

# Znamię atypowe, znamię dysplastyczne, zespół znamion atypowych – kontrowersje nomenklaturowe, trudności diagnostyczne i znaczenie prognostyczne

Atypical naevus, dysplastic naevus, dysplastic naevus syndrome – nomenclature controversy, diagnostic difficulties and prognostic perspectives

Agnieszka Góral ska<sup>1</sup>, Jan Błaszcz yk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Fizjologii Człowieka Katedry Nauk Podstawowych i Przedklinicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Błaszcz yk

<sup>2</sup>Zakład Fizjoterapii Społecznej Akademii Nauk w Łodzi

Kierownik: dr n. med. Bartłomiej Szrajber

Przegl Dermatol 2013, 100, 40–47

## SŁOWA KLUCZOWE:

znamiona melanocytowe, znamiona atypowe, znamiona dysplastyczne, dysplazja, zespół znamion atypowych (FAMMM), zespół znamion dysplastycznych, zespół znamion B-K, czerniak.

## KEY WORDS:

melanocytic naevi, atypical naevi, dysplastic naevi, dysplasia, atypical naevus syndrome (FAMMM), dysplastic naevus syndrome, B-K mole syndrome, melanoma.

## STRESZCZENIE

Znamiona melanocytowe występują u większości pacjentów dermatologicznych. W piśmiennictwie istnieją ich liczne klasyfikacje i podziały oparte na cechach klinicznych, histopatologicznych, lokalizacji czy związane z nazwiskami badaczy, którzy je opisywali. Ważki problem kliniczny, terapeutyczny i nomenklaturowy stanowią znamiona atypowe, dysplastyczne oraz zespół związany z ich licznym występowaniem (ang. *B-K mole syndrome*, *FAMMM syndrome*, *dysplastic naevus syndrome*). Od ponad 30 lat kryteria rozpoznania znamion atypowych, dysplastycznych i zespołu znamion atypowych dla większości dermatologów nie są jasne. Znamiona atypowe definiuje się na podstawie obrazu klinicznego, a znamiona dysplastyczne rozpoznawane są w badaniu histopatologicznym. Zmiany te nie są obligatoryjnymi prekursorami czerniaka, ponieważ dysplazja histopatologiczna w znamionach melanocytowych może być procesem odwracalnym. Liczne czynniki – dziedziczne, chorobowe, promieniowanie UV i inne – warunkują częstsze występowanie znamion atypowych. W diagnostyce nieodzowne jest badanie dermatoskopowe.

## ABSTRACT

The problem of melanocytic naevi concerns most dermatological patients. There are different classifications regarding clinical aspects, localization and the histopathological picture of naevi and names of researchers who described the lesions. Atypical naevus, dysplastic naevus and atypical naevus syndrome (B-K mole syndrome, familial atypical multiple mole melanoma [FAMMM] syndrome, dysplastic naevus syndrome) are an important clinical, therapeutic and descriptive problem. For 30 years the diagnostic criteria of atypical naevus, dysplastic naevus and atypical naevus syndrome have been a source of confusion. Atypical naevi are defined by clinical presentation and histopathological diagnosis describes dysplastic naevi. Whether these lesions represent a precursor of melanoma remains controversial, because histopathological dysplasia in melanocytic lesions can be a reversible process. A number of factors, such as genetic predisposition, illnesses and UV radiation, influence the frequency of dysplastic naevus appearance. Dermoscopy is a gold standard in the diagnosis of melanocytic naevi.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. Jan Błaszcz yk  
Zakład Fizjologii Człowieka  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Hallera 1  
90-647 Łódź  
tel.: +48 42 639 33 10  
e-mail:  
jan.blaszczyk@umed.lodz.pl

## WPROWADZENIE

Znamiona melanocytowe występują powszechnie w populacji. Przeciętnie u każdego człowieka stwierdza się około 20 znamion. U niektórych osób liczba znamion może być bardzo duża – powyżej 100, a u innych może wystąpić tylko kilka zmian [1]. Istnieją liczne podziały znamion melanocytowych. W piśmiennictwie wyróżnia się znamiona skórne i zwykłe. Klasyfikacja histopatologiczna dzieli znamiona na łączące, złożone i skórne, zależnie od cech mikroskopowych. W znamionach skórnych melanocyty tworzą gniazda w skórze właściwej, w znamionach łączących na granicy skórno-naskórkowej, a w znamionach złożonych gniazda melanocytów występują zarówno na granicy skórno-naskórkowej, jak i w skórze właściwej [2, 3].

