

## ПРАКТИЧЕСКАЯ И КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

[www.derm101.com](http://www.derm101.com)

### Узелковая меланома: пять случаев, диагностированных в хронологическом порядке в кабинете общей практики с помощью поляризованной и неполяризованной дерматоскопии и дерматопатологии

Клифф Розендаль<sup>1</sup>, Мэтью Хайшон<sup>1</sup>, Элан Кэмерон<sup>1</sup>, Сэра Барксдейл<sup>2</sup>, Дэйвид Уидэн<sup>2</sup>, Харальд Киттлер<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Школа медицины Университета Куинсленда, Австралия

<sup>2</sup> Сэлливэн Николэйдес Патолоджи, Брисбен, Австралия

<sup>3</sup> Отделение дерматологии и венерологии Медицинского института Вены, Австрия

**Ключевые слова:** дерматоскопия, дермоскопия, дерматопатология, узелковая, меланома, узелковая меланома, белые линии, видимые при поляризации, коконообразные структуры.

**Цитирование:** К. Розендаль, М. Хайшон, Э. Кэмерон, С. Барксдейл, Д. Уидэн, Х. Киттлер. Узелковая меланома: пять случаев, диагностированных в хронологическом порядке в кабинете общей практики с помощью поляризованной и неполяризованной дерматоскопии и дерматопатологии. Журнал "Практическая и концептуальная дерматология, № 4(2):15, 2014 г. <http://dx.doi.org/10/5826/dpc/0402a15>

**Получено:** 29 июля 2013 г. **Принято:** 9 декабря 2013 г. **Опубликовано:** 30 апреля 2014 г.

**Копирайт:** ©2014 Розендаль и другие. Эта статья распространяется свободно по условиям лицензии "Creative Commons Attribution License", которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение в любом виде при условии точного указания авторов и источника.

**Финансирование:** нет.

**Конфликт интересов:** Авторы не имеют конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Все авторы принимали значительное участие в этой публикации.

**Автор-корреспондент:** Клифф Розендаль, бакалавр медицины и хирургии, доктор философии, п/я 734, Кэпалейба, Куинсленд, 4157 Австралия. Тел. +61 7 3245 3011; факс +61 7 3245 3022. E-mail: [cliffrosendahl@bigpond.com](mailto:cliffrosendahl@bigpond.com).

#### РЕЗЮМЕ

**Предыстория:** ранее подробно отмечалось, что узелковая меланома (УЗМ) встречалась в 10-15% всех случаев меланомы в течение более 15 лет наблюдений, независимо от прогресса диагностических алгоритмов и медицинской технологии. УЗМ характеризуется ярко выраженной высокой скоростью развития и худшим прогнозом, и в связи с этим она требует от клиницистов как можно более ранней диагностики.

**Цель:** оценить ключевую диагностическую информацию многократно гистопатологически подтвержденной УЗМ в отдельном кабинете общей практики с особым упором на дерматоскопические характеристики и сравнить её с публикациями в литературе.

**Метод:** было проведено обзорное ретроспективное исследование в хронологическом порядке пяти гистопатологически подтверждённых УЗМ из общего количества в 212 последовательных случаях меланомы в кабинете общей практики в г. Брисбен, Куинсленд, Австралия. По всем новообразованиям имелись в распоряжении дерматоскопические снимки - как поляризованные, так и неполяризованные, - которые вообще являются уникальной информацией, а также дерматопатологические слайды.

**Результаты:** все УЗМ в этом исследовании были пигментными, кроме одной, которая была гипо-меланоцитовой. Две из них были симметричными. Наиболее важной ключевой информацией для диагностики УЗМ являлись серые и голубоватые структуры, а также белые линии, видимые при поляризации.

**Ограничения:** вследствие небольшого количества УЗМ в этом докладе, результатам наблюдений невозможно придать статистическое значение.

**Заключение:** это небольшое исследование подтверждает уже известный опыт: значительное количество УЗМ могут быть дерматоскопически симметричными, но известная ключевая информация, присущая меланоме, присутствует очень часто. Узелковые новообразования, как пигментные, так и непигментные, необходимо вырезать для профилактики УЗМ, если присутствует любая ключевая информация в пользу злокачественности независимо от симметрии – если только невозможно поставить уверенный диагноз, свидетельствующий о доброкачественном характере.

---

## Введение

Узелковая меланома (УЗМ), определяемая как меланома с любыми узелковыми структурами, выходящими за пределы инвазивного компонента в виде сети гребней (не более трёх), является вторым по частоте типом меланомы, составляющим 10-15% случаев меланомы у людей со светлым цветом кожи [1]. Показано, что УЗМ обладает более высокой скоростью роста (СР) (средняя СР=0,49 мм в месяц), чем злокачественная лентиго-меланома (средняя СР=0,13 мм в месяц) и поверхностно-распространяющаяся меланома (ПРМ)(средняя СР=0,12 мм в месяц) [2]. Было показано, что СР злокачественной меланомы (ЗМ) является независимым прогностическим индикатором для предсказания рецидива после одного года наблюдения [3]. Исследования проводились для определения диагностических особенностей, как клинических, так и дерматоскопических, которые помогают ранней диагностике УЗМ, когда толщина по Бреслоу меньше, а прогноз в связи с этим лучше [4]. Общая практика со специальным интересом к медицине рака кожи и дерматоскопическому фотодокументированию всех наблюдаемых новообразований даёт уникальную перспективу оценки этих патологий.

## Методы

По всем диагностированным УЗМ был проведён ретроспективный анализ в период с 1 января 2008 г. по 30 июня 2013 г. в кабинете общей практики в г. Брисбен, Куинсленд,

Австралия. Все новообразования были ретроспективно занесены в базу данных "Аудит изучения рака кожи" (SCARD) для целей учёта и дальнейших исследований [5]. Во время этого исследования из общего количества 212 меланом было диагностировано пять УЗМ, 163 (76,8%) меланом "in situ" и 49 (23,2%) инвазивных меланом. Процент узелковых меланом составил 2,4% всех меланом и 10,2% инвазивных меланом. С 1 января 2008 г. по 30 июня 2013 г. число меланом, подлежащих лечению (NNT) с учётом всех меланом, диагностированных в этом кабинете и подсчитанных с ранее объявленным намерением подтвердить или исключить диагноз "меланомы", было равно 5.36 [6].

Фотодокументирование обычно производилось по всем отправленным на гистологию новообразованиям, включая клинические снимки, макроснимки и дерматоскопические снимки. Дерматопатологические копии-слайды также собирались и вносились в каталог, а там, где это было нужно, делались фотографии. Дерматоскопические снимки делались по всем случаям с помощью дерматоскопа без поляризации DermLite Fluid (ЗДжен, Эл-Эл-Си), соединённого с цифровой фотокамерой Canon 50D (Canon USA, Inc.), а после октября 2010 года также с помощью дерматоскопов DermLite II HR (с поляризацией) и DermLite DL3 (с поляризацией и без поляризации), соединённых с цифровой фотокамерой Olympus E-450 (Olympus Corporation). Как неполяризованные, так и поляризованные дерматоскопические снимки были сделаны по каждой из пяти УЗМ.

## Случаи

Пять случаев гистологически диагностированных УЗМ представлены в Таблицах 1 и 2 вместе с относящейся к ним клинической, дерматоскопической и дерматопатологической информацией. При подсчёте скорости роста (CP) злокачественной меланомы (ЗМ) мы использовали соотношение "толщина ЗМ / продолжительность видимого роста ЗМ", как это определено в ранее описанном инструменте оценки [3]. Клинические снимки показаны на Рис. 1, крупноплановые снимки на Рис 2, а дерматоскопические и дерматопатологические снимки каждого новообразования показаны на Рис. 3 – 7.

**Таблица 1.** Данные пациентов и новообразований в серии из пяти узелковых меланом, диагностированных в хронологическом порядке в кабинете общей практики\*.

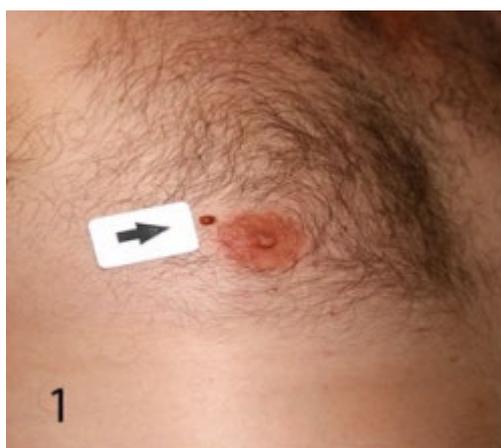
Случай	Пол	Возраст	Тип кожи	Прежняя история меланомы	Обнаружил сам	Диаметр, мм	Бреслоу, мм	Скорость митоза, мит/мм <sup>2</sup>	Ульцерация	CP, мм/м-ц
1	М	42	3	нет	да	4	1,35	5	да	1,30
2	М	75	3	нет	да	11	5,00	9	да	3,30
3	М	85	3	нет	да	10	3,80	4	да	5,10
4	М	58	3	да	да	4	0,82	1	да	1,09
5	Ж	62	2	нет	да	3	0,90	1	нет	нет инф.

