

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
--	---

ЧАСТЬ I. ПИГМЕНТНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ

Глава 1. Меланома

Список литературы	11
-------------------------	----

ГЛАВА 2. Избранные меланоцитарные невусы

Простое лентиго и лентигозные невусы.	12
Пограничный, сложный (смешанный) и внутридермальный невус.	12
Врожденный меланоцитарный невус.	13
Пролиферативные узлы во врожденном меланоцитарном невусе.	15
Диспластический невус.	26
Невус <i>spilius</i> (пятнистый невус)	31
Акральный меланоцитарный невус.	32
Невусы особых анатомических локализаций.	40
Невус Мейерсона.	45
Рецидивный (возвратный, персистирующий) невус.	46
Галоневус.	47
Дермальные меланоцитозы.	51
Голубой невус и клеточный голубой невус.	53
Комбинированный меланоцитарный невус.	56
Невус Шпитц.	57
Пигментированный веретеночлесточный невус (невус Рида)	62
Список литературы.	65

ЧАСТЬ II. СОСУДИСТЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

ГЛАВА 3. Сосудистые опухоли

Избранные доброкачественные опухоли.	72
Инфантильная (младенческая) гемангиома.	72
Результаты монотерапии инфантильных гемангиом импульсным лазером на красителе	

в НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, собственный опыт.	82
---	----

Результаты комплексного лечения инфантильных гемангиом. Системная терапия пропранололом. Лазерная коррекция резидуальных проявлений в НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, собственный опыт.	83
Врожденная гемангиома.	93
Пиогенная гранулема.	93
Список литературы.	94

ГЛАВА 4. Сосудистые мальформации

Избранные сосудистые мальформации.	96
Капиллярные мальформации.	96
Лазерная терапия капиллярных мальформаций кожи у детей в НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, собственный опыт.	99
Молодые взрослые.	118
Ретикулярная, телеангиэктатическая капиллярная мальформация.	119
Врожденная мраморная телеангиэктатическая кожа.	119
Невус Унны.	119
Ангиокератомы при венозных мальформациях.	120
Венозные мальформации.	120
Гломувенозные мальформации.	121
Сосудистые поражения кожи при артериовенозных мальформациях.	122
Частные случаи сочетания капиллярной и артеривенозной мальформаций.	123
Мальформации лимфатических сосудов.	124
Сосудистые мальформации, ассоциированные с другими аномалиями.	126
Список литературы.	130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

▲	— торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция	ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
		ИГ	— инфантильная гемангиома
®	— зарегистрированный товарный знак	ИЛК	— импульсный лазер на красителе
АВМ	— артериовенозная мальформация	КМ	— капиллярная мальформация
ВГ	— врожденная гемангиома	КТ	— компьютерная томография
ВГМН	— врожденный гигантский меланоцитарный невус	ЛМ	— лимфатическая мальформация
ВМ	— венозная мальформация	МРТ	— магнитно-резонансная томография
ВМН	— врожденный меланоцитарный невус	УЗИ	— ультразвуковое исследование
		ЦНС	— центральная нервная система

| ЧАСТЬ I

ПИГМЕНТНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ

Глава 1

Меланома

Определение. Меланома — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, исходящая из меланоцитов, расположенных преимущественно в коже [1]. Выделяют также меланому слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, половых путей, мозговых оболочек, сосудистой оболочки глаза [2].

Эпидемиология. Заболеваемость повышается с возрастом с уровня 1,1 случая на 1 млн населения в возрасте от 1 до 4 лет до 10,4 случая на 1 млн населения в возрасте от 15 до 19 лет [3].

Этиология. Единный этиологический фактор не установлен. Наиболее значимый фактор риска спорадических форм меланомы — ультрафиолетовое излучение типов А (длина волны 320–400 нм) и В (длина волны 290–320 нм). Особенно для па-

циентов с I и II фототипами кожи по Фитцпатрику. Другие факторы риска у детей — врожденный гигантский меланоцитарный невус (ВГМН) (размером более 20 см) и множественные врожденные невусы [4], ретинобластома, пигментная ксеродерма, герминальные мутации гена *CDKN2A* [5], случаи семейной меланомы [6]. Врожденный или приобретенный иммунодефицит [7]. Синдром предрасположенности к возникновению опухолей (герминальная мутация *BAP1*).

Выделяют 3 варианта меланомы у детей, которые различаются по этиологии, механизмам канцерогенеза и особенностям клинических проявлений [8, 9].

1. Меланома, возникшая на фоне ВГМН (рис. 1.1, 1, 2; рис. 1.2, 1–3), — редкий вариант меланомы с наиболее неблагоприятным прогнозом [9].