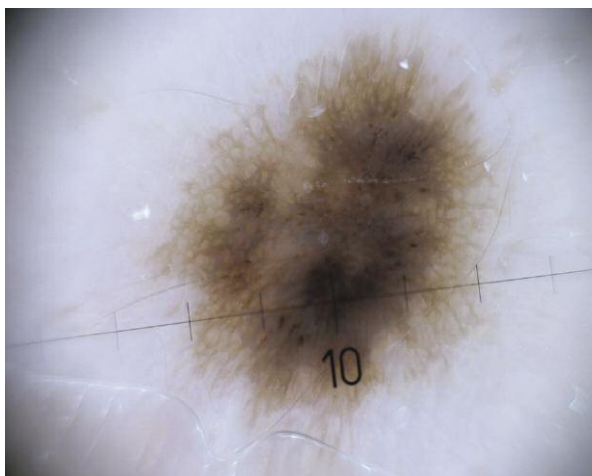
Liczni badacze są zdania, że właściwy jest podział na znamiona wywodzące się z melanocytów, będących komórkami o równomiernej dystrybucji w obrębie naskórka, oraz znamiona wywodzące się z komórek znamionowych, które znajdują się w okolicy granicy skórno-naskórkowej i w skórze właściwej i które są powszechną nieprawidłowością rozwojową skóry [1, 3, 4]. Do znamion barwnikowych wywodzących się z melanocytów zalicza się m.in. plamy soczewicowate, plamy mongolskie, znamiona Ota i Ito, natomiast do znamion wywodzących się z komórek znamionowych należą znamiona barwnikowe łączące, mieszane i skórne oraz znamie atypowe i zespół znamion atypowych [4]. Ważnym problemem jest rozróżnienie znamion zwyczajnych, które mogą mieć różny obraz kliniczny i histopatologiczny, od znamion nazywanych atypowymi czy dysplastycznymi (ang. *dysplastic naevus* – DN), mogących ewoluować w kierunku czerniaków (*mela-*

*noma malignum* – MM). Znamiona te stanowią problem diagnostyczny, terapeutyczny, a także nomenklatury.

## ZNAMIONA ATYPOWE

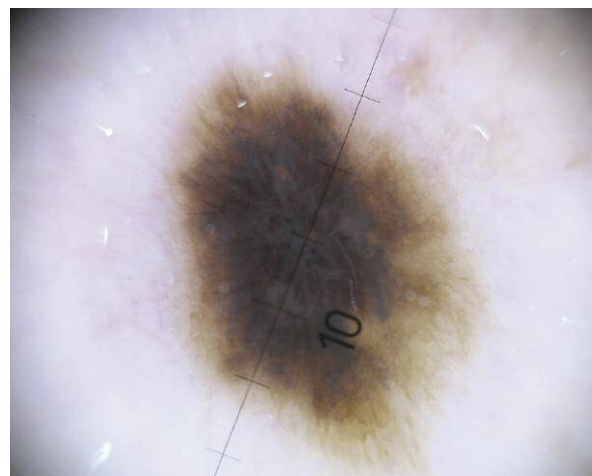
W populacji osób białych częstość występowania znamion atypowych wynosi 2–8% [5–7]. Obecność znamion atypowych wykazano u około 60–90% osób w populacji europejskiej. Zmiany mogą być pojedyncze lub bardzo liczne. Kliniczny opis znamienia atypowego został ustalony w wielu badaniach. Tucker i wsp. [8] określili, że jest to zmiana większa lub równa 5 mm, z obecnością komponentu płaskiego lub cała płaska, mająca dwie z następujących cech: różnorodną pigmentację, nieregularny, asymetryczny brzeg lub nieostre granice. Autorzy z grupy holenderskiej do wyżej wymienionych cech dodali obecność czerwonego odcienia w obrębie zmiany [9]. Obecnie, w związku z szerokim zastosowaniem badania dermoskopowego większości dermatologów, znane są kryteria rozpoznania znamienia atypowego opisane w licznych publikacjach [10–12].

Znamiona najczęściej ocenia się dermoskopowo według reguły ABCD. W regule tej kolejne litery odnoszą się do cech zmiany: A opisuje asymetrię (ang. *asymmetry*) kształtu, wybarwienia i struktury względem dwóch osi; B określa odgraniczenie zmiany od skóry zdrowej (ang. *border*); C definiuje kolor (ang. *colour*) – wyróżnia się sześć kolorów: jasnobrażowy, ciemnobrażowy, czarny, czerwony, szaroniebieski, biały; D odnosi się do struktur różnicujących (ang. *differential structures*), takich jak: siatka barwnikowa, smugi gałązkowate, ciała skupione, kropki barwnikowe, obszary bezstrukturalne (ryc. 1., 2.).



Rycina 1. Obraz dermoskopowy znamienia atypowego z asymetrią rozkładu barwnika i struktur

Figure 1. Dermoscopic picture of atypical naevus with asymmetry of pigmentation and structure



Rycina 2. Obraz dermoskopowy znamienia atypowego z asymetrią rozkładu barwnika i struktur

Figure 2. Dermoscopic picture of atypical naevus with asymmetry of pigmentation and structure

Punktację podsumowującą cechy ABCD uzyskuje się przez pomnożenie punktów z kolejnych liter przez odpowiednie przeliczniki. Wynik, określany jako TDS (ang. *total dermatoscopy score*), jest interpretacją całkowitego wyniku badania dermoskopowego wyliczonego przy zastosowaniu reguły ABCD. Wartość TDS pomiędzy 1,0 a 4,75 charakteryzuje znamiona zwykle. Wynik zawarty pomiędzy 4,8 a 5,45 opisuje zmiany podejrzane, znamiona atypowe, natomiast wynik pomiędzy 5,46 a 8,9 sugeruje zmianę wysoce podejrzaną w kierunku czerniaka. W mikroskopii konfokalnej znamiona atypowe mają obraz pośredni pomiędzy znamionami zwyczajnymi i czerniakiem, z różną wielkością brodawek skórnych i zróżnicowanymi wymiarami komórek [13].

