

КЛИНИЧНА, ХИСТОМОРФОЛОГИЧНА И ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА АТИПИЧНИТЕ МЕЛАНОЦИТНИ НЕБУСИ

Лиляна Петкова, Георги Стоянов

*Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,
Факултет медицина, Медицински университет – Варна*

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CHARACTERISTICS OF ATYPICAL MELANOCYTIC NEVI

Lilyana Petkova, George Stoyanov

*Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna, Bulgaria*

РЕЗЮМЕ

Диспластичните невуси са група, която хистологично се характеризира с архитектурен и цитологичен атипизъм и се приема като междинна група между обичайните бенигнени пигментни лезии (невуси) и малигнения меланом. Както всички останали пигментни неоплазии, те са резултат на въздействие на генетични и фенотипни фактори, слънчева свръхчувствителност и хроничната ултравиолетова експозиция. Клинично диспластичните невуси са по-големи от баналните, с размери над 6 мм, асиметрични, с леко неравна повърхност и неравни граници, лошо отграничени от околната кожа и обичайно с двуцветна петнестост. Това са трудни за диагностика меланоцитни лезии, като хистологичните критерии, определящи принадлежността им към тази група, включват наличие на архитектурни нарушения, цитологичен атипизъм и прояви на имунен отговор от страна на макроорганизма. Архитектурно се манифестират с лентигинозен тип меланоцитна пролиферация, при която меланоцитите се разпределят на границата с базалния слой на удължените, окръглени върхове и хиперпигментирани епидермални гребени. Клетъчната пролиферация във върховете на епидермалните гребени измества базалните кератиноцити и се коалира с формиране

ABSTRACT

Dysplastic nevi are a group that is histologically characterized by architectural and cytological atypia and are considered as an intermediate group of pigmented lesions between normal and malignant melanoma. Like all other pigmented neoplasms, they are the result of exposure to genetic and phenotypic factors, solar hypersensitivity and chronic ultraviolet exposure. Clinically, dysplastic nevi are larger than the common ones, larger than 6 mm, asymmetrical, with a slightly uneven surface and uneven borders, poorly demarcated from the surrounding skin and usually with bicolored areas. These are difficult to diagnose melanocyte lesions, and the histological criteria determining their belonging to this group include the presence of architectural disorders, cytological atypia and manifestations of an immune response by the macroorganism. Architecturally, they manifest with a lentiginous type of melanocyte proliferation in which melanocytes are distributed at the border with the basal layer of the elongated, rounded apical and hyperpigmented epidermal ridges. Cell proliferation at the tips of the epidermal ridges displaces basal keratinocytes and coalesces with the formation of bridge structures around the dermal papillae. Their cytological characteristics include different variations. In nevi with a dominant lentiginous architectural appearance, basal melanocytes with cytoplasmic retraction are often observed. Small, rounded nevus cells, elongated cells with varying pigmentation, and

на мостови структури около дермалните папили. Цитологичната им характеристика включва различни вариации. В невуси с доминиращ лентигинозен архитектурен вид често се наблюдават базални меланоцити с цитоплазмена ретракция, малки окръглени невусни клетки, източени клетки с варираща пигментация, епителоидни клетъчни типове се наблюдават при гнездно доминиранияте форми на атипичния невус. Извън тези клетъчни типове появата на цитологичен атипизъм в интраепидермалните меланоцити е основен критерий за диагностицирането на невусите като атипични. Клетките са с варираща степен на нуклеарен атипизъм, ангажиращ не повече от 5% от всички клетки. Базиран на определени критерии, атипизмът се разделя в три степени – лек, умерен и тежкостепенен. International Melanoma Pathology Group препоръчва дисплазията да се квалифицира в две степени – нискостепенна и тежкостепенна.