\* Скорость роста (CP) посчитана согласно ранее описанному в публикациях инструменту вычислений как толщина меланомы, делённая на продолжительность её видимого роста. CP Случая 5 не была известна, так как пациент не знал о своей меланоме. [ Копирайт: ©2014 Розендаль и другие ]

**Таблица 2.** Дерматоскопические признаки в серии из пяти узелковых меланом, диагностированных в хронологическом порядке и указанных также в Таблице 1\*.

Случай	Асимметрия	Голубые/чёрные структуры	Серо-голубые структуры	Белые линии (без поляризации)	Белые линии (с поляризацией)	Полиморфные сосуды
1	да	нет	нет	да	да	да
2	нет	да	да	да	да	да
3	да	нет	да	нет	да	да
4	да	да	да	нет	да	нет
5	нет	да	да	нет	нет	нет

\* Асимметрия определяется как асимметрия строения или цвета и относится к участкам площади, а не к контурам. Голубые/чёрные структуры определяются как голубые или чёрные участки, занимающие как минимум 10% новообразования. Серые или голубоватые структуры учитываются, если эти цвета присутствуют в любой части новообразования. Белые линии (без поляризации) учитываются, если они видны при неполяризованной дерматоскопии. Белые линии при поляризации – это такие белые линии, которые располагаются перпендикулярно одна к другой и видны только при поляризованной дерматоскопии. Полиморфные сосуды определяются как рисунок, содержащий более чем один тип сосудов. [ Копирайт: ©2014 Розендаль и другие ].



**Рис. 1.** Клинические снимки пяти узелковых меланом, диагностированных в хронологическом порядке в кабинете общей практики.

Случай 1: небольшой коричневый узелок на неповреждённой солнцем коже вблизи правого соска у 42-летнего мужчины.

Случай 2: Голубой узелок на повреждённой солнцем коже в верхней части правой голени 75-летнего мужчины.

Случай 3: Коричневый узелок на повреждённой солнцем коже на боковой поверхности правой голени у 85-летнего мужчины.

Случай 4: Небольшой голубой узелок на повреждённой солнцем коже в верхней части голени 58-летнего мужчины.

Случай 5: Очень маленький коричневый узелок на неповреждённой солнцем коже на спине у 62-летней женщины. [Копирайт: ©2014

Розендаль и другие]

## Дискуссия

Случаев УЗМ в этом исследовании было 10,2% (n=5/49) от всех инвазивных меланом, в сравнении с 10-15% в опубликованных больших исследованиях [4].



**Рис. 2.** Крупноплановые снимки узелковой меланомы, показанной на Рис. 1.

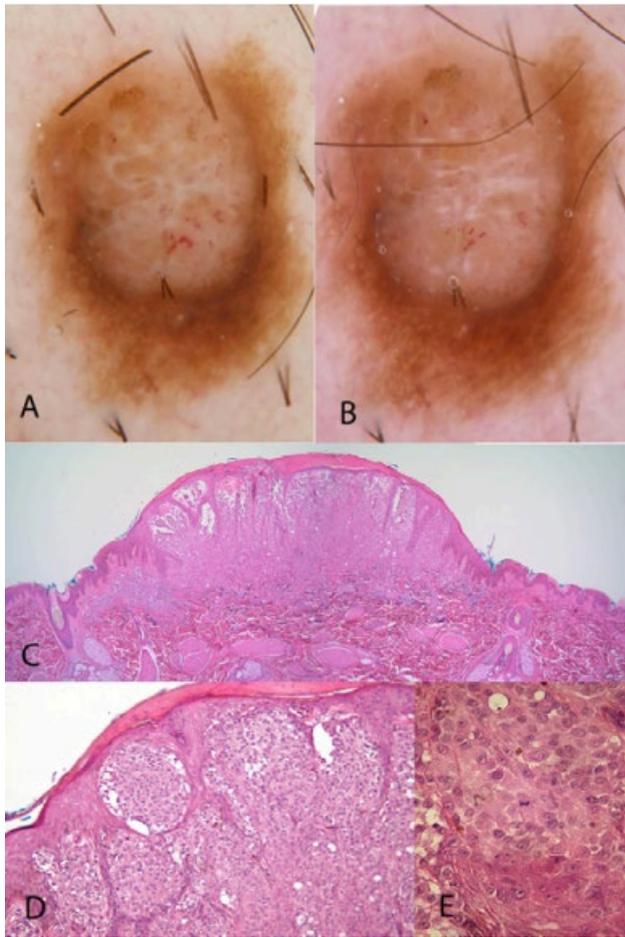
Случай 1: Чётко выделяющийся коричневый узелок с правильной границей и каплей сукровицы сверху, образовавшейся от воздействия контактной платы дерматоскопа. Виден макулярный коричневый пигмент с трёх сторон.

Случай 2: Чётко выделяющийся блестящий голубой узелок с правильной границей и кератозом.

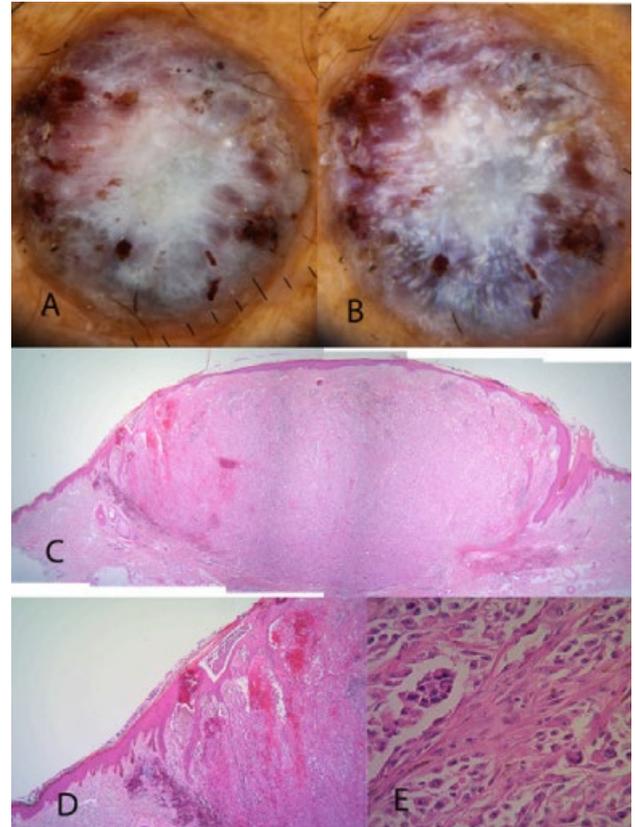
Случай 3. Чётко выделяющийся коричневый узелок с кератозом, имеющий более светлую окраску в центре, с эксцентричным тёмным пятном на одном участке слегка неровной границы.

Случай 4: Чётко выделяющийся чёрный узелок с неправильной границей.

