

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису**

ПРОХАЧ АНДРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 616.514-036.1-035-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДИСПЛАСТИЧНІ НЕВУСИ: ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ НЕБАЖАНОГО ПЕРЕБІГУ**

Галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність – 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. В. Прохач

Науковий керівник – СВЯТЕНКО Тетяна Вікторівна, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2026

АНОТАЦІЯ

Прохач А.В. Диспластичні невуси: диференційна діагностика та прогнозування перебігу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина» – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро 2026.

Відкрите когортне ретроспективне порівняльне клініко-лабораторне дослідження виконане на базі кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету та Приватного медичного центру «Дзеркало» (м. Дніпро) в період жовтень 2022 — лютий 2024 р. Дослідження реалізоване в рамках науково-дослідної роботи (реєстр. № 0122U000725). Протокол затверджено комісією з біоетики; отримані письмові інформовані згоди від усіх повнолітніх учасників та від батьків для неповнолітніх; застосовано процедури псевдоанонімізації та захисту персональних даних. Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації та місцевих етичних вимог.

У роботу включено 95 пацієнтів (вік до 75 років, у т.ч. 5 випадків <18 років) з клінічно атиповими меланоцитарними пігментними утвореннями, які спрямовані на гістологічну верифікацію. Критерії включення: наявність клінічно або дерматоскопічно атипового меланоцитарного новоутворення та підписана інформована згода. Критерії виключення: наявність діагностованої метастатичної меланоми (виключення після ПГД) або вираженого місцевого гнійного процесу, локалізація на слизовій або піднігтьовому ложі, відмова від біопсії. За результатами патогістологічної верифікації та ІГХ пацієнти розподілені за трьома групами: доброякісні невуси (n=22), диспластичні невуси (n=54) та ранні злоякісні новоутворення (n=19). Групи рандомізувалися за віком і статтю для забезпечення репрезентативності.

Проведено стандартизований збір анамнезу (термін існування овоутворення, динаміка зміни розміру/кольору/форми, суб'єктивні скарги —

свербіж, біль), реєстрацію факторів ризику (сонячні опіки, сімейний анамнез меланоми), картування уражень та макрофотографічну документацію. Оцінено клінічні ознаки атипії за критеріями ABCDE, вимірювали розмір, визначали межі, симетрію та локалізацію уражень.

Усім пацієнтам перед біопсією проведено цифрову дерматоскопію з фотофіксацією (пристрої: Heine, Dermlite, FotoFinder, Iluco). Дерматоскопію оцінено за модифікованим патерн-аналізом із реєстрацією 13 ключових ознак (безструктурні ділянки, атипові глобули, атипова пігментна сітка, сірі точки, плями, біло-блакитна вуаль, негативна мережа, поліморфні судини, патерн «спалах зірки», кутові лінії, множинні кольори, структури регресу псевдоподії). Кожну ознаку зареєстрували бінарно (присутність/відсутність). Зображення зберігали в електронній базі для незалежного подвійного читання та перевірки міжспостережувальної погодженості; застосовано внутрішній контроль якості з лямбда-оцінкою повторюваності.

Основною діагностично-лікувальною процедурою була ексцизійна біопсія з дотриманням принципів абластики. Гістологічну оцінку виконували за сучасними рекомендаціями ВООЗ із визначенням архітектурних (перехідна, плечова, лентигінозна проліферація тощо) та цитологічних ознак дисплазій; використовували градацію low-grade проти high-grade. Два досвідчені патологи проводили незалежну верифікацію з рішенням розбіжностей шляхом консенсусу; документовано інтер-ретрансляцію та відсоток узгодженості.

Для підгрупи проведено ІГХ-дослідження з панеллю маркерів: SOX10 (транскрипційний фактор), p16 (регулятор клітинного циклу), PTEN (супресор меланогенезу) та Ki-67 (індекс проліферації). ІГХ-оцінка застосована для підсилення діагностичної диференціації між групами та для кореляційного аналізу з дерматоскопічними та гістологічними ознаками.

Забезпечено стандартизацію протоколів фіксації, обробки та фарбування; використовували контроль позитивних і негативних зразків у кожній серії ІГХ; документовано розведення антитіл, час інкубації та умови демаскування; результати верифіковано шляхом незалежного повторного перегляду.

Аналіз виконано за допомогою пакетів програм R 4.4.0 та MedCalc 23.3.7. Для опису кількісних змінних із нормальним розподілом застосовано середнє значення зі стандартним відхиленням ($M \pm SD$), в інших випадках – медіану (Me) та нижній і верхній кuartилі ($Q1$; $Q3$). Для порівняння груп за кількісними ознаками використовували критерій Краскела–Уолліса з апостеріорним тестом Данна; за якісними ознаками – критерій χ^2 Пірсона та двосторонній точний критерій Фішера. Аналіз взаємозв'язків між ознаками проводили за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена та Крамера; оцінку діагностичної цінності маркерів і комбінацій ознак — за ROC-аналізом з розрахунком площі під кривою (AUC), оптимальних порогів, показників чутливості, специфічності та діагностичної ефективності; для розробки прогностичних моделей оцінки ризику застосовувався логістичний регресійний аналіз. Рівень статистичної значущості приймали $p < 0,05$.

Встановлено, що лише 56,8% клінічно атипичних новоутворень відповідали диспластичним невусам, тоді як 23,2% були доброякісними, а 20,0% — злроякісними, що підтверджує обмежену діагностичну цінність клінічної оцінки. Виявлено кореляційні зв'язки між окремими дерматоскопічними ознаками (атипова пігментна сітка, сірі точки, негативна пігментна сітка, гіперпігментація) та проліферативною активністю новоутворень.

Показано, що підвищення індексу Ki-67 асоціюється зі зростанням ступеня злроякісності, тоді як зниження експресії PTEN пов'язане з прогресуванням дисплазії. Встановлено зворотний зв'язок між експресією SOX10 та проліферативною активністю, що може відображати процеси дедиференціації меланоцитів.

Продемонстровано, що окремі клінічні та дерматоскопічні критерії мають обмежену самостійну діагностичну ефективність, тоді як їх комбінація з імуногістохімічними показниками у рамках математичних моделей достовірно підвищує точність диференційної діагностики та дозволяє здійснювати індивідуалізовану оцінку ризику злроякісної трансформації.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше в Україні розроблено комплексний систематичний підхід до вивчення диспластичних невусів із поєднанням дерматоскопії, стандартизованої патоморфологічної верифікації та панельного імуногістохімічного аналізу. Таке поєднання методик дозволяє отримати мультидисциплінарну картину морфо-функціональних особливостей ДН на рівнях клініки, дерматоскопії та імуногістохімічних маркерів.

Вперше в регіоні застосовано стандартизований протокол цифрової дерматоскопії з фотоархівацією та бінарною реєстрацією 13 ключових дерматоскопічних ознак, що забезпечують відтворюваність даних та можливість подальшого автоматизованого аналізу (машинне навчання/алгоритми підтримки діагностики).

Проведено кореляційний аналіз між окремими дерматоскопічними ознаками та детальною гістологічною картиною і цитологічні критерії відповідно до ВООЗ, що в першу чергу дозволяє пов'язати візуалізовані дерматоскопічні маркери з морфологічними ступенями дисплазії (низького та високого ступеня).

Вперше в Україні виконано системний ІГХ-скринінг із панеллю маркерів (SOX10, p16, PTEN, Ki-67), та оцінено їхню експресію у доброякісних невусах, диспластичних невусах різного ступеня та ранніх меланомах. Це дозволило виявити типові експресії, характерні для ДН, та відрізнити їх від меланом та доброякісних меланоцитарних проліферацій на підставі кількох критеріїв.

Впроваджено кілька оцінок ІГХ (відсоток позитивних клітин у репрезентативних полях), що забезпечує об'єктивність інтерпретації маркерів і забезпечує можливість статистичного й ROC-аналізу для визначення діагностичних порогів чутливості/специфічності. Розроблено та статистично верифіковано прогностичні моделі (логістична регресія, ROC-аналіз) для оцінки ризику високого ступеня дисплазії та ранньої трансформації у меланому на підставі поєднання клініко-дерматоскопічних ознак та ІГХ-профілю.

Дослідження включає реальні клінічні випадки захворювання різного віку (включно з педіатричною підгрупою) та локалізації, репрезентативність та дозволяють оцінити особливості ДН у різних підгрупах населення.

Забезпечено високі етичні стандарти дослідження (псевдоанонімізація даних, погодження протоколу комісії з біоетики), що дає змогу використовувати отримані матеріали для подальших мультицентрових та трансляційних проєктів.

Практичний вплив: надають можливість формувати національні рекомендації з підходів до скринінгу, дерматоскопії та застосування ІГХ у випадках сумнівних невусів, а також закладати підґрунтя для створення локальних алгоритмів клінічної та гістологічної верифікації.

Завдяки вищезгаданому дослідженню створено методологічно новий внесок у національну дерматологію, який поєднує клініко-інструментальні та патоморфологічні підходи для покращення диференційної діагностики та прогнозування перебігу диспластичних невусів.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати дослідження мають безпосереднє клінічне та організаційно-практичне застосування. Поєднання дерматоскопії з патоморфологічною верифікацією та панельним ІГХ забезпечує точність диференційної діагностики диспластичних невусів, що знижує ризик пропуску ранньої меланоми та некоректної класифікації доброякісних утворень. Відокремлені комбінації клініко-дерматоскопічних ознак разом із пороговими значеннями експресії маркерів (p16, PTEN, Ki-67, SOX10) можуть бути використані для формування тріажної системи — пріоритетності заміни на термінову біопсію або інтенсивне спостереження. Запропоновані стандартизовані протоколи фотоархівації, бінарної реєстрації дерматоскопічних ознак та методики ІГХ сприяють уніфікації клінічних і лабораторних підходів, знижують міжспостережувальну варіабельність і підвищують якість гістологічної верифікації.

Отримані прогностичні моделі дозволяють індивідуалізувати тактику ведення пацієнтів — виділити групи підвищеного ризику для посиленого огляду

або раннього хірургічного втручання. Матеріали дослідження мають навчальне та методичне значення для підготовки дерматологів і патологоанатомів (семінари, майстер-класи) та можуть стати підставою для місцевих і національних рекомендацій з обстеження й ведення атипичних невусів. Нарешті, зібрана база даних і верифіковані алгоритми створюють основу для подальших мультицентрових досліджень, валідації біомаркерів і розробки автоматизованих систем діагностики (алгоритми машинного навчання).

Наукові положення дисертації впроваджені та використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету, кафедри дерматовенерології, хірургічної дерматології та медичної косметології Харківського національного медичного університету, кафедри шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету.

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Полтавської обласної ради», багатопрофільного медичного центру «Ренесанс Медікал» - м. Одеса.

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи опубліковано в 8 наукових працях, серед яких 2 книги, 3 статті, з них 2 статті – у виданнях, що індексуються у системі Scopus, 1 стаття у фаховому виданні, 3 тези доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Ключові слова: диспластичні невуси, меланоцитарні новоутворення, дерматоскопія, патоморфологія, імуногістохімія, SOX10, p16, PTEN, Ki-67, диференційна діагностика, прогностичні моделі, біомаркери.

ANNOTATION

Prokhach A.V. Dysplastic nevi: differential diagnostics and prognosis. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222-“Medicine” (14-01-20 skin and venereal diseases) – Dnipro State Medical University, Dnipro 2026.

An open cohort retrospective comparative clinical laboratory study was conducted at the Department of Skin and Venereal Diseases of the Dnipro State Medical University and the Private Medical Center "Dzerkalo" (Dnipro) in the period October 2022 - February 2024. The study was implemented as part of research work (reg. No. 0122U000725). The protocol was approved by the Bioethics Commission; written informed consent was obtained from all adult participants and from parents for minors; pseudo-anonymization and personal data protection procedures were applied. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and local ethical requirements.

The study included 95 patients (age up to 75 years, including 5 cases <18 years) with clinically atypical melanocytic pigmented formations, which are directed to histological verification. Inclusion criteria: presence of clinically or dermatoscopically atypical melanocytic neoplasm and signed informed consent. Exclusion criteria: presence of overt metastatic melanoma (exclusion after PGD) or pronounced local purulent process, localization on the mucosa or subungual bed, refusal of biopsy. According to the results of pathohistological verification and IHC, patients were divided into three groups: benign nevi (n=22), dysplastic nevi (n=54) and early malignant neoplasms (n=19). The groups were randomized by age and sex to ensure representativeness.

A standardized history was taken (duration of the nevus, dynamics of changes in size/color/shape, subjective complaints - itching, pain), registration of risk factors (sunburns, family history of melanoma), lesion mapping and macrophotographic documentation. Clinical signs of atypia were assessed using the ABCDE criteria, size was measured, boundaries, symmetry and localization of lesions were determined.

All patients underwent digital dermatoscopy with photofixation before biopsy (devices: Heine, Dermlite, FotoFinder, Illuco). Dermatoscopy was assessed using a modified pattern analysis with registration of 13 key features (structureless areas, atypical globules, atypical pigment mesh, gray dots, spots, white-blue veil, negative network, polymorphic vessels, starburst pattern, angular lines, multiple colors, pseudopodia regression structures). Each feature was registered binary (presence/absence). Images were stored in an electronic database for independent double reading and verification of interobserver agreement; internal quality control with lambda repeatability assessment was applied.

The main diagnostic and therapeutic procedure was excisional biopsy in accordance with the principles of ablatics. Histological evaluation was performed according to current WHO recommendations with the determination of architectural (transitional, shoulder, lentiginous proliferation, etc.) and cytological signs of dysplasia; low-grade versus high-grade grading was used. Two experienced pathologists performed independent verification with consensus resolution of disagreements; inter-retranslation and percentage of agreement were documented.

For the subgroup, IGH was performed with a panel of markers: SOX10 (transcription factor), p16 (cell cycle regulator), PTEN (suppressor of melanogenesis), and Ki-67 (proliferation index). IGH scoring was used to enhance diagnostic differentiation between groups and for correlation analysis with dermatoscopic and histological features.

Standardization of fixation, processing, and staining protocols was ensured; positive and negative controls were used in each IGH run; antibody dilutions, incubation times, and unmasking conditions were documented; results were verified by independent review.

The analysis was performed using the R 4.4.0 and MedCalc 23.3.7 software packages. To describe quantitative variables with a normal distribution, the mean with standard deviation ($M \pm SD$) was used, in other cases, the median (Me) and the lower and upper quartiles (Q1; Q3). To compare groups by quantitative characteristics, the Kruskal–Wallis test with Dunn's posterior test was used; for qualitative characteristics,

the Pearson χ^2 test and the two-sided Fisher's exact test were used. The analysis of the relationships between the features was performed using Spearman and Cramer rank correlation coefficients; the assessment of the diagnostic value of markers and combinations of features was performed using ROC analysis with calculation of the area under the curve (AUC), optimal thresholds, sensitivity, specificity and diagnostic efficiency indicators; logistic regression analysis was used to develop predictive models for risk assessment. The level of statistical significance was $p < 0.05$.

It was found that only 56.8% of clinically atypical neoplasms corresponded to dysplastic nevi, while 23.2% were benign and 20.0% were malignant, which confirms the limited diagnostic value of clinical assessment. Correlations were found between individual dermatoscopic features (atypical pigment mesh, gray dots, negative pigment mesh, hyperpigmentation) and the proliferative activity of neoplasms.

It was shown that an increase in the Ki-67 index is associated with an increase in the degree of malignancy, while a decrease in PTEN expression is associated with the progression of dysplasia. An inverse relationship was established between SOX10 expression and proliferative activity, which may reflect the processes of melanocyte dedifferentiation.

It has been demonstrated that individual clinical and dermatoscopic criteria have limited independent diagnostic efficacy, while their combination with immunohistochemical indicators within the framework of mathematical models significantly increases the accuracy of differential diagnosis and allows for an individualized assessment of the risk of malignant transformation.

Novelty of the study and the results obtained.

For the first time in Ukraine, a comprehensive systematic approach to the study of dysplastic nevi has been developed, combining dermatoscopy, standardized pathomorphological verification, and panel immunohistochemical analysis. This combination of techniques allows for a multidisciplinary picture of the morpho-functional features of DN at the levels of the clinic, dermatoscopy, and immunohistochemical markers.

For the first time in the region, a standardized digital dermatoscopy protocol with photoarchiving and binary registration of 13 key dermatoscopic features has been applied, ensuring data reproducibility and the possibility of further automated analysis (machine learning/diagnostic support algorithms).

A correlation analysis was conducted between individual dermatoscopic features and a detailed histological picture and cytological criteria according to WHO, which primarily allows for the association of visualized dermatoscopic markers with morphological degrees of dysplasia (low and high grade).

For the first time in Ukraine, a systemic IGH screening with a panel of markers (SOX10, p16, PTEN, Ki-67) was performed, and their expression in benign nevi, dysplastic nevi of various degrees and early melanomas was assessed. This allowed us to identify typical expressions characteristic of DN and distinguish them from melanomas and benign melanocytic proliferations based on several criteria.

Several IGH assessments (percentage of positive cells in representative fields) were introduced, which ensures objectivity of marker interpretation and provides the possibility of statistical and ROC analysis to determine diagnostic sensitivity/specificity thresholds. Prognostic models (logistic regression, ROC analysis) were developed and statistically verified to assess the risk of high-grade dysplasia and early transformation into melanoma based on a combination of clinical and dermatoscopic features and IGH profile.

The study includes real clinical cases of the disease of different ages (including the pediatric subgroup) and localization, which have external validity of the conclusions and allow to assess the features of DN in different subgroups of the population.

High ethical standards of the study are ensured (pseudo-anonymization of data, approval of the protocol of the bioethics commission), which makes it possible to use the obtained materials for further multicenter and translational projects.

Practical impact: they are able to form national recommendations on approaches to screening, dermatoscopy and the use of IGH in cases of doubtful nevi, as well as lay

the foundation for the creation of local algorithms for clinical and histological verification.

Thanks to the above-mentioned study, a methodologically new contribution to national dermatology has been created, combining clinical-instrumental and pathomorphological approaches to improve differential diagnosis and predict the course of dysplastic nevi.

Practical significance of the results.

The results of the study have direct clinical and organizational-practical application. The combination of dermatoscopy with pathomorphological verification and panel IGH ensures the accuracy of differential diagnosis of dysplastic nevi, which reduces the risk of missing early melanoma and incorrect classification of benign lesions. Separate combinations of clinical-dermoscopic signs together with threshold values of marker expression (p16, PTEN, Ki-67, SOX10) can be used to form a triage system - priority of replacement with urgent biopsy or intensive observation. The proposed standardized protocols for photoarchiving, binary registration of dermatoscopic signs and IGH techniques contribute to the unification of clinical and laboratory approaches, reduce interobserver variability and increase the quality of histological verification.

The obtained prognostic models allow individualizing the tactics of patient management - to identify high-risk groups for enhanced examination or early surgical intervention. The study materials have educational and methodological significance for the training of dermatologists and pathologists (seminars, master classes) and can become the basis for local and national recommendations for the examination and management of atypical nevi. Finally, the collected database and verified algorithms create the basis for further multicenter studies, validation of biomarkers and development of automated diagnostic systems (machine learning algorithms).

The scientific provisions of the dissertation are implemented and used in the scientific and pedagogical process of the Department of Infectious Diseases with the Dermatovenereology Course of the Odessa National Medical University, the Department of Dermatovenereology, Surgical Dermatology and Medical Cosmetology

of the Kharkiv National Medical University, the Department of Skin and Venereological Diseases of the Poltava State Medical University.

The practical provisions of the dissertation are implemented and used in the medical and diagnostic process of the Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Dermatological and Venereological Dispensary of the Poltava Regional Council", the multidisciplinary medical center "Renaissance Medical" - Odessa.

Publications. The main provisions of the dissertation work have been published in 8 scientific works, including 2 books, 3 articles, 2 of which are in publications indexed in the Scopus system, 1 article in a professional publication, 3 abstracts of reports in the materials of congresses and scientific and practical conferences.

Keywords: dysplastic nevi, melanocytic neoplasms, dermatoscopy, pathomorphology, immunohistochemistry, SOX10, p16, PTEN, Ki-67, differential diagnosis, prognostic models, biomarkers.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Prokhach, A., Svyatenko, T., Hurtovyi, V.(2025). Dermatoscopic features of dysplastic nevi. Clinical and preventive medicine, 1. ISSN-L: 2616-4868 <https://doi.org/10.31612/2616-4868.1.2025.03>
(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)
2. Prokhach AV, Svyatenko TV, Antoniuk SV. Dermatoscopic and immunohistochemical features of diagnostics of the dysplastic nevi. Medicini perspektivi. 2025 Dec 30;30(4):67–75. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.4.348778>
(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)
3. Прохач АВ. Диспластичні невуси: диференційна діагностика та прогнозування перебігу. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2025;(3):44–51. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-3-44>
(Особистий внесок – брав участь у плануванні дослідження, формуванні груп, зборі даних, статистичному аналізі та інтерпретації результатів, написання статті)
4. Прохач, А., Святенко, Т. (2023). Клініко-морфологічні кореляції диспластичних невусів. У Наука та інновації: сучасний вектор розвитку науки та світу(с. 48). ПЗВО "Міжнародний європейський університет»
5. Prokhach, A., Sviatenko, T. (б. д.). Dermoscopy criterias for early melanoma. У EADV Spring Symposium 2023, №522 <https://eadv.org/scientific/abstract-books/>

6. Прохач А. Дерматоскопічні особливості диспластичних невусів. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих та хронічних дерматозів. С. 71-72. 10-11 червня 2024. Харків, ISBN 978-617-95214-8-5

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 ДИСПЛАСТИЧНІ НЕВУСИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1 Інтерпретація феномену ДН та історія його становлення. Епідеміологія, етіологія та патогенез диспластичних невусів	25
1.2. Гістопатологія атипичних невусів та морфологічні критерії оцінки рівня їх меланоцитарної дисплазії	33
1.3. Імуногістохімічні маркери в диференційній діагностиці меланоцитарних новоутворень шкіри	38
1.4. Роль дерматоскопії в динамічному спостереженні за атипичними меланоцитарними невусами.....	41
1.5. Проблеми діагностики диспластичних невусів та профілактика ризиків їх прогресування	44
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	51
2.1 Дизайн дослідження	51
2.2 Загальна характеристика хворих та груп дослідження	53
2.3 Методи досліджень	55
2.3.1 Клініко-анамнестичні методи дослідження	55
2.3.2 Дерматоскопія	57
2.3.3 Правила відбору та класифікації	60
2.3.4 Гістопатологічне дослідження	61
2.3.5 Імуногістохімічний аналіз.....	64
2.4 Методи статистичної обробки матеріалу	68
Підсумки до розділу 2	69
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ДЕРМАТОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП	70
3.1 Загальні демографічні, анамнестичні та клінічні дані	70

3.2 Дерматоскопічний скринінг пацієнтів	75
3.3 Статистичний аналіз дерматоскопічних ознак	77
Висновки до розділу 3.....	81
РОЗДІЛ 4 ПОРІВНЯЛЬНА ГІСТОПАТОЛОГІЧНА ТА	
ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЛАСТИЧНИХ	
НЕВУСІВ	
4.1 Комплексна патогістологічна характеристика доброякісних невусів	82
4.2 Комплексна патогістологічна характеристика диспластичних невусів	89
4.3 Комплексна патогістологічна характеристика злоякісних меланоцитарних новоутворень	100
4.4 Порівняльна патогістологічна оцінка меланоцитарних новоутворень.....	105
Висновки до розділу 4.....	109
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ДИСПЛАСТИЧНИХ	
НЕВУСІВ	
5.1 Визначення предикторів і побудова прогностичних моделей для оцінки ризику малігнізації диспластичних невусів	112
5.2 Приклади використання прогностичних моделей	122
5.3 Кількісна оцінка інсоляції як фактору ризiku.....	130
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ	
РЕЗУЛЬТАТІВ	
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	144
ДОДАТКИ	158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

- 6-4 PP - піримідин-піримідонові фотопродукти
- BRAF – ген, який кодує білок, що регулює ріст та поділ клітин через сигнальний шлях MAPK/ERK
- CDK4 – білок, задіяний в процесах поділу клітин
- CDKN2A – білок, що кодується однойменним геном, мутація в якому є ключовою для виникнення меланоми
- CPD - циклобутанпіримідинові димери
- Cyclin D1 – білок, що кодується однойменним геном, активатор проліферації
- FAMMM – синдром диспластичних невусів
- HMB-45 – «Human melanoma black» специфічний для меланоцитів моноклональний антиген
- Ki-67 – індекс проліферативної активності
- MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа, сигнальний внутрішньоклітинний шлях
- MCM6 – білок, що необхідний для стадії ініціації реплікації генома еукаріот
- MELTUMP – меланоцитарна пухлина невизначеного потенціалу злоякісності
- MITF – білок, що допомагає регулювати розвиток, формування та регулювання меланоцитів
- NIH – Національний Інститут Здоров'я
- NRAS – ген, що забезпечує інструкції для створення сигнального білка, який забезпечує ріст та поділ клітин
- p14ARF – білковий продукт, альтернативної рамки зчитування локусу CDKN2A
- p16 – інгібітор клітинного циклу
- p16INK4A – ген-регулятор клітинного циклу, мутація в якому відповідає за виникнення сімейної меланоми
- PI3K/AKT – внутрішньоклітинний каскад, що регулює ріст, проліферацію, виживання клітин та метаболізм
- PTEN – супресор меланогенезу
- S-100 – кальцій-зв'язуючий білок, що накопичується в меланоцитах, нейронах

SAMPUS – поверхнева атипова меланоцитарна проліферація із невизначеним потенціалом зляжкисності

S-G2-M – фази мітозу

SOX-10 – транскрипційний фактор

SPF – фактор захисту від сонця

SSM – меланома, що поверхнево поширюється

STUMP – шпичоїдна пухлина невизначеного потенціалу зляжкисності

TERT-promoter – промоутер гену, що кодує теломеразу

χ^2 - хі-квадрат Пірсона

ВООЗ, WHO – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

ДН – диспластичний невус

ДК – діагностичний критерій

ІГХ - імуногістохімія

ТКФ – точний критерій Фішера

УФ, UV, UVA-UVB – ультрафіолетове опромінення

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

З кінця 70-х років діагностика та лікування диспластичних невусів були предметом суперечок у галузі дерматології та дерматопатології. Діагностична невизначеність та відсутність стандартизованої номенклатури продовжують створювати плутанину серед клініцистів, дерматопатологів та пацієнтів (Clark et al., 1978).

Більшістю провідних дерматологів світу ДН розглядається як передраковий меланоцитарний дерматоз, однак впродовж останніх років були спроби перегляду цих наукових уявлень, згідно з якими ДН вважається меланомою *in situ*, що потребує подальшого вивчення для прийняття остаточного рішення.

Насторожує, що за 20 років в Україні рівень захворюваності на меланому зріс на 70%, а рівень смертності – на 15,3%. Основний приріст захворюваності спостерігається за рахунок старших вікових груп, а також збільшення діагностики локалізованих форм цієї патології (Коровін, 2013).

В той же час діагностика меланоцитарних утворень шкіри, як первинна так і вторинна профілактика меланоми, регламентована наказом МОЗ №784 від 27.11.2015 і виконується лікарем-дерматовенерологом.

Отже, існує необхідність вивчення як патоморфологічних особливостей ДН, так і подальшого розкриття патогенетичних механізмів цього меланоцитарного дерматозу, які можуть впливати на перебіг ДН.

Виходячи із поставленої мети роботи, вирішуються наступні задачі: дослідити особливості прояву диспластичних невусів з урахуванням клініко-анамнестичної характеристики пацієнтів, оцінки дерматоскопічної картини; визначити патоморфологічні характеристики з різними клінічними варіантами диспластичних невусів та провести кореляцію з дерматоскопічною картиною; оцінити зміни іммуногістохімічних маркерів проліферативної активності (Ki-67), супресора меланогенезу (PTEN) та дослідити їх вплив на перебіг;

побудувати математичну модель прогнозування перебігу диспластичних невусів; розробити і оцінити ефективність математичної моделі прогнозування небажаного перебігу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана згідно плану кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету МОЗ України: «Діагностика та персоналізована терапія хворих на хронічні дерматози різного генезу, та інфекцій, що передаються статевим шляхом, з урахуванням коморбідних станів», № держреєстрації 0122U000725, термін виконання 09.2022-09.2026. В межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування хворих на диспластичні невуси.

Мета роботи

Розробка алгоритмів скринінгу, комплексної діагностики та лікування ДН з урахуванням клінічних, дерматоскопічних, патоморфологічних та імуногістохімічних досліджень.

Завдання дослідження

1. Дослідити клініко-анамнестичні особливості прояву ДН з урахуванням клініко-анамнестичної характеристики пацієнтів, оцінки дерматоскопічної картини.
2. Визначити патоморфологічні характеристики з різними клінічними варіантами ДН та провести кореляцію з дерматоскопічною картиною.
3. Оцінити зміни імуногістохімічних маркерів проліферативної активності (Ki-67), супресора меланогенезу (PTEN), інгібітора апоптозу (p16), транскрипційного фактору (SOX10) та дослідити їх вплив на перебіг ДН.
4. Побудувати математичні моделі прогнозування перебігу ДН та оцінити їх ефективність.

Об'єкт дослідження: набуті меланоцитарні невуси, що проявляють ознаки клінічної атипії та корелюють із гістологічними критеріями дисплазії

(шифр діагнозів D03 та D22 – доброякісні меланоцитарні утвори різних категорій та меланома in situ).

Предметом дослідження є результати клінічних, дерматоскопічних, морфологічних та імуногістохімічних обстежень пацієнтів з набутими меланоцитарними невусами; кількісні та якісні показники імуногістохімічного дослідження, імуногістохімічні фенотипи.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше в Україні розроблено комплексний систематичний підхід до вивчення диспластичних невусів із поєднанням цифрової дерматоскопії, стандартизованої патоморфологічної верифікації та панельного імуногістохімічного аналізу. Таке поєднання методик дозволяє отримати мультидисциплінарну картину морфо-функціональних особливостей ДН на рівнях клініки, дерматоскопії, патоморфології та імуногістохімічних маркерів.

Вперше в Дніпропетровському регіоні застосовано стандартизований протокол цифрової дерматоскопії з фотоархівациєю та бінарною реєстрацією 13 ключових дерматоскопічних ознак, що забезпечують відтворюваність даних.

Проведено кореляційний аналіз між окремими дерматоскопічними ознаками та детальною гістологічною картиною, що в першу чергу дозволяє пов'язати візуалізовані дерматоскопічні маркери з морфологічними ступенями дисплазії (низького та високого ступеня).

Вперше в Україні виконано системний ІГХ-скринінг із панеллю маркерів (SOX10, p16, PTEN, Ki-67), та оцінено їхню експресію у доброякісних невусах, диспластичних невусах різного ступеня дисплазії та ранніх меланомах. Це дозволило виявити типові експресії, характерні для ДН, та відрізнити їх від меланом та доброякісних меланоцитарних проліферацій.

Впроваджено ІГХ-оцінку, що забезпечує об'єктивність інтерпретації маркерів і забезпечує можливість статистичного й ROC-аналізу для визначення діагностичних порогів чутливості/специфічності. Розроблено та статистично верифіковано прогностичні моделі (логістична регресія, ROC-аналіз) для оцінки

ризика високого ступеня дисплазії та ранньої трансформації у меланому на підставі поєднання клініко-дерматоскопічних ознак та ІГХ-профілю.

Забезпечено високі етичні стандарти дослідження (псевдоанонімізація даних, погодження протоколу комісії з біоетики), що дає змогу використовувати отримані матеріали для подальших мультицентрових та трансляційних проєктів.

Практичний вплив: мають змогу формувати національні рекомендації з підходів до скринінгу, дерматоскопічної триажної системи та застосування ІГХ у випадках сумнівних невусів, а також закладати підґрунтя для створення локальних алгоритмів клінічної та гістологічної верифікації.

Завдяки вищезгаданому дослідженню створено методологічно новий внесок у національну дерматологію, який поєднує клініко-інструментальні та патоморфологічні підходи для покращення диференційної діагностики та прогнозування перебігу диспластичних невусів.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати дослідження мають безпосереднє клінічне та організаційно-практичне застосування. Поєднання цифрової дерматоскопії з патоморфологічною верифікацією та панельним ІГХ забезпечує точність диференційної діагностики диспластичних невусів, що знижує ризик хибно позитивного чи хибно негативного діагнозу меланоми та некоректної класифікації доброякісних утворень. Відокремлені комбінації клініко-дерматоскопічних ознак разом із пороговими значеннями експресії маркерів (p16, PTEN, Ki-67, SOX10) можуть бути використані для формування триажної системи — пріоритетності заміни на термінову біопсію або інтенсивне спостереження. Запропоновані стандартизовані протоколи фотоархівації, бінарної реєстрації дерматоскопічних ознак та методики ІГХ сприяють уніфікації клінічних і лабораторних підходів, знижують міжспостережувальну варіабельність і підвищують якість гістологічної верифікації.

Отримані прогностичні моделі дозволяють узагальнити тактику ведення пацієнтів — виділити групи підвищеного ризику для посиленого огляду або раннього хірургічного втручання. Матеріали дослідження мають навчальне та

методичне значення для підготовки дерматологів і патологоанатомів (семінари, майстер-класи) та можуть слугувати підґрунтям для розробки місцевих і національних рекомендацій з обстеження й ведення пацієнтів із атипovими невусами. Зібрана база даних і верифіковані алгоритми створюють основу для подальших мультицентрових досліджень, валідації біомаркерів і розробки автоматизованих систем діагностики (алгоритми машинного навчання).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним дослідженням автора. Під керівництвом наукового керівника обрано тему і розроблено план дослідження. Автором особисто виконано патентно-інформаційний пошук та аналіз наукових першоджерел за темою дисертації. Сумісно з науковим керівником розроблено тему, мету та завдання, погоджено дизайн дослідження. Дисертантом особисто проведено набір хворих, збір анамнестичних та клініко-лабораторних даних, огляди, надано консультативне забезпечення щодо подальших опцій лікування та безпосередньо проведене лікування, проводилось динамічне спостереження. Здобувач особисто сформував, проаналізував та статистично опрацював базу результатів дослідження, інтерпретував їх, написав всі розділи дисертації, сформулював основні висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно підготовлено до друку наукові статті та тези доповідей, а також представлено результати досліджень на наукових конференціях. Дисертантом не використовувались ідеї та розробки, що належать співавторам публікацій.

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи опубліковано в 8 наукових працях, серед яких 2 книги, 3 статті, з них 2 статті – у виданнях, що індексуються у системі Scopus, 1 стаття у фаховому виданні, 3 тези доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

РОЗДІЛ I

ДИСПЛАСТИЧНІ НЕВУСИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД

(огляд літератури)

Диспластичні невуси (ДН), також відомі як атипові невуси, Clark nevi або atypical melanocytic nevi, становлять важливу групу пігментних утворень, що асоціюються з істотним підвищенням ризику меланоми й водночас залишаються предметом тривалої професійної дискусії щодо свого визначення, гістологічної класифікації та прогностичної ваги [1]. З урахуванням зазначеного, в чинному огляді підсумовано актуальні дані наукової літератури щодо історії поняття, його сучасної інтерпретації, біології, діагностики та практичних наслідків для скринінгу і спостереження пацієнтів.

1.1. Інтерпретація феномену ДН та історія його становлення. Епідеміологія, етіологія та патогенез диспластичних невусів.

1.1.1. Поняття ДН та його історичний контекст

Сучасні класифікації, зокрема WHO Classification of Skin Tumours, та провідні оглядачі трактують диспластичний невус як клініко-патологічну категорію, що поєднує властивості «клінічно атипового» невуса (великі розміри, неправильна форма, варіабельність пігментації) та гістологічні ознаки «архітектонічної та цитологічної атипії» у меланоцитах [1 – 7]. Більшість дослідників вважають оптимальною наступну інтерпретацію цього феномену: диспластичний невус – меланоцитарне ураження з певними архітектурними та цитологічними особливостями, що відрізняють його від звичайного набутого невуса і асоціюються з підвищеним ризиком меланоми, але не є обов'язковим її попередником [1, 2, 8 – 11].

Поняття диспластичного невуса сформувалося не одномоментно: воно пройшло складний шлях – від спостереження клінічних особливостей у сімей, схильних до меланоми, до розроблення морфологічних критеріїв, що

використовуються сучасними патологами. Становлення цього терміна тісно переплетене з розвитком уявлень про меланомогенез, генетичну схильність та стандартизацію діагностики меланоцитарних уражень.

У другій половині 1970-х років почали з'являтися перші повідомлення, які звертали увагу на існування особливої групи меланоцитарних утворень, що поєднували клінічну атипію, множинність і підвищений ризик меланому. Одними з перших були роботи W.H. Clark Jr. та співавт. (1978) [12] і H.T. Lynch та співавт. (1978) [13]. Ці дослідники описали великі сім'ї з високою частотою меланому та множинними атипичними невусами – те, що згодом отримало назву Familial Atypical Multiple Mole–Melanoma Syndrome (FAMMM). Вони зауважили, що такі невуси часто передують розвитку меланому, і припустили їх роль як маркерів високого ризику.

Хоча термін *dysplastic nevus* тоді ще не використовувався, клініко-морфологічна сутність цього феномена була вже окреслена. У літературі невуси цих пацієнтів описували як «atypical», «B-K moles», «precursor lesions», наголошуючи на їхній незвичайній морфології та зв'язок з меланою.

Прорив стався у 1980 році, коли D.E. Elder та співавт. [14] опублікували своє знакове дослідження. Аналізуючи 79 пацієнтів із нефамільною меланою, автори виявили у частини з них великі, клінічно атипичні меланоцитарні утворення, переважно на сідницях. Саме в цій роботі вперше з'явився термін «*dysplastic nevus*», який мав підкреслити їхню морфологічну «дисплазію» – архітектурні порушення в епідермісі та дермі у поєднанні з цитологічною атипією. Такі утворення автор з колегами навіть називали «диспластичними передраковими невусами», що відображало ранні уявлення про їх можливий прекурсорний характер. Хоча нинішні критерії більш стримані та обережні, саме ця робота заклала фундамент концепції.

Упродовж наступних років термін швидко увійшов у практику, хоча його зміст залишався суперечливим. У літературі та клінічній практиці він почав застосовуватися як до клінічно атипичних невусів, так і до морфологічно атипичних, що створювало значну варіабельність.

Помітним кроком у спробах впорядкувати термінологію стало рішення ВООЗ у 1991 році, яка запропонувала визначати диспластичний невус виключно за гістологічними критеріями. Дослідження, що супроводжувало цю класифікацію, показало 92% узгодженість між патологами у розмежуванні звичайних невусів, диспластичних невусів та меланоми. Хоча цей показник вражав, він стосувався строго визначених гістологічних параметрів у контрольованих умовах, а не реальної рутинної практики [15].

На противагу позиції ВООЗ, Національний інститут охорони здоров'я США (NIH) у 1992 році наголосив на тому, що диспластичні невуси мають не лише морфологічний, а й клініко-генетичний вимір. Було запропоновано термін «*dysplastic nevus syndrome*», який включав:

- випадки меланоми у родичів I–II ступеня;
- наявність понад 50 невусів;
- кілька клінічно атипичних невусів;
- характерні гістологічні ознаки [16].

Водночас експерти NIH рекомендували відмовитися від самого терміна *dysplastic nevus* як такого, що є надто широким та неоднозначним. Замість нього пропонували використовувати термін «невус із архітектурним порушенням», доповнений характеристикою ступеня цитологічної атипії. Інші автори пропонували назву «*Clark's nevus*», наголошуючи на історичних пріоритетах і бажанні уникнути терміну «дисплазія», який асоціювався з передраковими процесами [17, 18].

Консенсусна конференція NIH (1992) відіграла ключову роль у формуванні сучасних підходів. Основні положення конференції: диспластичний невус – морфологічний термін, а не клінічний (1); ДН не є обов'язковою стадією меланомогенезу (2); рівень дисплазії корелює з ризиком меланоми, проте сам по собі не визначає її розвитку (3) [19].

