

Histopatologisk bedömning och gradering av dysplastiskt nevus samt gränsdragning mot melanom in situ/melanom uppdaterade enligt WHO 2018 klassifikationen av hudtumörer.

Förslag till riktlinjer utformade av Hud-KVAST (Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom svensk Förening för Patologi).

Dokumentet är sammanställt av Katarzyna Lundmark¹, Britta Krynitz² och Lena Mölne³.

Dokumentet är uppdaterat av Hud-KVAST enligt WHO 2018 klassifikationen av hudtumörer²⁴.

Gruppens medlemmar

Katarzyna Lundmark (katarzyna.lundmark@regionostergotland.se), sammankallande, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset i Linköping; Anna Coter, Akademiska sjukhuset, Uppsala; Iva Johansson, Klinisk patologi och genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset; Britta Krynitz, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset; Daniel Nosek, Norrlands Universitetssjukhuset, Umeå; Ismini Vassilaki, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset.

I. Introduktion	2
II. Diagnostiska kriterier	3
1. Strukturella avvikelser	3
2. Cellulära avvikelser	3
3. Reaktiva förändringar	3
III. Dysplasi-gradering	4
1. Låggradig dysplasi (tidigare måttlig)	4
2. Högradig dysplasi (grav)	5
IV. Varianter av dysplastiskt nevus	6
1. Lentiginöst dysplastiskt nevus hos äldre	6
2. Epiteloidcelligt dysplastiskt nevus	6
V. Gränsdragning mellan dysplastiskt nevus och melanom in situ/melanom	7
VI. Tabeller	
1. Bedömning av melanocytär atypi	8
2. Gradering av dysplastiskt nevus och gränsdragning mot melanom in situ/invasivt melanom	9
VII. Praktisk approach för diagnos av dysplastiskt nevus	10
VIII. Koder	11
IX. Referenser	11

I. Introduktion

Graderingen av dysplasi i melanocytära nevi har varit kontroversiell och ifrågasatts av vissa experter främst p.g.a. att det i dag inte finns några standardiserade graderingssystem. Det finns studier som visar god reproducerbarhet mellan olika patologer vid användning av förutbestämda kriterier^{1,2} och mycket god reproducerbarhet vid bedömning av grav/höggradig dysplasi³⁻⁶. International Melanoma Pathology Study Group har utvecklat och validerat diagnostiska kriterier för bedömning och gradering av dysplastiska nevi i WHO 2018 klassifikationen av hudtumörer²⁴.

I detta dokument har vi i Hud-KVAST gjort ett urval av kriterier som har använts i studier och standardverk för att försöka skapa bättre förutsättningar för enhetlig bedömning och gradering av dysplastiska nevi i hud med låggradig kronisk solskada (low-CSD). Dessa kriterier kan **inte** tillämpas vid bedömning av melanocytära lesioner i hud med höggradig kronisk solskada (high-CSD).

Särskilt fokus har lagts på att skilja ut höggradig dysplasi, eftersom denna har överlappande morfologi med melanom in situ och gränsdragningen mellan dessa två entiteter utgör en gråzon. Nevi med höggradig dysplasi bör därför excideras med samma marginal som melanom in situ.

Det finns varianter av dysplastiska nevi, som lentiginöst dysplastiskt nevus hos äldre och epiteloïdcelligt dysplastiskt nevus, där dessa kriterier **inte** kan tillämpas för gradering av dysplasi p.g.a. avvikande cellmorfologi och uppbyggnad.

Flera varianter av nevi kan visa strukturella avvikelser och cellulär atypi, däribland ”nevi med lägesassocierad atypi”, aktiverade nevi som traumatiserat nevus, nevus recurrens och nevi under graviditet, nevi hos små barn samt epiteloïd- och spolcellsnevi (sk Spitz nevi). För korrekt bedömning av dessa krävs klinisk-patologisk korrelation.

Kriterier för bedömning och gradering av dysplastiskt nevus har uppdaterats enligt WHO 2018 klassifikationen av hudtumörer²⁴.