Случай 5: Чётко выделяющийся коричнево-чёрный узелок с неровной пигментацией и заметно неровной границей. [ Копирайт ©2014 Розендаль и другие ]



**Рис. 3.** Случай 1: (А) Неполяризованный дерматоскопический снимок; (В) Поляризованный дерматоскопический снимок; (С, D, E) Дерматопатологические снимки. Белые линии, видимые на обоих дерматоскопических снимках (ориентированные перпендикулярно на поляризованных снимках), вероятно связаны с вертикальными волокнами коллагена видимыми на дерматопатологическом обзорной снимке (С). Митотическая картина видна в центре на (Е). [ Копирайт ©2014 Розендаль и другие ]



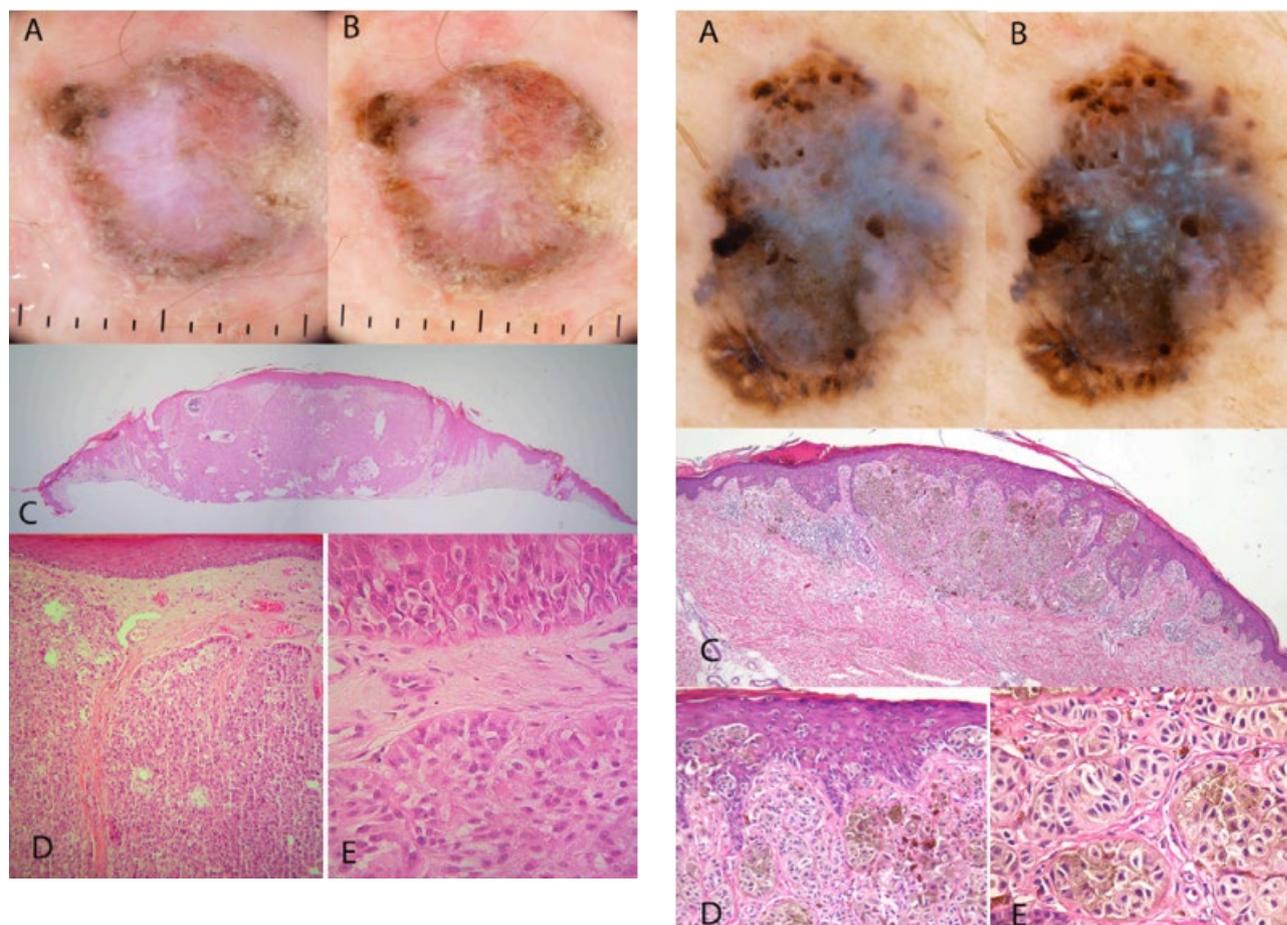
**Рис. 4.** Случай 2: (А) Неполяризованный дерматоскопический снимок; (В) Поляризованный дерматоскопический снимок; (С, D, E) Дерматопатологические снимки. Видимые при поляризации перпендикулярные белые линии сконцентрированы по периферии (В), и вероятно связаны с вертикальными волокнами коллагена, видимыми по периферии на дерматопатологических снимках (С, D). [ Копирайт: ©2014 Розендаль и другие ]

Одно исследование 1789 пациентов с меланомой обнаружило, что УЗМ чаще всего находили у более пожилых людей и наиболее часто на нижних конечностях, голове и шее [7]. Кроме того, было показано, что это было сильнее связано с актиническим кератозом, чем с большим числом невусов [7]. Это предполагает, что УЗМ связана с солнечным повреждением кожи. В нашем исследовании было 80% (n=4/5) мужчин, и 75% (n=3/4) из них были старше 50 лет. Что касается локализации, 60% (n=3/5) были на ногах (на повреждённой солнцем коже), а 40% (n=2/5) были на туловище (на неповреждённой солнцем коже).

В исследовании, включавшем 92 случая поверхностно-распространяющейся меланомы (ПРМ) и 33 случая УЗМ, более высокая пропорция УЗМ была обнаружена самим пациентом (60,6%) по сравнению с показателем для ПРМ (48,9%) [8], а в исследовании 22 пациентов с УЗМ 61% этих образований был обнаружен пациентом, и только 17% были найдены членами семьи пациента [9]. В нашем исследовании 60% (n=3/5) были заявлены

самим пациентом, а остальные были ему известны, но он не передавал эту информацию до тех пор, пока новообразование не было обнаружено (Случай 4). В одном случае, где новообразование имело диаметр только 3 мм и находилось на спине, оно было обнаружено врачом, а пациент о нём раньше даже не знал (Случай 5). Для сравнения, пациентом было обнаружено только 9,6% (n=20/207) неузловых меланом, наблюдаемых в этом кабинете (а из оставшихся 14 были найдены другим доктором, 5 другими людьми, а остальные лечащим врачом). Мы полагаем, что это подчёркивает важность повышения знаний пациента и его внимания к наблюдению ненормальных изменений кожных новообразований, а также иллюстрирует важность клинических процедур для обследования всей поверхности кожи при обнаружении подозрительных новообразований.

Клинический метод ABCD является самым широко известным алгоритмом для клинической диагностики меланомы, и его рекомендуют как врачам-профессионалам, так и пациентам [10]. Одним из критериев обнаружения меланомы с использованием этого метода является требование минимального диаметра 6 мм. Многие авторы, однако, согласились, что значительное количество УЗМ не соответствует критериям ABCD, включая требование минимального размера новообразования 6 мм [8,11]. В одном исследовании одиннадцати тонких УЗМ (толщиной по Бреслоу 2 мм или меньше) 63,6% (n=7/11) из них имели диаметр менее 6 мм [4]. Подобно этому, в нашем исследовании 60% (n=3/5) имели диаметр менее 6 мм, и кроме того каждое из них имело толщину по Бреслоу менее 2 мм.



**Рис. 5.** Случай 3: (А) Неполяризованный дерматоскопический снимок; (В) Поляризованный дерматоскопический снимок; (С, D, E) Дерматопатологические снимки. Белые линии, видимые при поляризации, находятся в центре (В) и вероятно связаны с дерматопатологическими вертикальными волокнами коллагена, невидимыми на обзорном снимке (С), но видимыми в центральной части новообразования при высоком разрешении (D).  
[Копирайт: ©2014 Розендаль и другие].

**Рис. 6.** Случай 4: (А) Неполяризованный дерматоскопический снимок; (В) Поляризованный дерматоскопический снимок; (С, D, E) Дерматопатологические снимки. Сильно пигментированные меланоциты сконцентрированные в дерме, связаны с бесструктурными голубыми областями, образовавшимися в результате эффекта Тиндалла и видимыми на (А), а педжетоидные гнезда и отдельные клетки эпидермиса связаны с чёрными пятнами и точками, также видимыми на (А) и (В). Белые линии, видимые при поляризации на (В), вероятно связаны с вертикальными волокнами коллагена, которые видны на (D).  
[Копирайт: ©2014 Розендаль и другие].

Что касается дерматоскопического исследования, была отмечена некоторая схожесть между меланомами в нашем исследовании (см. Таблицу 2) и меланомами в широко опубликованных исследованиях.

Было показано, что в УЗМ отсутствуют многие классические дерматоскопические признаки, характерные для ПРМ; тем не менее, неравномерность цвета обычно присутствует в тех новообразованиях, которые не содержат пигмента [12]. Все меланомы в нашем исследовании содержали меланиновый пигмент, хотя в одном случае (Случай 3) 75% новообразования было лишено пигментации, и это позволяет классифицировать его как немеланоцитарную или гипо-меланоцитарную меланому (НГМ) [13].

В нашем исследовании симметрия присутствовала в 40% ( $n=2/5$ , Случаи 2 и 5), а если игнорировать сопутствующий невус, то Случай 1 является также симметричным; все они были пигментными. Асимметричные меланомы в нашем исследовании были асимметричными как по структуре, так и по цвету. В опубликованном исследовании 33 УЗМ 80% были симметричными, а 60,7% были классифицированы как немеланоцитарные [8]. В другом опубликованном исследовании 64% ( $n=7/11$ ) тонких УЗМ (толщиной по Бреслоу 2 мм и менее) были симметричными, а 18% ( $n=2/11$ ) были классифицированы как немеланоцитарные [4].

