

- [Potekaev N.S., Plieva L.R., Panshin G.A., Teplyuk N.P., Tsebreva Yu.N. A case of idiopathic Kaposi's sarcoma in women. *Journal of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 1982; 5: 31–4. (in Russian)].
3. Каламкьян А.А., Акимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши. Новосибирск: Наука; 1986: 112.
 - [Kalamkaryan A.A., Akimov V.G., Kazantseva I.A. Kaposi's sarcoma. Novosibirsk: Science; 1986: 112. (in Russian)].
 4. Молочков А.В., Карташова М.Г., Шаталова О.А. Саркома Капоши: современные подходы к диагностике и лечению. *Consilium medicum. Дерматология*. 2005; 1: 3–7.
 - [Molochkov A.V., Kartashova M.G., Shatalova O.A. Kaposi's sarcoma: modern approaches to diagnosis and treatment. *Consilium medicum. Dermatology*. 2005; 1: 3–7. (in Russian)].
 5. Гайнулин Ш.М., Гребенюк В.Н., Олисов А.О., Комлев М.В., Кулешов А.Н. Псевдосаркома Капоши (тип Мали). Клиническое наблюдение. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 4: 70–2.
 - [Gainulin Sh.M., Grebenuk V.N., Olisov A.O., Komlev M.V., Kuleshov A.N. Kaposi's pseudosarcoma (Mali type). Clinical case. *Journal of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2011; 4: 70–2. (in Russian)].
 6. Потекаев Н.С., Паншин Г.А., Теплюк Н.П., Арсентьев Н.С., Вертиева Е.Ю., Махов Г.И., et al. Саркома Капоши: патогенез и основы терапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 3: 13–8.
 - [Potekaev N.S., Panshin G.A., Teplyuk N.P., Arsentyev N.S., Vertieva E.Yu., Makhov G.I., et al. Kaposi's sarcoma: pathogenesis and basic therapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney)*. 2013; 3: 13–18. (in Russian)].
 7. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. М.: Медицина; 1986: 276–8.
 - [Tsvetkova G.M., Mordovtsev V.N. Patomorphologic diagnostics of diseases of skin. Moscow: Medicine; 1986: 276–8. (in Russian)].
 8. Lever W.F., Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. Philadelphia: Lippincott; 1990: 636–40.
 9. Bedbur M., Loose D., Hoffman N., Goerz G. Pseudo-Kaposi sarcoma. *Z. Hautkr.* 1983; 58(11): 834–42.
 10. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. М.: МИА. 2009: 63–5.
 - [Kubanova A.A., Akimov V.G. Differential diagnostics and treatment of skin diseases. Moscow: Moscow News Agency; 2009: 63–5. (in Russian)].
 11. Ильин И.И., Тряпичников П.Ф. К казуистике болезни Капоши. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1973; 2: 55–8.
 - [Ilin I.I., Tryapichnikov P.F. To the casuistry of the Kaposi's diseases. *Journal of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 1973; 2: 55–8. (in Russian)].
 12. Керимов С.Г. Клинико-морфологические особенности и лечение саркомы Капоши спиروبромидом в сочетании с винкристином и проспидином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 1985: 23–32.
 - [Kerimov S.G. Clinical and morphological features and treatment of Kaposi's sarcoma by spirobromin in combination with vinkristin and prospidin. Dis. Moscow; 1985: 23–32. (in Russian)].

Поступила 01.12.15

Received 01.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.5-006.81.03

Диспластический невус: почти 40 лет спустя

Саламова И.В.¹, Мордовцева В.В.²

¹Поликлиника № 3 ФГУ Управление делами Президента РФ, 129090, г. Москва, Россия; ²Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО Московский государственный университет пищевых производств Минобрнауки России, 125080, г. Москва, Россия

Биологическое значение диспластических невусов до настоящего времени является предметом продолжающихся дискуссий. Несомненно, что наличие диспластических невусов является маркером повышенного риска злокачественной меланомы кожи. Роль этих невусов как непосредственных предшественников меланомы не так однозначна. В обзорной статье приведены основные результаты научных исследований, которые были проведены в этом направлении за последние десятилетия после первого описания диспластических невусов в 1978 г.

