

ВРОЖДЕННОЕ ПИГМЕНТНОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ КОЖИ У РЕБЕНКА: ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ

Г.М. Волгарева¹, Т.С. Бельшева¹, Л.Э. Завалишина², Д.Б. Хестанов¹,
О.С. Бурова¹, Я.В. Вишневская¹, М.Д. Алиев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24;

²кафедра патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, ул. Поликарпова, 12/13

Контакты: Галина Михайловна Волгарева galina.volgareva@ronc.ru

Введение. Меланома кожи у детей встречается очень редко и по ряду характеристик отличается от меланомы кожи у взрослых. Ранняя диагностика этой высокозлокачественной опухоли является главным условием успешного лечения. При определении заболевания у детей обычно используют те же методы, что и у взрослых. Адекватность такого подхода требует проверки.

Цель исследования — описание процедур постановки диагноза для крупного врожденного пигментного новообразования кожи у ребенка.

Описание клинического случая врожденной опухоли в области лучезапястного сустава у девочки 5 мес. По месту жительства было высказано предположение о гемангиоме. При диагностике в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведены ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, трепанобиопсия, открытая биопсия. Материалы последней исследованы гистологически на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, и иммуногистохимически путем детекции индикаторов пролиферации клеток, антигенов меланоцитарного ряда дифференцировки, белков, используемых как маркеры собственно меланомы, антигенов тканевой совместимости. Сделано заключение: узловая пигментная меланома кожи. Проведено иссечение опухоли. Безрецидивный период на момент подготовки сообщения — 12 мес.

Заключение. Описаны процедуры диагностики и лечения 5-месячной девочки с врожденным пигментным новообразованием кожи в области лучезапястного сустава. В процессе диагностики использованы подходы, применяемые при выявлении более частой и лучше изученной меланомы кожи у взрослых. Для подтверждения адекватности использованных в работе методов в диагностике пигментных новообразований кожи у детей целесообразно продолжение исследований.

Ключевые слова: меланома кожи, дети, диагностика, иммуногистохимия, маркер

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-3-63-70

INBORN PIGMENT SKIN MALFORMATION IN A CHILD: PRACTICE OF DIAGNOSTICS

G.M. Volgareva¹, T.S. Belysheva¹, L.E. Zavalishina², D.B. Khestanov¹, O.S. Burova¹, Ya.V. Vishnevskaya¹, M.D. Aliev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Sh.,
Moscow 115478, Russia;

²Department of Pathological Anatomy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
of the Ministry of Health of Russia; 12/13 Polikarpova St., Moscow 125284, Russia

Background. Pediatric skin melanoma is very rare, it differs in a number of features from adult skin melanoma. Early diagnostics of this highly malignant tumor is a key prerequisite for effective treatment. The same methods are commonly used which are applied for diagnostics of adult melanoma in the course of diagnostics of skin melanoma in children. Appropriateness of this approach deserves validation.

The aim of this work is to describe procedures of diagnostics of a pigment skin malformation in a child.

Case report. Girl aged 5 months entered pediatric clinic of the FSBI “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation with inborn tumor in a wrist joint area. Hemangioma had been suggested formerly at residence place.

In the course of diagnostics in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology the following complex of approaches was used: ultrasound scanning, magnetic resonance imaging, trepanobiopsy, open biopsy. Tissues from the latter were examined histologically on hematoxylin and eosin — stained slides. Immunohistochemical study was also done by means of revelation of determinants of cell proliferation, antigens of melanocytic differentiation, proteins commonly used as strictly melanoma markers as well as antigens of tissue compatibility. The conclusion was done about nodular pigment cell skin melanoma. Excision of the tumor was carried out. Relapse-free period lasts for 12 months at present.

Conclusion. Procedures are described of diagnostics and treatment of a 5-month-old girl with skin melanoma in a wrist joint area. In the course of diagnostics approaches were used which are commonly applied when identifying a more frequent and better explored adult skin melanoma. Prolongation of studies is desirable to validate these approaches for diagnostics of pediatric pigment skin tumors.

Key words: skin melanoma, children, diagnostics, immunohistochemistry, markers

Введение

Актуальность изучения пигментных новообразований кожи, а также обмена опытом диагностики и лечения этих опухолей обусловлена в первую очередь тем, что к данной группе относится меланома кожи — одна из самых агрессивных опухолей человека. Развиваясь из меланоцитов — клеток, продуцирующих пигмент меланин, эта опухоль в случае позднего выявления сопровождается высокой смертностью, причем и заболеваемость меланомой кожи, и смертность от нее в мире неуклонно возрастают [1–4].