Исследование серии из 283 узелковых пигментных новообразований обнаружило, что присутствие пятен голубого и чёрного цвета, покрывающих как минимум 10% новообразования, давало показатель чувствительности по меланоме 78,2% [14]. Ключевой признак голубого и чёрного цвета присутствовал в 60% ( $n=3/5$ ) УЗМ в нашем исследовании.

Ключевые признаки злокачественности, связанные с серыми и голубыми структурами, и белые линии, видимые при поляризации (определяемые как перпендикулярно ориентированные белые линии, видимые только при поляризованной дерматоскопии), показывали высокую чувствительность по УЗМ в нашем небольшом ретроспективном исследовании; каждое из новообразований ( $n=5/5$ ) имело тот или иной признак, а 60% ( $n=3/5$ ) имели оба признака.

Белые линии, видимые при поляризации, были сначала названы "коконообразными структурами" [15], и были отнесены на счёт увеличенного присутствия коллагена, который обладает двулучепреломляющим свойством и вызывает быстрое рассеивание поляризующего света, что делает коллаген более заметным. В исследовании Балагулы и других было установлено, что из новообразований, не подвергавшихся вырезанию, эти структуры широко присутствовали в дерматофибромах и шрамах, но в 265 вырезанных

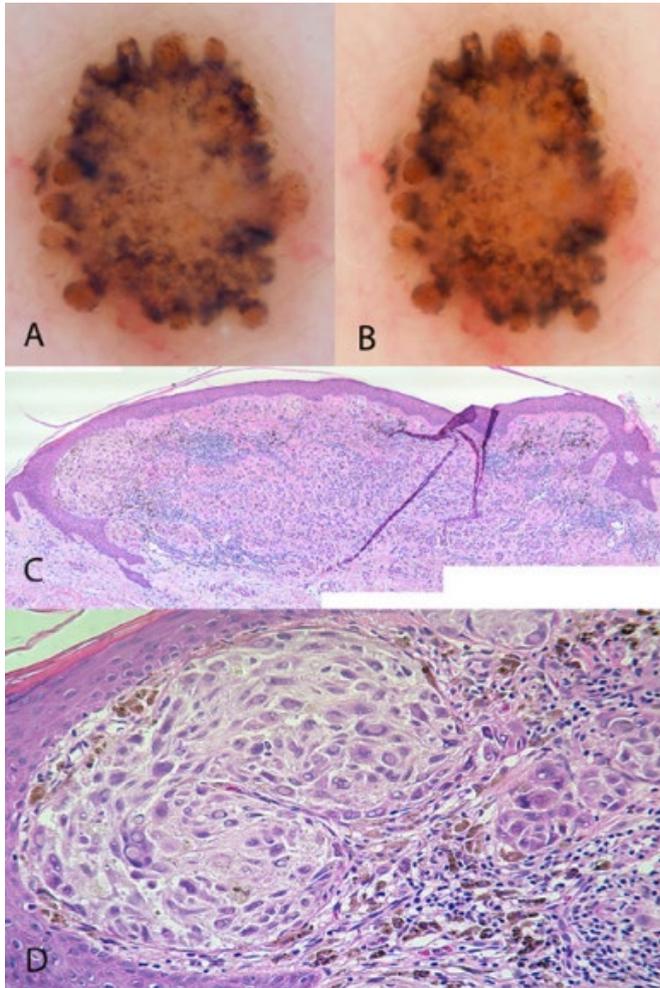


Рис. 7. Случай 5: (А) Неполаризованный дерматоскопический снимок; (В) Поляризованный дерматоскопический снимок; (С и D) Дерматопатологические снимки. Отсутствуют белые линии, видимые при поляризации (В), а с гипотезой о том, что эти структуры связаны с вертикальными волокнами коллагена согласуется то, что ни одна из них не видна на дерматопатологических снимках, хотя большое количество коллагена окружает гнезда меланоцитов (С и D). На левом краю (С, а также показано при высоком разрешении на D) можно наблюдать экзокринный проток, зажатый большим гнездом меланоцитов, которое выступает внутрь его. Это связано с дерматоскопическим периферийным коричневым пятном, так как очевидно, что коллагена, который бы вызвал эффект Тиндалла, нет внутри или на поверхности этого гнезда. [ Копирайт ©2014 Розендаль и другие ]

новообразованиях, включающих 20 меланом, они наблюдались в 47,6% базально-клеточных карцином и 84,6% инвазивных меланом [16].

Их можно было наблюдать в инвазивных меланом чаще, чем в меланом "in situ", а их преобладание связано с увеличенной толщиной меланом. В нашем исследовании 212 меланом (23,2% n=49 инвазивных) как поляризованные, так и неполяризованные дерматоскопические снимки были сделаны для 142 случаев (19,7% n=28 инвазивных). Тогда как 80% (n=4/5) узелковых меланом имели белые линии, видимые при поляризации, только 7,2% (n=10/137) неузелковых меланом, а также все меланомы "in situ" (кроме одной) демонстрировали эту особенность.

В Случае 1 нашего исследования белые линии, видимые при поляризации, кажутся связанными с белыми линиями, которые видны также при неполяризованной дерматоскопии, и мы думаем, что они связаны с вертикальными волокнами коллагена, присутствующими на дерматопатологическом снимке (Рис. 3, С). В Случае 2 белые линии, видимые при поляризации, расположены по периферии (в центре находится бесструктурная белая область), а вертикальные коллагеновые волокна расположены по периферии на дерматопатологическом снимке (Рис. 4D). В Случае 3 на неполяризованном снимке белых линий нет, присутствует только бесструктурная белая область, но они видны на поляризованном снимке в центре. Соответственно, вертикальные коллагеновые волокна, которые не заметны на снимке низкого разрешения, видны в центре на поляризованном снимке среднего разрешения (Рис. 4, D). В Случае 4 линии, заметные при поляризации, имеют в действительности бело-голубоватый оттенок, а на неполяризованном снимке белых или голубоватых линий нет, видна только хорошо заметная бесструктурная голубоватая область. На дерматопатологических снимках этого случая заметно присутствие большого

количества коллагена, а его вертикальная ориентация просматривается на снимках среднего разрешения (Рис. 6, D). Случай 5 является в нашем исследовании исключением, он не содержит дерматоскопических белых линий как на поляризованных, так и на неполяризованных снимках. Важно, что на дерматопатологических снимках этого случая отсутствуют вертикально ориентированные волокна коллагена.

Мы думаем, что это поддерживает гипотезу о том, что белые линии, видимые при поляризации, указывают на увеличенное производство коллагена в виде вертикально ориентированных волокон - что, вероятно, отражает увеличенную активность фибробластов, связанную с фазой вертикального роста меланомы [16].

## Заключение

УЗМ является подтипом меланомы, который отличается от ПРМ дерматопатологически, а также своим биологическим поведением. Представление пяти УЗМ в хронологическом порядке их исследования с помощью поляризованной и неполяризованной дерматоскопии открывает уникальную перспективу по этим новообразованиям и поддерживает уже известные факты: в большом числе случаев узелковые меланомы могут быть дерматоскопически симметричными, но при этом часто присутствуют известные ключевые признаки меланомы. Каждое из этих пяти УЗМ, независимо от того было ли оно симметричным или нет, имело серо-голубые цвета или белые линии, видимые при поляризации, или же оба признака вместе. Гипотеза о том, что перпендикулярные белые линии связаны с вертикальными жгутами коллагеновых волокон, которые имеют отношение к динамике роста инвазивной меланомы, поддерживается таким фактом, что четыре УЗМ из нашего исследования, в которых присутствовали белые линии, видимые при поляризованной дерматоскопии, также демонстрировали дерматопатологические вертикальные жгуты волокон коллагена в дерме, в то время как одна УЗМ, у которой не было этого признака, также не имела дерматопатологических вертикальных волокон коллагена.

Мы можем предположить, что больше УЗМ могли бы диагностироваться раньше, если бы узелковые новообразования с любыми известными ключевыми признаками злокачественности подлежали биопсии независимо от их симметричности. В особенности, ключевой признак белых линий, видимых при поляризации, должен вести к вырезанию, если только не будет установлен убедительный диагноз доброкачественности – например, диагноз "дерматофиброма", основанный на предыстории пациента и клинических данных.