Ключевые слова: диспластический невус; меланома кожи; номенклатура.

Для цитирования: Саламова И.В., Мордовцева В.В. Диспластический невус: почти 40 лет спустя. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(6): 13-15.

DYSPLASTIC NEVUS: ALMOST 40 YEARS LATER

Salamova I.V.¹, Mordovtseva V.V.²

¹Health Center No. 3, Administration of the President of the Russian Federation, 129090, Moscow, Russia; ²Medical Upgrading Institute, Moscow State University of Foodstuff Production, 125080, Moscow, Russia

The biological significance of dysplastic nevi remains an object of discussion up to the present time, despite the fact that a dysplastic nevus is a high risk marker of malignant cutaneous melanoma. The role of these nevi as direct precursors of melanoma is less certain. The authors present the results of research in this sphere, carried out over the recent decades since the first description of dysplastic nevi in 1978.

Key words: dysplastic nevus; cutaneous melanoma; nomenclature.

Citation: Salamova I.V., Mordovtseva V.V. Dysplastic nevus: almost 40 years later. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney)*. 2015; 18(6): 13-15. (in Russian)

Сведения об авторах:

Мордовцева Вероника Владимировна, доктор мед. наук, профессор (gveesha@mail.ru); Саламова Ирина Владимировна, кандидат мед. наук.

Corresponding author:

Mordovtseva Veronika, MD, PhD, DSc, prof. (gveesha@mail.ru). ORCID ID 0000-0002-6396-2720.

Первое описание диспластического невуса дал в 1978 г. W. Clark [1], который обратил внимание на наличие необычных невусов, нередко множественных, у пациентов с семейной злокачественной меланомой кожи. С тех пор диспластические невусы называют также невусами Кларка [2].

Диспластический невус – приобретенный меланоцитарный невус, характеризующийся атипичными клиническими и гистологическими признаками, отличающими его от других известных меланоцитарных новообразований кожи. Такие невусы являются динамическими образованиями с возможностью прогрессирования и имитируют меланому клинически, дерматоскопически и гистологически [3, 4]. По мнению ряда ученых [5, 6], диспластический невус морфологически и биологически занимает промежуточное место между обычными невусами и меланомой.

С момента описания диспластического невуса среди ученых ведутся дебаты по поводу клинической и гистологической терминологии [5, 7, 8]. На сегодняшний день не существует универсального определения диспластического невуса, как и общепринятых клинических и гистологических критериев. Однако D. Elder [9] считал, что диагноз диспластического невуса вполне воспроизводим, если пользоваться унифицированными критериями и одинаковыми пороговыми значениями (что в реальных условиях трудно достижимо). Возможно, что и биологическая роль этих невусов заключается не в их непосредственной трансформации в меланому, а в их ассоциации с повышенным риском меланомы. По мнению автора [9], клиническая значимость диспластических невусов состоит в том, что они могут быть симуляторами меланомы, маркерами повышенного риска и только иногда – потенциальными и непосредственными предшественниками меланомы.

Подвергается сомнению сам термин «диспластический невус», поскольку данное понятие является гистологическим [10]. Еще в 1992 г. участники международной конференции NIH Consensus Conference в США [11] предложили упразднить термин «диспластический невус» и заменить его на «невус с нарушением архитектоники». Однако спустя 12 лет опрос 533 членов Американского общества дерматопатоморфологов и 483 членов Американской академии дерматологии показал [12], что, несмотря на попытки унифицировать номенклатуру посредством согласительных конференций, по-прежнему существует значительный разброс мнений и предпочтение подавляющим большинством «старой» номенклатуры.

До сих пор продолжается полемика на тему доброкачественной природы диспластических невусов. По мнению P. Rudolph [13], нельзя игнорировать определенные фундаментальные понятия в медицине, несмотря на диагностические трудности, связанные с диспластическими невусами. Что касается основных механизмов злокачественного роста, то в диспластических невусах не наблюдается ни повышенных индексов пролиферации, ни повышенной активности полимераз. С этой точки зрения диспластические невусы являются доброкачественными новообразованиями.

