

DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.10.4.010>
УДК 616.5-006.04-091/.092-079.4:575.2/

Букат В.П., Михалевская Т.М., Волочник Е.В., Киселёв Л.П.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Bukat V., Mihalevskaya T., Valochnik A., Kisialeu L.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

ШпицOIDные новообразования: молекулярно-генетические маркеры и патоморфологические критерии дифференциальной диагностики и оценки степени злокачественности патологического процесса

Spitzoid Neoplasms: Molecular Genetic Markers
and Pathomorphological Criteria for Differential
Diagnosis and Assessment of the Degree of Malignancy
of the Pathological Process

Резюме

ШпицOIDные новообразования представляют собой гетерогенную группу меланоцитарных образований кожи с различной степенью злокачественности, дифференциальная диагностика которых вызывает наибольшие трудности ввиду схожих клинических и морфологических характеристик. На данный момент для дифференциальной диагностики широко используются гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы, включающие в себя морфологическое исследование образцов ткани, оценку экспрессии белков Ki-67 и p53, хромосомных перестроек генов CDKN2A, RREB1, CCND1 и MYC. Также активно изучается влияние мутаций генов HRAS, BRAF, NRAS, BAP1, POT1, получены некоторые результаты исследований уровня экспрессии гена PRAME и микроРНК-профиля. Важность дифференциальной диагностики обусловлена необходимостью выбора лечебной тактики, адекватной различным вариантам клинического и биологического поведения данных новообразований. Целью работы является анализ данных литературы о морфологических особенностях шпицOIDных новообразований кожи, обзор иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров, которые уже используются или потенциально могут быть использованы для дифференциальной диагностики новообразований с неясным потенциалом злокачественности.

Ключевые слова: Шпиц невус, атипичная опухоль Шпиц, меланома, ген, экспрессия, промотор.

Abstract

Spitzoid neoplasms are a heterogeneous group of skin melanocytic lesions with different malignancy degree, which are diagnostically challenging due to similar clinical and morphological characteristics. At that moment for diagnostics it is used histologic, immunohistochemical and molecular methods, including morphological characters assays, Ki-67 and p53 protein expression, aberration in CDKN2A, RREB1, CCND1 and MYC genes. Also it is studying impact of HRAS, BRAF, NRAS, BAP1, POT1 mutations, there are some results of PRAME gene expression and micro-RNA profile studying.

Clinical management depends on differential diagnostic and must correspond to clinical and biological neoplasms behavior. The main aim of article is the review of spitzoid morphological characteristics, immunohistochemical and molecular aberration, which are used or potentially able to be used in diagnostic of lesions with uncertain malignant potential.

Keywords: Spitz nevi, atypical Spitz tumor, melanoma, gene, expression, promoter.

■ ВВЕДЕНИЕ

Шпицоидные новообразования – объединяющий термин, включающий гетерогенную группу меланоцитарных новообразований кожи с различной степенью злокачественности и преимущественно встречающихся у детей, подростков и молодых взрослых. Включают в себя Шпиц невусы (ШН) – доброкачественные, биологически стабильные новообразования кожи, шпицоидные меланомы (ШМ) – опухоли с атипичной морфологической картиной и агрессивным течением заболевания, сопровождающиеся бурным лимфогенным и гематогенным метастазированием, рецидивами. Также существует большое количество форм с неопределенным потенциалом злокачественности, занимающих промежуточное место между доброкачественными и злокачественными образованиями, объединенных в группу атипичных опухолей Шпиц (АОШ) [1].

Шпицоидная меланома была впервые описана в 1948 г. Софи Шпиц как «ювенильная меланома», поскольку преимущественно встречалась у детей и подростков, характеризовалась клеточной атипией и агрессивным клиническим течением, частым метастазированием.

Сложность диагностики шпицоидной меланомы заключается в том, что у детей и подростков зачастую отсутствуют классические признаки пигментной меланомы и опухоль имеет вид беспигментного узлового образования, напоминающего пиогенную гранулему или беспигментный невус, ангиому, вирусную бородавку, контактиозный моллюск. Шпиц невусы также ошибочно трактуются как гемангиома, вирусная бородавка или контактиозный моллюск. Таким образом, при постановке диагноза шпицоидных новообразований велика вероятность ошибки, что требует поиска новых критериев для дифференциальной диагностики с другими беспигментными новообразованиями кожи [2].