Риск заболевания меланомой резко увеличивается с возрастом [4–6]. Так, в России, по данным за 2015 г., в возрастной группе 0–14 лет заболеваемость меланомой на 100 тыс. населения не превысила 0,03 случая, тогда как в группах 65–69 и 70–74 лет этот показатель оказался равен 19,09 и 20,56 соответственно [4]. Несмотря на невысокую заболеваемость меланомой кожи детей и подростков в России, смертность от нее среди педиатрических пациентов весьма высока: она приблизительно в 6 раз превышает аналогичный показатель для таких стран, как США, Канада, Австралия, что связано, как правило, с запущенностью опухолевого процесса на момент его обнаружения [5].

В силу крайней редкости меланомы кожи у детей при первичной диагностике этой опухоли существует опасность ошибок, так как педиатр и дерматолог не готовы к заключению об этом заболевании. По некоторым свойствам, таким как характер роста и метастазирования, а также выживаемость больных меланомой кожи, педиатрические пациенты отличаются от взрослых [7, 8]. Последнее служит поводом для сомнений в адекватности приемов, используемых при выявлении значительно более частой и поэтому лучше изученной меланомы кожи у взрослых больных, при первичной диагностике этой опухоли у детей и свидетельствует о целесообразности проверки этих приемов.

Цель настоящей работы заключается в описании процедур постановки диагноза для врожденного крупного меланоцитарного новообразования кожи у 5-месячной девочки.

Описание случая

Девочка в возрасте 5 мес поступила в клинику НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с врожденной опухолью в области лучезапястного сустава с тенденцией к росту новообразования. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза. Роды первые, самостоятельные, преждевременные, в срок 37 нед. Онкоанамнез со слов матери неотягощен. Ранее в клинике по месту жительства было высказано предположение о гемангиоме.

При поступлении в НИИ детской онкологии и гематологии проведено контрольное обследование.

Цитологическое заключение: в полученном материале цитологическая картина соответствует злокачественному новообразованию из округлых клеток негемопоэтической природы (рабдомиосаркома?).

Ультразвуковое исследование (УЗИ): в подкожно-жировом слое левого лучезапястного сустава по наружной поверхности визуализируется объемное образование размерами $30 \times 25 \times 35$ мм, контуры бугристые, форма неправильная, структура солидная, при цветовом доплеровском картировании кровотоков резко усилен. Прилежащие мягкие ткани не изменены. Заключение: картину УЗИ необходимо дифференцировать между сосудистой мальформацией и дерматофибросаркомой.

Status localis: в области левого лучезапястного сустава — образование багрового цвета, возвышающееся над поверхностью кожи + 2 см, поперечные размеры: 3×4 см, 4×4 см. При пальпации вызывает умеренное беспокойство ребенка. Со слов матери цвет образования не менялся с рождения.

Гистологическое исследование материала, полученного при открытой биопсии. Макроописание.

На морфологическое исследование прислан лоскут кожи размером $6 \times 3,5$ см с подкожно-жировой клетчаткой толщиной 0,7 см. На расстоянии 0,4–1,2 см от краев резекции определялась выбухающая над поверхностью опухоль на широком основании, имеющая вид многоузлового образования со сливающимися узлами общими размерами $3,5 \times 3 \times 2,2$ см. Поверхность опухоли коричневого цвета, на разрезах узлы представлены плотноэластичной серой тканью с очаговыми кровоизлияниями.

Микроскопически опухоль представлена участками врожденного невуса, содержащего пигмент в гнездовых скоплениях невоидных клеток юнкциональной зоны, в более глубоких отделах невоидные клетки мельче, растут солидно или в виде мелкоальвеолярных структур, не содержат пигмент (рис. 1).