Попри це, термін «диспластичний невус» залишився у широкому використанні, що стало предметом багатьох дискусій. Частина дослідників почала розглядати його як історичний рудимент, який більше заплутує, ніж

допомагає у клінічній практиці [8, 20 – 22]. Інші ж, особливо клініцисти, продовжували розуміти його як проміжний етап між звичайним невусом і поверхнево-розповсюдженою меланомою (SSM) [23]. Таке тлумачення впливало на тактику лікування – зокрема, на обговорення необхідності повторної ексцизії при позитивних межах резекції [24 – 27].

Прагнення зменшити міжпатологічну варіабельність призвело до появи двох ключових систем: Duke та MPATH-Dx. Система Duke, запропонована у 1999 році, ґрунтувалася на кількісних гістологічних параметрах (рівень розростання, глибина, ступінь атипії) [28]. Оновлення 2024 року [29] уточнило критерії, зробивши їх більш стандартизованими, але метод залишається застосовуваним переважно для наукових цілей, а не для рутинної експертизи.

Система MPATH-Dx вперше опублікована у 2013, а суттєво оновлена у 2023 році [30, 31]. Це ієрархічна система категоризації меланоцитарних уражень із рекомендаціями щодо ведення – від спостереження до повної ексцизії. Однак оновлена версія містить вкрай тонкі морфологічні критерії (зокрема, мінімальні зміни в архітектурі, які важко відтворити у рутинній практиці) [31], що створює ризик підвищеної варіабельності під виглядом стандартизації.

1.1.2. Епідеміологія, етіологія та патогенез диспластичних невусів

Поширеність диспластичних невусів значно варіює залежно від географічних, етнічних та індивідуальних біологічних характеристик популяцій. За даними численних епідеміологічних досліджень, частота клінічно та гістологічно визначених ДН у загальній популяції становить приблизно 2–10%, хоча реальні показники можуть бути вищими через брак єдиних критеріїв діагностики: наявність або відсутність чіткої дефініції «диспластичний невус» у різних дерматопатологічних школах прямо впливає на статистичні оцінки залежно від нозологічної традиції [20, 32, 33].

Одним із найбільш стабільно відтворюваних факторів, що визначає поширеність ДН, є фототип шкіри. У людей зі світлими фототипами (I–II за шкалою Fitzpatrick), які характеризуються низьким вмістом меланіну та високою

чутливістю до ультрафіолетового опромінення, частота ДН досягає 15–20%, а за даними деяких австралійських та американських вибірок – навіть 25% [20, 32, 33]. Ці показники корелюють із даними про вищу індивідуальну інсоляційну дозу, часті сонячні опіки у дитячому віці та більш інтенсивну появу нових меланоцитарних утворень протягом життя.

На противагу, у представників темних фототипів (IV–VI) частота ДН є мінімальною. Дослідження афроамериканських, південноазійських і східноазійських популяцій демонструють, що атипові невуси виявляються значно рідше, а у деяких вибірках їх поширеність не перевищує 1–3%. Це пояснюється більш високим рівнем еумеланіну, який забезпечує природний фотозахист, а також відмінностями у реакції меланоцитів на УФ-індукований стрес [20, 37].

Атипові невуси мають чітко виражені вікові тенденції формування. Найбільш інтенсивний період їх появи припадає на підлітковий вік та ранню молодість, що відповідає піковому етапу загального невогенезу. У віковій групі до 30 років активно формується більшість невусів, включно з атиповими. Після 30–40 років загальна кількість невусів, як правило, стабілізується або помірно зменшується, що відображає природне зниження проліферативної активності меланоцитів і накопичення вікових клітинних змін [34 – 36].

Етнічні відмінності у поширеності ДН є суттєвими. Особи європеоїдного походження демонструють у декілька разів вищу частоту атипових невусів порівняно з азійськими та африканськими популяціями. До цього призводять генетично детерміновані варіації пігментації; відмінності у фоточутливості меланоцитів; різні патерни поведінки щодо сонячної інсоляції (професійної і рекреаційної); культурні особливості використання фотозахисних засобів. Ці дані органічно вписуються у сучасну модель меланогенезу, згідно з якою ризик меланоцитарних атипій формується внаслідок поєднання генетичної вразливості та кумулятивного UV-навантаження [20, 37].

Регіони з високою інсоляцією демонструють значно вищу поширеність ДН. Зокрема, популяційні дослідження Австралії, Нової Зеландії та Південно-

Східних штатів США вказують на майже подвоєну частоту диспластичних невусів у порівнянні з європейськими вибірками. Австралія, де фіксуються найвищі показники інтенсивності УФ-випромінювання у світі, є класичним прикладом популяції з надзвичайно високим рівнем усіх невусних фенотипів, включно з атиповими [38 – 40].

Наявність сімейної історії меланому є суттєвим детермінантом формування атипових невусів. За даними досліджень, частота ДН серед осіб із родичами першого ступеня, хворими на меланому, зростає у 3–5 разів. Особливий інтерес становить синдром FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma) – генетичний стан, який характеризується множинними диспластичними невусами та різко підвищеним ризиком меланому. У носіїв FAMMM ризик розвитку меланому перевищує загальнопопуляційний показник у 50–100 разів [41, 42].

Отже, поширеність диспластичних невусів визначається складною взаємодією генетичних чинників, віку, інсоляційних патернів, етнічних та географічних особливостей і кількості загальних невусів як маркера індивідуальної схильності, що дозволяє розглядати ДН не лише як окрему нозологію, а як комплексний фенотип, який відображає взаємодію середовища та спадковості та є важливим компонентом оцінки ризику меланому.

Етіологія диспластичних невусів залишається складною та багатофакторною, що, попри десятиліття досліджень, не дозволило сформувати єдину універсальну модель їх розвитку. На сьогодні загальновизнано, що формування ДН зумовлене комбінацією генетично-детермінованих механізмів, епігенетичної регуляції та впливу факторів довкілля [43 – 45]. Особливо важливо, що жоден з компонентів не є визначальним окремо, а їх сукупність формує індивідуальний фенотип ризику.

Найбільш значущим етіологічним фактором виступає ультрафіолетове випромінювання. Встановлено, що інсоляція посилює фенотипову експресію диспластичних невусів через низку механізмів:

- пряму мутагенну дію на ДНК меланоцитів з індукцією циклобутанпіримідинових (CPD) димерів і (6-4) піримідин-піримідонових (6-4 PP) фотопродуктів [46];

- оксидативний стрес, що спричиняє ушкодження клітинних структур та геному [47];

- дисрегуляцію меланоцитно-кератиноцитарних сигнальних шляхів, включно з порушенням РІЗК/АКТ та МАРК-каскадів [48];

- активацію маркерів проліферації (Ki-67 та Cyclin D1) [49];

- стимуляцію локального запалення та зміни профілю цитокінів [50].

Епідеміологічні дані підтверджують, що найбільший вплив має повторна інтенсивна інсоляція у дитячому та підлітковому віці, яка визначає базовий пул аквізованих і диспластичних невусів у дорослому житті [51 – 53].

Патофізіологічні аспекти невогенезу також залишаються недостатньо вивченими, проте численними спостереженнями родин, у яких ДН демонструють ймовірний аутосомно-домінантний тип успадкування, підтверджується генетичний компонент розвитку диспластичних невусів [54]. Однак слід зазначити, що дослідження сімей з високою частотою атипичних невусів не виявили мутацій у конкретному відповідальному гені [55, 56]. Це привело до гіпотези, що ДН та меланома можуть бути різними клінічними проявами плейотропного ефекту одного або декількох генів [57].

Так, ген CDKN2A, відомий як один із ключових генів схильності до меланоми, кодує білки p16INK4A та p14ARF – регулятори клітинного циклу. Його мутації широко поширені у пацієнтів із сімейними формами меланоми. Проте низка досліджень показала, що мутації CDKN2A не асоціюються з наявністю ДН, які можуть формуватися незалежно від CDKN2A-статусу [58].

Додаткові дослідження вивчали роль мутацій PTEN, BRAF та CDK4 у сім'ях із множинними диспластичними невусами або меланомою, проте успадкованих мутацій не було виявлено [59].

Отже, ДН не мають єдиного «ключового» спадкового онкогена, а їх генетична основа є поліфакторною та гетерогенною [60] (Рис. 1.1).

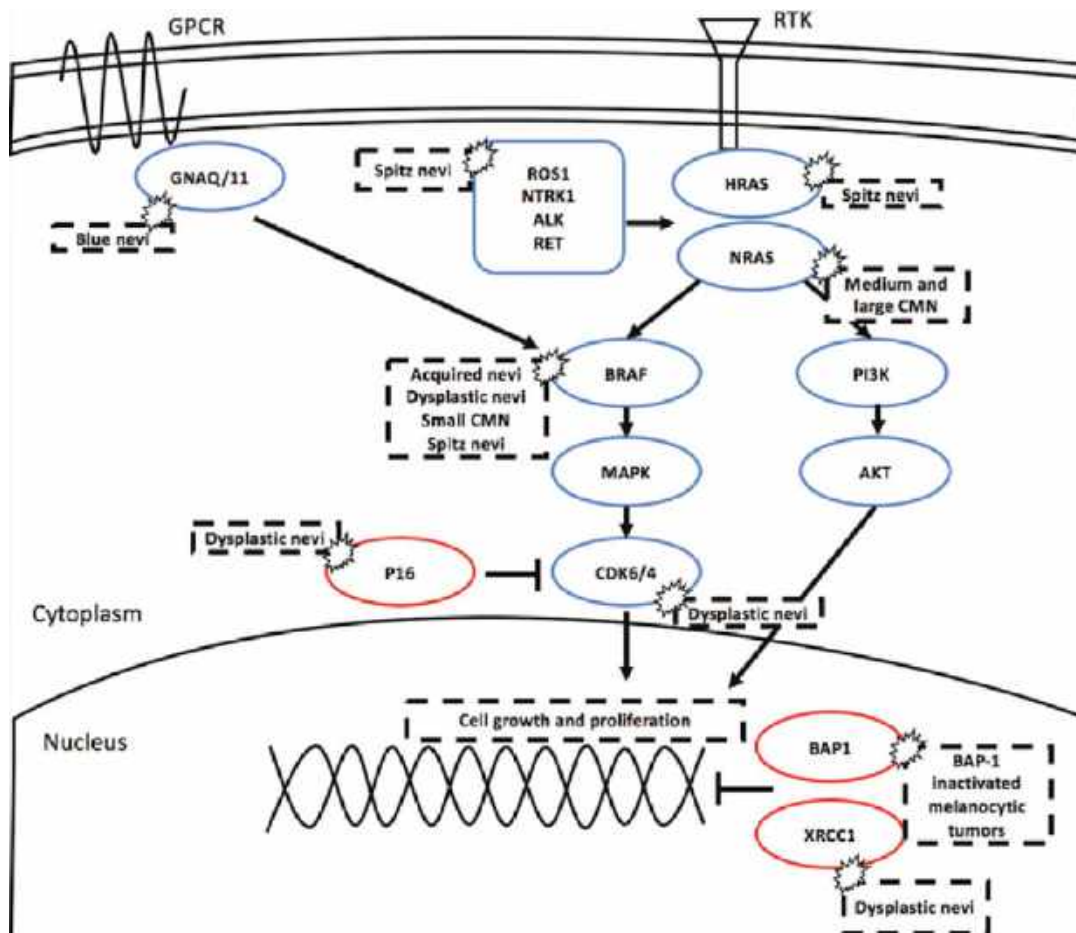


Рис. 1.1. Молекулярні шляхи та мутації, виявлені в різних підтипах меланоцитарних невусів (мутації, позначені синіми контурами, відповідають генам-супресорам пухлин, червоними контурами – онкогенам; модифіковано за T. Rogers та співавт., 2016 [60])

Значний інтерес викликали дослідження BRAF V600E та IGFBP7 у диспластичних невусах. К. Decarlo та співавт. [61] продемонстрували, що ці мутації не формують послідовної моделі переходу «невус → диспластичний невус → меланома», що поставило під сумнів класичну послідовну модель канцерогенезу W.H. Clark.

Надзвичайно важливо, що 75–80% меланом виникають *de novo*, на клінічно незмінній шкірі, а лише 20–25% розвиваються у існуючих невусах [45]. Це свідчить про те, що диспластичні невуси не є обов'язковими попередниками меланоми, а радше маркером фенотипу підвищеного ризику. У цьому контексті фенотип множинних ДН можна розглядати як індикатор загальної меланоцитарної нестабільності, а не прямої передракової трансформації.

Епігенетичні зміни розглядаються як важливий компонент патогенезу ДН. До них належать порушення метилування ДНК (особливо промоторів генів-супресорів), модифікації гістонів і зміни у miRNA-регуляції. Зазначені процеси впливають на проліферацію меланоцитів, міжклітинні сигнали зі сторони кератиноцитів та клітинну відповідь на УФ-стрес [62 – 64]. На відміну від класичних мутацій, епігенетичні зміни можуть бути оборотними й суттєво залежать від умов довкілля, що частково пояснює фенотипову пластичність ДН.

Як потенційний маркер атипових невусів, досліджувалась теломеразна активність, однак не було виявлено ні клініко-морфологічних кореляцій, ні різниці між звичайними та диспластичними невусами [65, 66]. Це вказує, що теломеразна активність не є діагностичним чи прогностичним маркером для ДН.

Отже, диспластичні невуси є наслідком складної взаємодії між генетичними особливостями індивіда, епігенетичними змінами та УФ-впливом. На сьогодні немає достатніх підстав вважати їх прямими попередниками меланоми, хоча вони є надійним фенотиповим маркером підвищеного ризику її розвитку. Сучасні молекулярні дослідження підкреслюють генетичну та біологічну гетерогенність ДН, що потребує подальшого уточнення їхнього клінічного значення.

1.2. Гістопатологія атипових невусів та морфологічні критерії оцінки рівня їх меланоцитарної дисплазії.

Гістологічна діагностика диспластичних невусів базується на ідентифікації низки специфічних цитологічних, архітектурних і стромальних ознак, що відрізняють ці утворення від звичайних набутих невусів та ранніх форм меланоми. Ще у 1984 році W.H. Clark запропонував п'ять ключових морфологічних критеріїв, які надалі були модифіковані та систематизовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я, з поділом на основні та другорядні ознаки (Табл. 1.1) [15, 67]. Незважаючи на багаторічну історію використання, система Кларка залишається важливим фундаментом морфологічної оцінки ДН, хоча нові дослідження активно вдосконалюють класифікаційні підходи.

Основні та другорядні морфологічні критерії диспластичних невисів

(адаптовано за D.R. Makhashev та співавт., 2025 [67])

Основні критерії	Базилярна проліферація меланоцитів за участю принаймні трьох епідермальних гребенів
	Ріст меланоцитів вздовж дермо-епідермального з'єднання за лентигінозним або епітеліоїдним типом
Другорядні критерії	Концентрична фіброплазія: гіалінізований колаген компактно локалізований вздовж гребенів Ламелярна фіброплазія: горизонтальний розподіл колагену, який прилягає до епідермальних гребенів
	Неоваскуляризація: виражена васкуляризація з ектазією (розширенням) просвітів судин
	Злиття епідермальних гребенів внаслідок лентигінозного профілювання меланоцитарних гнізд, що призводить до з'єднання основ епідермальних гребенів
	Лімфоцитарний інфільтрат з меланофагами: за наявності слабкого запального інфільтрату лімфоцити локалізовані поруч із периваскулярними просторами поверхневої частини дерми, тоді як щільний інфільтрат набуває смугоподібної конфігурації, заповнюючи папілярну частину дерми разом з меланофагами

Сучасні дані свідчать, що гістологічний фенотип ДН характеризується чотирма базовими компонентами – внутрішньоепідермальною лентигінозною меланоцитарною гіперплазією, цитологічною атипією, ламелярною/концентричною фіброплазією та архітектурною дезорганізацією [68]. Саме поєднання цих ознак формує морфологічний комплекс, який дозволяє відрізнити ДН як від звичайного меланоцитарного невису, так і від меланоми *in situ*.

Внутрішньоепідермальна лентигінозна меланоцитарна гіперплазія характеризується збільшенням кількості меланоцитів на дермо-епідермальному з'єднанні з формуванням горизонтально орієнтованих тек або окремих клітин, які нерідко створюють містки між сусідніми епідермальними гребенями [69–71]. Щільність меланоцитів перевищує щільність кератиноцитів у ділянці $>1 \text{ мм}^2$, що є характерною, хоча не повністю специфічною ознакою ДН.

Архітектурна атипія включає:

- латеральне розширення епідермального компонента за межі дермального («shoulder sign»);
- різноманіття розмірів і форм меланоцитарних гнізд;
- їх горизонтальну орієнтацію на дермо-епідермальному з'єднанні;
- формування слабкокогезивних внутрішньоепідермальних комплексів;
- поодинокі меланоцити у супрабазальних шарах епідермісу (зазвичай їхня кількість менша, ніж при меланомі) [72, 73].

Дермальний компонент, якщо присутній, зазвичай складається з дрібних мноморфних меланоцитів. Проте у частини випадків зустрічається поверхнева цитологічна атипія – збільшення та плеоморфізм ядер, гіперхромія та виразні ядерця, що може ускладнювати диференціальну діагностику з ранньою інвазивною меланою [15, 74].

Ламелярна та концентрична фіброплазія папілярної дерми, яка часто супроводжується слабким або помірним лімфоцитарним інфільтратом, є одним із найбільш характерних, хоча й не патогномонічних, компонентів гістологічної картини ДН (Рис. 1.2) [75, 76]. Сучасні дослідження демонструють, що ці стромальні зміни відображають реакцію мікрооточення на посилення меланоцитарної активності та можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком малігнізації [77].

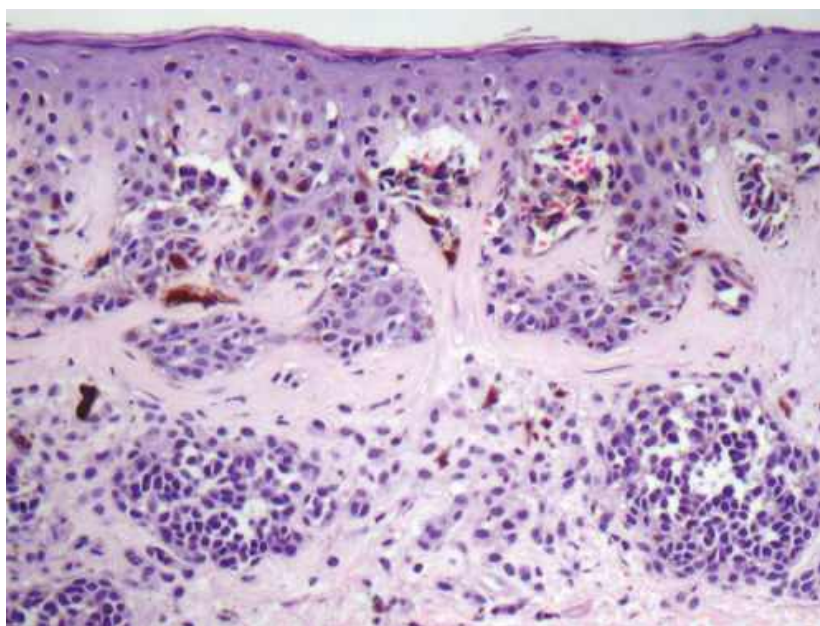


Рис. 1.2. Гістологічний препарат. Диспластичний невус: фокальна атипія меланоцитів, злиття епідермальних гребенів та концентрична ламелярна фіброплазія. Світлова мікроскопія (40×) (за J.H. Silva та співавт., 2011 [75])

Важливою віхою розвитку дерматопатологічної діагностики стало впровадження напівкількісної системи Дьюка, що пропонує детальний аналіз клітинної атипії, архітектурних порушень та змін строми [67]. Ця система підвищила стандартизацію оцінки, варіабельність якої, однак, залишається суттєвою проблемою. Так, дослідження показали:

- низьку узгодженість між патологами щодо ступенів легка/помірна/тяжка дисплазія;
- відсутність достовірної кореляції між ступенем цитологічної атипії та ризиком меланоми [78, 79];
- часту невідповідність між клінічними і гістологічними критеріями дисплазії [80], з урахуванням чого використання термінів «помірна» або «тяжка дисплазія» без комплексного клінічного контексту розглядається як методологічно вразливе.

Імуногістохімічні маркери (Ki-67, p16, HMB-45), а також генетичні профілі дозволяють уточнювати діагноз, але вони не замінюють стандартні морфологічні критерії. Водночас інтеграція морфологічних та молекулярних даних підвищує специфічність диференційної діагностики.

Проблеми узгодженості між клінічними та гістологічними критеріями стали підставою для тривалої дискусії щодо того, чи є диспластичний невус самостійною нозологічною одиницею. Оскільки на сьогодні жодне дослідження не підтвердило роль гістологічної дисплазії як незалежного фактора ризику меланоми, більшість експертів розглядає ДН як клінічний маркер ризику, а не обов'язковий предиктор злоякісної трансформації. На практиці саме клінічна наявність невусів із рисами DN/AMN (dysplastic nevus/atypical melanocytic nevus), незалежно від їхніх гістологічних особливостей, асоціюється з

підвищеним ризиком розвитку меланому, тоді як гістологічна дисплазія без клінічної кореляції значно менш інформативна [81, 82].

Отже, диспластичні невуси залишаються важливими клінічними маркерами підвищеного ризику меланому, однак їхня гістологічна інтерпретація має бути обережною та контекстуальною. Подальші дослідження у напрямку цифрової морфометрії, генетичного профілювання та штучного інтелекту можуть значно покращити відтворюваність діагностики та розуміння онкоморфологічної природи ДН.

1.3. Імуногістохімічні маркери в диференційній діагностиці меланоцитарних новоутворень шкіри.

Гістологічна діагностика новоутворень шкіри меланоцитарного генезу залишається одним з найбільш складних напрямів дерматопатології. Особливі труднощі виникають при оцінці атипичних або диспластичних уражень, морфологічні характеристики яких значною мірою перекриваються з ознаками ранньої меланому. У таких випадках рутинна гістологія не завжди дозволяє встановити остаточний діагноз, що зумовлює необхідність застосування допоміжних методів, зокрема, імуногістохімії [83].

Сучасний підхід передбачає використання розширеної панелі антитіл, яка включає маркери меланоцитарної диференціації, маркери проліферативної активності та білки, пов'язані з регуляцією клітинного циклу. Комплексна інтерпретація цих показників дозволяє підвищити діагностичну специфічність, хоча жоден із маркерів не є абсолютно точним або універсальним [84, 85].

Білок S-100 є одним із найчутливіших маркерів меланоцитарного походження. Його експресія характерна для клітин невральної лінії – меланоцитів, невомеланоцитів, шваннівських клітин [86, 87]. Попри високу чутливість, головним недоліком S-100 є низька специфічність: він рівномірно забарвлює як доброякісні, так і злоякісні меланоцити. Тому S-100 зазвичай використовується як маркер скринінгу, що підтверджує меланоцитарний генез новоутворення, але не дозволяє відрізнити невус від меланому.

Антиген HMB-45 асоційований з активованими меланоцитами та виявляється у більшості меланом, а також у деяких невусах. Він є одним із найбільш специфічних маркерів меланоцитарної трансформації, однак має низку суттєвих обмежень:

- реакція є непостійною, стратифікованою, залежить від стадії дозрівання меланоцитів;
- звичайні невуси здебільшого негативні, тоді як деякі диспластичні та глибокі дермальні невуси можуть давати слабку або фокальну позитивність;
- результати різняться між типами невусів, що знижує діагностичну універсальність [86 – 90].

Транскрипційний фактор SOX10 є одним із найбільш чутливих маркерів меланоцитарних пухлин, включно з веретеноклітинними та десмопластичними меланомами, де традиційні маркери часто є негативними. Усі первинні та метастатичні меланоми зазвичай демонструють сильне дифузне ядерне забарвлення, за винятком частини десмопластичних варіантів, у яких позитивними можуть бути лише 10–50% клітин [91, 92]. Додатково SOX10 допомагає розмежувати пігментований актиничний кератоз, меланоцитарну гіперплазію в сонячному лентіго і злоякісне лентіго/меланому *in situ* [93]. Недоліком цього фактору є обмежене вивчення експресії у доброякісних невусах, що ускладнює використання маркера для оцінки дисплазії.

Фактор транскрипції MITF експресується в ядрах меланоцитів і демонструє чутливість понад 80%, подібну до HMB-45. Однак специфічність MITF істотно нижча, оскільки позитивність спостерігається також у макрофагах, опасистих клітинах, фібробластах (1); забарвлюються деякі веретеноклітинні пухлини немеланоцитарного (лейоміосаркома, нейрофіброма тощо) походження (2); чутливість значно (<55%) знижується у десмопластичних меланомах (3) [93].

Попри це, MITF має важливу практичну перевагу – чітка візуалізація меланоцитів на фоні пігментованих кератиноцитів, що дає змогу надійно розмежувати пігментований актиничний кератоз і меланому *in situ* [86, 87, 94].

Дані щодо Ki-67 та pHH3 у меланоцитарних новоутвореннях є неоднорідними [86, 90, 95 – 97]. Відомо, що:

- у звичайних невусах супрабазальні меланоцити не експресують Ki-67;
- у більшості меланом (23/27) більш ніж 20% клітин Ki-67-позитивні [95];
- у лентигінозних пограничних невусах із помірною дисплазією індекс Ki-67 низький (<5%) [98, 99].

Фосфорильований гістон H3 (pHH3) є маркером мітозів і дозволяє високоточну оцінку мітотичної активності, що має значення для прогнозу та стратифікації ризику [100, 101].

Порушення клітинного циклу відіграє ключову роль у прогресуванні меланоми. Дослідження G. Kiszner та співавт. (2014) [102] продемонстрували різні профілі експресії цикліна D1, CDK2 та маркерів пост-G1 фази (цикліна A, гемініну, топоізомерази II α) у диспластичних невусах порівняно з ранніми та товстими меланомами:

- диспластичні невуси: підвищення цикліна D1 та CDK2, блокада клітинного циклу на фазі G1;
- тонкі меланоми: поява маркерів фаз S-G2-M;
- товсті та метастатичні меланоми: виражена експресія Ki-67 та маркерів пост-G1.

Поєднане забарвлення на цикліни A, MCM6 і Ki-67 дозволяє з чутливістю 89,5% та специфічністю 92,6% розмежовувати диспластичні невуси та тонкі меланоми.

Дослідження A. Alekseenko та співавт. (2010) [103] додатково показали, що експресія цикліна D3 істотно нижча у диспластичних невусах, ніж у меланомі, що може слугувати додатковим діагностичним критерієм.

Незважаючи на значний прогрес, жоден із наявних маркерів не дозволяє достовірно визначити біологічний потенціал меланоцитарного новоутворення без застосування широкої панелі антитіл. Основними проблемами сучасних підходів є:

- висока чутливість без достатньої специфічності (S-100, SOX10);

- специфічність при нестабільній експресії (HMB-45);
- хибно-позитивні реакції у немеланоцитарних клітинах (MITF);
- перекивання показників проліферації між диспластичними невусами та меланомами;
- недостатня кількість стандартизованих алгоритмів оцінки імуногістохімічного профілю [83, 86, 104, 105].

Пошук нових молекулярних маркерів і комбінованих діагностичних панелей, що включатимуть як гістоморфологічні, так і генетичні характеристики (BRAF, NRAS, TERT-promoter, CDKN2A), залишається одним із найперспективніших напрямів дерматопатології.

1.4. Роль дерматоскопії в динамічному спостереженні за атипovими меланоцитарними невусами.

Дерматоскопія є невід'ємним елементом сучасної онкодерматології, забезпечуючи візуалізацію морфологічних структур, недоступних при звичайному огляді. Вона відіграє ключову роль у ранньому виявленні меланоми, особливо у пацієнтів з множинними атипovими меланоцитарними невусами, для яких характерний підвищений ризик розвитку злоякісних пухлин шкіри [106]. На сьогодні сформувалися дві основні стратегії динамічного спостереження, що використовують можливості дерматоскопії: оцінка окремих клінічно атипovих утворень та повне картування шкіри («паспорт шкіри») з подальшим моніторингом змін пігментних утворень у цілому [107].

Однією з найскладніших задач є визначення, які саме утворення потребують регулярного контролю. Це зумовлено наявністю ранніх форм меланоми, що не демонструють класичних дерматоскопічних ознак злоякісного процесу. Зазвичай під динамічне спостереження беруть пласкі пігментні ураження без явних ознак меланоми [109, 110]. Основним критерієм відбору виступає клініко-дерматоскопічна атипія, що включає неправильну або асиметричну форму, нерівномірну пігментацію новоутворення та помірні структурні порушення, які не досягають рівня, характерного для меланоми.

Утворення, які за анамнестичними даними демонструють зміни, підлягають обов'язковому моніторингу, навіть при мінімальних проявах атипії. Важливим також є спостереження за невусами з ознаками периферичного росту, особливо у молодих пацієнтів, де такі зміни часто мають доброякісний характер, але інколи можуть відображати ранні фази меланомогенезу.

Зазвичай під контролем перебуває 10–20 пігментних утворень [107], хоча їх кількість може варіювати та у окремих випадках досягати сотні. Частина авторів вказує, що за відсутності будь-яких структурних змін протягом 2–3 років подальше спостереження може бути припинене [111], однак це питання залишається дискусійним.

Виділяють два основні режими повторної оцінки дерматоскопічної картини:

- короткострокове спостереження: через 3 місяці [109];
- довгострокове спостереження: через 6–12 місяців [110].

Згідно з рекомендаціями S.W. Menzies та співавт. [109], будь-які кольорові або структурні зміни протягом 3 місяців є підставою для хірургічного видалення утворення. Допустимими вважаються лише реактивні зміни, пов'язані з впливом УФ-випромінювання (рівномірне потемніння або посвітління утворення), а також зміна кількості міліум-подібних кіст. Специфічність такого підходу щодо раннього виявлення меланоми становить до 83%.

Довгострокове спостереження рекомендоване для утворень із помірною атипією або стабільним периферичним ростом. У цьому випадку картування шкіри, а не тільки дерматоскопія, є обов'язковим, оскільки оцінювати потрібно не лише динаміку окремих утворень, але й появу нових. Важливо, що більшість меланом виникають *de novo* [112], тому поява нового атипичного утворення є фактором високого ризику.

У дослідженні Н. Kittler та співавт. [110] показано, що протягом 6–12 місяців можливі два типи змін – допустимі та значущі. Допустимі зміни проявляються трансформацією інтенсивності пігментації, варіабельністю окремих структур без зміни форми чи моделі дерматоскопічної будови та

рівномірним збільшенням утворення без ознак агресивного росту. Значущі зміни (показання до видалення) включають асиметричне збільшення або зміну форми, появу нового кольору, осередкові зміни пігментації, регрес або зміну структури пігментної сітки, а також появу нових дерматоскопічних структур, характерних для меланоми [110, 113].

За останні два десятиліття накопичено значний досвід ведення пацієнтів із синдромом диспластичних невусів [109, 110, 114–118]. Дані літератури свідчать про: низьку частоту значущих змін, що дійсно потребують видалення (1); недостатню специфічність структурних змін, які можуть зустрічатися як у доброякісних невусах, так і в меланомах (2); складнощі дерматоскопічної диференціації навіть серед досвідчених клініцистів (3).

Потрібно відмітити, що остаточна оцінка природи змінюваного утворення можлива лише при гістологічному дослідженні, але низька відтворюваність морфологічних діагнозів [119] та складність діагностики ранніх меланом [120] залишають проблему відкритою.

У цьому контексті перспективним є використання комп'ютерного аналізу дерматоскопічних і гістологічних зображень, включно з алгоритмами машинного навчання та глибокого розпізнавання образів.

Так у дослідженнях з тривалим періодом спостереження частота виявлення меланоми становила 9,7–11,1% [116, 121], що підтверджує доцільність виділення таких пацієнтів в окрему групу високого ризику. Частка меланом серед усіх спостережуваних утворень не перевищувала 2,2%, що підкреслює складність відбору дійсно небезпечних утворень у пацієнтів з множинними атиповими невусами [122].

Більшість меланом, виявлених у таких пацієнтів, мали мінімальну товщину ($\leq 0,8$ мм за Бреслоу) та не потребували ані біопсії сторожового лімфовузла, ані системної терапії, що свідчить про ефективність програм регулярного дерматоскопічного спостереження.

Клінічний успіх динамічного моніторингу значною мірою залежить від прихильності пацієнта. Частота явки на контрольні огляди знижується зі

збільшенням інтервалів: через 3 місяці – 84-88% [109, 123]; через 6 місяців – 46-63% [123, 124]; через 12 місяців – 30-53% [125, 126].

У приватній практиці цей показник є ще нижчим – не більше третини пацієнтів [127].

Через ризик пропуску візиту деякі клініцисти віддають перевагу превентивному видаленню атипівих утворень, хоча це часто призводить до утворення косметичних дефектів і не завжди підвищує ефективність ранньої діагностики меланоми.

1.5. Проблеми діагностики диспластичних невусів та профілактика ризику їх прогресування.

1.5.1. Проблемні аспекти клінічного та гістологічного методів діагностики диспластичних невусів

Диспластичні невуси становлять одну з найскладніших діагностичних категорій у сучасній дерматопатології. Незважаючи на загальноприйнятту думку про їх проміжне положення між звичайними меланоцитарними невусами та меланою, межі цієї групи залишаються розмитими, а діагностичні підходи – неоднорідними. Гістологічне дослідження традиційно вважається «золотим стандартом» для ідентифікації й класифікації меланоцитарних утворень, зокрема диспластичних, проте на практиці ця «золота стандартизованість» стикається з низкою фундаментальних проблем, які обмежують як відтворюваність діагнозу, так і його прогностичну цінність [128].

Однією з ключових біологічних особливостей диспластичних меланоцитарних невусів є збереження проліферативного потенціалу протягом тривалого часу, що теоретично відкриває шлях до пухлинної прогресії. Саме ця властивість лежить в основі уявлення про ДН з тяжкою дисплазією як потенційних передракових утворень або попередників меланоми. Водночас клінічний досвід демонструє протилежну тенденцію: такі невуси частіше імітують меланому, ніж трансформуються в неї [12, 129, 130], тобто

диспластичність за своєю сутністю не є синонімом неминучої злоякісної еволюції.

Першою й найбільш суттєвою нозологічною проблемою є слабка кореляція між клінічною картиною та гістологічними особливостями ДН. Клінічно атипичний невус часто може демонструвати абсолютно звичайні гістологічні характеристики, тоді як морфологічно виражена дисплазія може зустрічатися у клінічно непомітних або «звичайних» утвореннях [80, 81, 131]. Така невідповідність обмежує можливість прогнозування ступеня дисплазії за зовнішніми ознаками, що, у свою чергу, знижує точність клінічного відбору утворень для біопсії та ускладнює реалізацію раціональної стратегії спостереження.

Ще однією значущою проблемою є відсутність чітко стандартизованих гістологічних критеріїв дисплазії. Незважаючи на наявність численних рекомендацій [2, 16, 132, 133], жоден із запропонованих підходів не отримав одностайної підтримки серед експертів. Суттєвим залишається й фактор оціночної варіабельності: різні патологи можуть трактувати одні й ті самі ознаки дисплазії неоднаково, що підтверджують численні дослідження з низьким рівнем відтворюваності діагнозу [78, 81, 82, 134].

З цитоморфологічної точки зору диспластичні невуси також демонструють значну неоднорідність. У межах одного утворення атипичні невомеланоцити розподілені нерівномірно й можуть чергуватися зі звичайними клітинами, що ускладнює інтерпретацію зрізів і підвищує ризик хибних висновків. Дискусія щодо критеріїв визначення ступеня дисплазії триває вже багато років [29, 82, 135, 136], і поки що вона так і не призвела до створення універсальної, стандартизованої шкали.

Концептуально диспластичні невуси лежать у межах континууму між доброякісними меланоцитарними невусами та ранньою меланою. Проте чіткі діагностичні межі між цими категоріями наразі не існують. У частині випадків морфологічно відрізнити диспластичний невус від ранньої меланоми не вдається навіть досвідченим дерматопатологам, що призводить до діагнозів «невус із

тяжкою дисплазією / не виключена меланома» та інших напівінтерпретаційних формулювань [12, 137].

Додатковою складністю є те, що диспластичні невуси представлені щонайменше шістьма гістологічними варіантами: класичний; із ознаками вродженого; типу Шпіца; комбінований із голубим невусом; гало-варіант; нейротизований (нейронеvus). Ця структурна різноманітність не лише ускладнює морфологічну інтерпретацію, але й може імітувати інші нозології, включно з меланоною, що потребує досвіду та підвищеної обережності [6, 20, 60, 138].

Епідеміологічні й порівняльні дослідження підтверджують низьку частоту клініко-гістологічної відповідності. Так, G. Noto повідомляє, що диспластичні невуси становлять лише близько 5% від усіх гістологічно верифікованих меланоцитарних новоутворень [139]. У класичному дослідженні R.L. Barnhill та G.C. Roush [140] лише 17% клінічно підозрілих невусів відповідали критеріям диспластичних при гістологічній оцінці. Водночас для клінічних ознак, що корелювали з дисплазією (великі розміри, нечіткі межі, неправильна форма, макулярний компонент, рожевуватий фон), специфічність залишалася обмеженою. У роботі W.C. Black і W.C. Hunt [141] гістологічне підтвердження диспластичного невуса було отримане лише у 54,7% випадків клінічної діагностики, а у 24,9% виявлялися інші типи невусів. Такі дані свідчать про системну проблему недостатньої кореляції між клінічною та морфологічною оцінкою.

Недосконалість обох головних діагностичних рівнів – клінічного та гістологічного – зумовлює інтенсивний пошук додаткових методів стратифікації ризику. Особливо актуальним є розвиток молекулярних маркерів, здатних відображати реальний неопластичний потенціал меланоцитів та диференціювати стабільні диспластичні невуси від утворень, схильних до прогресування. Очікується, що поєднання традиційної морфології з молекулярно-генетичними методами та цифровими інструментами (включно з аналізом гістологічних

зображень за участю штучного інтелекту) стане ключем до покращення точності діагностики.

1.5.2. Профілактика ризику прогресування атипичних меланоцитарних невусів: сучасні підходи та перспективи

Профілактика ризику прогресування диспластичних невусів як фенотипічних маркерів підвищеної схильності до меланоми є багаторівневою та включає заходи первинної, вторинної й третинної профілактики (рис. 1.3). У центрі уваги перебувають два ключові завдання: запобігання генетичним змінам та впливам довкілля, що запускають мутагенез у меланоцитах (1); раннє виявлення змін, які можуть сигналізувати про малігнізацію (2) [1, 2, 16, 132].

Сучасні моделі меланомогенезу свідчать, що диспластичні невуси можуть демонструвати підвищену генетичну нестабільність та знижену контрольованість крос-току між кератиноцитами та меланоцитами – механізму, який у нормі стримує проліферацію меланоцитарних клітин [43, 61]. До ключових факторів прогресування належать:

- прямі мутації ДНК меланоцитів, індуковані UVB/UVA-опроміненням [46];
- порушення мікрооточення епідермісу: дисфункція регуляторного впливу кератиноцитів, зміна цитокінових сигналів [48];
- посилення проліферативної активності (підвищена експресія Ki-67, циклінів), що може свідчити про нестійкість клітинного циклу [43, 49];
- генетична схильність: наявність численних невусів, синдром FAMMM, а також рідкісні мутації CDKN2A, CDK4, BRAF, NRAS [13, 41, 42, 58 – 60].

