

Утверждено:

Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов»

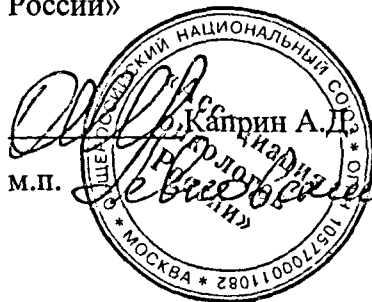
Протокол Президентского совета №113 от 28.03.2023

Потекаев Н.Н.



Утверждено:

Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»



Утверждено:

Ассоциация специалистов по проблемам меланомы



Клинические рекомендации

Меланоформный невус

Кодирование по Международной D22
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: взрослые и дети

Год утверждения: 2023

Разработчики клинической рекомендации:

- Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов»
- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Ассоциация специалистов по проблемам меланомы

«Одобрено на заседании научно-практического совета Минздрава России.
Протокол от 10.03.2023 № 25».

Оглавление

Список сокращений	3
Термины и определения	3
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..	16
2.1. Жалобы и анамнез	16
2.2. Физикальное обследование.....	17
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	18
2.4. Инструментальные диагностические исследования.....	18
2.5 Иные диагностические исследования.....	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	33
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	34
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	34
6. Организация оказания медицинской помощи	36
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	37
Критерии оценки качества медицинской помощи	56
Список литературы	56

<i>Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций</i>	<i>68</i>
<i>Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....</i>	<i>72</i>
<i>Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата</i>	<i>74</i>
<i>Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....</i>	<i>75</i>
<i>Приложение В. Информация для пациента</i>	<i>76</i>
<i>Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях</i>	<i>76</i>

Список сокращений

Дж – джоуль

ВГМН- врожденные гигантские меланоцитарные невусы

ВМН- врожденные меланоцитарные невусы

ПУВА – терапия препаратами из групп: псоралены для местного применения или псоралены для системного применения в сочетании с облучением ультрафиолетовым излучением спектра А

УДД- уровень достоверности доказательств

УУР-уровень убедительности рекомендаций

УФ – ультрафиолет

УФИ – ультрафиолетовое излучение

ФАМММ-синдром – семейный синдром атипичных невусов и меланомы

Термины и определения

Факторы риска развития меланомы - генетически предопределенные характеристики человека или внешнее воздействие на него, повышающие вероятность развития первичной меланомы.

Скрининг - система первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления случаев заболевания.

Ранняя диагностика - максимально раннее выявление патологических состояний у пациентов с уже имеющимися симптомами.

ФАМММ-синдром – состояние, при котором у двух и более родственников первой линии родства отмечаются множественные диспластические невусы и меланома в анамнезе (1).

Диспластический невус – доброкачественный приобретенный меланоцитарный невус с нетипичными клиническими характеристиками и гистологическими особенностями (нарушением строения и цитологической атипией, всегда вовлекающей пограничную зону (зону дермо-эпидермального соединения)), ассоциированный с повышенным риском развития меланомы у пациента.

Дерматоскопия – неинвазивный оптический метод диагностики новообразований и заболеваний кожи и ее придатков.

Дерматоскопическая модель строения – вариант распределения дерматоскопических структур в пределах новообразования кожи, определяемый при дерматоскопии.

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПМ – продольная меланонихия

Синдром диспластических невусов – генетически детерминированное состояние, характеризующееся множественными невусами, в том числе клинически атипичными и имеющими гистологические признаки диспластических невусов. Данный синдром ассоциирован с высоким риском развития меланомы кожи. Множественные диспластические невусы могут быть проявлением FAMMM-синдрома, ассоциированного с герминальными мутациями в генах CDKN2A и CDK4.

Синдром меланомы и рака поджелудочной железы – наследственное заболевание, характеризующееся наличием множественных диспластических невусов (10–100) диаметром 5–15 мм, ранним развитием меланомы (20–45 лет), иногда множественными первичными меланомами, накоплением в семье случаев меланомы и аденокарциномы поджелудочной железы. Данный синдром является одним из фенотипических вариантов FAMMM-синдрома и ассоциирован с герминальными мутациями в гене CDKN2A.

Синдром меланомы – астроцитомы – наследственное заболевание, проявляющееся предрасположенностью к развитию меланомы и/или глиальных опухолей ЦНС, как доброкачественных, так и злокачественных (2). Данный синдром является одним из фенотипических вариантов FAMMM-синдрома и ассоциирован с герминальными мутациями в гене CDKN2A.

Синдром предрасположенности к опухолям или VAP1-синдром – предрасположенность к широкому кругу новообразований, ассоциированная с герминальными мутациями в гене VAP1. У пациентов с данным синдромом существенно повышен риск развития меланомы и базальноклеточного рака кожи, а также некоторых ЗНО внутренних органов – в первую очередь, увеальной меланомы, мезотелиомы плевры и брюшной полости и почечно-клеточного рака. Характерным признаком данного синдрома является наличие у пациента 5 и более специфических невусов, именуемых БАПомами (невусы с инактивацией VAP1; ранее их включали в число атипичных спитцоидных опухолей). При этом единичные БАПома указанием на наследственную предрасположенность не являются! (3).

Пигментная ксеродерма – наследственное заболевание, ассоциированное с герминальными мутациями в генах семейства XP. Эти гены отвечают за восстановление (репарацию) ДНК после повреждений, вызываемых, в частности, ультрафиолетовым излучением. Поэтому пациенты с данным заболеванием отличаются повышенной фоточувствительностью, с выраженными солнечными ожогами после минимальной

инсоляции, ранним формированием веснушек, лентиго и других признаков пойкилодермии в раннем возрасте. Пигментная ксеродерма несет исключительно высокий риск развития меланомы и плоскоклеточного рака кожи – по некоторым оценкам он превышает среднепопуляционный риск более чем в 1 000 раз (4).

Глазокожный альбинизм 2-го типа – наследственное нарушение пигментации, характеризующееся гипопигментацией кожи, волос и глаз, ассоциированное с терминальными мутациями в гене OCA2. При данном заболевании драматически увеличивается риск развития меланомы и плоскоклеточного рака кожи, в том числе в очень молодом возрасте – до 20 лет (5).

ПУВА - сочетанное применение фотосенсибилизирующего препарата из групп: псоралены для местного применения или псоралены для системного применения и облучений длинноволновым ультрафиолетовым светом (диапазон А, длина волны 320 – 400 нм)

shave-биопсия (шейв-биопсия, бритвенная биопсия) – проведение тонкого среза поверхностной ткани лезвием

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Меланоформный невус – доброкачественный меланоцитарный пролиферат, клинически представленный коричневым, розовым или голубым симметрично окрашенным пятном или мягкой папулой с гладкой поверхностью. Доброкачественные приобретенные меланоцитарные невусы обычно имеют диаметр менее 6 мм.

Приобретенные меланоформные невусы обычно не требуют лечения, но большое их количество либо клинически атипичный вид, гистологическое подтверждение наличия дисплазии в невусе либо наличие других клинических или анамнестических факторов риска (Приложение А2) могут указывать на повышение риска развития меланомы.

Факторы риска развития меланомы - генетически предопределенные характеристики человека или внешнее воздействие на него, повышающие вероятность развития первичной меланомы.

Группа риска развития меланомы кожи – пациенты, имеющие факторы риска развития меланомы кожи.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Различают эндогенные (носительство генов, ассоциированных с меланомой; фенотипические характеристики человека) и экзогенные (воздействие естественного или

искусственного ультрафиолетового излучения, иммуносупрессия) этиологические факторы развития меланомы.

Ультрафиолетовое излучение вызывает появление сигнатурных мутаций в ДНК. При формировании мутаций в генах, ассоциированных с развитием меланомы, наблюдается пролиферация злокачественных меланоцитов.

Гены, ассоциированные с повышенным риском развития меланомы кожи, определяют фенотипические характеристики человека (фототип кожи, число невусов), которые в свою очередь при клиническом осмотре свидетельствуют о повышенном риске развития меланомы. Зависимость числа невусов от генетической предрасположенности подтверждена в 60-70% случаях по данным близнецовых исследований (6).

Наиболее высок риск развития меланомы при ряде генетических синдромов, ассоциированных с меланомой. К ним относятся прежде всего FAMMM-синдром, синдром меланомы и рака поджелудочной железы, синдром меланомы – астроцитомы, синдром предрасположенности к опухолям или ВАР1-синдром, пигментная ксеродерма, глазокожный альбинизм (в особенности 2-го типа) и наследственная ретинобластома, а также некоторые мультисистемные наследственные заболевания, в частности, синдром Коудена. Наиболее высока вероятность развития меланомы у лиц с пигментной ксеродермой и глазокожным альбинизмом; по данным разных авторов, у этих пациентов риск повышается в 1 000 – 2 000 раз по сравнению с общепопуляционным уровнем. При данных двух синдромах высокий риск развития меланомы и других ЗНО кожи проявляется начиная с подросткового возраста; при остальных перечисленных выше наследственных заболеваниях риск возрастает, начиная приблизительно с 30 лет.

Заподозрить повышенный риск развития меланомы кожи, ассоциированный с теми или иными генетическими нарушениями, можно в следующих случаях:

1) Клиническая картина:

А) Значительное число атипичных невусов кожи у пациента – более 20 диспластических невусов ИЛИ более 5 БАПом ИЛИ более 5 голубых невусов – ИЛИ большой врожденный невус в области позвоночника ИЛИ симметричные невусы верхнего и нижнего века («kissing naevi»);

В) Признаки ненаследуемого генетического нарушения, связанного с aberrантной пролиферацией меланоцитов – гигантский врожденный невус ИЛИ клиническая картина синдрома пятен цвета португальца;

С) Клиническая картина наследственного заболевания, проявляющегося в том числе повышенным риском ЗНО кожи – гиперчувствительность к ультрафиолетовому излучению (пигментная ксеродерма, синдром Блума, Ниймегенский синдром) ЛИБО глазокожный альбинизм ЛИБО признаки мультисистемного наследственного заболевания на фоне большого числа невусов кожи.

2) Личный анамнез:

А) Наличие в анамнезе двух и более первично-множественных меланом кожи (в особенности если хотя бы одна из них была диагностирована в возрасте до 40 лет);

В) Наличие в анамнезе меланомы кожи и глиальной опухоли головного мозга;

- С) Наличие в анамнезе меланомы кожи и аденокарциномы поджелудочной железы;
- Д) Наличие в анамнезе ретинобластомы с верифицированной герминальной мутацией или с поражением обоих глаз;
- Е) Наличие в анамнезе увеальной меланомы с верифицированной герминальной мутацией или с поражением обоих глаз.

3) Семейный анамнез:

- А) Диагноз меланомы кожи у трех и более кровных родственников пациента;
- В) Диагноз увеальной меланомы у двух и более кровных родственников пациента;
- С) Диагноз первично-множественных меланом кожи хотя бы у одного из кровных родственников пациента;
- Д) Диагноз первично-множественных опухолей, а именно меланомы кожи и глиальной опухоли головного мозга, хотя бы у одного из кровных родственников пациента;
- Е) Диагноз первично-множественных опухолей, а именно меланомы кожи и аденокарциномы поджелудочной железы, хотя бы у одного из кровных родственников пациента.

Во всех перечисленных случаях может быть рассмотрена и обсуждена с пациентом опция регулярного дерматологического обследования не реже одного раза в год.

Во всех перечисленных случаях за исключением пункта 1В пациенту может быть предложена консультация врача-генетика последующим решением вопроса о ДНК-диагностике наследственного заболевания.

В случаях, описываемых пунктом 1В, т.е. при наличии гигантского врожденного невуса либо клинической картины синдрома пятен цвета портвейна, пациенту может быть предложена консультация врача-невролога для исключения более тяжелого варианта заболевания – нейрокожного меланоза или синдрома Стурджа-Вебера, соответственно (7-13).

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Доброкачественные меланоцитарные новообразования кожи претерпевают определенные изменения в течение жизни. Так, при рождении ребенка могут обнаруживаться только врожденные меланоцитарные невусы, а меланоцитарные новообразования, возникающие в течение первых трех лет жизни, называют “поздними врожденными невусами” по причине их гистологического сходства с врожденными невусами (14). В последующие годы у ребенка отмечается появление приобретенных невусов, которые при дерматоскопии имеют глобулярное строение. Наиболее активное появление и рост новых меланоцитарных новообразований отмечается в период пубертата, когда и дерматоскопические модели строения невусов становятся более разнообразными. Клинически невусы также приобретают разнообразные характеристики, что наиболее заметно во взрослом возрасте, когда часть невусов остаются в виде пигментного пятна, а часть эволюционируют в возвышающуюся папулу. В пожилом возрасте плоские невусы регрессируют,

возвышающиеся невусы постепенно теряют пигмент и сохраняются в виде фиброзной папулы в старческом возрасте.

Особый интерес представляет распространенность меланоцитарных новообразований, ассоциированных с повышением риска развития меланомы кожи (диспластических невусов, врожденных меланоцитарных невусов). В зависимости от того, поставлен ли диагноз диспластического невуса клинически либо гистологически, зарегистрированный уровень заболеваемости варьирует от 2% до 53% (15). Распространенность врожденных меланоцитарных невусов варьирует от 0,5 до 31,7%, гигантские врожденные меланоцитарные невусы формируются у 1 из 20 000 – 500 000 новорожденных (16).

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Меланоформный невус (D22)

D22.0 —Меланоформный невус губы

D22.1 —Меланоформный невус века, включая спайку век

D22.2 —Меланоформный невус уха и наружного слухового прохода

D22.3 —Меланоформный невус других и неуточненных частей лица

D22.4 —Меланоформный невус волосистой части головы и шеи

D22.5 —Меланоформный невус туловища

D22.6 —Меланоформный невус верхней конечности, включая область плечевого пояса

D22.7 —Меланоформный невус нижней конечности, включая тазобедренную область

D22.9 —Меланоформный невус неуточненный

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно гистологической классификации, предложенной ВОЗ в 2018 году, различают:

Меланоцитарные опухоли кожи, периодически подвергающейся солнечному излучению

- Простое лентиго и лентигинозный меланоцитарный невус
- Пограничный, сложный и внутридермальный невус
- Диспластический невус
- Пятнистый невус (невус Спитц, nevus spilus)

- Невусы в особых анатомических зонах (груди, подмышечных ямок, волосистой части головы, уха)
- Гало-невус
- Невус Мейерсона
- Рецидивный невуc
- Глубоко пенетрирующий невуc и меланоцитома
- Пигментная эпителиоидная меланоцитома
- Комбинированный невуc, включая комбинацию ВАР-1-инактивированного невуca и меланоцитомы

Спитцоидные опухоли

- Невус Спитц
- Невус Рида

Меланоцитарные опухоли на акральной коже

- Акральный невуc

Меланоцитарные опухоли слизистых оболочек и гениталий

- Невус гениталий

Меланоцитарные опухоли, возникающие из голубого невуca

- Голубой невуc и клеточный голубой невуc
- Монгольское пятно
- Невус Ито и невуc Ота

Меланоцитарные опухоли, возникающие из врожденного невуca

- Врожденный меланоцитарный невуc
- Пролиферативные узелки во врожденном меланоцитарном невуce

Меланоцитарные опухоли глаза

- Конъюнктивальный первичный приобретенный меланоз с атипией / первичный приобретенный меланоз

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Доброкачественные меланоцитарные новообразования имеют самостоятельное клиническое значение в случае немногочисленных (менее 50) очагов. Множественные меланоцитарные невусы характерны для ряда синдромов. Описание доброкачественных меланоцитарных новообразований, включенных в гистологическую классификацию ВОЗ (2018), и ассоциированных синдромов представлено ниже.

Простое лентиго и лентигинозный меланоцитарный невус

Интенсивно пигментированное округлое или овальное пятно с четкими границами, обычно менее 5 мм в диаметре. Поскольку гистологически в лентиго определяется увеличение количества эпидермальных меланоцитов, в гистологической классификации новообразований (ВОЗ, 2018) простое лентиго отнесено к меланоцитарным новообразованиям и рассматривается как ранний этап формирования так называемых простых невусов.

Пограничный, сложный и внутридермальный меланоцитарный невус (простые приобретенные невусы)

Это пигментные пятна или папулы, правильных округлых очертаний и равномерной окраски, состоящие из доброкачественных пролифератов невусных клеток в коже. Простые приобретенные невусы составляют основную массу меланоцитарных образований, обнаруживаемых при осмотре невооруженным глазом.

Пограничный невус (син.: юнкциональный, переходный невус)

Имеет вид четко отграниченного равномерно окрашенного коричневого пятна (плоского при пальпации) или папулы (несколько возвышающейся при пальпации), округлых очертаний, с сохранным кожным рисунком на поверхности. Возникают в раннем детском возрасте, в последующие годы эволюционируют во внутридермальные невусы, могут приобретать признаки диспластических невусов.

Внутридермальный невус

Клинически определяется возвышающаяся папула или узелок цвета кожи с гладкой поверхностью, округлых или овальных очертаний. Обнаруживается преимущественно в 10-30 лет. Различают невус Унны (папилломатозный невус, клинически напоминающий ежевику, от телесного до темно-коричневого цвета, чаще расположенный на коже туловища) и невус Мишера (куполообразная папула с гладкой поверхностью, бледно-коричневого цвета или цвета кожи, чаще расположенная на коже лица).

Сложный невус (син.: смешанный невус)

Клинически обычно определяется возвышающийся интенсивно окрашенный узелок с сохранным кожным рисунком на поверхности, размером, как правило, менее 1 см. Может с годами эволюционировать во внутридермальный невус.

Диспластический невус

Диспластическими невусами называют невусы с нетипичными клиническими характеристиками (атипичные меланоцитарные невусы) и гистологическими особенностями (нарушением строения и цитологической атипией, всегда вовлекающей пограничную зону).

Общепринятыми клиническими критериями диагностики диспластических невусов являются критерии, предложенные Международным агентством по исследованиям рака (IARC, 1990). Хотя бы один участок образования должен иметь структуру пятна, и также должны присутствовать как минимум три из следующих признаков:

- нечеткая граница,
- диаметр 5 мм и более,
- изменение цвета,
- неровные очертания,
- эритема

Пятнистый невус (невус Спитц, *nevus spilus*)

Пятнистый невус представлен светло-коричневым, обычно овальным пятном с четкими границами, в пределах которого определяются множественные более темные коричневые пятна или папулы (меланоцитарные невусы). Обычно пятнистый невус не ассоциирован с другими заболеваниями или аномалиями развития, также не является маркером повышенного риска развития меланомы кожи, хотя имеются единичные описания случаев развития меланомы в пределах пятнистого невуса.

