

NEVO ATÍPICO (DISPLÁSICO): ANATOMIA PATOLÓGICA E ASPECTOS HISTÓRICOS

Atypical (dysplastic) cell nevus: histopathology and historical aspects

GILLES LANDMAN

*Médico Patologista do Departamento de Anatomia Patológica
Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer de São Paulo*

Resumo

Pretende-se neste artigo, rever os aspectos históricos da definição do nevo melanocítico atípico (displásico), abordando a sua evolução conceitual com especial ênfase nos aspectos anatomopatológicos. Propõe-se critérios diagnósticos estritos, com base nas resoluções de consensos da Organização Mundial da Saúde e do National Institute of Health (NIH). Estes incluem, 1) critérios maiores (obrigatórios): Hiperplasia melanocítica contígua (ou lentiginosa) e atipia melanocítica focal (nunca difusa, pois caracterizaria melanoma "in situ") e 2) critérios menores (pelo menos dois): extensão do componente névico juncional lateralmente ao componente dérmico (ombro) quando se tratar de nevo melanocítico composto; fusão de cones epiteliais pelos ninhos de células névicas; fibrose lamelar e concêntrica ao redor dos cones epiteliais; discreto infiltrado inflamatório linfocitário perivascular superficial.

Palavras-chave: nevo displásico; melanoma, síndrome do nevo displásico, nevo melanocítico, histopatologia.

Keywords: dysplastic nevus, melanoma, dysplastic nevus syndrome, melanocytic nevus, histopathology.

Endereço para correspondência: Dr. Gilles Landman
Departamento de Anatomia Patológica - Centro de
Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer - Rua Prof.
Antonio Prudente, 211 - Cep: 01509-090 São Paulo, SP -
Tel.: 11 3272-5103 - e-mail: glandman@terra.com.br

Introdução

Na patologia humana, encontram-se numerosos exemplos de lesões que se situam na fronteira entre a benignidade e a malignidade franca. Na patologia convencional, o estudo de quaisquer células atípicas, sejam epiteliais, mesenquimais ou melanocíticas, é limitado pela incapacidade de identificar aquelas que progredirão na escala da malignidade daquelas que envolverão nesta mesma escala, restabelecendo a normalidade do tecido em

questão. É neste terreno controverso que se situa o tema do nevo atípico (originalmente denominado de displásico).

Estudou-se duas famílias com melanomas hereditários, um tipo especial de nevo, nomeado de acordo com a primeira letra dos nomes destas famílias: "BK mole"^{1,27}. Posteriormente, propôs-se o nome de Síndrome dos Nevos Atípicos Múltiplos do Melanoma Familiar (*Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome - FAMMM*). Às alterações fenotípicas dos nevos comuns (de coloração, formato e tamanho), correlacionou-se aspectos histológicos correspondentes (hiperplasia lentiginosa e atipias melanocíticas, acompanhadas por alterações arquiteturais e estromais, como indicativos de um estado intermediário entre o nevo comum e o melanoma. O termo nevo displásico (ND) foi utilizado em alusão à atipia arquitetural e citológica neles encontrada². Surgiram então, relatos de ND em pacientes com melanomas não familiares e até em meio à população normal, dando início à controvérsia, pois não se sabia qual a real implicação e significado clínico do achado de nevos displásicos na população geral, e o quanto esta lesão estaria relacionada à evolução para o melanoma cutâneo³.

Ao estudar os melanomas familiares, imagens fotográficas da transformação de nevos caracterizados clinicamente como displásicos em lesões claramente infiltrativas, o exame histopatológico comprovou tratar-se de melanoma em área coincidente com um nevo de características displásicas. Desde então, a Síndrome do Nevo Displásico tem sido comprovada como fator de alto risco para o desenvolvimento de Melanomas¹. Portadores de Nevos Displásicos Múltiplos Familiares, demonstraram uma chance de 100% de desenvolvimento de Melanoma em algum momento de suas vidas, comparável ao risco de transformação maligna encontrado na Polipose Múltipla Familiar do Colon.