Ключови думи: меланоцитни невуси, атипични невуси, хистология, критерии

ВЪВЕДЕНИЕ

Диспластичните невуси са група от клинично атипични невуси, които хистологично се характеризират с архитектурен и цитологичен атипизъм. Меланоцитната дисплазия може да възникне de novo или в асоциация с предшестваща меланоцитна лезия, в резултат на секвенционално придобита генетична абнормност. Приемат се като междинна група от невуси между обичайните и меланома (ММ). Най-често употребяваният синоним е „атипичен невус“. Други синоними за обозначаване на тази група от меланоцитни лезии са – „голям атипичен невус“, „В-К mole“, „меланоцитна дисплазия“, „невус с архитектурни нарушения и меланоцитна атипия“. Обичайно възникват у подрастващи. Като всички останали пигментни неоплазии, са резултат на въздействие на генетични и фенотипни фактори, слънчева свръхчувствителност и соларна експозиция – хроничната ултравиолетова експозиция, резултираща в кумулативна соларна травма, активира в невусите промоция на клинична и хистологична атипия (1).

Клинична и макроскопска характеристика

Диспластичните невуси се развиват на кожа с интермитентна соларна експозиция, най-често на гърба. Топографията им донякъде се при-

epithelioid cell types were observed in nest-dominated forms of the atypical nevus. Beyond these cell types, the appearance of cytological atypism in intraepidermal melanocytes is a major criterion for diagnosing nevi as atypical. The cells have a varying degree of nuclear atypism, involving no more than 5% of all cells. Based on the criteria, atypism is divided into three degrees - mild, moderate, and severe. The International Melanoma Pathology Group recommends dysplasia to be classified into two groups only – low- and high-grade.

Keywords: melanocytic nevi, atypical nevi, histology, criteria

покрива с дистрибуцията на малигнен меланом, възникващ в условията на нискостепенна хронична соларна травма.

Клинично диспластичните невуси са по-големи от баналните, с размери над 6 мм, обикновено 8 до 10, 12 мм, асиметрични, с леко неравна повърхност и неравни граници, лошо отграничени от околната кожа, колорална вариабилност – обичайно двуцветна петнистост. Лезиите почти винаги имат плоска – макуларна компонента (отговаряща на граничната пролиферация) и приблизително централно или ексцентрично позиционирана елевирана порция, дължима на дермалния компонент. Така макроскопски лезията наподобява „пържено яйце“ или „мишена“ – таргетоиден вид.

Генетичният профил на диспластичните неви, подобно този на придобитите, се асоциира с мутации на онкогени, най-често BRAF или NRAS. За разлика обаче от придобитите ординерни неви, които се характеризират със сингъл мутирал онкоген, диспластичните невуси притежават повече от една генетична абнормност. Мутацията в TERT промотора често е първи признак за прогресия на диспластичната лезия към in situ меланом. Диспластичните невуси са свързани с малигнения меланом по три начина: 1. като мор-

фологични симуланти – имитатори на меланома; 2. като потенциални прекурсори на меланома; 3. като биомаркери на повишения риск за развитие на малигнен меланом. В различни проучвания остатъци от диспластични невуси се откриват в 30% до 54,2% от меланомите. Диспластичните невуси в периферията на меланомите са с висок процент на TERT промоторни мутации, за разлика от конвенционалните невуси, при които тези мутации типично отсъстват. Това определя диспластичните невуси като биологично интермедиерни между бенигнените невуси и малигният меланом (1).

Хистоморфология

Повече от три четвърти от атипичните невуси са от обичаен тип (common type), другите са гранични (junctional), с лекостепенна експанзия на меланоцити в папиларната дерма и ограничена дермална компонента. Това са трудни за диагностика меланоцитни лезии, като хистологичните критерии, определящи принадлежността им към тази група, включват следните параметри: наличие на архитектурни/структурни нарушения, наличие на цитологичен атипизъм и наличие на прояви на имуен отговор (host immune response). Проучването и класифицирането на тези критерии е обект на анализ от много автори (2–7).

Според Piepkorn, Barnhill и Busam най-обсъждани (спорни) са критериите за клетъчен атипизъм (8). Атипичните невуси се манифестират с лентигинозен тип меланоцитна пролиферация, при която меланоцитите, единични или в малки гнезда, се разпределят на границата с базалния слой на удължените, окръглени върхове и хиперпигментирани епидермални гребени. Лентигинозната пролиферация при съставните невуси се разширява латерално, отвъд границите на дермалната меланоцитна пролиферация и е лошо отграничена, т.н. „феномен на рамото“. Така се демонстрират основно два принципни архитектурни признака – наличие на единични меланоцитни клетки в базалните зони и неправилни (разнородни) гнезда в граничните участъци. Клетъчната пролиферация във върховете на епидермалните гребени измества базалните кератиноцити и се коалира с формиране на мостови (bridge-like) структури около дермалните папили.