Среди полей невоидных клеток отмечаются многочисленные зоны малигнизации, в которых преобладают веретеновидные полиморфные плотно лежащие беспигментные клетки с повышенной митотической активностью (2–3 митоза в поле зрения при увеличении в 400 раз). Признаков сосудистой инвазии и периневрального роста не обнаружено. Истинного изъязвления в опухоли нет, однако в центре узла в одном из участков на поверхности эпидермис истончен, представлен только роговым слоем, под которым — фибрин с ядерными обломками и разрушенными сегментоядерными нейтрофильными лейкоцитами, что расценено как формирование поверхностного некроза (рис. 2). В толще опухоли имеются очаговые кровоизлияния. Некрозов нет. Опухоль прорастает всю толщу дермы и инфильтрирует

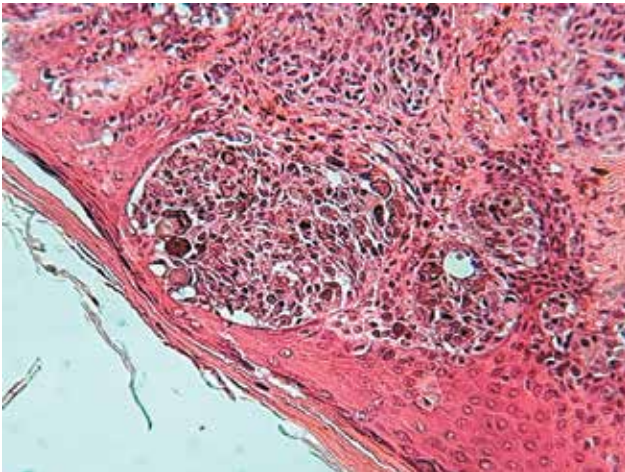


Рис. 1. Гнездовые скопления пигментированных невоидных клеток в юнкциональной зоне. Гематоксиллин и эозин, $\times 20$

Fig. 1. Nevoid pigmented cell nests in the junctional area. Hematoxylin and eosin, $\times 20$

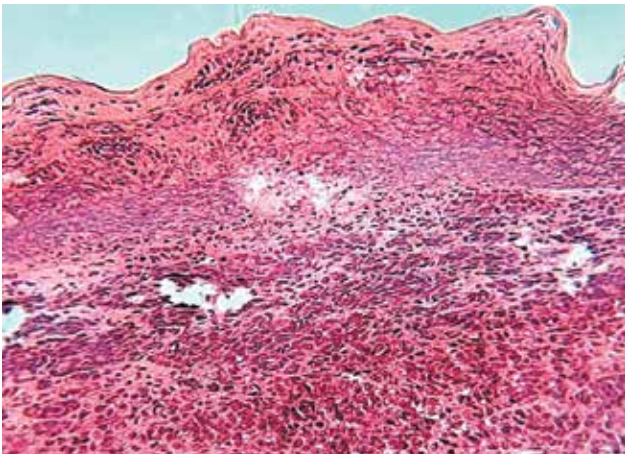


Рис. 2. Зона малигнизации, формирование изъязвления. Гематоксиллин и эозин, $\times 10$

Fig. 2. Area of malignant transformation, lesion formation. Hematoxylin and eosin, $\times 10$

гиподерму. В подкожно-жировой клетчатке на расстоянии 0,8 мм от опухоли определяется сателлит 0,4 см в диаметре.

Материалы открытой биопсии были исследованы иммуногистохимически (ИГХ). При этом учитывали, что в традиционно используемую для диагностики меланомы панель маркеров входят белки, специфичность и чувствительность которых не являются стопроцентными, и поэтому для заключения о меланоме исследователи рекомендуют учитывать именно комплекс данных, получаемых с несколькими антителами [9–12]. В этой связи ИГХ-исследование провели путем детекции 4 групп маркеров: индикаторов пролиферации клеток, антигенов меланоцитарного ряда дифференцировки, белков, используемых как маркеры собственно меланомы, антигенов тканевой совместимости.

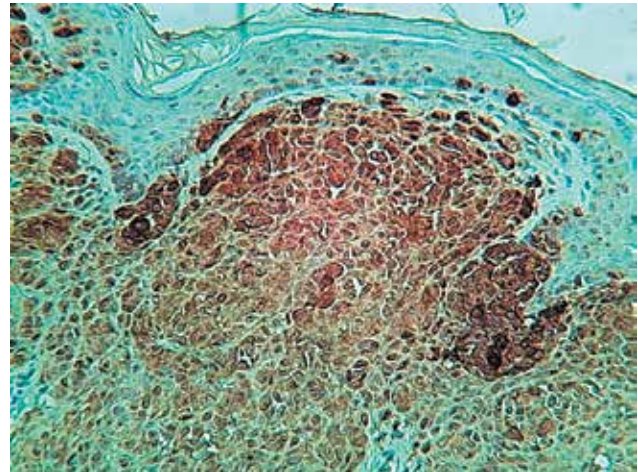


Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку S100a, $\times 20$

Fig. 3. Immunohistochemical reaction with antibodies against the S100a protein, $\times 20$