O estudo de 281 pacientes com a Síndrome do Nevo Displásico sem antecedentes pessoais ou familiares de melanoma, seguidos por uma média de 70 meses evidenciou um melanoma invasivo e 3 melanomas "in situ", uma percentagem alta de transformação maligna, que corresponde a um risco 16

vezes maior de desenvolver a neoplasia do que a população normal. No mesmo estudo, 66 pacientes com nevos displásicos e história familiar de melanoma, tiveram risco 35 vezes maior de desenvolver melanoma do que aquele da população normal. Em estudo de 401 membros de 14 famílias com história familiar encontraram 39 novos casos de melanoma. Estes ocorreram apenas nos pacientes portadores de nevos displásicos, enquanto nenhum melanoma foi encontrado em familiares que não os tinham⁴.

Estudos genéticos indicam instabilidade cromossômica com alterações precoces de reparo do DNA na fase G2 do ciclo celular, quando melanócitos de ND são submetidos à radiação ultra-violeta⁵. Relata-se ainda translocações cromossômicas, hiperploídia e rearranjos cromossômicos em células melanocíticas de pacientes portadores da Síndrome do Nevo Displásico Familiar⁶. Encontrou-se uma alteração do cromossomo 1p onde um ou vários locus de genes estariam relacionados ao fenotipo de Nevo Displásico/ Melanoma, possivelmente levando a mutações cumulativas pela exposição aos raios UV⁷. Cerca de 1/3 das células melanocíticas de ND apresentam alterações cromossômicas. O padrão de herança proposto para esta síndrome seria autossômica dominante⁸⁻⁹.

Alterações cromossômicas em pacientes com a síndrome do nevo displásico familiar (SNDF) são encontradas em nevos atípicos, fibroblastos e linfócitos. Existem estudos que comprovam a ligação entre SNDF e cromossomo 9p21, com locus p16 mutado. Pelo menos um estudo demonstrou alterações do cromossomo 1p36.¹⁰⁻¹⁴

Na SND esporádico (SNDE) verificou-se alta frequência de perda de heterozigose nos cromossomos 1p e 9q. Alguns têm deleção alélica do cromossomo 9p21 (locus p16) que pode ser acompanhada por deleção de 17p13 (locus p53)¹⁵.

Por outro lado, a atividade de telomerase está aumentada progressivamente de nevos comuns para nevos displásicos, melanoma primário e melanoma metastático¹⁶.

Não se discute que a síndrome do nevo displásico familiar está relacionada à maior frequência de

melanomas malignos. A controvérsia está na argumentação de que não há critérios histopatológicos reproduzíveis para o diagnóstico de nevos displásicos, clínicos ou anatomopatológicos. Discute-se também a proposição de que haveria transformação direta dos nevos de aspecto clínico atípico em melanomas, havendo argumentos em favor da mera coincidência de nevos em áreas onde os melanócitos teriam instabilidade suficiente para transformar-se em melanomas de novo.

*A histopatologia originalmente descrita para os nevos displásicos ("BK moles"), relata que: "...os nevos maiores teriam morfologia diferente dos nevos comuns. As alterações incluiriam hiperplasia melanocítica atípica (denominado como displasia melanocítica onde melanócitos isolados ou agrupados mostrariam algumas semelhanças com células do melanoma, porém de significado incerto quanto à transformação maligna), alterações mesenquimais da derme papilar, e infiltrado linfocitário. Os melanócitos atípicos podem dispor-se isoladamente na basal da epiderme, ou formar ninhos irregulares, de formato elipsóide, paralelos à interface dermo-epidérmica. Podem ser grandes, de citoplasma pálido, fusiformes ou ainda epitelióides, contendo uma poeira de grânulos de melanina. Um infiltrado linfocitário e macrófágico pode ser visto. A derme papilar mostra-se alargada por uma fibroplasia delicada e neoformação vascular. Estas alterações são indistinguíveis daquelas vistas no processo de regressão, encontrado em alguns melanomas. As alterações histológicas são semelhantes seja em pacientes que têm melanomas seja naqueles familiares não portadores da neoplasia. Em alguns casos, as atipias são encontradas apenas na junção dermo-epidérmica, não se encontrando componente névico dérmico."*¹