Viktigaste förändringar innebär att:

- Ett obligatoriskt storlekskriterium har tillkommit – för diagnosen dysplastiskt nevus krävs att lesionen har diameter > 4 mm i snitt från fixerat material (klinisk diameter > 5 mm).
- Begreppet ”lätt dysplasi” bör inte längre användas eftersom lätt dysplastiska nevi inte är kopplade till ökad melanomrisk och har mycket liten risk att progrediera till melanom. Tidigare lätt dysplastiska nevi bör klassificeras som lentiginösa junction/sammansatta melanocytära nevi eller som nevus med arkitektoniska avvikelser och lätt cellulär atypi.

Förslaget från Hud-KVAST är att använda en tvågradig skala för dysplasi-gradering⁷ uppdaterad enligt WHO 2018²⁴:

- **låggradig dysplasi (tidigare måttlig dysplasi).**
- **höggradig dysplasi som motsvarar grav dysplasi.**

II. Diagnostiska kriterier ^{7-14, 24} (* obligatorisk)

1. Strukturella avvikelser i den intraepidermala komponenten

- **Diameter > 4mm i snitt från fixerat material (klinisk diameter > 5 mm)***
- **Diffus avgränsning**
 - Den intraepidermala komponenten glesar ofta ut perifert/avslutas med isolerade melanocyter ("single cells").
- **Skulderfenomen***
 - Den intraepidermala komponenten når perifert om den intradermala komponenten.
- **Lentiginös melanocytär proliferation***
 - Lentiginös proliferation innebär att isolerade melanocyter ("single cells") förekommer i ökad mängd basalt längs förlängda retelister och ibland mellan retelister (exempelvis fler melanocyter än keratinocyter i ett område $\geq 1\text{mm}^2$ motsvarande 4-5 HPF)²⁴.
- **Nästformad melanocytär proliferation**
 - Nästformad proliferation består av oregelbundet fördelade nästen med varierande form och storlek, som kan flyta samman (konfluera).
- **Bryggbildning**
 - Melanocytinästen binder samman närliggande retelister.
- **Suprabasala melanocyter kan förekomma**¹¹
 - Med *suprabasal uppväxt* menas i detta dokument förekomst av atypiska melanocyter i epidermis basala 2/3 delar.
 - Med *pagetoid uppvandring* menas i detta dokument förekomst av atypiska melanocyter i epidermis övre 1/3 del. I litteraturen innefattar termen "pagetoid uppvandring" ofta även suprabasal uppväxt.

2. Cellulära avvikelser i den intraepidermala komponenten*

- **Cellulär atypi i melanocytpopulationen**
 - Melanocytär atypi innebär att cellerna är pleomorfa d.v.s. har varierande morfologi med förekomst av såväl små nevoida som större, spolformade och epiteloida melanocyter med varierande pigmentering. Pleomorfism föreligger ofta inom ett och samma näste.
 - Kärnorna varierar i storlek, form, kärnmembranteckning, kromatinmönster och nukleolförekomst.
 - Det förekommer kärnor som är större än kärnor av omgivande vilande basala keratinocyter²⁴.
- **Förlust av cellkohesion förekommer i nästen.**
- **Graden av cellulär atypi varierar inom en och samma lesion.**
- **Den cellulära atypin är diskontinuerlig d.v.s. de atypiska cellerna är ojämnt ("slumpmässigt") fördelade i lesionen ("random atypia").**

3. Reaktiva förändringar

Uppfattas som sekundära till ovanstående.

- **Reaktiva epidermala förändringar**
 - Oregelbundna och/eller förlängda retelister.
- **Reaktiva dermala förändringar**^{*15, 16}

- Koncentrisk fibros i form av kompakt hyaliniserat kollagen runt retelister (vilket är ett relativt ospecifikt fynd).
- Lamellärfibros i form av stråk av horisontalställt kollagen med inslag av fibroblaster subepidermalt.
- **Lymfocytinfiltrat ***
 - Lymfocytinfiltrat varierar från sparsamt perivaskulärt till tätt bandformat infiltrat. Histiocyter och melanofager förekommer i varierande mängd.