## Источники

1. Поррас Б.Х., Кокерелл К.Дж. Злокачественная меланома кожи: классификация и клинический диагноз. Журнал "Семинары в кожной медицине и хирургии", июнь 1997 г., №16(2), стр. 88-96.
2. Лью У. Доулинг Дж.П., Муррей У.К. и др. Скорость роста меланом: характеристики и связи быстро растущих меланом. Журнал "Архивы дерматологии", декабрь 2006 г., №142(12), стр. 1551-1558.

3. Гроб Дж.Дж., Ричард М.Э., Гуверне Дж. и др. Кинетика видимого роста первичной меланомы отражает агрессивность опухоли и является независимым прогностическим маркером: проспективное исследование. *Международный раковый журнал*, ноябрь 2002 г., №1;102(1), стр. 34-38.
4. Калкоран С., Мильне О., Цалаудек И. и др. Исторические, клинические и дерматоскопические характеристики тонкой узелковой меланомы. *Журнал "Архивы дерматологии"*, март 2010 г., №146(3), стр. 311-318.
5. Розендаль К., Хансен К., Кэмерон Э. и др. Измерение эффективности в практике рака кожи: инициатива SCARD. *Международный журнал дерматологии*, январь 2011 г., №50(1), стр. 44-51.
6. Розендаль К., Уильямс Дж., Элей Д. и др. Влияние узкой специализации и использования дерматоскопии на точность диагностики меланомы среди врачей первичной помощи в Австралии. *Журнал Американской академии дерматологии*, ноябрь 2012 г., №67(2), стр. 846-852.
7. Чемберлен Э.Дж., Фричи Л., Гайлз Дж.Дж., Доулинг Дж.П., Келли Дж. У. Узелковый тип и более старший возраст как наиболее значительные ассоциации толстой меланомы в Виктории, Австралия. *Журнал "Архивы дерматологии"*, май 2002 г., №138(5), стр. 609-614.
8. Чемберлен Э.Дж., Фричи Л., Келли Дж.У. Узелковая меланома: восприятие пациентом показываемых признаков и причастность к ранней диагностике. *Журнал Американской академии дерматологии*, май 2003 г., №48(5), стр. 694-701.
9. Бергенмар М., Ханссон Дж., Брандберг Ю. Определение узелковой и поверхностно распространяющейся меланомы с толщиной опухоли  $<$  или  $= 2,0$  мм – исследование-интервью. *Европейский журнал профилактики рака*, февраль 2002 г., №11(1), стр. 49-55.
10. Фридман Р.Дж., Ригель Д.С., Копф А.В. Раннее определение злокачественной меланомы: роль врачебного осмотра и самостоятельного изучения кожи. *Раковый журнал для клиницистов*, 1985 г., №35(3), стр. 130-151.
11. Келли Дж.У., Чемберлен Э.Дж., Степлз М.П., МакЭвой Б. Узелковая меланома. Совсем не так проста, как АБВГД. *Журнал "Австралийский семейный доктор"*, сентябрь 2003 г., №32(9), стр. 706-709.
12. Сегура С., Пеллакани Дж, Пуйг С. и др. Микроскопические признаки узелковой меланомы *in vivo*: дерматоскопия, конфокальная микроскопия и гистопатологические корреляты. *Журнал "Архивы дерматологии"*, октябрь 2008 г., №144(10), стр. 1311-1320.
13. Молони Ф.Дж., Мензис С. У. Ключевые пункты дерматоскопической диагностики гипомеланоцитарной меланомы и узелковой меланомы. *Журнал "Дерматология"*, январь 2011 г., №38(1), стр. 10-15.
14. Ардженциано Дж, Лонго К., Кэмерон Э. и др. Правило "черные-голубые": простой дерматоскопический ключ для определения пигментной узелковой меланомы. *Британский журнал дерматологии*, 2011 г., №165(6), стр. 1251-1255.
15. Маргууб Э.Э., Коуэл Л., Копф Э.У., Скоуп Э. Наблюдение коконообразных структур в поляризованной дерматоскопии. *Журнал "Архивы дерматологии"*, май 2009 г., №145(5), стр. 618.
16. Балагула Ю., Браун Р.П., Рабиновиц Х.С. и др. Значение кристаллических и коконообразных структур в диагностике меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований. *Журнал американской академии дерматологии*, август 2012 г., №67(2), стр. 194.e1-8

# Nodular melanoma: five consecutive cases in a general practice with polarized and non-polarized dermatoscopy and dermatopathology

Cliff Rosendahl<sup>1</sup>, Matthew Hishon<sup>1</sup>, Alan Cameron<sup>1</sup>, Sarah Barksdale<sup>2</sup>, David Weedon<sup>2</sup>, Harald Kittler<sup>3</sup>

1 School of Medicine, The University of Queensland, Australia

2 Sullivan Nicolaides Pathology, Brisbane, Australia

3 Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Vienna, Austria

**Keywords:** dermatoscopy, dermoscopy, dermatopathology, nodular, melanoma, nodular melanoma, polarizing-specific white lines, chrysalis structures

**Citation:** Rosendahl C, Hishon M, Cameron A, Barksdale S, Weedon D, Kittler H. Nodular melanoma: five consecutive cases in a general practice with polarized and non-polarized dermatoscopy and dermatopathology. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4(2):15. <http://dx.doi.org/10.5826/dpc.0402a15>

**Received:** July 29, 2013; **Accepted:** December 9, 2013; **Published:** April 30, 2014

**Copyright:** ©2014 Rosendahl et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** None.

**Competing interests:** The authors have no conflicts of interest to disclose.

All authors have contributed significantly to this publication.

**Corresponding author:** Cliff Rosendahl, MBBS, PhD, PO Box 734, Capalaba, Queensland, 4157 Australia. Tel. +61 7 3245 3011; Fax. +61 7 3245 3022. Email: [cliffrosendahl@bigpond.com](mailto:cliffrosendahl@bigpond.com)

**ABSTRACT** **Background:** The incidence of nodular melanoma (NM) has been consistently described as at least 10-15% of total melanomas for over 15 years despite advances in diagnostic algorithms and medical technology. NMs are strongly correlated with faster rates of growth and poorer prognosis and thus provide clinicians with a challenge for early recognition.

**Objective:** To evaluate diagnostic clues of consecutive histopathologically proven NMs in one general practice with particular emphasis on dermatoscopic characteristics and compare this to the published literature.

**Method:** A retrospective observational study was performed of five consecutive histologically proven NM, from a total of 212 consecutive melanomas from a general practice in Brisbane, Queensland, Australia. Dermatoscopic images, both polarized and non-polarized, which appears to be a unique resource, and dermatopathologic slides were available for all lesions.

**Results:** All of the NMs in this series were pigmented although one was hypomelanotic. Two of them were symmetrical. The most highly sensitive clues to NM were gray or blue structures and polarizing-specific white lines.

**Limitations:** Due to the small number of NMs in this report no statistical significance can be attributed to the observational findings.

**Conclusion:** This small series supports what is already known: that a significant proportion of NMs may be dermatoscopically symmetrical but that known clues to melanoma are frequently present. Nodular lesions, pigmented or non-pigmented, should be excised to exclude NM if there is any clue to malignancy, regardless of symmetry, unless a confident specific benign diagnosis can be made.

## Introduction

Nodular melanoma (NM), defined as a melanoma with any junctional component extending no more than three rete ridges beyond the invasive component, is the second largest melanoma subtype, comprising 10-15% of melanomas in Caucasians [1]. NMs have been shown to have a faster growth rate (GR) (median GR 0.49 mm/month) than lentigo maligna melanomas (median GR 0.13 mm/month) and superficial spreading melanomas (SSM) (median GR 0.12 mm/month) [2]. The GR of malignant melanomas (MM) has also been shown to be an independent prognostic indicator for the prediction of relapse after one year of follow up [3]. Studies have been performed in an attempt to determine diagnostic features, both clinical and dermatoscopic, which facilitate earlier diagnosis of NM, when Breslow thickness is less and prognosis therefore more favorable [4]. A general practice, with a special interest in skin cancer medicine and dermatoscopic photo-documentation of all treated lesions, provides a unique perspective on the evaluation of this condition.

## Methods

A retrospective analysis was performed with respect to all NMs diagnosed between January 1, 2008, and June 30, 2013, in a general practice in Brisbane, Queensland, Australia. All lesions treated were prospectively recorded on the Skin Cancer Audit Research Database (SCARD) for both tracking and research purposes [5]. During the time interval of this study, five NMs were diagnosed from a total of 212 melanomas, 163 (76.8%) in-situ and 49 (23.2%) invasive. The percentage of melanomas which were nodular was therefore 2.4% of total melanomas and 10.2% of invasive melanomas. From January 1, 2008, to June 30, 2013, the 'Number Needed to Treat' (NNT) with respect to all melanomas diagnosed in this practice, calculated from the prospectively declared intention to confirm or exclude melanoma, was 5.36 [6].