Для детекции белка p16^{INK4a} использовали моноклональные антитела CINtec p16 Histology, циклина D1 – моноклональные антитела VENTANA Anti-Cyclin D1, SP4-R (оба реагента – Roche Diagnostics GmbH, Германия). Для обнаружения HLA-антигенов I класса использовали моноклональные антитела ИКО-53, полученные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [13]. Для обнаружения виментина использовали антитела Vimentin (клон V9) Cell Marque, США; белка S100 A – антитела S100 A1 (клон EP184) Epitomics, США; меланина – антитела Melan A (клон A103) Cell Marque, США; антигена HMB-45 – антитела HMB-45 (Cell Marque, США); для выявления транскрипционного фактора MITF – антитела MITF (клон C5/D5) Cell Marque, США; для детекции тирозиназы – антитела tyrosinase (клон T311) Cell Marque, США; Ki 67 (клон SP6) Cell Marque, США. Процедуры окрашивания проводили, следуя рекомендациям производителей антител.

Краткая характеристика функций всех белков, которые выявляли в ИГХ-тестах, а также результаты этих тестов представлены в таблице и на рис. 3–6. Во всех случаях картина окрашивания антителами клеток исследуемого новообразования совпала с тем, что наблюдали другие авторы при первичной диагностике меланомы кожи у взрослых больных.

На основании гистологического и ИГХ-исследований сделано заключение: новообразование кожи имеет строение узловой меланомы с вертикальной фазой роста, возникшей на фоне врожденного невуса, представленной веретеновидными, эпителиоидными, невоидными клетками с неравномерно распределенным пигментом, с 3 митозами/мм², без изъязвления, без достоверных признаков ангиолимфатической инвазии и периневральной лимфоцитарной инфильтрации. Уровень инвазии по Кларку – 5,

Иммуногистохимический тест: использованные маркеры, результаты

Immunohistochemical test: markers used, results

Группа белков-маркеров Type of marker proteins	Маркер, используемый при диагностике меланомы кожи у взрослых больных (по данным литературы) Marker used for diagnosis of melanoma in adults (per literature data)			Результат ИГХ-окрашивания Result of IHC staining		Примечание Note
	Название Name	Ссылки References	Краткая биологическая характеристика [9, 11–14] Short biological description [9, 11–14]	В ядрах In nuclei	В цитоплазме In cytoplasm	
Контролирующие размножение клеток Controlling cell proliferation	Ki 67	[14, 15]	Отражает пролиферативную активность клетки: выявляется в ядрах в G1-, S-, M- (здесь он перемещается на поверхность хромосом) и G2- стадиях клеточного цикла, но не в G0 Reflects cell proliferative activity: is detected in the nuclei at G1, S, M (here it moves on the surface of chromosomes) and G2 stages of the cell cycle	+	—	Индекс до 25 %, а в прилегающем невусе — 3 % Index under 25 %, in the adjoining nevus — 3 %
	Циклин D1 Cyclin D1	[16, 17]	Активирует циклин D-зависимые киназы в G1, способствуя продвижению клетки в стадию S клеточного цикла Activates cyclin D-dependent G1 kinases promoting stage S of the cell cycle	+	—	
	p16INK4a	[14–16]	Ингибирует циклин D-зависимые киназы в G1, блокируя клетку в чекпойнте в G1 Кодируется «главным геном» меланомы <i>CDKN2A</i> Inhibits cyclin D-dependent kinases in G1 arresting the cell at stage G1 Is coded by the “main melanoma gene” <i>CDKN2A</i>	+	—	В ядрах единичных клеток, в цитоплазме везде В цитоплазме — сильнее In nuclei of some cells, everywhere in cytoplasm More pronounced in cytoplasm
Участвующие в дифференцировке меланоцитов Participating in melanocyte differentiation	Melan A	[9, 10, 18]	Дифференцировочный антиген меланоцитов; экспрессируется в цитоплазме Melanocyte differentiation antigen, expressed in cytoplasm	+	+	
	HMB-45	[9, 10, 14, 15, 18]	Антигены, которые ассоциируются с ранними стадиями образования меланосомы Antigens associated with early stages of melanosome formation	+	+	
	Тирозиназа Tyrosinase	[9, 10]	Фермент, находящийся в меланосомах, участвующий в синтезе меланина Melanosome enzyme participating in melanin synthesis	—	+	
	MITF	[10, 19]	Основной транскрипционный фактор, участвующий в размножении и дифференцировке меланоцитов Microphthalmia-associated transcription factor, main transcription factor participating in melanocyte proliferation and differentiation	+	—	