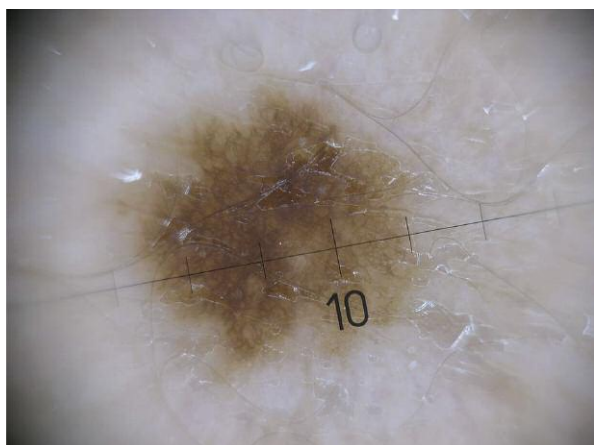
## DYSPLAZJA

Wśród dermatologów dysplazja postrzegana jest jako zmiana nieodwracalna, postępująca w kierunku neoplazji [2]. Należy jednak pamiętać, że zmiany cytologiczne mogą mieć różny stopień, mogą się cofać, ulegać regresji lub pozostawać stabilne. Liczne publikacje nie pozwalają traktować wszystkich DN jako prekursorów *melanoma* [14]. W 1992 roku na konferencji *National Institute of Health* (NIH) ustalono konsensus, w którym zmieniono nazwę DN na znamię z zaburzeniami architektonicznymi (ang. *nevus with architectural disorder*), aby podkreślić fakt, że znamiona te nie są obligatoryjnymi prekursorami MM, a dysplazja, jaką się cechują, może być procesem odwracalnym [15]. Ackerman [16], a także Glusac [17] zaproponowali również zmianę nazwy DN na znamię Clarka, aby zaznaczyć, że jest to wariant znamienia, i uhonorować badacza, jednak obie nazwy nie są

powszechnie używane. Mimo że zmiany dysplastyczne są odwracalne, w wielu badaniach potwierdzono, że stopień histopatologicznej atypii w DN koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju MM. Wielu autorów uważa, że klinicznie atypowe zmiany powinny być dysplastyczne w badaniach histopatologicznych [18], jednak inne, nowsze doniesienia wykazują, że nie zawsze tak jest. Grob i wsp. [19], badając znamiona atypowe usunięte u pacjentów z MM, wykazali, że korelacja histopatologicznej dysplazji i klinicznej atypii wzrastała wraz z liczbą cech atypowych. Inni autorzy, analizując zmiany łagodne, ustalili, że 88% badanych zmian miało co najmniej jedną cechę DN, 69% dwie cechy, a 29% trzy cechy [20].

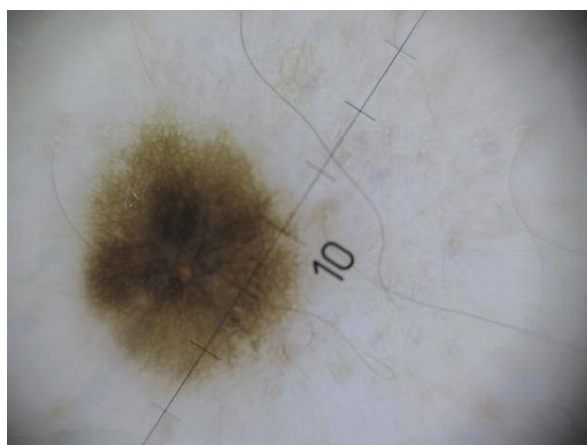
## ZNAMIONA DYSPLASTYCZNE

Termin znamię dysplastyczne został wprowadzony w drugiej połowie lat 70. ubiegłego wieku i od początku budził kontrowersje [21]. Pojawiło się pytanie, czy DN jest zmianą przednowotworową, z której rozwija się czerniak, czy też odmianą łagodnego znamienia barwnikowego [22, 23]. Początkowo DN zostały opisane u osób z dodatnim rodzinnym wywiadem w kierunku MM, co samo w sobie stawiało te zmiany w roli prekursora tego nowotworu [24–26]. Przecistawianie znamion dysplastycznych znamionom niedysplastycznym, określanym jako normalne, łagodne czy powszechne (ang. *common naevus* – CN) (ryc. 3., 4.), również implikuje uznawanie DN za zmianę przednowotworową przekształcającą się w nowotwór, analogicznie do zmian typu rogowacenia słonecznego czy polipów jelitowych. Nie ma również konsensusu pomiędzy dermatologami co do stosowania terminów znamię dyspla-



**Rycina 3.** Obraz dermoskopowy znamienia zwykłego. Prawidłowa siatka barwnikowa

**Figure 3.** Dermoscopic picture of common naevus. Typical pigmentation network



**Rycina 4.** Obraz dermoskopowy znamienia zwykłego z asymetrycznym rozmieszczeniem barwnika oraz typową siatką barwnikową

**Figure 4.** Dermoscopic picture of common naevus with asymmetry of pigmentation and typical pigmentation network

styczne i znamię atypowe. Często w piśmiennictwie używa się ich zamiennie, co nie jest poprawne, ponieważ nie są one synonimami. Określenie znamię atypowe odnosi się do cech klinicznych zmiany, jej wyglądu ocenianego okiem badającego lub w badaniu dermoskopowym [27], natomiast termin znamię dysplastyczne – do opisu cech histopatologicznych. Stąd zmiana bez cech klinicznej atypii w badaniu mikroskopowym może przedstawiać histopatologiczną dysplazję, natomiast znamię zwyczajne może okazać się histopatologicznie zmianą dysplastyczną.