Невусы в особых анатомических зонах

Это меланоцитарные невусы на коже груди, подмышечных областей, волосистой части головы, уха, пупочной области, в области гениталий, в акральных зонах. Эти образования являются доброкачественными, но имеют атипичные или необычные клинические, дерматоскопические и гистологические характеристики, что затрудняет дифференциацию с меланомой, приводя к гипердиагностике и излишне частым повторным иссечениям.

Клинически невусы в особых анатомических зонах имеют вид доброкачественных меланоцитарных невусов (равномерно или неравномерно окрашенных пятен или папул), отличающихся более крупным размером (>6 мм) и неровными очертаниями.

Гало-невус (невус Сэттона)

Клинически определяется коричневый узелок или пятно, иногда с красным оттенком, вокруг которого появляется зона гипопигментации по периферии. Гало-невусы чаще всего возникают без связи с какой-либо патологией, но могут быть ассоциированы с витилиго, полиозом, пернициозной анемией, синдромом Фогта-Коянаги-Харада (полиоз, увеит, витилиго, алопеция, глухота), синдромом диспластических невусов, меланомой. Как

правило, гало-невусы возникают у детей и подростков. После формирования ободка депигментации наблюдается медленный иммуноопосредованный регресс невуса с последующей постепенной репигментацией кожи.

Невус Мейерсона

Это доброкачественный меланоцитарный невус (любого гистологического строения), на который накладывается экзематозное воспаление (феномен Мейерсона). Феномен Мейерсона характеризуется развитием воспалительной реакции вокруг уже имеющегося невуса либо другого образования: невуса из сальных желез, себорейной кератомы или даже меланомы.

Рецидивный невус (синонимы: персистирующий невус, псевдомеланома)

Это невус, повторно возникающий в пределах рубца после неполного удаления, биопсии или травмы. При осмотре определяется пигментация в области рубца: при недостаточно глубоком удалении пигмент расположен в центральной части, при недостаточно широком – по периферии. От меланомы рецидивные невусы отличают по двум основным критериям:

- 1) Срокам развития (невусы рецидивируют в первые два года после удаления, большинство – в первые 6 месяцев; меланома может рецидивировать спустя более 6 месяцев после удаления).
- 2) Зоне распространения пигментации (рецидивные невусы не выходят за пределы рубца, для меланомы характерно распространение в прилежащие к рубцу ткани).

Глубоко пенетрирующий невус

Это приобретенное меланоцитарное новообразование, состоящее из пигментных веретеновидных и/или эпителиоидных меланоцитов с характерным строением глубоких отделов. Эти новообразования часто имитируют меланому.

Пигментная эпителиоидная меланоцитома

При осмотре имеет вид медленно растущего интенсивно пигментированного узелка или папулы. Может возникать как спорадическое образование, либо в рамках синдрома Карнея.

Комбинированный невус, включая комбинированный VAP1-инактивированный невус/меланоцитому

Это меланоцитарное новообразование содержит два или более компонента различных меланоцитарных невусов в одном новообразовании. Чаще всего определяется комбинация простого невуса и голубого невуса, глубоко пенетрирующего невуса или невуса Шпиц.

Невус Спитц

Относится к спектру спитцоидных новообразований вместе с атипичной спитцоидной опухолью и злокачественной опухолью Спитц. Наиболее часто встречается в детском возрасте. Клинически обычно имеет вид розового или светло-коричневого овального или

округлого пятна или папулы с четкими границами и гладкой поверхностью, диаметром менее 6 мм.

Невус Рида (пигментный веретеночлеточный невус)

Это подтип невуса Спитц (синоним – пигментный веретеночлеточный невус), нередко клинически и дерматоскопически имитирующий меланому. Чаще всего встречается у детей и молодых взрослых (средний возраст 25 лет) в виде четко отграниченной, симметричной плоской папулы или узелка диаметром от 1,5 до 10 мм. Характерно равномерное окрашивание в темно-коричневый, сине-черный или черный цвет и стадийное течение с периодами роста, стабилизации и дальнейшей самостоятельной регрессии, которая наблюдается в большинстве случаев.

Голубой невус и клеточный голубой невус

Клинически голубой невус определяется в виде сине-голубого пятна или папулы округлых очертаний, с гладкой поверхностью, обычно небольшого размера (до 5 мм). Клеточный голубой невус обычно имеет вид пигментированного узелка, возвышающегося на несколько миллиметров или даже сантиметров.

Голубой невус возникает в любом возрасте, чаще всего носит спорадический характер, изредка формируется в составе комплекса Карнея (миксома сердца, лентиго, эндокринные неоплазии). Не ассоциирован с повышенным риском малигнизации.

Монгольское пятно

Это дермальный меланоцитоз, возникающий в области нижней части туловища или ягодиц. Чаще встречается у азиатов и африканцев, типичная локализация – копчиковая область. Чаще всего очаг бледнеет по мере роста ребенка, но возможна ассоциация с незаращением губы, добавочными пальцами, лизосомной болезнью накопления, врожденными дефектами метаболизма, синдромом Шегрена-Ларссена, пигментно-сосудистым факоматозом (ассоциация распространенного нетипичного персистирующего монгольского пятна с аномалией развития сосудов, например, капиллярной ангиодисплазией).

Невус Ота

Это дермальный меланоцитоз, расположенный в зоне иннервации 1 и 2 ветвей лицевого нерва. Невус Ота возникает в подростковом возрасте либо определяется при рождении (50%) в виде голубоватого пятна в зоне иннервации 1 и 2 ветвей лицевого нерва, при этом после пубертата интенсивность окраски усиливается. Возможна ассоциация с глухотой, внутриглазничной меланоцитомой или меланоцитомой мозга. Имеются описания случаев развития меланомы орбиты, меланомы головного мозга, ассоциированных с невусом Ота.

Невус Ито

Это дермальный меланоцитоз, возникающий в области боковой поверхности шеи, надключичной зоны, лопаточной области, плеча.

Возникает в любом возрасте, чаще всего носит спорадический характер, изредка формируется в составе комплекса Карнея (миксома сердца, лентиги, эндокринные неоплазии). Не ассоциирован с повышенным риском малигнизации.

Врожденный меланоцитарный невус

Это доброкачественное меланоцитарное новообразование, имеющееся при рождении, либо возникающие в течение первых трех лет жизни (поздние врожденные меланоцитарные невусы). Могут возникать в любой анатомической области. Различают малые (<1,5 см), средние (1,5-20 см) и гигантские (>20 см) поздние врожденные меланоцитарные невусы. Размер врожденного меланоцитарного невуса прямо пропорционален риску развития меланомы. Некоторые голубые невусы также могут быть врожденными.

Крупные поздние врожденные меланоцитарные невусы волосистой части головы и спины, а также поздние врожденные меланоцитарные невусы с множественными сателлитными невусами могут сопровождаться нейро-кожным меланозом.

Пролиферативные узелки во врожденном меланоцитарном невусе

Рассматриваются как невусы, возникшие в дермальном компоненте врожденного меланоцитарного невуса. Клинические проявления могут выявляться уже при рождении, либо формироваться в последующие годы. Во второй половине жизни они уменьшаются и регрессируют, трансформация пролиферативных узелков в меланому не доказана.

Конъюнктивальный первичный приобретенный меланоз (с атипией либо без атипии)

Это диффузное пигментное пятно на конъюнктиве, образованное меланоцитарным пролифератом, но не являющееся меланоцитарным невусом.

Клинически первичный приобретенный меланоз с атипией невозможно отличить от первичного приобретенного меланоза без атипии, и характеризуется крупным размером, неправильными очертаниями, нередко мультифокальным характером. Пограничный невус конъюнктивы отличается от первичного приобретенного меланоза четкими границами. Перечисленные доброкачественные меланоцитарные новообразования могут иметь самостоятельное клиническое значение либо формироваться в рамках указанных ниже синдромов.

Синдром диспластических невусов

Диагностические критерии синдрома диспластических невусов обсуждаются до настоящего времени (Таблица 2). Но несмотря на многообразие подходов в диагностике синдрома диспластических невусов, не вызывает сомнений необходимость мониторинга группы пациентов с установленным диагнозом синдрома диспластических невусов в соответствии с любыми из перечисленных критериев.

Таблица 2. Диагностические критерии синдрома диспластических невусов.

Автор	Критерии	Комментарий
Clark (1990)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 100 и более невусов, 2) один из невусов больше 8 мм, 3) один из невусов клинически атипичный 	<p>Для постановки диагноза требуется наличие всех критериев.</p> <p>Требуется подсчет всех невусов.</p>
Консенсус Национального института здоровья (1992)	<ol style="list-style-type: none"> 1) наличие меланомы у одного или более родственников первой или второй линии родства 2) общее количество невусов более 50, есть клинически атипичные невусы 3) наличие признаков диспластического невуса при патолого-анатомическом исследовании. 	Критерии остаются дискуссионными, поскольку включают только пациентов с отягощенным семейным анамнезом по меланоме
Newton et al. (1993)	<ol style="list-style-type: none"> 1) два и более клинически атипичных невусов, 2) более 100 невусов диаметром более 2 мм в возрасте 20-50 лет или 3) более 50 невусов более 2 мм в возрасте менее 20 лет и более 50 лет 4) наличие более 1 невуса на ягодицах или тыле стопы; 5) наличие невусов на передней части волосистой части головы, 6) наличие 1 и более пигментного образования радужки 	Для постановки диагноза требуется наличие трех или больше признаков
Kopf et al. (2007)	<p>Тип А: спорадический атипичный невус без меланомы</p> <p>Тип В: семейный атипичный невус без меланомы</p> <p>Тип С: спорадический атипичный невус с меланомой</p> <p>Тип D1: семейный атипичный невус с меланомой у одного члена семьи</p> <p>Тип D2: семейный атипичный невус с меланомой у двух и более членов семьи</p>	Нечасто используется в практике

FAMMM-синдром (синдром семейных атипичных невусов и меланомы)

регистрируется тогда, когда у двух и более родственников первой линии (т.е., у родителей, братьев/сестер или детей) имеются множественные диспластические невусы и меланома в анамнезе (17). Данный синдром ассоциирован с герминальными мутациями в

генах CDKN2A и CDK4, характеризуется с аутомно-доминантным наследованием и неполной пенетрантностью. Меланомы у этих пациентов возникают в более молодом возрасте, чем обычно (18).

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Жалобы и анамнез

Критерии установления диагноза:

- 1) анамнестические данные;*
- 2) данные физикального обследования;*
- 3) данные дерматоскопического исследования (осмотр кожи под увеличением с использованием дерматоскопа (дерматоскопия));*
- 4) подтверждение с помощью лабораторных методов обследования;*
- 5) при необходимости, данные прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала кожи.*

При сборе жалоб и анамнестических данных врачом-дерматовенерологом и/или врачом-онкологом/детским онкологом оцениваются факторы риска развития меланомы и факторы, которые могут повлиять на выбор методов диагностики, тактики лечения и вторичной профилактики. Пациент может сообщить устно либо предоставить соответствующую документацию, в которой указывается информация о времени появления или давности существования новообразования, факте регулярной травматизации, месте локализации выступающего над поверхностью кожи невуса, характеризующееся трением, субъективном восприятии невуса, как косметического дефекта [7,11,12,15,19-22].

Факторы риска развития меланомы кожи, выявленные при сборе анамнестических данных:

- семейный анамнез: меланома и/или немеланомный рак кожи (базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак) в анамнезе; грибовидный микоз в анамнезе; меланома и/или немеланомный рак кожи (базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак) у родственников;
- синдром семейных атипичных невусов и меланомы – FAMMM-синдром;
- избыточная УФ-инсоляция, в том числе использование искусственного УФ-облучения в анамнезе;
- ожоги в анамнезе;

- профессиональная вредность;
- хроническая иммуносупрессия (злокачественные опухоли, СПИД, трансплантация органов);
- носители мутации в генах CDKN2A и CDK4, в том числе родственники первой степени родства;
- Другие: возраст и пол – мужчины старше 50 лет; удаление подозрительных новообразований кожи в анамнезе; злокачественная опухоль, перенесенная в детстве (главным образом, пролеченная с использованием лучевой терапии), новые, изменяющиеся невусы, или невусы, сопровождающиеся развитием симптомов (например, субъективными ощущениями); регулярно травмируемые невусы.

2.2. Физикальное обследование

При первичном обращении пациента с жалобами на новообразование кожи во время физикального обследования оценивается врачом-дерматовенерологом и/или врачом-онкологом/детским онкологом клиническая картина с параллельным осмотром всех кожных покровов, придатков кожи и видимых слизистых оболочек. При оценке новообразований кожи необходимо установить их количество (единичное/немногочисленные (менее 50))/множественные (более 50)), каким первичным морфологическим элементом или их комбинацией представлены (пятно/пятно-узел/узел). При осмотре необходимо выявить или исключить клинические признаки подозрительных в отношении меланомы новообразований кожи [7,11,12,15,19-24].

Визуальный осмотр - фундаментальный компонент оценки новообразований кожи, особенно с целью выявления подозрительных в отношении меланомы признаков. Однако данные свидетельствуют о том, что использование визуального осмотра как самостоятельного и единственного метода клинической оценки приводит к высокому уровню ложноотрицательных результатов. Таким образом, для обеспечения точной диагностики в комбинации с визуальным осмотром должны использоваться другие методы, в частности дерматоскопическое исследование.

Необходимо правильно интерпретировать некоторые клинические признаки особых видов невусов, которые могут быть неправильно расценены как клинические признаки меланомы. К ним относятся гипопигментированный ободок вокруг гало-невуса, наличие эритемы с мелкопластинчатым шелушением по периферии невуса Мейерсона, редуцирующаяся глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии, при рецидивирующем невусе появление пигмента в течение 1-2 месяцев в центра рубца после предшествующего удаления невуса, наличие всех морфологических элементов разнообразных по цвету и форме на фоне гиперпигментированного пятна при пятнистом невусе, появление эритемы вокруг невуса и в пределах него при установлении факта травматизации.

При первичном обращении пациента с жалобами на новообразование кожи во время физикального обследования оценивается наличие факторов риска развития меланомы [20-24].

Факторы риска развития меланомы кожи, выявленные при физикальном осмотре:

- количество невусов: более 20 приобретенных невусов на одной верхней конечности; >60 приобретенных невусов; >40 приобретенных невусов и по крайней мере 2 атипичных невуса; >40 приобретенных невусов и в анамнезе меланома или БКРК/ПКРК; >40 приобретенных невусов и рыжие волосы; >40 приобретенных невусов и солнечные ожоги или искусственная УФ-инсоляция в анамнезе; >40 приобретенных невусов и генетические мутации; >40 приобретенных невусов и трансплантация органов в анамнезе;
- I-II фототипы кожи;
- признаки фотоповреждения кожи (актиническое лентиго/себорейные кератомы, актинический кератоз, простое лентиго, лихеноидный кератоз, солнечный эластоз);
- высокая плотность эфелидов;
- симптом «гадкого утенка» (одно образование отличается от всех остальных);
- крупные и гигантские врожденные невусы.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

До морфологического подтверждения диагноза лабораторная диагностика не проводится, если только интеркуррентная патология или общее состояние пациента не требует ее для безопасного проведения биопсии кожи. План лечения и обследований не следует составлять до получения данных патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала [25].

- Рекомендуется исследование концентрации дофамина в суточном сборе мочи у детей с гигантскими врожденными невусами с более серьезным неврологическим течением, особенно у детей с нейро-кожным меланозом [26-27].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *Высокая концентрация дофамина в суточном сборе мочи у детей с гигантскими врожденными меланоцитарными невусами, особенно у детей с нейро-кожным меланозом может помочь в предсказании прогноза у пациентов с более серьезным неврологическим течением заболевания.*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Обследование пациента с жалобами на новообразования кожи необходимо проводить врачу, владеющему навыками ранней диагностики злокачественных новообразований кожи с использованием дерматоскопического исследования (осмотр кожи под увеличением с помощью дерматоскопа (дерматоскопия). [23, 24, 28-35].

- *Рекомендуется проведение осмотра кожи под увеличением (дерматоскопия) всех новообразований кожи, ногтевых пластин, волосистой части головы, видимых слизистых оболочек с использованием обученным этому методу врачом - дерматовенерологом и/или врачом онкологом/детским онкологом для повышения точности диагностики и определения показаний для проведения биопсии кожи [23, 24, 36-41].*

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: При дерматоскопии простого лентиго и лентигозного меланоцитарного невуса определяется сетчатая модель строения. Специфическими дерматоскопическими признаками пограничного невуса являются типичная пигментная сеть, бесструктурная область, точки, глобулы округлой формы темно-коричневого или черного цвета, или комбинация этих структур при обязательном сохранении симметричности дерматоскопической картины.

Для дерматоскопической картине внутридермального невуса характерны следующие характерные структуры: глобулярная модель строения (чаще в молодом возрасте), полигональные глобулы по типу «булыжной мостовой» серо-коричневого цвета (часто в невусах Унны), бесструктурная область гипо- и гиперпигментированная (серо-голубая, или «бело-голубая вуаль») (в невусах Мишера), сосуды по типу «шпилек», дугообразные сосуды или комбинация этих структур при обязательном сохранении симметричности дерматоскопической картины.

При смешанном невусе дерматоскопическая картина характеризуется комбинацией структур, типичных для пограничного и внутридермального невусов.

Пигментированный атипичный невус характеризуется многоструктурной (пигментная сеть, точки, глобулы округлой и полигональной формы, бесструктурная область), но симметричной дерматоскопической картиной и включает признаки как смешанного, так и внутридермального компонента. Беспигментный или малопигментированный атипичный невус характеризуется паттерном сосудов в виде «запятых» или «извитых». При дерматоскопии диспластического невуса могут определяться любые модели строения, характерные для доброкачественных меланоцитарных невусов согласно модельному анализу, но диспластические невусы могут отличаться от невусов без дисплазии неточным соответствием этим моделям строения.

Дерматоскопической особенностью гало-невуса является наличие периферической бесструктурной области белого цвета вокруг любого невуса.

При невусе Мейерсона дерматоскопически вокруг невуса формируется бесструктурная область розового цвета с паттерном точечных сосудов.

Характерным дерматоскопическим признаком рецидивирующего невуса является наличие бесструктурной области звездчатой формы серо-коричневого цвета в центре рубца после предшествующего удаления.