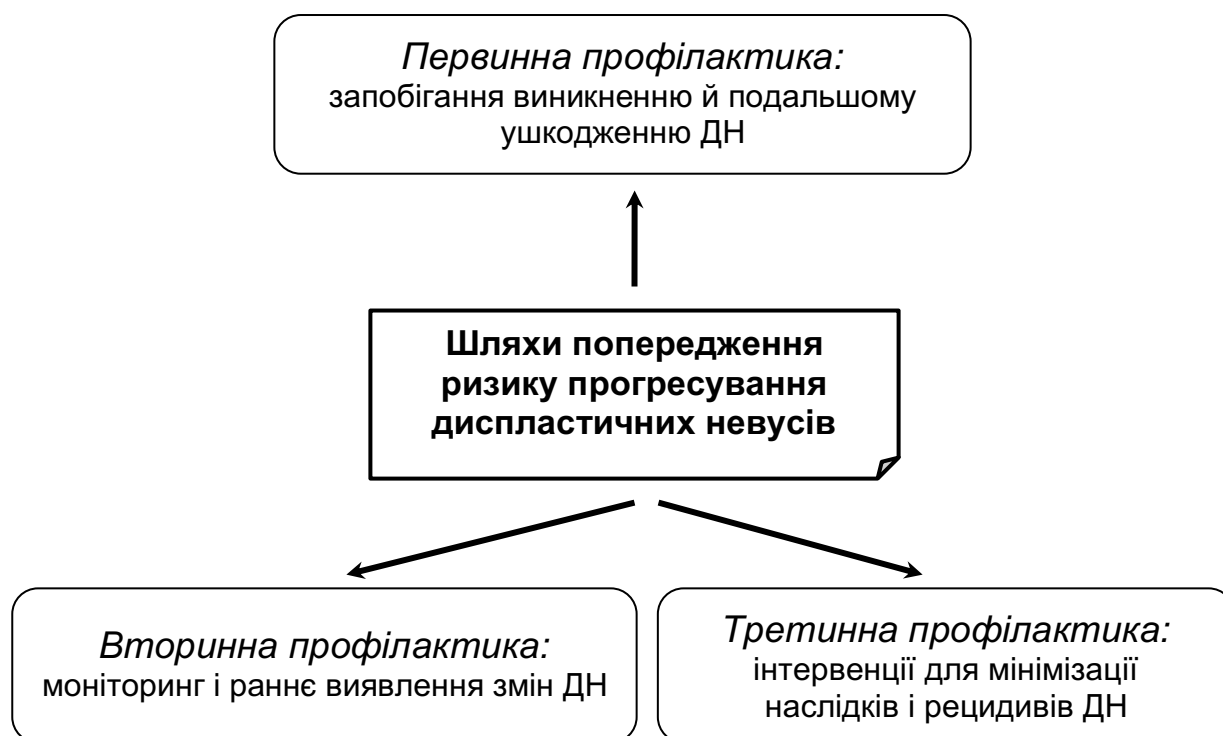


Рис. 1.3. Сучасні підходи до профілактики ризику прогресування атипичних меланоцитарних невусів (детальна характеристика наведена в тексті)

Важливо, що більшість ДН мають соматичні, а не гермінативні мутації, і лише частина з них демонструє потенціал до малігнізації. Це є причиною значної біологічної гетерогенності диспластичних невусів та складності прогнозування їхнього розвитку.

Первинна профілактика ризику прогресування ДН спрямована насамперед на мінімізацію дії факторів, які можуть ініціювати мутагенез у меланоцитах або стимулювати розвиток нестійких невусів.

Центральним компонентом первинної профілактики є суворе обмеження UV-впливу: уникнення інтенсивної та інтермітуючої інсоляції, особливо в дитячому віці; використання сонцезахисних кремів широкого спектра (SPF \geq 30) з регулярним оновленням; носіння захисного одягу, капелюхів, окулярів; повна відмова від соляріїв [4, 5, 142, 143]. Доведено, що суворий фотопротекційний режим особливо ефективний у пацієнтів із численними клінічно атипичними невусами та у сім'ях із FAMMM [144 – 146].

Одним із найефективніших інструментів довгострокової профілактики є просвітницькі програми – навчання ABCDE-критеріям оцінки невусів, інформування про ризики UV-впливу, а також навчання самообстеженню шкіри [147, 148]. У країнах із розвиненими державними освітніми програмами (Австралія, Нова Зеландія) показано зниження частоти агресивних форм меланоми серед молоді [149, 150].

Вторинна профілактика спрямована на ефективне виявлення ранніх ознак трансформації, насамперед – шляхом регулярних клінічних оглядів. Так, пацієнтам з поодинокими ДН такий огляд рекомендований 1 раз/рік + самообстеження [110, 151 – 153], а особам груп високого ризику (FAMMM, численні ДН, попередня меланома) – кожні 3-6 місяців [107, 116, 125, 152, 154, 155].

Дерматоскопія є ключовим інструментом, що дає змогу ідентифікувати мінімальні морфологічні зміни, невидимі неозброєним оком [156 – 158], та передбачає два основні підходи:

- короткостроковий контроль (3 місяці) при підозрі на ранні зміни. Будь-яке структурне або кольорове відхилення вважається показанням до видалення;
- довгостроковий контроль (6–12 місяців) для стабільних невусів із низьким ризиком [109, 110, 159].

При множинних невусах особливо корисні тотальне картування тіла та цифрова дерматоскопія, які дозволяють знизити кількість непотрібних ексцизій; підвищити чутливість для виявлення мінімальних змін; зберігати точну фотодокументацію для порівняння [160, 161].

У великомасштабних програмах моніторингу перспективність демонструють автоматичні алгоритми порівняння зображень, які, однак, ще потребують клінічної валідації [162].

Третинна профілактика застосовується в разі наявності прогресивних змін або високого ризику і включає інтервенції для мінімізації прогресування/наслідків, в т.ч.:

– хірургічне видалення (передбачає повну ексцизію утворень з вираженими/прогресивними ознаками). Рекомендоване при появі нових структурних або кольорових змін, прогресивній асиметрії, змінах при 3-місячному дерматоскопічному контролі або ж підозрі на меланому [163];

– генетичне консультування і тестування. Показане у випадках підозри на FAMMM та множинних випадках меланоми у родині. Тестування CDKN2A/CDK4 не використовують для рутинної оцінки спорадичних диспластичних невусів [164, 165];

– фармакологічні та нутрицевтичні підходи. На сьогодні немає доказових медикаментозних методів профілактики прогресування ДН. Дослідження антиоксидантів, ретиноїдів та інших нутрицевтиків не дали переконливих результатів [166 – 168].

На основі сучасних даних найбільш перспективними виглядають:

1. Великі проспективні когортні дослідження з регулярною цифровою дерматоскопією для визначення реального ризику трансформації.

2. Стандартизація гістологічних критеріїв (MPATH-Dx, Duke criteria) та зменшення міжлабораторної варіабельності.

3. Молекулярна стратифікація ризику – вивчення соматичних мутацій, біомаркерів проліферації, сигнальних шляхів для виділення групи невусів високого ризику.

4. Інструментальні рішення (штучний інтелект, автоматизовані системи порівняння) у довготривалих проспективних програмах моніторингу.

5. Рандомізовані дослідження фотопротекційних та поведінкових інтервенцій з оцінкою кінцевих клінічних результатів.

Отже, профілактика ризику прогресування диспластичних невусів – це поєднання загальноприйнятих заходів (захист від UV), цілеспрямованого скринінгу груп високого ризику, широкого застосування дерматоскопії і фотодокументації, а також індивідуалізованого підходу до рішення про ексцизію. Поточні докази підкреслюють, що масова хірургічна резекція диспластичних невусів не виправдана; натомість пріоритетні напрями – рання

діагностика, освітні програми, розвиток штучного інтелекту та молекулярних і цифрових інструментів, які допоможуть відокремити невуси з реальним високим ризиком прогресування від тих, що є маркерами загальної підвищеної невогенності [144, 147, 148, 160 – 162, 165, 169, 170].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження.

Дисертаційне дослідження виконано на базі кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) та Приватного підприємства медичного центру «Дзеркало» (Медичний центр проф. Святенко – Дніпро, Україна). Обстеження пацієнтів проводилось в період з жовтня 2022 року по лютий 2024 року на базі Приватного підприємства медичного центру «Дзеркало», місто Дніпро, Україна. Дослідження проводилося у рамках науково-дослідної роботи кафедри шкірних та венеричних хвороб ДДМУ «Діагностика та персоналізована терапія хворих на хронічні дерматози різного генезу, та інфекцій, що передаються статевим шляхом, з урахуванням коморбідних станів» (державний реєстраційний номер 0122U000725), термін виконання 01.2022-01.2026 рр.

Дослідження проводили з дотриманням основних принципів біоетики та «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.). Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 3 від 16 листопада 2022 року). Усі повнолітні пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та обробку персональних даних. Для 5-ти педіатричних випадків інформовану згоду було отримано від батьків. Під час включення неповнолітніх пацієнтів було враховано підвищені етичні вимоги до досліджень за участю дітей як вразливої групи. Персональні дані всіх учасників обробляли із застосуванням процедур псевдоанонімізації, що унеможлилювали ідентифікацію конкретних учасників дослідження.

Робота побудована як відкрите, когортне, проспективне, порівняльне клініко-лабораторне дослідження. Дизайн дослідження передбачав чотири послідовні етапи:

1. Скринінговий етап: відбір пацієнтів із пігментними новоутвореннями шкіри, що мали клінічні ознаки атипії, збір анамнезу та дерматоскопічна оцінка.
2. Діагностично-лікувальний етап: проведення ексцизійної біопсії новоутворень із дотриманням правил аластики.
3. Лабораторно-аналітичний етап: патогістологічна верифікація діагнозу, проведення імуногістохімічного (ІГХ) дослідження.
4. Статистичний аналіз отриманих результатів.

2.2. Загальна характеристика пацієнтів та груп досліджень.

У дослідження було включено 95 пацієнтів (27 чоловіків та 68 жінок), з них 5 осіб віком до 18 років та 90 дорослих пацієнтів віком до 75 років, які звернулися за медичною допомогою щодо пігментних новоутворень шкіри.

Критерії включення у дослідження:

- Наявність клінічно атипичних меланоцитарних новоутворень шкіри, що потребують гістологічної верифікації.
- Підписана інформована згода пацієнта.

Критерії виключення із дослідження:

- Наявність метастатичної меланоми або очевидних клінічних ознак запущеного пухлинного процесу (виразкування, сателіти).
- Локалізація новоутворень на слизових оболонках або піднігтьовому ложі (через специфіку дерматоскопічної картини).
- Відмова пацієнта від проведення біопсії.

На етапі огляду проводилася дерматоскопічна оцінка пігментного новоутворення із подальшою ексцизійною біопсією, що слугувала основною лікувально-діагностичною процедурою. За результатами патогістологічного дослідження, яке слугувало «золотим стандартом» діагностики, у випадку встановлення дисплазії, визначався її ступінь та у подальшому матеріал піддався ІГХ-дослідженню, за результатами якого, усі пацієнти були розподілені на три клінічні групи:

1. **Група 1, доброякісні невуси (n=22):** Пацієнти з доброякісними невусами (Benign nevi), різних нозологічних одиниць, що не є диспластичними невусами (Шпіц-невуси, атипові щіпоїдні пухлини, невуси Ріда, меланоцитоми, граничні та складні меланоцитарні невуси)
2. **Група 2, диспластичні невуси (n=54):** Пацієнти з диспластичними невусами (Dysplastic nevi), що характеризувалися наявністю архітектурних та цитологічних ознак атипії (середнього або тяжкого ступеня).
3. **Група 3, злоякісні новоутворення (n=19):** Пацієнти з ранніми формами меланоми шкіри (Malignant tumours / Melanoma in situ та тонкі меланоми (SAMPUS, MELTUMP, STUMP).

Групи були статистично порівнянними за статтю пацієнтів ($p > 0,05$). Водночас, при співставленні досліджуваних груп за віковим розподілом відзначена тенденція до збільшення осіб старше 45 років в групах з диспластичними невусами і злоякісними новоутвореннями ($p = 0,090$) (табл. 2.1). Наймолодшою була група пацієнтів з доброякісними невусами (медіанний вік – 35,5 (27,0; 42,0) років), найстаршою – група зі злоякісними меланоцитарними утвореннями шкіри (медіана віку – 46,0 (31,0; 50,0) років) ($p < 0,05$ між групами).

Таблиця 2.1

Загальна характеристика вибірки пацієнтів, обстежених з приводу клінічно атипових меланоцитарних пухлин

Показник	Всі пацієнти (n=95)	Група 1 – Доброякісні невуси (n=22)	Група 2 – Диспластичні невуси (n=54)	Група 3 – Злоякісні новоутворення (n=19)	<i>p</i>
Вік, роки, n (%)					
≤18	5 (5,3%)	3 (13,6%)	2 (3,7%)	0 (0,0%)	<i>0,090</i>
19-44	54 (56,8%)	14 (63,7%)	32 (59,3%)	8 (42,1%)	
45-59	27 (28,4%)	5 (22,7%)	13 (24,0%)	9 (47,4%)	
60-74	9 (9,5%)	0 (0,0%)	7 (13,0%)	2 (10,5%)	
Середній вік, Ме (Q1; Q3)	41,0 (32,0; 49,0)	35,5 (27,0; 42,0) <i>p₃</i>	41,0 (36,0; 49,0)	46,0 (31,0; 50,0) <i>p₁</i>	<i>0,050*</i>

Стать, n (%)					
Чоловіча	27 (28,4%)	3 (13,6%)	17 (31,5%)	7 (36,8%)	0,195
Жіноча	68 (71,6%)	19 (86,4%)	37 (68,5%)	12 (63,8%)	

Примітки: p – розбіжності між 3-ма групами дослідження загалом оцінено за критерієм χ^2 Пірсона та Краскела-Уолліса (*); $p_{1,2,3}$ – достовірні ($p < 0,05$) розбіжності з відповідною групою за критерієм Данна.

2.3. Методи досліджень.

Для реалізації мети дослідження застосовано комплексний підхід, що включав клініко-анамнестичні, інструментальні (дерматоскопія) та лабораторні (патоморфологія, імуногістохімія) методи.

2.3.1. Клініко-анамнестичні методи дослідження

Збір анамнезу передбачав уточнення тривалості існування новоутворення, динаміки змін його розміру, кольору та форми, наявності суб'єктивних відчуттів (свербіж, біль), а також виявлення факторів ризику (сонячні опіки в анамнезі, сімейний анамнез меланоми).

Всі досліджені ураження шкіри належали до набутих пігментних утворень, мали характерну картину, відмінну від існуючих уражень на шкірі пацієнтів, виявляючи **клінічну атипію**. У 1990 році Міжнародне агентство з дослідження раку (The International Agency for Research on Cancer, IARC) запропонувало детальний протокол для клінічної ідентифікації та реєстрації диспластичних невусів для епідеміологічних досліджень [171]. Протокол передбачав такі вимоги: наявність макулярного компонента ураження принаймні в одній ділянці та наявність принаймні трьох із таких ознак: 1) нечіткі межі, 2) розмір ≥ 5 мм, 3) строкатість забарвлення, 4) нерівний периферичний контур та 5) наявність еритеми (або оцінка новоутворень за правилом ABCDE). Макулярний компонент часто мав підняту частину в центрі, що нагадував смажене яйце або мішень. Ці критерії частково збігаються з критеріями меланоми.

Клінічний огляд передбачав стандартизовану картографію уражень з фіксацією локалізації, розміру (мм, виміряне штангенциркулем або лінійкою), форми, меж (чіткі/нечіткі), симетрії (симетрія за вісями x та y), висоти (плоске/макулярне vs папульозне/підняте), наявності макулярного компонента та відношення до сусідньої шкіри (відмінність у кольорі/структурі). Кожне ураження фотографували у стандартних проекціях (макро- та дерматоскопічні знімки) із зазначенням масштабу (розмір у мм).

Критерії клінічної атипії при відборі базувалися на рекомендаціях IARC (1990) та адаптованій для клінічної практики схемі ABCDE. Для включення в дослідження ураження повинно було мати макулярний компонент у принаймні одній ділянці та принаймні три з наступних ознак: нечіткі межі, розмір ≥ 5 мм, строкатість забарвлення, нерівний периферичний контур, еритема. Оцінка за правилом ABCD(E) враховувала: асиметрію, край, колір, діаметр, еволюцію (evolution). Зафіксовано також варіанти клінічної будови — «мішень/яйце» (макулярний фон із центральним підняттям) та інші патерни, що частіше корелюють із дисплазією.

У випадках множинних уражень проводили порівняльний аналіз кожного ураження стосовно «контрольно-нормального» невуса пацієнта (different from the rest) — враховувалися відмінності у кольорі, розмірі, структурі та клінічній поведінці. Це дозволяло виділяти індексні ураження для подальшої дерматоскопічної фіксації та біопсії.

Особлива увага приділялася верифікації анамнезу у педіатричній підгрупі: для неповнолітніх документували період зростання та зміни у періоди статевого дозрівання, отримували інформовану згоду/асент від батьків та пояснювали методи спостереження.

Відомості анамнезу та клінічного огляду реєструвалися електронно в єдиній базі даних разом з дерматоскопічними зображеннями. Така інтеграція дозволяла здійснювати якісний подвійний контроль даних та виконувати кореляційні аналізи між дерматоскопічними показниками та гістологічними/ІГХ-результатами.

Таким чином, ретельний анамнез і стандартизований клінічний огляд забезпечили однорідний відбір пацієнтів за критеріями клінічної атипії, сприяли коректному картуванню індексних уражень для дерматоскопічного та гістологічного порівняння й заклали підґрунтя для подальшої статистичної кореляції між клінічними факторами ризику і морфологічними ознаками диспластичних невусів.

2.3.2. Дерматоскопія

Відомо, що дерматоскопія з подальшою фотографічною фіксацією та аналізом отриманих зображень підвищують точність клінічного діагнозу [172]. У нашій роботі дерматоскопічне дослідження проводилося всім пацієнтам перед виконанням ексцизійної біопсії. Дерматоскопію з фотозйомкою проводили за допомогою пристроїв: Heine delta 20 plus, Handyscope Dermlite FotoFinder, Illuco IDS 1100, Xiaomi M2003J6B2G, Canon EOS 1100D, FotoFinder ATBM, Medicam 1000s із використанням поляризованого та неполяризованого режимів. Для забезпечення відтворюваності застосовано бінарну реєстрацію ознак (присутня/відсутня), електронну архівацію зображень і подвійне незалежне читання.

Параметрами відбору досліджуваної вибірки були дерматоскопічні критерії «атипових невусів», описані в літературі [21]. Аналіз дерматоскопічної картини базувався на виявленні 13 ключових критеріїв, характерних для атипових меланоцитарних уражень: безструктурні ділянки, атипові глобули, атипова пігментна сітка, сірі точки, плями гіперпігментації, блакитно-біла вуаль, негативна пігментна сітка, поліморфні судини, паттерн «зоряного спалаху», кутові лінії, багатоколірність, регресивні структури, псевдоподії [173]. Всі ці дерматоскопічні ознаки вказували на клінічну атипію, але, як відомо, можуть спостерігатися при шпідодних пухлинах, типових набутих невусах, меланомах. Усі досліджені нами клінічні випадки мали комбінацію зазначених дерматоскопічних ознак (рис. 2.1).

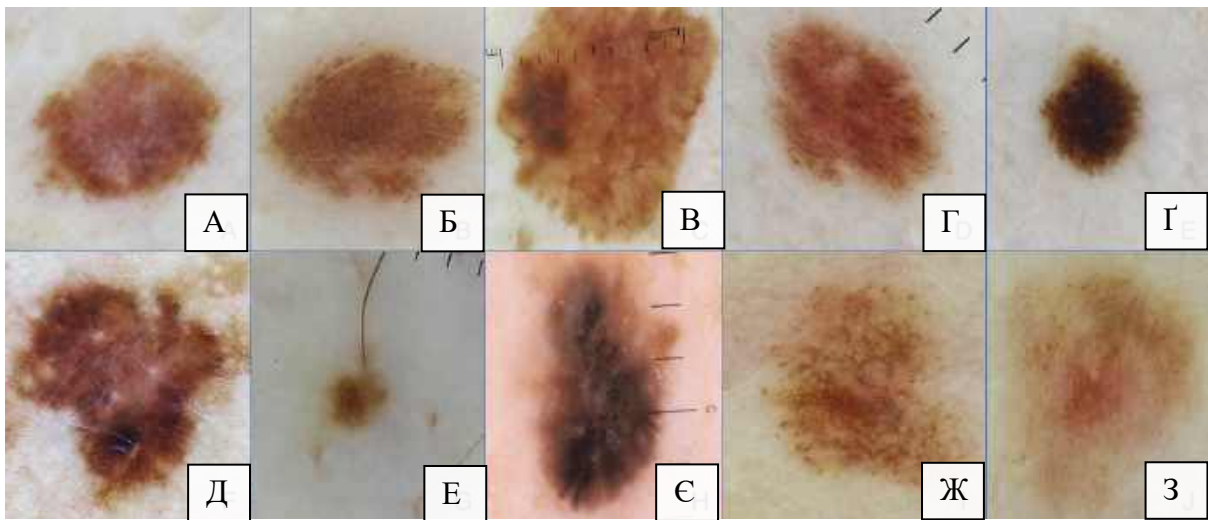


Рис. 2.1. Полікомбінований характер дерматоскопічної картини досліджуваних випадків: А – безструктурні ділянки, атипові глобули, кутові лінії, структури регресу, біло-голуба вуаль Б – безструктурні ділянки, атипові глобули; В – безструктурні ділянки, атипові глобули, плями гіперпігментації, негативна пігментна сітка; Г – безструктурні ділянки, атипові глобули, атипова пігментна сітка; Г – плями гіперпігментації, безструктурні ділянки, атипові глобули, псевдоподії; Д – атипова пігментна сітка, багатоколірність, плями гіперпігментації, структури регресу; Е – атипова пігментна сітка, атипові глобули; Є – візерунок «спалах зірки», сірі точки, плями гіперпігментації; Ж – атипова пігмента сітка, безструктурні ділянки, атипові глобули; З – поліморфні судини, плями гіперпігментації, безструктурні ділянки.

Нижче наведено детальну характеристику оцінюваних дерматоскопічних ознак:

1. Безструктурні ділянки (Structureless areas): ділянки в межах новоутворення, позбавлені будь-яких чітких дерматоскопічних структур (сітки, глобул тощо). Для врахування критерію розмір такої ділянки мав становити щонайменше 10% від загальної площі ураження.

2. Атипові глобули (Atypical globules): глобули, що варіюють за розміром, формою та кольором. Характеризуються асиметричним розподілом, часто розташовуються фокально або нерегулярно по периферії новоутворення.

3. Атипова пігментна сітка (Atypical pigment network): пігментна сітка з нерівномірним розподілом, що складається з потовщених темних ліній та «отворів» різного розміру і форми. Характерною ознакою є різкий обрив сітки на периферії новоутворення, а також наявність розірваних перемичок («branched streaks»).

4. Сірі точки (Gray dots): дрібні крапкові структури сірого кольору (також відомі як гранули або «peppering»), що виникають внаслідок накопичення меланіну в меланофагах або позаклітинно у сосочковому шарі дерми. Ця ознака асоціюється з процесами регресу.

5. Плями гіперпігментації (Blotches): ділянки вираженої гіперпігментації (чорного, темно-коричневого кольору), що займають не менше 10% площі новоутворення. Пігмент у цих зонах настільки інтенсивний, що перекриває підлеглі структури, унеможливаючи їх візуалізацію.

6. Біло-голуба вуаль (Blue-white veil): безструктурна ділянка синюватого кольору, вкрита зверху білястим «матовим» нальотом (ефект матового скла). Гістологічно відповідає скупченню пігменту в глибоких шарах дерми у поєднанні з гіперкератозом/акантозом епідермісу.

7. Негативна пігментна сітка (Negative pigment network): інвертована картина сітки, що складається з відносно світлих ліній (перемичок), які оточують темніші глобулярні або витягнуті структури.

8. Поліморфні судини (Polymorphous vessels): наявність у межах одного новоутворення двох або більше морфологічних типів судин (наприклад, точкових та лінійних звивистих), що не є типовою комбінацією.

9. Візерунок «спалах зірки» (Starburst pattern): наявність радіальних ліній (смуг) або псевдоподій, розташованих симетрично по всьому периметру новоутворення, що нагадує промені зірки.

10. Кутові лінії (Angulated lines): прямі лінії, що з'єднуються під кутом понад 90 градусів, але не перетинаються, формуючи полігональні структури (зигзаги, ромби). Вважається, що вони відповідають злиттю епітеліальних гребенів (rete ridges) [173].

11. Багатоколірність (Multiple colors): наявність у новоутворенні п'яти або шести різних кольорів (світло-коричневий, темно-коричневий, чорний, білий, червоний, синій/сірий), що свідчить про розташування пігменту на різних рівнях шкіри та наявність васкуляризації.

12. Структури регресу (Regression structures): дерматоскопічно проявляються як ділянки білої рубцеподібної депігментації та/або скупчення множинних сіро-блакитних точок.

13. Псевдоподії (Pseudopods): пальцеподібні вирости з булавоподібним розширенням на кінці, розташовані по периферії новоутворення та безпосередньо з'єднані з його центральною частиною або пігментною сіткою. [173].

Оцінка проводилася на основі присутності або відсутності кожної ознаки у досліджуваному новоутворенні.

2.3.3. Правила відбору та класифікації

Пацієнт включався до когорти, якщо ураження відповідало клінічно-дерматоскопічним критеріям атипії за наявності однієї або кількох наведених ознак; більшість випадків мали полікомбінований патерн.

Кожна ознака документувалася бінарно; додатково фіксували частотність/інтенсивність (наприклад, відсоток площі ураження для безструктурних ділянок і плям, відсоток позитивних «гарячих зон» для регресу).

Після фотофіксації та первинного дерматоскопічного оцінювання всі випадки направлялися на ексцизійну біопсію; остаточна належність до груп (доброякісні, диспластичні, ранні злоякісні) встановлювалася тільки після патоморфологічної та ІГХ-верифікації.

Таким чином, дерматоскопія в дослідженні була інструментом триажу та стандартизованого відбору пацієнтів за чітко визначеними 13 критеріями атипичних невусів, що забезпечило однорідність початкової когорти для подальшої гістологічної та імуногістохімічної верифікації. Більшість досліджуваних утворень мали полікомбінований патерн.

2.3.4. Гістопатологічне дослідження

Для гістопатологічного аналізу зразки ексцизійної біопсії шкіри фіксували у 10%-ому розчині формаліну забуференому у фосфатному буфері (рН=7,4 при кімнатній температурі) протягом 24-48 годин. Зневоднення зразків відбувалося у спиртах зростаючої концентрації із подальшою інфільтрацією у парафіні за допомогою гістопроцесора Thermo STP 120. Після заливки парафінових блоків гістологічні зрізи товщиною 4 мкм отримували, користуючись роторним мікротомом Thermo Microm HM 325. Депарафіновані зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікроскопія матеріалу проводилася за допомогою мікроскопу Zeis Axioscop A1 (Zeiss, Німеччина). Гістопатологічна оцінка зразків була підтверджена двома досвідченими патологами.

Діагностика ДН значною мірою залежить від гістологічної оцінки зразків і має відносно низьку кореляцію між спостерігачами [174]. Згідно рекомендаціям WHO (5те видання, 2023 рік) морфологічний аналіз ДН ґрунтується на оцінці присутності та ступені вираженості архітектурних порушень та цитологічної атипії (рис. 2.2). [6]. Ці критерії допомагають відрізнити ДН від звичайних невусів та меланом.

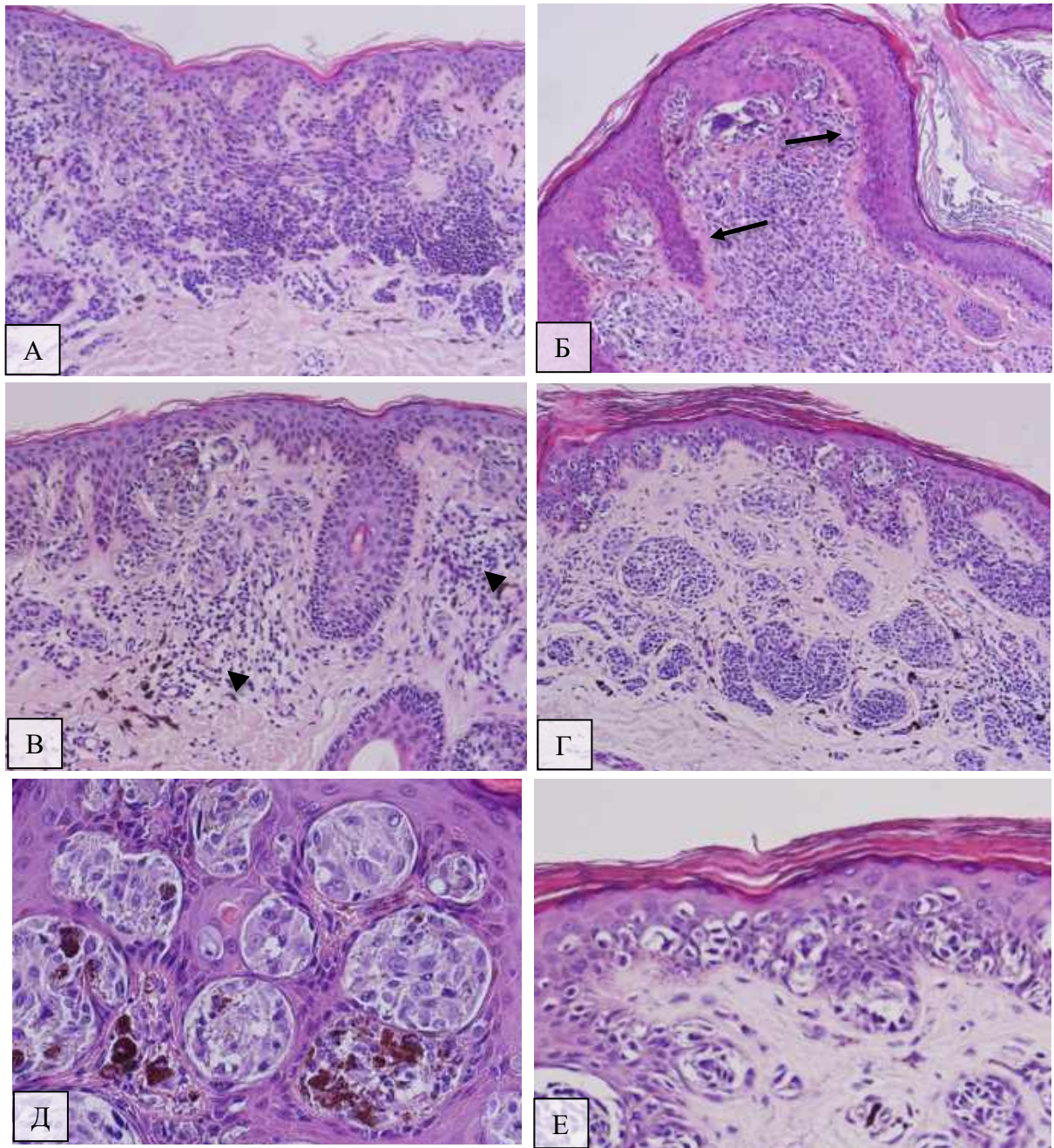


Рис. 2.2. Гістологічні особливості ДН. А. Утворення містків (bridging) між сусідніми гніздами меланоцитів уздовж видовжених епідермальних гребенів ($\times 200$). Б. Виразна еозинофільна ламелярна фіброплазія (стрілка) ($\times 200$). В. Нерівномірна лімфоцитарна інфільтрація (головка стрілки) ($\times 200$). Г. Лентигінозна меланоцитарна гіперплазія з утворенням містків rete ridges ($\times 200$). Д. Виразна меланоцитарна цитологічна атипія ($\times 400$). Е. Педжетоїдний розподіл меланоцитів ($\times 400$).

Архітектурні порушення включають:

- Утворення плечей (shouldering) епідермальний компонент простягається щонайменше на три rete ridges за бічний край дермального компонента у складних невусах;

- Утворення містків (bridging): з'єднання сусідніх гнізд меланоцитів уздовж видовжених гребенів rete ridges;

- лентигінозна гіперплазія;

- Нерівномірне гніздування: гнізда меланоцитів мають нерівномірні розміри та форми і не обмежуються верхівками rete ridges.

- обмежене надбазальне розповсюдження меланоцитів (педжетоїдний розподіл);

- концентричну та ламелярну фіброплазію;

- нерівномірний лімфоцитарний інфільтрат [175];

- збільшений розмір новоутворення порівняно зі звичайними невусами (табл. 2.2).

Паттерн розподілу меланоцитарних клітин може бути лентигінозним та/або гніздовим.

Цитологічна атипія характеризується:

- збільшення розміру та гіперхроматизм ядер;

- нерівномірна ядерна мембрана та скупчення хроматину;

- різний ступень вираженості ядерець.

- плеоморфізм;

- мультивакуольовані меланоцити в дермальному компоненті

Ступінь цитологічної атипії меланоцитів оцінюється шляхом порівняння розміру ядер з розміром ядер базальних кератиноцитів [74] (табл. 2.3).

Цитологічна атипія (Grade) ДН класифікується як легка, помірна або важка; проте нещодавно було запропоновано двоступеневу систему градації, за якою ураження з легкою дисплазією було вилучено і наразі прокласифіковано як

звичайні невуси. У свою чергу, ураження, які раніше описувалися як, такі, що мають помірну дисплазію, класифікуються як низького ступеня (low-grade), а ураження з тяжкою дисплазією – як високого ступеня (high-grade).

Цитологічні та архітектурні критерії згідно останніх рекомендацій ВООЗ представлені в таблицях 2.2 та 2.3. При цьому утворення, що мікроскопічно мають діаметр менше 5 мм під мікроскопом не слід класифікувати як диспластичні невуси, якщо тільки клінічно або макроскопічно не було виміряно розмір ≥ 5 мм [76].

Мітози є рідкісними і сприяють диференційній діагностиці з меланомою.

ДН займають проміжне положення за гістопатологічними ознаками та діагностичними маркерами між звичайними невусами та меланомою [176; 177]. Диференційний діагноз включає лентиго (simple lentigo), лентигінозний невус або звичайний невус з боку доброякісних утворень та меланома на іншому. Меланоми, як правило, мають більш виражений паджетоїдний розподіл меланоцитів або розпосюджену безперервну базальну (лентигінозну) проліферацію атипових меланоцитів, більш важку і однорідну цитологію атипію, мітотичну активність та незрілість дермального компонента [177]. Невуси особливих локалізацій часто мають гістопатологічні ознаки диспластичних невусів [178].

2.3.5. Імуногістохімічний аналіз

Імуногістохімічне дослідження використовували для диференціальної діагностики ДН зі звичайними невусами та меланомою (табл. 2.4). Серед основних меланоцитаних маркерів, що відрізняються між собою своєю специфічністю та чутливістю виділяють: HMB-45, Melan-A (MART-1), S100, MITF, SOX-10, NK/C3, PRAME та BRAF V600E [179].

Ядерні зміни при різних ступенях дисплазії [1]

Grade (попередня класифікація)	WHO grade (з 4-го видання 2018 р)	Розмір ядра*	Хроматин	Варіація розміру та форми ядра	Ядерця
0 (легкий)	Не диспластичний невус	1×	Може бути гіперхроматичним	Мінімальна	Малі чи відсутні
1 (помірна дисплазія)	Дисплазія низького ступеня (low-grade)	1–1.5×	Гіперхроматичний або дисперсний	Виражена у меншості клітин (поодинокі атипії)	Малі чи відсутні
2 (важка дисплазія)**	Дисплазія високого ступеня (high-grade)	≥ 1.5×	Гіперхроматичний, грубозернистий або конденсований на периферії	Виражений у більшій меншості клітин	Виразні, часто лавандові

*Розмір ядра порівняно з розміром базальних кератиноцитів. **Архітектурні особливості необхідні для діагностики і також впливають на ступінь дисплазії. Ознаки, що вказують на діагноз високого ступеня (тяжкої) дисплазії, навіть при низькому ступені цитологічної атипії, включають патжетоїдне розсіювання над базальним шаром (в меншій мірі, ніж при меланомі, зазвичай не вище середньої третини, і вогнищева, тобто < 1 HPF), вогнищева безперервна базальна проліферація та внутрішньоепідермальні мітози (де більше ніж одиничний мітоз та/або будь-який дермальний мітоз повинні викликати занепокоєння щодо меланоми).

Архітектурні критерії класифікації диспластичних невусів [1]

Ознака	Не атиповий, або легка дисплазія	Дисплазія низького ступеня (low-grade) (раніше помірна)	Дисплазія високого ступеня (high-grade) (раніше важка)	Меланома
Розмір	Зазвичай <4 мм	> 4 мм	> 4 мм	Будь-якого розміру
Латеральна окресленість	Виражена	Помірна	Помірна	Часто не виражена
Симетрія	Збережена	Збережена	Часто порушена	Рідка
Латеральне поширення	Незначне	Присутнє	Присутнє	Виразне
Дисторція rete ridge	Поодинокі	Присутня	Завжди присутня	Поодинокі
Фіброз	Відсутній або незначний	Концентричний і ламелярний	Концентричний і ламелярний	Дифузний
Розподіл гнізд	Рівномірний	Гнізда з'єднуються	Гнізда з'єднуються, деякі зливаються	Злиття гнізд
Педжетоїдний паттерн	Іноді в центрі	Іноді в центрі	Іноді, зазвичай у центрі	Часто обширний
Юнкціональна проліферація	Незначна	Присутня	Присутня	Суцільна проліферація окремих клітин та/або гнізд
Цитоплазма	Скудна	Запилена меланізована	Більш варіабельна, (пігментована або бліда еозинофільна)	Помітно варіабельна, (пігментована або бліда еозинофільна)
Розмір ядра	Малий	Середній	Великий	Зазвичай великий
Ядерця	Малі	Середні	Більші	Часто великі
Хроматин	Рівномірний	Частково виразний	Виразний, іноді грубозернистий	Гіперхроматичний та грубозернистий
З'єднувальні та/або дермальні мітози	Відсутні або дуже рідкісні	Відсутні або дуже рідкісні	Рідкісні	Можуть бути чисельними

Антитіла, що були використані для імуногістохімічного дослідження

Антитіло	Клон	Клональність	Розведення	Паттерн фарбування	Виробник
Анти-Sox-10	EP268	Моноклональн е	RTU	Ядро	Vitro master diagnóstica, Іспанія
Анти-р16	INK4	Моноклональн е	RTU	Цитоплазма та ядро	Vitro master diagnóstica, Іспанія
Анти-PTEN	6H2.1	Моноклональн е	RTU	Цитоплазма, мембрана та ядро	Vitro master diagnóstica, Іспанія
Кі-67	MIB-1	Моноклональн е	RTU	Ядро	Vitro master diagnóstica, Іспанія

У нашому дослідженні, для визначення клітин меланоцитарного походження ми використоували високоспецифічний та чутливий маркер **SOX-10**, що демонструє ядерну експресію в клітинах меланоцитарного походження для оцінки щільності та розподілу меланоцитів [180]. Окрім того ми визначали експресію маркера **p16**, а саме збереженість ядерно-цитоплазматичної експресії. p16-INK4 – білок, який кодується геном *CDKN2A* та є важливим інгібітором циклічно-залежних кіназ 4 та 6 (CDK4/6). Він являється супресором клітинного циклу, блокуючи перехід клітин із фази G1 у фазу S. Виражена дифузна експресія маркера p16 характерна для доброякісних невусів, мозаїчна/фокальна експресія меланоцитів дермально-епідермальних з'єднань з помірною інтенсивністю свідчить про ДН. Таким чином, зниження експресії p16 у меланоцитах свідчити про наявність дисплазії у невусах (ДН), а відсутність експресії – наявність злоякісної трансформації. Також в нашому дослідженні ми оцінювали інтенсивність та однорідність експресії **PTEN**-маркера. *PTEN* є геном-супресором пухлин, який часто втрачається при злоякісних новоутвореннях людини. PTEN може бути інактивований за допомогою декількох різних механізмів, включаючи точкову мутацію, делецію, епігенетичне вимкнення та

регуляцію за допомогою мікроРНК [181]. Втрата PTEN призводить до активації АКТ (Akt strain transforming, protein kinase B) у PI3K/АКТ шляху, що спричиняє посилення росту, виживання та зміну метаболізму неопластичних клітин [182]. Експресія PTEN варіює; проте, зменшене або відсутнє забарвлення в ядрі та цитоплазмі є типовим для багатьох карцином і, зокрема, для меланоми. Окрім того, важливим маркером у діагностиці є також **Ki-67**, який вказує на мітотичну активність ДН [10]. Індекс проліферації Ki-67 в гарячих зонах дерми ДН становить < 10%, тоді як при меланомах *in situ* він різко зростає і може перевищувати 30% [10, 12]. У нашому дослідженні ми оцінювали відсоток позитивно забарвлених ядер.