Rozpoznanie znamion dysplastycznych opiera się na badaniu mikroskopowym. Do cech histopatologicznych znamion dysplastycznych zalicza się zaburzenia architektoniczne i cytologiczną atypię [28]. Oryginalnie Clark i wsp. [24] ustalili cztery główne cechy histopatologiczne DN (tab. I), które pozostają kryteriami podstawowymi definiującymi znamiona dysplastyczne [29]. W 1991 roku Światowa Organizacja Zdrowia ustaliła również większe i mniejsze kryteria rozpoznania DN [30] (tab. II). Rozpoznanie DN według tego algorytmu wymaga spełnienia dwóch większych i co najmniej dwóch mniejszych kryteriów. Duże epitelioidalne komórki znamionowe stwierdza się w większości znamion dysplastycznych i są one klinicznie, immunologicznie i histopatologicznie identyczne z komórkami stwierdzanymi w czerniakach [31–33]. Znamiona zwykle, dysplastyczne oraz czerniaka pomagają również różnicować reakcje immunohistochemiczne. Melanocyty w DN i MM reagują z przeciwciałem monoklonalnym HMSA-2, z którym nie reagują melanocyty CN [34]. Innym czynnikiem różnicującym jest obecność kolagenu IV w DN przy jego braku w CN [35].

Częstość występowania DN w populacji jest trudna do oceny, ponieważ w większości badań nie ma weryfikacji histopatologicznej. Steijlen i wsp. [36], opierając się na wynikach biopsji, ocenili, że w ich materiale DN stanowiły 10% ogółu znamion. W badaniach szwedzkich [37] wykazano na podstawie oceny histopatologicznej, że odsetek tych znamion u pacjentów z MM wynosił 40%, podczas gdy u pacjentów bez MM 8%. Znamiona dysplastyczne częściej występują u młodych dorosłych. Ich liczba koreluje z ogólną liczbą znamion, niezależnie od tego, czy w wywiadzie stwierdza się MM czy też nie [38]. Z reguły zmiany pojawiają się w dzieciństwie, stają się widoczne w okresie dorastania i nadal powstają w życiu dorosłym [39]. Istnieje grupa pacjentów genetycznie predysponowanych, z dodatnim rodzinnym wywiadem MM lub DN, u których DN mogą przeważać [40].

Z występowaniem licznych, wysiewnych DN koreluje wiele czynników, takich jak choroby wyniszczające czy immunosupresja związana z terapią przeciwnowotworową, chemioterapią lub zakażeniem

**Tabela I.** Główne cechy histopatologiczne znamienia dysplastycznego według Clarka i wsp. [24]

**Table I.** *Histopathologic criteria proposed by Clark et al. [24]*

atypowa hiperplazja melanocytów
obecność melanocytów z cytologicznymi cechami charakterystycznymi dla komórek złośliwych
zmiany mezenchymalne w warstwie brodawkowatej skóry właściwej (fibroplazja kwasochłonna)
naciek limfocytowy

**Tabela II.** Kryteria *World Health Organization* rozpoznania znamienia dysplastycznego [30]

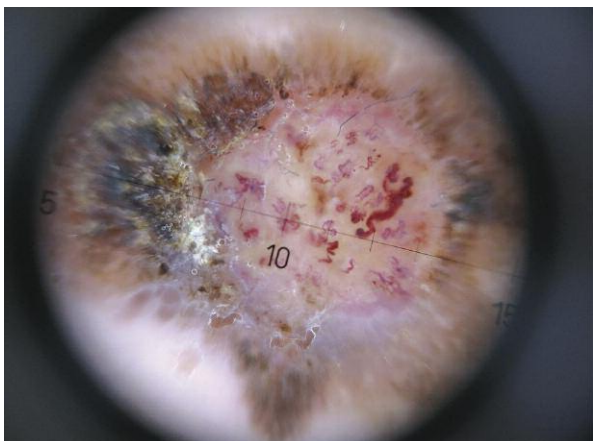
**Table II.** *World Health Organization criteria for the diagnosis of dysplastic nevi [30]*

<b>Kryteria większe</b>	podstawna proliferacja atypowych melanocytów w obrębie naskórka i skóry właściwej lub penetrująca do tkanki podskórnej
	organizacja tej proliferacji we wzór plamisty lub epitelioidalny
<b>Kryteria mniejsze</b>	neowaskularyzacja
	obecność odpowiedzi zapalnej
	zlewanie się grzebieni skórnych
	obecność lamelarniej lub koncentrycznej, eozynofilowej fibrocytozy

HIV [41]. Udokumentowano zwiększoną częstość występowania DN u pacjentów po przeszczepach w ciągu 5 lat od rozpoczęcia immunosupresji [42]. Potwierdzono wysiewy licznych atypowych znamion melanocytowych u dzieci z chorobami hematologicznymi leczonymi immunosupresyjnie [43]. W większości byli to pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną po kompleksowej chemioterapii. U dorosłych liczne DN opisano po zastosowaniu 5-fluorouracylu z powodu choroby nowotworowej [44, 45].