При дерматоскопии пятнистого невуса на фоне бесструктурной области светло-коричневого цвета определяются участки разнообразных дерматоскопических структур, соответствующих тому невусу, который представлен на поверхности (пограничный, внутридермальный, невус Спитц, голубой невус и другие).

При дерматоскопии акральные невусы имеют одну из трех моделей строения: с параллельными полосами в проекции борозд дерматоглифов, решетчатую модель строения (в образованиях на коже свода стопы), фибриллярную модель строения (в образованиях на коже опорной части стопы). Дифференциация доброкачественных меланоцитарных новообразований и меланомы в акральных областях проводится в соответствии с алгоритмом BRAAFF (см. раздел «Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)»). Наиболее частым дерматоскопическим признаком доброкачественного акрального невуса является наличие параллельных полос в бороздах дерматоглифов. Наиболее значимым признаком, подозрительным на акральную меланому являются параллельные полосы в проекции гребней дерматоглифов.

При дерматоскопии доброкачественные меланоцитарные образования слизистых оболочек чаще имеют одну организованную модель строения, тогда как меланомы чаще имеют дезорганизованное мультикомпонентное строение, зоны синего, серого и/или белого цвета.

Специфическими дерматоскопическими признаками обладают и подногтевые невусы. К ним относятся признак типичных параллельных тонких коричневых линий, одинаковых по цвету и толщине, иногда, при сильно пигментированных структурах возможно формирование симптома псевдо-Гетчинсона в результате просвечивания подногтевого пигмента через кутикулу, что создает ложное впечатление ее пигментации. Подногтевую меланому отличает наличие в области ногтевой пластины параллельных полос, различающихся по цвету и толщине, расположенных на разном расстоянии друг от друга. Крайне подозрительным на подногтевую меланому признаком является пигментация прилегающей кожи (симптом Гетчинсона).

При дерматоскопии гало-невуса (невуса Сэттона) по периферии определяется зона гипопигментации, в центре расположены дерматоскопические структуры, характерные для доброкачественного меланоцитарного образования. По мере регресса модель строения невуса становится гомогенной, пигментация уменьшается, на завершающих этапах регресса невуса может формироваться молочно-красная вуаль и красный ободок по периферии регрессирующего невуса.

При дерматоскопии невуса Мейерсона по периферии определяются признаки, характерные для экземы (оранжевые округлые бесструктурные участки, соответствующие серозным корочками, точечные сосуды, эритема), в центре определяется невус, который на фоне

феномена Мейерсона претерпевает выраженные изменения, бледнеет, приобретая сероватую окраску и гомогенное строение.

При дерматоскопии рецидивирующие невусы имеют следующие дерматоскопические признаки: асимметрию, четкие границы, гомогенную или мультикомпонентную модель строения, атипичную пигментную сеть, атипичные полосы, черные точки, глобулы, синевато-серый или красноватый цвет.

При дерматоскопии в пигментных эпителиоидных меланоцитомах может выявляться гомогенная голубая пигментация. В части случаев обнаруживаются сочетание синего и черного цветов, белые полосы, реже - коричневый цвет и комедоподобные отверстия.

При дерматоскопии комбинированного невуса выявляются признаки, характерные для тех типов невусов, которые сочетаются в новообразовании.

Для амеланотичного невуса Спитц при дерматоскопическом исследовании характерна модель строения с точечными сосудами (в плоском новообразовании), либо с глобулярными и/или извитыми сосудами, белой сетью или белыми полосами (в узловом образовании) [42].

Дерматоскопическая картина пигментированного невуса Спитц (невуса Рида) представлена бесструктурной областью серо-черного цвета с симметричным периферическим расположением псевдоподий или линий («лучистость» или так называемый признак «взрыва звезды»), либо глобулярной моделью строения с ретикулярной депигментацией (негативная сеть) [42]. Реже могут встречаться гомогенная (гиперпигментированная бесструктурная область), ретикулярная, глобулярная и мультикомпонентная модели строения. Модель строения отражает этап развития невуса: в фазу роста определяется лучистая или глобулярная модель строения, в период стабилизации могут формироваться участки гомогенного или сетчатого строения, при регрессе очага отмечается формирование характерных дерматоскопических признаков регресса, нередко асимметрично расположенных (серые точки и серые бесструктурные участки).

При дерматоскопии голубого невуса обычно определяется бесструктурная голубая зона по всей площади, по периферии постепенно переходящая в здоровую кожу.

При дерматоскопии монгольского пятна, невуса Ота и Ито характерна бесструктурной областью серо-голубого цвета разной степени интенсивности окраски, иногда с наличием небольших по размеру белых бесструктурных областей или белых линий.

Для врожденных меланоцитарных невусов чаще характерна дерматоскопическая картина смешанных невусов с комбинацией разнообразных дерматоскопических структур и симметричным их распределением. Дополнительным признаком врожденных невусов акральной локализации (толстая кожа ладоней и подошв) является наличие глобул на фоне пигментированных бороздок или признака «решетки».

Пролиферативные узелки во врожденном меланоцитарном невусе при дерматоскопии имеют либо модель строения, характерную для окружающих участков невуса, либо

обнаруживают признаки, типичные для внутридермальных невусов. Множественные пролиферативные узелки часто имеют схожую модель строения. Характерно отсутствие дерматоскопических признаков меланомы кожи и эрозий.

При проведении дерматоскопического исследования новообразований кожи необходимо обследовать все новообразования кожи, имеющиеся у пациента, оценивая при этом наличие признаков, указывающих на повышенный риск развития меланомы [43].

К признакам, указывающим на повышенный риск развития меланомы кожи, выявляемым при дерматоскопии, относятся:

- *вариабельность дерматоскопических моделей невусов у одного человека (например, черные невусы с глобулярной структурой + розовые невусы с гомогенной структурой + коричневые невусы с сетчато-глобулярной структурой);*
- *несоответствие дерматоскопического паттерна одного образования строению большинства остальных образований (симптом «красной шапочки»);*
- *несоответствие структуры невуса ожидаемой модели строения (в соответствии с возрастной группой и фототипом);*
- *многоструктурная дерматоскопическая модель большинства невусов, которая в 3 раза чаще встречается у пациентов с меланомой.*

При многоструктурной (комплексной) дерматоскопической модели строения используются дерматоскопические алгоритмы диагностики меланомы (см. раздел «Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)»), которые обеспечивают относительную объективизацию оценки. Основными дерматоскопическими паттернами, которые могут потенцировать проведение биопсии кожи являются асимметрично расположенные периферические глобулы и/или псевдоподии после пубертатного периода, атипичная пигментная сеть, полиморфные сосуды, бесструктурная область серо-голубого цвета, или признак «белоголубой вуали», или другого цвета, но расположенные периферически, атипичные точки и глобулы, расположенные асимметрично, негативная пигментная сеть, зоны регресса.

- **Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием каждому ребенку с гигантским врожденным меланоцитарным невусом, чтобы подтвердить или исключить нейро-кожный меланоз, особенно его наиболее тяжелую и смертельную форму с лептоменингеальным контрастным усилением (так называемое контрастирование субарахноидальных пространств, соответствующих накоплению контрастного средства крупными лимфоидными фолликулами) [26, 27].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение эксцизионной биопсии кожи с целью патоморфологической верификации диагноза у пациентов с меланоформными невусами с подозрением на злокачественные образования (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи) и определения дальнейшей диагностической и терапевтической тактики [42-58].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий. По результатам анализа жалоб, анамнеза, физикального обследования пациента с использованием дерматоскопических алгоритмов и выявлении дерматоскопических критериев сомнительного («серой зоны») или подозрительного в отношении меланомы новообразования кожи определяется необходимость биопсии.

При выявлении клинически атипичных меланоцитарных новообразований, не имеющих клинических признаков меланомы по правилу ABCDE, но обнаруживающих подозрительные клинические или дерматоскопические признаки, необходимо направить пациента на эксцизионную биопсию кожи с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кожи с применением иммуногистохимических методов (по показаниям) для патоморфологической верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. К подозрительным клиническим и дерматоскопическим признакам относят:

- появление и рост единичного меланоцитарного новообразования, отличного от остальных имеющихся по клиническим и/или дерматоскопическим признакам у пациентов в возрасте старше 50 лет.
- появление меланоцитарного новообразования с клиническими и дерматоскопическими признаками невуса Спитц или невуса Рида у пациентов в возрасте старше 12 лет;
- признаки, перечисленные в дерматоскопических алгоритмах диагностики меланомы (модельный анализ, алгоритм «хаос и признаки», алгоритм Аргенциано, алгоритм Мензеса, BRAAFF алгоритм) (см. раздел «Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния);
- регистрации изменений в меланоцитарном новообразовании у пациента с высоким риском развития меланомы кожи, если при сравнении дерматоскопических изображений в динамике отмечается появление признаков, характерных для меланомы кожи;
- выявление неясных новообразований кожи, которые возвышаются или пальпируются, имеют плотноватую консистенцию при пальпации, увеличиваются в размерах;
- формировании выраженных изменений дерматоскопических признаков при наблюдении в динамике;

- *выявление пигментных новообразований кожи с асимметрично расположенными периферическими глобулами и/или псевдоподиями после пубертатного периода, атипичной пигментной сетью, полиморфными сосудами, бесструктурной областью серо-голубого цвета, или признак «бело-голубой вуали», или другого цвета, но расположенные периферически, атипичными точками и глобулами, расположенными асимметрично, негативной пигментной сетью, зонами регресса, определяемыми при дерматоскопии;*
- *наличие меланоцитарных новообразований кожи с кольцом глобул по периферии, если при наблюдении в динамике помимо увеличения площади отмечаются асимметричные изменения структур;*
- *обнаружение беспигментных или частично пигментированных образований с молочно-красными глобулами, либо участками полиморфных сосудов;*
- *наличие солитарного пигментного, беспигментного или атипичного очага себорейного кератоза;*
- *выявление атипичных голубых невусов, характеризующимися дополнительными дерматоскопическими структурами белого цвета, помимо бесструктурной области серого или серо-голубого цвета;*
- *наличие атипичного акрального новообразования, дерматоскопически характеризующегося хотя бы одним из атипичных дерматоскопических признаков (признак пигментированных бороздок, неспецифический признак) или оцененному по алгоритму BRAAFF;*
- *наличие дерматофибром с атипичными дерматоскопическими признаками;*
- *наличие новообразований, при клиническом и дерматоскопическом обследовании которых диагноз остается неясным;*
- *возникновение беспигментного или идентичного исходному образованию в месте деструкции новообразования (лазерной, радиоволновой, криодеструкции, электродиссекции).*

При проведении эксцизионной биопсии кожи для подтверждения диагноза сомнительного или подозрительного в отношении меланомы новообразования кожи соблюдается отступ 0,5 см (приемлемый отступ 0,1-0,3 см). В случае больших и гигантских размеров меланоцитарных новообразований, особенно в эстетически значимых областях ее выполнение может быть сопряжено со значительными трудностями и неоправданной хирургической травмой для пациента. В этих клинических ситуациях обоснованно выполнить полнослойную инцизионную биопсию кожи (или панч-биопсию) одного из репрезентативных участков на поверхности сомнительного новообразования кожи, что не оказывает негативного влияния на прогноз.

При проведении эксцизионной биопсии кожи участка подозрительного на меланому необходимо ориентироваться на продольный разрез кожи у пациентов параллельно

лимфатическим сосудам в направлении к регионарным лимфатическим коллекторам с использованием местной инфильтрационной анестезии.

- Рекомендуется пациентам проведение эксцизионной биопсии ногтевого аппарата единым блоком при ширине пигментной полосы более 6 мм или тотальном поражении ногтевой пластины при продольной меланонихии, подозрительной в отношении подногтевой меланомы [54, 59].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: В остальных клинических случаях при продольной меланонихии до 6 мм шириной в зависимости от участка поражения ногтевого матрикса целесообразно использовать соответствующие методики проведения инцизионной биопсии:

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДОЛЬНОЙ МЕЛАНОНИХИИ (ПМ) [143, 144]	ТИП БИОПСИИ КОЖИ	МЕСТО БИОПСИИ
ПМ менее 2,5-3,0 мм, дистальная часть матрикса	Панч-биопсия/shave-биопсия (в данном случае срезание матрикса)	Глубоко до надкостницы
ПМ менее 2 мм, проксимальная часть матрикса	Панч-биопсия/shave-биопсия	Глубоко до надкостницы
ПМ 3-6 мм шириной, дистальная 2/3 матрикса	Поперечный эллиптический разрез/shave-биопсия	Проксимальный матрикс остается интактным, тонкая ногтевая пластина после операции регенерирует самостоятельно
ПМ 3-6 мм, проксимальная 1/3 матрикса	Иссечение с закрытием дефекта лоскутом	Оставляет послеоперационную дистрофию в виде продольного расслоения ногтевой пластины

Полосы шириной более 6 см, или Тангенциальное иссечение/shave-биопсия

Поражение проксимальной части матрикса любой ширины, или

Образование подозрительное меланому на

Пигментация на Латеральное продольное Позволяет оценить все
латеральной 1/3 ногтевой иссечение компоненты ногтевого
пластины аппарата

Высокая вероятность инвазивной меланомы Полнослойное иссечение

Полнослойная пигментация ногтевой пластины Эксцизионная биопсия или иссечение ногтевого аппарата единым блоком

- Рекомендуется отразить диагноз в соответствии с классификацией MPATH-DX у всех пациентов при проведении инцизионной/эксцизионной биопсии кожи и последующем прижизненном патолого-анатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала кожи с последующим применением иммуногистохимических методов, в случае затруднения диагностики, в заключении (см. раздел «Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) [55,60-63].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Согласно классификации меланоцитарной патологии и ее градации для MPATH-DX выделяют пять категорий: I - невус/легкая атипия, II - умеренная атипия, III - тяжелая атипия/меланома *in situ*, IV - инвазивная меланома T1a, V - \geq инвазивная меланома T1b. Наиболее частой причиной разногласий врачей-патологоанатомов были различия в диагностических порогах, связанных с субъективной оценкой. Чтобы прийти к консенсусу, потребовался ряд подходов, и предложенная классификация может помочь в объективизации патолого-анатомических ответов.

При гистологическом исследовании простого лентиго и лентигинозного меланоцитарного невуса определяется некоторое увеличение количества эпидермальных меланоцитов.

В пограничном невусе гистологически определяются скопления невусных клеток в нижней части эпидермиса, в области дермо-эпидермального соединения. Митозы, как правило, отсутствуют.

Во внутридермальном невусе при гистологическом исследовании невусные клетки образуют скопления в дерме. В невусе Унны чаще, чем в невусе Мишера выявляются: гнезда в пограничной зоне над внутридермальным компонентом, радиальный рост внутридермальных гнезд; щели по типу сосудистых, выстланные невусными клетками, созревание глубоких отделов. В невусе Мишера чаще, чем в невусе Унны выявляются: сальножелезистые фолликулы, фолликулит под невусом, крупные изолированные меланоциты вдоль базального слоя эпидермиса, многоядерные невоциты и адипоциты. В сложном невусе при гистологическом исследовании невусные клетки располагаются в области дермо-эпидермального соединения и в верхней части дермы.

Гистологические диагностические критерии диспластического невуса определяются в соответствии с гистологической классификацией (ВОЗ, 2018) и включают архитектурную и цитологическую атипичность. Термин «архитектурная атипичность» обозначает отклонение от стереотипного строения пограничных и лентиגיновых невусов (в которых однородные гнезда меланоцитов равномерно распределены на протяжении всего образования на верхушках эпидермальных гребней), а также увеличение размера образования по сравнению с простыми приобретенными невусами. К признакам архитектурной атипичности относятся наличие пограничных «плеч» (латеральное распространение меланоцитов), прилегающих к дермальному компоненту (либо образование может быть полностью пограничным), слияние соседних эпидермальных гребней, незначительное надбазальное распространение меланоцитов, ограничивающееся нижним уровнем эпидермиса (обычно менее выражено, чем при меланоме), концентрическая и пластинчатая фиброплазия вокруг удлинённых эпидермальных гребней, и очаговый лимфоцитарный инфильтрат. Цитологическая атипичность характеризуется увеличением размеров ядер (с разной степенью неоднородности), комкованием хроматина и гиперхромией, и различной степени выраженности ядрышками. В диспластическом невусе определяются меланоциты с такими же цитологическими характеристиками, как и в юнкциональном невусе. Митозы встречаются крайне редко.

В ряде случаев специалист может описать гистологическую картину меланоцитарного новообразования как:

1) Поверхностная атипичная пролиферация меланоцитов неопределенной значимости (SAMPUS[i]). Атипичная пролиферация меланоцитов в эпидермисе и поверхностной части дермы с недостаточными признаками для установления окончательного диагноза, но не позволяющими исключить меланому в горизонтальной фазе роста, характеризующаяся отсутствием признаков вертикальной фазы роста опухоли.

2) Внутриэпидермальная атипичная пролиферация меланоцитов неопределенной значимости (IAMPUS). Термин IAMPUS используется для описания образований, которые требуют дифференциации с меланомой in situ. Термины SAMPUS и IAMPUS применяются для описания диагностически сложных образований, требующих дифференциации с

меланомой без потенциального метастазирования, но с возможным потенциалом локального персистирования, рецидивирования и прогрессирования при неполном иссечении. Эти образования имеют очень хороший прогноз после иссечения. В этом контексте «неопределенная значимость» обозначает риск локального возобновления роста и дальнейшего прогрессирования.

3) Меланоцитарная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом (MELTUMP). Атипичный меланоцитарный пролиферат в дерме, который является опухолевым, но не имеет специфических признаков, необходимых для дифференциации доброкачественных и злокачественных пролифератов. Этот термин используется для описания опухолевых пролифератов, требующих дифференциации с меланомой в фазе вертикального роста. Под злокачественным потенциалом подразумевается риск метастазирования и летального исхода от заболевания даже после полного иссечения.

В пятнистом невусе при гистологическом исследовании в проекции гиперпигментированного пятна определяются удлиненные эпидермальные гребни с незначительным увеличением числа меланоцитов. Пятна в пределах пятнистого невуса могут гистологически иметь строение лентигозного пограничного невуса, сложных и внутридермальных невусов, сложных или внутридермальных невусов с признаками врожденных, невусов Шниц, голубых невусов и диспластических невусов (невусов с цитологической атипией).