A Organização Mundial da Saúde reuniu um grupo de especialistas em 1983, para definir critérios para o diagnóstico do ND, incluindo-se os três critérios mais importantes (proliferação melanocítica lentiginosa, atipia melanocítica leve a moderada focal, randomicamente distribuída e resposta linfocítica do hospedeiro), e acrescentando-se a presença de hiperplasia de melanócitos fusiformes ou epitelióides, alongamento e fusão de cones epiteliais, fibroplasia lamelar e concêntrica. A atipia citológica foi considerada crucial por muitos autores, embora

contestada por outros.

O consenso anatomopatológico para nevos displásicos convocado pela Organização Mundial da Saúde, em 1991, propôs serem necessários critérios maiores e menores para o seu diagnóstico: *Crítérios maiores (obrigatórios)*: hiperplasia melanocítica com atipia focal na camada basal da epiderme, estendendo-se 3 cones epiteliais além do componente dérmico no caso de nevos compostos, e proliferação melanocítica lentiginosa ou de células epitelióides quando a lesão é apenas juncional. *Crítérios menores (pelo menos dois)*: fibrose eosinofílica concêntrica ou fibroplasia lamelar; neovascularização; resposta inflamatória do hospedeiro; fusão dos cones epiteliais¹⁷.

Diante da controvérsia de nomenclatura, o consenso proporcionado pelo *National Institute of Health* (NIH), sugeriu que o termo displasia fosse desencorajado e o termo nevo atípico introduzido¹⁸.

Quanto à reproducibilidade do diagnóstico do ND, estabeleceu-se duas correntes opostas dentro da dermatopatologia e da dermatologia clínica, uma afirmando que o complexo clínico-patológico do nevo displásico é uma realidade bem estabelecida e outra, que afirma não haver critérios de concordância entre patologistas para tal diagnóstico¹⁹.

A avaliação de alterações arquiteturais e atipias citológicas em nevos displásicos, tentando estabelecer uma correlação entre o grau de alterações e sobretudo a presença de atipias com a idade de aparecimento das mesmas, foi estudada em 676 ND. Assim, relatou-se uma progressão da média da idade de diagnóstico destas lesões, como segue: displasia leve - alterações arquiteturais discretas na periferia das lesões (34.8 anos); displasia moderada - alterações arquiteturais presentes em toda a lesão, mesmo além do componente juncional (35.1 anos); displasia severa - às alterações anteriores, acrescentava-se a atipia melanocítica e a presença de fibrose lamelar concêntrica envolvendo ninhos de células névicas (41.5 anos) e melanoma invasivo precoce (46.9 anos), demonstrando uma possível progressão de lesões incipientes para lesões francamente invasivas.²⁰

Relatou-se um grau de concordância para ND de 84% entre dois observadores e 89% de um mesmo observador após seis meses¹⁹. Por outro lado, um grupo

de dermatopatologistas convidado pela Organização Mundial da Saúde, obteve grau de concordância de 92% para nevos comuns, de 88% para ND e 92% para melanomas em fase radial de crescimento¹⁷. Os critérios histológicos utilizados foram:

A) maiores: 1) proliferação atípica focal de melanócitos na base da epiderme, estendendo-se pelo menos três cones epiteliais além do componente névico dérmico (quando presente); 2) organização dos melanócitos em arranjo lentiginoso ou epitelíóide.

B) menores: 1) presença de fibrose lamelar concêntrica ou fibrose eosinofílica concêntrica ao redor das células névicas; 2) neovascularização; 3) resposta inflamatória e 4. fusão de cones epiteliais.