Для проведення імуногістохімічного дослідження з парафінових блоків отримували зрізи товщиною 4 мкм, що наносили на предметні скельця, попередньо оброблені адгезивною рідиною (Aminopropyl-triethoxysilane), далі зрізи депарафінізували ксилолом. Активність ендогенної пероксидази блокували 3 % розчином перекису водню у 70 % метанолі протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім зрізи промивали у трьох змінах PBS з наступним проведенням теплової індукції епітопного (антигенного) демаскування (HIAR – heat induced antigene retrieval). Для демаскування антигенів використовувалося нагрівання у водяній бані в цитратному буфері з рН=6.0 (протягом 30 хвилин після досягнення температури 980°C) або автоклавування (10 хвилин при температурі +121°C) із симетричним розташуванням стекол у кюветі з додаванням 2 мл детергенту Triton-X100 на 200 мл цитратного буферу.

Після промивки у трьох змінах PBS, скельця розташовували на планшетах з вологою підкладкою та інкубували з розчином блокуючої сироватки (Normal Goat Serum – відповідно до видової приналежності вторинних антитіл) у 1% BSA (бичачий сироватковий альбумін) протягом 20 хвилин. Інкубацію зрізів з первинними антитілами до анти-SOX-10, анти- p16, анти-PTEN (RTU, Vitro master diagnóstico, Іспанія), та Ki-67 проводили у вологих камерах при температурі 40°C впродовж ночі. Детальна інформація про всі антитіла, що використовуються для фарбування ІНС, наведена в таблиці 2.4. В якості

вторинних антитіл застосовували біотинільовані антимишачі імуноглобуліни (Novus Biologicals) та інкубували при температурі 23-25°C протягом 30-40 хвилин. Подальшу обробку проводили з використанням системи візуалізації Vectastain Elite ABC Kit (Biozol Diagnostica, Німеччина) протягом 30-40 хвилин при кімнатній температурі. Після цього проводили реакцію з хромогеном DAB (Thermo Scientific, Німеччина), оцінюючи якість взаємодії під контролем мікроскопу протягом від 20 секунд до 3 хвилин. Для диференціювання структур тканин зрізи додатково фарбували гематоксиліном Маєра протягом 3 хвилин.

Мікроскопія матеріалу проводилася за допомогою мікроскопу Axio Imager 2 (Zeiss, Німеччина). Квантифікацію маркерів проводили на принаймні 5 репрезентативних полях зору ($\times 100$) у відсотковому співвідношенні.

2.4. Методи статистичної обробки матеріалу.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою персонального комп'ютера з використанням пакетів ліцензійного програмного забезпечення R (версія 4.4.0) (R Core Team (2024). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>) та MedCalc (версія 23.3.7, trial).

Перевірку розподілу кількісних ознак на відповідність нормальному закону проводили за критерієм Шапіро-Уїлка, однорідність дисперсій – за критеріями Фішера та Левена [183, 184].

Для опису кількісних змінних із нормальним розподілом застосовано середнє значення зі стандартним відхиленням ($M \pm SD$), в інших випадках – медіану (Me) та нижній і верхній квартилі ($Q1$; $Q3$). Для порівняння трьох груп за кількісними ознаками використовували критерій Краскела–Уолліса (Kruskal-Wallis test) з апостеріорним тестом Данна (Dunn's test); за якісними ознаками – критерій χ^2 Пірсона та двосторонній точний критерій Фішера (ТКФ) [183].

Аналіз взаємозв'язків між ознаками проводили за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (r_s) для усіх типів розподілу кількісних ознак та за коефіцієнтами Крамера (r_v) для якісних ознак. Коефіцієнт кореляції $|r| < 0,3$

оцінювався як слабкий зв'язок, $0,3 \leq |r| < 0,7$ – середньої (помірної) сили, $|r| \geq 0,7$ – сильний зв'язок [184].

Оцінку діагностичної цінності маркерів і комбінацій ознак, а також якості побудованих прогностичних моделей проводили за ROC-аналізом з розрахунком площі під кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ), оптимальних дискримінаційних критеріїв (порогів), показників чутливості (Se), специфічності (Sp) та діагностичної ефективності (De) [185]. Вплив кожного предиктора на ймовірність події (малігнізації ДН) оцінювали за показником відношення шансів (ВШ) з 95% ДІ, а його інформативність для оцінки ризику злякисної трансформації ДН за коефіцієнтом Кульбака (I). Для розробки прогностичних моделей оцінки ризику застосовувався логістичний регресійний аналіз [186].

Рівень статистичної значущості для всіх перевірок гіпотез приймався як $p < 0,05$.

Підсумки до розділу 2

У викладеному Розділі 2 “Матеріал і методи дослідження” нами:

1. Представлена характеристика вибірки дослідження у складі трьох груп вивчення: доброякісні меланоцитарні пухлини пухлини (ДМП), диспластичні невуси (low grade та high grade) (ДН), злякисні меланоцитарні пухлини (ЗМП).

2. Описані клінічні, гістологічні, імуногістохімічні та статистичні методи дослідження та доцільність їх застосування для отримання репрезентативних результатів.

Матеріали розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Prokhach A, Svyatenko T, Hurtovyi V. Dermatoscopic features of dysplastic nevi. Diachuk D, editor. Clinical and Preventive Medicine [Internet]. 2025 Mar 6 [cited 2025 Mar 6];(1(39)):25–31. Available from: <https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/510/472>

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ДЕРМАТОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

3.1. Загальні демографічні, анамнестичні та клінічні дані.

У дослідження включено 95 осіб, що мали атипові набуті невуси. Серед обстежених пацієнтів переважали жінки (68 осіб – 71,6%) та пацієнти молодого (за класифікацією ВООЗ) віку (54 особи – 56,8%).

Як було зазначено у розділі 2, згідно з результатами патогістологічного дослідження (детальний протокол для клінічної ідентифікації та реєстрації диспластичних невусів для епідеміологічних досліджень [183]) та імуногістохімічного аналізу усі пацієнти були розподілені на три клінічні групи, що чітко відрізнялися за ступенем злоякісності меланоцитарних пухлин. До першої групи увійшли 22 пацієнти (19 осіб жіночої і 3 – чоловічої статі) з доброякісними невусами, віком від 8 до 59 років (медіана – 35,5 років). Другу групу склали 54 пацієнти (37 і 17 осіб жіночої і чоловічої статі відповідно) з диспластичними невусами, віком від 16 до 74 років (медіана – 41 рік). Третю групу сформували 19 пацієнтів (12 жінок і 7 чоловіків) з ранніми формами меланоми шкіри, віком від 26 до 70 років (медіана – 46 років).

Групи були репрезентативними за статтю пацієнтів ($p > 0,05$), проте відзначена слабка, але достовірна кореляція між віком пацієнта та ступенем атипії меланоцитарних пухлин ($r_s = 0,236$, $p = 0,021$) (див. табл. 2.1).

Збір анамнезу проводився за стандартизованою формою, що забезпечувала однорідність даних та їхню придатність для подальшого статистичного аналізу. У кожного пацієнта уточнювалися: тривалість існування, темпи та характер динаміки (збільшення розміру, зміни форми, появи нових кольорових компонентів), наявність епізодів запалення або виразкування, супутні симптоми (свербіж, біль, кровоточивість). Окремо реєстрували повідомлення пацієнта про фактори провокації у вигляді інсоляції, що могла вплинути на морфологію ураження.

Соціально-анамнестичні та фактори ризику фіксувалися системно: фототип шкіри за Фіцпатріком, частота інсоляції, історія сонячних опіків, професійна експозиція ультрафіолету, використання засобів для засмаги (косметичні засоби для засмаги, використання солярію), куріння, наявність імунодефіцитних станів та супутня терапія (медикаментозна, фототерапія). Для сімейного анамнезу окремо заносили випадки меланоми або множинних атипівних невисів у близьких родичів (1-го ступеня), пріоритет надався підтвердженням медичним даним при наявності.

Узагальнені результати аналізу клініко-анамнестичних даних пацієнтів досліджуваних груп наведені у таблиці 3.1.

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що атипівні меланоцитарні утворення в половині випадків (49,5% випадків) були виявлені протягом року підчас звернення до спеціаліста. Звертає увагу той факт, що абсолютна більшість випадків злоякісних форм новоутворення (89,5%) виявлена саме в цей період. Це достовірно перевищує такі ж показники в групах з доброякісними ($p < 0,01$) та диспластичними ($p < 0,001$) невисами.

Утвори відрізнялись від загальної кількості пігментних ушкоджень. Більшість пацієнтів зверталася через зміни розміру (83,2%), форми або кольору новоутворення (83,2%); суб'єктивні симптоми (свербіж, інколи біль, кровоточивість) реєстрували рідше (див. табл. 3.1).

Серед основних причин зміни утворення пацієнти частіше називають травмування (13 випадків – 13,7%) та вплив інсоляції (27 – 28,4%). Причому випадки травмування утворення здебільшого відмічалися в групі доброякісних невисів – 6 (27,3%) випадків проти 4 (7,4%) в групі ДН і 3 (15,8%) в групі злоякісних утворень ($p = 0,070$). Надлишок сонячної експозиції зазначали пацієнти всіх груп – 7 (31,8%), 15 (27,8%) і 5 (26,3%) випадків відповідно ($p = 0,915$).

**Клініко-анамнестична характеристика даних щодо
атипових меланоцитарних утворень в досліджуваних групах**

Характеристика утворення	Всі пацієнти (n=95)	Група 1 – доброякісні невуси (n=22)	Група 2 – диспластичні невуси (n=54)	Група 3 – злоякісні новоутворення (n=19)	<i>p</i> *
Термін виявлення утворення менше 1 року	47 (49,5%)	10 (45,5%) <i>p</i> ₃	20 (37,0%) <i>p</i> ₃	17 (89,5%) <i>p</i> _{1,2}	<0,001
Зміни розміру за останній рік	79 (83,2%)	17 (77,3%)	47 (87,0%)	15 (78,9%)	0,505
Раптове збільшення	11 (11,6%)	3 (13,6%)	5 (9,3%)	3 (15,8%)	0,703
Зміни кольору/форми	79 (83,2%)	15 (68,2%) <i>p</i> ₃	45 (83,3%)	19 (100%) <i>p</i> ₁	0,025
Поява вузликів/підняття	7 (7,4%)	3 (13,6%) <i>p</i> ₂	1 (1,9%) <i>p</i> _{1,3}	3 (15,8%) <i>p</i> ₂	0,059
Свербіж	10 (10,5%)	4 (18,2%)	3 (5,6%)	3 (15,8%)	0,188
Біль	5 (5,3%)	2 (9,1%)	1 (1,9%)	2 (10,5%)	0,227
Кровоточивість	2 (2,1%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,034

Примітки: дані представлено як n (%); *p** – розбіжності між 3-ма групами дослідження загалом за критерієм χ^2 Пірсона; *p*_{1,2,3} – достовірні (*p*<0,05-*p*<0,001) розбіжності з відповідною групою за критерієм χ^2 Пірсона або ТКФ.

Докладний аналіз факторів ризику розвитку і прогресування атипичного меланоцитарного утворення, представлений в таблиці 3.2, показав, що пацієнти із різних груп практично не відрізнялися за фототипом шкіри за класифікацією Фіцпатріка (*p*=0,870) та сімейною обтяженістю щодо меланоми (*p*=0,985).

Водночас, суттєві розбіжності між досліджуваними групами зафіксовані за високою частотою зустрічаємості множинних невусів (понад 50) у близьких родичів пацієнтів з ДН (74,1%) і ЗН (68,4%) порівняно з групою доброякісних утворень (31,8%) (*p*=0,002).

Таблиця 3.2

Характеристика факторів ризику розвитку і прогресування атипичного меланоцитарного утворення в досліджуваних групах

Фактори ризику	Всі пацієнти (n=95)	Група 1 – доброякісні невуси (n=22)	Група 2 – диспластичні невуси (n=54)	Група 3 – злоякісні новоутворення (n=19)	<i>p</i> *
Сімейний анамнез:					
Наявність меланоми	9 (9,5%)	2 (9,1%)	5 (9,3%)	2 (10,5%)	0,985
Наявність множинних невусів (>50)	60 (63,2%)	7 (31,8%) <i>p</i> _{2,3}	40 (74,1%) <i>p</i> ₁	13 (68,4%) <i>p</i> ₁	0,002
Інсоляція:					
Сонячні опіки в анамнезі	81 (85,3%)	16 (72,7%) <i>p</i> ₂	50 (92,6%) <i>p</i> ₁	15 (78,9%)	0,059
Професійна інсоляція	36 (37,9%)	6 (27,3%)	26 (48,1%) <i>p</i> ₃	4 (21,1%) <i>p</i> ₂	0,056
Використання SPF	64 (67,4%)	18 (81,8%) <i>p</i> ₃	39 (72,2%) <i>p</i> ₃	7 (36,8%) <i>p</i> _{1,2}	0,005
Використання засобів для засмаги	6 (6,3%)	0 (0%)	6 (11,1%)	0 (0,0%)	0,088
Фототип шкіри за Fitzpatrick:					
I тип	10 (10,5%)	1 (4,5%)	7 (13,0%)	2 (10,5%)	0,870
II тип	81 (85,3%)	20 (90,9%)	45 (83,3%)	16 (84,2%)	
III тип	4 (4,2%)	1 (4,5%)	2 (3,7%)	1 (5,3%)	
Інші фактори ризику:					
Попередні втручання на утворенні	3 (3,2%)	3 (13,6%) <i>p</i> ₂	0 (0%) <i>p</i> ₁	0 (0%)	0,006
Тютюнопаління	38 (40,0%)	5 (22,7%) <i>p</i> ₂	30 (55,6%) <i>p</i> _{1,3}	3 (15,8%) <i>p</i> ₂	0,002

Примітки: дані представлено як n (%); *p** – розбіжності між 3-ма групами дослідження загалом за критерієм χ^2 Пірсона; *p*_{1,2,3} – достовірні (*p*<0,05- *p*<0,01) розбіжності з відповідною групою за критерієм χ^2 Пірсона або ТКФ.

Вплив сонячної інсоляції, в тому числі професійної експозиції ультрафіолету, був виразнішим у пацієнтів з ДН. Сонячні опіки в анамнезі мали 92,6% пацієнтів цієї групи, а половина з них (48,1%) були піддані надмірному впливу сонця через професію (будівельники, поліцейські, водії та ін.). Серед пацієнтів з доброякісними утвореннями такі фактори ризику мали місце в 72,7% і 27,3% випадків відповідно ($p=0,020$ і $p=0,095$ порівняно з групою ДН), а в групі зі злоякісними новоутвореннями – в 78,9% і 21,1% випадків ($p=0,102$ і $p=0,039$). Звертає увагу факт значно меншого використання SPF пацієнтами, в яких зареєстровано випадки злоякісної трансформації невуса в меланому – 36,8% випадків проти 81,8% в групі доброякісних утворень ($p=0,003$) і 72,2% в групі ДН ($p=0,006$).

Щодо тютюнопаління, то курців було достовірно більше в групі ДН (55,6%) порівняно з групами доброякісних (22,7%, $p=0,009$) і злоякісних утворень (15,8%, $p=0,003$), що може свідчити про відсутність прямого зв'язку між курінням і малігнізацією меланоцитарних утворень.

Виявлено 3 випадки лікування доброякісних невусів на попередньому етапі до звернення в нашу клініку.

Варто відмітити підвищений ступінь занепокоєння майже у половини обстежених пацієнтів (47 пацієнтів – 49,5%) стосовно наявності меланоцитарних утворень шкіри та спостереження за їх динамічними змінами. Найвищий рівень емоційної напруженості виявлено серед осіб з ДН (38 осіб – 70,4%), тоді як в першій і третій групах цей показник становив 22,7% і 21,1% відповідно ($p<0,001$). Слід зауважити, що на негайній ексцизії новоутворення наполягали 18 (18,9%) пацієнтів, в тому числі 6 (27,3%) представників першої групи, 9 (16,7%) – із групи з ДН і 3 (15,8%) пацієнти третьої групи ($p=0,522$).

Таким чином, аналіз клініко-анамнестичних даних і факторів ризику розвитку і прогресування атипичних меланоцитарних утворень показав наявність достовірної кореляції між ступенем злоякісності пухлин та такими параметрами як: пізніє (менше року) виявлення утворення (коефіцієнт кореляції Крамера $r_v=0,406$, $p<0,001$), зміна кольору/ форми пухлини ($r_v=0,279$, $p=0,025$), наявність

множинних неvusів у близьких родичів ($r_v=0,360, p=0,002$), низька прихильність пацієнтів до використання SPF ($r_v=0,336, p=0,005$).

3.2. Дерматоскопічний скринінг пацієнтів.

Дерматоскопія виконувала роль первинного скринінгу та критерію включення до дослідження: 95 пацієнтів були набрані на підставі наявності принаймні одного або комбінації з 13 дерматоскопічних ознак, які вважалися критеріями атипії: безструктурні ділянки, атипові глобули, атипова пігментна мережа, сірі точки, плями гіперпігментації, синьо-біла вуаль, негативна пігментна сітка, поліморфні судини, візерунок «спалах зірки», кутові лінії, багатоколірність, структури регресу, псевдоподії (рис. 3.1). Докладний опис визначених критеріїв наведено у розділі 2.



Рис. 3.1. Пацієнт 60-ти років із «атиповим меланоцитарним неvusом» шкіри спини: дерматоскопічно, на тлі типової ретикулярної структури, визначаються периферійні ділянки із атиповими глобулами (червона стрілка), ексцентрична ділянка гіперпігментації (блакитна стрілка), наявність ділянок із негативною пігментною сіткою (жовті стрілки).

Узагальнені результати дерматоскопічного дослідження атипівих меланоцитарних утворень в досліджуваних групах наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Частота виявлення дерматоскопічних ознак атипівих меланоцитарних утворень в досліджуваних групах

Дерматоскопічна ознака	Всі пацієнти (n=95)	Група 1 – доброякісні невуси (n=22)	Група 2 – диспластичні невуси (n=54)	Група 3 – злоякісні новоутворення (n=19)	<i>p</i> *
Безструктурні ділянки	79 (83,2%)	20 (90,9%) <i>p</i> ₃	47 (87,0%) <i>p</i> ₃	12 (63,2%) <i>p</i> _{1,2}	0,031
Атипіві глобули	46 (48,4%)	13 (59,1%) <i>p</i> ₃	29 (53,7%) <i>p</i> ₃	4 (21,1%) <i>p</i> _{1,2}	0,026
Атипівіа пігментна сітка	40 (42,1%)	5 (22,7%) <i>p</i> ₃	23 (42,6%)	12 (63,2%) <i>p</i> ₁	0,033
Сірі точки	30 (31,6%)	2 (9,1%) <i>p</i> _{2,3}	21 (38,9%) <i>p</i> ₁	7 (36,8%) <i>p</i> ₁	0,035
Плями гіперпігментації	34 (35,8%)	6 (27,3%) <i>p</i> ₃	17 (31,5%) <i>p</i> ₃	11 (57,9%) <i>p</i> _{1,2}	0,075
Синьо-біла вуаль	27 (28,4%)	11 (50,0%) <i>p</i> _{2,3}	12 (22,2%) <i>p</i> ₁	4 (21,1%) <i>p</i> ₁	0,038
Негативна пігментна сітка	10 (10,5%)	1 (4,5%) <i>p</i> ₃	4 (7,4%) <i>p</i> ₃	5 (26,3%) <i>p</i> _{1,2}	0,040
Поліморфні судини	12 (12,6%)	1 (4,5%)	8 (14,8%)	3 (15,8%)	0,426
Кутові лінії	8 (8,4%)	2 (9,1%)	4 (7,4%)	2 (10,5%)	0,908
Радіальні лінії (візерунок «зоряний спалах»)	12 (12,6%)	4 (18,2%)	7 (13,0%)	1 (5,3%)	0,460
Поліхромія (багатоколірність)	11 (11,6%)	5 (22,7%) <i>p</i> ₂	2 (3,7%) <i>p</i> _{1,3}	4 (21,1%) <i>p</i> ₂	0,022
Структури регресу	5 (5,3%)	1 (4,5%)	2 (3,7%)	2 (10,5%)	0,511
Псевдоподії	3 (3,2%)	1 (4,5%)	2 (3,7%)	0 (0%)	0,667
Комбінації ознак:					
- 1-2	18 (18,9%)	7 (31,8%) <i>p</i> ₃	11 (20,4%)	0 (0%) <i>p</i> ₁	0,032
- 3	40 (42,1%)	6 (27,3%) <i>p</i> ₃	23 (42,6%)	11 (57,9%) <i>p</i> ₁	0,140

- 4	25 (26,3%)	5 (22,7%)	14 (25,9%)	6 (31,6%)	0,810
- 5-6	12 (12,6%)	4 (18,2%)	6 (11,1%)	2 (10,5%)	0,669
У середньому, Me (Q1; Q2)	3 (3; 4)	3 (2; 4)	3 (3; 4)	3 (3; 4)	0,526#

Примітки: дані представлено як n (%) або Me (Q1; Q2); p^* – розбіжності між 3-ма групами дослідження загалом за критерієм χ^2 Пірсона та Краскела-Уолліса (#); $p_{1,2,3}$ – достовірні ($p < 0,05$ - $p < 0,01$) розбіжності з відповідною групою за критерієм χ^2 Пірсона або ТКФ.

Аналіз даних дерматоскопічного дослідження дозволив визначити частоту виявлення зазначених дерматоскопічних ознак в атипових меланоцитарних утвореннях та оцінити їхню інформативність (статистичну значущість) для диференційної діагностики між диспластичним невусом, доброякісними та злоякісними пігментними новоутвореннями шкіри.

Встановлено, що найбільш поширеними дерматоскопічними ознаками меланоцитарних утворень були безструктурна зона (83,2%), атипові глобули (48,4%), атипова пігментна сітка (42,1%), сірі точки (31,6%), гіперпігментація (35,8%) та синьо-біла вуаль (28,4%) (рис. 3.2). Водночас, незважаючи на досить низьку частоту виявлення таких ознак як негативна пігментна сітка (10,5%) (рис. 3.3) або поліхромія (11,6%), вони також є специфічними для диференційної діагностики різних пігментних утворень шкіри (див. табл. 3.3).

3.3. Статистичний аналіз дерматоскопічних ознак.

Статистично значущі асоціації і відмінності між групами були виявлені для ряду дерматоскопічних ознак:

1. Безструктурна зона достовірно частіше спостерігалася в доброякісних (90,9%, $p=0,032$) та диспластичних невусах (87,0%, $p=0,023$) порівняно зі злоякісними новоутвореннями (63,2%) ($r_v=0,270$, $p=0,031$).



Рис. 3.2. Пацієнт 43 років із множинними меланоцитарними невусами: в досліджуваному утворенні дерматоскопічно визначається атипова пігмента сітка на тлі центрального вогнища гіперпігментації, атипові глобули на периферії (чорна стрілка).





Рис. 3.3 Дерматоскопічні ознаки. А. Наявність сірих точок – меланофагів, негативної пігментної сітки на тлі центральної частини гіперпігментації. Б. Візерунок «спалаху зірки», що не мав статистичної значущості у групі ДН (вірогідно із-за малої відтворюваності у вибірці) – характерна ознака для шпідодних пухлин (яких була більшість у групі доброякісних невусів) та «тонких» меланом.

2. Атипові глобули також достовірно частіше зустрічалися у доброякісних (59,1%, $p=0,014$) та диспластичних невусах (53,7%, $p=0,014$), ніж у злоякісних новоутвореннях (21,1%) ($r_v=0,277$, $p=0,026$).

3. Атипова пігментна сітка, навпаки, була більш поширеною у злоякісних новоутвореннях (63,2%, $p=0,009$) та диспластичних невусах (42,6%, $p=0,123$) порівняно з доброякісними (22,7%) ($r_v=0,268$, $p=0,033$).

4. Сірі точки достовірно рідше зустрічалися у доброякісних невусах (9,1%) порівняно з диспластичними (38,9%, $p=0,010$) та злоякісними утвореннями (36,8%, $p=0,032$) ($r_v=0,266$, $p=0,035$).

5. Спостерігалася тенденція до статистично значущих відмінностей між групами за частотою виявлення плям гіперпігментації ($r_v=0,233$, $p=0,075$). Водночас, ця ознака достовірно частіше реєструвалася саме у злоякісних

утвореннях (57,9%) порівняно з доброякісними (27,3%, $p=0,047$) та диспластичними невусами (31,5%, $p=0,042$).

6. Синьо-біла вуаль (матово-біле покриття на синюватому фоні, асоційоване з глибоким пігментом), навпаки, була характерною ознакою доброякісних невусів (50,0%) порівняно з диспластичними (22,2%, $p=0,017$) та злякисними утвореннями (21,1%, $p=0,05$) ($r_v=0,263$, $p=0,038$).

7. Негативна пігментна сітка достовірно частіше виявлялася у злякисних новоутвореннях (26,3%) порівняно з диспластичними (7,4%, $p=0,031$) та доброякісними (4,5%, $p=0,049$) ($r_v=0,260$, $p=0,040$).

8. Багатоколірність також була асоційована з дерматоскопічними відмінностями між різними типами меланоцитарних утворень шкіри ($r_v=0,283$, $p=0,022$), яка достовірно рідко спостерігалася у диспластичних невусах (3,7%) порівняно зі злякисними новоутвореннями (21,1%, $p=0,018$) та доброякісними невусами (22,7%, $p=0,009$).

Як видно із таблиці 3.3, інші дерматоскопічні ознаки (поліморфні судини, кутові лінії, радіальні лінії, структури регресу, псевдоподії) виявилися мало поширеними і неспецифічними для диференційної діагностики між різними типами меланоцитарних утворень, вірогідно із-за невеликої відтворюваності окремих вибірок та їх специфічності: більшість новоутворів із групи доброякісних мали природу шпідодних утворів, що впливало на специфічність дерматоскопічної картини але не применшувало її чутливість до реєстрації «атиповості» меланоцитарних невусів (рис 3.1).

Таким чином, визначено 8 статистично значущих дерматоскопічних ознак, які відрізняють групи меланоцитарних утворень: безструктурна зона, атипові глобули, атипова пігментна сітка, сірі точки, синьо-біла вуаль, негативна пігментна сітка та поліхромія. Треба звернути увагу, що висока чутливість цих дерматоскопічних ознак працює навіть в ураженнях, що мають достатньо невеликий розмір і не можуть фізично демонструвати яскравий візерунок та його комбінації (рис 3.4). Коефіцієнти Крамера для цих ознак свідчать про слабку силу асоціації ($r_v \sim 0,26-0,28$), що вказує на нечіткі критерії для диференційної

діагностики між утвореннями та обмежену специфічність окремих критеріїв при ізольованому використанні.



Рис. 3.4. Атиповий меланоцитарний утвір на шкірі внутрішньої поверхні верхньої третини правого стегна, у пацієнтки 39 років. Короткий анамнез (близько 6-ти місяців), невеликий розмір - 2 мм в діаметрі. Дерматоскопічно: на тлі ретикулярної структури, ледь помітні периферійні, атипові глобули (чорна стрілка). Патоморфологічний діагноз: MELTUMP.

Дерматоскопічна картина диспластичних невусів характеризується високою частотою безструктурних зон (87,0%), помірною частотою атипових глобул (53,7%) та атипової пігментної сітки (42,6%), частою появою сірих точок (38,9%), низькою частотою поліхромії (3,7%). При цьому за більшістю ознак диспластичні невуси займають проміжне положення між доброякісними і злоякісними утвореннями, що також підтверджує необхідність врахування комбінації критеріїв для диференційної діагностики. Використання мнемонічного правила ABCDE на етапі фізикального обстеження не мало практичної користі та не було застосовано як механізм скринінгу. Таким чином, за результатами дослідження підтверджено діагностичну цінність

дерматоскопічних критеріїв, таких як безструктурна зона, атипові глобули та атипова пігментна сітка, сірі точки у диференційній діагностиці меланоцитарних утворень. Проте, жодна з цих ознак не є абсолютно специфічною, що підкреслює необхідність інтеграції дерматоскопічних даних із гістологією та ПХ для остаточної верифікації.

Висновки до розділу 3

1. Клінічні ознаки, такі як розмір, межі, колір, симетрія – не мали статистичного значення для первинної діагностики диспластичних невусів.
2. Анамнестичні дані (меланома в анамнезі, велика кількість пігментних новоутворень, сонячні опіки або професійна інсоляція) підвищують загальні ризики у всіх досліджуваних групах.
3. Дерматоскопія є чутливим і достатньо специфічним методом первинної діагностики різних груп меланоцитарних новоутворень.

Матеріали розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Prokhach A, Svyatenko T, Hurtovyi V. Dermatoscopic features of dysplastic nevi. Diachuk D, editor. Clinical and Preventive Medicine [Internet]. 2025 Mar 6 [cited 2025 Mar 6];(1(39)):25–31. Available from: <https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/510/472>
2. Prokhach AV, Svyatenko TV, Antoniuk SV. Dermatoscopic and immunohistochemical features of diagnostics of the dysplastic nevi. Medicni perspektivi. 2025 Dec 30;30(4):67–75. Available from: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/348778>

РОЗДІЛ 4

ПОРІВНЯЛЬНА ГІСТОПАТОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЛАСТИЧНИХ НЕВУСІВ

4.1. Комплексна патогістологічна характеристика доброякісних невусів першої групи дослідження.

До першої групи дослідження (n=22) були віднесені меланоцитарні новоутворення шкіри, що характеризувалися присутністю клінічної атипії, проте за підсумками патогістологічного дослідження та імуногістохімічного аналізу виключали діагноз «диспластичний невус» або меланоцитарного злякисного новоутворення та були класифіковані як доброякісні невуси. Нозологічна структура цієї досліджуваної групи була представлена переважно невусами Шпіца (у тому числі невусами Ріда та атиповими пігментованими веретеноподібноклітинними пухлинами, 14 випадків), а також блакитними невусами (2 випадки), граничним невусом (2 випадки), гало-невусом (1 випадок), комбінованим невусом (1 випадок), складним меланоцитарним невусом (1 випадок) та глибоко-проникаючою меланоцитомою (1 випадок).

Середній розмір доброякісних меланоцитарних новоутворень становив $7,55 \pm 1,58$ мм. Мікроскопічно доброякісні невуси першої групи дослідження характеризувалися симетричністю новоутворення, яке було добре окреслено (рис. 4.1). Окрім того спільним для нозологій першої групи дослідження була відсутність архітектурних порушень та цитологічної атипії, що є ключовими ознаками диспластичних невусів.

Так, патогістологічно невуси Шпіца містили добре організовані гнізда великих епітеліоїдних та/або веретеноподібних клітин, що клиноподібно поширювалися від епідермісу до ретикулярного шару дерми. Клітини характеризувалися наявністю рясної цитоплазми з різною кількістю меланіну, ядерний хроматин був рівномірно розсіяним з одноманітними ядерцями. Випадки ядерного плеоморфізму були поодинокими. Також типовим для невусів Шпіца була присутність щілин (cleft), що оточували юнкціональні гнізда

меланоцитів та відділяли їх від оточуючого епідермісу або прилеглих меланоцитів (рис. 4.2).

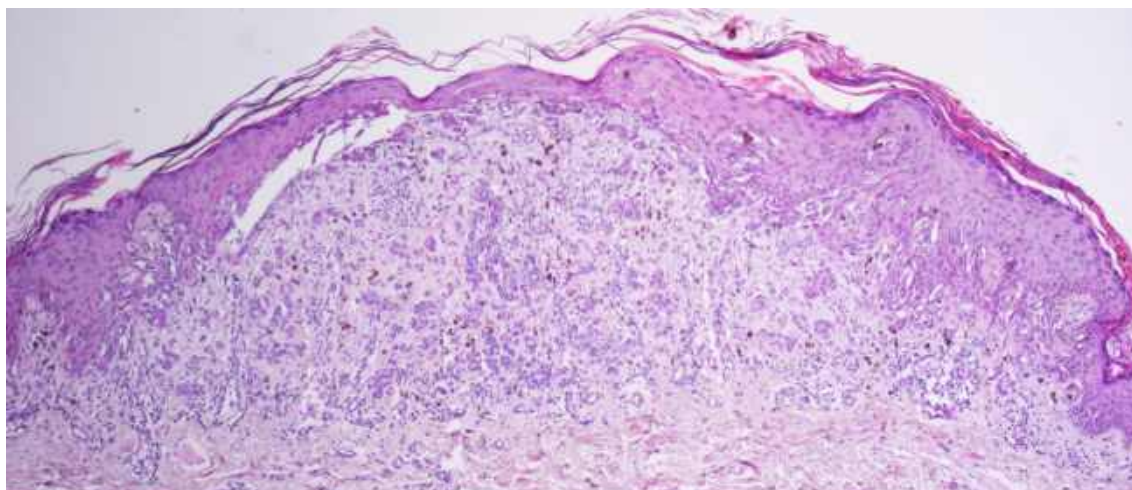


Рис. 4.1. Невус Шпіца демонструє симетричність меланоцитарного ураження. Епідермальний компонент невуса поширюється у бічному напрямку, дермальний компонент добре організований у гнізда. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 25$.

Окрім того, для доброякісних неvusів та для неvusів Шпіца зокрема було характерне явище дозрівання меланоцитів. Так, меланоцити, що організовані у гнізда в юнкціональних та/або поверхневому дермальному шарі зазвичай у глибших шарах дерми поступаються місцем меншим гніздам і, зрештою, окремим меланоцитам, з відповідним переходом від більших до менших за розміром клітин, що розсіюються в основі ураження.

У свою чергу атипіві пігментовані веретеноподібноклітинні пухлини характеризувалися: діаметр > 6 мм (часто); нечіткими межами; асиметрією; виразкуванням; поодинокими меланоцитами, що поширювалися периферично вздовж базального шару епідермісу; або високим ступенем педжетоїдного розповсюдження, мітотичної активності та цитологічної атипії. Деякі новоутворення також містили клітинні агрегати меланоцитів у дермі без дозрівання.

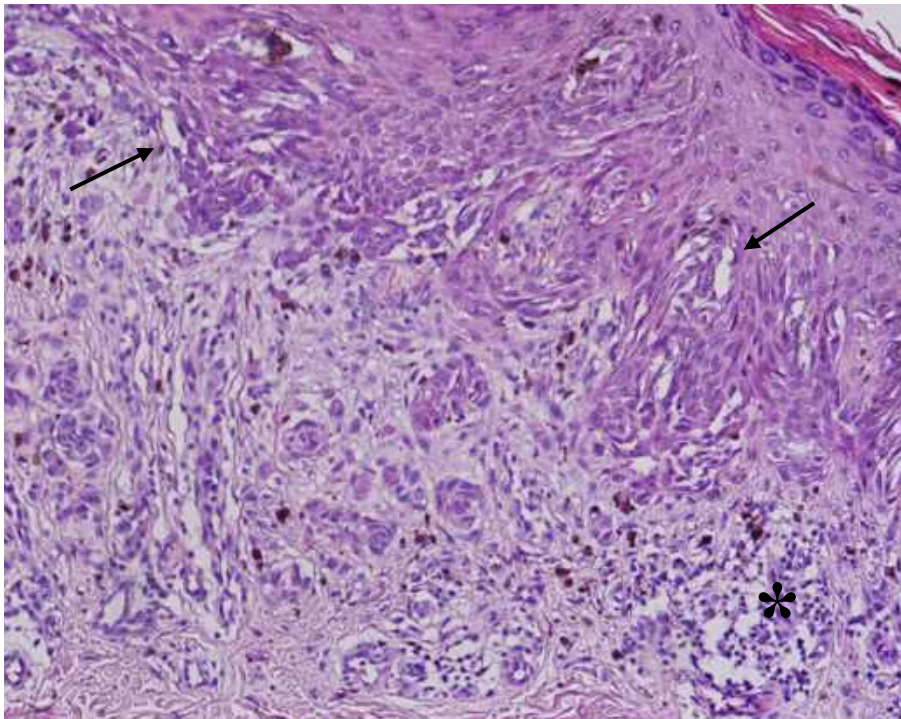


Рис. 4.2. Невус Шпіца зі збільшеними веретеноподібними та епітеліоїдними меланоцитами та неоднорідним відкладанням меланіну. Навколо юнкціональних гнізд меланоцитів приступні характерні щілини (стрілка). У дермі помірний запальний інфільтрат (зірочка). Збарвлення гематоксилином-еозином. $\times 200$.

Імуногістохімічна оцінка доброякісних невисів позначалася виразною ядерною експресією меланоцитарного маркера SOX-10 та маркеру проліферації клітин Ki-67, з типовим градієнтом зменшення імунореактивності углиб дерми (рис. 4.3, 4.4). Кількість мітозів в новоутвореннях даної групи дослідження була низькою, з більшою частотою у поверневій дермі. У глибокій дермі мітози були рідкісними. Також не характерними були атипові мітози. Індекс проліферативної активності у першій групі дослідження становив $9,55 \pm 3,58\%$.

Окрім того, для доброякісних невисів була характерна виразна змішана ядерна-цитоплазматична експресія p16 та PTEN (рис. 4.5, 4.6).

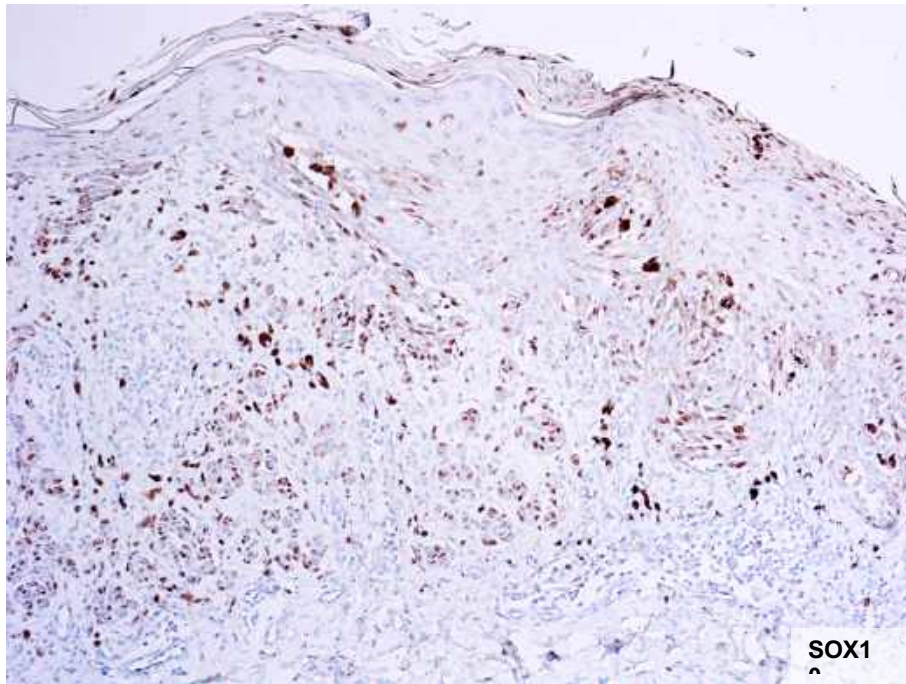


Рис. 4.3. Невус Шпіца з імунопозитивною ядерною експресією SOX-10 у клітинах меланоцитарного походження. $\times 100$.