III. Dysplasigradering^{1, 4, 6, 9, 17, 18, 24}

Grundas på bedömning av strukturella och cellulära avvikelser i den intraepidermala komponenten. Cellulär atypi graderas efter den starkaste atypigraden som påvisas i fler än ett fåtal melanocyter²⁴.

Kriterier för lentiginösa nevi och nevi med arkitektoniska avvikelser och lätt cellulär atypi specificeras för att tydliggöra gränsdragning mot lågradig dysplasi.

Lentiginöst nevus och nevus med arkitektoniska avvikelser och lätt cellulär atypi (motsvarar tidigare lätt dysplasi)

Intraepidermal komponent

- Atypi i fler än ett fåtal melanocyter
- Lätt atypiska melanocyter
 - Lätt melanocytär atypi¹
 - Melanocytkärnorna $\leq 1x$ vilande basala keratinocytkärnor (minsta basala keratinocytkärnor utanför lesionen)²⁴
 - Kärnorna runda
 - Kromatinet jämnt
 - Kärnmembranet jämnt utan veck
 - Nukleolerna små eller saknas
 - Cytoplasman sparsam
 - Pigmentet sparsamt, granulärt
- Ingen suprabasal uppväxt

Reaktiva förändringar

- Koncentrisk fibros
- Lymfocytinfiltrat sparsamt, perivaskulärt

Intradermal komponent

- Ingen atypi

1. Lågradig dysplasi (tidigare måttlig dysplasi)

Intraepidermal komponent

- Lätt och/eller måttligt atypiska melanocyter
- Måttlig atypi i fler än ett fåtal melanocyter²⁴
- Måttlig melanocytär atypi
 - Melanocytkärnorna 1-1,5 x vilande basala keratinocytkärnor (minsta basala keratinocytkärnor utanför lesionen)²⁴
 - Kärnorna runda eller ovala
 - Kärnmembranet relativt jämnt
 - Kromatinet kondenserat eller vesikulärt

- Nukleolerna saknas, eller är synliga men inte prominenta
- Cytoplasman varierar i mängd, kan vara riklig
- Pigmentet granulärt, varierar i mängd

Reaktiva förändringar

- Koncentrisk och lamellär fibros, ofta uttalad
- Lymfocytinfiltrat lätt-måttligt, perivaskulärt

Intradermal komponent

- Atypi kan förekomma i ytliga delen
- Partiell bristande utmognad kan förekomma

2. Högradig dysplasi (grav)

Intraepidermal komponent

- Atypigraden varierar från lätt till dominerande måttlig och/eller grav
- Grav melanocytär atypi i fler än ett fåtal melanocyter²⁴
- Grav melanocytär atypi
 - Melanocytkärnorna $\geq 1,5x$ vilande basala keratinocytkärnor (minsta basala keratinocytkärnor utanför lesionen)²⁴
 - Kärnorna oregelbundna, polygonala, angulerade
 - Kärnmembranet förtjockat, veckat
 - Kromatinet ojämnt, hyperkromasi
 - Nukleolerna stora, kantiga
 - Cytoplasman ofta riklig
 - Pigmentet ofta rikligt, granulärt eller finstoftigt
 - Melanocytär mitos oavsett graden av atypi²⁴
- Suprabasal uppväxt (i epidermis basala 2/3 delar) förekommer
- Pagetoid uppväxt (i epidermis övre 1/3 del) av enstaka melanocyter kan förekomma i lesionens centrala delar i $< 0,5 \text{ mm}^2$ (ca 2 HPF) men inte i lesionens periferi¹⁸
- Kontinuerlig melanocytproliferation ($< 50 \%$ av måttligt eller gravt atypiska melanocyter) längs med och fokalt mellan enstaka retelister kan förekomma inom ett område $< 0,5 \text{ mm}^2$ (ca 2 HPF).

Reaktiva förändringar

- Koncentrisk och lamellär fibros, ofta uttalad
- Lymfocytinfiltrat varierande, kan vara uttalat, bandformigt (sällan)
- Regressiva förändringar kan förekomma (sällan)

Intradermal komponent

- Atypi kan påvisas i ytliga delen
- Partiell bristande utmognad kan förekomma
- Mitosförekomst är ett observandum

IV. Varianter av dysplastiskt nevus

Det finns flera varianter av dysplastiskt nevus som inte kan graderas enligt ovanstående kriterier.