Около меланоцитните пролиферати могат да се видят ретракционни пространства, наблюдава се и вакуолерност на базалните клетки на епидермиса. Разнородността на меланоцитните гнезда създава морфологична асиметрия и

хаотичност. Клетъчните агрегати се различават по размер, форма, клетъчна плътност и оцветяемост (хромазия), неравномерно разпределение в епидермалните гребени и дермалните папили, с конfluиране на гнездата на три, четири папили, поява на клетъчна дискохезия и отцепване на индивидуални клетки. При атипичните невуси може да се наблюдава, макар и по-рядко, пейджетоидно разпространение в спинозния слой или понякога ограничена, фокална супрабазална меланоцитна екстензия.

Цитологичната характеристика на атипичните невуси включва различни вариации. В невуси с доминиращ лентигинозен архитектурен вид често се наблюдават базални меланоцити с цитоплазмена ретракция. Малки окръглени невусни клетки, източени клетки с варираща пигментация и епителоидни клетъчни типове се наблюдават при гнездно доминирани форми на атипичния невус. Извън тези клетъчни типове появата на цитологичен атипизъм в интраепидермалните меланоцити е основен критерий за диагностицирането на невусите като атипични. Клетките са с варираща степен на нуклеарен атипизъм, ангажиращ не повече от 5% от всички клетки (8).

Хистологични варианти на атипичните невуси (8):

1. Епителоидоклетъчни атипични невуси – клетките на тези невуси имитират суперфициално напредващ меланом – те са големи, овални или полигонални, имат обилна еозинофилна, гранулирана до праховидна цитоплазма и гнездно клетъчното разпределение. Парадоксално обаче, ядрата им са много малки и окръглени, без атипизъм.
2. Хало невус-вариант атипични невуси – с характерния плътен мононуклеарен инфилтрат в дермата, маскиращ дермалните невусни клетки. Само наличието на описаните структурни и цитологични отклонения разграничава този тип атипични невуси от типичния хало невус.

Според David Cassarino нуклеарната атипия се представя основно със степенно уголемяване на ядрата (спрямо големината на базалния кератиноцит), плеоморфизъм, варираща хроматинова дисперсия и неравномерно хроматиново разпределение, наличие на визуализиращи се нуклеоли, с прояви на анизонуклеолоза (9). Цитоплазмата е хиперхромна, появяват се митози и апоптотични клетки. Базиран на тези критерии, атипизмът се разделя в три степени: на лек, умерен и тежкостепенен атипизъм. Леката (ниска)

степен се представя с ядрена големина, съответстваща на базалните кератиноци, ядрена хиперхромазия, отсъствие на нуклеоли и минимално повишена цитоплазмена хиперхромност. Умереностепенният атипизъм включва увеличена ядрена големина, един до два пъти спрямо големината на кератиноцитите, везикуларен хроматин, едва забележими и неравномерно визуализиращи се нуклеоли, сравнително обилна и тъмна цитоплазма. Тежкостепенният атипизъм корелира с ядрена големина, два пъти по-голяма от тази на кератиноцитите, отчетливи нуклеоли, везикуларен хроматин и тъмна цитоплазма. Посочените използвани градиращи критерии са по Weinstock и McKee (10,11).

размер и хиперхромност, придаващи вид на ядрото, подобен на „мастилено петно“, с ядрени размери, съизмерими с големината на съседните кератиноцити или забележимо по-големи от тях, ангулиран нуклеарен контур и неравни (спикулирани) цитоплазмени граници.