По общепринятой тактике ведения пациентов до 12 лет не рекомендовано удаление Шпиц невусов вследствие того, что в 70% случаев они инволюционируют, а при неполном удалении часто рецидивируют с более выраженным ростом. Однако удаление шпицоидных образований

рекомендовано в более старшем возрасте с целью исключения меланомы, вероятность возникновения которой увеличивается: до 15 лет заболеваемость составляет около 1%, от 15 до 19 лет – 7%, у лиц между 20 и 24 годами – 12% [3, 4].

Несмотря на то, что в 85% случаев меланомы диагностируются на I и II стадиях, Республика Беларусь входит в группу стран с высокой смертностью по данному виду заболеваний. Одной из главных причин является недостаточная онкологическая настороженность врачей ввиду редкости данного заболевания у детей и подростков и, как результат, поздняя диагностика и несвоевременное назначение лечения [5].

Вопрос диагностики и терапии данных новообразований остается актуальным вследствие различий биологических и клинических особенностей канцерогенеза у пациентов детского и взрослого возраста. Преимущественное появление шпицOIDных новообразований у детей, подростков и женщин в период беременности указывает на роль гормонального фона в этиологии и развитии заболевания [4, 5].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выполнить анализ данных литературы о морфологических особенностях шпицOIDных новообразований и молекулярно-генетических маркеров, которые уже используются или потенциально могут быть внедрены в клиническую практику для дифференциальной диагностики новообразований с неясным потенциалом злокачественности.

■ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШПИЦOIDНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Гистологическая диагностика шпицOIDных новообразований у детей и подростков является одной из наиболее сложных из-за отсутствия четких диагностических критериев и низкой межисследовательской воспроизводимости.

ШпицOIDные новообразования представлены эпителиоидными и/или веретенообразными клетками, имеющими вертикальное расположение, которые организованы в виде отдельных гнезд. Характерными гистологическими критериями доброкачественного образования являются симметрия, четкие латеральные границы, отсутствие митозов в глубоких отделах образования, наличие гиалиновых телец Камино, равномерность распределения эпителиальной гиперплазии, присутствие воспалительного инфильтрата в дерме. Цвет зависит от степени васкуляризации и количества меланина в его структуре. Поэтому различают гипопигментную форму розового или красного цвета, которая встречается наиболее часто, и пигментную форму, охватывающую весь спектр цветовой гаммы от светло-коричнево-желтого до сине-черного цвета. В то же время не существует однозначных морфологических критериев, позволяющих дифференцировать Шпиц невус от шпицOIDной меланомы или атипичной опухоли Шпиц в нетривиальных случаях, поэтому патологи вынуждены выставлять диагноз «АОШ / шпицOIDная меланома». Основными отличительными признаками злокачественных шпицOIDных образований являются асимметрия и наличие митозов в глубоких отделах образования. Некоторые патологи также выделяют

некрозы единичных меланоцитов и изъязвления. Дальнейшая тактика лечения определяется наличием факторов неблагоприятного течения заболевания и на основании дополнительных исследований [6].

■ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Ряд исследований доброкачественных и злокачественных новообразований выявил существенные различия в экспрессируемых на клеточной поверхности молекулах, отвечающих за клеточное деление и апоптоз [7].

Экспрессия ядерного белка Ki-67 обнаруживается в ядрах клеток во все активные фазы клеточного цикла и позволяет определить, насколько активно происходит деление опухолевых клеток, и оценить риск метастазирования. Экспрессия Ki-67 увеличивается в зависимости от степени малигнизации новообразования. Согласно данным литературы, в доброкачественных невусах его экспрессия составляет 2–5%, в АОШ – до 10%, в меланомах – больше 10–37%. Определение индекса Ki-67 является более чувствительным методом для оценки пролиферативной активности, чем подсчет фигур митоза, поскольку позволяет выявить клетки во всех активных фазах клеточного цикла и снижает вероятность неверной интерпретации микроскопической картины [7].

Другим не менее важным маркером биологического потенциала клеток является белок p53, основные функции которого заключаются в регуляции клеточного цикла, индукции апоптоза и стабилизации генома. Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухолей TP53. В клетках меланомы повышена экспрессия p53, что сопряжено с высокой пролиферативной активностью и является признаком неблагоприятного прогноза заболевания [8].