Невусы в особых анатомических зонах при гистологическом исследовании имеют архитектурные признаки, отличающиеся от признаков простых приобретенных невусов и схожие с признаками диспластических невусов и меланом, включая асимметрию, неравномерное распределение гнезд меланоцитов, цитологическую атипию, педжетоидное распространение, дермальную фиброплазию и лимфоцитарный инфильтрат.

В гало-невусе при гистологическом исследовании невусные клетки определяются в дерме и эпидермисе, и их частично или полностью перекрывает лимфоцитарный инфильтрат.

Невус Мейерсона при гистологическом исследовании характеризуется признаками невуса в сочетании со спонгиозным дерматитом: выявляется паракератоз и серозный экссудат поверх акантоза и спонгиоза в эпидермисе. Определяется поверхностный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат, преимущественно CD4+. Могут выявляться эозинофилы. Инфильтрат может перекрывать невус, который может быть приобретенным или врожденным.

Рецидивные невусы гистологически могут быть сложными, пограничными или внутридермальными. Может выявляться педжетоидное распространение атипичных меланоцитов, напоминающее меланому, могут выявляться единичные атипичные клетки в поверхностной части рубца. Цитологическая атипия обычно выражена слабо, но иногда может достигать средней и тяжелой степени. Иногда могут наблюдаться митозы. Наличие атипии, по-видимому, не зависит от типа невуса, удаленного первоначально. Гистологическим ориентиром для дифференциации от меланомы служит локализация

меланоцитов в пределах рубца. В сложных случаях обязателен пересмотр первого биоптата.

Глубоко пенетрирующие невусы гистологически имеют вид четко ограниченной симметричной внутридермальной меланоцитарной опухоли из увеличенных пигментных веретеновидных и эпителиоидных клеток, часто формирующих V-образную конфигурацию.

Пигментная эпителиоидная меланоцитома при патоморфологическим исследовании представляет собой меланоцитарное новообразование, состоящее из нагруженных пигментом эпителиоидных и дендритных клеток, способное метастазировать в региональные лимфатические узлы.

Комбинированный невус гистологически характеризуется признаками, характерными для тех типов невусов, которые сочетаются в новообразовании.

Невусы Спитц гистологически состоят из крупных эпителиоидных и/или веретенообразных клеток и имеют характерную архитектурную организацию.

Невусы Рида при гистологическом исследовании определяются вертикально ориентированные извитые или концентрические пучки однородных слабо пигментированных веретеновидных клеток, составляющих пограничный компонент. Часто встречаются педжетоидное распространение меланоцитов, которое, однако, ограничено нижней половиной эпидермиса.

Голубой невус патоморфологически представляет собой дермальную меланоцитарную опухоль, состоящую из дендритных, веретеновидных и/или овоидных клеток, нагруженных меланином, с явлениями склероза в строме.

Монгольское пятно, невус Ота и невус Ито при гистологическом исследовании обнаруживают единичные пигментные дендритные меланоциты в дерме.

- **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетического исследования для уточнения диагноза и определения дальнейшей диагностической и терапевтической тактики при диагнозе атипичный невус Шпиц/Рида, диспластический невус с атипией high-grade, глубоко пенетрирующие невусы, пигментная эпителиоидная меланоцитома, MELTUMP, THINUMP, SAMPUS, STUMP, THIM в заключении прижизненного патологоанатомического исследования [63, 138].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Специалистами было предложено деление неясных клинических случаев на две диагностические категории:*

- *SAMPUS (Superficial Atypical Melanocytic Proliferation of Unknown Significance) – поверхностная атипичная меланоцитарная пролиферация с неизвестным значением;*

- *MELTUMP (MELanocytic tumours of Uncertain Malignant Potential)* – меланоцитарная опухоль с неизвестным злокачественным потенциалом.

Согласно концепции прогрессирования меланомы через фазы радиального и вертикального роста, было целесообразно выделять дополнительные категории, такие как:

- *STUMP (Spitz Tumour with Uncertain Malignant Potential)* – атипичная Шпиц-опухоль с неизвестным злокачественным потенциалом;
- *THIM (THIn Melanoma)* – тонкая меланома;
- *THIMUMP (THIn Melanoma of Uncertain Metastatic Potential)* – тонкая меланома с неизвестным злокачественным потенциалом.

Категория *SAMPUS* включает новообразования толщиной по Бреслоу ≤ 1 мм на границе между *in situ*/THIM и неопухолевой эпидермальной, пограничной и/или дермальной (сосочковый слой) меланоцитарной пролиферацией (такие как атипичное актиническое лентиго, пограничный или поверхностный смешанный диспластический невус, пигментный веретенчатый невус Риды), с отсутствием митозов и опухолевого дермального роста. Прогноз таких новообразований благоприятный, но с учетом недостаточных данных широкое иссечение новообразования кожи предпочтительно.

К категории *MELTUMP* относятся новообразования толщиной по Бреслоу более 1 мм с наличием дермальной меланоцитарной пролиферации, проявляющие нечеткие черты злокачественного новообразования, потенциально способные к метастатическим явлениям. К этой группе относятся такие новообразования, как атипичный невус Шпиц (*STUMP*), пигментный веретенчатый невус с дермальной атипией, с минимальной разницей с меланомой, пигментная эпителиоидная меланцитома, атипичный голубой невус, диспластический невус с дермальной атипией, некоторые глубокоинфильтрирующие невусы. В данных клинических ситуациях целесообразно прибегать ко второму экспертному мнению врача-патологоанатома, специализирующемуся по меланоцитарной патологии. При выборе терапевтической тактики предпочтительно провести широкое иссечение и биопсию сигнального лимфатического узла (БСЛУ) с последующим молекулярно-генетическим исследованием.

1. Неметастазирующая THIM с радиальной фазой роста, толщиной по Бреслоу ≤ 1 мм, с инвазией в сосочковый слой дермы, с отсутствием пролиферации или образования опухолевых узлов, митозов и зон регресса. В подобных клинических случаях предпочтительно широкое иссечение без проведения БСЛУ.

2. Метастазирующая THIM вертикальной фазой роста с толщиной по Бреслоу ≤ 1 мм, ассоциированная со статистическим шансом отдаленных метастазов, наличием крупных опухолевых гнезд из 25-50 клеток в сосочковом слое дермы, которые крупнее чем в эпидермисе, наличием митозов, подсчет которых должен проводиться с использованием метода «горячих точек» (“hot spot”). В данном случае показано широкое иссечение и БСЛУ.

3. TH1M с неизвестным метастазирующим потенциалом с толщиной по Бреслоу ≤ 1 мм, с обширными зонами регресса (более 75%). Предпочтительно проведение широкого иссечения и БСЛУ.

- Рекомендуется обсуждение вопроса о проведении молекулярно-генетического исследования мутаций в генах и/или транслокаций в биопсийном материале для уточнения диагноза и определения дальнейшей диагностической и терапевтической тактики при таких гистологических диагнозах в заключении прижизненного патолого-анатомического исследования, как: невус Шпиц/Рида, атипичский невус Шпиц/Рида, шпидоидная меланома, диспластический невус с умеренной атипией, диспластический невус с атипией high-grade, глубоко пенетрирующий невус, невус с инактивацией VAP1 (БАПома), пигментная эпителиоидная меланоцитома, пролиферирующий узелок в гигантском врожденном невуса, MELTUMP, TH1M, TH1NUMP, STUMP и SAMPUS[63, 138].
- Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Молекулярно-генетическое тестирование в ряде случаев позволяет уточнить злокачественный потенциал меланоцитарной опухоли, относимой на основании чисто гистологических критериев к «серой зоне».

К молекулярным маркерам, позволяющим квалифицировать меланоцитарную опухоль как злокачественную, относятся прежде всего мутации в «горячих точках» промоторной области гена TERT, делеция обеих копий гена CDKN2A, амплификация гена RREB1 и экспрессия гена PRAME. Эти маркеры могут быть оценены с использованием методов на основе технологий ПЦР, секвенирования, MLPA и FISH. В отдельных случаях могут быть использованы дополнительные тесты, в том числе иммуногистохимические.

Данные молекулярные маркеры обладают высокой специфичностью и как следствие высокой прогностической ценностью положительного результата. Отрицательный результат тестирования на эти маркеры, как правило, не позволяет однозначно отнести опухоль к доброкачественным. Исключение составляют шпидоидные опухоли, при которых данные маркеры – при условии их использования в сочетании с рядом дополнительных молекулярных тестов – позволяют достаточно уверенно оценить конкретное новообразование как доброкачественное (невус Спитц), промежуточное (атипичский невус Спитц) или злокачественное (шпидоидная меланома).

Отдельно следует отметить две группы меланоцитарных опухолей, отличающиеся специфическим набором молекулярных нарушений. Это, во-первых, голубые невусы и меланомы из голубых невусов (а также более редкие опухоли из дермальных меланоцитов, в частности, невус Ота и невус Ито), и во-вторых, пролиферирующие узелки и меланомы в гигантских врожденных невусах. В обоих случаях для уточнения злокачественного потенциала конкретного новообразования возможно проведение молекулярного тестирования. Оно требует применения специального набора маркеров, актуальных только для данных видов меланоцитарных опухолей, но позволяет с высокой достоверностью выявлять как доброкачественные новообразования, так и меланомы.

Решение о применении молекулярно-генетического тестирования для уточнения злокачественного потенциала конкретного меланоцитарного новообразования должно приниматься на индивидуальной основе и коллегиально, путем междисциплинарного обсуждения – с участием врача-дерматовенеролога и/или врача-онколога/детского онколога, врача-патологоанатома, врача-генетика, специализирующегося на исследовании меланоцитарной патологии.

NB! Не все молекулярные маркеры могут быть использованы для дифференциальной диагностики. Тестирование на так называемые драйверные молекулярные нарушения, включая мутации в генах BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, KIT, GNAQ, GNAI1, молекулярно-генетическое исследование транслокаций генов ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, RAF1, BRAF и т.д., позволяет выявить мишени для таргетной терапии, что крайне важно при планировании лекарственного лечения меланомы кожи. Однако эти молекулярные нарушения встречаются в меланомах и в невусах примерно с одинаковой частотой. Вследствие этого тестирование на данные маркеры не позволяют отличить доброкачественные меланоцитарные образования от злокачественных и, соответственно, не может использоваться для дифференциальной диагностики меланом и невусов (64-88).

- **Рекомендуется при выявлении клинических (асимметрия, неправильные очертания, полихромия, диаметр более 5 мм, изменения) или дерматоскопических (в соответствии с дерматоскопическими алгоритмами диагностики меланомы (Приложение 3) признаков, подозрительных на меланому, или при патоморфологическом подтверждении диагноза направить пациента на прием (осмотр, консультацию) врача-онколога первичный; а детям с гигантским врожденным меланоцитарным невусом рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача невролога первичный для определения неврологического статуса [24,28,35,38,42,89,13,139,140].**

- **Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии: к подозрительным клиническим и дерматоскопическим признакам относят появление и рост меланоцитарного новообразования у пациентов в возрасте старше 50 лет; появление меланоцитарного новообразования с клиническими и дерматоскопическими признаками невуса Спитц или невуса Рида у пациентов в возрасте старше 12 лет; признаки, перечисленные в дерматоскопических алгоритмах диагностики меланомы (модельный анализ, алгоритм «хаос и признаки», алгоритм Аргенциано, алгоритм Мензеса, BRAAFF алгоритм) (см. раздел «Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)»).

- **Рекомендуется при необходимости верификации предполагаемого диагноза диспластического невуса проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала кожи из очага поражения [55,60-63,90].**

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется наблюдать пациентов с гистологически верифицированным диспластическим невусом в случае удаления не в пределах здоровых тканей; повторную эксцизию при этом проводить не требуется, так как риск рецидива низок [91,92].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: профилактическое удаление диспластических невусов считается нецелесообразным и слишком травматичным, так как 70% меланом у пациентов с диспластическими невусами развивается de novo (на исходно «чистой» коже) [46]. Поэтому более правильным подходом в настоящее время считается наблюдение и селективное удаление наиболее подозрительных на меланому образований.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

- *Проведение лечения доброкачественных меланоцитарных невусов при типичной клинической и дерматоскопической картине лечения не требуется. Однако при физическом или эстетическом дискомфорте возможно удаление доброкачественных образований кожи или деструкция доброкачественных меланоцитарных невусов с патоморфологической верификацией диагноза. Применение таргетной терапии рассматривается в качестве опции «последнего шанса» при неудаляемых или рецидивирующих невусах большого размера, вызывающих значимые симптомы. В литературе описано как минимум два случая применения таргетной терапии больших и гигантских невусов, не подлежащих хирургическому лечению, после выявления молекулярной мишени для терапии; в обоих случаях был достигнут весьма существенный противоопухолевый эффект.[93-97].*
- Рекомендуется взрослым пациентам проводить лечение невуса Мейерсона (невуса с явлениями спонгиозного дерматита) консервативно с применением наружных препаратов, а при неэффективности наружной терапии – направлять на хирургическое иссечение невуса [93].
- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**
- Рекомендуется детям выполнять тотальное хирургическое удаление врожденных гигантских меланоцитарных невусов (ВГМН) кожи как профилактику развития меланомы в ВГМН [94-99].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: в отличие от малых и средних ВМН, меланомы, возникающие в крупных и гигантских ВМН, чаще развиваются глубоко в дерме или подкожной клетчатке, что затрудняет их раннее выявление. На основании нескольких крупных проспективных и ретроспективных когортных исследований риск появления меланомы, связанной с крупным или гигантским ВМН составляет 5% или более. В этой связи для крупных и гигантских ВМН желательнее раннее и «полное» хирургическое удаление как профилактика развития меланомы, что, однако, часто представляется либо невозможной, либо крайне трудной задачей, сопряженной с большими рисками для жизни и здоровья ребенка. В практике детской онкологии применяется поэтапное иссечение ВГМН с использованием эспандеров для образования избытка кожи и последующей пластики дефектов. Альтернативой может стать тщательное динамическое наблюдение. Принятие решения о тактике ведения ребенка с ВГМН должно происходить на мультидисциплинарном консилиуме на уровне федерального центра.

Применение обезболивания и диетотерапии при доброкачественных меланоцитарных невуса не рекомендуется.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Проведение медицинской реабилитации пациентам с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями кожи не требуется.

- Рекомендуется проведение прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта первичный детям при локализации крупных доброкачественных меланоцитарных невусов в эстетически значимых локализациях, стигматизации и невозможности медицинской коррекции очага [100-102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется включить в план реабилитационных мероприятий на всем протяжении специального лечения оказание социальной помощи ребенку при локализации крупных доброкачественных меланоцитарных невусов в эстетически значимых локализациях, стигматизации и невозможности медицинской коррекции очага, а также социально-психологическую помощь семье [100-102]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Не проводится пациентам с множественными меланоцитарными новообразованиями профилактическое удаление клинически типичных очагов.

- **Рекомендуется** пациентов с факторами риска развития меланомы кожи обучить правилам самостоятельного визуального осмотра кожи, обследования лимфатических узлов, разъяснить признаки злокачественных новообразований кожи и правила применения средств фотозащиты и избегать активной инсоляции и получения солнечных ожогов [28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *не рекомендуется пациентам с факторами риска развития меланомы пользоваться солярием. Необходимо использовать закрытую одежду, солнцезащитные средства. Пациентам с факторами риска развития меланомы кожи проводить ежемесячный самостоятельный полный осмотр всего кожного покрова.*

- **Рекомендуется** при выявлении факторов риска развития меланомы кожи включить пациента в группу диспансерного наблюдения врачом-дерматовенерологом для проведения периодических осмотров всего кожного покрова с дерматоскопией и фотофиксацией новообразований кожи, либо направить пациента в учреждение, обеспечивающее диспансерное наблюдение пациентов с факторами риска развития меланомы кожи с полным осмотром кожи по увеличению (дерматоскопией) и фотофиксацией новообразований кожи [103, 139, 141].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам с меланоформными невусами с факторами высокого риска развития меланомы кожи при наличии технической возможности применять фотокартирование всего кожного покрова с фиксацией дерматоскопических изображений новообразований кожи с целью раннего выявления новообразований кожи, подозрительных на меланому [103,104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –2).

Комментарии: *Динамическая цифровая дерматоскопия - это периодическая фиксация и оценка дерматоскопических изображений кожного покрова и новообразований кожи, для выявления новых дерматоскопических признаков меланомы. Рекомендуется пациентам с факторами очень высокого риска, которым проводится фотокартирование всего кожного покрова с фиксацией дерматоскопических изображений новообразований кожи, проводить первый контрольный визит к врачу через 1,5-4,5 месяца для исключения быстро растущих новообразований кожи. При стабильности клинической и дерматоскопической картины дальнейшие контрольные обследования рекомендуется проводить с интервалом 6-12 месяцев [104]. Рекомендуется пациентам с единичными атипичными меланоцитарными невусами проводить краткосрочную цифровую дерматоскопию с интервалом 1,5-4,5 месяца. Долгосрочную цифровую дерматоскопию с интервалами 6-12 месяцев рекомендуется использовать*

пациентам из группы высокого риска с/без множественными атипичными невусами [105-114].

- **Рекомендуется** при наблюдении пациентов с меланоформными невусами с факторами высокого риска развития меланомы кожи пациентов проводить фотофиксацию новообразований кожи при наличии технической возможности, уделив особое внимание обследованию следующих очагов [43,45,139]: образований с клиническими признаками меланомы кожи по правилу ABCDE;
- **меняющихся** или **новых образований** у пациентов в возрасте старше 50 лет;
- **образований, беспокоящих** пациента;
- **очагов, соответствующих** клиническому симптому «гадкого утенка» (отличающихся от остальных очагов в данной анатомической области у пациента);
- **очагов, клинически похожих** на окружающие образования, но дерматоскопически отличающихся от них (имеющих положительный симптом «Красной шапочки»)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *пациентам с факторами очень высокого риска необходимо находиться под диспансерным наблюдением в течение всей жизни в связи с сохраняющимся риском развития меланомы кожи.*

6. Организация оказания медицинской помощи

Первичная специализированная медико-санитарная помощь пациентам с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями осуществляется врачами-дерматовенерологами, врачами-хирургами, врачами-онкологами/детскими онкологами в амбулаторных условиях.

Специализированная медицинская помощь пациентам оказывается врачами-дерматовенерологами, врачами-хирургами, врачами-онкологами/детскими онкологами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

При тяжелом течении доброкачественных меланоцитарных новообразований, неэффективности проводимой терапии в амбулаторных условиях, после уточнения диагноза, показано лечение в круглосуточном / дневном стационаре.