Окончание таблицы

The end of the table

Группа белков-маркеров Type of marker proteins	Маркер, используемый при диагностике меланомы кожи у взрослых больных (по данным литературы) Marker used for diagnosis of melanoma in adults (per literature data)			Результат ИГХ-окрашивания Result of IHC staining		Примечание Note
	Название Name	Ссылки References	Краткая биологическая характеристика [9, 11–14] Short biological description [9, 11–14]	В ядрах In nuclei	В цитоплазме In cytoplasm	
Индикаторы собственно меланомы Melanoma indicators	Виментин Vimentin	[20]	Один из белков промежуточных филаментов, являющихся главными структурными белками клетки. Индикатор эпителиально-мезенхимального перехода, маркер метастазов One of the proteins of intermediate filaments, the main structural proteins of the cell. Indicator of epithelial-mesenchymal transition, marker of metastases	+	+	
	S100 а и b	[9, 10, 18]	Небольшие кальцийсвязывающие белки, участвующие в контроле клеточного цикла, дифференцировки, апоптоза, процессов взаимодействия цитоскелета с мембраной и др. Small calcium-binding proteins participating in cell cycle control, differentiation, apoptosis, interactions between the cytoskeleton and the membrane, et al.	+	+	
Антигены тканевой совместимости Histocompatibility antigens	HLA антигены I класса HLA class I	[21, 22]	Участвуют в иммунных реакциях, в том числе в иммунологическом надзоре и удалении из организма опухолевых клеток. Для реализации этих функций необходима экспрессия на мембране клетки Participate in immune reactions including immunological control and removal of tumor cells from the organism. Expression on the cell membrane is necessary for functioning	+	+	Полностью отсутствуют на мембранах клеток Fully absent on cell membranes

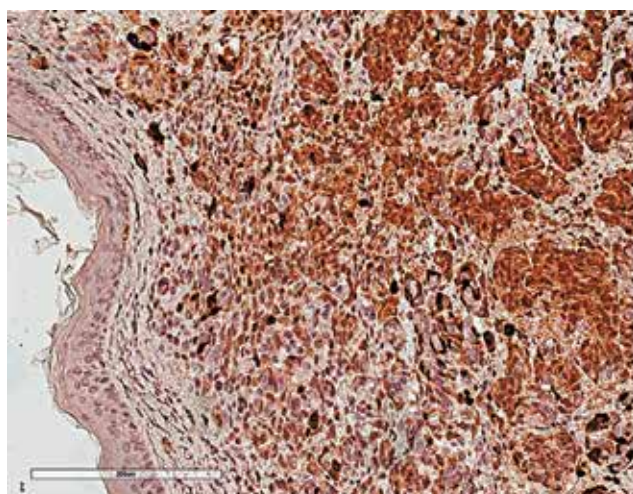


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белку $p16^{INK4a}$, $\times 20$

Fig. 4. Immunohistochemical reaction with antibodies against the $p16^{INK4a}$ protein, $\times 20$

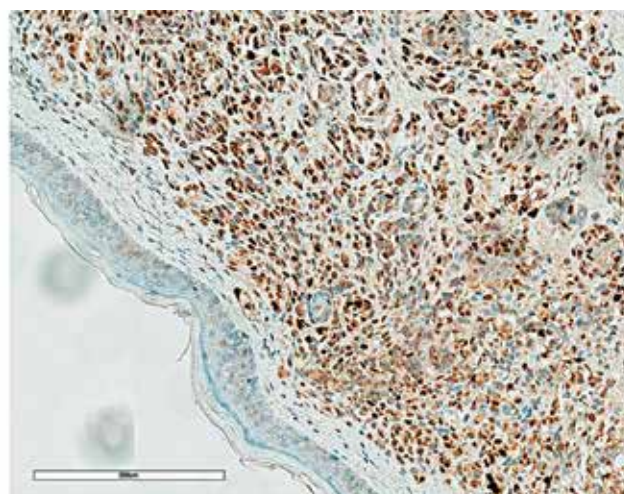


Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция с антителами к циклину D1, $\times 20$