Белок p16 кодируется геном CDKN2A (хромосомный регион 9p21), который относится к семейству генов-супрессоров опухолевого роста, принимает важное участие в стабилизации сигнальных путей p53 и Rb1, отвечающих за пролиферацию, апоптоз, репарацию и т. д. В атипичных опухолях Шпиц гомозиготная делеция CDKN2A ассоциирована с крайне неблагоприятным прогнозом, развитием метастазов в регионарные лимфатические узлы, летальным исходом [9]. Для атипичной опухоли Шпиц описан также вариант гетерозиготной делеции CDKN2A, однако пациенты с данной абберацией демонстрируют благоприятное течение заболевания [10, 11]. В случае гомозиготной делеции экспрессия белка p16 отсутствует, а при гетерозиготной – будет наблюдаться даже при высоком проценте клеток с данной абберацией, поэтому в диагностических целях исследование не обладает достаточной чувствительностью.

Основной проблемой использования иммуногистохимического метода является отсутствие пороговых значений экспрессии, характерных для шпицoidных и других меланокитарных неоплазий, поэтому интерпретация полученных результатов довольно субъективна и зависит от опыта специалиста [12].

■ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Целью множества молекулярно-генетических исследований шпицoidных новообразований является проведение границы между доброкачественным Шпиц невусом и шпицoidной меланомой. Меланома,

как и другие злокачественные новообразования, характеризуется высокой нестабильностью генома, что проявляется как в виде числовых изменений хромосом, так и в виде делеций и дупликаций хромосомных регионов. В то же время доброкачественные невусы характеризуются нормальным кариотипом. Атипичные опухоли Шпиц занимают пограничное положение и ассоциированы с единичными хромосомными нарушениями [13].

Одним из наиболее простых и доступных методов исследования является метод FISH (Fluorescence in situ hybridization). К настоящему времени существует готовая диагностическая панель для исследования меланоцитарных новообразований. Она включает исследование хромосомных перестроек генов MYB (6q23), RREB1 (6p25), CCND1 (11q13) и центромеру 6-й хромосомы. Наличие aberrаций в этих регионах характерно для злокачественных образований кожи. Данная диагностическая панель тестировалась на разных группах пациентов, и результаты оказались достаточно противоречивыми, особенно в детской возрастной группе. Наибольшую чувствительность и специфичность демонстрирует исследование хромосомных перестроек генов CDKN2A (9p21), RREB1 (6p25), CCND1 (11q13) и MYC (8q24), которые составляют 94% и 98–100% соответственно. При этом увеличение копийности регионов 6p25 и 11q13 ассоциировано с промежуточной группой риска, наличие делеций в регионе 9p21 – с наиболее агрессивным течением заболевания, возникновением рецидивов и метастазов [14]. В результате исследования АОШ было установлено, что у 41% пациентов с гомозиготной делецией развились метастазы в региональные лимфоузлы, однако в случаях гетерозиготной делеции данного региона не было выявлено ни одного пациента с метастазами [15–18].

Активирующие мутации гена HRAS (хромосомный регион 11p15.5) обнаруживаются в 20% Шпиц невусов, 15% атипичных опухолей Шпиц и практически отсутствуют в меланомах, часто сопровождаются увеличением копийности региона 11p. Шпицоподобные новообразования с данными aberrациями приобретают схожие морфологические характеристики с меланомой: имеют крупный размер, внутридермальную локализацию, инфильтративный рост, но обладают низкой пролиферативной активностью, не дают метастазов и демонстрируют благоприятное течение заболевания.

Таким образом, при отсутствии сопутствующих молекулярно-генетических нарушений aberrации в регионе 11p могут считаться атрибутом благоприятного прогноза заболевания [19–21].

BRAF и NRAS мутации вызывают гиперактивацию MAPK-сигнального пути, который отвечает за клеточную пролиферацию и дифференцировку, встречаются в 70% меланом и ассоциированы с развитием метастазов. По данным ряда авторов, мутации BRAF гена были обнаружены в 5–20% Шпиц невусов [22, 23].