Nove dermatopatologistas estudaram 50 lesões melanocíticas, incluindo nevos melânicos comuns, nevos displásicos, melanomas malignos *in situ* e invasivos primários, propondo critérios para ND. Os ND foram distinguidos das outras lesões (P_0 médio 0,87 - *Kappa* quase perfeito), embora nestes a concordância quanto à atipia melanocítica resultou muito baixa. Assim, obteve-se as melhores concordâncias para os seguintes dados histológicos: ninhos de células névicas irregulares, infiltrado linfocítico, proliferação juncional melanocítica marcada e núcleos grandes (não necessariamente atípicos). Com pelo menos três destas condições, a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos resultou respectivamente em 0,86; 0,91; 0,96 e 0,73. Desta forma, o grupo cooperativo para Melanoma Maligno Europeu concorda com a reproduzibilidade no diagnóstico do Nevo Displásico²¹.

Em revisão sobre o assunto, estabeleceu-se critérios para nevos displásicos como segue: “...*Nevos maiores que 4 mm, componente juncional além do dérmico; ninhos melanocíticos fazendo pontes entre cones epiteliais, pigmento melânico em forma de poeira em melanócitos atípicos de padrão epitelíóide; distribuição randômica de células melanocíticas com núcleos grandes, de tamanhos variados (anisocariose); atipia nuclear randômica; nucléolos eosinofílicos em algumas células melanocíticas; infiltrado inflamatório linfocítico focal*

frequentemente com melanófagos espalhados; fibroplasia eosinofílica (comum) e/ou fibroplasia lamelar (raro) em volta de cones epiteliais alongados”²².

Esta revisão da literatura indica as principais evidências da existência de ND, embora numerosos outros trabalhos tenham sido publicados nesta mesma linha de pensamento.

Admitindo-se a existência do nevo displásico, algumas estatísticas foram encaminhadas, como segue:

Na população caucasiana norte-americana, cerca de 160.000.000 de pessoas, estima-se que cada uma pode abrigar cerca de 20 nevos, a mesma contendo a maioria dos casos de melanomas malignos. Portanto, cerca de 3,2 bilhões de nevos deveriam ser encontrados nesta população. Diagnostica-se cerca de 30.000 melanomas invasivos ao ano (aproximadamente 1 por 110.000 nevos). Em estudos populacionais, calcula-se que cerca de 37% dos melanomas são acompanhados por alguma lesão melanocítica, das quais 15% dos melanomas são acompanhados por nevos melanocíticos intradérmicos comuns (aproximadamente 1 em cada 711000 nevos). Hiperplasias melanocíticas lentiginosas, com algum grau de atipia são encontrados em aproximadamente 22% (aproximadamente 1 a cada 484000 nevos). Por outro lado, calcula-se que 10% de todos os nevos transformam-se em displásicos (16 milhões de pessoas). Calculando-se em média 5 nevos displásicos por pessoa afetada, teríamos cerca de **80 milhões de nevos atípicos** do total de 3,2 bilhões de nevos (1 a cada 40 nevo original). No entanto, melanomas são diagnosticados a uma taxa de 30.000 novos casos ao ano (4.500 contendo evidências de origem em nevos comuns e 6.600 de nevos displásicos - 1 melanoma comprovado a cada 12.000 nevos displásicos - portanto 1 a cada 2400 pessoas com nevos atípicos). Restam 18.900 melanomas novos sem lesões precursoras comprovadas, seja por sua destruição pelo crescimento neoplásico, seja por que originaram-se de novo. Fica evidente que outros fatores devem contribuir para o desenvolvimento dos melanomas a partir de nevos atípicos.