Fig. 5. Immunohistochemical reaction with antibodies against cyclin D1, $\times 20$

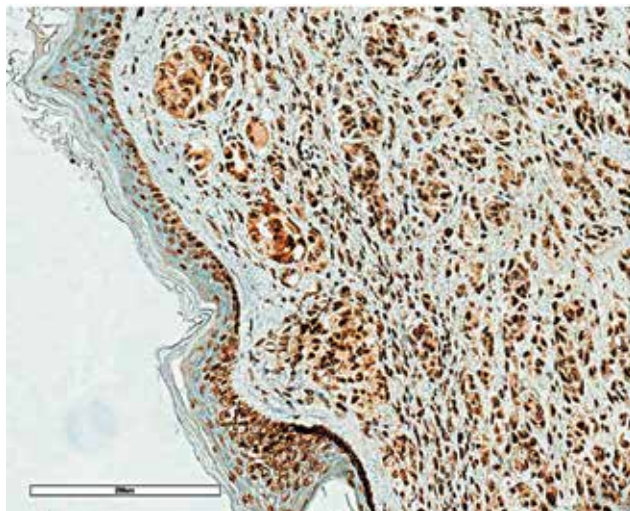


Рис. 6. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HLA-антигенам I класса, $\times 20$

Fig. 6. Immunohistochemical reaction with antibodies against HLA class I, $\times 20$

толщина по Бреслоу — 22 мм. В подкожно-жировой клетчатке — одиночный сателлит.

Обсуждение

Значительное клиническое и дерматоскопическое сходство врожденного гигантского пигментного невуса у маленьких детей с врожденной меланомой обуславливает объективные трудности при диагностике пигментных новообразований кожи в данной возрастной группе [23]. Значение точного диагноза в этих ситуациях чрезвычайно велико: в случае меланомы своевременное лечение спасает жизнь ребенка, но при доброкачественном гигантском невусе, диагностированном как меланома, создается стрессовая ситуация в семье и проводится неадекватное избыточное лечение, химиотерапевтическое или хирургическое.

В данном случае при первичной диагностике врожденного пигментного новообразования кожи запястья у 5-месячной девочки использовали УЗИ, МРТ, трепанобиопсию, открытую биопсию. Материалы последней исследовали традиционным гистологическим методом с помощью препаратов, окрашенных

гематоксилин-эозином, а также методом ИГХ — путем детекции 4 групп маркеров: индикаторов пролиферации клеток (Ki67, циклина D1, p16^{INK4a}), антигенов меланоцитарного ряда клеточной дифференцировки (Melan A, HMB-45, тирозиназы, MITF), белков, используемых как маркеры собственно меланомы (кальцийсвязывающие белки S100a, белок микрофиламентов виментин), антигенов тканевой совместимости, участвующих в распознавании опухоли иммунными клетками организма, — HLA-антигенов I класса. Экспрессия всех перечисленных белков в ИГХ-тестах совпала с описанной другими исследователями в случаях меланомы кожи у взрослых больных.

Ранее мы продемонстрировали адекватность 3 из использованных в настоящей работе маркеров (p16^{INK4a}, циклина D1 и HLA-антигенов I класса) для дифференциальной диагностики между меланомой кожи и гигантским врожденным пигментным невусом у педиатрических пациентов [24]. На основании гистологического и ИГХ-исследований было сделано заключение о том, что новообразование кожи имеет строение узловых меланом с вертикальной фазой роста, возникшей на фоне врожденного невуса. Выполнено иссечение опухоли. Безрецидивный период длится 12 мес.

Целесообразно продолжение исследований для подтверждения адекватности использованных в настоящей работе методов и маркеров при диагностике пигментных новообразований кожи у детей и подростков.