Не вызывает сомнений, что имеется генетический компонент предрасположенности к развитию диспластических невусов. Об этом свидетельствуют семейные случаи диспластических невусов с вероятным аутосомно-доминантным типом наследования. В ряде исследований таких семей [14, 15] не удалось выявить мутаций

в каких-то определенных генах. Тем не менее предполагают, что риск развития как диспластических невусов, так и меланомы, определяется плейотропным эффектом одного и того же гена [16].

Один из генов предрасположенности к меланоме на сегодняшний день установлен – это ген, кодирующий циклинзависимый ингибитор киназы 2A (*CDKN2A*). Были проведены специальные исследования в семьях с отягощенным анамнезом по меланоме, однако ассоциации мутации в данном гене с наличием диспластических невусов выявить не удалось [17]. Таким образом, диспластические невусы являются образованиями, независимыми от герминативной мутации гена *CDKN2A*. Были также предприняты поиски наследуемых мутаций в других генах, предположительно участвующих в развитии меланомы (*P TEN*, *BRAF*, *CDK4*), среди лиц с диспластическими невусами (с меланомой или без), однако мутаций данных генов не выявлено [18].

У лиц с диспластическими невусами предполагают нарушения репарации ДНК в коже. В частности, в диспластических невусах показана чрезмерная экспрессия феомеланина, что может приводить к окислительным повреждениям ДНК и опухолевой прогрессии [9]. X. Liang и соавт. [16] провели генотипирование 38 генов, участвующих в процессе пигментации кожи. Они исследовали возможные мутации и полиморфизмы у лиц как с диспластическими невусами, так и без них (группа контроля) из родословных с семейной меланомой – четких генетических ассоциаций не выявлено. Таким образом, в основе генетической предрасположенности к диспластическим невусам и меланоме лежат, по-видимому, разные механизмы. Наиболее вероятно, что основа генетической предрасположенности к диспластическим невусам сложная и гетерогенная. Существует мнение, что достаточно одной мутации в клетках-предшественниках меланоцитов, чтобы заложить основу для формирования меланоцитарных невусов [14]. На сегодняшний день выявление новых соматических мутаций в атипичных меланоцитах диспластических невусов представляет собой трудоемкий процесс из-за небольшого числа таких клеток – атипия в диспластических невусах носит локальный и неравномерный характер. Технические трудности, таким образом, делают результаты подобных исследований малодостоверными.

На основании изучения онкогенных соматических мутаций гена *BRAF V600E* и гена-супрессора опухолевого роста *IGFBP7* в большом числе диспластических невусов K. Decarlo и соавт. [19] подвергли сомнению концепцию о том, что диспластические невусы являются предшественниками меланомы. В реальности, более 75–80% меланом развиваются на непораженной коже. Поэтому клиническая экспрессия спорадических диспластических невусов может быть просто одним из проявлений фенотипа конкретного индивида с повышенным относительным риском развития меланомы. Этот риск генетически запрограммирован, но модифицируется экзогенными факторами, включая солнечное излучение.

Получены данные [20], свидетельствующие, что ультрафиолетовое (УФ) излучение играет роль в этиологии различных типов невусов и злокачественной меланомы кожи. Косвенно об этом свидетельствует меньшее число невусов у детей в семьях, которые постоянно пользовались солнцезащитными средствами. Заслуживает внимание тот факт, что у лиц с диспластическими невусами в анамнезе отмечены более частые эпизоды инсоляции и

солнечных ожогов, особенно в возрасте до 20 лет. Люди, у которых легко развивается загар, имеют меньше диспластических невусов [21]. Тем не менее, УФ-облучение не является основной и единственной причиной развития меланомы. По мнению V. Bataille [22], зарегистрированный рост заболеваемости за последние годы связан с совершенствованием раннего выявления тонких меланом, в том числе благодаря широкому применению дерматоскопии. А сама по себе биология меланомы одинакова во всем мире в том, что касается возраста больных, гендерных различий и гистологических типов опухолей. На эти факторы никак не влияет солнечное излучение. Меланома, как и другие злокачественные опухоли, имеет сложную этиологию и патогенез. При этом задействованы многие обычные гены с низкой пенетрантностью, которые в норме участвуют в процессах пигментации и невогенеза. Кроме того, было показано, что в процессе инициализации и прогрессирования меланомы задействованы гены, отвечающие за дифференцировку меланоцитов на ранних этапах эмбриогенеза. Замедленное старение, долгожительство, высокий индекс массы тела – фенотипы, предрасположенность которых к меланоме не связана с УФ-облучением [22].