Szeroko opisywano wpływ promieniowania ultrafioletowego (UV) na rozwój znamion. Większość doniesień potwierdza występowanie dużej liczby znamion na obszarach skóry często, stale lub w sposób przerywany ekspozowanych na promieniowanie UV [46, 47]. Wykazano, że znamiona powstające u pacjentów poddanych terapii UVB mają bardziej nieregularne cechy morfologiczne i dermoskopowe, ale nie opisano korelacji histopatologicznej [48]. Odnotowano również rozwój DN związany ze stosowaniem preparatów peptydowych o właściwościach melanotropowych, mających wpłynąć na efekty opalania [49]. Stosowanie kremów z filtrami UV przyczynia się do zmniejszenia ogólnej liczby znamion, jednak wpływ tych preparatów na liczbę DN jest nieznyany [50].





Rycina 5. Obraz dermoskopowy czerniaka: w części centralnej guzek z atypowymi naczyniami, obwodowo nierównomierne rozmięszczenie barwnika

Figure 5. Dermatoscopic picture of melanoma: atypical vessels in central part and irregular pigmentation at the periphery

## ZESPÓŁ ZNAMION ATYPOWYCH, ZESPÓŁ ZNAMION DYSPLASTYCZNYCH

W latach 70. ubiegłego wieku opisano fenotyp związany z występowaniem licznych (10–100 i więcej) znamion, w tym dysplastycznych i atypowych, u pacjentów z rodzin obciążonych *melanoma*. Clark i wsp. nazwali tę jednostkę zespołem B-K (ang. *B-K mole syndrome*; B i K to pierwsze litery nazwisk opisanych pacjentów) [51]. Podobny zespół związany z występowaniem dużej liczby różnorodnych znamion pod nazwą *familial atypical multi mole melanoma syndrome* (FAMMM *syndrome*) przedstawili Lynch i wsp. [52], natomiast Elder i wsp. [53] opisali jednostkę chorobową, która otrzymała nazwę *dysplastic naevus syndrome with familial and sporadic variants* (DNS). Autorzy ci zwrócili uwagę na genetyczne podłoże zmian i wyróżnili wariant rodzinny i sporadyczny. W ciągu 3 lat powstały trzy nazwy opisujące podobnych pacjentów z licznymi znamionami, w tym atypowymi i dysplastycznymi, oraz dodatnim rodzinnym wywiadem w kierunku *melanoma*. Definicje tych zespołów od początku ich powstania, w latach 70. zeszłego stulecia, do czasu obecnego budzą kontrowersje. W 1992 roku NIH wydał konsensus [54], według którego rozpoznanie FAMMM *syndrome* lub DNS wymaga spełnienia następujących kryteriów:

- potwierdzenie *melanoma* u jednego lub więcej krewnych pierwszego lub drugiego stopnia,
- obecność dużej liczby znamion (powyżej 50), z których wiele charakteryzuje się kliniczną atypią, a 3 mają cechy histopatologicznej dysplazji.

Niezależnie od konsensusu NIH grupa holenderska zaproponowała rozpoznanie DNS u pacjentów z dodatnim osobniczym wywiadem w kierunku

*melanoma* i obecnością co najmniej jednego klinicznie atypowego znamienia [9], natomiast grupa brytyjska [55] ustaliła następujące kryteria rozpoznania DNS lub FAMMM *syndrome*:

- 100 lub więcej znamion > 2 mm (50 znamion u pacjentów poniżej 20. oraz powyżej 50. roku życia);
- 2 lub więcej znamion klinicznie atypowych (< 6 mm, o nieregularnym brzegu i pigmentacji),
- co najmniej jedno znamię atypowe na pośladkach,
- co najmniej 2 znamiona atypowe na grzbietach stóp.

Warto zauważyć, że jedynie kryteria NIH biorą pod uwagę histopatologiczny aspekt rozpoznania DNS.

W zespole znamion atypowych stwierdzono dziedziczenie autosomalne dominujące oraz mutacje w obrębie regionów kodujących proteiny regulujące cykl komórkowy: CDKN2A, CDK4, ARE [56]. U około 10% osób z nowotworem trzustki występuje FAMMM *syndrome*.

## ZNAMIONA A CZERNIAK

Wiadomo, że MM najczęściej, w około 60% przypadków, powstaje *de novo* w skórze niezmięnionej. Około 30% MM rozwija się ze znamion, zarówno typu DN, jak i CN [57]. W przypadku 25–50% czerniaków występują histopatologiczne cechy związanych z nimi znamion, najczęściej skórnych lub złożonych z aktywnością łączącą [58–61]. Liczne badania potwierdzają, że z podwyższonym ryzykiem rozwoju MM wiąże się obecność DN, szczególnie jeśli koreluje ona ze zwiększoną ogólną liczbą znamion [62, 63]. Według różnych publikacji pacjenci z DN mają 4–15-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia sporadycznego MM [64]. Należy jednak zauważyć, że MM może rozwijać się też ze zwykłego znamienia, a większość DN nigdy nie ulega transformacji nowotworowej [65]. W wielu badaniach wykazano, że 7–20% MM miało komponentę DN [66, 67]. Mimo sprzecznych wyników różnych publikacji, biorąc pod uwagę, że odsetek DN wśród ogółu znamion jest znacznie niższy niż CN, uważa się, że DN częściej dają początek *melanoma* [68, 69], jednak nie są jego obligatoryjnym prekursorem tylko konkretną histopatologiczną formą znamienia.