1. Lentiginöst dysplastiskt nevus hos äldre (“atypical lentiginous junctional nevus of the elderly”)^{12, 19-21}

Klinisk bild

Ojämnt pigmenterad förändring, ofta < 1 cm i diameter
Bål män, underben kvinnor.

Histopatologi

Lentiginöst dysplastiskt melanocytärt nevus hos äldre har liknande strukturella och reaktiva förändringar som konventionella dysplastiska nevi. Det som skiljer lentiginöst dysplastiskt nevus hos äldre från konventionellt dysplastiskt nevus är:

- Ofta epidermal hyperpigmentering
- Oregelbundna retelister, ofta förlängda
- Dominerande lentiginös proliferation, delvis kontinuerlig mellan retelister
- Relativ monomorf cellbild
- Små melanocyter med hyperkromatiska kärnor som uppfattas som lätt-måttligt atypiska
- Suprabasal uppväxt förekommer (i epidermis basala 2/3 delar) men ingen pagetoid uppvandring (i ytliga 1/3 delen)
- Ofta sparsam intradermal komponent
- Ofta låggradig kronisk solskada (low-CSD)

Förekomst av lätt-måttlig cellatypi i > 50 % av melanocytpopulationen är förenlig med grav dysplasi.

Multifokal suprabasal uppväxt (i epidermis basala 2/3 delar) och/eller suprabasal uppväxt i lesionens periferi är ett observandum som indikerar möjlig övergång i melanom in situ. Nedsnittning och immunohistokemiska färgningar rekommenderas i dessa fall.

Påvisande av pagetoid uppvandring (i ytliga 1/3 delen) är förenligt med övergång i melanom in situ.

2. Epiteloidcelligt dysplastiskt nevus¹¹

Klinisk bild

Ofta < 5 mm i diameter, kan vara opigmenterat.
Yngre vuxna, ofta kvinnor, nedre extremiteter.

Histopatologi

Epiteloidcelligt dysplastiskt nevus har liknande strukturella och reaktiva förändringar som konventionella dysplastiska nevi. Det som skiljer epiteloidcelligt dysplastiskt nevus från konventionellt dysplastiskt nevus är:

- Symmetrisk
- Välavgränsad – avslutas av nästen
- Övervägande nästbildande
- Relativt monomorf cellbild
- Epiteloida melanocyter, ovala eller polygonala med riklig, svagt eosinofil eller finstoftigt pigmenterad cytoplasma

- Varierande cellatypi, ofta lätt-måttlig men kan vara grav
- Den intradermala komponenten kan vara epiteloidcellig

Dysplasigraden är ofta måttlig i epiteloidcelliga dysplastiska nevi. Fokal suprabasal uppväxt (i epidermis basala 2/3 delar) kan förekomma liksom fokal, men inte utbredd, pagetoid uppvandring (i ytliga 1/3 delen). Dessa nevi benämns i litteraturen som "dysplastiskt Spitz nevus"²² eller "melanocytärt nevus med drag av Spitz nevus och dysplastiskt/Clarks nevus (SPARKs nevus)"²³ och kan vara svåra att skilja från melanom av SSM typ. I dessa fall bör subspecialiserad patolog konsulteras.

V. Gränsdragning mellan dysplastiskt nevus och melanom in situ/invasivt melanom²⁴

Dysplastiska nevi med höggradig dysplasi och varianter av dysplastiska nevi har överlappande morfologi med melanom in situ/invasivt melanom och gränsdragningen mellan dessa entiteter utgör en gråzon.