Пограничные и диспластические невусы, которые являются значительно менее стабильными, чем обычные внутридермальные, чаще встречаются на туловище и проксимальных участках конечностей. При этом на коже лица, которая хронически подвергается инсоляции, нестабильных меланоцитарных образований практически не наблюдается. По-видимому, в меланоцитах из разных анатомических областей экспрессируются разные гены [22, 23]. Мы также наблюдали в большой выборке больных преимущественную локализацию диспластических невусов на коже туловища и конечностей. На коже головы и шеи они встречались в 4 раза реже [24].

В качестве возможного генетического маркера атипичных невусов предлагалось исследовать теломеразную активность, однако не удалось продемонстрировать клинико-морфологической корреляции и различий между обычными и атипичными невусами. Запрограммированное старение и инволюция невусов, начиная со среднего возраста человека, вероятно, связана с функцией онкогенов *RAS* и *BRAF*, супрессоров опухолевого роста *p16* или *CDKN2A* и, возможно, с участием теломер [25]. Однако было показано, что маркеры клеточного старения одинаковы в доброкачественных невусах и начальной стадии меланомы, т.е. клетки доброкачественных невусов не окончательно прекращают свой рост через процесс старения, регулируемый онкогенами.

В настоящее время среди исследователей принята рабочая гипотеза, согласно которой диспластические невусы являются неоднородной группой новообразований. Некоторые диспластические невусы, вероятно, являются переходными между обычными невусами и злокачественной меланомой, но большинство из них таковыми не являются. Таким образом, спустя почти 40 лет после первого описания диспластического невуса по-прежнему остается много нерешенных вопросов в отношении его биологического значения. Вопросы больше, чем ответов на них, хотя научные достижения последних лет позволили приподнять завесу над некоторыми аспектами опухолевой прогрессии в меланоцитарных новообразованиях.

Одно правило остается незыблемым. Первичная профилактика злокачественной меланомы кожи должна решаться практикующими врачами-дерматологами