Показания к госпитализации (дневной / круглосуточный стационар):

- **Наличие доброкачественного меланоцитарного новообразования, требующего хирургического лечения в условиях стационара.**

Показание для выписки пациента

- Достижение ремиссии

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Факторы риска развития меланомы кожи у пациентов с меланоформными невусами

1) Меланома в анамнезе у пациента

Риск развития второй первичной меланомы у пациентов с меланомой в анамнезе выше, чем в общей популяции. Вторая опухоль выявляется у 1-11% пациентов, у половины из них в течение первого года [115, 116]. При наличии меланомы у родственников пациента этот показатель увеличивается до 19% [117]. У трети из этих пациентов вторая меланома выявляется одновременно с первой, остальные – в процессе наблюдения (117).

2) Немеланомный рак кожи в анамнезе у пациента (базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак кожи, грибвидный микоз)

Поскольку развитие злокачественных эпителиальных опухолей кожи (базалиомы, плоскоклеточной карциномы), как и меланомы, коррелирует с кумулятивной экспозицией ультрафиолета, полученной в течение жизни, риск развития меланомы у пациентов с указанными злокачественными эпителиальными опухолями кожи в анамнезе повышен в 17 раз. При этом 80% образований возникает на закрытых участках кожи [118]. У пациентов с грибвидным микозом риск развития меланомы кожи повышается в 15 раз, возможно, вследствие применения иммуносупрессивной терапии [119].

3) Меланома у родственников (включая синдром семейных атипичных невусов и меланомы) и некоторые другие злокачественные опухоли и наследственные синдромы у родственников

До 12% пациентов меланомой имеют наследственную форму заболевания [119-121]. Наследственную форму меланомы следует подозревать при множественных случаях меланомы по одной линии родственников в семье, при множественных первичных злокачественных опухолях у одного пациента и при установлении диагноза меланомы в молодом возрасте (до 40 лет). При этом меланома у одного родственника повышает риск её развития у пациента в 1,7 раза, наличие меланомы у двух родственников увеличивает риск в 9 раз.

4) FAMMM-синдром (синдром семейных атипичных невусов и меланомы) регистрируется тогда, когда у двух и более родственников первой линии (т.е., у родителей, братьев/сестер или детей) имеются множественные диспластические невусы и меланома в анамнезе [122]. В популяции этих пациентов накапливаются мутации зародышевой линии в гене CDKN2A, а также в генах CDK4 и ARF, с аутосомно-доминантным наследованием и неполной пенетрантностью. Меланомы у этих пациентов возникают в более молодом возрасте, чем обычно [123].

5) Возраст и пол – мужчины старше 50 лет

Меланомы в этой группе пациентов чаще быстро растут, имеют толщину ≥ 3 мм, и преимущественно относятся к узловому типу [124].

6) Новые, изменяющиеся невусы, или невусы, сопровождающиеся субъективными ощущениями

Особенно подозрительны новые или изменяющиеся меланоцитарные новообразования, обнаруживаемые во взрослом и пожилом возрасте [124].

7) Удаление пигментных новообразований (удаление доброкачественных новообразований кожи) в анамнезе по причине подозрения на меланому (в том числе гистологически верифицированных как диспластические невусы либо меланома)

Следует подчеркнуть, что удаление диспластических невусов не отменяет риск развития меланомы кожи, поскольку 70% меланом развивается *de novo*. Поэтому в настоящее время считается более целесообразной тактика динамического наблюдения пациентов с диспластическими невусами с удалением наиболее подозрительных из них либо значительно меняющихся [124].

8) Интенсивная инсоляция

Известно, что наличие солнечных ожогов в детстве удваивает риск развития меланомы. Кроме того, режим инсоляции в течение жизни влияет на спектр новообразований, развивающихся впоследствии. Интенсивная эпизодическая инсоляция (например, в отпускной период) связана с наибольшим риском развития меланомы, в особенности поверхностно-распространяющейся ее формы. При хронической постоянной инсоляции развиваются актинический кератоз, плоскоклеточный рак и лентиго-меланома [124].

9) Искусственное ультрафиолетовое облучение (сеансы загара в солярии, фототерапия, использование УФ-ламп при маникюре)

Искусственное УФ-облучение вносит существенный вклад в заболеваемость меланомой кожи. Экспозиция УФА в дозе за единицу времени во время обычного сеанса в солярии значительно выше, чем при загаре на солнце. Многократные сеансы загара в солярии – основная причина роста заболеваемости меланомой среди молодых женщин: в Австралии у 76% светлокожих пациентов в возрасте от 18 до 29 лет появление меланомы было связано с использованием соляриев [125].

Повышенный риск развития меланомы кожи может наблюдаться у больных дерматозами, получающих длительную, многокурсовую ПУВА-терапию. Имеются данные о том, что у пациентов с длительно существующим псориазом, получивших более 250 сеансов ПУВА-терапии, частота развития меланомы через 15 лет после лечения увеличивается в 5 раз, а через 25 лет – в 10 раз [126].

10) Профессиональная вредность

Воздействие ультрафиолета в связи с выполнением профессиональных обязанностей тоже следует считать существенным фактором риска. Одним из примеров служат пилоты и члены летного экипажа, поскольку исследования, проведенные на рабочем месте пилотов, показали, что в течение 56,6 минут, проведенных на рабочем месте, пилот получает дозу ультрафиолета, равную дозе, получаемой в течение 20 минут при посещении солярия [127].

11) Злокачественная опухоль, перенесенная в детстве (главным образом, пролеченная с использованием лучевой терапии)

Известно, что лучевая терапия повышает риск развития базалиом, при этом риск развития меланомы также повышается, хотя и в меньшей степени. Поэтому пациенты из этой группы подлежат ежегодному осмотру дерматолога [124].

12) Носители мутации в гене CDKN2A и родственники первой степени родства

Генетическая предрасположенность к развитию меланомы, подтвержденная соответствующими исследованиями, сопряжена с высоким риском развития меланомы кожи и служит показанием к регулярному наблюдению в учреждении, специализирующемся на диагностике меланомы кожи (Раздел 1.5).

13) Пигментный фенотип

Первый и второй фототип кожи по Т.Б. Фицпатрику относится к факторам риска развития меланомы. Очень большое количество веснушек удваивает риск по сравнению с отсутствием или небольшим их количеством, в особенности при расположении веснушек на верхней части спины [128].

Важно отметить, что у пациентов с I или II фототипом кожи чаще развиваются беспигментные меланомы, поэтому настороженность врача в отношении беспигментных новообразований у этих пациентов должна быть повышена. Кроме того, эти пациенты подлежат наблюдению независимо от других факторов риска [124].

14) Признаки фотоповреждения кожи

К признакам фотоповреждения кожи относятся неравномерная пигментация кожи, солнечное лентиго и лентиго на губах, солнечный эластоз, пойкилодермия, ромбовидная кожа на задней поверхности шеи, актинический кератоз. Наличие этих изменений указывает на большую дозу ультрафиолетового облучения, полученного в течение жизни, и косвенно свидетельствует о формировании соответствующих мутаций, способных приводить к малигнизации клеток кожи. Поэтому наличие перечисленных признаков фотоповреждения кожи свидетельствует о повышении риска развития меланомы кожи (в особенности меланомы по типу злокачественного лентиго) и кератиноцитарных злокачественных опухолей [125].

16) Множественные простые невусы или более 20 невусов на коже рук диаметром 2 и более мм

Критерии множественных невусов в разных странах отличаются. Так, в Австралии и Новой Зеландии множественными считают более 100 невусов (Рабочая группа по пересмотру руководства Австралийского сообщества по борьбе с раком (2008)). В отдельных странах (Канада, Великобритания) более 50 невусов относят к факторам высокого риска, а более 100 – к факторам очень высокого риска. В Шотландии уже более 10 невусов диаметром >2 мм считают фактором высокого риска.

В большинстве европейских стран множественными считают более 50 невусов. Конечно, в рамках амбулаторного приема пациентов подсчет общего числа невусов может представлять определенные трудности. Поэтому весьма полезными стали результаты многоцентрового поперечного исследования 2175 пациентов, в котором оценивали

корреляцию числа невусов на коже рук с общим числом невусов. Авторы подтвердили, что обнаружение у пациента 20 и более невусов диаметром >2 мм на коже рук позволяет отнести его к группе риска, поскольку это число коррелирует с множественными невусами (более 50) на коже тела [130]. Необходимо подчеркнуть, что этот прием применяется только у пациентов в возрасте до 50 лет, поскольку в старшем возрасте меланоцитарные новообразования регрессируют.

17) Атипичные невусы

Клинические критерии диагностики атипичных невусов включают ряд параметров. Хотя бы один участок образования должен иметь структуру пятна, а также должны присутствовать как минимум три из следующих признаков [131]: нечеткая граница, диаметр 5 мм и более, изменение цвета (потемнение или посветление, появление новых цветов), неровные очертания, наличие эритемы. В настоящее время убедительно доказано, что чем больше диспластических невусов у пациента, тем выше у него риск развития меланомы: наличие одного диспластического невуса сопряжено с повышением риска в 1,45 раз, при наличии пяти диспластических невусов риск увеличивается в 6 раз. Кроме того, наличие диспластических невусов повышает риск развития множественных первичных меланом [124].

18) Врожденные меланоцитарные невусы

Врожденными считают невусы, имеющиеся при рождении или появившиеся в течение первого года жизни [132]. Различают малые ($<1,5$ см), средние (1,5–20 см) и крупные/гигантские (>20 см) меланоцитарные невусы [4]. В свою очередь крупные и гигантские невусы подразделяются на три группы: G1 (21–30 см), G2 (31–40 см), G3 (>40 см).

Как известно, риск развития меланомы кожи прямо пропорционален размеру ВМН. У пациентов с маленьким или средним врожденным меланоцитарным невусом лишь в 1% случаев в течение жизни разовьется меланома [133]. В то же время врожденные меланоцитарные невусы являются одним из важнейших факторов, ассоциированных с развитием меланомы у детей: по данным Bonifazi E. И соавторов у детей младше 12 лет треть случаев меланомы была связана с гигантским врожденным меланоцитарным невусом [134]. В целом частота развития меланомы у пациентов с врожденным меланоцитарным невусом варьирует от 0,05 до 10,7%. В одном из исследований, при наблюдении за 6571 пациентами с врожденными меланоцитарными невусами в течение 3,4–23,7 лет лишь у 0,7% из них развилась меланома. Риск развития меланомы сильно зависел от размера невуса, был самым высоким при гигантских ВМН, достигая максимума в детском возрасте [135].

Следует отметить, что риск наиболее высок у пациентов с гигантскими врожденными меланоцитарными невусами в области позвоночника и черепа или множественными сателлитными очагами, поскольку такие образования могут сопровождаться нейрокожным меланозом. Симптомами нейрокожного меланоза являются повышенное внутричерепное давление, компрессия спинного мозга или меланома лептоменингеальных оболочек. Манифестация симптомов нейрокожного меланоза свидетельствует о плохом прогнозе, так как у 50% пациентов развивается меланома лептоменингеальных оболочек. Фатальный исход у более половины пациентов с нейрокожным меланозом, сопровождающимся

симптомами, наступает примерно в течение 3 лет после появления симптомов (преимущественно в возрасте до 10 лет) [136].

19) Изменение невусов, выявленное при наблюдении

Следует отметить, что все невусы в определенный момент жизни появляются, растут, изменяются и затем во второй половине жизни регрессируют. При ежегодном осмотре около 5% невусов будут обнаруживать изменения при дерматоскопии. Поэтому трактовка выявленных изменений должна осуществляться с учетом следующих аспектов:

- 1) характеристики дерматоскопических изменений;
- 2) сравнения с остальными новообразованиями кожи;
- 3) оценки факторов риска у пациента.

При описании дерматоскопических изменений оценивают появление дерматоскопических признаков меланомы кожи. Если таковых нет, то обращают внимание на появление асимметричных дерматоскопических изменений структуры меланоцитарного новообразования. Симметричные изменения обычно считаются доброкачественными, однако у пожилых пациентов появление симметричных признаков роста отдельного меланоцитарного новообразования (кольцо глобул по периферии, лучистая модель строения) может быть признаком меланомы кожи [137].

Сравнению одного образования с остальными очагами придается особое значение, так как клиническое или дерматоскопическое отличие является подозрительным признаком.

Среди перечисленных факторов риска развития меланомы выделяют факторы высокого и очень высокого риска развития меланомы (Таблица 3).

Таблица 3. Факторы высокого и очень высокого риска (показание к обязательному наблюдению) [28].

Факторы риска	Высокий риск	Очень высокий риск
Характеристики невусов	>50 невусов (>20 невусов на коже рук) диаметром >2 мм	>100 невусов Крупный врожденный невус >20 см в диаметре или занимающий >5% поверхности тела.
Характеристики атипичных невусов	Один (или более) атипичный/диспластический невус	4 или более атипичных невусов. Синдром атипичных невусов. Семейный синдром атипичных невусов и меланомы.
Личный анамнез	Меланома в анамнезе Немеланомный рак кожи в анамнезе	Избыточная инсоляция или рак кожи в анамнезе пациента.

Семейный анамнез	Меланома у одного родственника первой степени родства Рак кожи в анамнезе у родственников	Два или более случаев меланомы у родственников первой степени родства. В анамнезе множественная меланома или рак поджелудочной железы.
Генотип	-	Мутация CDKN2A у пациента и его родственников первой степени родства. Родственники второй степени родства с мутацией в гене CDKN2A.
Фенотип	I или II фототип по Т.Б. Фицпатрику Веснушки Рыжий или белокурый цвет волос	-
Иммуносупрессия	Наличие иммуносупрессии	Иммуносупрессивная терапия по поводу трансплантации органов
Избыточная инсоляция в анамнезе	Фотоповреждение кожи Актиническое лентиго Длительная инсоляция в анамнезе	>250 сеансов ПУВА-терапии Проведение лучевой терапии в детстве - это не УФО

Для удобства клинического обследования пациента факторы риска удобно группировать на выявляемые:

- 1) при опросе,
- 2) при осмотре,
- 3) при проведении инструментальных или лабораторных исследований.

Дерматоскопические алгоритмы диагностики меланоцитарных образований и меланомы

1. Короткий алгоритм, основанный на модельном анализе («хаос и признаки») (алгоритм Г. Киттлера)

Простой диагностический алгоритм, направленный на выявление образований, требующих удаления, а не на определение специфического диагноза.

Для обозначения дерматоскопических признаков используют терминологию, позволяющую уйти от метафорических обозначений и свести описание признаков к пяти геометрическим элементам: линиям, псевдоподиям, кольцам, глобулам и точкам. Эти элементы образуют все модели (паттерны), рассматриваемые в модельном анализе.

Вначале оценивают наличие «хаоса», который определяется как асимметрия структур или цвета. При отсутствии такой асимметрии образование считается доброкачественным и далее не изучается.

Однако имеется три исключения, когда требуется иссечение с гистологическим исследованием в отсутствие асимметрии:

- образования на коже лица с серыми или синими структурами;
- акральные образования с картиной параллельных полос в области гребней дерматоглифов; и
- любые постоянно растущие, возвышающиеся образования плотной консистенции.

Асимметричные образования изучают для выявления как минимум одного из восьми признаков злокачественного новообразования. Если присутствует один из этих признаков, необходимо иссечение очага с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала кожи.

Специфичность этого простого метода повышается, если исключить асимметричные очаги, которые могут быть однозначно расценены как себорейные кератомы.

Используют следующие восемь признаков пигментных злокачественных опухолей (меланомы, пигментной базалиомы (ПБ), пигментной болезни Бовена (ПББ)):

- 1. Бесструктурная область, расположенная не центрально.*
- 2. Серые или синие структуры: серые точки могут наблюдаться в меланоме и пигментной базалиоме; серые кольца отмечаются на коже лица при неинвазивной меланоме; густое скопление меланина в дерме вызывает образование голубых глобул или голубых бесструктурных областей в ПБ или инвазивной меланоме.*
- 3. Черные точки или глобулы, расположенные по периферии: обычно наблюдаются при меланоме, образуются клетками или скоплениями клеток, соответственно, расположенными близко или на уровне рогового слоя в результате педжетоидного распространения. Черные структуры редко наблюдаются при ПБ или ПББ.*
- 4. Радиальные линии или псевдоподии, расположенные сегментарно (не по всему периметру образования). Радиальные линии могут наблюдаться в любом участке ПБ. Расположение радиальных линий или псевдопод по всему периметру образования характерны для невуса Рида, но сегментарное расположение этих структур высоко специфично для меланомы.*
- 5. Полиморфные сосуды. Сосуды расценивают как полиморфные при наличии более одного паттерна сосудистого рисунка. Полиморфный характер сосудистого рисунка отражает беспорядочный рост в злокачественном новообразовании, и, возможно, повышенные*

6. *Белые линии: для констатации это признака необходимо, чтобы цвет линий был отчетливо светлее цвета окружающей кожи.*

7. *Сетчатые или ветвящиеся линии, утолщенные. Утолщенными линии называют тогда, когда они шире пространств, которые они окружают. Такая картина формируется при пролиферации клеток меланомы в области эпидермальных гребней и отсутствует при ПБ и ПББ.*

8. *Параллельные линии в области гребней дерматоглифов (кожа ладоней и подошв). Этот признак свидетельствует о наличии злокачественной опухоли даже в отсутствие «хаоса». Аналогичная картина может наблюдаться при кровоизлияниях.*

Модельный анализ меланоцитарных новообразований

Дифференциальный диагноз доброкачественных меланоцитарных невусов и меланомы начинается с общей оценки цвета образования, его симметрии и строения.