Транслокации, затрагивающие такие гены, как ROS1, NTRK1, ALK, RET и MET, обнаружены в 50% всех шпицоподобных новообразований: 55% Шпиц невусов, 56% АОШ, 39% шпицоподобных меланом. Наличие данных aberrаций во всех группах шпицоподобных новообразований и с достаточно высокой частотой встречаемости позволяет предположить, что они принимают участие в процессах онкогенеза на самых ранних этапах [11, 15, 24].

Ген BAP1 (BRCA1-associated protein 1) располагается в хромосомном регионе 3p21.1, кодирует одноименный белок, который участвует в регуляции экспрессии генов, отвечающих за клеточный цикл, деградацию белков, дифференцировку и гибель клеток. Отсутствие экспрессии белка BAP1 выявлено в 28% случаев спорадических атипичных опухолей Шпиц, коррелирует с мутациями в гене BAP1 и в большинстве случаев сопровождается мутацией гена BRAFV600E. ШпицOIDные новообразования с данными aberrациями характеризуются преимущественно внутридермальной пролиферацией атипичных эпителиOIDных меланцитов, наличием воспалительного инфильтрата, имеют благоприятный прогноз [11, 25–27].

Мутации промотора TERT гена, повышающие транскрипционную активность теломераз, являются неблагоприятным прогностическим маркером таких опухолей, как глиобластома, тиреоидная карцинома и меланома кожи. Обнаруживаются в 22–71% меланом кожи взрослых и в большинстве меланом детского возраста. Однако в отношении шпицOIDных новообразований данные противоречивы. Одной группой исследователей была выявлена строгая корреляция наличия мутаций в промоторе TERT гена с развитием отдаленных метастазов (100% пациентов), более поздним возрастом возникновения новообразования (≥ 10 лет), повышенной митотической активностью ($>5/\text{mm}^2$) и наличием изъязвлений [28, 29]. Согласно результатам другой исследовательской группы, только у двух из девяти пациентов с АОШ/ШМ была выявлена мутация промотора TERT гена, однако оба случая имели благоприятный исход заболевания [30, 31].

Ген POT1 (Protection of telomeres 1) располагается в хромосомном регионе 7q31.33, кодирует одноименный протеин, который является субъединицей шелтеринового комплекса, подавляющего механизмы репарации и регулирующего активность теломераз [32]. В крупном исследовании семейной меланомы для более 60% инвазивных меланом с мутацией POT1 гена констатирована шпицOIDная морфология. Предположительно, данная мутация вносит вклад в шпицOIDную дифференцировку меланоцитарных новообразований, однако исследования мутаций POT1 в группе спорадических шпицOIDных новообразований пока не проводились [33–35].

PRAME ген располагается в хромосомном регионе 22q11.22, относится к семейству раково-тестикулярных генов, отвечает за дифференцировку, метаболизм и выживание клеток. Повышенная экспрессия данного гена наблюдается в раковых клетках солидных опухолей, лимфом, лейкозов [36]. У детей и молодых взрослых уровень экспрессии гена PRAME в образцах ткани меланомы значительно выше по сравнению с уровнем экспрессии PRAME в Шпиц невусах – средние значения относительно контрольного гена составили $\Delta\text{Ct } 33,83 \pm 0,54$, 95% и $\Delta\text{Ct } 37,21 \pm 0,98$, 95% соответственно [37]. Диффузная экспрессия белка PRAME выявлена в 90% случаев нешпицOIDных меланом, также встречаются единичные случаи диффузной экспрессии PRAME среди шпицOIDных новообразований. В доброкачественных новообразованиях кожи указанная экспрессия практически отсутствует [38–41].

Исследование транскриптомного профиля шпицOIDных новообразований позволяет выявить различия в уровне экспрессии наиболее

значимых для опухолевой прогрессии генов. Hillen et al. сопоставили транскриптомные профили трех групп шпидоидных новообразований: ШН и ШМ, ШН и АОШ, АОШ и ШМ, в которых число генов с отличающимся уровнем экспрессии составило 68, 167 и 18 соответственно. Анализ данных выявил 6 основных генов, имеющих наибольшие различия экспрессии в группе ШН и ШМ: NRAS, EIF2B4, NF1, BMP2, FZD9 и IFNA17. Данные гены являются частью важных сигнальных путей, отвечающих за эпителиально-мезенхимальный переход, иммуномодулирующие, ангиогенезные, гормональные и миогенезные процессы в АОШ и ШМ. АОШ имели промежуточное значение экспрессии данных генов, что позволяет предположить, что транскриптомный профиль можно использовать в качестве дифференцировочного маркера АОШ высокой и низкой степени злокачественности [42].