путем формирования групп риска и целенаправленной просветительской работы среди пациентов и членов их семей наряду с регулярными медицинскими осмотрами. А основным признаком, по которому следует формировать группы риска, – наличие у пациента множественных и/или диспластических невусов.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Clark W.H. Jr., Reimer R.R., Greene M., Ainsworth A.M., Mastrangelo M.J. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. «The B-K mole syndrome». *Arch. Dermatol.* 1978; 114(5): 732–8.
- Ackerman A.B., Magana-Garcia M. Naming acquired melanocytic nevi: Unna's, Miescher's, Spitz's Clark's. *Am. J. Dermatopathol.* 1990; 12(2): 193–209.
- Barnhill R.L., Cerroni L., Cook M., Elder D.E., Kerl H., LeBoit P.E., et al. State of the art, nomenclature, and points of consensus and controversy concerning benign melanocytic lesions: outcome of an international workshop. *Adv. Anat. Pathol.* 2010; 17(2): 73–90.
- Clarke L.E. Dysplastic nevi. *Clin. Lab. Med.* 2011; 31(2): 255–65.
- Chen S. The dysplastic nevus controversy: It is not about the nevus per se but one's belief in the multistep tumorigenesis theory. *Am. J. Dermatopathol.* 2010; 32(8): 858. doi: 10.1097/DAD.0b013e31818dc0fda.
- Gao L., van den Hurk K., Moerkerk P.T., Goeman J.J., Beck S., Gruis N.A., et al. Promoter CpG island hypermethylation in dysplastic nevus and melanoma: CLDN11 as an epigenetic biomarker for malignancy. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134(12): 2957–66. doi: 10.1038/jid.2014.270.
- Clark W.H. Jr., Ackerman A.B. An exchange of views regarding the dysplastic nevus controversy. *Semin. Dermatol.* 1989; 8(4): 229–50.
- Cesinaro A.M. Clinico-pathological impact of fibroplasia in melanocytic nevi: a critical revision of 209 cases. *APMIS.* 2012; 120(8): 658–65.
- Elder D.E. Dysplastic naevi: An update. *Histopathology.* 2010; 56(1): 112–20. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03450
- Madan R., Chen S. The so-called dysplastic nevus is not dysplastic at all. *Dermatol. Pract. Concept.* 2013; 3(1): 1–2. doi: 10.5826/dpc.0301a01.
- Ackerman A.B. Critique of definitions about melanocytic proliferations formulated by an N.I.H. panel. *Am. J. Dermatopathol.* 1992; 14(3): 238–44.
- Shapiro M., Chren M.M., Levy R.M., Elder D.E., LeBoit P.E., Mihm M.C. Jr., et al. Variability in nomenclature used for nevi with architectural disorder and cytologic atypia (microscopically dysplastic nevi) by dermatologists and dermatopathologists. *J. Cutan. Pathol.* 2004; 31(8): 523–30.
- Rudolph P. The dysplastic nevus. An Ariadne's thread through a conceptual labyrinth. *Pathologie.* 2002; 23(2): 128–34.
- Falchi M., Bataille V., Hayward N.K., Duffy D.L., Bishop J.A., Pastinen T., et al. Genome-wide association study identifies variants at 9p21 and 22q13 associated with development of cutaneous nevi. *Nat. Genet.* 2009; 41(8): 915–9. doi: 10.1038/ng.410.
- Nielsen K., Harbst K., Mäsback A., Jönsson G., Borg A., Olsson H., et al. Swedish CDKN2A mutation carriers do not present the atypical mole syndrome phenotype. *Melanoma Res.* 2010; 20(4): 266–72.
- Liang X., Pfeiffer R.M., Li W.Q., Brossard M., Burke L.S., Wheeler W., et al. Association of genetic variants in CDK6 and XRCC1 with the risk of dysplastic nevi in melanoma-prone families. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134(2): 481–7.
- Bishop D.T., Demenais F., Iles M.M. Genome wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. *Nat. Genet.* 2009; 41(8): 920–5.
- Celebi J.T., Ward K.M., Wanner M., Polsky D., Kopf A.W. Evaluation of germline CDKN2A, ARF, CDK4, PTEN, and BRAF alterations in atypical mole syndrome. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005; 30(1): 68–70.
- Decarlo K., Yang S., Emley A., Wajapeyee N., Green M., Mahalingam M. Oncogenic BRAF-positive dysplastic nevi and the tumor suppressor IGFBP7 – challenging the concept of dysplastic nevi as precursor lesions? *Hum. Pathol.* 2010; 41(6): 886–94. doi: 10.1016/j.humpath.2009.12.002.
- McMeniman E., De' Ambrosio K., De' Ambrosio B. Risk factors in a cohort of patients with multiple primary melanoma. *Australas J. Dermatol.* 2010; 51(4): 254–7.
- Lee T.K., Rivers J.K., Gallagher R.P. Site-specific protective effect of broad-spectrum sunscreen on nevus development among white schoolchildren in a randomized trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52(5): 786–92.
- Bataille V. Melanoma. Shall we move away from the sun and focus more on embryogenesis, body weight and longevity? *Med. Hypotheses.* 2013; 81(5): 846–50. doi: 10.1016/j.mehy.2013.05.031.
- Larue L., de Vuyst F., Delmas V. Modeling melanoblast development. *Cell Mol. Life Sci.* 2013; 70(6): 1067–79. doi: 10.1007/s001018-012-1112-4.
- Саламова И.В., Мордовцева В.В., Ламоткин И.А., Гладыко В.В. Редкие случаи дисплазии в невусах головы и шеи. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2013; 4: 53–6.
- [Salamova I.V., Mordovtseva V.V., Lamotkin I.A., Gladko V.V. Rare cases of dysplasia in nevi of the head and neck. Experimental and clinical dermatocosmetology (*Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*). 2013; 4: 53–6. (in Russian)].
- Bodelon C., Pfeiffer R.M., Bollati V., Debbache J., Calista D., Ghiorzo P., et al. On the interplay of telomeres, nevi and the risk of melanoma. *PLoS One.* 2012; 7(12): e52466. doi: 10.1371/journal.pone.0052466.

Поступила 04.08.15
Received 04.08.15