Por outro lado, há uma forte corrente contra a

reprodutibilidade no diagnóstico clínico e histopatológico do nevo atípico, que nega a existência do nevo atípico como entidade nosológica. Incluem-se aí grupos norte-americanos e alguns grupos europeus, sobretudo nórdicos. Correlacionou-se dados de atipia clínica em nevos melanocíticos com as atipias histopatológicas para quantificar as concordâncias inter e intra-observadores. O coeficiente *k* estatístico para concordância quanto a atipias clínicas foi baixa ou apenas razoável, resultando melhor quando se propôs um consenso para variações de cor e padrão macular. Mesmo com o consenso, outros fatores como irregularidade de bordas, irregularidade de contorno da superfície, difusão de pigmento, aspecto macular versus papular não houve melhora de concordância. Concluiu-se que, embora a presença de máculas periféricas ao corpo da lesão e a coloração variegada se correlacionassem melhor com o grau de atipia histológica, a concordância entre diagnósticos clínicos e anatomopatológicos resultou baixa. Sugeriu-se que, em vista da baixa concordância, o fenótipo de nevo atípico associado com melanoma devesse basear-se mais em aspectos quantitativos, tais como número ou diâmetro máximo dos nevos, do que avaliar subjetivamente as atipias²³.

Por outro lado, há estudos indicando que a atipia melanocítica é encontrada entre 30 a 90% dos nevos considerados banais, dependendo do critério utilizado, muito elevada e pouco discriminante para servir de indicativo para lesão pré-neoplásica.²⁴⁻²⁵

No entanto, diante das evidências citogenéticas, de biologia molecular, de clínica e de histopatologia, é mais provável os nevos atípicos seriam uma das etapas no modelo de carcinogênese, como ocorre com neoplasias de outras localizações anatômicas. Assim, admitindo-se que a progressão na oncogênese seja multifatorial e que a transformação neoplásica passa por etapas sucessivas, propôs-se que, no limite entre a benignidade e a malignidade franca, há uma zona de incerteza compreensível, diante dos métodos atuais de diagnóstico. Assim, a gênese do melanoma seguiria as seguintes etapas:

- 1) Aquisição de um nevo melanocítico comum;
- 2) Desenvolvimento de uma hiperplasia melanocítica lentiginosa neste nevo;
- 3) Aquisição de atipias melanocíticas focais,

randomicamente distribuídas (nevo atípico);

- 4) Transformação maligna em fase radial de crescimento, ainda sem potencial metastatizante;
- 5) Seleção clonal de células malignas com capacidade infiltrativa vertical, portanto com potencial metastatizante;
- 6) Metástase²⁶.

Este modelo, proposto por Clark et al.²⁶ em 1984, pressupõe a existência de um nevo pré-existente para cada melanoma, o que em mais de 50% das vezes não é evidenciado na lesão primária. Portanto, outras vias estariam envolvidas na gênese dos melanomas cutâneos.

Diante de tamanha controvérsia, cabem as seguintes reflexões:

1. Em toda a oncopatologia humana, seja no estudo das células epiteliais, mesenquimais, neurais ou melanocíticas, não faltam relatos de lesões de comportamento incerto, as quais, à luz do microscópio óptico comum, da microscopia eletrônica, da histoquímica, da imuno-histoquímica, do estudo do DNA e de tantos outros métodos disponíveis no arsenal médico diagnóstico, não evidenciam qualquer indício que nos permita concluir pela benignidade ou pela malignidade. Esta é a razão pela qual, em alguns compêndios de oncopatologia, reserva-se um capítulo para tais lesões, que devem ser relatadas como tal e acompanhadas com cautela, seja para preservar a integridade do paciente frente a um tratamento mais radical, seja para evitar o pior, no sentido de que a doença progrida para um desenlace fatal.
2. No caso das lesões melanocíticas, há alterações histológicas na fronteira da malignidade denominadas "hiperplasias melanocíticas atípicas, proliferação melanocítica atípica ou lesão melanocítica atípica", para expressar a ignorância quanto ao comportamento ou quanto à semântica a ser utilizada nestes casos. Através da biópsia de algumas lesões melanocíticas, médicos procuram esclarecer a dúvida entre benignidade e malignidade. Ao microscópio, estas lesões têm aspectos histológicos um pouco diferentes dos

nevos comuns, encontrando-se um grau moderado de atipia melanocítica focal, a fusão de cones epiteliais por ninhos de células melânicas dispostos paralelamente à superfície epidérmica, acompanhada por uma reação do hospedeiro. Estas alterações, quando em grau acentuado podem suscitar um diagnóstico de “hiperplasia ou proliferação melanocítica atípica”. No entanto, quando o grau de atipia for um pouco menor, como denominá-la?