1



2

Рис. 1.1. Меланома кожи на фоне ВГМН, пациентка 14 лет: 1 — состояние до хирургического лечения, визуализируется объемный экзофитный узловой элемент первичной опухоли в надлопаточной области слева, развившийся в пределах ВГМН в течение 6 мес; 2 — та же пациентка после иссечения первичного очага. T4bN0M0 (IIC) [10]



1



2



3

Рис. 1.2. Меланома кожи на фоне ВГМН, пациент 3,5 года: 1 — состояние при первичном обращении в возрасте 3 мес: рекомендован клинико-инструментальный динамический контроль; 2 — тот же пациент в возрасте 3,5 года. На рекомендованный динамический контроль пациент с родителями не явился. Обратились при увеличении и появлении уплотнения в ягодичной области больше справа. При осмотре визуализируется объемный экзофитный очаг деревянистой плотности при пальпации в крестцово-копчиковой и ягодичной областях в проекции врожденного гигантского меланоцитарного невуса. По результатам дообследования верифицирована меланома кожи. T_xN₂M₀ (IIIC); 3 — тот же пациент. Прогрессирование на фоне лекарственной терапии

Редко (менее 1% случаев) можно наблюдать развитие меланомы в пределах малого и среднего врожденного меланоцитарного невуса (рис. 1.3, 1–4).

Меланоцитарное поражение центральной нервной системы (ЦНС) при больших и гигантских врожденных меланоцитарных невусах позволяет поставить диагноз «нейрокожный меланоз».

Дети с меланомой оболочек головного или спинного мозга имеют наихудший прогноз (рис. 1.4, 1, 2).

2. Меланома Шпитц (рис. 1.5, 1, 2), частота выявления составляет примерно 50% всех меланом у подростков, описаны случаи и у детей

более раннего возраста. Опухоль характеризуется относительно благоприятным прогнозом [11, 12].

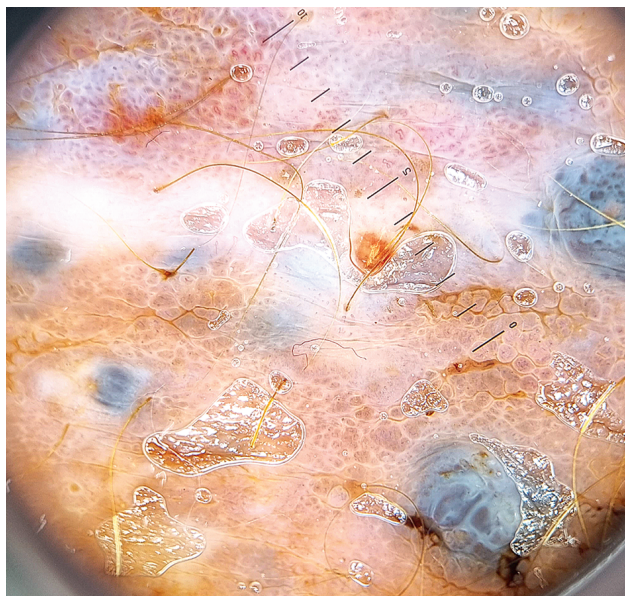
3. «Классическая» (конвенциональная, типичного строения) меланома, на которую приходится порядка 40–50% всех меланом кожи у детей. Наиболее часто опухоль возникает в подростковом возрасте, по биологическим и молекулярно-генетическим характеристикам во многом сходна с меланомой кожи у взрослых (меланомы, ассоциированные с низкой дозой кумулятивного солнечного повреждения / Low cumulative sun damage melanoma) [14].