- 1) В доброкачественных меланоцитарных новообразованиях выявляется ТРИ И МЕНЬШЕ цветов, обычно выявляются следующие цвета:
 - Светло-коричневый
 - Темно-коричневый
 - Черный
 - Синий (в отсутствие остальных цветов)
- 2) Симметрия: при определении симметрии оценивается распределение цветов и структур по обе стороны от проведенной линии, а не очертания образования.
- 3) Строение (модель, pattern): это характер структур и их распределения в пределах новообразования (с формированием «доброкачественных» вариантов строения)

Варианты строения (модели) меланоцитарных невусов

1. Сетчатый
2. Глобулярный
3. Гомогенный
4. Сетчато-гомогенные:
 - a) «Пятнистые» участки сети с несколькими бесструктурными участками
 - b) Сетчатый с центральной гомогенной гипопигментацией
 - c) Сетчатый с центральной гомогенной гиперпигментацией
5. Сетчато-глобулярные:
 - a) Сетчатый, глобулы в центре
 - b) Сетчатый, глобулы по периферии
 - c) Сетчатый, глобулы диффузно
6. Глобулярно-гомогенные:

- a) Гомогенный, глобулярный
- b) Гомогенный, глобулы по периферии

Дерматоскопические модели строения меланомы

1. Полихроматическая
2. С атипичной сетью по периферии
3. С очагом глобул по периферии
4. С серыми точками
5. С очагами полос по периферии
6. С черными кляксами не в центре
7. С бело-голубой вуалью
8. С молочно-красной вуалью
9. С полиморфными сосудами
10. С очагом точечных сосудов
11. С белой зоной регресса
12. С негативной сетью
13. Без дерматоскопических структур
14. С сочетанием разных структур

Алгоритм Дж. Аргенциано

Большие критерии (по 2 балла каждый)

Атипичная пигментная сеть

Бело-голубая вуаль

Атипичные сосуды

Малые критерии (по 1 баллу каждый)

Атипичные полосы

Атипичные точки/глобулы

Атипичные кляксы

Структуры регресса

Сумма баллов 3 и больше указывает на диагноз меланомы

Алгоритм С. Мензеса

Отрицательные признаки

Симметричность образования

Монохромность

Положительные признаки

Бело-голубая вуаль

Множественные коричневые точки

Псевдоподии (полосы)

Радиальная лучистость (полосы)

Депигментация по типу рубца

Черные точки/глобулы по периферии

Множество цветов (5 или 6)

Множественные голубые/серые точки

Расширение сетки

При меланоме отрицательные признаки отсутствуют, и имеется 1 или более положительный признак.

5. BRAAFF-алгоритм диагностики акральной меланомы (алгоритм А. Лалласа)

В – атипичная клякса (atypical blotch) (+1 балл)

R – параллельные полосы в проекции гребней (parallel ridge pattern) (+3 балла)

A – асимметрия структур (structure asymmetry) (+1 балл)

A – асимметрия цветов (color asymmetry) (+1 балл)

F - параллельные полосы в проекции борозд (parallel furrow pattern) (-1 балл)

F – фибриллярная модель строения (fibrillar pattern) (- 1 балл)

Диагноз меланомы устанавливается при наличии ≥ 1 балла.

Схема описания меланоцитарных новообразований и меланомы MPATH-Dx

Класс	Клинический исход	Формулировки в форме гистологического заключения
Класс 0	Повторить исследование или провести краткосрочное наблюдение	Исследование проведено не полностью в связи с недостаточным качеством биоматериала или техническими ограничениями. Не факт, что значимая патология исключена при этом исследовании.

1 Нет явного риска продолжения локальной пролиферации и развития неблагоприятных исходов

Не требует дальнейшего лечения

Невус и родственные ему- простые невусы: пограничный, сложный, внутридермальный, комбинированный, врожденный варианты строения.

Невус и родственные ему- лентигозный невус, пограничный или сложный. Невус и родственные ему- голубой невус и родственные ему: простой невус. Лентиго и родственные ему: эфелид.

Атипия- диспластический невус (невус с атипичным строением или гистологической атипией, невус Кларка, пограничный, сложный), легкая.

Невус и родственные ему- врожденный невус: пограничный, сложный или внутридермальный.

Родственный лентиго: солнечное лентиго.

Родственный лентиго: простое лентиго.

Невус и родственные ему - голубой невус или подобные ему: невус Ота / невус Ито / монгольское пятно.

Невус и родственные ему- гало-невус.

Атипия - персистирующий (рецидивный) невус.

Атипия - лентигозное меланоцитарное образование (на фотоповрежденной или не фотоповрежденной коже) с атипией, легкая

Невус и родственные ему- невусы особых анатомических зонах: акральные, генитальные, на сгибательных поверхностях, на молочной линии и груди, волосистой части головы).

Атипия: атипичный невус БДУ включая атипичные невусы в особых анатомических зонах (акральные, генитальные, на сгибательных поверхностях, груди, волосистых участках головы, легкая

<p>2 низкий риск локальной пролиферации и остаточных клеток, прогрессирование в злокачественную форму маловероятно, в некоторых случаях возможен неблагоприятный исход</p>	<p>Реиссечение с небольшим отступом, но полное (<5 мм)</p>	<p>Атипия- Диспластический невус (невус с архитектурными нарушениями и цитологической атипией; невус Кларка, пограничный или сложный, <u>средняя</u></p> <p>Атипия- атипичный невус БДУ, включая атипичные невусы в особых анатомических зонах - акральные, генитальные, на сгибательных поверхностях, груди и волосистой части головы, <u>средняя</u></p> <p>Невус и родственные ему- пигментный веретеночлеточный невус: пограничный или сложный</p> <p>Невус и родственные ему- обычный Спитц невус: пограничный, сложный или внутридермальный.</p> <p>Атипия- лентигозная меланоцитарная пролиферация со <u>средней</u> атипией (на фотоповрежденной и не фотоповрежденной коже)</p> <p>Невус и родственные ему- голубой невус: клеточный или эпителиоидный.</p> <p>Невус и родственные ему- глубоко перетрирующий невус/ плексиформный веретеночлеточный невус.</p> <p>Атипия- пролиферативные узелки во врожденных меланоцитарных невусах (средняя степень атипии или отсутствие атипии, либо отсутствие митотической активности).</p>
--	---	--

3 Более высокая вероятность локального прогрессирования опухоли и большая потребность во вмешательстве; Нет достоверных данных о фактическом риске

Повторить иссечение с отступом не менее 5 мм (но <1 см).

Атипия - Диспластический невус (невус с архитектурным нарушением и цитологической атипией; невус Кларка, узловой или сложный), тяжелая

Меланома, in situ (обычная / педжетоидная / поверхностная распространяющаяся меланома)

Меланома, in situ, лентигозная на фотоповрежденной коже (злокачественное лентиго)

Меланома in situ, лентигозная, не связанная с УФ-излучением (то есть, акральная или другая)

Меланома in situ (БДУ)

Атипия - лентигозная пролиферация меланоцитов с тяжелой атипией (на фотоповрежденной ИЛИ не фотоповрежденной коже)

Атипичное шпицоидное новообразование - Атипичная / диспластическая / опухоль Спитц (пограничная, сложная или внутридермальная.)

Атипичное шпицоидное новообразование - Атипичная пигментированная веретено-клеточная опухоль (пограничная, сложная)

Атипия: атипичный невус БДУ включая атипичные невусы в особых анатомических зонах (акральные, генитальные, на сгибаемых поверхностях, груди, волосистой части головы, тяжелая

Узелки в врожденных меланоцитарных невусах (умеренная / тяжелая атипия и / или митотическая активность)

Меланоцитарное новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом - педжетоидная внутриэпидермальная меланоцитарная пролиферация (PIMP)

<p>4 Значительный риск локального прогрессирования</p>	<p>Широкое иссечение >1 см T1a</p>	<p>Инвазивная меланома - акральная - лентигозная меланома</p> <p>Инвазивная меланома – по типу голубого невуса, меланома, напоминающая голубой невус или возникшая из него</p> <p>Инвазивная меланома - десмопластическая меланома</p> <p>Инвазивная меланома - сильно пигментированная меланома, меланома, напоминающая эпителиоидный голубой невус или меланома, развивающаяся у животных</p> <p>Инвазивная меланома, неклассифицируемая</p> <p>Инвазивная меланома – Лентиго-меланома</p> <p>Инвазивная меланома - Меланома, возникающая в врожденном невусе</p> <p>Инвазивная меланома - Метастатическая меланома</p> <p>Инвазивная меланома - Нейротропная меланома</p> <p>Инвазивная меланома - Невоидная меланома (меланома, напоминающая простой приобретенный невус)</p> <p>Инвазивная меланома - Узловая меланома</p> <p>Инвазивная меланома - Персистирующая меланома (если инвазивная меланома - T1a)</p> <p>Инвазивная меланома - Пигментная веретеночлечная меланома, напоминающая веретеночлечный невус или узловой веретеночлечный невус.</p> <p>Инвазивная меланома - шпидоидная меланома, напоминающая невус / опухоль Спитца.</p> <p>Инвазивная меланома - поверхностно распространяющаяся меланома.</p>
--	---	---

<p>5 Повышенный риск региональных и / или отдаленных метастазов</p>	<p>Широкое иссечение (≥ 1 см) T1b или более</p>	<p>Инвазивная меланома - акрально-лентигинозная меланома</p> <p>Инвазивная меланома – меланома по типу голубого невуса, напоминающая голубой невус или возникшая из него</p> <p>Инвазивная меланома - десмопластическая меланома.</p> <p>Инвазивная меланома – интенсивно пигментированная меланома, меланома, напоминающая эпителиоидный голубой невус или меланома, развивающаяся у животных</p> <p>Инвазивная меланома, неклассифицируемая</p> <p>Инвазивная меланома - злокачественное лентиго.</p> <p>Инвазивная меланома - меланома, возникающая в гигантском врожденном невусе</p> <p>Инвазивная меланома - метастатическая меланома.</p> <p>Персистирующая меланома (если инвазивная меланома - \geq T1b)</p> <p>Инвазивная меланома - Пигментная веретено-клеточная меланома, напоминающая веретеноклеточный невус или узловой веретеноклеточный невус.</p> <p>Инвазивная меланома - шпицоидная меланома, напоминающая невус / опухоль Спитц.</p> <p>Инвазивная меланома - поверхностно распространяющаяся меланома.</p>
---	---	--

<p>Варибельная классификация</p>	<p>Меланоцитарные новообразования с неопределенным злокачественным потенциалом</p>	<p>Меланоцитарное новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом Атипичное меланоцитарное новообразование, узловое. Обычно соответствует классу 2 или 3</p> <p>Меланоцитарное новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом Атипичная интраэпителиальная меланоцитарная пролиферация (AIMP) - Обычно соответствует классам 2 или 3</p> <p>Меланоцитарное новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом Поверхностная меланоцитарная пролиферация с неопределенной значимостью (SAMPUS). Обычно соответствует классам 2, 3 или 4</p> <p>Меланоцитарное новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом Меланоцитарная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом (MELTUMP) Обычно сопоставляется с классом 3 или 4</p> <p>Меланоцитарное новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом Атипичное меланоцитарное новообразование, сложное - обычно соответствует классу 3, 4 или 5</p>
<p>Примечание</p>		<p>Классификация 4 по сравнению с 5 определяется следующим образом:</p> <p>T1a (класс 4): толщина по Бреслоу $\leq 1,00$ мм, без изъязвлений и без митотической активности или митотической активностью $< 1 \text{ мм}^2$</p> <p>T1b (класс 5): толщина по Бреслоу 1,01 мм или более или Толщина Бреслоу $< 1,00$ мм, при наличии изъязвления и / или митотической активности $> 1 \text{ мм}^2$</p>

Этапы проведения биопсии кожи [145, 146]

Биопсию кожи считают малым оперативным вмешательством, а значит, проводить ее необходимо в условиях тщательной стерильности и при адекватной анестезии. Проведение процедуры включает следующие этапы.

1. Получение информированного согласия. Следует разъяснить пациенту суть процедуры, возможные осложнения, необходимые процедуры по уходу за зоной постоперационной

раны. Необходимо убедиться, что пациент понял разъяснения; согласие следует зафиксировать в медицинской карте.

2. Уточнение показаний. До начала проведения процедуры следует уточнить цель морфологического исследования, перечень заболеваний для дифференциальной диагностики, поскольку от этого зависит выбор места проведения биопсии.

3. Выяснение наличия противопоказаний. Перед проведением процедуры следует повторно убедиться в отсутствии противопоказаний к проведению процедуры, опросить и осмотреть пациента.

4. Контроль соблюдения мер предосторожности должен осуществляться на всех этапах проведения биопсии, как врачом, так и средним медицинским персоналом.

5. Подготовка материалов и инструментария. На рабочем столе готовится нестерильная и стерильная зоны, в которых размещаются соответствующие инструменты и расходные материалы.

6. Подготовка к иссечению

Если набор стерильных инструментов упакован в бокс со стерильными пеленками, нужно его распаковать, не нарушая стерильности - развернуть пеленки, держа за уголки, не прикасаясь к внутренней поверхности.

На развернутую пеленку выкладывается из упаковки стерильный скальпель, стерильный шовный материал и стерильные перчатки.

Спиртовой салфеткой протирают крышку флакона, если забор препарата производится не из ампулы, а из флакона с резиновой крышкой. На шприц инъекционный однократного применения двухдетальный в комплекте с иглой, стерильный, надевают иглу, набирают 1-2 мл воздуха в шприц, вводят шприц во флакон через резиновую крышку, выпускают воздух и набирают анестетик. Далее иглу снимают и заменяют ее иглой, которой будет производиться инъекция.

После этого все подготовленные материалы и инструменты нужно разместить удобно таким образом, чтобы сохранить стерильную зону.

7. Подготовка операционного поля. Перед введением анестетика кожу обрабатывают салфеткой с препаратом из группы антисептики и дезинфицирующие средства. Затем при необходимости можно нанести разметку для последующих разрезов (с необходимым отступом и вдоль линий Лангера).

8. Введение препарата из группы местные анестетики. До введения препарата нужно уточнить переносимость анестетиков пациентом в прошлом. При необходимости следует провести пробу с анестетиком.

Техника введения анестетика зависит от планируемой техники проведения биопсии и предполагаемого диагноза. В дерматологии чаще всего применяется техника внутрикожной анестезии по типу лимонной корочки: игла вводится внутридермально параллельно поверхности кожи; далее потягивают поршень на себя, чтобы убедиться, что игла не попала в сосуд; затем препарат вводится по мере вынимания иглы; анестетик вводится по всей площади последующей биопсии.

9. Иссечение. Производится в соответствии с выбранной техникой биопсии. Вначале место биопсии кожи обрабатывают препаратом из группы антисептики и дезинфицирующие средства, накладывают стерильную салфетку вокруг операционного поля, удаляют остатки препаратов из группы антисептики и дезинфицирующие средства стерильной салфеткой. Спустя 4-6 минут следует проверить, подействовал ли анестетик, покалывая кончиком скальпеля вдоль линии, по которой планируется рассекать кожу. Далее врач занимает удобное рабочее положение (сидя или стоя), так, чтобы плечи были расслаблены, и проводит биопсию кожи в соответствии с выбранной техникой. При захвате биоптата пинцетом следует избегать сдавливания его браншами во избежание развития артефактов механического повреждения, что может негативно повлиять на результаты гистологического исследования. После иссечения биоптаты, полученные методом инцизионной биопсии кожи и биопсии на игле, следует во избежание деформации растянуть на кусочке картона или плотной писчей бумаги и только после этого поместить в фиксирующий раствор. До момента передачи в лабораторию морфологии кожи биоптаты, помещенные в фиксирующий раствор хранят при комнатной температуре. Во избежание дефектов фиксации биопсийный материал запрещено помещать в холодильник.

10. Закрытие раны. Проводится путем наложения швов при инцизионной, эксцизионной или панч-биопсии. При биопсии кожи лезвием или отсечении образования ножницами поверхность обрабатывается препаратом из группы антисептики и дезинфицирующие средства, при необходимости наносится стерильный вазелин и накладывают швы. После завершения наложения шва следует очистить поверхность кожи в области раны и наложить повязку.

11. Наложение повязки, рекомендации по дальнейшему уходу и наблюдению. Область послеоперационной раны обрабатывают препаратом из группы антисептиков и дезинфицирующих средств. На шов можно положить стерильные полоски. Поверх них можно положить небольшую марлевую салфетку для абсорбции отделяемого. Поверх салфетки накладывают пластырь, если используется прозрачный пластырь, то можно оценивать наличие, характер и количество отделяемого, не снимая повязки.

В случае заживления раны вторичным натяжением при необходимости на рану под повязку накладывают стерильную гемостатическую губку. Пациенту рекомендуют оставить повязку до следующего контрольного визита либо менять её ежедневно и обрабатывать раневой поверхности препаратом из группы антисептиков и дезинфицирующих средств.

Важно разъяснить пациенту, что при любых признаках инфекции, кровотечения или воспаления следует немедленно обратиться к врачу.

12. Фиксация препарата. Первый этап гистологической обработки тканей – фиксация – начинается уже в операционной. Для патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала кожи в т.ч. с применением иммуногистохимических методов исследований, гибридизации *in situ* в качестве фиксатора используется специальный фиксирующий раствор. Объем контейнера для транспортировки должен соответствовать размеру биоптата или операционного материала. Биопсийный или операционный материал должен быть полностью погружен в фиксирующий раствор, который должен превышать объем биоптата минимум в 10 раз. Рекомендуется полностью наполнять контейнер фиксатором, чтобы биоптат не прилипал к его стенкам и крышке.

Фиксация тканей происходит со скоростью около 1 мм в час при комнатной температуре. При снижении температуры скорость фиксации резко замедляется, что может негативно повлиять на её качество, поэтому помещать контейнер с биоптатом в холодильник запрещено. Материал, помещенный в фиксирующий раствор может храниться при комнатной температуре неограниченное время. Крупные объекты толщиной более 1 см рекомендуется доставлять в гистологическую лабораторию как можно скорей для проведения гистологической вырезки и предотвращения аутолитических изменений. Биоптаты, подлежащие иммунофлюоресцентному исследованию, помещают в контейнер с транспортной средой и доставляется в патоморфологическую лабораторию в течение 2-х часов. Запрещено использование фиксирующих растворов и транспортных сред, не согласованных с патоморфологической лабораторией!

13. Маркировка биообразцов. Контейнер с биоптатом должен быть промаркирован с указанием ФИО пациента, номера истории болезни, даты забора материала, герметично закрыт. К биопсийному материалу прилагают бланк направления на патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, форма 014У заполненный полностью разборчивым почерком. В направлении указывают паспортные данные, подробные сведения о клинической картине, локализации и характере высыпаний, а также о проводимом ранее лечении и результатах предшествующего гистологического исследования. Важно: если производится биопсия кожи нескольких новообразований одновременно, каждый биоптат следует поместить в отдельный контейнер и к маркировке добавить указание анатомической области, в которой этот биоптат был получен.