## PODSUMOWANIE

Znamiona dysplastyczne, atypowe oraz zespół znamion atypowych, dysplastycznych (*B-K mole syndrome*, FAMMM *syndrome*, DNS) stanowią problem, który budzi kontrowersje ze względu na trudności diagnostyczne, nieścisłości nomenklaturowe oraz nie zawsze jasne wytyczne co do postępowania terapeutycznego. Znamiona dysplastyczne i atypowe

należy postrzegać raczej jako marker ryzyka rozwoju czerniaka niż obligatoryjne prekursory tego nowotworu. Szczególny problem kliniczny i terapeutyczny stanowi obecność licznych znamion melanocytowych u pacjentów obciążonych wywiadem rodzinnym dotyczącym występowania MM. Wielkim postępowaniem w diagnostyce dermatologicznej znamion stało się badanie dermoskopowe. Wideodermoskopia umożliwia nie tylko dokładną ocenę znamion, lecz także obserwację zmian w czasie i podjęcie właściwej decyzji dotyczącej usunięcia zmian podejrzanych o transformację nowotworową oraz pozwala ograniczyć liczbę niepotrzebnych interwencji chirurgicznych. Problem diagnostyki, etiopatogenezy, ewolucji i klasyfikacji znamion melanocytowych stwierdzanych u większości pacjentów dermatologicznych, będący przedmiotem zainteresowania licznych badaczy, pozostaje nadal otwarty.

### Piśmiennictwo

1. **Tronnier M.**: Plamy barwnikowe oraz znamiona melanocytowe. [w:] Braun-Falco Dermatologia. H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2011, 1423-1442.
2. **Massi D., LeBoit P.E.**: Histological diagnosis of nevi and melanoma. Steinkopff, Darmstadt, 2004.
3. **Hurt M.A.**: The melanocytic naevus described by Clark et al. What is its nature? What should it be named? An answer from history and from logic. *J Cutan Pathol* 2005, 32, 457-460.
4. **Marghoob A.A.**: Congenital melanocytic naevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin* 2002, 20, 607-616.
5. **Crutcher W.A., Sagebiel R.W.**: Prevalence of dysplastic naevi in a community practice. *Lancet* 1984, 1, 729.
6. **Lee G., Massa M.C., Welykyj S., Choo J., Greaney V.**: Yield from total skin examination and effectiveness of skin cancer awareness program. Findings in 874 new dermatology patients. *Cancer* 1991, 67, 202-205.
7. **Nordlund J.J., Kirkwood J., Forget B.M., Scheibner A., Albert D.M., Lerner E.** i inni: Demographic study of clinically atypical (dysplastic) nevi in patients with melanoma and comparison subjects. *Cancer Res* 1985, 45, 1855-1861.
8. **Tucker M.A., Halpern A., Holly E.A., Hartge P., Elder D.E., Sagebiel R.W.** i inni: Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997, 277, 1439-1444.
9. **Bergman W., van Voorst Vader P.C., Ruiter D.J.**: Dysplastic naevi and the risk of melanoma: a guideline for patient care. *Nederlandse Melanoom Werk Groep van de Vereniging voor Integrale Kankercentra [Dutch]. Ned Tijdschr Geneesk* 1997, 141, 2010-2014.
10. **Pehamberger H., Steiner A., Wolff K.**: In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987, 17, 571-583.
11. **Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P., De Giorgi V., Sammarco E., Delfino M.**: Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998, 134, 1563-1570.
12. **Hofmann-Wellenhof R., Blum A., Wolf I.H., Piccolo D., Kerl H., Garbe C.** i inni: Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol* 2001, 137, 1575-1580.
13. **Pellacani G., Cesinaro A.M., Longo C., Grana C., Seidenari S.**: Microscopic in vivo description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas. *Arch Dermatol* 2005, 141, 147-154.
14. **Reimer R.R., Clark W.H., Greene M.H., Ainsworth A.M., Fraumeni J.F.**: Precursor lesions in familial melanoma. A new genetic preneoplastic syndrome. *JAMA* 1978, 239, 744-746.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Diagnosis and Treatment of Early Melanoma, January 27-29, 1992. *Am J Dermatopathol* 1993, 15, 34-43.
16. **Ackerman A.B.**: What naevus is dysplastic, a syndrome and the commonest precursor of malignant melanoma? A riddle and an answer. *Histopathology* 1988, 13, 241-256.
17. **Glusac E.J.**: What to call the LEJC-BFV nevus? *J Cutan Pathol* 2004, 31, 521-522.
18. **Klein L.J., Barr R.J.**: Histologic atypia in clinically benign nevi. A prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 275-282.
19. **Grob J.J., Andrac L., Romano M.H., Davin D., Collet-Villette A.M., Munoz M.H.** i inni: Dysplastic naevus in non familial melanoma. A clinicopathological study of 101 cases. *Br J Dermatol* 1988, 118, 745-752.
20. **Meyer L.J., Piepkorn M., Goldgar D.E., Lewis C.M., Cannon-Albright L.A., Zone J.J.** i inni: Interobserver concordance in discriminating clinical atypia of melanocytic nevi, and correlations with histologic atypia. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34, 618-625.
21. **Chen S.**: The dysplastic nevus controversy: it is not about the nevus per se but one's belief in the multistep tumorigenesis theory. *Am J Dermatopathol* 2010, 32, 858-859.
22. **Elder D.E., Green M.H., Guerry D.T., Kraemer K.H., Clark W.H.**: The dysplastic nevus syndrome: our definition. *Am J Dermatopathol* 1982, 4, 455-460.
23. **Rhodes A.R., Mihm M.C., Weinstock M.A.**: Dysplastic melanocytic nevi: a reproducible histologic definition emphasizing cellular morphology. *Mod Pathol* 1989, 2, 306-319.
24. **Clark W.H., Reimer R.R., Greene M., Ainsworth A.M., Mastrangelo M.J.**: Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Arch Dermatol* 1978, 114, 732-738.
25. **Greene M.H., Reimer R.R., Clark W.H., Mastrangelo M.J.**: Precursor lesions in familial melanoma. *Semin Oncol* 1978, 5, 85-87.
26. **Greene M.H., Clark W.H., Tucker M.A., Elder D.E., Kraemer K.H., Fraser M.C.** i inni: Precursor naevi in cutaneous malignant melanoma: a proposed nomenclature [letter]. *Lancet* 1980, 2, 1024.
27. **Kelly J.W., Yeatman J.M., Regalia C., Mason G., Henham A.P.**: A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust* 1997, 167, 191-194.
28. **Elder D.E.**: Dysplastic naevi: an update. *Histopathology* 2010, 56, 112-120.
29. **Elder D.E., Murphy G.H.**: Melanocytic tumors of the skin. [w:] Atlas of tumor pathology. J. Rosai, L.H. Sogin (red.). Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1991.
30. **Clemente C., Cochran A.J., Elder D.E., Levene A., MacKie R.M., Mihm M.C.** i inni: Histopathologic diagnosis