Photo-documentation was routinely performed on all lesions submitted for histopathology, including clinical, macro and dermatoscopic images. Dermatopathologic copy-slides were also collected, catalogued and where appropriate, photographed. Dermatoscopic images were taken of all cases with a DermLite Fluid non-polarizing dermatoscope (3Gen, LLC) coupled to a Canon 50D digital camera (Canon USA, Inc.) and after October 2010, also with either a DermLite II HR polarized or DermLite DL3 (polarized and non-polarized) dermatoscope (3Gen, LLC) coupled to an Olympus E-450 digital camera (Olympus Corporation). Both non-polarized and polarized dermatoscopic images were available for each of the five NM.

## Cases

The five cases of histologically diagnosed NM are presented in Tables 1 and 2 with relevant clinical, dermatoscopic and dermatopathologic information. In estimation of melanoma growth rate (GR) we used the ratio MM thickness/duration of the MM visible growth as defined in a previously described assessment tool [3]. Clinical images are displayed in Figure 1, close-up images in Figure 2 and dermatoscopic and dermatopathologic images of each lesion are displayed in Figures 3 to 7.

**TABLE 1. Patient discovery and lesion details of a series of five consecutive nodular melanomas in a general practice.\***

Case	Sex	Age	Skin Type	Previous Melanoma	Self Discovered	Diameter (mm)	Breslow (mm)	Mitotic rate (mm/square)	Ulceration	Growth rate (mm/month)
1	M	42	3	no	yes	4	1.35	5	yes	1.30
2	M	75	3	no	yes	11	5.00	9	yes	3.30
3	M	85	1	no	yes	10	3.80	4	yes	5.10
4	M	58	1	yes	yes	4	0.82	1	yes	1.09
5	F	62	2	no	no	3	0.90	1	no	N/K

\* Growth rate (GR) is calculated according to a previously published calculation tool as melanoma thickness divided by the duration of visible melanoma growth. The GR was Case 5 was not known as the patient had no knowledge of the lesion. [Copyright: ©2014 Rosendahl et al.]

**TABLE 2.** Dermatoscopy features of the series of five consecutive nodular melanomas listed in Table 1.\*

Case	Asymmetry	Blue/Black Structures	Gray/Blue Structures	Lines white (non-polarized)	Lines white polarizing specific	Polymorphous vessels
1	yes	no	no	yes	yes	yes
2	no	yes	yes	yes	yes	yes
3	yes	no	yes	no	yes	yes
4	yes	yes	yes	no	yes	no
5	no	yes	yes	no	no	no

\*Asymmetry is defined as asymmetry of structure or color and is based on pattern, not outline. Blue/black structures are defined as blue/black color covering at least 10% of the lesion. Gray or blue structures are rated if these colors are seen on any part of the lesion. White lines (non-polarized) are rated if seen with non-polarizing dermatoscopy. Polarizing-specific white lines are white lines, perpendicularly orientated to each other, seen only with polarized dermatoscopy and polymorphous vessels are defined as a pattern including more than one vessel type. [Copyright: ©2014 Rosendahl et al.]



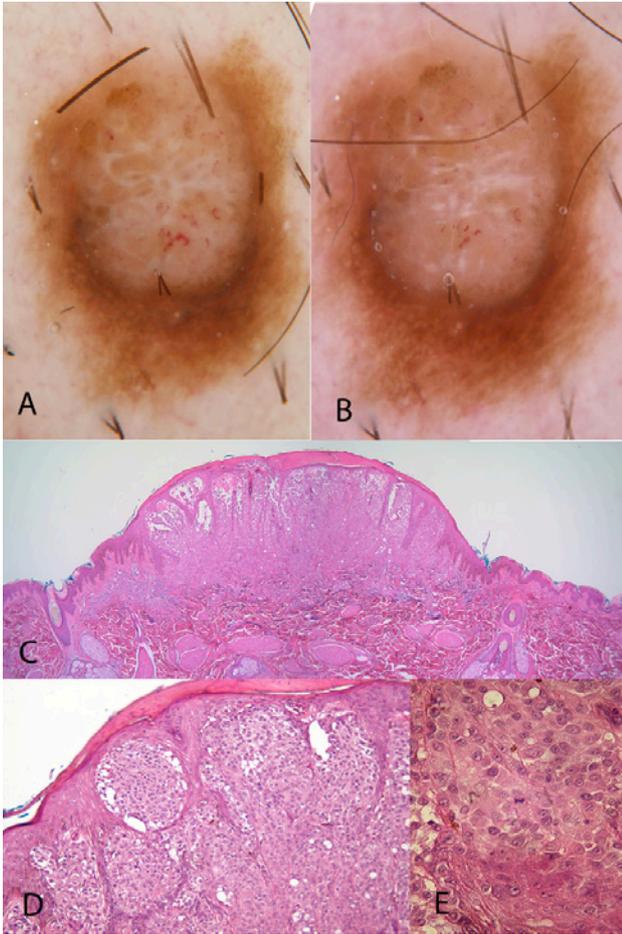
**Figure 1.** Clinical images of five consecutive nodular melanomas from a general practice. Case 1: A small brown nodule on non-sun-damaged skin adjacent to the right areola on a 42-year-old man. Case 2: A blue nodule on sun-damaged skin on the right upper calf of a 75-year-old man. Case 3: A brown nodule on sun-damaged skin on the right lateral leg of an 85-year-old man. Case 4: A small blue nodule on sun-damaged skin on the upper calf of a 58-year-old man. Case 5: A very small brown nodule on non-sun-damaged skin on the back of a 62-year-old woman. [Copyright: ©2014 Rosendahl et al.]



**Figure 2.** Close-up images of the nodular melanomas displayed in Figure 1. Case 1: A well demarcated brown nodule with a regular border, surmounted by a pool of fresh blood following contact with a dermatoscope footplate. There is macular brown pigment on three sides. Case 2: A well demarcated shiny blue nodule with a regular border, with surface scale. Case 3: A well demarcated brown nodule with surface scale, more lightly colored centrally, with an eccentric darker area at one part of the slightly irregular border. Case 4: A well demarcated black nodule with an irregular border. Case 5: A well demarcated irregularly pigmented brown and black nodule with a markedly irregular border. [Copyright: ©2014 Rosendahl et al.]

## Discussion

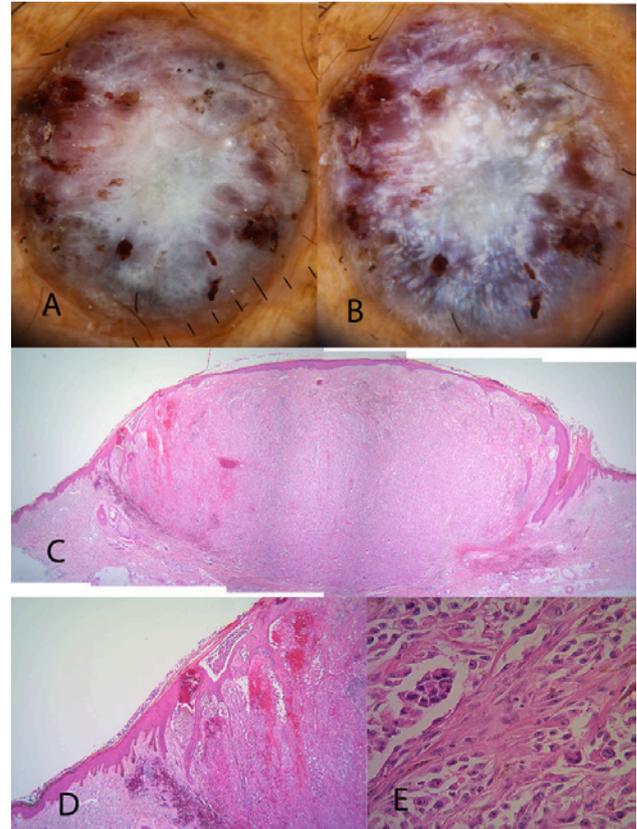
The incidence of NMs in this study was 10.2% (n=5/49) of invasive melanomas comparing to 10-15% in published large studies [4].



**Figure 3.** Case 1: (A) Non-polarized dermatoscopic image; (B) Polarized dermatoscopic image; (C, D and E) Dermatopathology images. White lines seen in both dermatoscopy images (perpendicularly orientated in the polarized image) arguably correlate with vertical bands of collagen seen in the dermatopathologic overview (C). A mitotic Figure is seen centrally in (E). [Copyright: ©2014 Rosendahl et al.]