14. Уборка рабочего места. Проводится в перчатках. Вначале следует убедиться в том, что полученный биоптат помещен в контейнер с достаточным количеством фиксирующего раствора (объем фиксирующего раствора должен десятикратно превышать объем биоптата), если планируется обычное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала. Далее проводится уборка рабочего места. Вначале следует утилизировать все острые предметы в промаркированный контейнер. Затем утилизируют все материалы, контактировавшие с биологическими жидкостями пациента, и прочие материалы.

15. Заполнение документации врачом. Материал, направленный на патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, должен сопровождаться детальным описанием клинических симптомов заболевания, сведениями анамнестического характера, имеющих отношение к заболеванию, содержать краткие данные о проводимой в течение последнего месяца терапии. Также важно привести описание локального статуса и указать, из какого элемента и какой техникой взят биоптат. Указывают предположительный диагноз и при необходимости приводят перечень нозологий для дифференциальной диагностики. В конце указывают контактные данные лечащего врача для связи. Если совместный осмотр с врачом-патологоанатомом (гистологом) до проведения биопсии не проводился, необходимо предоставить врачу-патологоанатому клинические и/или дерматоскопические фотографии больного.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Проведен прием (осмотр, консультация) врачом-дерматовенерологом и/или врачом-онкологом/детским онкологом	C	5
2	Выполнен осмотр кожи под увеличением (дерматоскопия)	C	5
3	Выполнена диагностическая биопсия кожи (новообразование, подозрительное на злокачественное)	C	5
4	Пациенту разъяснен порядок самостоятельного визуального осмотра кожного покрова и критерии подозрительных новообразований кожи	C	5
5	Пациенту разъяснена роль профилактических мероприятий по ограничению инсоляции и использованию фотозащитных средств	C	5

Список литературы

- 1) Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med.* 1985 Apr;102(4):458-65.
- 2) Chan A.K., Han S.J., Choy W. Familial melanoma-astrocytoma syndrome: synchronous diffuse astrocytoma and pleomorphic xanthoastrocytoma in a patient with germline CDKN2A/B deletion and a significant family history. *Clin Neuropathol.* Sep/Oct 2017;36(5):213-221

- 3) Pilarski R., Carlo M., Cebulla C., et al, editors. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. 2016 Oct 13 [updated 2020 Sep 17].
- 4) Black J.O. Xeroderma Pigmentosum Head Neck Pathol. 2016 Jun;10(2):139-44. Epub 2016 Mar 14.
- 5) Yang Q., Sheng Yi., Mengting L. Genetic analyses of oculocutaneous albinism types 1 and 2 with four novel mutations. BMC Med Genet. 2019 Jun 13;20(1):106.
- 6) Lee S. Duffy D.L. McClenahan P. Lee K.J. McEniery E. Burke B. et al. Heritability of naevus patterns in an adult twin cohort from the Brisbane Twin Registry: a cross-sectional study. Br J Dermatol. 2016; 174: 356-363.
- 7) Alikhan, A., et al. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis // J Am Acad Dermatol. 2012 Oct;67(4):495.e1-17. doi: 10.1016/j.jaad.2012.06.023
- 8) Delaunay, J., et al. Improvement of Genetic Testing for Cutaneous Melanoma in Countries With Low to Moderate Incidence: The Rule of 2 vs the Rule of 3 // JAMA Dermatol. 2017;153(11):1122-1129. doi:10.1001/jamadermatol.2017.2926
- 9) Ibrahimi, O. A., et al. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part II. Treatment options and approach to treatment // J Am Acad Dermatol. 2012 Oct;67(4):515.e1-13. doi: 10.1016/j.jaad.2012.06.022
- 10) Potjer, T. P., et al. Multigene panel sequencing of established and candidate melanoma susceptibility genes in a large cohort of Dutch non-CDKN2A/CDK4 melanoma families // Int J Cancer. 2019 May 15;144(10):2453-2464. doi: 10.1002/ijc.31984
- 11) Potrony, M., et al. Update in genetic susceptibility in melanoma // Ann Transl Med. 2015 Sep; 3(15): 210. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.08.11
- 12) Rossi, M., et al. Familial Melanoma: Diagnostic and Management Implications // Dermatol Pract Concept. 2019 Jan 31;9(1):10-16. doi: 10.5826/dpc.0901a03
- 13) Toussi, A., et al. Germline mutations predisposing to melanoma // J Cutan Pathol. 2020 Jul;47(7):606-616. doi: 10.1111/cup.13689
- 14) Price HN, Schaffer JV. Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: Facts and controversies. Clin Dermatol. 2010 May-Jun;28(3):293-302
- 15) Piepkorn M, Meyer LJ, Goldgar D, Seuchter SA, Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Zone JJ. The dysplastic melanocytic nevus: a prevalent lesion that correlates poorly with clinical phenotype. J Am Acad Dermatol. 1989 Mar;20(3):407-15.
- 16) Alikhan A, Ibrahimi OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. J Am Acad Dermatol. 2012 Oct;67(4):495.e1-17; quiz 512-4

- 17) Greene, M.H. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi / M.H. Greene, W.H. Clark Jr., M.A. Tucker et al. // *Ann Intern Med.* – 1985. – №102. – P. 458–465
- 18) Fusaro, R.M. The FAMMM syndrome: epidemiology and surveillance strategies / R.M. Fusaro, H.T. Lynch // *Cancer Invest.* – 2000. – № 18 – P. 670–680
- 19) Rat, C., et al., Proposal for an annual skin examination by a general practitioner for patients at high risk for melanoma: a French cohort study. *BMJ Open*, 2015. 5(7): p. e007471.
- 20) Gandini, S., et al., Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*, 2005. 41(1): p. 28-44.
- 21) Gandini, S., et al., Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*, 2005. 41(1): p. 45-60.
- 22) Gandini, S., et al., Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*, 2005. 41(14): p. 2040-59.
- 23) Dinnes, J., et al., Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 12(12): p. Cd013194.
- 24) Clebak, K.T., L. Helm, and M. Helm, Accuracy of Dermoscopy vs. Visual Inspection for Diagnosing Melanoma in Adults. *Am Fam Physician*, 2020. 101(3): p. 145-146.
- 25) Coit DG, Thompson JA, Albertini M, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian C, Carson WE, 3rd, Daniels GA, DiMaio D, Fields RC et al: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 3.2018. In.: National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2018: 172
- 26) Sawicka, E., et al., Giant congenital melanocytic nevi: selected aspects of diagnostics and treatment. *Med Sci Monit*, 2015. 21: p. 123-32.
- 27) Fledderus, A.C., et al., Outcomes and measurement instruments used in congenital melanocytic naevi research: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2020. 73(4): p. 703-715
- 28) Watts, C.G., et al., Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2015. 172(1): p. 33-47.
- 29) Stapleton, J.L., et al., Correspondence between pigmented lesions identified by melanoma patients trained to perform partner-assisted skin self-examination and dermatological examination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24(8): p. 1247-53.
- 30) Duarte, A.F., et al., Are General Physicians Prepared for Struggling Skin Cancer?- Cross-Sectional Study. *J Cancer Educ*, 2018. 33(2): p. 321-324.

- 31) Zimmerlé, V., et al., [Recognition and initial management of melanoma by general practitioners: A survey in a rural French area with low medical density]. *Presse Med*, 2018. 47(4 Pt 1): p. e35-e42.
- 32) Garrido, A.Q., et al., Diagnosis of Cutaneous Melanoma: the Gap Between the Knowledge of General Practitioners and Dermatologists in a Brazilian Population. *J Cancer Educ*, 2020. 35(4): p. 819-825.
- 33) Ilyas, M., et al., The role of the ugly duckling sign in patient education. *J Am Acad Dermatol*, 2017. 77(6): p. 1088-1095.
- 34) Johansson, M., et al., Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 6(6): p. Cd012352.
- 35) Chia, A. and L. Trevena, A Systematic Review of Training to Improve Melanoma Diagnostic Skills in General Practitioners. *J Cancer Educ*, 2016. 31(4): p. 730-735.
- 36) Castro, L.G., et al., Guidelines of the Brazilian Dermatology Society for diagnosis, treatment and follow up of primary cutaneous melanoma--Part I. *An Bras Dermatol*, 2015. 90(6): p. 851-61.
- 37) Ferrante di Ruffano, L., et al., Computer-assisted diagnosis techniques (dermoscopy and spectroscopy-based) for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 12(12): p. Cd013186.
- 38) Blundo, A., et al., Comparative Analysis of Diagnostic Techniques for Melanoma Detection: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy Studies and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 2021. 8: p. 637069.
- 39) Jones, O.T., et al., Dermoscopy for melanoma detection and triage in primary care: a systematic review. *BMJ Open*, 2019. 9(8): p. e027529.
- 40) Carli, P., et al., Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol*, 2004. 150(4): p. 687-92.
- 41) Vestergaard, M.E., et al., Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*, 2008. 159(3): p. 669-76
- 42) Lallas, A., et al., Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *BrJ Dermatol*, 2017. 177(3): p. 645-655.
- 43) Bowling, J., et al., Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society. *Dermatology*, 2007. 214(1): p. 3-5.

- 44) Soltani-Arabshahi, R., et al., Predictive value of biopsy specimens suspicious for melanoma: support for 6-mm criterion in the ABCD rule. *J Am Acad Dermatol*, 2015. 72(3): p. 412-8.
- 45) Deinlein T, Michor C, Hofmann-Wellenhof R, Schmid-Zalaudek K, Fink-Puches R. The importance of total-body photography and sequential digital dermatoscopy for monitoring patients at increased melanoma risk. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(7):692-697. doi:10.1111/ddg.14158
- 46) Pampena, R., et al., A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*, 2017. 77(5): p. 938-945.e4.
- 47) Lallas, A., et al., The BRAAFF checklist: a new dermoscopic algorithm for diagnosing acral melanoma. *Br J Dermatol*, 2015. 173(4): p. 1041-9.
- 48) Pflugfelder, A., et al., Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2010. 28(3): p. 316-8.
- 49) Wheatley, K., et al., Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev*, 2016. 42: p. 73-81.
- 50) Wheatley, K., et al., Reply to response to Wheatley et al., "Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation" *Cancer Treatment Reviews* April 2016;45:76. *Cancer Treat Rev*, 2017. 55: p. 225-229.
- 51) Veronesi, U., et al., Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med*, 1988. 318(18): p. 1159-62
- 52) Farberg, A.S. and D.S. Rigel, A comparison of current practice patterns of US dermatologists versus published guidelines for the biopsy, initial management, and follow up of patients with primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2016. 75(6): p. 1193-1197.e1.
- 53) Weinstock, M.A., et al., Skin biopsy utilization and melanoma incidence among Medicare beneficiaries. *Br J Dermatol*, 2017. 176(4): p. 949-954.
- 54) Rayess, H.M., et al., A critical analysis of melanoma malpractice litigation: Should we biopsy everything? *Laryngoscope*, 2017. 127(1): p. 134-139.
- 55) Moscarella, E., et al., Intralesional (incision) biopsy for melanoma diagnosis: the rules and the exception. *G Ital Dermatol Venereol*, 2017. 152(6): p. 658-662.
- 56) Bolshinsky, V., et al., Frequency of residual melanoma in wide local excision (WLE) specimens after complete excisional biopsy. *J Am Acad Dermatol*, 2016. 74(1): p. 102-7.

- 57) Luk, P.P., et al., Punch biopsy of melanoma causing tumour cell implantation: another peril of utilising partial biopsies for melanocytic tumours. *Australas J Dermatol*, 2015. 56(3): p. 227-31.
- 58) Mills, J.K., et al., Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am J Surg*, 2013. 205(5): p. 585-90; discussion 590
- 59) Singal, A. and K. Bisherwal, Melanonychia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Indian Dermatol Online J*, 2020. 11(1): p. 1-11
- 60) Carney, P.A., et al., Achieving consensus for the histopathologic diagnosis of melanocytic lesions: use of the modified Delphi method. *JCutanPathol*, 2016. 43(10): p. 830-7.
- 61) Yus ES, del Cerro M, Simón RS, Herrera M, Rueda M. Unna's and Miescher's nevi: two different types of intradermal nevus: hypothesis concerning their histogenesis. *AmJ Dermatopathol*. 2007 Apr;29(2):141-51. doi: 10.1097/DAD.0b013e31803325b2. PMID: 17414435
- 62) WHO Classification of Skin Tumours (WHO Classification of Tumours) 4th Edition David E. Elder, Daniela Massi, Richard A. Scolyer, Rein Willemze (Editors) International Agency for Research on Cancer (IARC)Lyon, France, 2018
- 63) Roncati, L., F. Pisciole, and T. Pusiol, SAMPUS, MELTUMP and THIMUMP - Diagnostic Categories Characterized by Uncertain Biological Behavior. *Klin Onkol*, 2017. 30(3): p. 221-223
- 64) Shain AH, Joseph NM, Yu R, et al. Genomic and Transcriptomic Analysis Reveals Incremental Disruption of Key Signaling Pathways during Melanoma Evolution // *Cancer Cell*. 2018 Jul 9;34(1):45-55.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2018.06.005
- 65) Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions // *N Engl J Med*. 2015 Nov 12;373(20):1926-36. doi: 10.1056/NEJMoa1502583
- 66) Tschandl P, Berghoff AS, Preusser M, et al. NRAS and BRAF mutations in melanoma-associated nevi and uninvolved nevi // *PLoS One*. 2013 Jul 8;8(7):e69639. doi: 10.1371/journal.pone.0069639
- 67) Larsen AC, Dahl C, Dahmcke C, et al. BRAF mutations in conjunctival melanoma: investigation of incidence, clinicopathological features, prognosis and paired premalignant lesions // *Acta Ophthalmol*. 2016 Aug;94(5):463-70. doi: 10.1111/aos.13007
- 68) Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship // *Oncogene*. 2017 Oct 19;36(42):5771-5792. doi: 10.1038/onc.2017.189

- 69) Fan, Y., Lee, S., Wu, G., et al. Telomerase Expression by Aberrant Methylation of the TERT Promoter in Melanoma Arising in Giant Congenital Nevi // *J Invest Dermatol.* 2016 Jan;136(1):339-342. doi: 10.1038/JID.2015.374
- 70) Takata M, Murata H, Saida T. Molecular pathogenesis of malignant melanoma: a different perspective from the studies of melanocytic nevus and acral melanoma // *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010 Feb;23(1):64-71. doi: 10.1111/j.1755-148X.2009.00645.x
- 71) 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
- 72) 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
- 73) Weissinger SE, Frick M, Möller P, et al. Performance Testing of RREB1, MYB, and CCND1 Fluorescence In Situ Hybridization in Spindle-Cell and Desmoplastic Melanoma Argues for a Two-Step Test Algorithm // *Int J Surg Pathol.* 2017 Apr;25(2):148-157. doi: 10.1177/1066896916680072
- 74) Yeh I, Jorgenson E, Shen L, et al. Targeted Genomic Profiling of Acral Melanoma // *J Natl Cancer Inst.* 2019 Oct 1;111(10):1068-1077. doi: 10.1093/jnci/djz005
- 75) 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
- 76) Tetzlaff MT, Reuben A, Billings SD, et al. Toward a Molecular-Genetic Classification of Spitzoid Neoplasms // *Clin Lab Med.* 2017 Sep;37(3):431-448. doi: 10.1016/j.cll.2017.05.003
- 77) Lozada JR, Geyer FC, Selenica P, et al. Massively parallel sequencing analysis of benign melanocytic naevi // *Histopathology.* 2019 Jul;75(1):29-38. doi: 10.1111/his.13843
- 78) Redon S, Guibourg B, Talagas M, et al. A Diagnostic Algorithm Combining Immunohistochemistry and Molecular Cytogenetics to Diagnose Challenging Melanocytic Tumors // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018 Nov/Dec;26(10):714-720. doi: 10.1097/PAI.0000000000000511
- 79) Cesinaro AM, Schirosi L, Bettelli S, et al. Alterations of 9p21 analysed by FISH and MLPA distinguish atypical spitzoid melanocytic tumours from conventional Spitz's nevi but do not predict their biological behaviour // *Histopathology.* 2010 Oct;57(4):515-27. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03653.x

- 80) Sini MC, Manca A, Cossu A, et al. Molecular alterations at chromosome 9p21 in melanocytic naevi and melanoma // *Br J Dermatol*. 2008 Feb;158(2):243-50. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08310.x
- 81) Bogdan I, Smolle J, Kerl H, et al. Melanoma ex naevo: a study of the associated naevus // *Melanoma Res*. 2003 Apr;13(2):213-7. doi: 10.1097/01.cmr.0000056226.78713.99
- 82) Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma // *Cell*. 2012 Jul 20;150(2):251-63. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024
- 83) Ko JS, Matharoo-Ball B, Billings SD, et al. Diagnostic Distinction of Malignant Melanoma and Benign Nevi by a Gene Expression Signature and Correlation to Clinical Outcomes // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Jul;26(7):1107-1113. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0958
- 84) Clarke LE, Warf MB, Flake DD 2nd, et al. Clinical validation of a gene expression signature that differentiates benign nevi from malignant melanoma // *J Cutan Pathol*. 2015 Apr;42(4):244-52. doi: 10.1111/cup.12475
- 85) Clarke LE, Mabey B, Flake DD 2nd, et al. Clinical validity of a gene expression signature in diagnostically uncertain neoplasms // *Per Med*. 2020 Sep;17(5):361-371. doi: 10.2217/pme-2020-0048
- 86) Ferris LK, Gerami P, Skelsey MK, et al. Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions // *Melanoma Res*. 2018 Oct;28(5):478-482. doi: 10.1097/CMR.0000000000000478
- 87) Grushchak S, Gray AR, Joyce C, et al. The role of S100A9 in distinguishing malignant melanoma from dysplastic and common nevi // <http://medcraveonline.com/JDC/JDC-01-00012.pdf>
- 88) Ramani NS, Aung PP, Gu J, et al. TERT amplification but not activation of canonical Wnt/ β -catenin pathway is involved in acral lentiginous melanoma progression to metastasis // *Mod Pathol*. 2020 May 13. doi: 10.1038/s41379-020-0565-5
- 89) Liu R, Pugliano-Mauro M, Patton T, Wang L, Siripong N, Ferris LK. Re-evaluating the ABCD criteria using a consecutive series of melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct;83(4):1161-1163. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.076. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32334058
- 90) Bierhoff E. Dysplastischer melanozytärer Nävus [Dysplastic melanocytic nevus]. *Pathologe*. 2015 Feb;36(1):46-50, 52. German. doi: 10.1007/s00292-014-2061-5
- 91) Vuong KT, Walker J, Powell HB, Thomas NE, Jonas DE, Adamson AS. Surgical re-excision vs. observation for histologically dysplastic naevi: a systematic review of associated clinical outcomes. *Br J Dermatol*. 2018 Sep;179(3):590-598. doi: 10.1111/bjd.16557. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29570779.