Заключение

Меланома кожи у детей и подростков встречается очень редко и по ряду характеристик отличается от меланомы кожи у взрослых больных. При диагностике этого заболевания у детей используют, как правило, те же методы и маркеры, которые применяют при постановке диагноза у взрослых пациентов. Правомерность такого подхода нуждается в проверке. Для подтверждения адекватности использованных в настоящей работе методов и маркеров при диагностике пигментных новообразований кожи у детей и подростков целесообразно продолжение исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sekulic A., Haluska P., Miller A.J. et al. Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape. *Mayo Clin Proc* 2008;83(7):825–46. DOI: 10.4065/83.7.825.
2. Bastian B.C. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014;9:239–71. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104658.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
4. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность).

- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. Москва, 2017. [Malignant malformations in Russia (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrov. Moscow: 2017. (In Russ.)].
5. Мень Т.Х., Дорошенко М.Б., Алиев М.Д. Злокачественная меланома кожи у детей и подростков в России: популяционное эпидемиологическое исследование. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2011;2:55–60. [Men' T.Kh., Doroshenko M.B., Aliev M.D. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents: population-based epidemiological study. Sarkomy kostei, myagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomata; skin tumors 2011;2:55–60 (In Russ.)].
 6. Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции. Российский онкологический журнал 2015;20(2):43–7. [Men' T.Kh., Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Malignant malformations in children in Russia: main indices and trends. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian oncological journal 2015;20(2):43–7 (In Russ.)].
 7. Livestro D.P., Kaine E.M., Michaelson J.S. et al. Melanoma in the young: differences and similarities with adult melanoma: a case-controlled analysis. Cancer 2007;110(3):614–24. DOI: 10.1002/cncr.22818.
 8. Averbook B.J., Lee S.J., Delman K.A. et al. Pediatric melanoma: analysis of an international registry. Cancer 2013;119(22):4012–9. DOI: 10.1002/cncr.28289.
 9. Clarkson K.S., Sturges I.C., Molyneux A.J. The usefulness of tyrosinase in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions: a comparison of the novel T311 antibody (anti-tyrosinase) with S-100, HMB45, and A103 (anti-melan-A). J Clin Pathol 2001;54(3):196–200. DOI: 10.1136/jcp.54.3.196.
 10. Weinstein D., Leininger J., Hamby C., Safai B. Diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. J Clin Aesthet Dermatol 2014;7(6):13–24.
 11. Karagiannis P., Fittall M., Karagianis S.N. Evaluating biomarkers in melanoma. Front Oncol 2015;4:383. DOI: 10.3389/fonc.2014.00383.
 12. Testa U., Castelli G., Pelosi E. Melanoma: genetic abnormalities, tumor progression, clonal evolution and tumor initiating cells. Med Sci (Basel) 2017;5(4):28. DOI: 10.3390/medsci5040028.
 13. Барышников А.Ю., Тоневицкий А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике. Глава 5.1. Моноклональные антитела aHLA1 (IC0 53) против мономорфных детерминант HLA-антигенов I класса. М., 1997:110–2. [Baryshnikov A.Yu., Tonevitsky A.G. Monoclonal antibodies in laboratory and clinic. Chapter 5.1. Monoclonal antibodies aHLA1 (IC0 53) against monomorphic determinants of HLA class I antigens. Moscow, 1997:110–2 (In Russ.)].
 14. Uguen A., Talagas M., Costa S. et al. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. Diagn Pathol 2015;26(10):195. DOI: 10.1186/s13000-015-0431-9.
 15. Jonjić N., Dekanić A., Glavan N. et al. Cellular blue nevus diagnosed following excision of melanoma: a challenge in diagnosis. Case Rep Pathol 2016;2016:8107671. DOI: 10.1155/2016/8107671.
 16. Karim R.Z., Li W., Sanki A. et al. Reduced p16 and increased cyclin D1 and pRb expression are correlated with progression in cutaneous melanocytic tumors. Int J Surg Pathol 2009;17(5):361–7. DOI: 10.1177/1066896909336177.
 17. Oba J., Nakahara T., Abe T. et al. Expression of c-Kit, p-ERK and cyclin D1 in malignant melanoma: an immunohistochemical study and analysis of prognostic value. J Dermatol Sci 2011;62(2):116–123. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2011.02.011.
 18. Viray H., Bradley W.R., Schalper K.A. et al. Marginal and joint distribution of S100, HMB-45 and Melan-A across a large series of cutaneous melanomas. Arch Pathol Lab Med 2013;137(8):1063–73. DOI: 10.5858/arpa.2012-0284-OA.
 19. Nybakken G.E., Sargen M., Abraham R. et al. MITF accurately highlights epidermal melanocytes in atypical intraepidermal melanocytic proliferations. Am J Dermatopathol 2013;35(1):25–9. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31825666c3.
 20. Li M., Zhang B., Sun B. et al. A novel function for vimentin: the potential biomarker for predicting melanoma hematogenous metastasis. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:109. DOI: 10.1186/1756-9966-29-109.
 21. Ruiter D.J., Bhan A.K., Harrist T.J. et al. Major histocompatibility antigens and mononuclear inflammatory infiltrate in benign nevocytic proliferations and malignant melanoma. J Immunol 1982;129(6):2808–15.
 22. Carretero R., Wang E., Rodriguez A.I. et al. Regression of melanoma metastases after immunotherapy is associated with activation of antigen presentation and interferon-mediated rejection genes. Int J Cancer 2012;131(2):387–395. DOI: 10.1002/ijc.26471.
 23. Scalvenzi M., Palmisano F., Cacciapuoti S. et al. Giant congenital melanocytic naevus with proliferative nodules mimicking congenital malignant melanoma: a case report and review of the literature of congenital melanoma. Case Rep Dermatol Med 2013;2013:473635. DOI: 10.1155/2013/473635.
 24. Волгарева Г.М., Завалишина Л.Э., Казубская Т.П. и др. Молекулярные подходы в диагностике пигментных новообразований кожи у детей: описание четырех случаев. Онкопедиатрия 2017;4(4):295–300. DOI: 10.15690/onco.v4i4.1816. [Volkareva G.M., Zavalishina L.E., Kazubskaya T.P. et al. Molecular approaches for the diagnostics of pediatric pigment skin malformations: four cases. Onkopediatria = Onkopediatrias 2017;4(4):294–300 (In Russ.)].