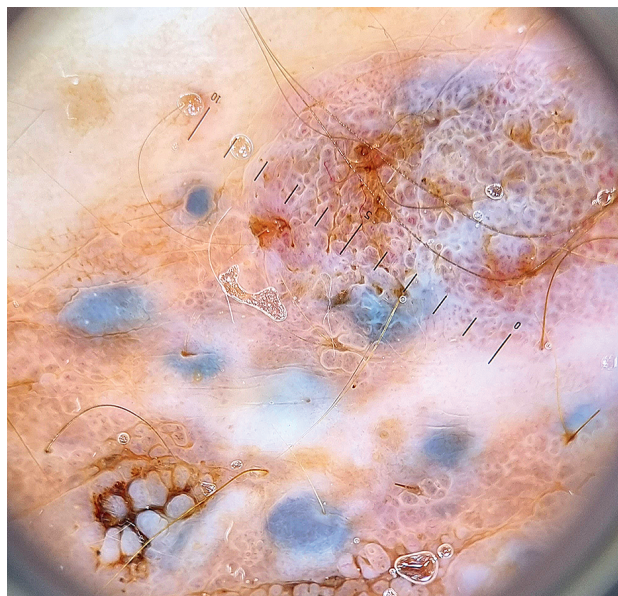
1



2



3



4

Рис. 1.3. Меланома кожи на фоне среднего ВМН, пациентка 13 лет: 1 — состояние при первичном обращении; 2 — та же пациентка. Визуализируются множественные сателлитные метастазы меланомы в пределах среднего врожденного меланоцитарного невуса; 3, 4 — та же пациентка. Дерматоскопическое исследование сателлитных метастазов меланомы в пределах среднего врожденного меланоцитарного невуса. На фоне врожденного невуса, имеющего глобулярное строение (коричневые типичные глобулы по всей площади с папилломатозными участками), определяются множественные участки бело-голубой вуали, чередующиеся с белыми бесструктурными зонами и участком скопления сине-коричневых и молочно-красных глобул на розовом фоне. По результатам дообследования верифицирована меланома кожи. T4bN2cM0 (IIIC)

ПАТОГЕНЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕЛАНОМЫ У ДЕТЕЙ

Меланома, возникающая на фоне ВГМН, часто ассоциирована с мутациями гена *NRAS* [15, 16].

В меланомах Шпитц присутствуют химерные гены тирозинкиназ и серин-треониновых киназ, возникшие в результате перестроек генов *ROS1*, *NTRK1*, *NTRK3*, *ALK*, *RET*, *MET*, *BRAF* или *HRAS* [17]. К злокачественной трансформации приводит возникновение второй мутации (биаллельная инактивация *CDKN2A*, промоторные мутации *TERT*) [18].

Для «классических» (Low cumulative sun damage) меланом у детей характерны мутации *BRAF* p. V600, биаллельная инактивация *CDKN2A*, промоторные мутации *TERT* [14].

В меланомах, возникших из голубого невуса (встречаются редко), определяются мутации генов *GNAQ* и *GNAI1* [19], в качестве второй мутации часто регистрируются мутации гена *BAP1* [20].

Гистологические характеристики. Меланома, возникшая в ВГМН, наиболее часто представляет собой узловую внутридермальную пролиферацию. Неопластическая ткань построена из эпителиоидных, веретеновидных или «бластоидных» клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Дифференциальная диагностика должна проводиться с пролиферативными узлами во врожденном меланоцитарном невусе (ВМН).

При иммуногистохимическом исследовании пролиферативная активность по экспрессии Ki-67, как правило, превышает 15–20%.



1



2

Рис. 1.4. Меланома оболочек спинного мозга с мультифокальным распространением. Нейрокожный меланоз. Структурная эпилепсия, пациент 5 лет: 1 — состояние при поступлении. На коже волосистой части головы визуализируется врожденный меланоцитарный невус средних размеров; 2 — тот же пациент. Визуализируются единичные сателлиты — невусы на коже конечностей



1



2

Рис. 1.5. Меланома Шпитц, пациент 2 года: состояние до хирургического лечения [10]. Опухоль была расценена по месту жительства как пиогенная гранулема. Клинико-анамнестические критерии соответствуют mnemonicскому правилу ABCDE в трактовке для детской популяции: A (Amelanotic) — беспигментное образование; B (Bleeding, Bump) — кровоточивость, узел; C (Color) — цвет (однородный); D (De novo) — вновь появившееся, любой d; E (Evolution or Elevation) — изменения, возвышение [13]. 1 — узловой элемент первичной опухоли кожи правой надлопаточной области. 2 — тот же пациент. Вид опухоли через 6 мес

Меланома Шпитц — крупные эпителиоидные и веретеновидные меланоциты, сгруппированы в сливающиеся гнезда и расположены диффузными полями. Характерны: крупный размер, асимметрия, нечеткие границы, отсутствие «созревания», распространение в глубокие слои дермы и подкожную жировую ткань, высокая митотическая активность в дермальном компоненте, наличие

патологических фигур митоза. При иммуногистохимическом исследовании часто обнаруживается утрата экспрессии p16.

«Классические» (Low cumulative sun damage) меланомы у детей имеют строение, аналогичное таковому у взрослых.

Стадирование меланомы кожи у детей, как и у взрослых, осуществляется на основании клас-

сификации TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017) [21]. Обязательно гистологическое подтверждение диагноза, оценка состояния лимфатических узлов (клинический осмотр, инструментальные исследования, биопсия сторожевого лимфатического узла). Во всех случаях меланомы кожи у детей в возрасте до 18 лет рекомендуется пересмотр гистологических препаратов в федеральном референсном центре, который имеет опыт работы с данной патологией.