One study of 1789 patients with melanoma found that NM was most frequently found in older men and most commonly on the lower limbs or head and neck [7]. In addition, it was shown to be more strongly correlated with actinic keratosis rather than high nevi counts [7]. This suggests that NMs have an association with sun-damaged skin. In our series 80% (n= 4/5) were male and 75% (n=3/4) of these males were over 50. With respect to body site, 60% (n=3/5) were on the leg (on sun-damaged skin) and 40% (n=2/5) were on the torso (on non-sun-damaged skin).

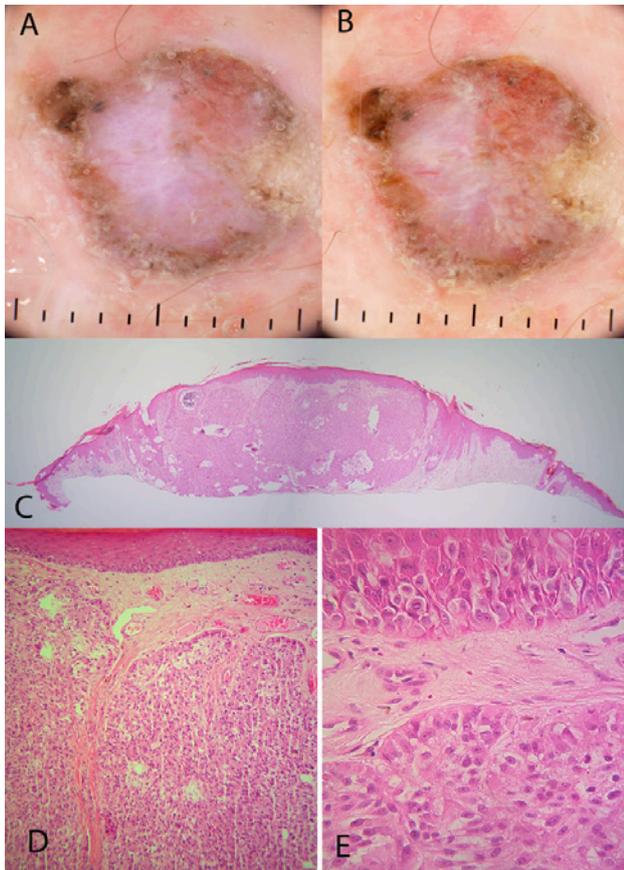
In a study involving 92 SSMs and 33 NMs, a higher proportion of NM was discovered by the patient (60.6%) compared to SSM (48.9%) [8], and in a study of 22 patients with NM, 61% were first detected by the patient and another 17% detected by another family member and the patient [9]. In our series 60% (n= 3/5) were reported by the patient and another was known of by the patient, but this information was not volunteered until after the lesion was discovered (Case 4). In one case where the lesion was only 3 mm in diameter and on the posterior torso, it was discovered by



**Figure 4.** Case 2: (A) Non-polarized dermatoscopic image; (B) Polarized dermatoscopic image; (C, D and E) Dermatopathology images. The polarizing-specific perpendicular white lines are concentrated peripherally (B) and arguably correlate with vertical bands of collagen seen peripherally in the dermatopathologic images (C and D). [Copyright: ©2014 Rosendahl et al.]

the doctor without the patient having any prior awareness of it (Case 5). This compares to the non-nodular melanomas in the same practice where only 9.6% (n= 20/207) were discovered by the patient (of the remainder 14 were discovered by another doctor, 5 by another person and the remainder by the treating practitioner). We believe that this highlights the importance of patient education and awareness in the recognition of abnormal changes in skin lesions but it also illustrates the value of a clinician proceeding to examine the total skin surface when presented with any lesion of concern.

The clinical ABCD method is the most widely known algorithmic method for the clinical diagnosis of melanoma and has been promoted both to healthcare professionals and patients [10]. One of the criteria for melanomas to be detected using this method is that they have a minimum diameter of 6 mm. It has been agreed among many authors that a significant proportion of NMs do not fulfil the ABCD criteria including the criterion of a minimum lesion size of 6mm [8,11]. In one series of eleven thin NMs (Breslow thickness 2 mm or less), 63.6% (n=7/11) had a diameter of less than 6 mm [4]. Similarly, in our series 60% (n=3/5) had a diameter less than 6mm and furthermore, each of these also had a Breslow thickness less than 2 mm.



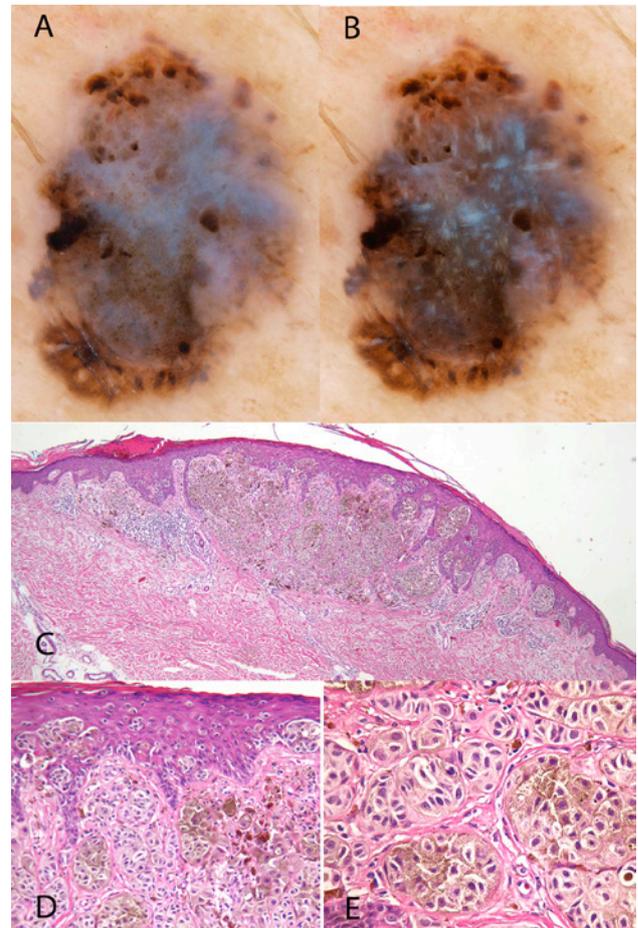
**Figure 5.** Case 3: (A) Non-polarized dermatoscopic image; (B) Polarized dermatoscopic image; (C, D and E) Dermatopathology images. Polarizing-specific white lines are seen centrally (B) and arguably correlate with dermatopathologic vertical collagen bands, not apparent in the overview (C) but seen in the central part of the lesion in the higher power view (D). [Copyright: ©2014 Rosendahl et al.]

With respect to dermatoscopic examination there were some similarities between the melanomas in our series (see Table 2) and those in larger published studies.

It has been shown that in NM many of the classic dermatoscopic features of SSM are lacking, however, irregularity of color is usually present in those that do contain pigment [12]. All of the melanomas in our series contained melanin pigment, although in one (Case 3) 75% of the lesion was non-pigmented and this would categorize it as an amelanotic/hypomelanotic melanoma (AHM) [13].

In our series symmetry was present in 40% (n=2/5; Cases 2 and 5) and if the accompanying nevus was ignored Case 1 was also symmetrical; all were pigmented. The asymmetrical melanomas in our series were asymmetrical in both structure and color. In a published series of 33 NMs, 80% were symmetrical and 60.7% were classified as amelanotic [8]. In another published study 64% (n=7/11) of thin NMs (Breslow 2 mm or less) were symmetrical and 18% (n=2/11) were classified as amelanotic [4].