- 92) Kim CC, Berry EG, Marchetti MA, Swetter SM, Lim G, Grossman D, Curiel-Lewandrowski C, Chu EY, Ming ME, Zhu K, Brahmhatt M, Balakrishnan V, Davis MJ, Wolner Z, Fleming N, Ferris LK, Nguyen J, Trofymenko O, Liu Y, Chen SC; Pigmented Lesion Subcommittee, Melanoma Prevention Working Group. Risk of Subsequent Cutaneous Melanoma in Moderately Dysplastic Nevi Excisionally Biopsied but With Positive Histologic Margins. *JAMA Dermatol.* 2018 Dec 1;154(12):1401-1408. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3359
- 93) Loh J, Kenny P. Meyerson phenomenon. *J Cutan Med Surg.* 2010 Jan-Feb;14(1):30-2. doi: 10.2310/7750.2009.08065. PMID: 20128988.
- 94) Tannous Z. S., Mihm M. C., Jr., Sober A. J., Duncan L. M. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – Т. 52, № 2. – С. 197-203. 77.
- 95) Price H. N. Congenital melanocytic nevi: update in genetics and management // *Curr Opin Pediatr.* – 2016. – Т. 28, № 4. – С. 476-82.
- 96) Дорошенко М. Б., Утяшев И. А., Демидов Л. В., Алиев М. Д. Клинические и биологические особенности гигантских врожденных невусов у детей // *Педиатрия.* – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 50-56
- 97) Yun S. J., Kwon O. S., Han J. H., Kweon S. S., Lee M. W., Lee D. Y., Kim M. B., Kim Y. C., Yoon T. Y., Chung K. Y., Kim I. H., Kim K. H., Suh K. S., Lee S. J., Seo Y. J., Kim K. H., Park H. J., Roh M. R., Ahn K. J., Yoon T. J., Kim M. H., Li K. S., Park J. S., Shin B. S., Ko J. Y., Ahn H. H., Kim H. J., Park S. D., Jang S. J., Won Y. H. Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: a nationwide retrospective study // *Br J Dermatol.* – 2012. – Т. 166, № 1. – С. 115-23
- 98) Mir, A., et al. Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated With Trametinib // *Pediatrics.* 2019 March. 143 (3) e20182469. doi: 10.1542/peds.2018-2469
- 99) Yu Q, Wu M, Sheng L, et al. Therapeutic effects of targeting RAS-ERK signaling in giant congenital melanocytic nevi. *Am J Transl Res* 2018; 10:1184–1194
- 100) Masnari O, Neuhaus K, Aegerter T, Reynolds S, Schiestl CM, Landolt MA. Predictors of Health-related Quality of Life and Psychological Adjustment in Children and Adolescents With Congenital Melanocytic Nevi: Analysis of Parent Reports. *J Pediatr Psychol.* 2019 Jul 1;44(6):714-725. doi: 10.1093/jpepsy/jsz017. PMID: 30916755.
- 101) Tanner L., Keppner K., Lesmeister D., Lyons K., Rock K., Sparrow J. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population // *Semin Oncol Nurs.* – 2020. – Т. 36, № 1. – С. 150984.
- 102) Siegel G. W., Biermann J. S., Chugh R., Jacobson J. A., Lucas D., Feng M., Chang A. C., Smith S. R., Wong S. L., Hasen J. The multidisciplinary management of

bone and soft tissue sarcoma: an essential organizational framework // *J Multidiscip Healthc.* – 2015. – T. 8. – C. 109-15.

- 103) Salerni G, Teran T, Puig S, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jul;27(7):805–814. doi: 10.1111/jdv.12032
- 104) Puig S, Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. *Dermatol Clin.* 2013 Oct;31(4):565-77, viii. doi: 10.1016/j.det.2013.06.004
- 105) Adler, N.R., et al., Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice. *Med J Aust,* 2019. 210(1): p. 41-47.
- 106) Tschandl, P., et al., Melanomas vs. nevi in high-risk patients under long-term monitoring with digital dermatoscopy: do melanomas and nevi already differ at baseline? *J Eur Acad Dermatol Venereol,* 2017. 31(6): p. 972-977.
- 107) Giavedoni, P., et al., Familial Melanoma Associated with Li-Fraumeni Syndrome and Atypical Mole Syndrome: Total-body Digital Photography, Dermoscopy and Confocal Microscopy. *Acta Derm Venereol,* 2017. 97(6): p. 720-723.
- 108) Kittler, H., et al., Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol,* 2006. 142(9): p. 1113-9.
- 109) Rinner, C., et al., Long-term evaluation of the efficacy of digital dermatoscopy monitoring at a tertiary referral center. *J Dtsch Dermatol Ges,* 2017. 15(5): p. 517-522.
- 110) Robinson, J.K. and B.J. Nickoloff, Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol,* 2004. 140(1): p. 49-56.
- 111) Moscarella, E., et al., Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting melanoma in patients with multiple atypical nevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* 2017. 31(2): p. 247-251.
- 112) Moscarella, E., et al., Digital dermoscopy monitoring in patients with multiple nevi: How many lesions should we monitor per patient? *J Am Acad Dermatol,* 2015. 73(1): p. 168-70.
- 113) Puig, S. and J. Malvehy, Monitoring patients with multiple nevi. *Dermatol Clin,* 2013. 31(4): p. 565-77, viii.
- 114) Berk-Krauss, J., D. Polsky, and J.A. Stein, Mole Mapping for Management of Pigmented Skin Lesions. *Dermatol Clin,* 2017. 35(4): p. 439-445. Truong, A., et al., Reduction in nevus biopsies in patients monitored by total body photography. *J Am Acad Dermatol,* 2016. 75(1): p. 135-143.e5

- 115) Ferrone, C.R. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas / C.R. Ferrone, L. Ben Porat, K.S. Panageas et al. // *JAMA*. – 2005. – № 294. – P. 1647–1654. 15. Ferrone, C.
- 116) 8) Stam-Posthuma, J.J. Multiple primary melanomas / Stam-Posthuma J.J., van Duinen C., Scheffer E. et al. // *J Am Acad Dermatol*. – 2001. – №44. – P. 22–27.
- 117) Kang, S. Multiple primary cutaneous melanomas / S. Kang, R.L. Barnhill, M.C. Mihm // *Cancer*. – 1992. – №70. – P. 1911–1916
- 118) Marghoob, A.A. Basal cell and squamous cell carcinomas are important riskfactors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications / A.A. Marghoob, J. Slade, T.G. Salopek et al. // *Cancer*. 1995 – №75. – Suppl. 2. – P. 707–71
- 119) Pielop, J.A. Mycosis fungoides associated with malignant melanoma and dysplastic nevus syndrome / J.A. Pielop, I. Brownell, M. Duvic // *Int J Dermatol*. – 2003. – №42 – P.116–122.
- 120) Ransohoff, K. J. Familial skin cancer syndromes increased melanoma risk /K. J. Ransohoff, P. D. Jaju, J. Y. Tang et al. // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – Vol. 74 – №3 – P. 423–434.
- 121) 13) Read, J. Melanoma genetics / J. Read, K. A. W. Wadt, N. K. Hayward // *Journal of Medical Genetics*. – 2015. – №53. – P. 1–14.
- 122) Greene, M.H. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi / M.H. Greene, W.H. Clark Jr., M.A. Tucker et al. // *Ann Intern Med*. – 1985. – №102. – P. 458–465/
- 123) Fusaro, R.M. The FAMMM syndrome: epidemiology and surveillance strategies / R.M. Fusaro, H.T. Lynch // *Cancer Invest*. – 2000. – № 18 – P. 670–680
- 124) Psaty, E.L. Defining the patient at high risk for melanoma / E.L. Psaty, A. Scope, A.C. Halpern et al. // *Int J Dermatol*. – 2010 Apr. – Vol.49. – №4 – 362-76.
- 125) Cust, A.E.. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma / A.E. Cust, B.K. Armstrong, C. Goumas et al. // *Int J Cancer*. – 2011. – №128. – P. 2425-35
- 126) Stern, R.S. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study / R.S. Stern, K.T. Nichols, L.H. Vakeva // *N Engl J Med*. – 1997. – №336. – P. 1041–1045
- 127) Sanlorenzo, M. The Risk of Melanoma in Pilots and Cabin Crew: UV Measurements in Flying Airplanes / M. Sanlorenzo, I. Vujic, C. Posch et al. // *JAMA Dermatol*. – 2015 Apr 1. – Vol. 151. – №4). – 450-2
- 128) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2040-59. doi: 10.1016/j.ejca.2005.03.034. PMID: 16125929/

- 129) Elwood JM, Gallagher RP, Worth AJ, Wood WS, Pearson JC. Etiological differences between subtypes of cutaneous malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst.* 1987 Jan;78(1):37-44. doi: 10.1093/jnci/78.1.37. PMID: 3467128.
- 130) Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, Apalla Z, Blum A, De Simone P, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Todorovic-Zivkovic D, Todorovic J, Jovanovic DL, Kittler H. Twenty nevi on the arms: a simple rule to identify patients younger than 50 years of age at higher risk for melanoma. *Eur J Cancer Prev.* 2014 Sep;23(5):458-63..
- 131) Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consensus Development Conference. January 27-29, 1992. Consens Statement. 1992 Jan 27-29;10(1):1-25. PMID: 1515516.
- 132) 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
- 133) Alikhan A, Ibrahimi OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Oct;67(4):495.e1-17; quiz 512-4.
- 134) E. Bonifazi, M. Bilancia, A. Berloco et al. Malignant melanoma in children aged 0-12. Review of 289 cases of the literature. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2001; 11: 157-75
- 135) Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2006 Jul;155(1):1-8
- 136) Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991 May;24(5 Pt 1):747-55
- 137) Zalaudek I, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Todorovic-Zivkovic D, Ricci C, Albertini G, Argenziano G. Problematic lesions in the elderly. *Dermatol Clin.* 2013 Oct;31(4):549-64, vii-viii.
- 138) Шпицоидные новообразования: молекулярно-генетические маркеры и патоморфологические критерии дифференциальной диагностики и оценки степени злокачественности патологического процесса / В. П. Букат, Т. М. Михалевская, Е. В. Волочник, Л. П. Киселев // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 493-501. – DOI 10.34883/PI.2021.10.4.010.
- 139) Потеекаев Н. Н., Миченко А. В., Львов А. Н. Первичная и вторичная профилактика меланомы кожи: аналитический обзор // *Profilakticheskaya Meditsina.* – 2018. – Т. 21. – №. 5
- 140) Дорошенко М. Б., Утяшев И. А., Демидов Л. В., Алиев М. Д. Клинические и биологические особенности гигантских врожденных невусов у детей // *Педиатрия.* – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 50-56

- 141) Миченко А. В. и др. Ведение пациентов с высоким риском развития меланомы кожи: организационные и клинические аспекты //Медицинский совет. – 2021. – №. 8. – С. 21-26
- 142) Вахитова И.И., Миченко А.В., Потекаев Н.Н., Титов К.С., Жукова О.В., Львов А.Н. Распространенность факторов риска развития меланомы кожи в популяции дерматологических пациентов//Клиническая дерматология и венерология. - 2020; -№19(5).- 630-636
- 143) Jellinek N. Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy. J Am Acad Dermatol. 2007 May;56(5):803-10. doi: 10.1016/j.jaad.2006.12.001. PMID: 17437887
- 144) C. Loeser, P.A. Mayser Dark nail: clinical findings, diagnostics and therapy of melanonychia. Hautarzt 2014; Apr 65(4): 327-36
- 145) Люцко В. В. Биопсия кожи в дерматологии //Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2015. – №. 4. – С. 45-55
- 146) Зарадей И. И., Люцко В. В. Методики проведения анестезии при выполнении диагностических и лечебных манипуляций в дерматологии //Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2015. – №. 4. – С. 33-44

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Потекаев Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, президент Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), Почетный президент Евро-

- Азиатской ассоциации дерматовенерологов (EAAD), член Совета директоров Европейской академии дерматовенерологии (EADV), член корреспондент Немецкого общества дерматовенерологов (DDG), Заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава России, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, директор ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
2. Бобко С.И. – кандидат медицинских наук, член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», старший научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»
 3. Бобров М.А. – член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», руководитель лаборатории патоморфологии ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»
 4. Волнухин В.А. – доктор медицинских наук, профессор, член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»
 5. Гаджигороева А.Г. – доктор медицинских наук, член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»
 6. Гаранина О.Е. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, член Ассоциации специалистов по проблемам меланомы
 7. Демидов Л.В. – доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургических методов лечения N12 (онкодерматологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; член Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России», председатель правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы
 8. Доля О.В. – доктор медицинских наук, член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», член Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), член Европейской Академии Дерматовенерологии (EADV), член Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ», заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»
 9. Жукова О.В. – доктор медицинских наук, профессор, исполнительный директор Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», член

Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), член Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ», главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии ЦФО Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

10. Зарецкий А.Р. – руководитель онкологического направления Ассоциации специалистов в области молекулярной медицины, лабораторной и клинической генетики им. Е. И. Шварца, руководитель отдела молекулярной онкологии компании «Евроген», научный сотрудник лаборатории иммуносеквенирования и геномики противоопухолевого иммунитета ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН
11. Катунина О.Р. – доктор медицинских наук, член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», врач патоморфолог, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»
12. Кочетков М.А. – кандидат медицинских наук, член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»
13. Миченко А.В. – кандидат медицинских наук, член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»
14. Рассохина О.И. – кандидат медицинских наук, член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», руководитель учебного отдела ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», доцент кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
15. Самойленко И.В. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургических методов лечения N12 (онкодерматологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; член Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России», член правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы
16. Синельников И.Е. – кандидат медицинских наук, член правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы, главный онколог Израильского медицинского научного центра Melanoma Unit
17. Фриго Н.В. – доктор медицинских наук, член Союза «Национальный Альянс дерматовенерологов и косметологов», член Ассоциации специалистов и

организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины», член Европейского союза по борьбе с ИППП (IUSTI/ВОЗ), член Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ», руководитель отдела научно-прикладных методов исследования ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ»

18. Шлишко И.Л. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, член Ассоциации специалистов по проблемам меланомы

Конфликт интересов: Отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-генетики;
4. Врачи-дерматовенерологи;
5. Врачи-патологанатомы;
6. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

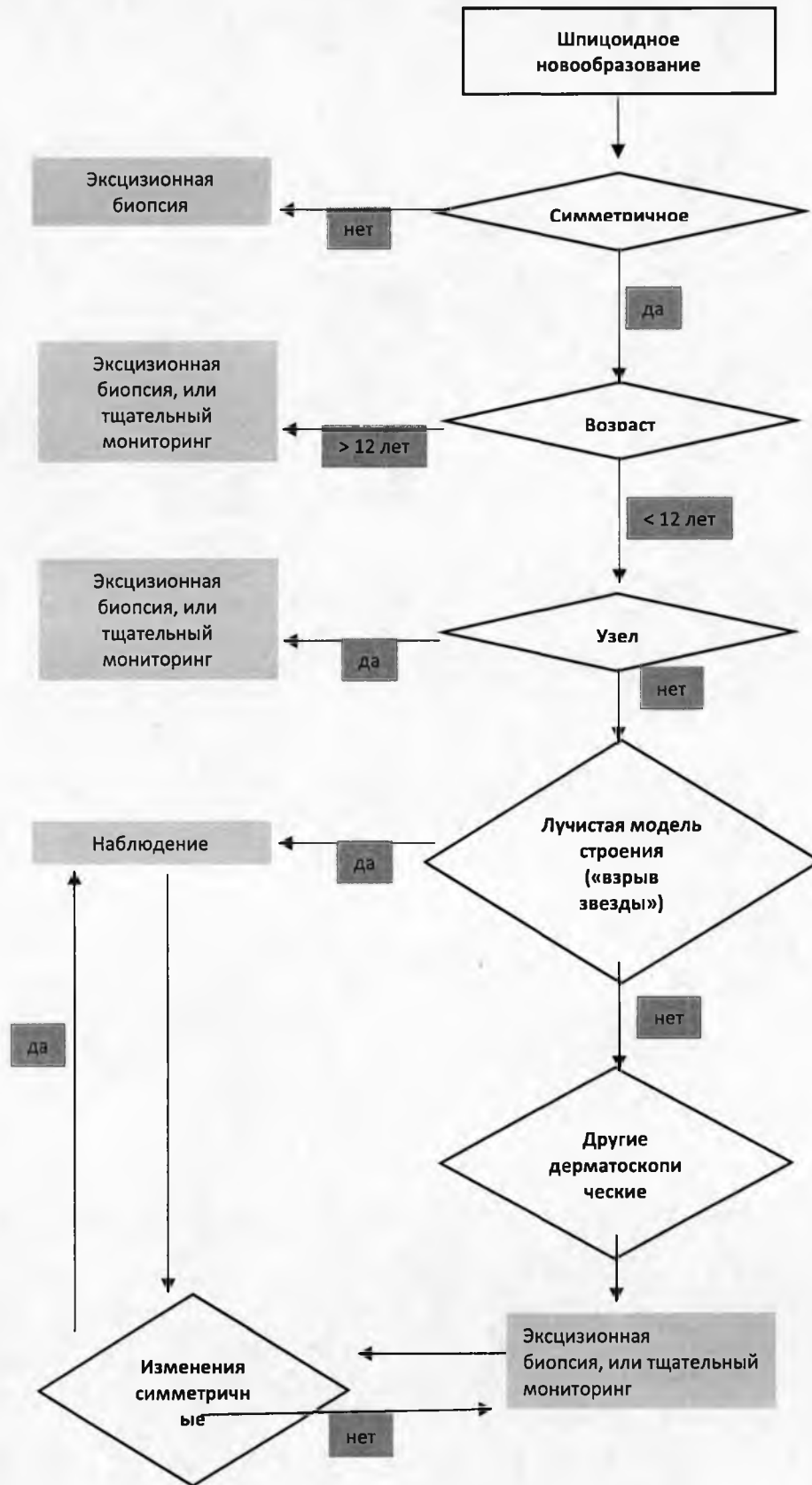
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Нет

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

нет

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

нет