В. Епителоидоклетъчен тип меланоцитна дисплазия: при този тип меланоцитите образуват вариращи по размер гнезда или сингъл клетъчна дистрибуция по хода на дермоепидермалната граница на често нормален, с неудължени папили или хиперпластичен епидермис. Пролифериращите клетки са с овални или окръглени ядра, деликатен хроматин и окръглен цитоплазмен контур, варираща меланизация, от амела-

Табл. 1. Характеристики за оценяване на атипичията при меланоцитни лезии. Адаптирана от Weinstock и McKee (10,11)

Характеристика	Лека дисплазия	Умерена дисплазия	Тежка дисплазия
Ядрен размер	Колкото на кератиноцит	1.5 до 2 пъти колкото на кератиноцит	Повече от два пъти колкото на кератиноцит
Хроматин	Хиперхромазия	Хиперхромазия до везикуларност	Везикуларност
Нуклеоли	Липсват	Обикновено липсват	Проминентни
Мътна (dusky) цитоплазма	Оскъдна	Оскъдна до обилна	Обикновено обилна

Критериите, които задължително присъстват, за да се квалифицира невусът като атипичен, са първостепенни, основни или големи. Тези, които не присъстват във всеки случай, но могат да се наблюдават в атипичните меланоцитни лезии и са допълнително доказателство за тяхната природа и принадлежност към тази група, се обозначават като малки или допълнителни, второстепенни критерии. Обособените критерии според Crowson, Magro и Mihm M.C. (12) са:

Първостепенни или големи критерии:

1. Наличие на асиметрична базиларна пролиферация от невомеланоцити по дермоепидермалната граница, екстензирана латерално, отвъд границите на предшестващата дермална компонента (ако има такава) обичайно в три или повече епидермални гребена – феномен на рамото.
2. Пролифериращите невомеланоцити са с характерна цитоморфология и специфичен интраепидермален растежен модел:

А. Лентигинозна меланоцитна дисплазия: хаотично разположени клетки, локирани покрай и между елонгираните епидермални гребени, образуващи гнезда с различни размери, като клетките се характеризират с вариабелен нуклеарен

нотична до наличие на манифестни груби интрацитоплазмени пигментни гранули. Клетките са с различна клетъчна големина, забележими нуклеоли, задебелена нуклеарна мембрана и ядрен размер, по-голям от този на съседните кератиноцити.

Малки критерии:

1. папиларен дермален колаген под формата на концентрична дермална фиброза около епидермалните гребени или колагенови фибри, паралелни на епидермиса, свързващи епидермалните гребени;
2. лимфоцитна инфилтрация в папиларната дерма с максимално интензивна инфилтрация в полетата на цитологичен атипизъм;
3. проминентна васкулатура с ендотелна активност и хиперплазия;
4. сливане на епидермалните гребени от конфлуентен растеж между съседни меланоцитни гнезда.

В практиката си Jose Plaza и Victor Prieto ползват Duke University grading system за диспластични невуси, базирана на оценка и скор на два компонента – оценка и скор на архитектурните нарушения и оценка и скор на цитологичния атипизъм (13):

Архитектурни нарушения:

1. Граничен компонент с гнезда на границите =0; с единични клетки =1
2. Микроскопска симетричност на лезията (симетрична =0; асиметрична =1)
3. Кохезивност на граничните гнезда (над 50% с кохезия =0; под 50% кохезивни гнезда =1)
4. Супрабазално разпространение (фокално или липсващо =0; проминентно или наличие на такова в краищата на лезията =1)
5. Конфлуиране на епидермалните гребени с образуване на мостови структури (под 50% =0; над 50% =1)
6. Съотношение гнездна пролиферация/пролиферация на единични клетки (над 50% = 0; под 50% =1)

(Grading score: Mild 0-1; moderate 2-3; severe 4-6)

ЦИТОЛОГИЧЕН АТИПИЗЪМ (определен на голямо увеличение в полето с най-изразен клетъчен атипизъм)

1. Нуклеарна форма и хромност (над 50% клетки с овални до окръглени ядра и еухромазия =0; под 50% =1)
2. Ядрена големина (над 50% клетки с ядра по-малки или равни на ядрото на базален кератиноцит = 0; под 50% = 1)
3. Клетъчна големина (под 50% клетки, по-малки или равни на два пъти големината на базалноклетъчното кератиноцитно ядро = 0; над 50% =1)
4. Нуклеоларна големина (над 50% с малки незабележими нуклеоли = 0; под 50% = 1)

(Grading score: mild 0-1; moderate 2; severe 3-4)