A study of a series of 283 nodular pigmented lesions found that the presence of blue/black color covering at least

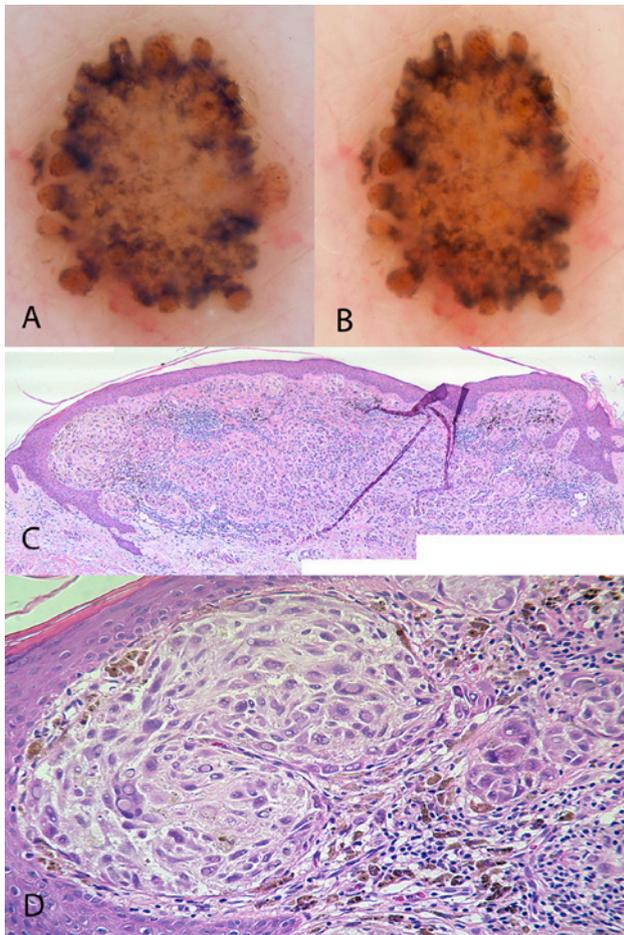


**Figure 6.** Case 4: (A) Non-polarized dermatoscopic image; (B) Polarized dermatoscopic image; (C, D and E) Dermatopathology images. Heavily pigmented melanocytes concentrated in the dermis correlate with the structureless blue, caused by the Tyndall effect, seen in (A) and pagetoid nests and single cells in the epidermis correlate with black clods and dots respectively seen in both (A) and (B). Polarizing-specific blue-white lines seen in (B) arguably correlate with vertical bands of collagen seen in (D). [Copyright: ©2014 Rosendahl et al.]

10% of the lesion had 78.2% sensitivity for melanoma [14]. The clue of 'blue-black color' was present in 60% (n=3/5) of the NMs in our series.

The clues to malignancy of gray or blue structures and polarizing specific white lines (defined as perpendicularly orientated white lines visible only on polarized dermatoscopy) displayed the highest sensitivity for NM in our small consecutive series; each of them (n=5/5) had either one or the other clue and 60% (n=3/5) had both.

Polarizing-specific white lines were first named 'chrysalis structures' [15] and were attributed to the presence of increased collagen, which has birefringent properties causing rapid randomization of polarized light thus making the collagen more conspicuous. In a study by Balagula et al. it was found that in non-biopsied lesions these structures were most commonly found in dermatofibromas and scars, but in 265 biopsied lesions including 20 melanomas they were observed



**Figure 7.** Case 5: (A) Non-polarized dermatoscopic image; (B) Polarized dermatoscopic image; (C and D) Dermatopathology images. There are no dermatoscopic polarizing-specific white lines (B), and consistent with the hypothesis that these structures correlate to vertical collagen bands, none of these are seen in the dermatopathologic images although abundant collagen surrounds nests of melanocytes (C and D). On the extreme left side (C and shown at high power in D) an eccrine duct can be seen attenuated by a large melanocyte nest which appears to be bulging into it. This would correlate with a dermatoscopic peripheral brown clod, as there is no apparent collagen within or superficial to this nest to induce the Tyndall effect. [Copyright: ©2014 Rosendahl et al.]

in 47.6% of basal cell carcinomas and 84.6% of invasive melanomas [16]. They were found to be more frequently observed in invasive melanomas than in-situ melanomas and their prevalence correlated to increased thickness of melanomas. In our series of 212 melanomas (23.2% n=49 invasive), both polarized and non-polarized dermatoscopy images were available in 142 (19.7% n=28 invasive). While 80% (n=4/5) of the nodular melanomas had polarizing-specific white lines only 7.2% (n=10/137) of the non-nodular melanomas displayed this feature and all but one of those were in-situ.

In Case 1 of our series the polarizing-specific white lines appear to correlate with white lines also seen with non-polarized dermatoscopy and we speculate that they correlate with vertical bands of collagen seen in the dermatopathology

image (Figure 3C). In Case 2, polarizing specific white lines are seen peripherally (centrally is structureless white) and vertical collagen bands are seen peripherally in the dermatopathology image (Figure 4D). In Case 3 no white lines are seen in the non-polarizing image—just a white structureless area—but they are seen centrally in the polarized image. Correspondingly, vertical collagen bands, while not conspicuous in the low power view, are seen centrally in the medium-high power view (Figure 5D). In Case 4 the polarizing-specific lines are actually blue/white and there are no white or blue lines in the non-polarized view, just a very prominent structureless blue area. There is an abundance of collagen evident in the dermatopathology images of this case and significant vertical orientation of this is seen in the medium-high power view (Figure 6D). Case 5 is the exception in our series and contains no dermatoscopic white lines in either the polarized or non-polarized images. Of significance, no vertically orientated bands of collagen are seen in any of the dermatopathologic images of this case.

We believe this supports the hypothesis that polarizing-specific white lines represent increased collagen production as vertically orientated bands, probably reflecting increased fibroblast activity related to the vertical growth phase of melanoma [16].

## Conclusion

NM is a subtype of melanoma distinct from SSM both dermatopathologically and in its biological behavior. The presentation of five consecutive NMs with both polarized and non-polarized dermatoscopy provides a unique perspective on this lesion and supports what is already known: that a significant proportion of nodular melanomas may be dermatoscopically symmetrical but that known clues to melanoma are frequently present. Every one of these five NMs, whether symmetrical or not, had either gray/blue color or polarizing-specific white lines or both. The hypothesis that perpendicular white lines correlate to vertical bands of collagen related to the growth dynamics of invasive melanoma is supported by the fact that the four NMs in our series which displayed dermatoscopic polarizing-specific white lines also displayed dermatopathologic vertical bands of collagen in the dermis, while the one that did not have this feature had no dermatopathologic vertical collagen bands.

We would suggest that more NMs would be diagnosed earlier if nodular lesions with any known clue to malignancy were considered for biopsy regardless of symmetry. In particular, the clue of polarizing-specific white lines should lead to excision unless a confident specific benign diagnosis, for example, of dermatofibroma, can be made on historic and clinical grounds.

## References

1. Porras BH, Cockerell CJ. Cutaneous malignant melanoma: classification and clinical diagnosis. *Semin Cutan Med Surg.* 1997 Jun;16(2):88–96.
2. Liu W, Dowling JP, Murray WK, et al. Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol.* 2006 Dec;142(12):1551–8.
3. Grob JJ, Richard MA, Gouvernet J, et al. The kinetics of the visible growth of a primary melanoma reflects the tumor aggressiveness and is an independent prognostic marker: a prospective study. *Int J Cancer.* 2002 Nov 1;102(1):34–8.
4. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I, et al. Historical, clinical, and dermoscopic characteristics of thin nodular melanoma. *Arch Dermatol.* 2010 Mar;146(3):311–8.
5. Rosendahl C, Hansen C, Cameron A, et al. Measuring performance in skin cancer practice: the SCARD initiative. *Int J Dermatol.* 2011 Jan;50(1):44–51.
6. Rosendahl C, Williams G, Eley D, et al. The impact of subspecialization and dermoscopy use on accuracy of melanoma diagnosis among primary care doctors in Australia. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):846–52.
7. Chamberlain AJ, Fritschi L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol.* 2002 May;138(5):609–14.
8. Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol.* 2003 May;48(5):694–701.
9. Bergenmar M, Hansson J, Brandberg Y. Detection of nodular and superficial spreading melanoma with tumour thickness  $\leq 2.0$  mm—an interview study. *Eur J Cancer Prev.* 2002 Feb;11(1):49–55.
10. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin.* 1985;35(3):130–51.
11. Kelly JW, Chamberlain AJ, Staples MP, McAvoy B. Nodular melanoma. No longer as simple as ABC. *Aust Fam Physician.* 2003 Sep;32(9):706–9.
12. Segura S, Pellacani G, Puig S, et al. In vivo microscopic features of nodular melanomas: dermoscopy, confocal microscopy, and histopathologic correlates. *Arch Dermatol.* 2008 Oct;144(10):1311–20.
13. Moloney FJ, Menzies SW. Key points in the dermoscopic diagnosis of hypomelanotic melanoma and nodular melanoma. *J Dermatol.* 2011 Jan;38(1):10–5.
14. Argenziano G, Longo C, Cameron A, et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1251–5.
15. Marghoob AA, Cowel L, Kopf AW, Scope A. Observation of chrysalis structures with polarized dermoscopy. *Arch Dermatol.* 2009 May 1;145(5):618.
16. Balagula Y, Braun RP, Rabinovitz HS, et al. The significance of crystalline/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug;67(2):194.e1–8.