Följande parametrar indikerar melanomutveckling:

Intraepidermal komponent (melanom in situ)

- Kontinuerlig proliferation (>50 procent) av måttligt eller gravt atypiska melanocyter inom område $\geq 0,5 \text{ mm}^2$ (ca 2HPF)
- Pagetoid uppvandring (till epidermis övre 1/3 del) inom ett område $\geq 0,5 \text{ mm}^2$ (ca 2HPF) eller i lesionens periferi
- Kontinuerlig melanocytproliferation (> 50 % av måttligt eller gravt atypiska melanocyter) längs med och fokalt mellan enstaka retelister inom ett område $\geq 0,5 \text{ mm}^2$ (ca 2 HPF).
- Flerlagrade melanocyter
- Melanocytära mitoser
- Asymmetrisk lesion med stora, oregelbundna, storleksvarierande nästen med fokal konfluens och varierande kärnatypi (så kallad nästbildande melanom)

Reaktiva förändringar

- Retelister varierande, avplanade ("effacement")
- Fibros varierande, ofta uttalad
- Lymfocytinfiltrat varierande, ofta uttalat, bandformigt
- Regressiva förändringar förekommer

Intradermal komponent (invasivt melanom)

- Atypisk, med liknande cellbild som in situ komponenten
- Bristande eller ingen utmognad
- Expansiva nästen (vertikal växtfas)
- Mitoser (vertikal växtfas)

VI. Tabeller

Tabell 1. Bedömning av melanocytär atypi²⁴

	Parameter	Lätt atypi	Måttlig atypi	Grav atypi
Kärna	Storlek	<i>Melanocyt kärnor 1x vilande basala keratinocyt kärnor*</i>	<i>Melanocyt kärnor 1- 1,5x vilande basala keratinocyt kärnor*</i>	<i>Melanocyt kärnor \geq 1,5x vilande basala keratinocyt kärnor*</i>
	Form	<i>Rund</i>	<i>Rund, oval</i>	<i>Oregelbunden, polygonal, angulerad</i>
	Kärnmembran	<i>Jämnt</i>	<i>Relativt jämnt</i>	<i>Förtjockat, veckat</i>
	Kromatin	<i>Jämnt</i>	<i>Kondenserat eller vesikulärt</i>	<i>Ojämnt, hyperkromasi</i>
	Nukleoler	<i>Saknas eller små</i>	<i>Saknas eller synliga men inte prominenta</i>	<i>Stora, kantiga</i>
Cytoplasma	Mängd	<i>Sparsam</i>	<i>Varierande, kan vara riklig</i>	<i>Ofta riklig</i>
	Pigment	<i>Sparsamt, granulärt</i>	<i>Varierande, granulärt</i>	<i>Ofta rikligt, finstoftigt eller granulärt</i>

* Minsta basala keratinocyt kärnor utanför lesionen

Tabell 2. Gradering av dysplastiskt nevus och gränsdragning mot melanom in situ²⁴

	Parameter	Lentiginöst nevus/nevus med strukturella avvikelser och lätt cellulär atypi	Låggradig dysplasi (tidigare måttlig)	Höggradig/grav dysplasi	Övergång i melanom in situ/melanom
Striktorella avvikelser	Klinisk diameter	-	>5mm	>5mm	Ofta >10mm
	Diameter i snitt	-	>4mm	>4mm	Ofta >10mm
	Avgränsning	Sällan diffus	Ibland diffus	Ofta diffus	Ofta diffus
	Skulderfenomen*	Ja	Ja	Ja	-
	Lentiginös* proliferation	Ja, längs med retelister	Ja, längs med och fokalt mellan retelister	Ja, längs med och fokalt mellan retelister inom <0,5mm ²	Ja, delvis kontinuerlig, flerlagrad inom ≥0,5mm ²
	Oregelbunden nästdistribution*	Ja	Ja	Ja	Ja
	Bryggbildning	Sällan	Ofta	Ofta	Ofta
	Konfluens av nästen	Sällan	Ibland	Ofta	Ofta utbredd
	Pigmentdistribution	Regelbunden	Oregelbunden	Oregelbunden	Oregelbunden
	Suprabasal uppväxt	Nej	Nej	Ja	Ja
	Pagetoid uppvandring	Nej	Nej	Ja, inom <0,5mm ² centralt, men ej perifert	Ja, inom ≥0,5mm ² eller perifert
Cellulär atypi*	Dominerande atypigrad	Lätt	Måttlig	Måttlig-grav	Måttlig-grav
	Andel atypiska melanocyter	Fler än ett fåtal melanocyter*	Fler än ett fåtal melanocyter*	Fler än ett fåtal melanocyter* men <50% inom <0,5mm ²	>50% inom ≥0,5 mm ²
	Mitoser	Nej	Nej	Kan förekomma	Kan förekomma
Reaktiva förändringar	Förlängda retelister	Ja, regelbundna	Ja, varierande	Ja, ofta oregelbundna	Variерande, avplanade
	Koncentrisk fibros	Ja	Ja	Ja	Variерande
	Lamellärfibros	Sällan	Ofta	Ofta uttalad	Variерande
	Lymfocytinfiltrat*	Sparsamt, perivaskulärt	Lätt-måttligt perivaskulärt	Variерande	Variерande
	Regressiva förändringar	Nej	Nej	Sällan	Variерande
Intradermal komponent	Melanocytär atypi	Nej	Sällan, i ytliga delen	Kan påvisas i ytliga delen	Kan påvisas i ytliga delen
	Mitoser	Nej	Nej	Nej	Om påvisas överväg invasivt melanom!
	Utmognad	Ja	Ja, kan vara partiell	Ja, kan vara partiell	Ja, kan vara partiell; om ingen utmognad överväg invasivt melanom!