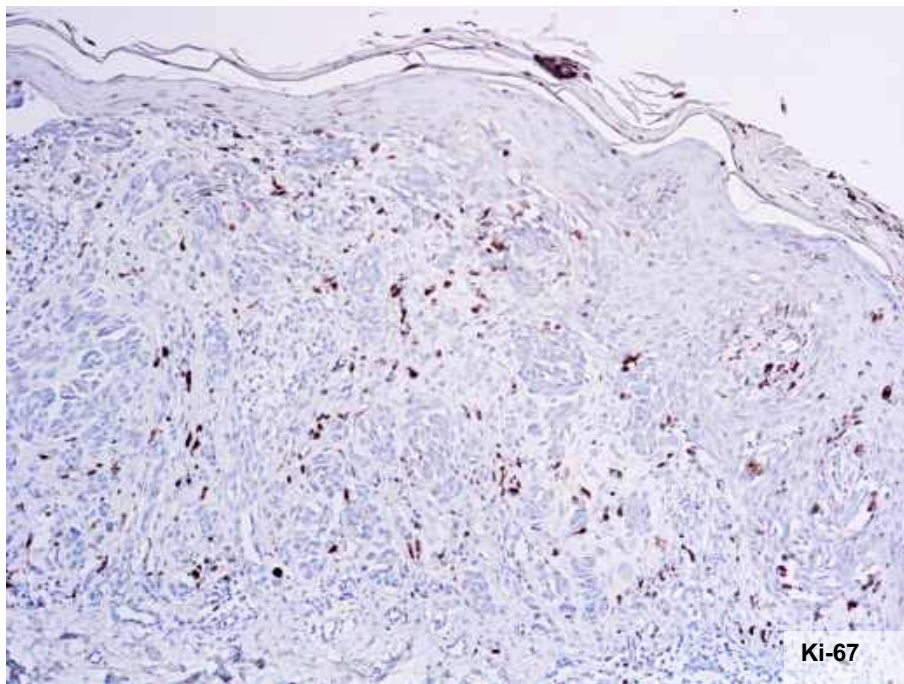


Рис. 4.4. Ядерна експресія маркера проліферації Ki-67 у невісі Шпіца першої групи дослідження. $\times 100$.

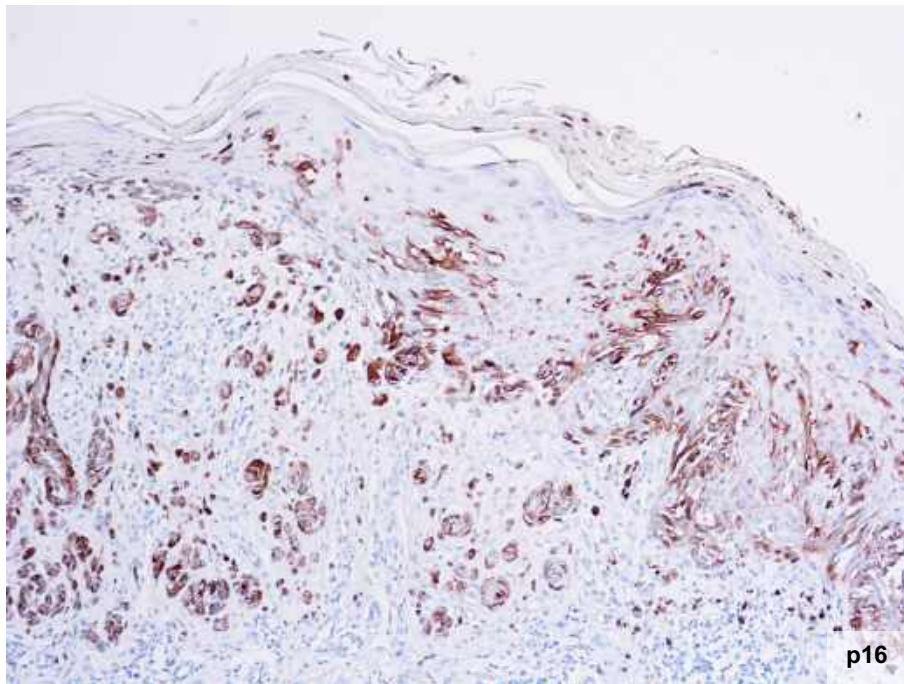


Рис. 4.5. Виразна змішана ядерно-цитоплазматична експресія p16 в юнкціональних та дермальних меланоцитах невуса Шпіца. $\times 100$.

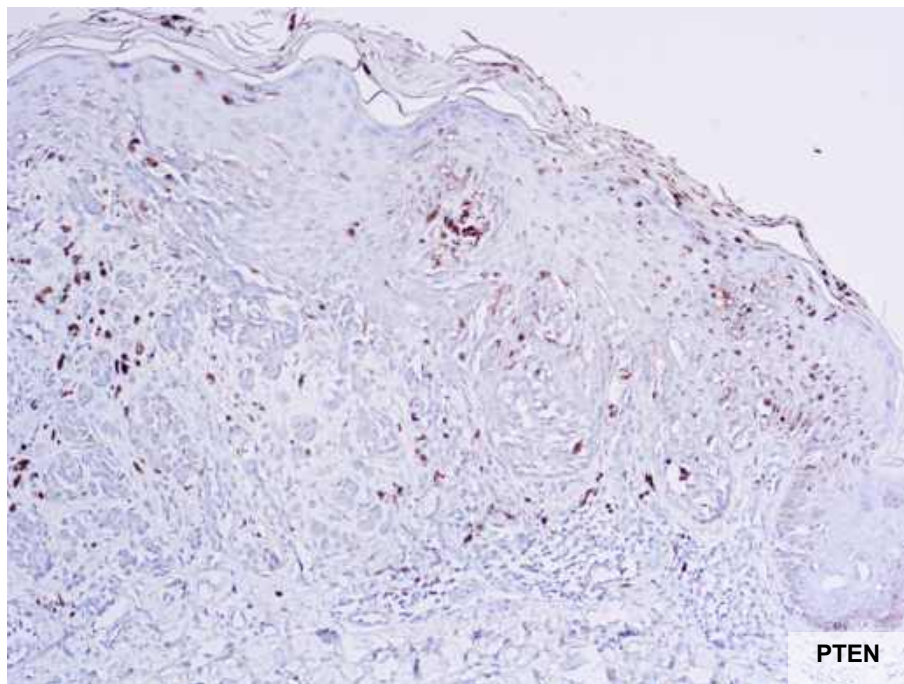


Рис. 4.6. Імунопозитивна ядерно-цитоплазматична експресія маркеру PTEN в меланоцитах в невусі Шпіца. $\times 100$.

Статистичний аналіз дозволив встановити кореляційні зв'язки між клініко-морфологічними та імуногістохімічними показниками у пацієнтів із доброякісними невусами (табл. 4.1).

Зв'язок між клініко-морфологічними та імуногістохімічними показниками у пацієнтів із доброякісними невусами (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена, r_s)

Показник	Ki-67	p-level	SOX-10	p-level	p16	p-level	PTEN	p-level
Повних років	-0.061	0.786	-0.074	0.744	0.128	0.572	-0.069	0.761
Безструктурна зона	0.503*	0.017	-0.202	0.367	-0.275	0.215	-0.250	0.262
Атипові глобули	-0.088	0.696	0.007	0.974	0.124	0.582	0.058	0.796
Атипова пігментна сітка	-0.060	0.790	-0.303	0.170	0.146	0.517	0.223	0.318
Сірі точки	0.163	0.468	0.000	1.000	-0.113	0.618	-0.313	0.157
Гіперпігментація	0.211	0.346	0.253	0.256	0.048	0.831	-0.129	0.567
Вуаль	0.101	0.654	0.218	0.330	-0.331	0.133	-0.590*	0.004
Негативна пігментна сітка	-0.208	0.353	0.000	1.000	0.121	0.592	0.121	0.592
Поліморфні судини	0.121	0.591	0.279	0.209	-0.190	0.398	-0.017	0.939
Полігони	0.226	0.312	0.038	0.867	-0.013	0.956	-0.113	0.618
Радіальний пігмент	0.403	0.063	0.179	0.426	-0.065	0.773	-0.112	0.620
Поліхромія	0.215	0.336	-0.121	0.591	0.077	0.733	-0.412*	0.047
Зони регресу	0.312	0.157	0.122	0.588	-0.035	0.879	0.173	0.443
Псевдоподії	-0.139	0.538	-0.227	0.310	0.276	0.214	0.362	0.097
Ki-67			-0.148	0.510	-0.261	0.240	-0.399	0.066
SOX-10	-0.148	0.510			-0.256	0.251	-0.136	0.545
p16	-0.261	0.240	-0.256	0.251			0.615*	0.002
PTEN	-0.399	0.066	-0.136	0.545	0.615*	0.002		

Примітка: * - статистично значущі показники коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$).

Так, було виявлено позитивний зв'язок між наявністю безструктурної зони та рівнем Ki-67 ($r_s=0,503$, $p=0,017$). Також середній за силою кореляційний зв'язок у першій групі дослідження спостерігався між рівнями експресії p16 та PTEN ($r_s=0,615$, $p=0,002$). Окрім того, рівень експресії PTEN мав зворотній кореляційний зв'язок із такими дерматоскопічними показниками, як вуаль ($r_s=-0,590$, $p=0,004$) та поліхромія ($r_s=-0,412$, $p=0,047$).

4.2. Комплексна патогістологічна характеристика диспластичних невусів другої групи дослідження.

При вивченні гістологічних особливостей ДН, що відносилися до другої групи дослідження ($n=54$), бралася до уваги виразність архітектурних порушень, а також ступінь цитологічної атипії меланоцитів. У відповідності до згаданих ВООЗ-критеріїв (табл. 2.2, 2.3) виділяли ДН низького ступеня (low grade, $n=28$) та високого ступеня (high grade, $n=26$).

Середній розмір ДН низького ступеня у досліджуваній групі становив $7,55\pm 1,58$ мм. Меланоцитарні утворення характеризувалися відносною симетрією, з помітно окресленими латеральними краями та рівномірно видовженими rete ridges. Архітектурні зміни проявлялися лентигінозною меланоцитарною гіперплазією, що поширювалась латерально (феномен плеча, *shouldering*), а також формуванням гнізд меланоцитів, нерівномірних за розміром та формою, що не обмежувалися верхівками rete ridges та об'єднувалися між собою (*bridging*). Окрім того, зустрічалися поодинокі центрально локалізовані супрабазальні меланоцити (педжетоїдне поширення), що локалізувалися в межах нижньої третини епідерміса. Описаний характер розподілу меланоцитів підтверджувався імуногістохімічно за допомогою відповідного меланоцитарного маркеру SOX-10 (рис. 4.7, 4.8).

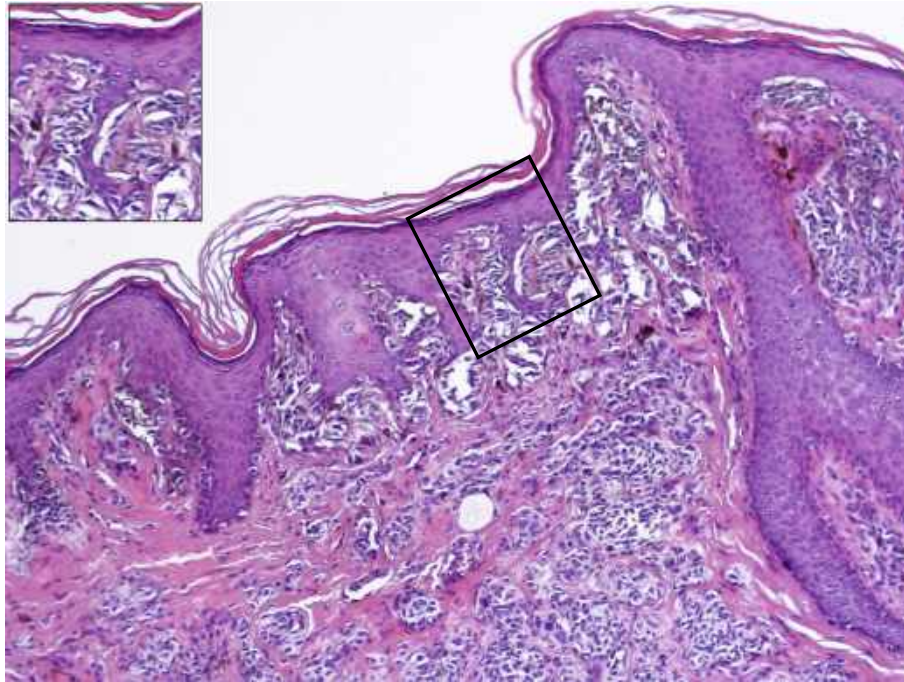


Рис. 4.7. Змішаний диспластичний невус, low grade. Юнкціональний компонент є помірно клітинним і складається з невоїдних до епітеліоїдних меланоцитів. Осередки утворення переважно дрібних гнізд різної форми, що нерівномірно розподілені вздовж епідермально-дермального з'єднання з ознаками помірної цитологічної атипії (вставка): розмір ядер меланоцитів співставний з ядрами базальних кератиноцитів, присутній поодинокий ядерний плеоморфізм, ядра гіперхромні, ядерця не візуалізуються. Меланоцитарні гнізда на верхівках подовжених rete ridges об'єднуються із формуванням містків ("bridging"). В дермі гнізда мономорфних меланоцитів без ознак цитологічної атипії та ламелярний склероз сосочкового шару. Забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 100$.

Також характерною ознакою для ДН низького ступеня була присутність концентричної та ламелярної фіброплазії навколо подовжених rete ridges. У дермі таких невусів відзначалися гнізда мономорфних меланоцитів зі світлою цитоплазмою без ознак цитологічної атипії та з характерним дозріванням вглиб меланоцитарного новоутворення та слабким вогнещевим лімфоцитарним інфільтратом, що локалізувався переважно периваскулярно.

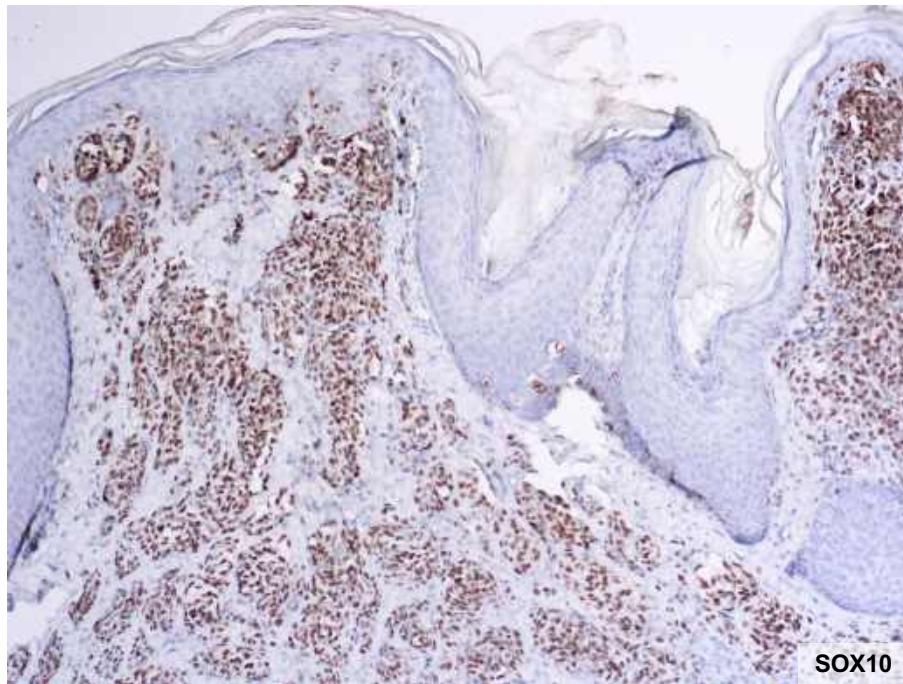


Рис. 4.8. Змішаний диспластичний невус, low grade з інтенсивною ядерною експресією SOX-10 в меланоцитах юнкціонального та дермального компонентів. $\times 100$.

Окрім того відзначалися поодинокі переважно юнкціональні мітози, а дермальні фігури мітозу були рідкісними. Патологічні мітози не зустрічалися (рис. 4.8, 4.9).

Проявами цитологічної атипії серед ДН низького ступеня було помірне збільшення розмірів меланоцитів, що мали світлу подекуди запилену меланіном цитоплазму. Ядра меланоцитів також були дещо збільшеними, проте їх розмір не перевищував розміри ядер базальних кератиноцитів більше ніж у 1,5 рази. Ядерний плеоморфізм, що проявлявся варіацією розмірів та форми ядра, також був обмежений та зустрічався в поодиноких клітинах. Ядерний хроматин був рівномірно розподілений, а ядра нерідко гіперхромні, при цьому ядерця, як правило, не візуалізувалися.

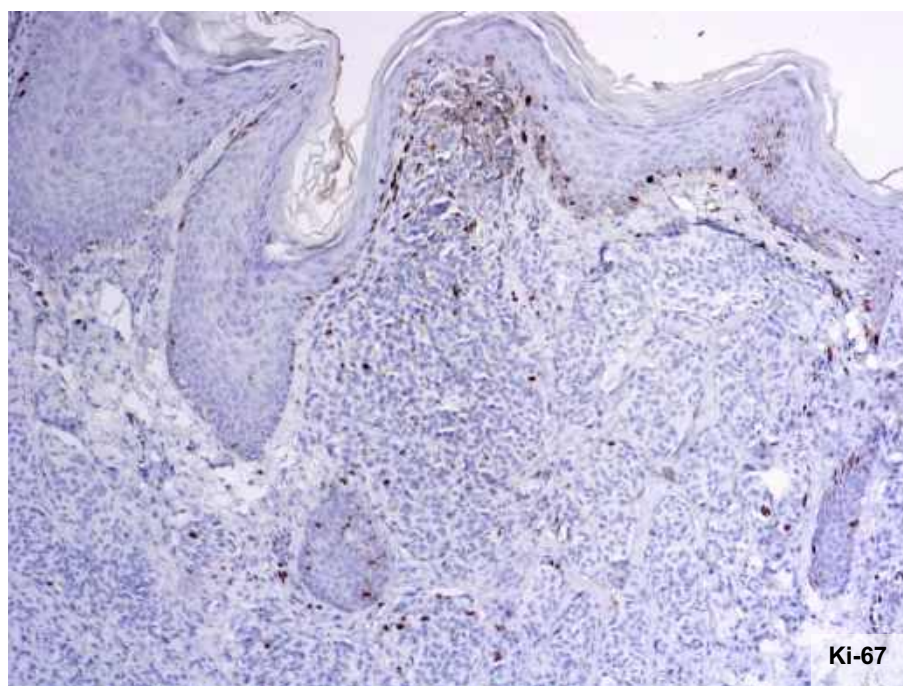


Рис. 4.9 Ядерна експресія маркера проліферації Ki-67 у змішаному диспластичному невусі, low grade. $\times 100$.

При вивченні ДН високого ступеня (high grade) другої групи дослідження було встановлено, що їх середній розмір складав $7,55 \pm 1,58$ мм. При оглядовій мікроскопічній оцінці на малих збільшеннях такі невуси характеризувалися помірною окресленістю бічних країв та часто втрачали симетричність. Поширеною була дисторція rete ridges, що характеризувалася їх нерівномірним потовщенням та видовженням. Звертала увагу виразна та подекуди суцільна проліферація юнкціональних меланоцитів, з формуванням на верхівках та бічних поверхнях rete ridges гнізд різної форми та розміру, що не лише з'єднувалися між собою, а подекуди зливалися ("bridging"). Лентигіозна проліферація поширювалася латерально над дермальним компонентом невусів, підтверджуючи характерний для ДН феномен «плеча». Кількість супрабазальних меланоцитів також була значною та подекуди поширювалася до 1/2 - 2/3 товщі епідермісу, при цьому більшість з них обмежувалася центральною частиною меланоцитарного новоутворення (рис. 4.10).

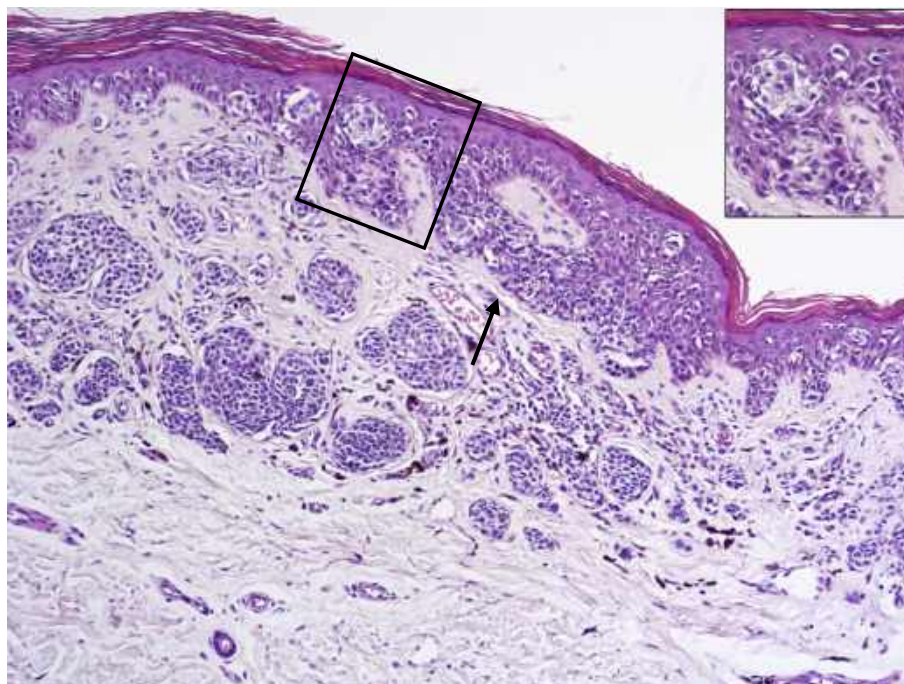


Рис. 4.10. Змішаний диспластичний невус, high grade. Значна юнкціональна проліферація меланоцитів на кінчиках потовщених rete ridges та на їх бічних поверхнях з нерівномірним формуванням гнізд, що подекуди зливаються (стрілка). Педжетоїдне поширення меланоцитів вгору, що не виходить за межі середини шиповатого шару епідермісу. Окремі меланоцити збільшені з ознаками виразної атипії. Забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 100$.

Імуногістохімічне забарвлення ДН високого ступеня за допомогою меланоцитарного ядерного маркера SOX-10 підтверджував характер розподілу меланоцитів на верхівках та бічних поверхнях rete ridges з формуванням гнізд та утворенням містків між сусідніми групами клітин, а також підкреслив тенденцію до більш виразного педжетоїдного розповсюдження клітин у невусах з дисплазією високого ступеню (рис. 4.11).

У дермі подібно до ДН низького ступені відзначалася виразна еозинофільна ламелярна фіброплазія та та місцями більш щільний переважно периваскулярний та частково інтерстиціальний лімфоцитарний інфільтрат. (рис. 4.10).

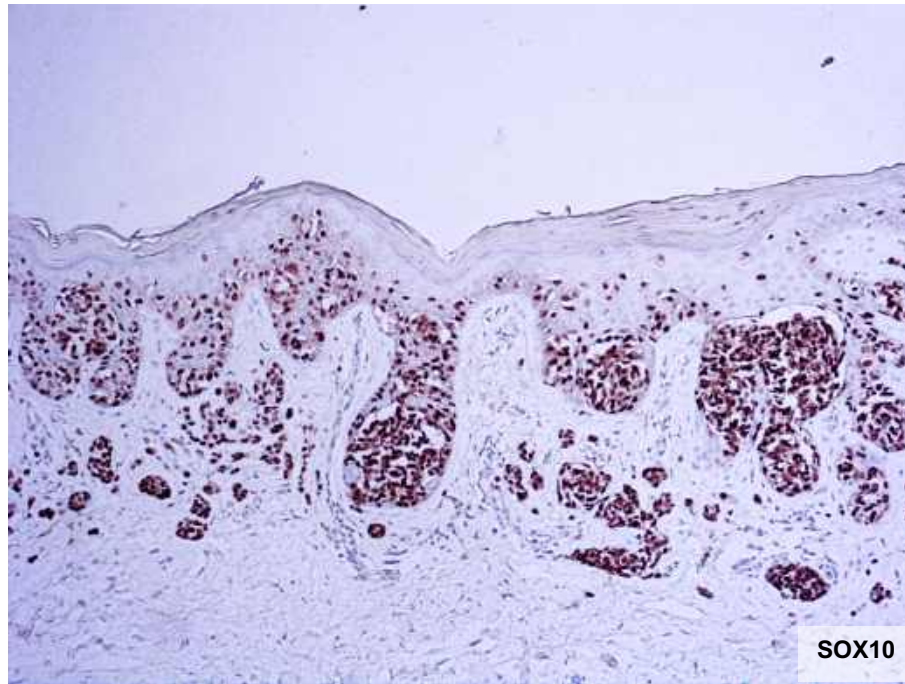


Рис. 4.11. Змішаний диспластичний невус, high grade з інтенсивною ядерною експресією SOX-10 в меланоцитах юнкціонального та дермального компонентів. Педжетоїдне розповсюдження меланоцитів до середини шиповатого шару епідермісу. $\times 100$.

Цитологічна атипія в ДН високого ступеня була значною: деякі з уражених меланоцитів були збільшеними, містили різну кількість цитоплазми та «пилоподібний» пігмент меланін, ядра були гіперхромними та нерідко плеоморфними, а їх розмір перевищував розмір базальних кератиноцитів у 1,5 та більше разів. Ядерця переважно часто добре візуалізувалися.

При оцінці маркера проліферації Ki-67 у ДН другої групи мітотична активність локалізувалася переважно у епідермально-дермальному з'єднанні. При цьому у дермальному компоненті візуалізувалися лише поодинокі меланоцити з позитивною ядерною експресією Ki-67. Патологічні мітози характерними не були (рис. 4.10, 4.12, 4.13).

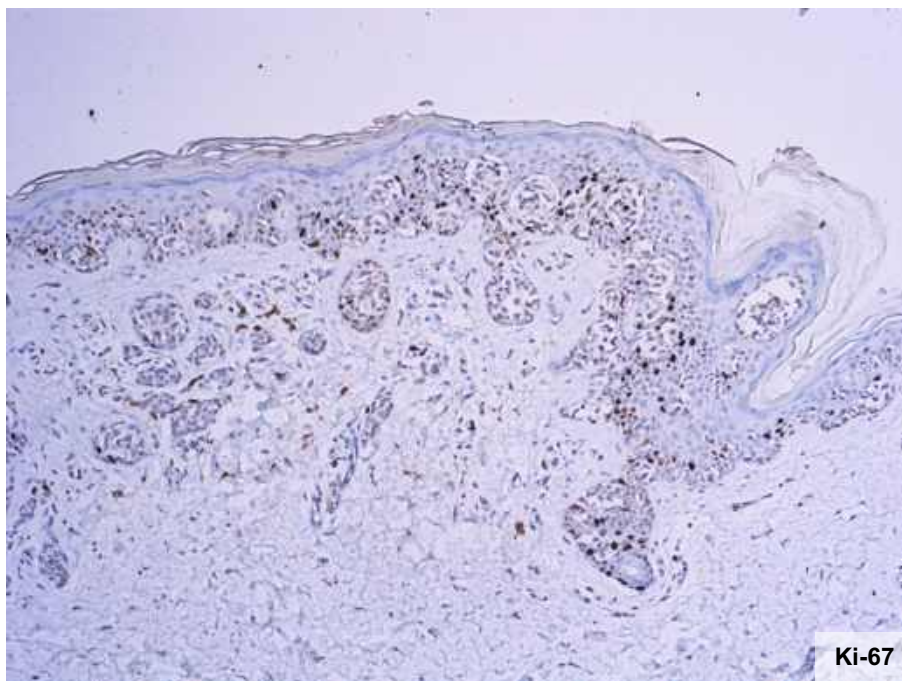


Рис. 4.12. Ядерна експресія маркера проліферації Ki-67 у змішаному диспластичному невусі, high grade. $\times 100$.

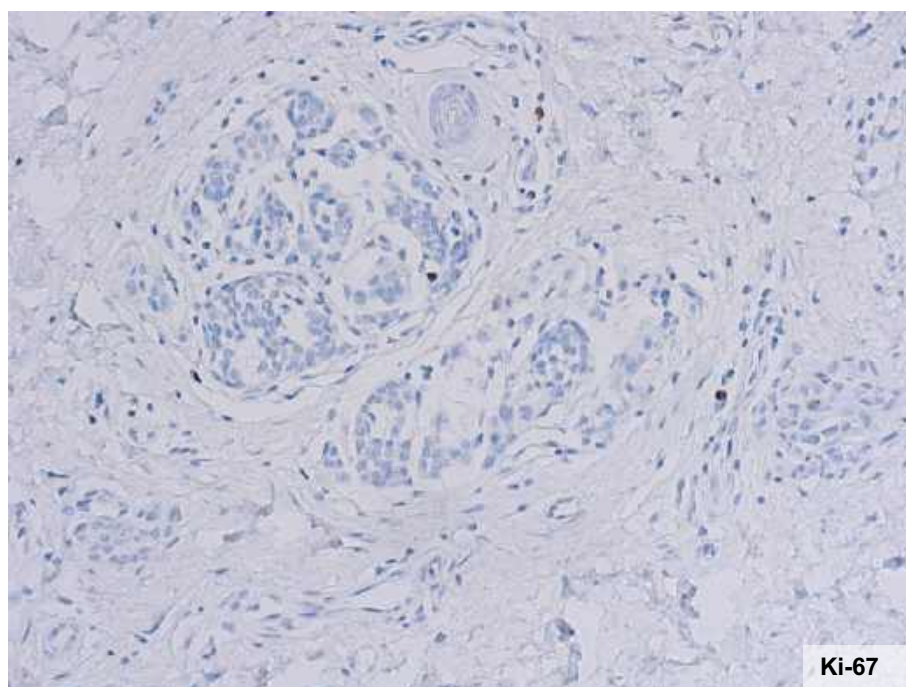


Рис. 4.13. Ядерна експресія маркера проліферації Ki-67 у змішаному диспластичному невусі, high grade, що демонструє низьку проліферативну активність меланоцитів дерми, $\times 200$.

Загалом, індекс проліферативної активності у другій групі дослідження становив $15,56 \pm 5,10\%$.

Оцінка характеру та ступеня розподілу протеїна онкосупресора p16 у ДН другої групи дозволив встановити мозаїчну фокальну помірно інтенсивну експресію маркеру в меланоцитах епідермально-дермального з'єднання та виразну позитивну дифузну експресію p16 у дермальному компоненті ДН обох ступеней дисплазії (low та high grade) (рис. 4.14, 4.15).

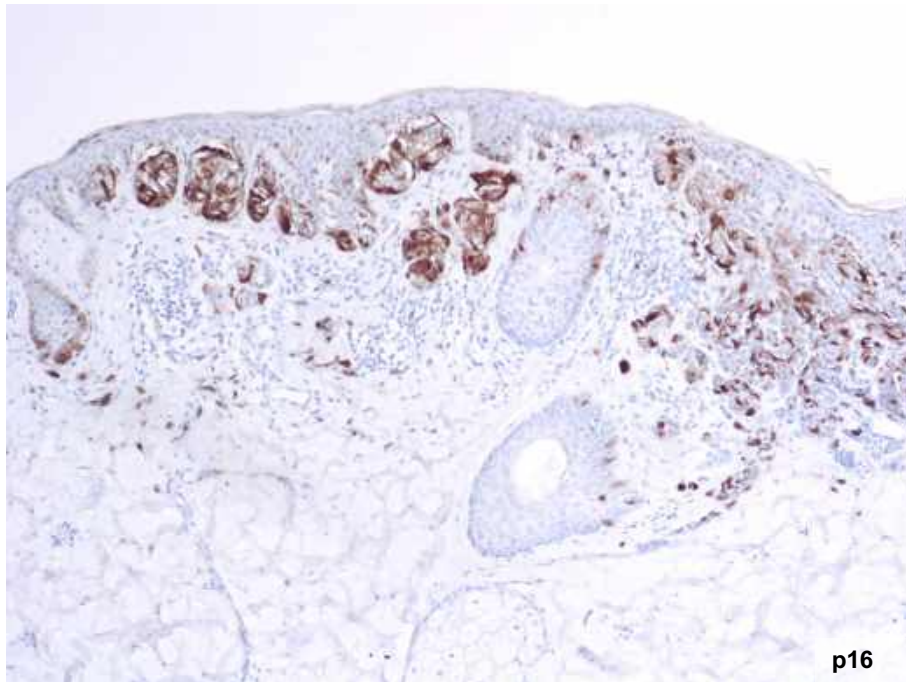


Рис. 4.14. Виразна дифузну ядерно-цитоплазматична експресія p16 у дермальному компоненті змішаного ДН, low grade, та мозаїчна помірно інтенсивна експресія меланоцитів дермально-епідермального з'єднання. $\times 100$.

Визначення експресії іншого протеїна-онкосупресора PTEN продемонструвало збережену дифузну реакцію у меланоцитах ДН як низького так і високого ступенів (рис. 4.16, 4.17).

При визначенні зв'язків клініко-морфологічних та імуноістохімічних показників у пацієнтів з ДН методом рангової кореляції Спірмена, вдалося встановити ряд статистично значущих залежностей (табл. 4.2).

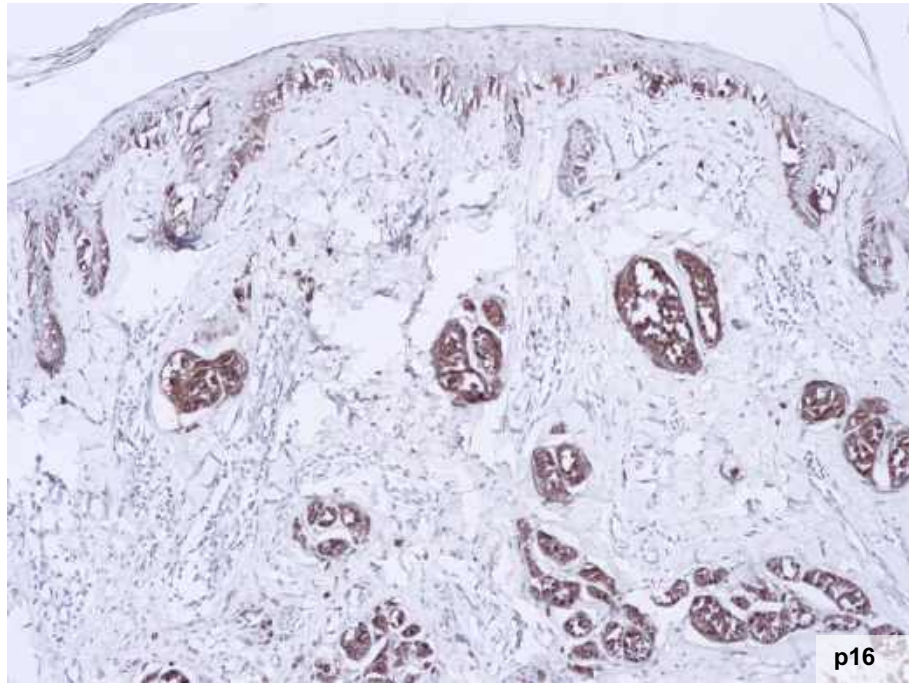


Рис. 4.15. Позитивна інтенсивна ядерно-цитоплазматична реакція маркера p16 у меланоцитах дермального компоненту у змішаному ДН, high grade. Інтенсивність маркера p16 частини меланоцитів в області дермально-епідермального з'єднання, тому числі сосочків, знижена. $\times 100$.

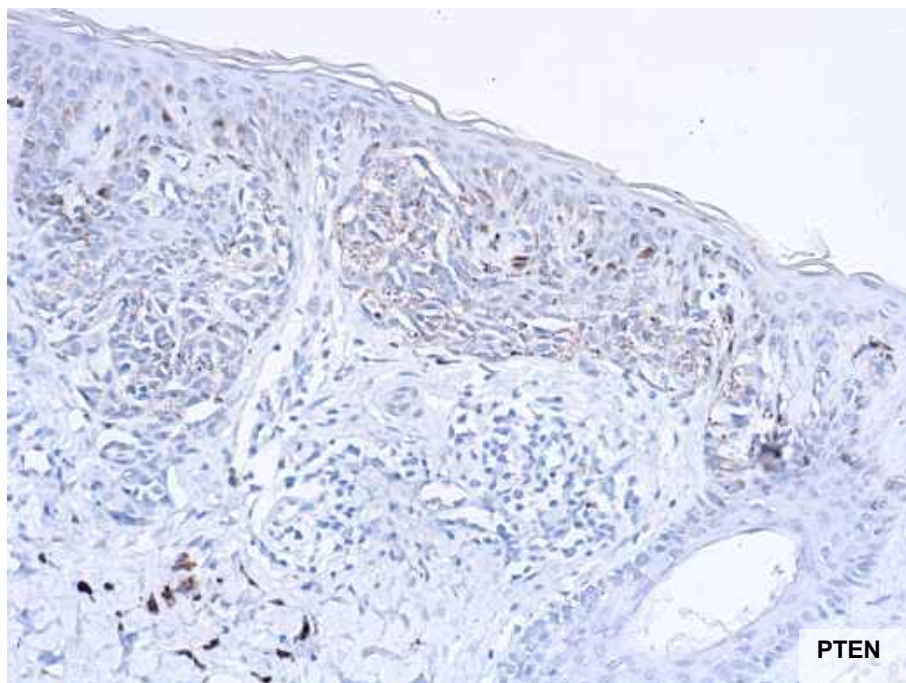


Рис. 4.16. Дифузна переважно цитоплазматична експресія маркера PTEN у змішаному ДН low grade слабкої та помірної інтенсивності у переважачій більшості клітин, $\times 200$.

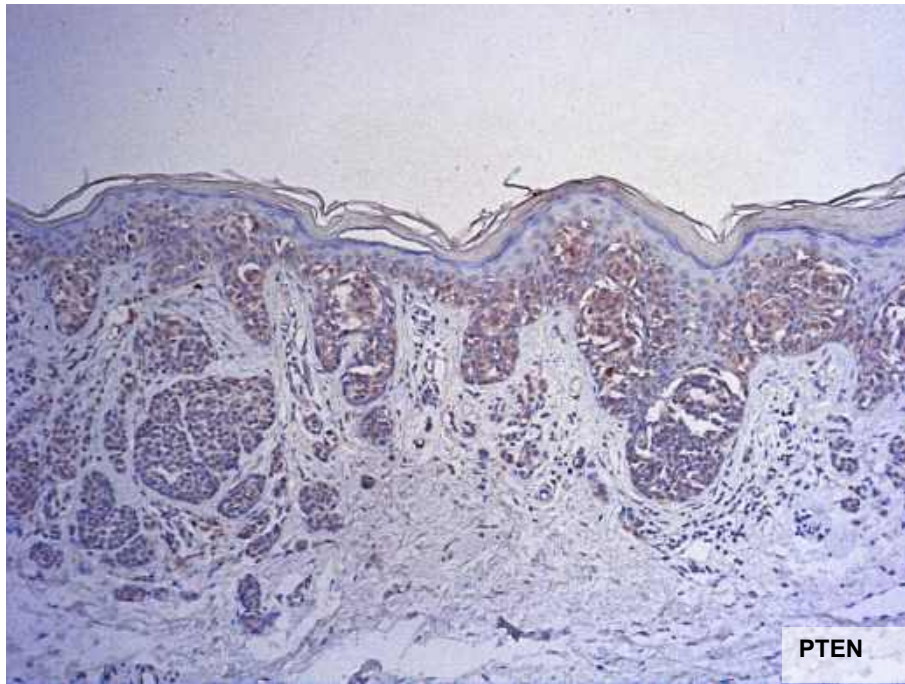


Рис. 4.17. Дифузна помірно інтенсивна експресія PTEN у змішаному ДН high grade, $\times 100$.

Найбільше досліджувані параметри залежали від ступеня дисплазії ДН (low та high grade, відповідно). Так, було встановлено помірний позитивний зв'язок між ступенем дисплазії та віком пацієнтів ($r_s=0.410$, $p=0,002$). Окрім того, відзначався слабкий позитивний зв'язок між ступенем дисплазії та такими дерматоскопічними показниками, як гіперпігментація ($r_s=0.276$, $p=0,044$) та поліхромія ($r_s=0.271$, $p=0,047$). Також відзначався прямий помірний кореляційний зв'язок між ступенем дисплазії та рівнем Ki-67 ($r_s=0.585$, $p=0,001$) та зворотній слабкий зв'язок між ступенем дисплазії та PTEN ($r_s=-0.285$, $p=0,036$).