3. Têm sido relatados na patologia humana, estados pré-neoplásicos em quase todos os órgãos, sendo o termo displasia mais comumente utilizado, e que podem ser indicativos da possibilidade de progressão para neoplasia infiltrativa franca. Assim, no colo uterino, há referência aos “NICs - neoplasias intraepiteliais cervicais de baixo, moderado ou alto grau de atipias”, na próstata, refere-se à NIP - neoplasia intra-prostática, no estômago, a displasia de leve a severa; na boca, as atipias epiteliais de mesma gradação e assim por diante. Esta nomenclatura freqüentemente reflete a incapacidade atual de determinar se aquela atipia é de uma célula neoplásica já formada, que gradativamente irá substituir o tecido normal para se transformar em lesão infiltrativa ou se trata-se de uma variação nuclear de pouco significado.

É função do patologista, relatar o que está sendo visto ao microscópio e expressar suas incertezas. O

patologista, mesmo que conhecedor profundo de uma determinada área do conhecimento, não é uma máquina que define valores numéricos absolutos, mas sim valores adquiridos pela experiência dos anos, que lhe permitem avaliar, quase sempre com crescente grau de maturidade, a possibilidade de estabelecer diagnósticos taxativos ou quando isto não é viável.

Desta forma, para lesões melanocíticas que preencham os critérios de lesão situada entre a benignidade e a malignidade, de características histológicas semelhantes às descritas por Clark, o uso do termo nevo atípico (displásico) deveria ser adotado, para que sejam observados até que se possa definir claramente o significado oncológico dos mesmos.

No entanto, é preciso estabelecer critérios estritos, e uma nomenclatura uniforme conforme proposto pela OMS. Assim, sugere-se ao diagnóstico a seguinte terminologia:

1. No diagnóstico: Nevo melanocítico (nevocelular) juncional (ou composto), atípico;
2. Informar em nota que a lesão tem características histopatológicas semelhantes às encontradas nos nevus displásicos, fazendo referência às margens de ressecção cirúrgica.

A partir deste diagnóstico, é facultado ao médico investigar a história familiar do paciente, examiná-lo com cuidado para detectar outras lesões semelhantes e propor um acompanhamento periódico mais estreito. Sempre é bom lembrar que na Síndrome do Nevo Atípico (Displásico) Familiar, o risco para melanoma durante a vida do paciente é de 100%.

Abstract

This article aims to review the historical perspective for the definition of atypical (dysplastic) melanocytic nevi, emphasizing conceptual and histopathological aspects of this disease. Based upon the resolution of the WHO and NIH consensus, strict criteria for the histopathological diagnosis are suggested. These are as follows 1) major criteria (must be present): lentiginous melanocytic hiperplasia and focal melanocytic atypical (never diffuse, a criteria for in situ melanoma). 2) minor criteria (at least two): junctional component of the nevus extended beyond the dermal component (shoulder); fusion of the rete ridges by nevus cell nests; lamellar and concentric fibrosis surrounding the tip of the rete; mild superficial perivascular lymphocytic infiltrate.

Agradecimento: Agradeço à Dra. Gisele Gargantini Rezze pelas sugestões e revisões do texto.