*Obligatorisk

VII. Praktisk approach för diagnos och gradering av dysplastiskt nevus

Läs alltid kliniska uppgifter noga

Patientens ålder? Anatomisk lokal?

Är lesionen kliniskt avvikande? Tillväxande?

Storlek > 10 mm i diameter?

Börja med låg förstoring (x 4)

Intraepidermal eller sammansatt lesion?

Finns strukturella avvikelser i den intraepidermala komponenten?

- Asymmetri?
- Avgränsning: välavgränsad/diffust avgränsad?
- Skulderfenomen?
- Lentiginös och/eller nästbildande?
- Ökad täthet av lentiginösa melanocyter, till exempel fler melanocyter än keratinocyter inom ett område $\geq 0,5 \text{ mm}^2$ (ca 2 HPF)
- Regelbunden/oregelbunden distribution av nästen?
- Bryggbildning mellan nästen?
- Konfluens av nästen?
- Pigmentdistribution i lesionen: regelbunden/oregelbunden?
- Suprabasal uppväxt (i epidermis basala 2/3 delar)?
- Pagetoid uppvandring (i epidermis övre 1/3 del)?

Finns reaktiva förändringar?

- Oregelbundna och/eller förlängda retelister?
- Fibros runt retelister? Koncentrisk och/eller lamellär? Ärrliknande? Tecken på tidigare trauma eller ingrepp?
- Lymfocytinfiltrat? Perivaskulärt eller diffust/lbandformigt? Sparsamt eller uttalat?
- Regressiva förändringar?

Gå upp i förstoring (x 10-20 och x40)

Finns cellulära avvikelser i den intraepidermala komponenten?

- Melanocytär atypi
- Vilken atypigrad dominerar? Lätt? Måttlig? Grav?
- Hur stor andel av melanocyterna är atypiska? Fler än ett fåtal? >50 % inom ett område $\geq 0,5 \text{ mm}^2$ (2HPF)?
- Suprabasal uppväxt (i epidermis basala 2/3 delar) av atypiska melanocyter?
- Pagetoid uppvandring (i epidermis övre 1/3 del) av atypiska melanocyter?
 - Centralt eller perifert?
 - Inom hur stort område? $\geq 0,5 \text{ mm}^2$ (2HPF)?

Finns melanocytär atypi i den intradermala komponenten?

- Endast i ytliga delen?
- ”Utmognad”?
- Mitoser?

Bedöm radikalitet

När förändringen preparatkant/resektionsrand?

VIII. Koder

Låggradig dysplasi	M87270+M74000
Höggradig dysplasi	M87270 + M74008

M87270 rekommenderas enligt Socialstyrelsens kodnings handledning sedan 2012-2013 för ”melanocytär nevus/dysplastiskt nevus med grav/stark atypi/dysplasi”. Hud-KVAST föreslår att koden M87270 används tills vidare för alla dysplastiska nevi med tillägg M74000 vid låggradig dysplasi och M74008 vid höggradig dysplasi.