У свою чергу, показник Ki-67 також мав позитивний помірний зв'язок із віком пацієнтів ($r_s=0.370$, $p=0,006$) та негативний зв'язок із рівнем експресії PTEN ($r_s=-0.324$, $p=0,017$). Також середній за силою кореляційний зв'язок спостерігався між рівнями експресії p16 та SOX-10 ($r_s=0.441$, $p=0,001$).

Зв'язок між клініко-морфологічними та імуногістохімічними показниками у пацієнтів із диспластичними невусами (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена, r_s)

Показник	Ступінь дисплазії	p-level	Ki-67	p-level	SOX-10	p-level	p16	p-level	PTEN	p-level
Повних років	0.410*	0.002	0.370*	0.006	-0.197	0.154	-0.006	0.966	0.006	0.967
Безструктурна зона	0.136	0.325	0.096	0.491	-0.175	0.204	-0.019	0.889	-0.037	0.789
Атипові глобули	-0.200	0.147	0.017	0.904	0.068	0.625	-0.205	0.136	-0.115	0.409
Атипова пігментна сітка	-0.038	0.784	0.180	0.194	-0.008	0.952	0.011	0.938	0.198	0.152
Сірі точки	0.061	0.662	0.100	0.471	-0.118	0.394	-0.054	0.700	-0.246	0.073
Гіперпігментація	0.276*	0.044	0.100	0.472	-0.126	0.365	0.047	0.733	0.109	0.432
Вуаль	0.178	0.197	0.011	0.934	-0.100	0.471	-0.132	0.342	-0.159	0.250
Негативна пігментна сітка	-0.247	0.072	-0.157	0.257	-0.127	0.359	-0.173	0.212	0.212	0.124
Поліморфні судини	0.061	0.663	-0.069	0.621	0.017	0.904	-0.020	0.885	0.010	0.942
Полігони	0.139	0.316	0.043	0.756	0.134	0.334	0.098	0.482	-0.007	0.961
Радіальний пігмент	0.064	0.645	0.066	0.637	0.089	0.524	-0.050	0.722	0.028	0.839
Поліхромія	0.271*	0.047	0.221	0.109	-0.113	0.414	-0.123	0.376	-0.221	0.108
Зони регресу	0.007	0.959	0.063	0.650	-0.091	0.511	0.107	0.440	-0.129	0.351
Псевдоподії	0.007	0.959	-0.019	0.892	0.110	0.427	-0.091	0.511	-0.142	0.306
Ki-67	0.585*	0.000			-0.090	0.519	-0.185	0.180	-0.324*	0.017
SOX-10	-0.223	0.105	-0.090	0.519			0.441*	0.001	-0.015	0.917
p16	-0.051	0.712	-0.185	0.180	0.441*	0.001			0.095	0.492
PTEN	-0.285*	0.036	-0.324*	0.017	-0.015	0.917	0.095	0.492		

Примітка: * - статистично значущі показники коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$).

4.3. Комплексна патогістологічна характеристика злоякісних меланоцитарних новоутворень третьої групи дослідження.

До третьої групи дослідження злоякісних меланоцитарних новоутворень (n=19) відносилися меланоцитарні пухлини, що за підсумками патогістологічного та імуногістохімічного аналізу отримували підтвердження діагнозу меланоми. Сюди відносилися переважно ранні форми меланоми шкіри (меланома *in situ*, поверхнево-поширена меланома) та тонкі меланоми (SAMPUS, MELTUMP, STUMP).

При гістологічній оцінці меланоми даної групи характеризувалися асиметрією, розповсюдженою суцільною лентигінозною проліферацією атипових меланоцитів, що подекуди формували погано організовані гнізда з обширним мультифокальним педжетоїдним поширенням (рис. 4.18).

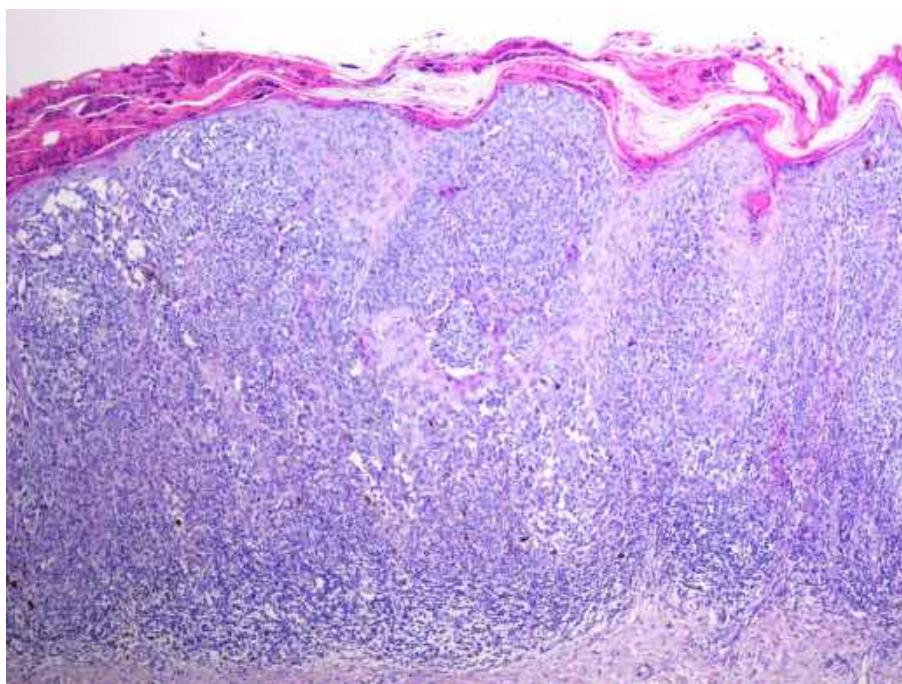


Рис. 4.18. Поверхнево-поширена меланома. Візуалізуються слабо згруповані в гнізда атипові епітеліоїдні меланоцити та виразний щільний лімфоцитарний інфільтрат на інвазивному фоні пухлини. Забарвлення гематоксиліном-еозином. ×25.

Атипові лентигінозні меланоцити мали збільшені гіперхроматичні ядра, виразні ядерця та бідну амфіфільну або делікатно меланізовану цитоплазму (рис. 4.19).

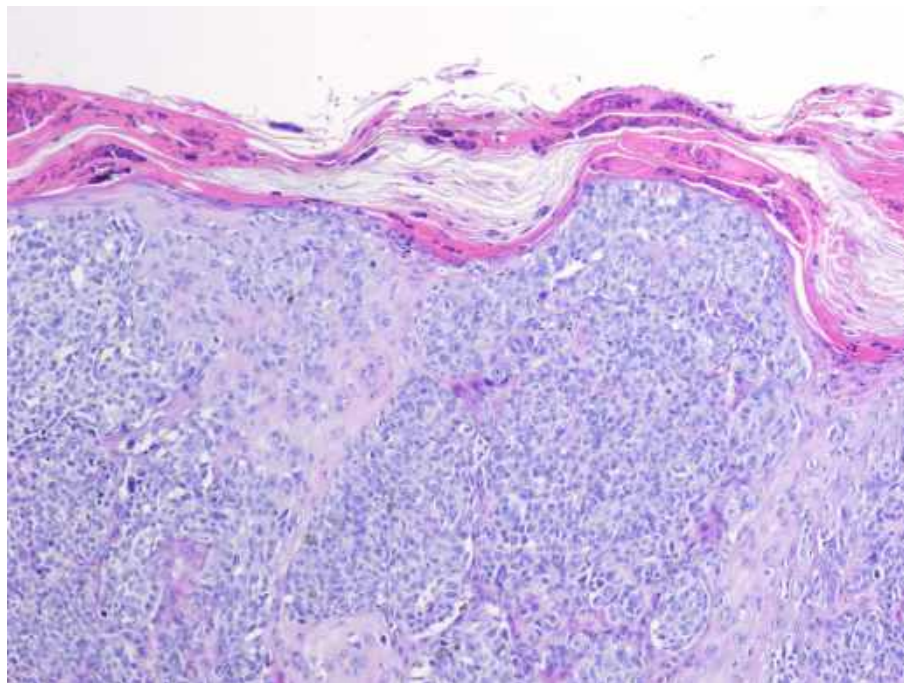


Рис. 4.19. Поверхнево-поширена меланома з атиповими меланоцитами з виразними ядерцями та педжетоїдним поширенням. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$.

Дермальний компонент втрачав здатність дозрівати. Також у дермі відзначався дифузний фіброз. Характер лімфоцитарної інфільтрації варіював і спостерігався як на краю інвазивного росту, так і дифузно інфільтруючи пухлину. Деякі випадки позначалися повною відсутністю лімфоцитарного інфільтрату (рис. 4.19, 4.20).

Експресія меланоцитарного маркера SOX-10 підтверджувала суцільну лентигінозну проліферацію меланоцитів та виразне педжетоїдне розповсюдження меланоцитів (рис. 4.21). Проліферативна активність злоякісних меланоцитарних новоутворень була високою та становила $26,79 \pm 4,53$ з чисельними дермальними мітозами (рис. 4.22).

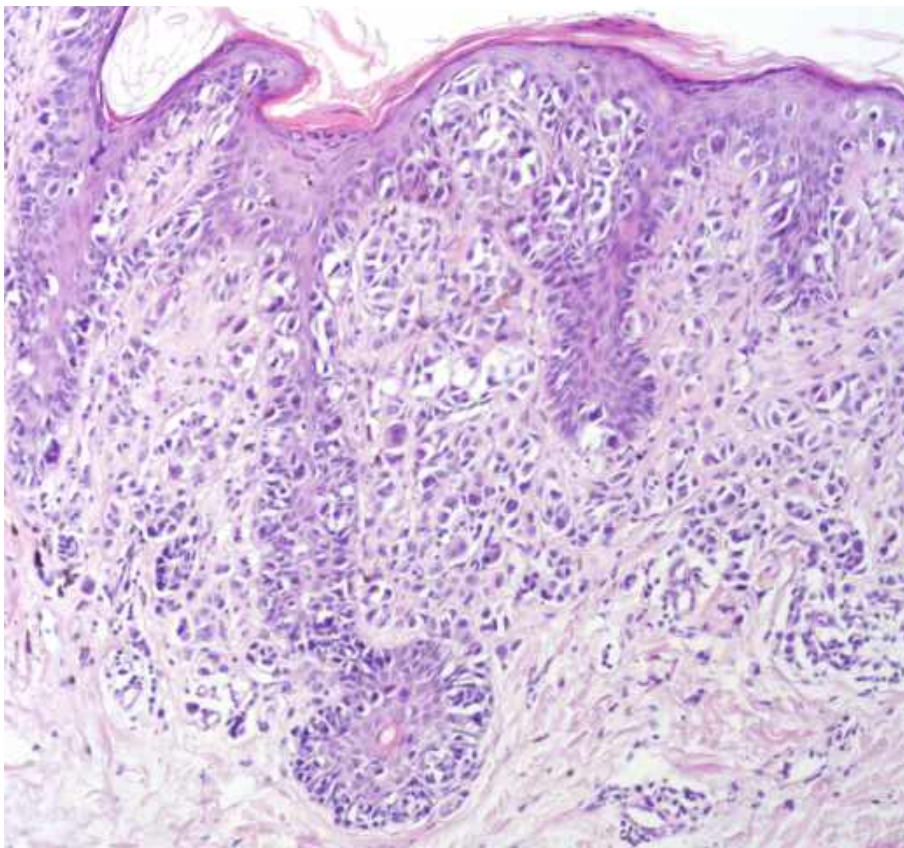


Рис. 4.20. Поверхнево-поширена меланома з виразною лентигінозною проліферацією, що характеризується великими атиповими меланоцитами. Збарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 200$.

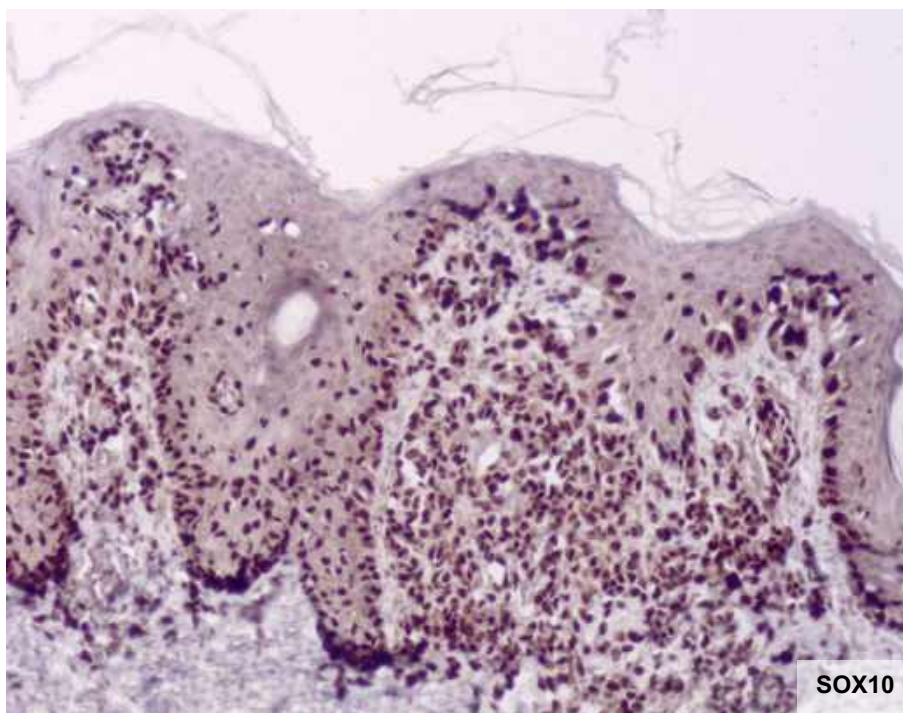


Рис. 4.21. Виразна ядерна експресія меланоцитарного маркера SOX-10 у поверхнево-поширеній меланомі. $\times 200$.

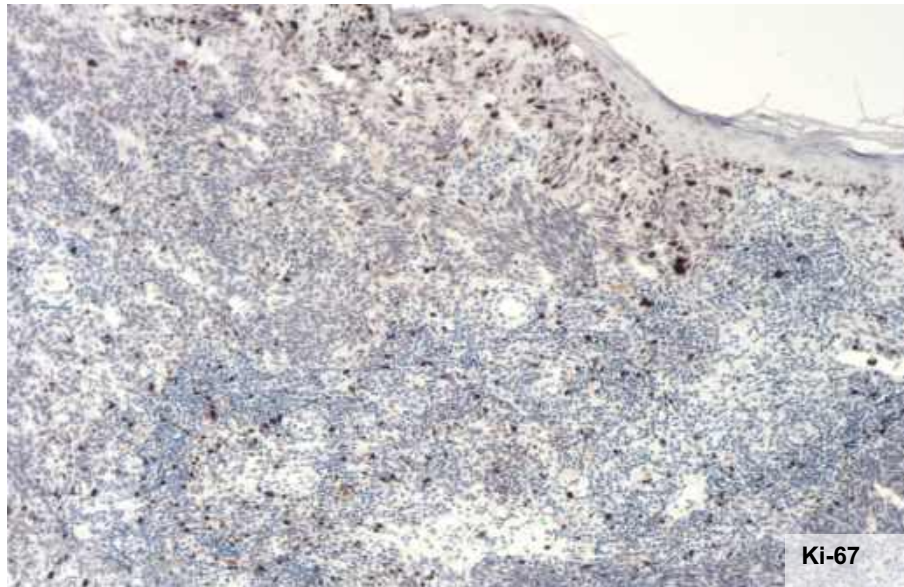


Рис. 4.22. Ядерна експресія Ki-67 у поверхнево-поширеній меланомі, візуалізує високу проліферативну активність новоутворення та чисельні дермальні мітози. $\times 100$.

Імуногістохімічний аналіз білків-онкосупресорів p16 та PTEN продемонстрував втрату їх експресії у злоякісних меланоцитарних новоутвореннях (рис. 4.23, 4.24).

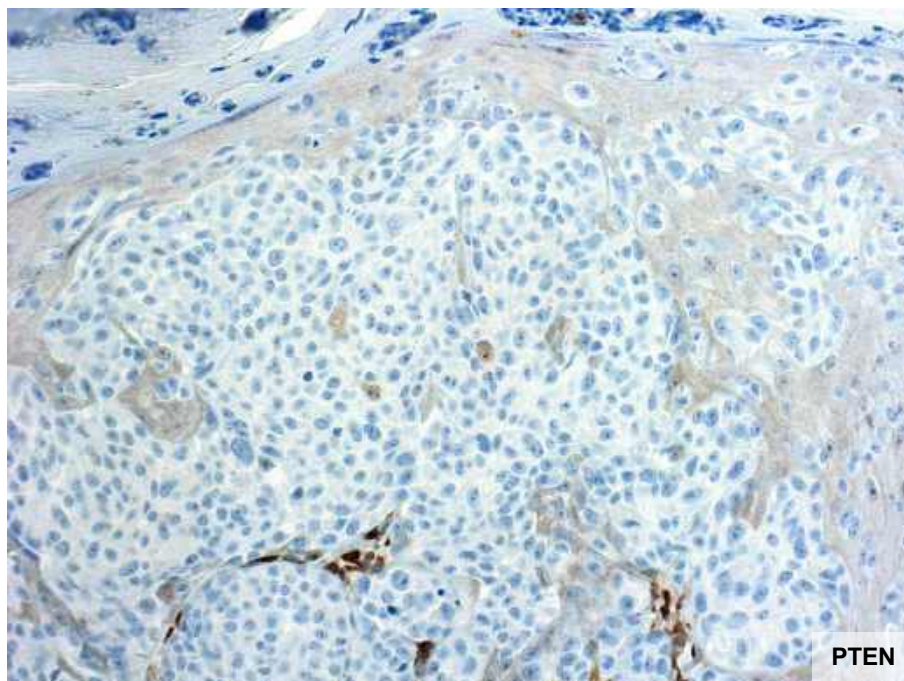


Рис. 4.23. Поверхнево-поширена меланома, що демонструє повну втрату експресії PTEN епітеліоїдними меланоцитами. $\times 200$.

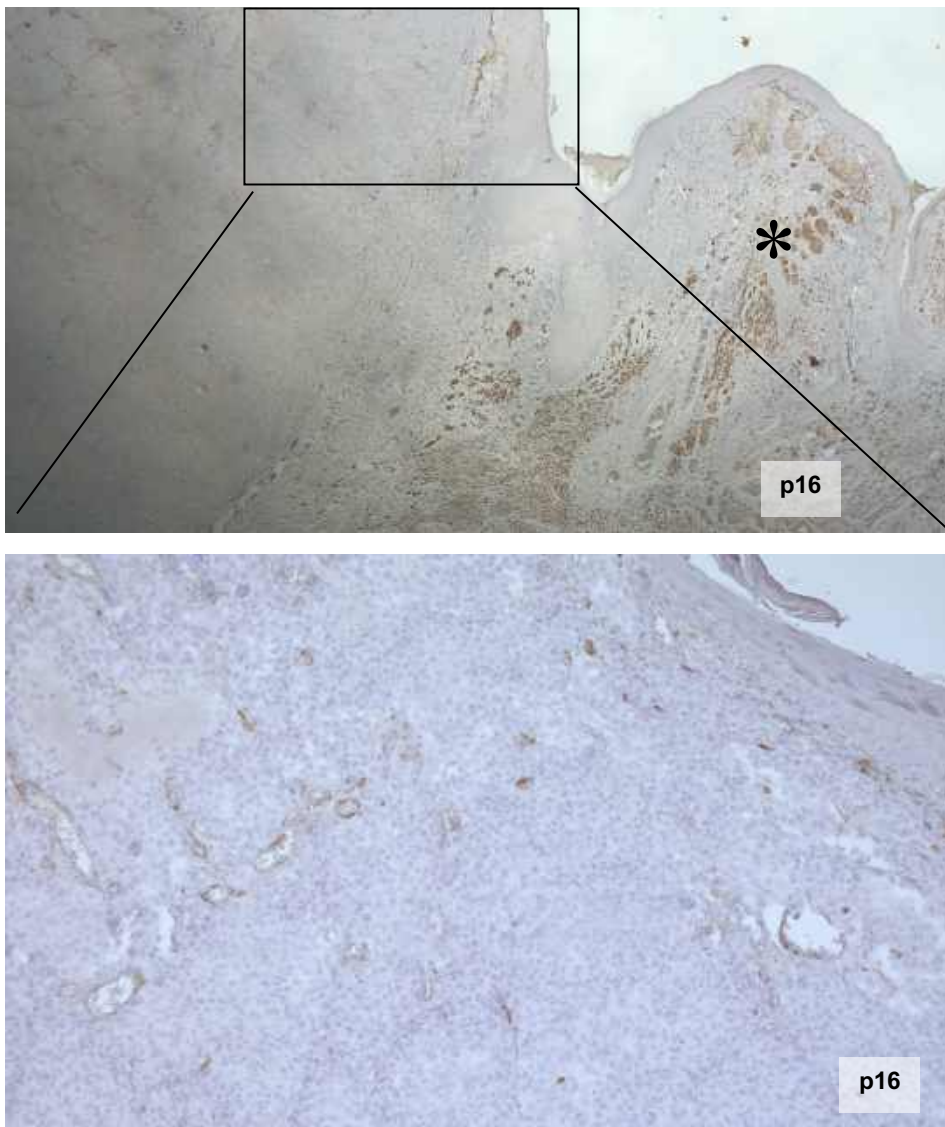


Рис. 4.24. Невоїдна меланома асоційована з невусом (зірочка), що демонструє втрату експресії маркера p16 на тлі виразної дифузної експресії маркера у збереженій частині невуса, $\times 100$. Вставка, $\times 200$.

Кореляційний аналіз клініко-морфологічних та імуногістохімічних показників у пацієнтів із злоякісними меланоцитарними новоутворення, дозволило встановити наявність низки статистично вагомих зв'язків (табл. 4.3). Так, відзначався прямий помірний кореляційний зв'язок між Ki-67 та наявністю таких дерматоскопічних показників як атипові глобули ($r_s=0.594$, $p=0,007$) та вуаль ($r_s=0.617$, $p=0,005$), а атипова пігментна сітка ($r_s=-0.512$, $p=0,025$) негативно корелювала із рівнем Ki-67. Також показник проліферативної активності Ki-67

характеризувався помірним зворотнім кореляційним зв'язком із рівнями експресії p16 ($r_s=-0.686$, $p=0,001$) та PTEN ($r_s=-0.580$, $p=0,009$).

У свою чергу рівень показника p16 мав помірний позитивний зв'язок із наявністю атипової пігментної сітки дерматоскопічно ($r_s=0.550$, $p=0,015$) та помірний негативний зв'язок із поліхромією ($r_s=-0.473$, $p=0,041$). Сильний прямий кореляційний зв'язок спостерігався між рівнями експресії p16 та PTEN ($r_s=0.863$, $p<0,001$). Окрім того, PTEN мав помірний зворотній зв'язок із присутністю поліхромії ($r_s=-0.524$, $p=0,021$) під час дерматоскопічного обстеження злякисних меланоцитарних утворень.

4.4. Порівняльна патогістологічна оцінка меланоцитарних новоутворень шкіри.

Імуногістохімічний аналіз виявив статистично вагомі відмінності в рівнях експресії маркерів Ki-67, SOX-10, p16, PTEN при порівнянні груп дослідження (рис. 4.25).

Так, у порівнянні з доброякісними невусами показник проліферації Ki-67 у групі ДН та злякисних меланоцитарних новоутворень був відповідно на 62,9% ($p < 0,001$) та у 1,8 рази вищим ($p < 0,001$). Також відзначалося переважання показника Ki-67 у групі злякисних новоутворень порівняно з ДН на 72,2% ($p < 0,001$) (рис. 4.25 А).

Зворотну тенденцію спостерігали при аналізі експресії показника SOX-10, рівень якого був достовірно нижчим у групі ДН та злякисних меланоцитарних новоутворень у порівнянні з доброякісними невусами на відповідно 8,2% ($p =0,048$) та 13,1% ($p =0,008$) (рис. 4.25 Б).

Експресія білка-онкосупресора p16 достовірно нижчою у групі злякисних меланоцитарних новоутворень у порівнянні з доброякісними невусами (на - 80,1%; $p < 0,001$) та ДН (на -80,7%; $p < 0,001$) (рис. 4.25 В).

Зв'язок між клініко-морфологічними та імуногістохімічними показниками у пацієнтів із злоякісними меланоцитарними утвореннями (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена, r_s)

Показник	Ki-67	p-level	SOX-10	p-level	p16	p-level	PTEN	p-level
Безструктурна зона	0.161	0.511	-0.030	0.903	-0.130	0.596	-0.242	0.319
Атипові глобули	0.594*	0.007	0.225	0.353	-0.414	0.078	-0.286	0.235
Атипова пігментна сітка	-0.512*	0.025	0.281	0.244	0.550*	0.015	0.423	0.071
Сірі точки	0.000	1.000	0.241	0.321	0.120	0.625	-0.020	0.935
Гіперпігментація	-0.088	0.719	-0.108	0.661	-0.303	0.208	-0.216	0.374
Вуаль	0.617*	0.005	0.083	0.735	-0.307	0.201	-0.083	0.734
Негативна пігментна сітка	-0.165	0.500	-0.242	0.319	0.153	0.531	0.066	0.788
Поліморфні судини	0.133	0.588	0.013	0.957	-0.330	0.167	-0.320	0.182
Полігони	-0.095	0.700	-0.016	0.949	-0.204	0.402	-0.158	0.518
Радіальний пігмент	-0.022	0.930	-0.390	0.099	0.086	0.725	0.022	0.930
Поліхромія	0.309	0.198	-0.190	0.436	-0.473*	0.041	-0.524*	0.021
Зони регресу	0.047	0.847	0.441	0.059	0.283	0.241	0.332	0.165
Псевдоподії								
Ki-67			0.260	0.283	-0.686*	0.001	-0.580*	0.009
SOX-10	0.260	0.283			-0.174	0.477	0.000	0.999
p16	-0.686*	0.001	-0.174	0.477			0.863*	0.000
PTEN	-0.580*	0.009	0.000	0.999	0.863*	0.000		

Примітка: * - статистично значущі показники коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$).

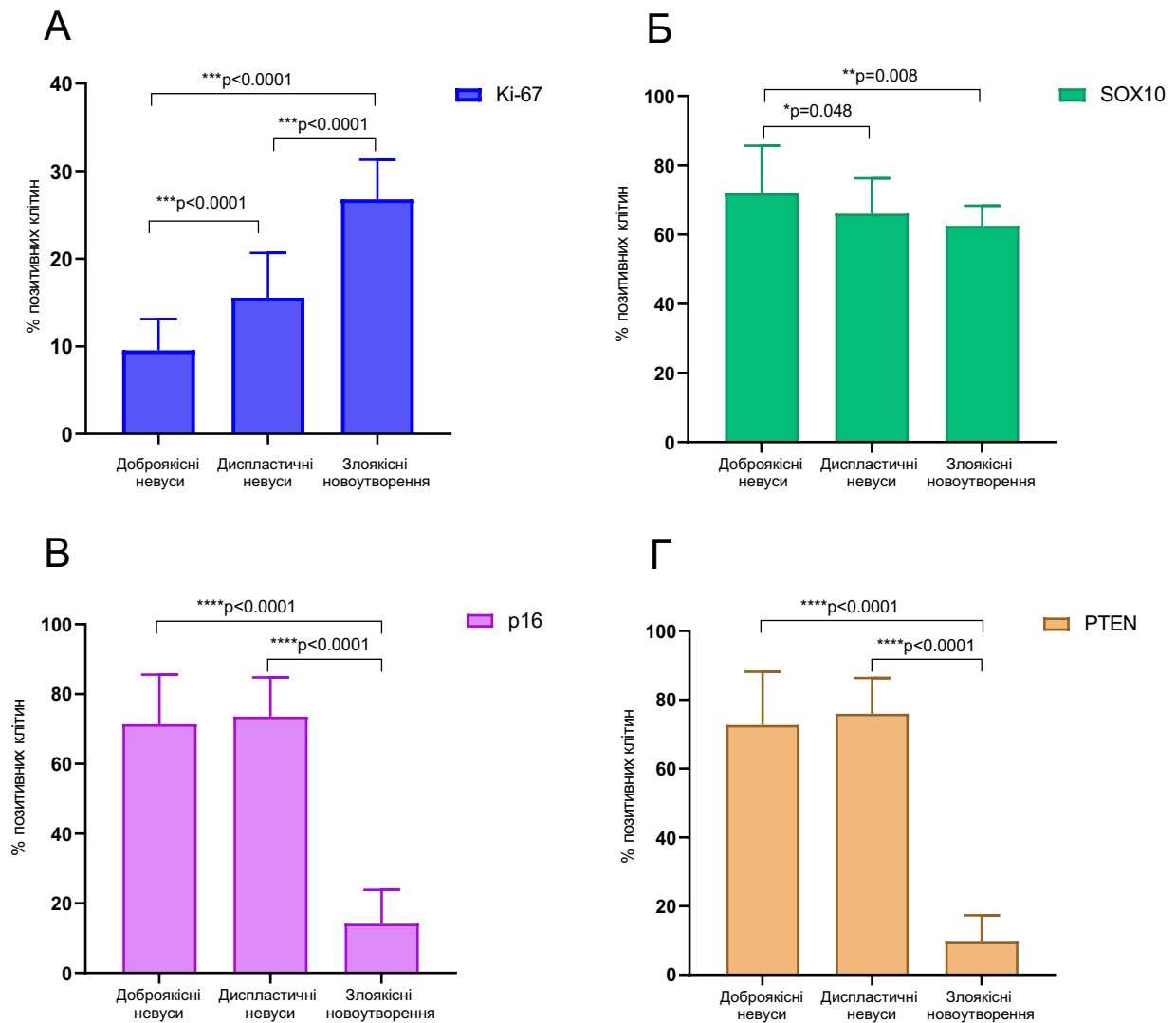


Рис. 4.25. Порівняльна кількісна оцінка рівнів експресії Ki-67 (А), SOX10 (Б), p16 (В), PTEN (Г) у трьох досліджуваних групах. Дані були проаналізовані за допомогою критерію Данна.

Подібна тенденція спостерігалася при оцінці експресії іншого білка-онкосупресора PTEN, де значення показника було значно нижче у групі злоякісних новоутворень у порівнянні з доброякісними (на -86,8%; $p < 0,001$) та диспластичними невусами (на -87,4%; $p < 0,001$) (рис. 4.25 Г).

Кореляційний аналіз взаємозв'язків між різними клініко-морфологічними та імуногістохімічними показниками у пацієнтів із меланоцитарними новоутвореннями усіх досліджуваних груп виявив низку статистично значущих залежностей (табл. 4.4).

Зв'язок між клініко-морфологічними та імуногістохімічними показниками у пацієнтів із меланоцитарними новоутвореннями (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена, r_s)

Показник	r_s	p-level
Повних років та досліджувані групи 1-3	0.236*	0.021
Безструктурна зона та досліджувані групи 1-3	-0.234*	0.022
Атипові глобули та досліджувані групи 1-3	-0.240*	0.019
Атипова пігментна сітка та досліджувані групи 1-3	0.268*	0.009
Сірі точки та досліджувані групи 1-3	0.208*	0.043
Гіперпігментація та досліджувані групи 1-3	0.201*	0.050
Вуаль та досліджувані групи 1-3	-0.221*	0.032
Негативна пігментна сітка та досліджувані групи 1-3	0.224*	0.029
Поліморфні судини та досліджувані групи 1-3	0.116	0.263
Полігони та досліджувані групи 1-3	0.014	0.893
Радіальний пігмент та досліджувані групи 1-3	-0.126	0.223
Поліхромія та досліджувані групи 1-3	-0.037	0.722
Зони регресу та досліджувані групи 1-3	0.082	0.430
Псевдоподії та досліджувані групи 1-3	-0.082	0.427
Ki-67 та досліджувані групи 1-3	0.743*	0.000
SOX-10 та досліджувані групи 1-3	-0.275*	0.007
p16 та досліджувані групи 1-3	-0.500*	0.000
PTEN та досліджувані групи 1-3	-0.514*	0.000

Примітка: * - статистично значущі показники коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$).

Зокрема, було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між віком пацієнта та ступенем злякисності новоутворення ($r_s=0,236$, $p=0,021$), що узгоджується з результатами попередніх досліджень, які вказують на зростання ризику розвитку агресивних пухлин з віком [128].

Окрім того, було встановлено слабкі прямі кореляційні зв'язки між ступенем злякисності меланоцитарних новоутворень та такими дерматоскопічними показниками як наявність атипової пігментної сітки ($r_s=0,268$, $p=0,009$), сірих точок ($r_s=0,208$, $p=0,043$), гіперпігментації ($r_s=0,201$, $p=0,050$) та негативної пігментної сітки ($r_s=0,224$, $p=0,029$). У свою чергу негативно корелювали зі ступенем злякисності новоутворень наступні дерматоскопічні маркери: безструктурна зона ($r_s=-0,234$, $p=0,022$), атипові глобули ($r_s=-0,240$, $p=0,019$) та вуаль ($r_s=-0,221$, $p=0,032$).

Підтверджено важливу роль Ki-67 як маркера проліферативної активності, про що свідчить сильна позитивна кореляція між рівнем його експресії та ступенем злякисності ($r_s= 0,743$; $p < 0,001$). Також встановлена зворотня кореляція між рівнем експресії SOX-10 та ступенем злякисності ($r_s=-0,275$; $p = 0,007$), що відповідає сучасним уявленням [123-131]. Важливу роль супресорів пухлинного росту p16 та PTEN засвідчують негативні кореляції між їхньою експресією та ступенем злякисності ($r_s=-0,500$; $p < 0,001$, та $r_s=-0,514$; $p<0,001$, відповідно).

Висновки до розділу 4

Проведене дослідження виявило чіткі морфологічні та імуногістохімічні відмінності між доброякісними невусами, диспластичними невусами та меланомою. Доброякісні невуси характеризувалися симетрією, відсутністю архітектурних порушень і цитологічної атипії, а також наявністю дозрівання меланоцитів у дермі. Індекс проліферації Ki-67 у цій групі становив $9,55\pm 3,58\%$, при збереженій дифузній експресії p16 та PTEN. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем Ki-67 і наявністю безструктурної зони дерматоскопічно ($r_s=0,503$; $p=0,017$), а також помірний зв'язок між експресією p16 та PTEN ($r_s =0,615$; $p =0,002$).

Диспластичні невуси демонстрували морфологічні зміни, виразність яких залежала від ступеня дисплазії. Індекс Ki-67 у цій групі достовірно зростав і становив у середньому $15,56\pm 5,10\%$, що корелювало зі ступенем дисплазії

($r_s=0,585$; $p=0,001$). Виявлено слабкий зворотний зв'язок між ступенем дисплазії та експресією PTEN ($r_s=-0,285$; $p=0,036$). Крім того, рівень Ki-67 мав позитивну кореляцію з віком пацієнтів ($r_s=0,370$; $p=0,006$) та негативну з PTEN ($r_s=-0,324$; $p=0,017$). Мозаїчна експресія p16 в зоні епідермально-дермального з'єднання поєднувалася з дифузною дермальною позитивністю при обох ступенях дисплазії.

Злоякісні меланоцитарні новоутворення характеризувалися асиметрією, суцільною лентигінозною проліферацією та відсутністю дозрівання дермального компоненту. Проліферативна активність у цій групі була найвищою і становила $26,79\pm 4,53\%$, з численними дермальними мітозами. Виявлено помірний прямий зв'язок між рівнем Ki-67 та наявністю атипосих глобул ($r_s=0,594$; $p=0,007$) і вуалі ($r_s=0,617$; $p=0,005$), а також зворотний зв'язок між Ki-67 та експресією p16 ($r_s=-0,686$; $p=0,001$) і PTEN ($r_s=-0,580$; $p=0,009$). Для меланом була характерна виразна або повна втрата експресії обох онкосупресорів.

Порівняльний аналіз між групами показав, що рівень Ki-67 у диспластичних невусах був вищим за доброякісні на $62,9\%$ ($p<0,001$), а у злоякісних новоутвореннях перевищував показники ДН на $72,2\%$ ($p<0,001$). Експресія p16 у меланомах була нижчою порівняно з доброякісними невусами на $80,1\%$ ($p<0,001$), а PTEN знижувався на $86,8\%$ ($p<0,001$). Встановлено сильну позитивну кореляцію між Ki-67 та ступенем злоякісності ($r_s=0,743$; $p<0,001$) і помірні негативні кореляції зі SOX-10 ($r_s=-0,275$; $p=0,007$), p16 ($r_s=-0,500$; $p<0,001$) та PTEN ($r_s=-0,514$; $p<0,001$), що підтверджує їхню ключову роль у диференційній діагностиці меланоцитарних новоутворень.

Матеріали розділу представлені у наступних публікаціях:

1. Prokhach A, Svyatenko T, Hurtovyi V. Dermatoscopic features of dysplastic nevi. Diachuk D, editor. Clinical and Preventive Medicine [Internet]. 2025 Mar 6 [cited 2025 Mar 6];(1(39)):25–31. Available from: <https://cp-medical.com/index.php/journal/article/view/510/472>

2. Prokhach AV, Svyatenko TV, Antoniuk SV. Dermatoscopic and immunohistochemical features of diagnostics of the dysplastic nevi. *Medicni perspektivi*. 2025 Dec 30;30(4):67–75. Available from: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/348778>
3. Prokhach AV. Differential diagnosis of dysplastic nevi. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology* [Internet]. 2025 Sep 29 [cited 2025 Dec 16];(3):44–51. Available from: <http://ujdvc.com.ua/article/view/339854>
Available from: <https://ujdvc.com.ua/article/view/339854>

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ДИСПЛАСТИЧНИХ НЕВУСІВ

Клініко-анамнестичні, дерматоскопічні та імуногістохімічні особливості перебігу клінічно атипичних меланоцитарних утворень, визначені за результатами порівняльного аналізу між групами та описані в попередніх розділах, стали підставою для оцінки їх прогностичного потенціалу для диференційної діагностики та ризику прогресування диспластичних невусів.

Побудова алгоритмів диференційної діагностики і прогнозування перебігу захворювання базувались на результатах кореляційного, ROC- та логістичного регресійного аналізів, методик розрахунку діагностичних коефіцієнтів для кожного предиктора, оцінки їх інформативності та класифікації ризику розвитку і прогресування ДН.

5.1 Визначення предикторів і побудова прогностичних моделей для оцінки ризику малігнізації диспластичних невусів.

Визначення потенціальних предикторів для прогнозування перебігу тяжких диспластичних невусів і моделювання проведено на двох вибірках. До основної групи увійшли 19 пацієнтів з діагностованими ранніми формами меланоми шкіри; контрольну групу склали 54 пацієнти з диспластичними невусами, що характеризувалися наявністю архітектурних та цитологічних ознак атипії. Було прийнято, що ризик (ймовірність) малігнізації диспластичних невусів, тобто належність до основної групи пацієнтів, становить 1, а ймовірність сприятливого перебігу ДН, що відповідає критеріям контрольної групи – 0.

За даними порівняльного і кореляційного аналізу 29 клініко-анамнестичних, дерматоскопічних, патогістологічних та імуногістохімічних даних було визначено низку показників, що достовірно асоціюються зі злоякісною трансформацією тяжких диспластичних невусів (Рис. 5.1).