Имунният отговор (host response) при атипичните невуси включва мононуклеарен клетъчен инфилтрат, фиброплазия и изразена васкуларизация, като първите два признака са много важни диагностични критерии. Лимфоцитната инфилтрация около лезията варира от слаба, фокална и периваскуларна до плътна, лентовидна и непрекъсната в субепителната папиларна дерма. Сред инфилтратата в различно количество има и меланофаги. Дермалната фиброза се представя като концентрична фиброплазия, с хиалинизирал, компактен колаген около епидермалните гребени. При ламеларна фиброплазия, в папиларната дерма, между епидермалните гребени се разполага хоризонтално ламиниран колаген с източени мезенхимни клетки, очертаващи колагеновите филаменти. Фиброплазията може да се представя като съчетание на двата типа, т.е. да бъде смесена. Васкуларизацията на атипичните невуси включва микросъдова пролиферация

в папиларната дерма, израз на съдова дилатация и хипертрофия, а не проява на неопластична ангиогенеза (атрибут на малигнения меланом). (Grading score: mild 0-1; moderate 2; severe 3-4) (8)

Диагностичните критерии за дисплазия се развиват и валидират от International Melanoma Pathology Group. Групата препоръчва дисплазията да се квалифицира в две степени – нискостепенна (low grade) и тежкостепенна (high grade). Морфологични белези при невусите, съответстващи на лекостепенен атипизъм, не се приемат за значими и тези невуси не се квалифицират като диспластични. Като невуси с нискостепенна дисплазия се квалифицират тези с морфологични белези, съответстващи на интермедиерен или умереностепенен атипизъм. Като невуси с високостепенна дисплазия се квалифицират тези, които са с белези на тежък атипизъм (1).

Диференциалната диагноза на атипичните невуси:

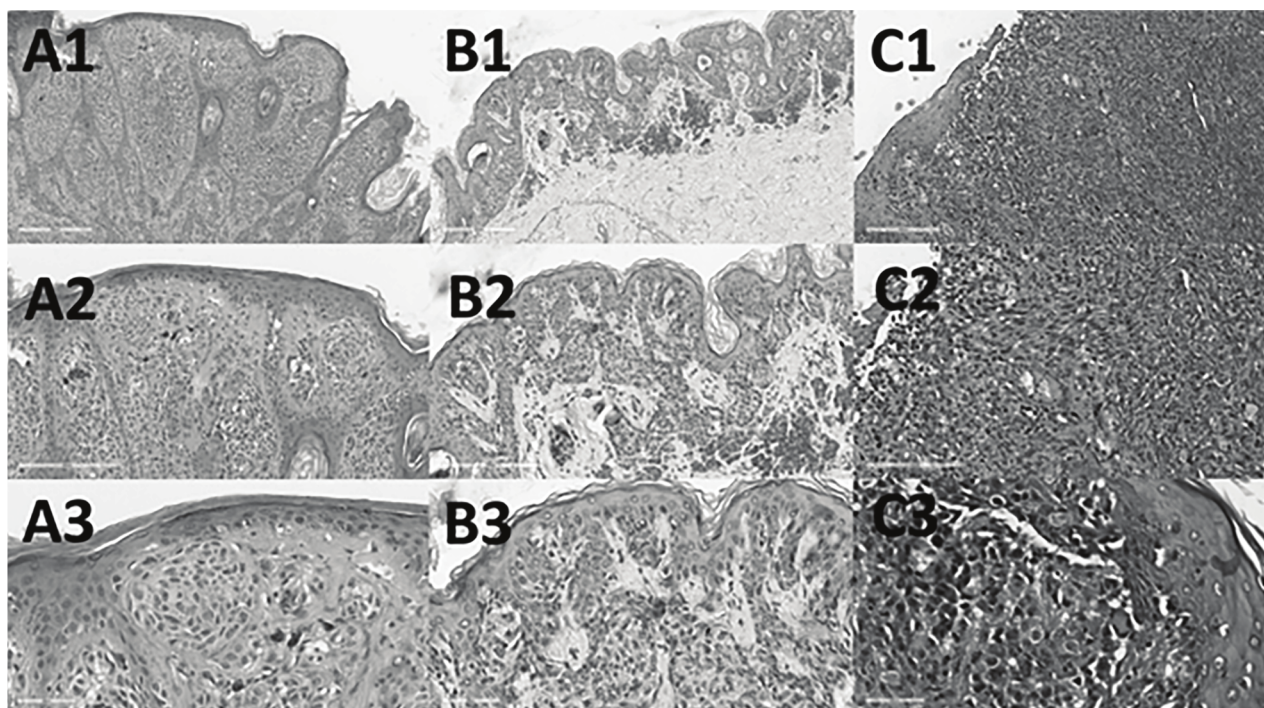
- Лентигинозни невуси. Разграничаването на атипичната лентигинозна меланоцитна пролиферация от лентигинозните невуси включва следните белези: ангажиране на изложени на ултравиолетова експозиция части от кожата, описания структурен и цитологичен атипизъм в интраепидермалните меланоцити.
- In situ меланома и инвазивен меланом. Най-трудната диференциация е тази на атипични невуси с тежък цитологичен атипизъм от ММ. Основните критерии, на които се базира диференциацията, включват: изразена асиметрия при ММ за сметка на слабо набелязана такава при атипичните невуси, лоша отграниченост и в двата случая, изразено нарушение на гнездна структура при меланома и слабо представена при невусите, силно изразената липса на кохезия в гнездата при меланома спрямо лекостепенна дискохезия у невусите, загуба на ориентираната в епидермалните гребени меланоцитна пролиферация при меланомите, за разлика от концентрацията на пролиферирали меланоцити в епидермалните гребени при атипичните невуси. Пейджетоидното разпространение, очебийно изразено при ММ, е липсващо или много дискретно при атипичните невуси. Дифузно изразеният цитологичен атипизъм при ММ, липсата на дермална матурация (съзряване) и наличието на дермални митози са белези, които контрастират обикновено с липсата на