- of dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the World Health Organization Melanoma Programme. *Hum Pathol* 1991, 22, 313-319.
31. **Barr R.J., Linden K.G., Rubinstein G., Cantos K.A.:** Analysis of heterogeneity of atypia within melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2003, 139, 289-292.
  32. **Jimbow K., Horikoshi T., Takahashi H., Akutsu Y., Maeda K.:** Fine structural and immunohistochemical properties of dysplastic melanocytic nevi: comparison with malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 1989, 92, 304-309.
  33. **Langer K., Rappersberger K., Steiner A., Konrad K., Wolff K.:** The ultrastructure of dysplastic naevi: comparison with superficial spreading melanoma and common naevi. *Arch Dermatol Res* 1990, 282, 353-362.
  34. **Maeda K., Maeda K., Jimbow K.:** Positive reactivity of dysplastic melanocytes with a monoclonal antibody against melanoma melanosomes, MoAb HMSA-2. *J Invest Dermatol* 1988, 91, 247-250.
  35. **Lebe B., Pabuccuoglu U., Ozer E.:** Expression pattern of type IV collagen in sporadic dysplastic melanocytic naevi. *Anal Quant Cytol Histol* 2008, 30, 291-296.
  36. **Steijlen P.M., Bergman W., Hermans J., Scheffer E., van Vloten W.A., Ruiter D.J.:** The efficacy of histopathological criteria required for diagnosing dysplastic naevi. *Histopathology* 1988, 12, 289-300.
  37. **Augustsson A., Stierner U., Rosdahl I., Suurkula M.:** Common and dysplastic naevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Swedish population. *Acta Derm Venereol* 1991, 71, 518-524.
  38. **Tucker M.A., Greene M.H., Clark W.H., Kraemer K.H., Fraser M.C., Elder D.E.:** Dysplastic naevi on the scalp of prepubertal children from melanoma-prone families. *J Pediatr* 1983, 103, 65-69.
  39. **Halpern A.C., Guerry D.T., Elder D.E., Trock B., Synnestvedt M., Humphreys T.:** Natural history of dysplastic naevi. *J Am Acad Dermatol* 1993, 29, 51-57.
  40. **Duffy K., Grossman D.:** The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era. Part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 1-16.
  41. **Marin Hernandez J.M., Donat Colomer J., Monteagudo Castro C., Fernandez-Delgado Cerda R., Alonso Usero V., Jorda Cuevas E.:** Acral eruptive nevi after chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *An Pediatr (Barcelona)* 2006, 65, 260-262.
  42. **Ulrich C., Christophers E., Sterry W., Meyer T., Stockfleth E.:** Skin diseases in organ transplant patients. *Hautarzt* 2002, 53, 524-533.
  43. **Reutter J.C., Long E.M., Morrell D.S., Thomas N.E., Groben P.A.:** Eruptive post-chemotherapy in situ melanomas and dysplastic nevi. *Pediatr Dermatol* 2007, 24, 135-137.
  44. **Fukushima S., Hatta N.:** Atypical moles in a patient undergoing chemotherapy with oral 5-fluorouracil prodrug. *Br J Dermatol* 2004, 151, 698-700.
  45. **Rodriguez-Blanco I., Ginarte Val M., Peteiro C., Toribio J.:** Multiple atypical naevi after systemic 5-fluorouracil. *JEADV* 2007, 21, 823-825.
  46. **Richard M.A., Grob J.J., Gouvernet J., Culat J., Normand P., Zarour H. i inni:** Role of sun exposure on naevus. First study in age-sex phenotype-controlled populations. *Arch Dermatol* 1993, 129, 1280-1285.
  47. **Rampen F.H., Fleuren B.A., de Boo T.M., Lemmens W.A.:** Prevalence of common "acquired" nevocytic nevi and dysplastic nevi is not related to ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol* 1988, 18, 679-683.
  48. **Pellacani G., Cesinaro A.M., Longo C., Grana C., Seidenari S.:** Microscopic in vivo description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas. *Arch Dermatol* 2005, 141, 147-154.
  49. **Langan E.A., Ramlogan D., Jamieson L.A., Rhodes L.E.:** Change in moles linked to use of unlicensed "sun tan jab". *BMJ* 2009, 338, 277.
