills O., Messina J.L. Pediatric melanoma: a review. *Cancer Control* 2009;16 (3):225–233.
8. Richardson S.K., Tannous Z.S., Mihm Jr. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment- synthesizing melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;47(1):77–90.
9. Haveri F.T., Inamadar A.C. A cross-sectional prospective study of cutaneous lesions in newborn. *ISRN Dermatol* 2014;2014. Article ID: 360590.
10. Yun S.J., Kwon O.S., Han J.H. et al. Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study. *Br J Dermatol* 2012;166(1):115–23.
11. Mills O., Messina J.L. Pediatric melanoma: a review. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center* 2009;16(3):225–33.
12. Ferrari A., Bono A., Baldi M. et al. Does melanoma behave differently in younger children than in adults? A retrospective study of 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics*. 2005;115(3):649–654.
13. Cordero K.M., Gupta D., Frieden I.J. et al. Pediatric melanoma: Results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):913–25.
14. Stretch J.R. Melanoma principles & practice – A comprehensive guide. Sydney: Melanoma Institute Australia, 2018.
15. Belysheva T.S., Vishnevskaya Y.V., Nasedkina T.V. et al. Melanoma arising in a Giant congenital melanocytic nevus: two case reports. *Diagn Pathol* 2019;14:21. DOI:10.1186/s13000-019-0797-1.
16. Vergier B., Laharanne E., Prochazkova-Carlotti M., et al. Proliferative Nodules vs Melanoma Arising in Giant Congenital Melanocytic Nevi During Childhood. *JAMA Dermatol.* 2016;152(10):1147–51. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.2667.
17. Волгарева Г.М., Бельшева Т.С., Завалишина Л.Э. и др. Врожденное пигментное новообразование кожи у ребенка: опыт диагностики. *Российский биотерапевтический журнал.* 2019;18(3):63–70.
18. Yelamos O. et al. *Am J Surg Pathol* 2015;39:405–15
19. Leech S., Bell H., Leonard N. et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules: a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol* 2004;140:83–88.
20. Barnhill R., Fleischli M. Histologic features of congenital melanocytic nevi in infants 1 year of age or younger. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:780–5.
21. Barnhill R.L. Pathology of melanocytic nevi and melanoma. Springer-Verlag Berlin An. 2016.
22. Mahoney K.M., Freeman G.J., McDermott D.F. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clin Ther* 2015;37(4):64–782. DOI:10.1016/j.clinthera.2015.02.018.
23. Lezcano C., Jungbluth A.A., Nehal K.S. et al. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(11):1456–65. DOI:10.1097/PAS.0000000000001134.
24. Волгарева Г.М., Завалишина Л.Э., Казубская Т.П. и др. Молекулярные подходы в диагностике пигментных новообразований кожи у детей: описание четырех случаев. *Онкопедиатрия* 2017;4(4):294–300
25. Bastian B., Xiong J., Frieden I. et al. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol* 2002;161:1163–9.
26. Feito-Rodriguez M., de Lucas-Laguna R., Bastian B.C. et al. Nodular lesions arising in a large congenital melanocytic naevus in a newborn with eruptive disseminated Spitz naevi. *Br J Dermatol* 2011;165: 1138–42.
27. Charbel C., Fontaine R.H., Malouf G.G. et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic genetic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2014;134(4):1067–74.

Вклад авторов

Т.С. Бельшева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 К.В. Орлова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 Д.Б. Хестанов: сбор и обработка материала;
 А.И. Сендерович: сбор и обработка материала;
 М.А. Емельянова: сбор и обработка материала;
 И.С. Абрамов: сбор и обработка материала;
 М.Б. Дорошенко: сбор и обработка материала;
 И.С. Клещкая: обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
 Я.В. Вишневская: написание текста;
 М.Д. Алиев: редактирование;
 Л.В. Демидов: редактирование;
 С.Н. Михайлова: редактирование.

Authors' contributions

T.S. Belysheva: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 T.V. Nasedkina: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 K.V. Orlova: research concept and design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 D.B. Khestanov: material collection and processing;
 A.I. Senderovich: material collection and processing;
 M.A. Emelyanova: material collection and processing;
 I.S. Abramov: material collection and processing;
 M.B. Doroshenko: material collection and processing;
 I.S. Kletskaia: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 Y.V. Vishnevskaya: article writing;
 M.D. Aliev: editing;
 L.V. Demidov: editing;
 S.N. Mikhaylova: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.С. Бельшева / T.S. Belysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>
 Т.В. Наседкина / T.V. Nasedkina: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>
 К.В. Орлова / K.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>
 Я.В. Вишневская / Y.V. Vishnevskaya: <https://orcid.org/000-0002-4066-179X>
 И.С. Клещкая / I.S. Kletskaia: <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>
 Д.Б. Хестанов / D.B. Khestanov: <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>
 М.Б. Дорошенко / M.B. Doroshenko: <https://orcid.org/0000-0002-5400-4539>
 С.Н. Михайлова / S.N. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>
 А.И. Сендерович / A.I. Senderovich: <https://orcid.org/0000-0003-2213-5785>
 М.А. Емельянова / M.A. Emelyanova: <https://orcid.org/0000-0003-3681-4308>
 И.С. Абрамов / I.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1564>
 Л.В. Демидов / L.V. Demidov: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>
 М.Д. Алиев / M.D. Aliev: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты или их представители, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на размещение их данных в публикации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.