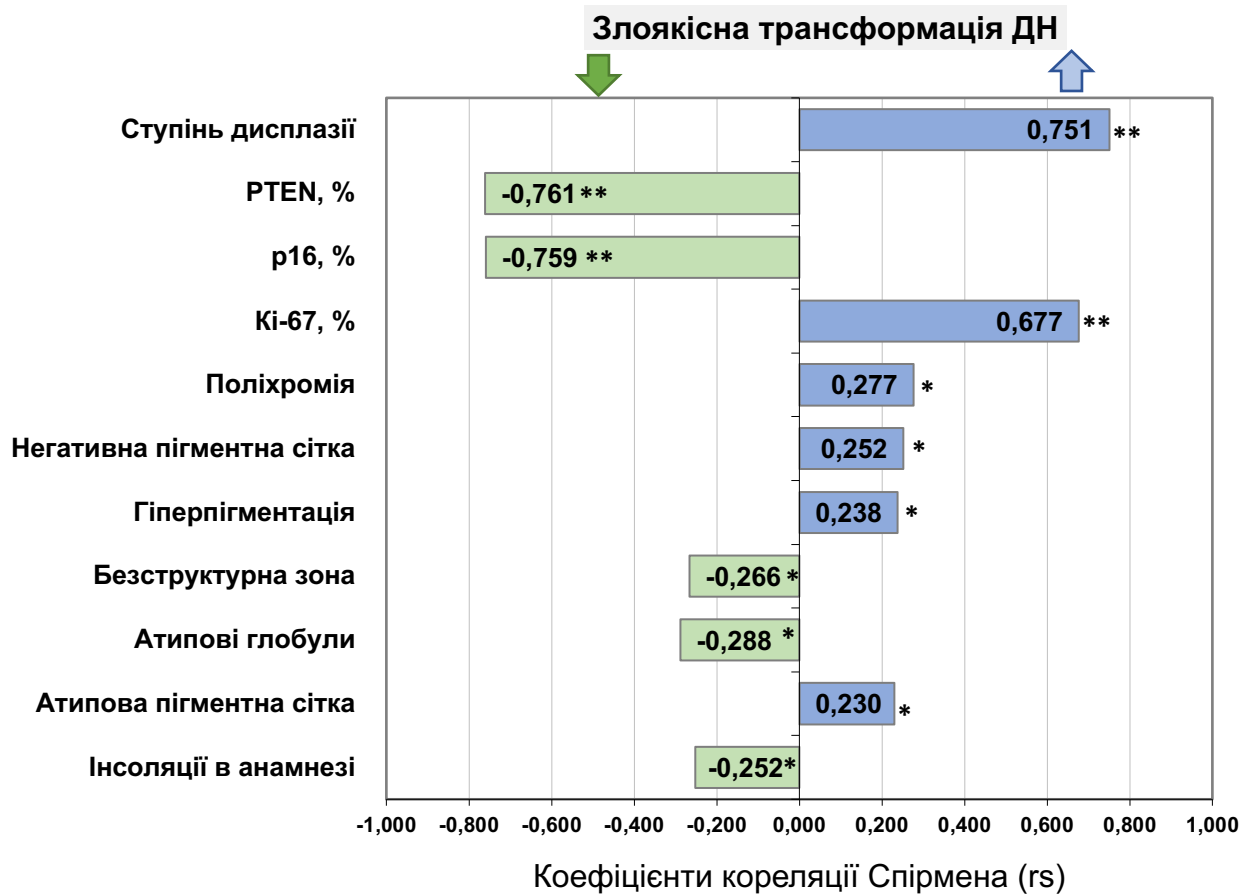


Рис. 5.1. Кореляційні взаємозв'язки окремих клініко-морфологічних та імунохімічних показників зі злоякісною трансформацією ДН: вказано коефіцієнти кореляції Спірмена (rs); вірогідність коефіцієнта кореляції: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Так, було встановлено, що злоякісний перехід ДН прямо корелює з такими дерматоскопічними ознаками, як атипова пігментна сітка ($r_s = 0,230$, $p = 0,050$), гіперпігментація ($r_s = 0,238$, $p = 0,042$), негативна пігментна сітка ($r_s = 0,252$, $p = 0,031$) та поліхромія ($r_s = 0,277$, $p = 0,018$). Наявність безструктурних зон та атипових глобул, навпроти, здебільшого асоціюється з низьким ризиком прогресування ДН, про що свідчать негативні коефіцієнти кореляції між показниками – $r_s = -0,266$, $p = 0,023$ і $r_s = -0,288$, $p = 0,014$, відповідно. Слід зазначити, що вищевказані асоціації високого ризику прогресування ДН з дерматоскопічними показниками є статистично значущими ($p < 0,05$), але слабкими за силою, що може впливати на якість прогнозу. Водночас встановлено тісні кореляційні зв'язки між імуногістохімічними маркерами і

злюкисним перебігом тяжких ДН: помірний позитивний зв'язок з рівнем Ki-67 ($r_s=0,677, p<0,001$) та зворотній сильний зв'язок з рівнем експресії PTEN ($r_s=-0,761, p<0,001$) та p16 ($r_s=-0,759, p<0,001$).

Для оцінки прогностичного потенціалу визначених предикторів виконано ROC-аналіз, за допомогою якого визначено дискримінаційні критерії для їх рівнів (оптимальні точки відсікання – cut-off value), що забезпечують найкращі операційні характеристики моделі (площа під ROC-кривою – AUC, показники чутливості – Se, специфічності – Sp, діагностичної ефективності – De). Результати ROC-аналізу представлені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Характеристики предикторів для прогнозування ризику малігнізації диспластичних невусів (за даними ROC-аналізу)

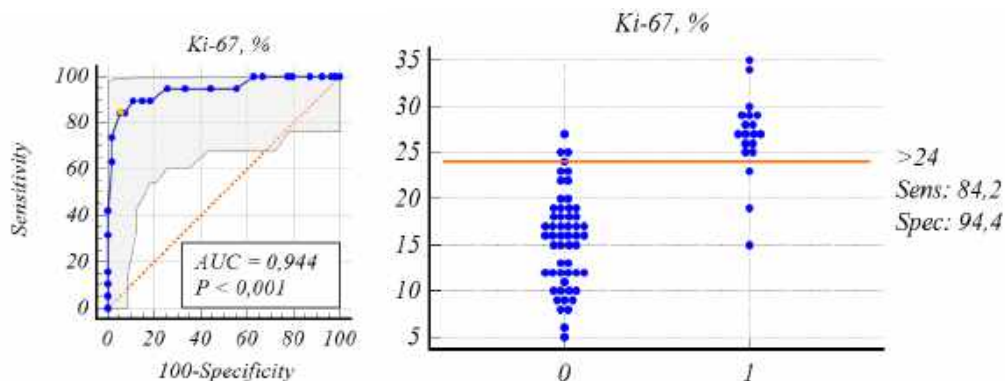
Предиктор	ROC-аналіз			
	AUC (95% ДІ)	p	Критерій (поріг відсікання)	Se/ Sp/ De, %
<i>Клініко-анамнестичні ознаки</i>				
1. Наявність інсоляцій в анамнезі	0,595 (0,473-0,708)	0,085	немає	26,3/ 92,6/ 75,3
			є	73,7/ 7,4/ 24,7
<i>Дерматоскопічні ознаки</i>				
2. Атипова пігментна сітка	0,612 (0,491-0,724)	0,090	немає	36,8/ 40,7/ 39,7
			є	63,2/ 59,3/ 60,3
3. Атипові глобули	0,663 (0,543-0,770)	0,006	немає	78,9/ 53,7/ 60,3
			є	21,1/ 46,3/ 39,7
4. Безструктурна зона	0,619 (0,498-0,731)	0,052	немає	36,8/ 87,0/ 73,9
			є	63,2/ 13,0/ 26,1
5. Гіперпігментація	0,632 (0,511-0,742)	0,047	немає	42,1/ 31,5/ 34,3
			є	57,9/ 68,5/ 65,7
6. Негативна пігментна сітка	0,595 (0,473-0,708)	0,085	немає	73,7/ 7,4/ 24,7
			є	26,3/ 92,6/ 75,3
7. Поліхромія	0,587 (0,465-0,701)	0,081	немає	78,9/ 3,7/ 23,3
			є	21,1/ 96,3/ 76,7
<i>Імуногістохімічні ознаки</i>				
8. Ki-67, %	0,944 (0,865-0,984)	<0,001	> 24	84,2/ 94,4/ 91,7
9. p16, %	0,999	<0,001	≤ 35	100/ 98,1/ 98,6

	(0,948-1,00)			
10. PTEN, %	1,00 (0,951-1,00)	<0,001	≤ 25	100/ 100/ 100

Примітки: AUC (95% ДІ) – площа під ROC-кривою з 95% довірчим інтервалом; p – рівень статистичної значущості AUC; Se, Sp, De – показники чутливості, специфічності і діагностичної ефективності критерію.

Як видно з таблиці 5.1, максимальні показники діагностичної ефективності (De) і відмінні характеристики прогностичної цінності критерію (AUC у діапазоні 0,9-1,0) у діагностиці тяжкого диспластичного невуса і меланоми *in situ* мають показники імуногістохімічного дослідження Ki-67, PTEN, p16. Так, найкращі операційні характеристики для прогнозу мали рівень експресії Ki-67 більший за 24%: площа під ROC-кривою AUC=0,944, 95% ДІ (0,865-0,984), чутливість – Se=84,2%, специфічність – Sp=94,4%, De=91,7%; рівень експресії p16 ≤35%: AUC=0,999, 95% ДІ (0,948-1,00), Se=100%, Sp=98,1%, De=98,6%; рівень експресії PTEN ≤25%: AUC=1,00, 95% ДІ (0,951-1,00), Se=100%, Sp=100%, De=100% при $p < 0,001$, що дозволяє використовувати вказані критерії як самостійні діагностичні (прогностичні) маркери високого ризику злоякісної трансформації ДН (Рис. 5.2).

Проведене порівняння ROC-кривих оцінки прогностичної значущості вищезазначених імуногістохімічних маркерів (Рис. 5.3) показало відсутність достовірних розбіжностей між ними ($p > 0,1$), що свідчить про їхню однакову предикативну цінність для прогнозування ризику злоякісної трансформації ДН.



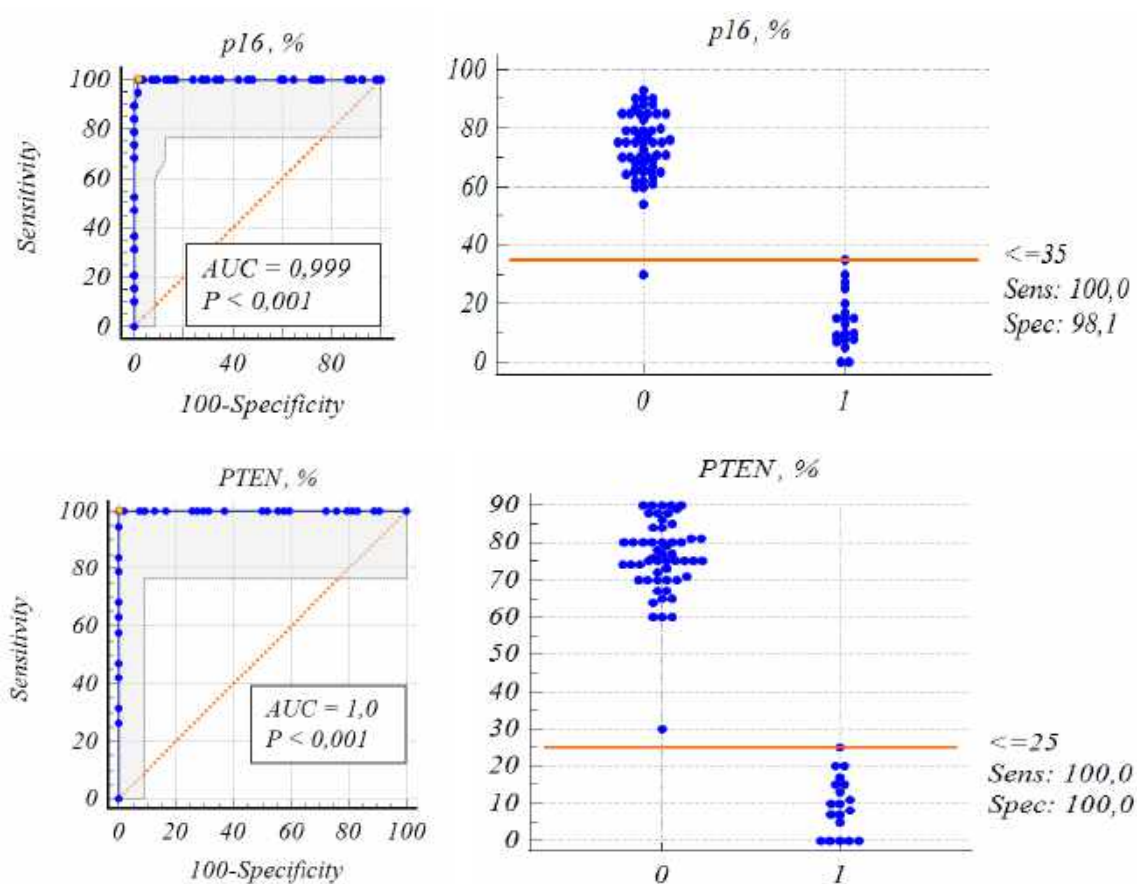


Рис. 5.2 Графічна ілюстрація результатів ROC-аналізу щодо оцінки прогностичного потенціалу імуногістохімічних предикторів у визначенні ризику злякисної трансформації тяжких диспластичних невусів

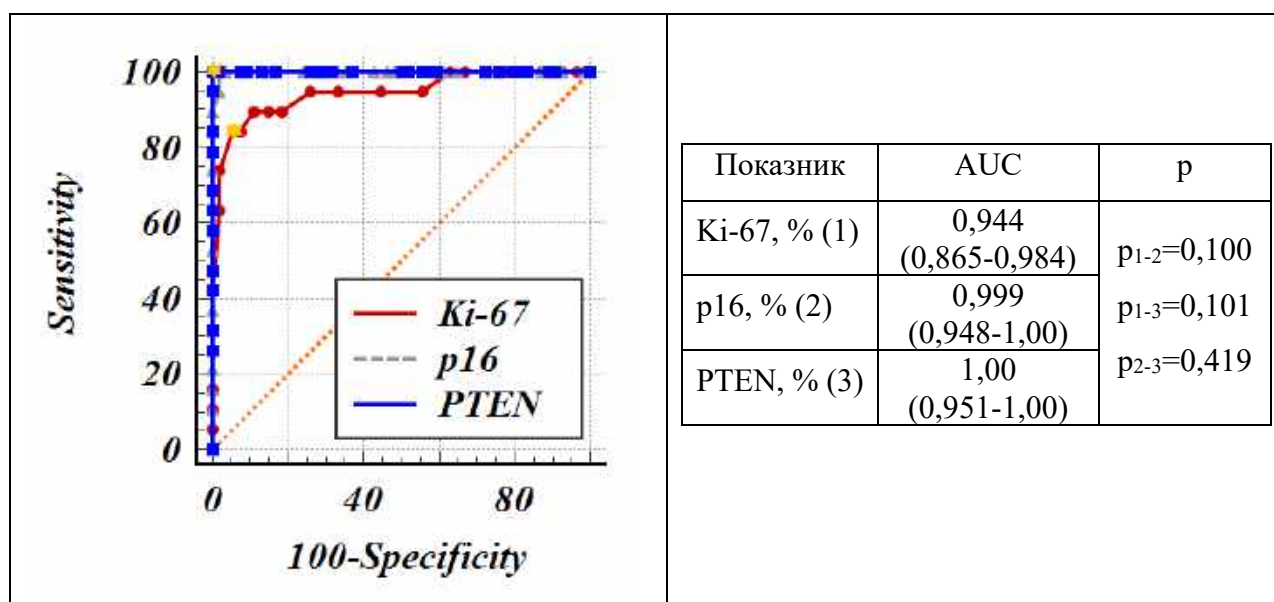


Рис. 5.3 Порівняння ROC-кривих рівнів експресії Ki-67, p16 і PTEN для визначення ризику злякисного перебігу диспластичних невусів.

Для оцінки персоніфікованого ризику (ймовірності) малігнізації ДН за фактичними значеннями вищезазначених імуногістохімічних предикторів було створено моделі на основі однофакторної логістичної регресії:

$$P = 1/(1 + e^{-z}); z = a_0 + a_1 \cdot x \quad (5.1)$$

де P – теоретична ймовірність злоякісної трансформації ДН, приймає значення від 0 (сприятливий перебіг) до 1 (максимальна ймовірність настання події); e – експонента (основа натурального логарифму); a_0, a_1 – коефіцієнти регресії; x – фактичне значення предиктора.

Характеристики моделей логістичної регресії для оцінки ризику малігнізації диспластичних невосів за імуногістохімічними предикторами наведені в табл. 5.4 і на рис. 5.4. Всі побудовані моделі відповідають якісним критеріям математичної адекватності (за критерієм χ^2 Пірсона – $p < 0,001$), доброї узгодженості між розрахованими теоретичними і фактичними даними за тестом Хосмера-Лемешова ($p = 0,177$ для Ki-67 і $p = 1,0$ для p16 і PTEN), а також мають відмінні прогностичні характеристики за ROC-аналізом (див. Табл. 5.1).

Таблиця 5.4

Характеристики моделей логістичної регресії для оцінки ризику малігнізації диспластичних невосів за імуногістохімічними показниками

Предиктор	Коефіцієнти регресії		ВШ (95% ДІ)	Адекватність регресії	De, %	ПЦНР, %	ПЦПР, %
	a_0	a_1					
Ki-67, %	-11,015	0,4593	1,58 (1,27-1,97)	$\chi^2=47,8$; $p<0,001$	91,7	94,4	84,2
p16, %	8,9905	-0,2505	0,78 (0,58-1,0)	$\chi^2=78,3$; $p<0,001$	98,6	100	95,0
PTEN, %	35,7373	-1,3746	0,0003 (0,00-0,25)	$\chi^2=83,7$; $p<0,001$	100	100	100

Примітки: a_0, a_1 – коефіцієнти логістичної регресії; ВШ (95% ДІ) – відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом; адекватність регресії за критерієм Хі-квадрат Пірсона; De – діагностична ефективність (точність прогнозу), ПЦНР – прогностична цінність негативного результату, ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату

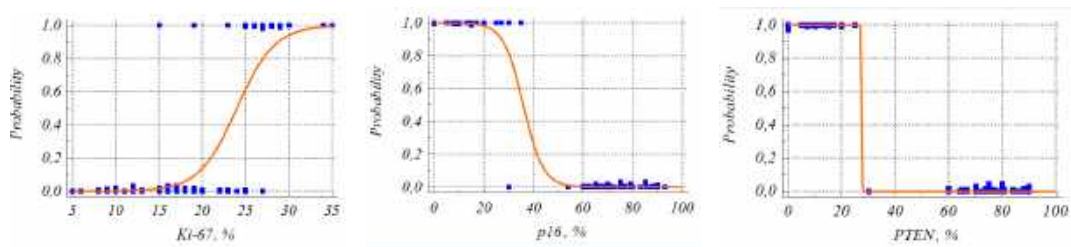


Рис. 5.4 Залежність теоретичних ймовірностей злоякісної трансформації ДН від рівнів експресії Ki-67, p16, PTEN.

Так, вищевказане рівняння логістичної регресії для показника експресії Ki-67 дозволяє обчислити ймовірність злоякісного перебігу ДН у конкретного пацієнта і передбачати високий ризик малігнізації при отриманій ймовірності $P > 0,50$. Загалом, модель забезпечує точність прогнозування на рівні 91,7%, чутливість – 84,2%, специфічність – 94,4%, а показники прогностичної цінності негативного і позитивного результату дорівнюють відповідно 94,4% і 84,2%.

Повертаючись до результатів ROC-аналізу щодо клініко-анамнестичних та дерматоскопічних показників (див. Табл. 5.1), варто відзначити їхню відносно низьку предикативну цінність для оцінки ризику злоякісної трансформації ДН. Так, прогностичний потенціал таких показників дерматоскопії як наявність атипової пігментної сітки, атипових глобул, безструктурної зони, гіперпігментації відповідає середнім оцінкам (AUC у діапазоні 0,6-0,7), а показники виявлення негативної пігментної сітки або поліхромії мають незадовільну дискримінаційну здатність (AUC у діапазоні 0,5-0,6) (Рис. 5.5). Причому в більшості випадків зазначені показники мали низьку чутливість або специфічність. Це вимагає тільки сукупного врахування таких факторів для підвищення точності прогнозу.

Варто також звернути увагу на зворотний напрям дискримінаційного критерію для таких показників, як наявність УФ-інсоляцій в анамнезі, виявлення атипових глобул або безструктурних зон під час дерматоскопії – вони більш характерні для диспластичних невусів і рідше зустрічаються при меланомах. Тому вищу прогностичну цінність для оцінки ризику злоякісного перебігу ДН в таких випадках мають критерії відсутності даної ознаки.

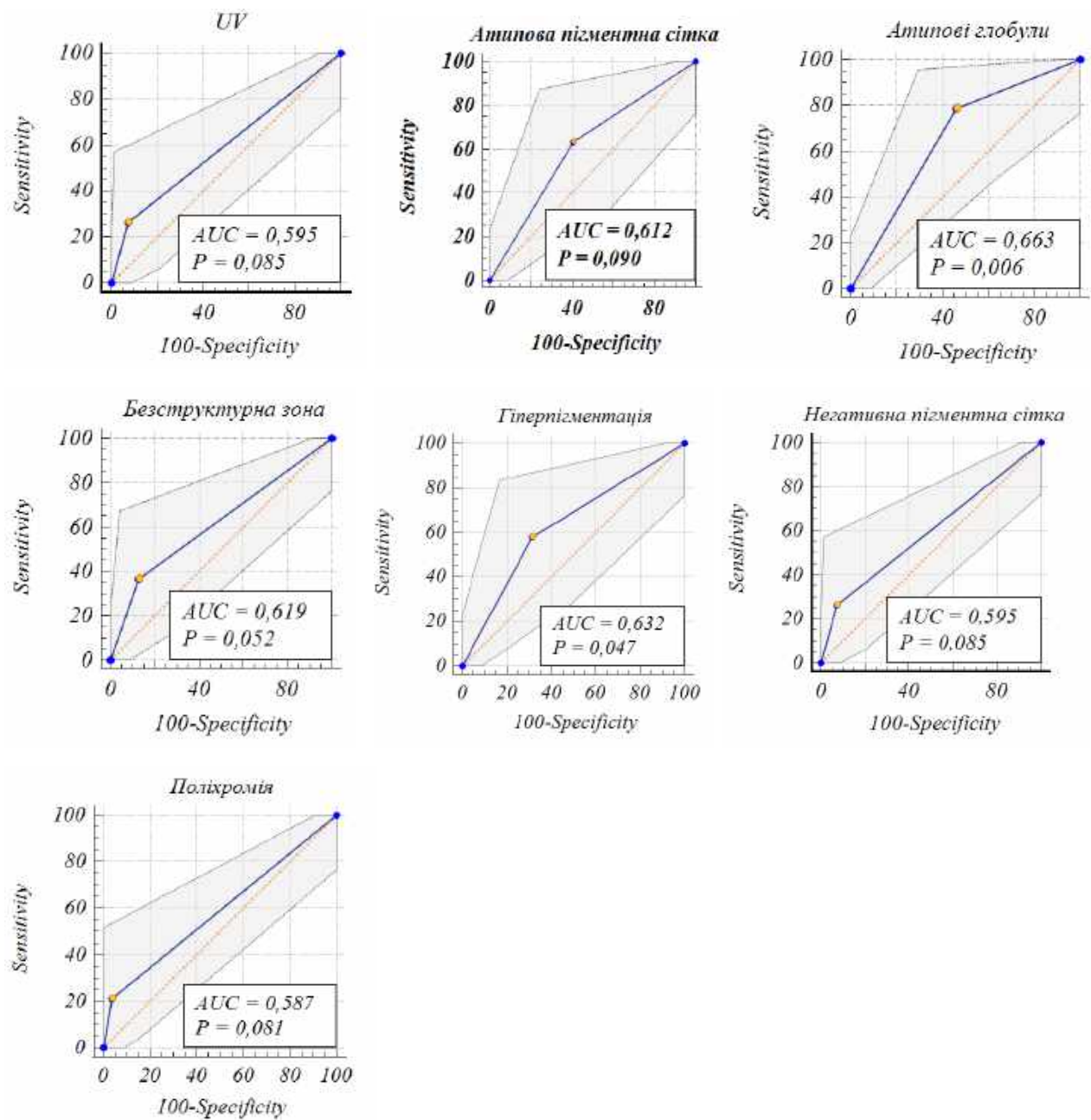


Рис. 5.5. ROC-криві оцінки предикативної здатності окремих показників визначати ризик малігнізації ДН.

На підставі багатофакторного підходу до оцінки ризику злоякісної трансформації ДН для кожного предиктора було оцінено його інформативність за коефіцієнтом Кульбака (I) та обчислено діагностичні коефіцієнти (ДК), які є ваговою бальною оцінкою його внеску в загальну ймовірність прогресування захворювання (Табл. 5.6). Причому позитивний ДК свідчить про підвищений ризик, тому для побудови математичної моделі використовували тільки такі

показники. Отже інформативними для прогнозування ризику злоякісної трансформації ДН були наступні показники: дерматоскопічне виявлення поліхромії (I=0,65, ДК=+8), негативної пігментної сітки (I=0,52, ДК=+6), плям гіперпігментації (I=0,35, ДК=+3) та атипової пігментної сітки (I=0,23, ДК=+2). Водночас, прогностично значущими маркерами злоякісного перебігу ДН виявились відсутність в дерматоскопічній картині атипових глобул (I=0,38, ДК=+2), безструктурних зон (I=0,54, ДК=+5), а також випадків надмірної інсоляції в анамнезі (I=0,52, ДК=+6).

Таблиця 5.6

**Інформативність та діагностичні коефіцієнти предикторів ризику
малігнізації диспластичних невусів**

Предиктор	Критерій	ВШ (95% ДІ)	р	Інформативність (I)	ДК, бал
<i>Клініко-анамнестичні ознаки</i>					
1. Наявність інсоляцій в анамнезі	немає	4,46 (1,06-18,88)	0,042	0,52	+6
	є	0,22 (0,05-0,95)		0,09	-1
<i>Дерматоскопічні ознаки</i>					
2. Атипова пігментна сітка	немає	0,40 (0,60-1,18)	0,096	0,21	-2
	є	2,49 (0,85-7,33)		0,23	+2
3. Атипові глобули	немає	4,35 (1,28-14,82)	0,015	0,38	+2
	є	0,23 (0,07-0,78)		0,66	-4
4. Безструктурна зона	немає	3,92 (1,15-13,33)	0,024	0,54	+5
	є	0,26 (0,08-0,87)		0,17	-1
5. Гіперпігментація	немає	0,33 (0,11-0,98)	0,046	0,28	-2
	є	2,99 (1,02-8,78)		0,35	+3
6. Негативна пігментна сітка	немає	0,22 (0,05-0,95)	0,042	0,09	-1
	є	4,46		0,52	+6

		(1,06-18,88)			
7. Поліхромія	немає	0,14 (0,02-0,87)	0,034	0,07	-1
	є	6,93 (1,16-41,61)		0,65	+8

Примітки: ВШ – відношення шансів з 95% ДІ; р – рівень статистичної значущості ВШ; I – коефіцієнт інформативності Кульбака; ДК – діагностичний коефіцієнт.

На підставі отриманих даних було побудовано модель бальної оцінки ризику (ймовірності) злоякісного перебігу тяжкого ДН залежно від наявності/відсутності у пацієнта вищеописаних факторів ризику згідно з умовами порогового критерію і відповідного ДК (Табл. 5.6). При цьому ймовірність (Р) несприятливого прогнозу оцінюється за рівнянням логістичної регресії (Ф. 5.1), де аргументом (x) є алгебраїчна сума ДК за 7-ма показниками. Характеристики моделі представлені у табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Модель бальної оцінки ймовірності злоякісного перебігу тяжких диспластичних невусів за клініко-анамнестичними і дерматоскопічними показниками

Параметри моделі		
Рівняння логістичної регресії (Р)	$P = 1/(1 + e^{-z});$ $z = -4,1527 + 0,4082 * \text{сума ДК}$	
Предиктори злоякісного перебігу ДН	Критерій	Діагностичний коефіцієнт (ДК)
1. Інсоляції в анамнезі	немає	+6
2. Атипова пігментна сітка	є	+2
3. Атипові глобули	немає	+2
4. Безструктурна зона	немає	+5
5. Гіперпігментація	є	+3
6. Негативна пігментна сітка	є	+6
7. Поліхромія	є	+8
При невиконанні умов критерію		0
Сума ДК: мінімальна - 0, максимальна – 32 бали		
Класифікація ризику:	Сума ДК	Імовірність
- дуже низький	від 0 до 3	$P \leq 0,05$
- низький	від 4 до 6	$P \leq 0,15$
- підвищений	від 7 до 9	$P < 0,50$

- високий	від 10 до 15	$P \geq 0,50$
- дуже високий	> 15	$P \geq 0,90$
Характеристики якості моделі		
Адекватність моделі (критерій χ^2)	$\chi^2=32,24, p<0,001$	
Узгодженість теоретичних і фактичних даних (тест Хосмера-Лемешова)	$\chi^2=3,66, p = 0,818$	
Прогностична якість (ROC-аналіз):		
- площа під ROC-кривою	AUC = 0,894 (0,800-0,954), $p<0,001$	
- порогове значення суми ДК	підвищеного ризику	високого ризику
	> 6 балів	10 балів і вище
- чутливість (Se)/ специфічність (Sp)	89,5/ 72,2 %	63,2/ 92,6%
- діагностична ефективність (De), прогностична цінність негативного (ПЦНР)/ позитивного результату (ПЦПР)	76,7/ 95,1/ 53,1%	84,9/ 87,7/ 75,0%

Оцінка прогностичної точності рівняння логістичної регресії показала його адекватність за критерієм $\chi^2= 32,24$ ($p<0,001$) та рівнем статистичної значущості коефіцієнтів регресії за критерієм Вальда ($p<0,001$). За даними ROC-аналізу отримане рівняння логістичної регресії має дуже добрі операційні характеристики для прогнозу: площа AUC=0,894, 95% ДІ (0,800-0,954), $p<0,001$. Критичним значенням суми ДК для оцінки підвищеного ризику малігнізації ДН за даними логістичного-регресійного і ROC-аналізу було визначено 7 балів і вище з показниками чутливості – 89,5%, специфічності – 72,2%, діагностичної ефективності – 76,7%. Високий ризик малігнізації при отриманій ймовірності $P>0,50$ прогнозується при сумі ДК від 10 балів і вище, що забезпечує точність прогнозування на рівні 84,9%, чутливість – 63,2%, специфічність – 92,6%, показники прогностичної цінності негативного і позитивного результату дорівнюють відповідно 87,7% і 75,0%.

5.2 Приклади використання прогностичних моделей.

Для ілюстрації можливостей використання алгоритму для прогнозування ризику малігнізації диспластичних невусів за анамнестичними даними, результатами дерматоскопічного та ПГХ дослідження, наводимо приклади.

Приклад 1. Пацієнтка Ф., 26 років, звернулася з приводу наявності меланоцитарної макули на шкірі 2-го пальця правої стопи. За даними анамнезу невус існує з дитинства, останні декілька років відмічає поступове зростання, надлишок сонячної інсоляції заперечує. Дерматоскопічне дослідження виявило полігони, безструктурну зону, негативну пігментну сітку, атипovu пігментну сітку (Рис. 5.6). Результати: ПГД – диспластичний невус важкого ступеня дисплазії; ПГХ дослідження – STUMP, Ki-67 – 27%, p16 – 25%, PTEN – 10%.



Рис. 5.6. Атипovий меланоцитарний невус шкіри 2-го пальця лівої стопи.

Прогнозування злоякісного характеру утворення за моделлю бальної оцінки за клініко-анамнестичними і дерматоскопічними показниками показало такий результат. Згідно з табл. 5.7, в даному випадку ДК дорівнюють: відсутність надлишку інсоляції в анамнезі +6 балів, відсутність атипovих глобул +2 бали, наявність атипovої пігментної сітки +2 бали, наявність негативної пігментної сітки +6 балів. Загальна сума ДК – 16 балів, що за класифікацією ризику перевищує 15 балів і свідчить про високу ймовірність злоякісного характеру

утворення ($P \geq 0,90$). За рівнянням логістичної регресії розрахована ймовірність для ДК=16 балів становить:

$$z = -4,1527 + 0,4082 * 16 = 2,3785$$

$$P = 1/(1 + e^{-2,3785}) = 0,915$$

Прогнозування ймовірності злоякісного характеру новоутворення за даними ПГХ дослідження також показало подібні результати. По-перше, фактичні значення рівнів експресії Ki-67, p16 і PTEN у пацієнтки відповідають умовам критеріїв для високого ризику малігнізації (табл. 5.1): Ki-67 27% > 24%, p16 25% ≤ 35%, PTEN 10% ≤ 25%.

За рівняннями логістичних регресій для цих показників (табл. 5.4) отримаємо такі результати:

$$\text{Для Ki-67: } z = -11,015 + 0,4593 * 27 = 1,3861$$

$$P = 1/(1 + e^{-1,3861}) = 0,800$$

$$\text{Для p16: } z = 8,9905 - 0,2505 * 25 = 2,728$$

$$P = 1/(1 + e^{-2,728}) = 0,939$$

$$\text{Для PTEN: } z = 35,7373 - 1,3746 * 10 = 21,9913$$

$$P = 1/(1 + e^{-21,9913}) = 1,0$$

Отже, за рівнем експресії Ki-67 ймовірність злоякісного характеру утворення становить 0,800 (тобто 80%), за рівнем p16 – ймовірність 0,939 (93,9%), за рівнем експресії PTEN – 1 (100%).

Тобто висновки, отримані за математичними моделями, відповідають фактичним даним (верифікованому діагнозу) і підтверджують валідність моделей.

Приклад 2. Пацієнт З., 60 років, звернувся з приводу появи пігментного новоутворення шкіри спини. За даними анамнезу відмічає появу та стрімкий ріст утворення протягом останніх 2-х років, шкіра із значними ознаками

фотоушкодження - були випадки сонячних опіків протягом життя. Дерматоскопічне дослідження виявило атипову пігментну сітку, зони регресу, сірі точки, поліморфні судини (Рис. 5.7). Результати ПГД – диспластичний невус важкого ступеня дисплазії; ІГХ дослідження – МІS, Ki-67 – 26%, p16 – 20%, РТЕН – 15%.

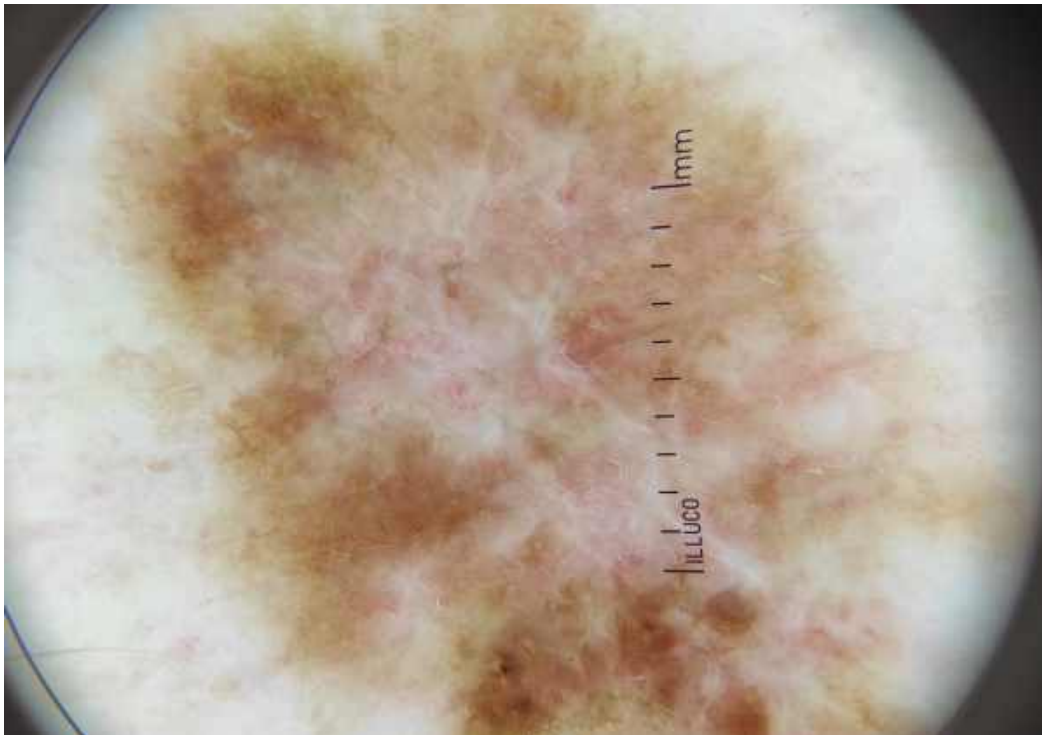


Рис. 5.7. Атипова меланоцитарна макула шкіри спини.

Згідно з табл. 5.7, в даному випадку позитивні ДК дорівнюють: відсутність безструктурних зон +5 балів та атипових глобул +2 бали, наявність атипової пігментної сітки +2 бали. Загальна сума ДК – 9 балів, що за класифікацією ризику відповідає діапазону від 7 до 9 балів і свідчить про підвищений ризик злоякісного характеру утворення ($P < 0,50$). За рівнянням логістичної регресії розрахована ймовірність для ДК=9 балів становить:

$$z = -4,1527 + 0,4082 * 9 = -0,4789$$

$$P = 1/(1 + e^{0,4789}) = 0,383$$

Тобто, ймовірність злоякісного новоутворення становить 0,383 (38,3%).

Водночас, прогнозування ймовірності злоякісного характеру новоутворення за даними ПГХ дослідження показало високі результати. Усі фактичні значення рівнів експресії Ki-67, p16 і PTEN у пацієнта відповідають умовам критеріїв для високого ризику ($P \geq 0,50$) малігнізації (табл. 5.1): Ki-67 26% > 24%, p16 20% ≤ 35%, PTEN 15% ≤ 25%.

За рівняннями логістичних регресій для цих показників (табл. 5.4) отримуємо такі результати:

$$\text{Для Ki-67: } z = -11,015 + 0,4593 * 26 = 0,9268$$

$$P = 1/(1 + e^{-0,9268}) = 0,716$$

$$\text{Для p16: } z = 8,9905 - 0,2505 * 20 = 3,9805$$

$$P = 1/(1 + e^{-3,9805}) = 0,982$$

$$\text{Для PTEN: } z = 35,7373 - 1,3746 * 15 = 15,1183$$

$$P = 1/(1 + e^{-15,1183}) = 1,0$$

Отже, за рівнем експресії Ki-67 ймовірність злоякісного характеру утворення становить 0,716 (тобто 71,6%), що відповідає критеріям високого ризику; за рівнем p16 – ймовірність 0,982 (98,2%), за рівнем експресії PTEN – 1 (100%) – дуже висока ймовірність. Це повністю співпадає з верифікованим діагнозом злоякісного новоутворення.

Крім того, даний приклад підтверджує високі прогностичні характеристики результатів ПГХ-дослідження рівнів експресії Ki-67, p16 і PTEN.

Приклад 3. Пацієнтка М., 28 років, звернулася з приводу зміни «родимки» на шкірі бокової поверхні тулуба. За даними анамнезу «родимка» існує декілька років, відмічає поступове її збільшення, були випадки сонячних опіків. Дерматоскопічне дослідження виявило ділянки гіперпігментації, безструктурної зони, вуаль, поліморфні судини (Рис 5.8). Результати ПГД – диспластичний неvus важкого ступеня дисплазії; ПГХ дослідження – диспластичний неvus 2-3 ст., Ki-67 – 10%, p16

– 80%, PTEN – 70%.



Рис. 5.8. Атипівий меланоцитарний утвір шкіри бокової поверхні тулуба.

Згідно з табл. 5.7, в даному випадку позитивні ДК дорівнюють: відсутність атипівих глобул +2 бали, гіперпівгментация +3 бали. Загальна сума ДК – 5 балів, що за класифікацією ризику відповідає діапазону від 4 до 6 балів і свідчить про низький ризик зловякісного характеру утворення ($P \leq 0,15$). За рівнянням логістичної регресії розрахована ймовірність для ДК=5 балів становить:

$$z = -4,1527 + 0,4082 * 5 = -2,1117$$

$$P = 1 / (1 + e^{-2,1117}) = 0,108$$

Тобто, ймовірність зловякісного характеру утворення становить 0,108 (10,8%) – низька.