Лечение. Основным вариантом лечения первичной опухоли — хирургическое удаление. Подходы к хирургическому лечению соответствуют таковым у взрослых.

Лекарственная терапия. У детей старшей возрастной группы опухоль близка по биологическим характеристикам к меланоме взрослых, поэтому подходы к выбору медикаментозной терапии определяются консилиумом по решению врачебной комиссии по жизненным показаниям в соответствии с таковыми у взрослых пациентов.

Адъювантная терапия меланомы кожи пациентов детского возраста в настоящее время разработана недостаточно, что обусловлено редкой встречаемостью данной патологии. Единственным изученным режимом в настоящее время в педиатрической практике является применение интерферона альфа-2b. Представлены также описания отдельных случаев лечения меланомы у детей с использованием блокаторов PD1 (пембролизумаба).

Заключение. В связи с крайне редкой встречаемостью меланомы у детей рекомендуется всегда верифицировать диагноз в федеральном референсном центре, который имеет опыт работы с данной патологией. Это важно как с позиции подтверждения и/или опровержения диагноза, так и для выработки тактики лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Clark W.H., Elder D.E., Guerry D. et al. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma // *Hum. Pathol.* 1984. Vol. 15. N. 12. P. 1147–1165.
- Plonka P.M., Passeron T., Brenner M. et al. What are melanocytes really doing all day long...? // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 18. N. 9. P. 799–819.
- Saiyed F.K., Hamilton E.C., Austin M.T., Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis // *Pediatric Health Med. Ther.* 2017. Vol. 8. P. 39–45.
- Youl P., Aitken J., Hayward N. et al. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia // *Int. J. Cancer.* 2002. Vol. 98. N. 1. P. 92–98.
- Hussussian C.J., Struwing J.P., Goldstein A.M. et al. Germline p16 mutations in familial melanoma // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 8. N. 1. P. 15–21.
- Whiteman D.C., Valery P., McWhirter W., Green A.C. Risk factors for childhood melanoma in Queensland, Australia // *Int. J. Cancer.* 1997. Vol. 70. N. 1. P. 26–31.
- Merkel E.A., Mohan L.S., Shi K. et al. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis // *Lancet Child. Adolesc. Health.* 2019. Vol. 3. N. 9. P. 646–654.
- Pappo A.S., Pediatric melanoma: the whole (genome) story // *Am. Soc. Clin Oncol Educ Book.* 2014. Vol. 34. P. 432–435.
- Krengel S., Scope A., Dusza S.W. et al. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013. Vol. 68. N. 3. P. 441–451.
- Детская дерматоонкология: руководство для врачей / Под ред. Т.С. Бельшевой, Т.Т. Валиева, С.Р. Варфоломеевой и др. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. 280 с.
- Gerami P., Cooper C., Bajaj S. et al. Outcomes of atypical spitz tumors with chromosomal copy number aberrations and conventional melanomas in children // *Am. J. Surg. Pathol.* 2013. Vol. 37. P. 1387–1394.
- Raghavan S.S., Peternel S., Mully T.W. et al. Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma // *Mod. Pathol.* 2020. Vol. 33. N. 6. P. 1122–1134.
- Cordoro K.M., Gupta D., Frieden I.J. et al. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013. Vol. 68. N. 6. P. 913–925.
- Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., Willemze R. WHO classification of skin tumours. France: Lyon, IARC, 2018.
- Bauer J., Curtin J.A., Pinkel D. et al. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations // *J. Invest. Dermatol.* 2007. Vol. 127. P. 179–182.
- Yelamos O., Arva N.C., Obregon R. et al. A comparative study of proliferative nodules and lethal melanomas in congenital nevi from children // *Am. J. Surg. Pathol.* 2015. Vol. 39. N. 3. P. 405–415.
- Wiesner T., He J., Yelensky R. et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas // *Nat Commun.* 2014. Vol. 5. P. 3116.
- Lee S., Barnhill R.L., Dummer R. et al. TERT promoter mutations are predictive of aggressive clinical behavior in patients with spitzoid melanocytic neoplasms // *Sci Rep.* 2015. Vol. 5. P. 11200.
- Van Raamsdonk C.D., Bezrookove V., Green G. et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi // *Nature.* 2009. Vol. 457. P. 599–602.
- Griewank K.G., Müller H., Jakkett L.A. et al. SF3B1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma // *Mod Pathol.* 2017. Vol. 30. N. 7. P. 928–939. DOI:10.1038/modpathol.2017.23.
- Gershenwald J., Scolyer R., Hess K. et al. Melanoma of the skin. AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. NY.: Springer International Publishing, 2017. P. 563–585.