

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений .....	4
--	---

### **ЧАСТЬ I. ПИГМЕНТНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ** ..... 5 |

#### **Глава 1.** Меланома ..... 7 |

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

#### **ГЛАВА 2.** Избранные меланоцитарные невусы ..... 12 |

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** ..... 69 |

#### **ГЛАВА 3.** Сосудистые опухоли ..... 72 |

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 ..... 96 |

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
®	— зарегистрированный товарный знак	ИГ	— инфантильная гемангиома
АВМ	— артериовенозная мальформация	ИЛК	— импульсный лазер на красителе
ВГ	— врожденная гемангиома	КМ	— капиллярная мальформация
ВГМН	— врожденный гигантский меланоцитарный невус	КТ	— компьютерная томография
ВМ	— венозная мальформация	ЛМ	— лимфатическая мальформация
ВМН	— врожденный меланоцитарный невус	МРТ	— магнитно-резонансная томография
		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.** Единый 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 *VAP1*).

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 клиничко-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. TхN2M0 (IIIС); 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].

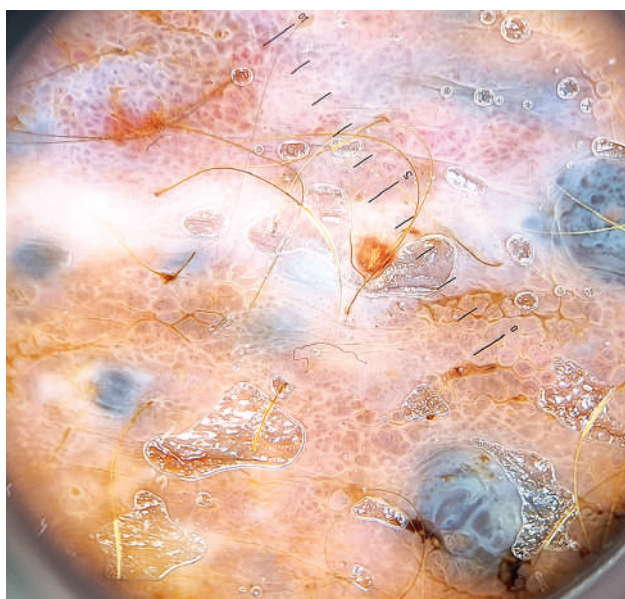
3. «Классическая» (конвенциональная, типичного строения) меланома, на которую приходится порядка 40–50% всех меланом кожи у детей. Наиболее часто опухоль возникает в подростковом возрасте, по биологическим и молекулярно-генетическим характеристикам во многом сходна с меланомой кожи у взрослых (меланомы,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



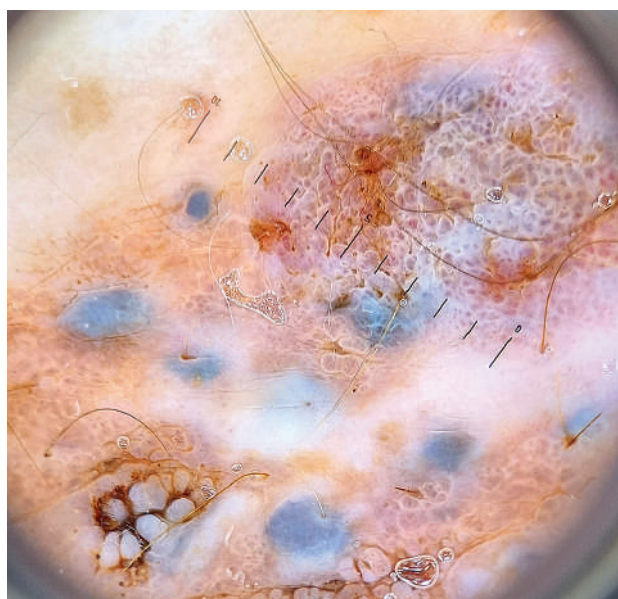
1



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 молочнокрасных 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 *GNA11* [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 мнемоническому правилу ABCDE в трактовке для детской популяции: A (Amelanotic) — беспигментное образование; B (Bleedibg, 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.

**Адьювантная 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Pappo A.S., Pediatric melanoma: the whole (genome) story // *Am. Soc. Clin Oncol Educ Book.* 2014. Vol. 34. P. 432–435.
9. 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.
10. Детская дерматоонкология: руководство для врачей / Под ред. Т.С. Бельшевой, Т.Т. Валиева, С.П. Варфоломеевой и др. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. 280 с.
11. 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.
12. 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.
13. Cordero K.M., Gupta D., Frieden I.J. et al. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013. Vol. 68. N. 6. P. 913–925.
14. Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., Willemze R. WHO classification of skin tumours. France: Lyon, IARC, 2018.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Griewank K.G., Müller H., Jackett 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.
21. 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.