IX. Referenser

1. Weinstock MA, Barnhill RL, Rhodes AR, Brodsky GL. Reliability of the histopathologic diagnosis of melanocytic dysplasia. The Dysplastic Nevus Panel. *Archives of Dermatology* 1997;133:953-8.
2. Duncan LM, Berwick M, Bruijn JA, Byers HR, Mihm MC, Barnhill RL. Histopathologic recognition and grading of dysplastic melanocytic nevi: an interobserver agreement study. *The Journal of Investigative Dermatology* 1993;100:318S-21S.
3. Smoller BR, Egbert BM. Dysplastic nevi can be diagnosed and graded reproducibly: a longitudinal study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1992;27:399-402.
4. Pozo L, Naase M, Cerio R, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Critical analysis of histologic criteria for grading atypical (dysplastic) melanocytic nevi. *American Journal of Clinical Pathology* 2001;115:194-204.
5. Mooi WJ, Krauzs T. *Pathology of Melanocytic Disorders, Second Edition*: Hodder Arnold, UK, 2007.
6. Arumi-Uria M, McNutt NS, Finnerty B. Grading of atypia in nevi: correlation with melanoma risk. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2003;16:764-71.
7. Elder DE, Murphy GF. *Melanocytic Tumors of the Skin, Fourth Edition*, AFIP Atlas of Tumor Pathology, American Registry of Pathology, USA, 2010.
8. Murphy GF, Mihm MC, Jr. Recognition and evaluation of cytological dysplasia in acquired melanocytic nevi. *Human Pathology* 1999;30:506-12.
9. Elder DE. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology* 2010;56:112-20.
10. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012;67:1 e1-16; quiz 17-8.

11. Barnhill RL, Piepkorn M, Busam KJ. Pathology of Melanocytic Nevi and Malignant Melanoma, Third Edition, Springer, Berlin Heidelberg, Germany, 2014.
12. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH, McKee's Pathology of the Skin, Fourth Edition, Elsevier Saunders, USA, 2011.
13. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Pathology & Genetics Skin Tumours, IARC/World Health Organization Classification of Tumours, OUP, Oxford, UK, 2006.
14. D W. Weedon's Skin Pathology, Third Edition, Churchill Livingstone Elsevier, USA, 2010.
15. Ko CJ, Bologna JL, Glusac EJ. "Clark/dysplastic" nevi with florid fibroplasia associated with pseudomelanomatous features. Journal of the American Academy of Dermatology 2011;64:346-51.
16. Babacan A, Lebe B. Grade of atypia in dysplastic nevi and relationship with dermal fibroplasia. Turk patoloji dergisi 2012;28:17-23.
17. Shors AR, Kim S, White E, Argenyi Z, Barnhill RL, Duray P, Erickson L, Guitart J, Horenstein MG, Lowe L, Messina J, Rabkin MS, et al. Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. The British Journal of Dermatology 2006;155:988-93.
18. Shea CR, Vollmer RT, Prieto VG. Correlatin architectural disorder and cytologic atypia in Clark (dysplastic) melanocytic nevi. Human Pathology 1999;30:500-5.
19. Kossard S. Atypical lentiginous junctional naevi of the elderly and melanoma. The Australasian Journal of Dermatology 2002;43:93-101.
20. King R, Page RN, Googe PB, Mihm MC, Jr. Lentiginous melanoma: a histologic pattern of melanoma to be distinguished from lentiginous nevus. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2005;18:1397-401.
21. Blessing K. Benign atypical naevi: diagnostic difficulties and continued controversy. Histopathology 1999;34:189-98.
22. Toussaint S, Kamino H. Dysplastic changes in different types of melanocytic nevi. A unifying concept. Journal of Cutaneous Pathology 1999;26:84-90.
23. Ko CJ, McNiff JM, Glusac EJ. Melanocytic nevi with features of Spitz nevi and Clark's/dysplastic nevi ("Spark's" nevi). Journal of Cutaneous Pathology 2009;36:1063-8.
24. (Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors (2018), WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon: IARC).