МикроРНК представляют собой последовательности из 18–22 нуклеотидов. Это некодирующие РНК-молекулы, которые эпигенетически регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. МикроРНК-профиль отличается в разных тканях, может изменяться при патологических процессах. Каждая опухоль обладает специфическим набором активируемых микроРНК, которые для нее характерны, поэтому микроРНК также стоит рассматривать в качестве потенциального диагностического и прогностического маркера [43–45].

В ходе исследования микроРНК-профиля меланокитарных новообразований кожи было установлено, что экспрессия miR-21 и miR155 значительно выше в меланомах по сравнению с невусами. При этом гиперэкспрессия miR-21 коррелирует с уровнем митотической активности, а гиперэкспрессия miR155 – с толщиной образования по Бреслоу [46, 47].

АОШ, занимающие пограничное положение между Шпидц невусом и шпидоидной меланомой, демонстрируют повышенную экспрессию miR-21 по отношению к доброкачественным невусам и сниженную экспрессию miR155 к злокачественным шпидоидным неоплазиям [48].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика шпидоидных новообразований подразумевает комплексный анализ клинической картины наряду с результатами гистологического и молекулярно-генетического исследования. На сегодняшний день не установлен ни один конкретный маркер, который бы позволил строго провести черту между доброкачественным Шпидц невусом и шпидоидной меланомой. Особое значение имеет дифференциальная диагностика АОШ-новообразований с неопределенным потенциалом злокачественности, вызывающих наибольшие трудности у патологов. Представленные результаты большинства актуальных исследований свидетельствуют о возможности установления клинически значимых молекулярно-генетических различий при шпидоидных новообразованиях кожных покровов у пациентов детского возраста для выбора адекватной терапевтической тактики.

Вклад авторов: Букат В.П. – сбор и анализ научного материала, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме; Михалевская Т.М. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи;

Волочник Е.В. – научное редактирование статьи; Киселёв Л.П. – научное редактирование статьи.