Referências Bibliográficas

1. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of malignant melanomas from heritable melanocytic lesions - the b-k mole syndrome. *Arch Dermatol* 1978; 114:732-8.
2. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA. Precursor nevi in cutaneous malignant melanoma: a proposed nomenclature [Letter]. *Lancet* 1980; 2:1024.
3. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi: markers of increased risk for melanoma. *Cancer* 1989; 63:386-9.
4. Greene MH, Clark WH Jr, Gerry DIV, et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 1985; 102:458-65.
5. Castilla EE, Dutra MG, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented nevi. I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 1981; 104:307-15.
6. Jaspers NG, Jongh R, Donselaar IG, et al. Sister chromatid exchanges, Hyperdiploidy and chromosomal rearrangements studied in cells from melanoma-prone individuals belonging to families with the DN syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 24:33-43.
7. Goldstein AM, Goldin LR, Dracopoli NC, Clark WH Jr, Tucker MA. Two-locus linkage analysis of cutaneous malignant melanoma / dysplastic Nevi. *Am J Hum Genet* 1996; 58:1050-6.
8. Lynch HT, Fusaro RM, Kimberling WJ, Lynch JF, Danes S. Familial atypical multiple mole-melanoma (FAMMM) syndrome: segregation analysis. *J Med Genetics* 1983; 20:342-44.
9. Bergman W, Palan A, Went LN. Clinical and genetic studies in six Dutch kindreds with the Dysplastic Naevus Syndrome. *Ann Hum Genet* 1986; 50:249-58.
10. Sauter ER, Herlyn M. Molecular biology of human melanoma development and progression. *Mol Carcinog* 1998; 23:132-43.
11. Halpern AC, Altman JF. Genetic predisposition to skin cancer. *Curr Opin Oncol* 1999; 11:132-8.
12. Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340:1341-8.
13. Slominski A, Wortsman J, Nickoloff B, McClatchey K, Mihm MC, Ross JS. Molecular pathology of malignant melanoma. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:788-94.
14. Slominski A, Wortsman J, Carlson AJ, Matsuoka LY, Balch CM, Mihm MC. Malignant melanoma: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 135:1295-306.
15. Boni R, Zhuang Z. Loss of heterozygosity detected on 1p and 9q in microdissected atypical nevi. *Arch Dermatol* 1998; 134:882-3.
16. Glaessl A, Bosserhoff AK, Buettner R, Hohenleutner U, Landthaler M, Stolz W. Increase in telomerase activity during progression of melanocytic cells from melanocytic naevi to malignant melanomas. *Arch Dermatol Res.* 1999; 291:81-7.
17. Clemente C, Cochran A, Elder DE, et al. Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi: concordance among pathologists convened by the WHO melanoma programme. *Hum Pathol* 1991; 22:313-9.
18. National Institutes of Health: Consensus Development Conference Statement. Diagnosis and treatment of early melanoma. *Am J Dermatopathol* 1992; 13:579-82.
19. Rhodes AR, Mihm MC Jr, Weinstock MA. Dysplastic melanocytic nevi: a reproducible histologic definition emphasizing cellular morphology. *Mod Pathol* 1989; 2:306-19.
20. Sagebiel RW, Banda PW, Schneider JS, Crutcher WA. Age distribution and histologic patterns of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:975-82.
21. de Wit PEJ, van't Hof-Grootenboer B, Ruiters DJ, et al. Validity of the histopathologic criteria used for diagnosing dysplastic naevi: an interobserver study by the pathology subgroup of the EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1993; 29A:831-39.
22. Elder DE, Clark WH Jr, Elenitsas R, et al. The early and intermediate precursor lesions of tumor progression in the melanocytic system: common acquired nevi and atypical (Dysplastic) nevi. *Semin Diag Pathol* 1993; 10:18-35.
23. Meyer LJ, Piepkorn M., Goldgar DE, et al. Interobserver concordance in discriminating clinical atypia of melanocytic nevi, and correlations with histologic atypia. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:618-25.
24. Klein LJ, Barr RJ. Histologic atypia in clinically benign nevi: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:275-82.
25. Carli P, Biggeri A, Giannotti B. Malignant melanoma in Italy: risks associated with common and clinically atypical melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:734-9.
26. Clark, WH Jr., Elder DE, Guerry D, et al. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984; 15:1147-65.
27. Boix AS, Paniago C, Paschoal FM, Landman G, Valente NRN. Nevo displásico. *An Bras Dermatol* 1998; 73:149-56.