изразеност на тези белези при атипичните лезии. Лимфоидният инфилтрат обичайно плътен, лентовиден при ММ, е прекъснат или само периваскуларен (с малки изключения, понякога лентовиден) при атипичните невуси. Имунохистохимичното изследване с пролиферативни маркери Ki 67 (MIB1) са тест за разграничаване на двата типа лезии. Според Pierkorn и Barnhill пролиферативен индекс над 10% се счита присъщ за ММ и под 2% за бенигнените и атипични невуси (8).

- Лентиго малигна. Важен белег при тази лезия е, че абнормената меланоцитна пролиферация се развива в соларно травмирана кожа на пациенти над 60-годишна възраст и то най-често по бузите и носа, което е необичайна локализация за атипичните невуси. Базалната пролиферация от атипични меланоцити, единични или понякога в малки и елонгирани гнезда от дисконезивни, пигментирани, източени клетки, както и изразената тенденция за разпространението им около космените фоликули или потните жлези при малигненото лентиго, са белези, нехарактерни и необичайни за атипичните невуси. Заличаването и изглаждането на епидермалните гребени, както и изразената соларна еластоза в папиларната дерма при лентигото, са призна-

ци, контрастиращи на тези при атипичните лезии, където епидермалните гребени са удължени, с концентрирани базални меланоцити във върховете и гнезда около тях в граничната зона, а соларна еластоза липсва или е минимална. Финално, малигненото лентиго е de novo развила се меланоцитна пролиферация, докато 80% от атипичните невуси съдържат дермално-невусни елементи. В някои случаи разграничаването на двете лезии е почти невъзможно, особено в случаи, при които малигненото лентиго се представя със запазени и акцентирани епидермални гребени.

Рекурентните невуси са също диагностичен проблем, особено когато се представят като рекурентни атипични невуси. Обичайната им поява е шест седмици до шест месеца след инкомплетна невусна ексцизия. Съдържат вариабилна интраепидермална компонента, локализирана в полето на цикатрикса и остатъци от дермална невусна част под него, включваща неправилни гнезда и единични меланоцити основно от епителоиден и пейджетоиден тип, но с минимален нуклеарен атипизъм или изобщо без такъв. Ако в първичната (оригинална) лезия е имало сигнификантен атипизъм, разрастването на рекурентната интраепидермална компонента извън очертанията на цикатрикса е достатъчно сигнифи-