Authors' contribution: Bukat V. – collection and analysis of scientific material, development of the article design, preparation of a list of references, writing the text of the article, making a summary; Mihalevskaya T. – analysis of scientific material, development of the article design, scientific editing of the article; Valochnik A. – scientific editing of the article; Kisialeu L. – scientific editing of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L. (2016) Genomic aberrations in spitzoid tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy. *Pathology*, vol. 48 (2), pp. 113–131.
2. Potekaev N., Michenko A., Lvov A., Zhukova O., Kochetkov M., Titov K., Frigo N., Zatorskaya N., Romanov D., Vahitova I. (2018) Patient management with risk factors of skin malignancy in dermatology. Guidelines №96: Moscow healthcare department. (in Russian).
3. Tricoli J., Blair D., Anders C. (2015) Biologic and clinical characteristics of adolescent and young adult cancers: acute lymphoblastic leukemia, colorectal cancer, breast cancer, melanoma, and sarcoma. *Cancer*, vol. 122 (7), pp. 1017–1028.
4. Sender L., Zabokrtsky K. (2015) Adolescent and young adult patients with cancer: a milieu of unique features. *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 12 (8), pp. 465–480.
5. Prokoshin A., Lud N., Zhukovets A. (2017) Histopathological profile of patients with cutaneous melanoma in Minsk region. *The collection of scientific researches III Petersburg international oncology forum "White nights 2017"*, p. 130 (in Russian).
6. Aliev M., Gafton G.I., Demidov L. (2019) *Cutaneous and mucosa melanoma. Clinical guidelines* (in Russian).
7. Novikova I., Maksimova N., Pozdnyakova V. (2016) Some immunohistochemical characteristics of melanocytic cutaneous new growth. *Modern problems of science and education*, no 5.
8. Houben R., Hesbacher S., Schmid C.P. (2011) High-level expression of wild-type p53 in melanoma cells is frequently associated with inactivity in p53 reporter gene assays. *PLOS ONE*, vol. 6 (7), e22096.
9. Gerami P., Cooper C., Bajaj S. (2013) Outcomes of atypical spitz tumors with chromosomal copy number aberrations and conventional melanomas in children. *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 37 (9), pp. 1387–94.
10. Yazdan P., Cooper C., Sholl L.M. (2014) Comparative analysis of atypical spitz tumors with heterozygous versus homozygous 9p21 deletions for clinical outcomes, histomorphology, BRAF mutation, and p16 expression. *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 38 (5), pp. 638–45.
11. Tetzlaff M., Reuben A., Billings S. (2017) Toward a molecular-genetic classification of spitzoid neoplasms. *Clinics in Laboratory Medicine*, vol. 37 (3), pp. 431–448.
12. Mazurenko N., Tsyiganova I., Lushnikova A., Anurova O., Ponkratova D., Vihrova A., Utyashev I. (2017) Mutational status and some clinicomorphological features of cutaneous melanoma. *Russian Journal of Oncology*, 22 (2).
13. Bastian B.C., Olshen A., LeBoit P.E., Pincel D. (2003) Classification of melanocytic tumors by DNA copy number changes. *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 163, pp. 1765–1770.
14. Lee C.Y., Sholl L.M., Zhang B. (2017) Atypical Spitzoid neoplasms in childhood: a molecular and outcome study. *Am J Dermatopathol*, vol. 39 (3), pp. 181–186.
15. Hillen L., Van den Oord J., Geybels M. (2018) Genomic landscape of spitzoid neoplasms impacting patient management *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, vol. 13 (5), pp. 344.
16. Gerami P., Cooper C., Bajaj S., Wagner A., Fullen D., Busam K. (2013) Outcomes of atypical spitz tumors with chromosomal copy number aberrations and conventional melanomas in children. *Am J Surg Pathol*, vol. 37, pp. 1387–94.
17. DeMarchis E., Swetter S., Jennings C. (2014) Fluorescence in situ hybridization analysis of atypical melanocytic proliferations and melanoma in young patients *Pediatr Dermatol*, vol. 31 (5), pp. 561–569.
18. Yazdan P., Cooper C., Sholl L.M. (2014) Comparative analysis of atypical Spitz tumors with heterozygous versus homozygous 9p21 deletions for clinical outcomes, histomorphology, BRAF mutation, and p16 expression. *Am J Surg Pathol*, vol. 38 (5), pp. 638–45.
19. Bastian B.C., LeBoit P.E., Pincel D. (2000) Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *Am J Pathol*, vol. 157 (3), pp. 967–72.
20. Hill S.H., Delman K.A. (2012) Pediatric melanomas and the atypical spitzoid melanocytic neoplasms. *Am J Surg*, vol. 203, pp. 761–767.
21. Van Dijk M.C., Bernsen M.R., Ruiter D.J. (2005) Analysis of mutations in B-ref, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma. *Am J Surg Pathol*, vol. 29, pp. 1145–1151.
22. Da Forno P.D., Pringle J.H., Fletcher A. (2009) BRAF, NRAS and HRAS mutations in spitzoid tumours and their possible pathogenetic significance. *Br J Dermatol*, vol. 161 (2), pp. 364–72.
23. Fullen D., Poynter J., Lowe L. (2006) BRAF and NRAS mutations in spitzoid melanocytic lesions. *Modern Pathology*, vol. 19, pp. 1324–1332.
24. Sainz-Gaspar L., Sanchez-Bernal J., Noguera-Morel L. (2019) Spitz nevus and other spitzoid tumors in children. part 2: cytogenetic and molecular features. Prognosis and treatment. *Actas Dermosifiliogr*, vol. 111 (1), pp. 20–25.
25. Wiesner T., Obenaus A., Murali R. (2011) Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet*, vol. 43 (10), pp. 1018–1021.