Вклад авторов

Г.М. Волгарева: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, написание рукописи;
 Т.С. Бельшева: получение клинических данных и их анализ, обсуждение и научное редактирование рукописи;
 Л.Э. Завалишина: участие в разработке дизайна иммуногистохимических исследований, анализ результатов иммуногистохимических тестов с антителами к циклину D1, белку p16^{INK4a}, HLA-антигенам I класса, обсуждение рукописи;
 Д.Б. Хестанов: участие в анализе клинических и лабораторных данных;
 О.С. Бурова: рекультивирование гибридомы, продуцирующей антитела ИКО 53 к HLA-антигенам I класса; получение асцита, содержащего эти антитела, получение препаратов, окрашенных этими антителами;
 Я.В. Вишневецкая: получение и анализ данных классического морфологического исследования, анализ результатов иммуногистохимических тестов с остальными антителами.
 М.Д. Алиев: обсуждение специфики пигментных новообразований кожи у детей и подходов к их диагностике, участие в анализе клинических данных, обсуждение рукописи.

Authors' contributions

G.M. Volgareva: study design development, analysis of literature data on the subject, manuscript preparation;

T.S. Belysheva: clinical data obtaining and analysis, manuscript discussing and assembling;

L.E. Zavalishina: participation in immunohistochemical study design development, data analysis on detection of p16^{INK4a}, cyclin D1 and HLA class I antigens; manuscript debating;

D.B. Khestanov: participation in clinical and laboratory data analysis;

O.S. Burova: recultivation of hybridoma producing antibodies ICO 53 against HLA class I antigens, obtaining of these antibodies in a form of ascitic fluid, obtaining ICO 53 – stained slides;

Ya.V. Vishnevskaya: obtaining and analysis of classical morphological data investigation, data analysis obtained by immunohistochemical staining with all the rest antibodies used;

M.D. Aliev: discussing of pediatric pigment skin malformations specific features and approaches to their diagnostics. participating in clinical data analysis, manuscript discussion.

ORCID авторов/ORCID of authors

Г.М. Волгарева/G.M. Volgareva: <https://orcid.org/0000-0002-6817-2103>

Л.Э. Завалишина/L.E. Zavalishina: <https://orcid.org/0000-0002-0677-7991>

О.С. Бурова/O.S. Burova: <https://orcid.org/0000-0001-8897-0172>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 20.06.2018. **Принята в печать:** 05.08.2019.

Article received: 20.06.2018. **Accepted for publication:** 05.08.2019.