Фиг. 1. Сравнение на хистологичните характеристики на съставен невус (А), съставен атипичен невус (В) и малигнен кожен меланом (С); А1, В1 и С1 – оригинално увеличение 100x; А2, В2 и С2 – оригинално увеличение 200x; А3, В3 и С3 – оригинално увеличение 400x, оцветяване с хематоксилин и еозин

кантен белег, сочещ за развитие на меланом (Фиг. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В момента не съществува стандартизиран и общоприет модел или схема за определяне степента на атипизъм (дисплазия) в атипичните невуси. Припокриването на част от морфологичните критерии за невусите с високостепенна дисплазия с тези на *in situ* меланом, както и потенциалната възможност за бърза прогресия в инвазивен меланом, води до стандартния подход за изрязване на атипичните невуси с 5 мм периферия. Многообразието, с което се представят бенигнените пигментни лезии, особено наличието на белези за различна степен на структурна и клетъчна атипия в някои от тях и възможността за прогресия в ММ, най-вече изразени в атипичните невуси, определят отговорността на морфологичната диагностика както за последващото клинично поведение, така и за прогнозата и предикцията в развитието на всеки невус при всеки отделен пациент.

Правилната оценка и интерпретация на особеностите в палитрата от клинични, макро- и микроскопски белези, както при бенигнените, така и при малигнените пигментни тумори задължава днес, особено с възможностите на молекулярната патология, постоянно да се търсят нови диагностични методи, които биха били по-сигурни и надеждни критерии за диференциране на граничните лезии от малигнения меланом и осигуряващи коректно терапевтично поведение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elder D, Mass D, Scolyer R, Willemze R, editors. WHO Classification of Skin Tumours. 2018.
2. Steijlen P, Bergman W, Hermans J, Vloten W, Scheffer E HJ, Vloten VW. The efficacy of histopathological criteria required for diagnosing dysplastic naevi. *Histopathology*. 1988;12:289–300
3. Rhodes A, Mihm MC. Dysplastic Melanocytic Nevi: A Reproducible Histologic Definition Emphasizing Cellular Morphology. *Mod Pathol*. 1989;2:306-19.
4. Barnhill RL, Roush GC, Duray PH. Correlation of histologic architectural and cytoplasmic features with nuclear atypia in

atypical (dysplastic) nevocmelanocytic nevi. *Hum Pathol*. 1990;21:51–8.

5. Rivers JK, Kopf AW, Vinokur AF, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M, et al. Clinical characteristics of malignant melanomas developing in persons with dysplastic nevi. *Cancer*. 1990;65:1232–6.
6. Black WC, Hunt WC. Histologic Correlations with the Clinical Diagnosis of Dysplastic Nevus. *Am J Surg Pathol*. 1990;14:44–52.
7. Clemente C, Cochran AJ, Elder DE, Levene A, Mackie RM, Mihm MC, et al. Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: Concordance among pathologists convened by the world health organization melanoma programme. *Hum Pathol*. 1991;22:313–9.
8. Barnhill RL, Piepkorn M, Busam KJ, editors. Pathology of Melanocytic Nevi and Malignant Melanoma. Pathology of Melanocytic Nevi and Malignant Melanoma. Springer New York; 2004.
9. Cassarino DS. Diagnostic Pathology: Neoplastic Dermatopathology. 2nd ed. Elsevier; 2016
10. Calonje JE, Brenn T, Lazar A, Billings S. McKee's Pathology of the Skin. 5th ed. Elsevier; 2019.
11. Weinstock MA. Reliability of the Histopathologic Diagnosis of Melanocytic Dysplasia. *Arch Dermatol*. 1997;133:953.
12. Crowson AN, Magro CM, Mihm MCJ. The Melanocytic Proliferations: A Comprehensive Textbook of Pigmented Lesions, Wiley. 2nd ed. Wiley; 2014.
13. Plaza JA, Prieto VG. Pathology of pigmented skin lesions. Pathology of Pigmented Skin Lesions. Springer Berlin Heidelberg; 2017.

Адрес за кореспонденция:

Лиляна Петкова
Катедра по обща и клинична патология,
съдебна медицина и деонтология
Факултет медицина,
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
9002 Варна
e-mail: lilix@abv.bg