26. Dika E., Ravaoli, G., Fanti P. (2016) Spitz nevi and other spitzoid neoplasms in children: overview of incidence data and diagnostic criteria. *Pediatric Dermatology*, vol. 34 (1), pp. 25–32.
27. Amaro A., Gangemi R., Piaggio F. (2017) The biology of uveal melanoma. *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 36 (1), pp. 109–140.
28. Lee S., Barnhill R., Dummer R. (2015) TERT promoter mutations are predictive of aggressive clinical behavior in patients with spitzoid melanocytic neoplasms. *Scientific Reports*, vol. 5, №11200.
29. Rachakonda S., Kong H., Srinivas N. (2018). Telomere length, telomerase reverse transcriptase promoter mutations, and melanoma risk. *Genes, Chromosomes and Cancer*, vol. 57 (11), pp. 564–572.
30. Requena C., Heidenreich B., Kumar R., Nagore E. (2017). TERTpromoter mutations are not always associated with poor prognosis in atypical spitzoid tumors. *Pigment Cell & Melanoma Research*, vol. 30 (2), pp. 265–268.
31. Horn S., Figl A., Rachakonda P., Fischer C. (2013) TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*, vol. 339 (6122), pp. 959–961.
32. Wu Y., Poulos R., Reddel R. (2020) Role of POT1 in Human Cancer. *Cancers*, vol. 12 (10), 2739.
33. Sargen M., Calista D., Elder D. (2020) Histologic features of melanoma associated with germline mutations of CDKN2A, CDK4, and POT1 in melanoma-prone families from the United States, Italy, and Spain. *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 83 (3), pp. 860–869.
34. Read J., Wadt K., Hayward N. (2016) Melanoma genetics. *J Med Genet*, vol. 53, pp. 1–14.
35. Toussi A., Mans N., Welborn J. (2020) Germline mutations predisposing to melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology*, vol. 47 (7), pp. 606–616.
36. Misyurin V. (2018) Clinical Significance of the PRAME Gene Expression in Oncohematological Diseases. *Clinical oncohematology*, 11 (1), pp. 26–33.
37. Jansen B., Hansen D., Moy R. (2018) Gene expression analysis differentiates melanomas from Spitz nevi. *J. Drugs.Dermat*, vol. 17 (5), pp. 574–576.
38. Raghavan S., Wang J., Kwok S. (2020) PRAME expression in melanocytic proliferations with intermediate histopathologic or spitzoid features. *J. Cutan Pathol*, vol. 47 (12), pp. 1–9.
39. Lezcano C., Jungbluth A., Nehal K. (2018) PRAME expression in melanocytic tumors. *Am J Surg Pathol*, vol. 42 (11), pp. 1456–1465.
40. Lezcano C., Pulitzer M., Moy A. (2020) Immunohistochemistry for PRAME in the distinction of nodal nevi from metastatic melanoma. *Am J Surg Pathol*, vol. 44 (4), pp. 503–508.
41. Pastorino L., Andreotti V., Dalmasso B. (2020) Insights into genetic susceptibility to melanoma by gene panel testing: potential pathogenic variants in ACD, ATM, BAP1, and POT1. *Cancers (Basel)*, vol. 12 (4), 1007.
42. Hillen L., Geybels M., Spassova I. (2020) A digital mRNA expression signature to classify challenging spitzoid melanocytic neoplasms. *FEBS Open Bio*, vol. 10 (7), pp. 1326–1341.
43. Calin G., Croce C. (2006) MicroRNAs and chromosomal abnormalities in cancer cells. *Oncogene*, vol. 25, pp. 6202–6210.
44. Mazurenko N., Gulyaeva L., Kushlinskii N. (2017) The genetic markers and targets of target therapy of melanoma. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 62 (6), pp. 363–371 (in Russian).
45. Smoliakova P. (2018) Molecular genetic microRNA expression profile for skin melanoma. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*, no 3, pp. 80–86.
46. Grignol V., Fairchild E., Zimmerer J. (2011) miR-21 and miR-155 are associated with mitotic activity and lesion depth of borderline melanocytic lesions. *Br. J. Cancer*, vol. 105 (7), pp. 1023–1029.
47. Komina A., Aksenenko M., Palkina N., Artemiev S., Ruksha T. (2015) MicroRNA expression profile alterations in melanoma and melanoma microenvironment. *Siberian journal of oncology*, no 5, pp. 67–73.
48. Latchana N., Regan K., Howard H. (2016) Global microRNA profiling for diagnostic appraisal of melanocytic spitz tumors. *J Surg Res*, vol. 205 (2), pp. 350–358.

Подана/Submitted: 11.10.2021

Принята/Accepted: 01.12.2021

Контакты/Contacts: bukatvera@gmail.com