  50. **Gallagher R.P., Rivers J.K., Lee T.K., Bajdik C.D., McLean D.I., Coldman A.J.:** Broad-spectrum sunscreen use and the development of new naevi in white children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 283, 2955-2960.
  51. **Clark W.H., Reimer R.R., Greene M., Ainsworth A.M., Mastrangelo M.J.:** Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. 'The B-K mole syndrome'. *Arch Dermatol* 1978, 114, 732-738.
  52. **Lynch H.T., Frichot B.C., Lynch J.F.:** Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978, 15, 352-356.
  53. **Elder D.E., Goldman L.I., Goldman S.C., Greene M.H., Clark W.H.:** Dysplastic naevus syndrome: a phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. *Cancer* 1980, 46, 1787-1794.
  54. **NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. JAMA** 1992, 268, 1314-1319.
  55. **Bishop J.A., Wachsmuth R.C., Harland M., Bataille V., Pinney E., Mack P. i inni:** Genotype/phenotype and penetrance studies in melanoma families with germline CDKN2A mutations. *J Invest Dermatol* 2000, 114, 28-33.
  56. **Eckerle Mize D., Bishop M., Resse E., Sluyevich J.:** Familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *Cancer Syndromes [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US)* 2009.
  57. **Tronnier M.:** Plamy barwnikowe oraz znamiona melanocytowe. [w:] *Braun-Falco Dermatologia. H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2011, 1443-1459.*
  58. **Wu J., Rosenbaum E., Begum S., Westra W.H.:** Distribution of BRAF T1799A(V600E) mutations across various types of benign nevi: implications for melanocytic tumorigenesis. *Am J Dermatopathol* 2007, 29, 534-537.
  59. **Poynter J.N., Elder J.T., Fullen D.R., Nair R.P., Soengas M.S., Johnson T.M. i inni:** BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. *Melanoma Res* 2006, 16, 267-273.
  60. **Uribe P., Andrade L., Gonzalez S.:** Lack of association between BRAF mutation and MAPK ERK activation in melanocytic naevi. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 161-166.
  61. **Papp T., Schipper H., Kumar K., Schiffmann D., Zimmermann R.:** Mutational analysis of the BRAF gene in human congenital and dysplastic melanocytic naevi. *Melanoma Res* 2005, 15, 401-407.
  62. **Rigel D.S., Rivers J.K., Kopf A.W., Friedman R.J., Vinokur A.F., Heilman E.R. i inni:** Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989, 63, 386-9.
  63. **Halpern A.C., Guerry D. 4th, Elder D.E., Trock B., Synnestvedt M.:** A cohort study of melanoma in patients with dysplastic naevi. *J Invest Dermatol* 1993, 100, 346S-349S.
  64. **Shors A.R., Kim S., White E., Argenyi Z., Barnhill R.L., Duray P. i inni:** Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. *Br J Dermatol* 2006, 155, 988-993.
  65. **Gruber S.B., Barnhill R.L., Stenn K.S., Roush G.C.:** Nevomelanocytic proliferations in association with cutaneous malignant melanoma: a multivariate analysis. *J Am Acad Dermatol* 1989, 21, 773-780.

66. Marks R., Dorevitch A.P., Mason G.: Do all melanomas come from "moles"? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. *Australian J Dermatol* 1990, 31, 77-80.
67. Hastrup N., Osterlind A., Drzewiecki K.T., Hou-Jensen K.: The presence of dysplastic naevus remnants in malignant melanomas. A population-based study of 551 malignant melanomas. *Am J Dermatopathol* 1991, 13, 378-385.
68. Goodson A.G., Florell S.R., Boucher K.M., Grossman D.: A decade of melanomas: identification of factors associated with delayed detection in an academic practice. *Dermatol Surg* 2011, 37, 1620-1630.
69. Lucas C.R., Sanders L.L., Murray J.C., Myers S.A., Hall R.P., Grichnik J.M.: Early melanoma detection: nonuniform dermoscopic features and growth. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 663-671.

**Otrzymano:** 19 XI 2012 r.  
**Zaakceptowano:** 28 I 2013 r.