Прогнозування ймовірності зловякісного характеру утворення за даними ПГХ дослідження також показало низькі оцінки. Усі фактичні значення рівнів експресії p16 і PTEN у пацієнтки не відповідали критеріям для високого ризику малівгнізаций (табл. 5.1): Ki-67 10% < 24%, p16 80% > 35%, PTEN 70% > 25%.

За рівняннями логістичних регресій для цих показників (табл. 5.4) отримаємо такі результати:

Для Ki-67: $z = -11,015 + 0,4593 * 10 = -6,422$

$$P = 1/(1 + e^{6,422}) = 0,002$$

Для p16: $z = 8,9905 - 0,2505 * 80 = -11,0495$

$$P = 1/(1 + e^{11,0495}) = 0,00002$$

Для PTEN: $z = 35,7373 - 1,3746 * 70 = -60,4847$

$$P = 1/(1 + e^{60,4847}) = 0,00000$$

Отже, за рівнями експресії Ki-67, p16 і PTEN ймовірність злоякісного характеру утворення дуже низька (від 0,2% до <0,002%). Це повністю співпадає з верифікованим діагнозом «Диспластичний невус».

Приклад 4. Пацієнтка Т., 43 роки, звернулася з приводу стрімкого збільшення пігментного новоутвору шкіри грудної залози праворуч. За даними анамнезу утворення з'явилося 5-6 років тому, відмічає стрімке збільшення протягом останнього року, шкіра фотоушкоджена - були випадки сонячних опіків. Дерматоскопічне дослідження виявило безструктурну ділянку, гіперпігментацію, атипову пігментну сітку (Рис. 5.9). Результати ПГД – диспластичний невус 3 ст. дисплазії; ІГХ дослідження – диспластичний невус 2-3 ст., Ki-67 – 17%, p16 – 79%, PTEN – 80%.

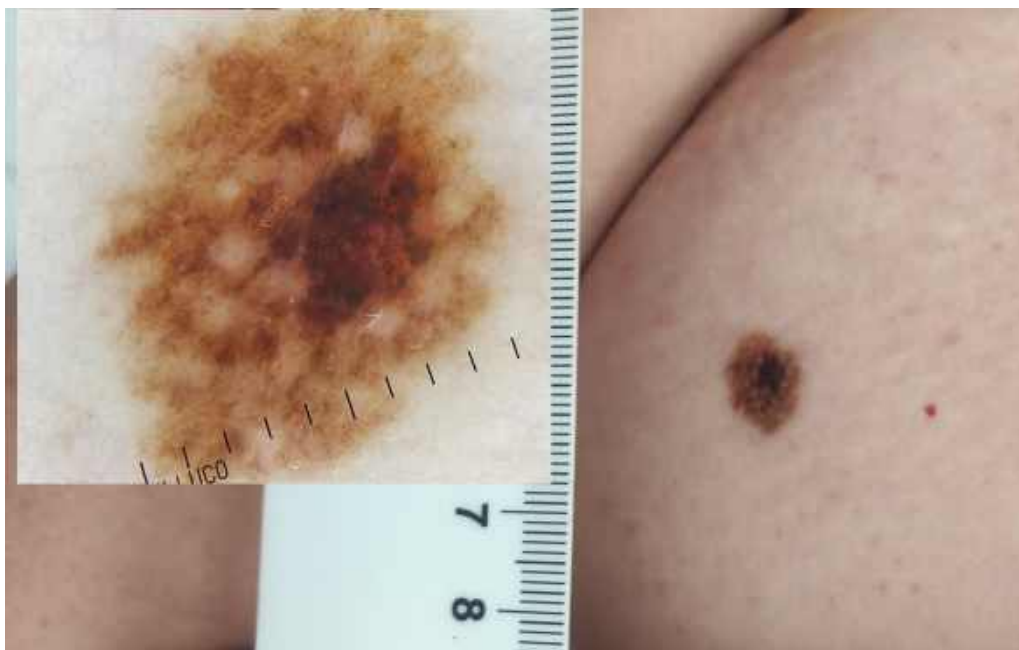


Рис. 5.9. Атипова меланоцитарна макула шкіри грудної залози праворуч.

Згідно з табл. 5.7, в даному випадку позитивні ДК дорівнюють: відсутність атипівних глобулів +2 бали, гіперпігментація +3 бали, атипова пігментна сітка +2 бали. Загальна сума ДК – 7 балів, що за класифікацією ризику відповідає діапазону від 7 до 9 балів і свідчить про підвищений ризик злякисного характеру утворення ($P < 0,50$). За рівнянням логістичної регресії розрахована ймовірність для ДК=7 балів становить:

$$z = -4,1527 + 0,4082 * 7 = -1,2953$$

$$P = 1 / (1 + e^{-1,2953}) = 0,215$$

Тобто, ймовірність злякисного характеру утворення становить 0,215 (21,5%) – підвищена.

Прогнозування ймовірності злякисного характеру утворення за даними ПХ дослідження, навпроти, показало дуже низькі оцінки. Усі фактичні значення рівнів експресії p16 і PTEN у пацієнтки не відповідали критеріям для високого ризику малігнізації (табл. 5.1): Ki-67 17% < 24%, p16 79% > 35%, PTEN 80% > 25%.

За рівняннями логістичних регресій для цих показників (табл. 5.4) отримаємо такі результати:

$$\text{Для Ki-67: } z = -11,015 + 0,4593 * 17 = -3,2069$$

$$P = 1 / (1 + e^{3,2069}) = 0,039$$

$$\text{Для p16: } z = 8,9905 - 0,2505 * 79 = -10,799$$

$$P = 1 / (1 + e^{10,799}) = 0,00002$$

$$\text{Для PTEN: } z = 35,7373 - 1,3746 * 80 = -74,2307$$

$$P = 1 / (1 + e^{74,2307}) = 0,00000$$

Отже, за рівнями експресії Ki-67, p16 і PTEN ймовірність злякисного характеру утворення дуже низька (від 3,9% до <0,002%). Це повністю співпадає з верифікованим діагнозом «Диспластичний невус».

5.3 Кількісна оцінка інсоляції як фактору ризику.

Враховуючи роль ультрафіолетового (UV) випромінювання як одного з ключових екзогенних факторів ризику розвитку злоякісних меланоцитарних новоутворень, доцільним є не лише якісне врахування інсоляції в анамнезі але й її кількісна оцінка. Саме UV-випромінювання, зокрема спектри UVA (320-400 нм) та UVB (280-320 нм), має доведений мутагенний вплив на меланоцити, сприяючи накопиченню ДНК-пошкоджень, порушенню регуляції клітинного циклу та потенційній злоякісній трансформації [46,50,54,58].

Інтенсивність UV-навантаження безпосередньо залежить від кута падіння сонячних променів, який визначається часом доби та порою року. У періоди, коли сонце знаходиться високо над горизонтом, товщина атмосфери, через яку проходить випромінювання, є мінімальною, що призводить до підвищення частки біологічно активного UV-випромінювання, особливо UVB-компонента.

Для об'єктивізації цього чинника використано узагальнені дані щодо розподілу частки сонячної енергії, що потрапляє на поверхню залежно від часу доби та місяця року (табл. 5.8). Оскільки інтенсивність сонячної енергії корелює з рівнем UV-випромінювання, наведені показники можуть бути використані як непрямий індикатор UV-навантаження на шкіру. Це дозволяє більш обґрунтовано враховувати фактор інсоляції при оцінці індивідуального ризику малігнізації диспластичних невусів.

Таблиця 5.8

Сезонно-добова варіабельність інтенсивності сонячного випромінювання як фактора ультрафіолетового навантаження на шкіру (за Запарою В.С.)

Частка світлової енергії Сонця W_p , що потрапляє на перпендикулярну проміням поверхню в зазначений час порівняно з енергією, яка би потрапила на неї при розташуванні Сонця в зеніті

Атмосфера при нормальному до поверхні Землі опромінюванні поглинає наступну долю енергії $\Delta=0,24; 0,76$ = залишок

Дніпро		Широта, " 48,5 Ost - 35" Час Літо																				
Місяць	Дата	7.40	8.10	8.40	9.10	9.40	10.10	10.40	11.10	11.40	12.10	12.40	13.10	13.40	14.10	14.40	15.10	15.40	16.10	16.40	17.10	17.40
Березень	21	0,09	0,18	0,28	0,33	0,37	0,41	0,45	0,47	0,5	0,5	0,51	0,5	0,5	0,47	0,45	0,41	0,37	0,33	0,28	0,18	0,09
Квітень	7	0,13	0,22	0,33	0,38	0,42	0,46	0,5	0,52	0,55	0,55	0,56	0,55	0,55	0,52	0,5	0,46	0,42	0,38	0,33	0,22	0,13
	22	0,16	0,27	0,37	0,42	0,47	0,51	0,55	0,57	0,6	0,6	0,61	0,6	0,6	0,57	0,55	0,51	0,47	0,42	0,37	0,27	0,16
Травень	7	0,18	0,29	0,4	0,45	0,5	0,54	0,58	0,6	0,63	0,63	0,64	0,63	0,63	0,6	0,58	0,54	0,5	0,45	0,4	0,29	0,18
	22	0,21	0,32	0,43	0,48	0,53	0,57	0,61	0,63	0,66	0,66	0,67	0,66	0,66	0,63	0,61	0,57	0,53	0,48	0,43	0,32	0,21
Червень	7	0,21	0,33	0,44	0,49	0,54	0,58	0,62	0,64	0,66	0,67	0,68	0,67	0,66	0,64	0,62	0,58	0,54	0,49	0,44	0,33	0,21
	22	0,22	0,34	0,45	0,5	0,55	0,59	0,62	0,65	0,67	0,68	0,69	0,68	0,67	0,65	0,62	0,59	0,55	0,5	0,45	0,34	0,22
Липень	7	0,21	0,33	0,44	0,49	0,54	0,58	0,62	0,64	0,66	0,67	0,68	0,67	0,66	0,64	0,62	0,58	0,54	0,49	0,44	0,33	0,21
	22	0,21	0,32	0,43	0,48	0,53	0,57	0,61	0,63	0,66	0,66	0,67	0,66	0,66	0,63	0,61	0,57	0,53	0,48	0,43	0,32	0,21
Серпень	7	0,18	0,29	0,4	0,45	0,5	0,54	0,58	0,6	0,63	0,63	0,64	0,63	0,63	0,6	0,58	0,54	0,5	0,45	0,4	0,29	0,18
	22	0,16	0,27	0,37	0,42	0,47	0,51	0,55	0,57	0,6	0,6	0,61	0,6	0,6	0,57	0,55	0,51	0,47	0,42	0,37	0,27	0,16
Вересень	7	0,13	0,22	0,33	0,38	0,42	0,46	0,5	0,52	0,55	0,55	0,56	0,55	0,55	0,52	0,5	0,46	0,42	0,38	0,33	0,22	0,13
	22	0,09	0,18	0,28	0,33	0,37	0,41	0,45	0,47	0,5	0,5	0,51	0,5	0,5	0,47	0,45	0,41	0,37	0,33	0,28	0,18	0,09
Жовтень	7	0,07	0,14	0,23	0,27	0,32	0,35	0,39	0,41	0,44	0,44	0,45	0,44	0,44	0,41	0,39	0,35	0,32	0,27	0,23	0,14	0,07
	Час Зима	7.10	7.40	8.10	8.40	9.10	9.40	10.10	10.40	11.10	11.40	12.10	12.40	13.10	13.40	14.10	14.40	15.10	15.40	16.10	16.40	

Припустимо max 0.65

Примітка: інтенсивність сонячного випромінювання корелює із рівнем UV-навантаження, що визначає біологічний вплив на шкіру.

Як видно з наведених даних, максимальна інтенсивність сонячного випромінювання, а відповідно і UV-навантаження, припадає на полуденні години (11:00-14:00), особливо у весняно-літній період. Саме ці часові інтервали є найбільш критичними з точки зору канцерогенного впливу на шкіру. Інтенсивність ультрафіолетового випромінювання обумовлює необхідність обмеження перебування на відкритому сонці в цей період, особливо у весняно-літній сезон. Основними заходами фотозахисту є використання сонцезахисних засобів широкого спектру дії (UVA/UVB) з SPF не менше 30, носіння захисного одягу та уникнення прямої сонячної експозиції. Дотримання цих рекомендацій має важливе значення для зниження кумулятивного ультрафіолетового навантаження та профілактики злоякісної трансформації меланоцитарних утворень [46,54].

Висновки до розділу 5

Ризик прогресування ДН до меланому. Епідеміологічні та молекулярні дані не підтверджують чіткої послідовної еволюції «банальний невус → диспластичний невус → меланома» у більшості випадків [20]. Близько 25% меланом розвиваються з уже існуючих невусів, решта – *de novo* [54]. Для ДН низького ступеня ризик трансформації в меланому в популяційних дослідженнях надзвичайно низький, і найбільш клінічно значущою стратегією є спостереження та фотозахист [174-177]. Для ДН високого ступеня існує більший зв'язок з ризиком меланому (вищий відносний ризик та рекомендація щодо повторного видалення у разі неповного видалення або сумнівів щодо диференціації з меланою). Ця стратифікація базується на ризику пропуску ранньої інвазії та на консенсусних клінічних рекомендаціях, а не на доказових даних про те, що кожний ДН високого ступеня прогресує до меланому [178]. У деяких випадках патогістологічна диференціація між важкою дисплазією та меланою *in situ* є надзвичайно складною, що зумовлює неоднозначність діагнозу й різницю в тактиці [179-181].

Імуногістохімічні маркери демонструють відмінності між банальними невусами та меланою і допомагають у складних випадках як допоміжні інструменти. Ki-67 як маркер проліферації відображає підвищену проліферативну активність при меланомі, порівняно з невусами; PTEN, p16, SOX-10 також вивчаються для диференційної діагностики [171,181,182]. Детально про кореляційні зв'язки розписано у розділі 4.

Запропоновані нами математичні моделі дозволяють виділити групи ризику та імплементувати той чи інший варіант спостереження. Щодо значущості стратегії спостереження, вона може бути реалізована в декількох варіантах. Найбільш доступним та поширеним методом є рутинна оптична дерматоскопія — простий та ефективний спосіб візуалізації, що дозволяє виявляти зміни в дерматоскопічній картині, відмінності варіантів поширення пігменту, тим самим відокремлювати із загального пулу невусів саме клінічно «атипові».

Суттєвою перевагою цього методу є оперативність проведення обстеження, проте його чутливість залежить від досвіду та кваліфікації дерматоскопіста, що зумовлює домінування суб'єктивного фактора. Також із мінусів треба відмітити неможливість фіксувати зображення але це вирішується приєднанням фотофіксуючого гаджету, і всі сучасні ручні дерматоскопи мають адаптери для з'єднання із смартфоном. Згідно із сучасними рекомендаціями, для групи помірному ризику достатньою буде періодичність 1 раз на рік. Під час візиту до лікаря відбувається огляд шкірних покривів з використанням ручного дерматоскопа та, при необхідності, фотофіксація окремих елементів. Цифрова дерматоскопія для окремих атипичних невусів із високим потенціалом трансформації може виконуватись кожні 3-6 місяців [117,123]. Для груп високого ризику, паралельно із виконанням вже не оптичної, а саме цифрової дерматоскопії, доцільне використання систем автоматичного картування всього тіла - automatic total body mapping (ATBM). Серед сучасних систем автоматичного картування провідні місця на світовому ринку займають системи FotoFinder, які широко використовуються як в клінічній практиці, так і в наукових дослідженнях(Рис. 5.10). Альтернативні рішення, зокрема ситеми Canfield Scientific (Vectra), також застосовуються, однак мають менше поширення та іншу технологічну основу (3D-візуалізація) [187]. Ці системи демонструють високу ефективність у виявленні клінічно значущих меланоцитарних утворень (до 92,9% при первинному огляді та 96,7% при динамічному спостереженні) [159,187]. картування, за рахунок алгоритмів програмного забезпечення та дзеркальної фотокамери, дозволяє попіксельно відслідковувати зміни в меланоцитарних новоутвореннях, що нівелює людський фактор. Зазвичай картування проводять щороку.

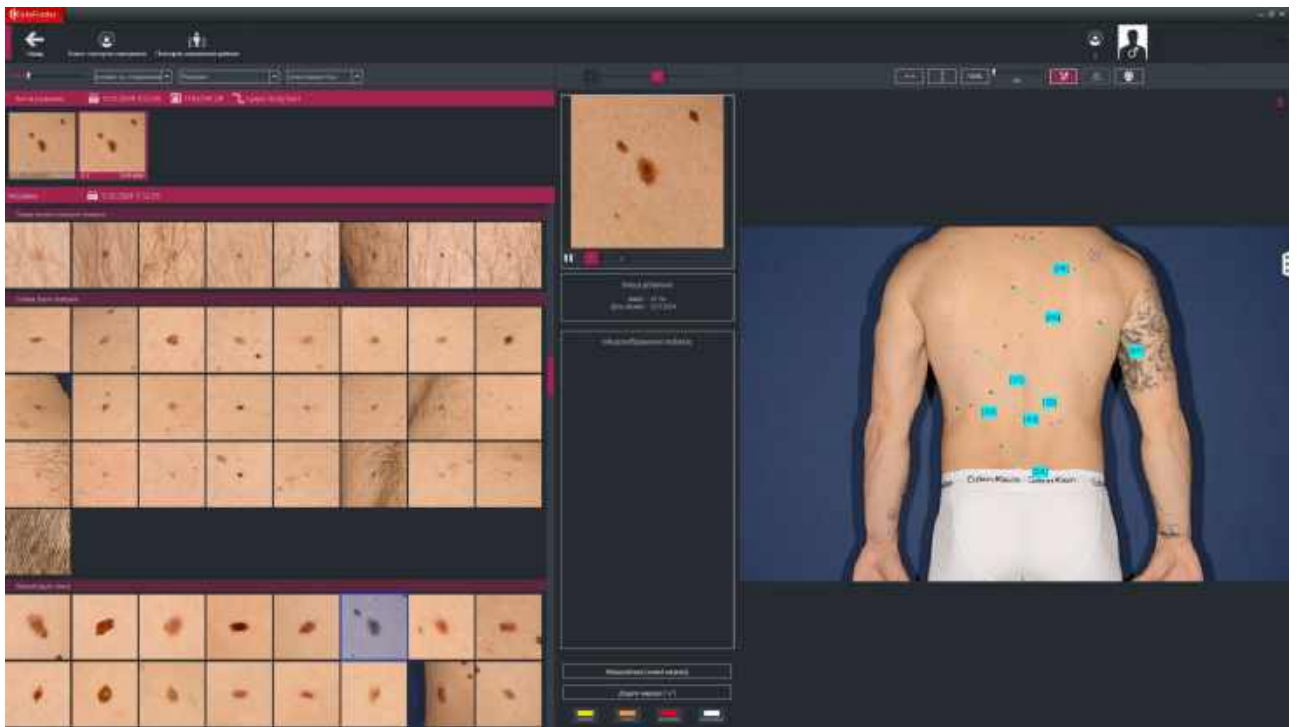


Рис. 5.10. Автоматичне картування всього тіла за системою ATBM FotoFinder.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діагностика диспластичних невусів (ДН), також відомих як атипові меланоцитарні невуси, залишається одним із найбільш суперечливих напрямків в меланоцитарній патології, головним чином через недосконалу кореляцію між клінічними, дерматоскопічними та гістопатологічними критеріями [1,2,10]. Хоча сучасний консенсус підтримує клініко-патологічний підхід, що вимагає одночасного існування, як клінічної, так і гістологічної атипії, декілька досліджень продемонстрували істотну розбіжність між цими параметрами [1,2,11]. Гістологічні ознаки дисплазії можуть бути виявлені в ураженнях, які не мають клінічної атипії, тоді як клінічно атипові невуси можуть демонструвати лише мінімальну гістологічну дисплазію або її відсутність [175-178]. Так, у нашому дослідженні із 95 клінічно атипових меланоцитарних новоутворень 22 випадки (23,2%) були класифіковані як доброякісні невуси, 54 (56,8%) отримали підтвердження діагнозу ДН різного ступеня дисплазії та 19 (20,0%) були віднесені до злоякісних меланоцитарних новоутворень, що підтверджує брак конкордантності між клінічною, дерматоскопічною та гістопатологічною картиною. Ця розбіжність піднімає фундаментальні питання щодо діагностичної ваги лише гістологічної атипії та ставить під сумнів валідність ДН як окремої клініко-патологічної одиниці. Важливо, що досі не існує переконливих доказів, які б підтверджували гістологічну дисплазію як незалежний фактор ризику розвитку меланоми, що свідчить про те, що її прогностична цінність може бути обмеженою, якщо розглядати її окремо [178].

З практичної точки зору, спільні риси між ДН, меланомою *in situ* та тонкою поверхнево-поширеною меланомою представляє серйозну проблему, особливо при ранній оцінці уражень. Медико-соціальна значимість ДН обумовлена ростом захворюваності на меланому та немеланомні раки шкіри, зменшенням середнього віку контингенту пацієнтів з даною патологією, браком даних щодо епідеміології та поширеності в Україні.

Дерматоскопія значно покращила неінвазивну оцінку пігментних новоутворень, виявляючи підповерхневі архітектурні та судинні особливості, які не помітні при огляді неозброєним оком [179-181]. Однак, незважаючи на широкі дослідження, не було виявлено дерматоскопічних критеріїв або систем оцінювання, які б дозволяли надійно та відтворювано відрізнити ДН від ранньої меланоми [178,179]. У свою чергу у нашому дослідженні встановлено кореляційні зв'язки між віком пацієнта та ступенем проліферативної активності новоутворення (це може бути пов'язано з накопиченням генетичних мутацій та зниженням ефективності імунної відповіді з віком); ступенем проліферативної активності меланоцитарних новоутворень та дерматоскопічними показниками (атипова пігментна сітка, сірі точки, гіперпігментація, негативна пігментна сітка), що може бути використане у диференційній діагностиці ДН та ранніх меланом; нами вперше встановлена зворотня кореляція між рівнем експресії SOX-10 та ступенем проліферативної активності, що може відображати процес дедиференціації меланоцитів у разі злоякісної трансформації; підтверджено роль Ki-67 як маркера проліферативної активності, про що свідчить сильна позитивна кореляція між рівнем його експресії та ступенем злоякісності. Нами вперше було встановлено негативний зв'язок між експресією білка PTEN та ступенем дисплазії, що узгоджується з відомою роллю PTEN як супресора пухлинного росту, оскільки його зниження часто є ознакою прогресування до більш агресивних станів [118-131]. Проведене дослідження показало, що не всі з 13 дерматоскопічних ознак, описаних в літературі, мають вірогідні зв'язки з онкосупресорами та асоційовані з дерматоскопічними відмінностями між різними типами меланоцитарних утворень шкіри. Це не пояснює їх малу чутливість та специфічність, а скоріше вказує на невелику відтворюваність у вибірках. Такі дерматоскопічні критерії, як, наприклад, псевдоподії та кутові лінії є маркером «клінічної атиповості» і обов'язково потребують уваги спеціаліста для планування подальших лікувально-діагностичних заходів [113,116,120].

Діагностичне рішення має бути інтегративним. Зазначені виклики підкреслюють постійну необхідність повного видалення клінічно підозрілих уражень, із подальшою повною гістологічною оцінкою таких показників, як симетрія, архітектурні порушення та латеральне поширення («ознака плеча»), а також інших особливостей, які не можна адекватно оцінити при використанні інцизійної або панч-біопсії [171,182]. Таким чином, ані клінічна атипія, ані гістологічна атипія самі по собі не є визначальними для діагностики ДН: дерматоскопічні та клінічні показники мають обмежену самостійну прогностичну цінність (AUC 0,5–0,7) та повинні оцінюватися у сукупності в рамках математичної моделі. Натомість, інтегрована діагностична стратегія, що поєднує клінічну оцінку, дерматоскопію, гістопатологічний аналіз та додаткову імуногістохімію, залишається необхідною для мінімізації діагностичної невизначеності та оптимізації лікування пацієнтів у цій діагностично суперечливій нозологічній групі меланоцитарних новоутворень. Поєднання математичної моделі бальної оцінки з імуногістохімічними предикторами суттєво підвищує точність прогнозування та дозволяє здійснювати персоналізовану оцінку ризику злоякісної трансформації диспластичних невусів. Валідність запропонованих математичних моделей підтверджена клінічними прикладами, у яких розраховані значення ймовірності відповідали верифікованому діагнозу, що свідчить про їх практичну придатність для використання у клінічній практиці.

Отримані результати доцільно розглядати у ширшому контексті сучасних уявлень про диспластичний невус як гетерогенний фенотип, що поєднує морфологічні, клінічні та біологічні ознаки різного ступеня вираженості. Дані літератури вказують, що сам по собі факт наявності архітектурної або цитологічної атипії ще не визначає однозначно подальший біологічний потенціал утворення, оскільки між невусами з дисплазією та ранньою меланомою існує зона значного морфологічного перекриття [1,2,11,175-178]. Саме тому виявлена у нашому дослідженні часткова невідповідність між клінічною, дерматоскопічною та гістологічною оцінкою не суперечить

попереднім спостереженням, а навпаки підтверджує, що для цієї групи меланоцитарних новоутворень характерна принципова діагностична неоднорідність.

Порівняння власних результатів із публікаціями, присвяченими дерматоскопії атипичних меланоцитарних уражень, свідчить, що жодна окрема ознака не може розглядатися як абсолютний критерій диспластичного невуса або ранньої меланоми [178-181]. У багатьох роботах підкреслюється висока чутливість дерматоскопії для виявлення підозрілих утворень, однак її специфічність суттєво знижується у зоні так званих «проміжних» або «перекривних» патернів [179-181]. У цьому аспекті наші результати узгоджуються з літературними даними, оскільки найбільшу цінність мали не ізольовані характеристики, а їх поєднання з оцінкою проліферативної активності та клінічного контексту.

Виявлений зв'язок між атиповою пігментною сіткою, сірими точками, негативною пігментною сіткою, гіперпігментацією та ступенем проліферативної активності дозволяє інтерпретувати частину дерматоскопічних ознак як непряме відображення біологічних процесів у межах пухлинного осередку. У літературі окремі з цих ознак також розглядаються як маркери архітектурної дезорганізації, нерівномірного розподілу меланіну та ремоделювання дермо-епідермального з'єднання [113,116,120,179-181]. Отже, наші спостереження не лише підтверджують діагностичну доцільність дерматоскопії, а й розширюють її трактування як інструмента, що частково відображає внутрішню біологію меланоцитарного новоутворення.

Разом із тим, відсутність сильних зв'язків для всіх 13 описаних у літературі дерматоскопічних критеріїв не слід розцінювати як доказ їх низької клінічної значущості. Більш імовірно, це відображає проблему відтворюваності, яка неодноразово обговорювалася в дослідженнях, присвячених міжспостерігачевій варіабельності в оцінці атипичних пігментних уражень [178-181]. У такій ситуації особливе значення має не формальна наявність окремої ознаки, а її місце в

загальному патерні утворення, поєднання з іншими параметрами та клінічними даними пацієнта.

Отримані результати імуногістохімічного аналізу також мають важливе значення для інтерпретації патогенетичних механізмів прогресії. Позитивний зв'язок Ki-67 зі ступенем злоякісності загалом відповідає сучасним уявленням про цей маркер, як індикатор інтенсивності проліферації та біологічної агресивності пухлини. Натомість зниження експресії PTEN при наростанні дисплазії узгоджується з роботами, в яких втрата функції цього онкосупресора розглядається як одна з подій, що полегшує активацію проліферативних і антиапоптотичних сигнальних шляхів [118-131]. Таким чином, наші результати підтверджують доцільність включення PTEN до панелі маркерів, що можуть використовуватися для уточнення ризику злоякісної трансформації.

Не менш важливим є встановлений зворотний зв'язок між експресією SOX-10 та ступенем проліферативної активності. З урахуванням ролі SOX-10 у підтриманні меланоцитарного фенотипу та диференціювання клітин, таке спостереження може свідчити про зрушення від більш диференційованого стану до фенотипу, пов'язаного з прогресією і втратою регуляторного контролю. У доступних публікаціях SOX-10 переважно розглядається як чутливий меланоцитарний маркер, однак його взаємозв'язок з біологічною активністю новоутворень висвітлені значно менше. Тому цей результат можна розцінювати як такий, що доповнює наявні літературні уявлення і має потенціал для подальшого вивчення в межах стратифікації ризику [118-131].

Узагальнення результатів дозволяє підтримати концепцію, відповідно до якої диспластичний невус не слід розглядати як статичну та однорідну категорію. Навпаки, він може бути представлений спектром станів - від утворень із мінімальним прогностичним потенціалом до уражень, що демонструють набір ознак, близьких до ранньої меланоми. Подібний підхід корелює з сучасними дискусіями щодо континууму «звичайний невус - диспластичний невус - меланома *in situ* - інвазивна меланома», хоча межі між цими стадіями залишаються не завжди чіткими [1,2,11,175-178]. У цьому плані результати

нашого дослідження підкреслюють, що оцінка ступеня ризику має спиратися не на окремий морфологічний ярлик, а на інтеграцію кількох рівнів інформації.

Порівняно з роботами, в яких акцент робився переважно на морфологічному або лише дерматоскопічному аналізі, запропонований у нашому дослідженні підхід має перевагу завдяки поєднанню клінічних, дерматоскопічних, гістопатологічних та імуногістохімічних предикторів в межах математичної моделі. Така інтеграція дозволяє мінімізувати обмеження кожного окремого методу: клінічна оцінка є чутливою, але недостатньо специфічною; дерматоскопія деталізує поверхневий патерн, але має проблему перекриття ознак; гістологія є референтною, однак також не позбавлена інтерпретаційної варіабельності; імуногістохімія дає молекулярне уточнення, але потребує раціонального відбору маркерів [171,178-182]. Саме в цьому полягає основна практична цінність побудованої моделі.

Важливо, що математичний підхід у даному випадку не підміняє клінічне мислення, а формалізує його. Якщо у традиційній практиці лікар зіставляє множинні ознаки інтуїтивно, то використання моделі дозволяє перевести цю процедуру у більш стандартизований та відтворюваний формат. На тлі літературних повідомлень про обмежену самостійну прогностичну цінність окремих критеріїв саме багатофакторні алгоритми виглядають найбільш перспективними для подальшої персоналізації діагностики та спостереження за пацієнтами групи ризику [178-182].

Отже, проведене дослідження не лише підтвердило складність диференційної діагностики диспластичних невусів, але й показало, що шлях до її покращення полягає у відмові від ізольованого трактування окремих ознак. Найбільш обґрунтованими є підходи, в яких клінічна оцінка, дерматоскопія, гістологічне дослідження та імуногістохімічні показники розглядаються як взаємодоповнюючі компоненти єдиної системи. Саме така модель аналізу, доповнена кількісним прогнозуванням, найбільшою мірою відповідає сучасним тенденціям персоналізованої онкодерматології [171,178-182].

ВИСНОВКИ

1. Використання 13 дерматоскопічних критеріїв клінічно атипичних невусів на етапі скринінгу забезпечило більш точний відбір атипичних меланоцитарних утворень порівняно з клінічними ознаками (асиметрія, колір, межі, розмір), які не продемонстрували достовірних кореляцій. Додаткове врахування анамнестичних факторів, зокрема інсоляції та FAMMM-синдрому, підвищує прогностичну цінність оцінки ризику малігнізації.

2. Новоутворення мали полікомбінований патерн – поєднання декількох дерматоскопічних ознак. До першої групи, (22 випадки; 23,2%), віднесено переважно шпичоїдні утвори, що асоціювалися з атипичними глобулами та були підтверджені імуногістохімічно. До другої групи включено 54 (56,8%) випадки диспластичних невусів різного ступеня дисплазії. До третьої групи було стратифіковано 19 (20,0%) випадків «тонких» меланом. Встановлено, що не всі дерматоскопічні критерії мали високу відтворюваність у вибірках.

3. Дерматоскопічна картина доброякісних невусів характеризується високою частотою безструктурних зон (90,9%), помірною частотою атипичних глобул (59,1%) та блакитно-білої вуалі (50,0%), при низькій частоті атипичної пігментної сітки (22,7%), гіперпігментації (27,3%) та сірих точок (9,1%). Для диспластичних невусів характерні безструктурні зони (87,0%), атипичні глобули (53,7%) та атипична пігментна сітка (42,6%) із частою появою сірих точок (38,9%). Меланома характеризується помірною частотою атипичної пігментної сітки (63,2%) та гіперпігментації (57,9%), підвищеною частотою сірих точок (36,8%) та поліхромії (21,1%).

4. Виявлено достовірні морфологічні та імуногістохімічні відмінності між доброякісними невусами, диспластичними невусами та меланомами. Рівень Ki-67 у диспластичних невусах перевищував показники доброякісних утворень на 62,9% ($p < 0,001$), а у меланомах на 180,5% і 72,2% був вищим за показники у групах з доброякісними та диспластичними невусами ($p < 0,001$). Експресія p16 у меланомах була нижчою на 80,1% і 80,7% ($p < 0,001$), а PTEN - на 86,8% і 87,4%

($p < 0,001$) порівняно з доброяуїсними та диспластичними невусами. Встановлено сильну позитивну кореляцію між ступенем проліферативної активності новоутворення та Ki-67 ($r_s = 0,743$; $p < 0,001$) і негативні кореляції зі SOX-10 ($r_s = -0,275$; $p = 0,007$), p16 ($r_s = -0,500$; $p < 0,001$) та PTEN ($r_s = -0,514$; $p < 0,001$), що підтверджує їхню діагностичну значущість.

5. Дерматоскопічні ознаки (атипова пігментна сітка, гіперпігментація, негативна пігментна сітка, поліхромія) мають статистично значущі, але слабкі кореляційні зв'язки зі злоякісною трансформацією ($r_s = 0,23-0,28$; $p < 0,05$), тоді як імуногістохімічні маркери характеризуються високою прогностичною значущістю: Ki-67 — $r_s = 0,677$ ($p < 0,001$), PTEN — $r_s = -0,761$ ($p < 0,001$), p16 — $r_s = -0,759$ ($p < 0,001$). За результатами ROC-аналізу встановлено, що найвищу дискримінаційну здатність мають імуногістохімічні показники: Ki-67 $> 24\%$ (AUC=0,944), p16 $\leq 35\%$ (AUC=0,999), PTEN $\leq 25\%$ (AUC=1,00), що дозволяє використовувати їх як незалежні предиктори високого ризику малігнізації.

6. Побудовані однофакторні логістичні регресійні моделі для Ki-67, p16 та PTEN продемонстрували високу прогностичну точність (De=91,7–100%), статистичну значущість ($p < 0,001$) та добру узгодженість із емпіричними даними (тест Хосмера–Лемешова, $p > 0,05$), що підтверджує їх адекватність для індивідуального прогнозування ризику малігнізації. Запропонована математична модель є валідованим, статистично обґрунтованим та клінічно застосовним інструментом, який забезпечує кількісну оцінку індивідуального ризику малігнізації та може бути використаний для оптимізації діагностично-лікувальної тактики і персоніфікації ведення пацієнтів.

7. Врахування ультрафіолетового випромінювання як модифікуючого екзогенного фактору дозволяє доповнити оцінку ризику малігнізації та обґрунтувати профілактичні заходи, спрямовані на зниження кумулятивного UV-навантаження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнти з клінічно атипovими меланоцитарними новоутвореннями повинні розглядатися як група підвищеного онкологічного ризику та підлягають обов'язковому дерматоскопічному обстеженню з фотофіксацією і подальшою динамічною оцінкою.

2. Цифрову дерматоскопію доцільно використовувати як первинний етап стратифікації ризику із обов'язковою оцінкою ключових дерматоскопічних ознак (атипова пігментна сітка, сірі точки, негативна пігментна сітка, гіперпігментація, поліморфні судини).

3. Клінічна оцінка (ABCDE) не повинна використовуватися як єдиний критерій діагностики; рішення щодо біопсії має базуватися на сукупності клінічних і дерматоскопічних даних.

4. При підозрі на диспластичний невус або ранню меланому рекомендовано виконувати ексцизійну біопсію з подальшим повним гістологічним дослідженням.

5. Імуногістохімічне дослідження доцільно застосовувати у складних діагностичних випадках. Підвищення індексу Ki-67, зниження експресії p16 та PTEN слід розглядати як несприятливі прогностичні ознаки.

6. Розроблені математичні моделі доцільно застосовувати для індивідуалізованої оцінки ризику та визначення тактики ведення пацієнта.

7. Пацієнтам із диспластичними невусами рекомендовано динамічне спостереження (3–6 міс — високий ризик, 6–12 міс — стабільні утворення).

8. Пацієнтам із диспластичними невусами рекомендовано обмеження ультрафіолетового опромінення як одного з ключових модифікованих факторів ризику злоякісної трансформації. Слід уникати інсоляції в період 11:00–16:00, використовувати фотозахисні засоби із SPF \geq 50, носити захисний одяг та відмовитися від соляріїв. Наявність сонячних опіків в анамнезі враховувати як фактор підвищеного ризику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. WHO Classification of Skin Tumours Editorial Board. WHO classification of skin tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>.
2. Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R, editors. WHO classification of skin tumours. 4th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2018.
3. Fortarezza F, Cazzato G, Ingravallo G, Dei Tos AP. The 2023 WHO updates on skin tumors: advances since the 2018 edition. *Pathologica*. 2024;116(4):193-206. doi:10.32074/1591-951X-863
4. Грищенко РВ, Богомолець ОВ, Степаненко ВІ. Доброякісні та злоякісні новоутворення шкіри. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2023;4(91):20-44.
5. Izol Özmen H. Publication trends and hot topics in dysplastic nevus research: a 30-year bibliometric analysis. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(4):e2023266. doi:10.5826/dpc.1304a266
6. Elder DE. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology*. 2010;56(1):112-120. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03404.x
7. Gardner JM. Survival guide to dermatopathology. Innovative Pathology Press; 2020. p.106-109.
8. Rosendahl C, Grant-Kels JM, Que SK. Dysplastic nevus: fact and fiction. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):507-512. doi:10.1016/j.jaad.2015.06.028
9. Salava A, Ranki A, Saksela O. Dysplastinen melanosyyttiluomi. *Duodecim*. 2010;126(21):2492-2501.
10. Hofmann-Wellenhof R, Marghoob AA, Zalaudek I. Large acquired nevus or dysplastic nevus: what's in the name of a nevus? *JAMA Dermatol*. 2016;152(6):623-624. doi:10.1001/jamadermatol.2015.5855
11. Elder DE, Piepkorn MW, Barnhill RL, et al. Pathologist characteristics associated with accuracy and reproducibility. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):52-59.e5. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.046

12. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene M, et al. Origin of familial malignant melanomas. *Arch Dermatol.* 1978;114(5):732-738. doi:10.1001/archderm.1978.01640170018004
13. Lynch HT, Fritchot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Med Genet.* 1978;15(5):352-356. doi:10.1136/jmg.15.5.352
14. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, et al. Dysplastic nevus syndrome. *Cancer.* 1980;46(8):1787-1794. doi:10.1002/1097-0142(19801015)46:8<1787::AID-CNCR2820460825>3.0.CO;2-9
15. Clemente C, Cochran AJ, Elder DE, et al. Histopathologic diagnosis of dysplastic nevi. *Hum Pathol.* 1991;22(4):313-319. doi:10.1016/0046-8177(91)90052-8
16. Goldsmith LA. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA.* 1992;268(10):1314-1319. doi:10.1001/jama.1992.03490100084035
17. Nollet DJ. Clark's nevus syndrome. *Am J Dermatopathol.* 1986;8(4):367.
18. Ackerman AB, Magana-Garcia M. Naming acquired melanocytic nevi. *Am J Dermatopathol.* 1990;12(2):193-209. doi:10.1097/00000372-199004000-00009
19. NIH Consensus Development Conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *Consens Statement.* 1992;10(1):1-25.
20. Drozdowski R, Spaccarelli N, Peters MS, Grant-Kels JM. Dysplastic nevus part I. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):1-10. doi:10.1016/j.jaad.2022.07.043
21. Kittler H, Tschandl P. Dysplastic nevus. *Dermatol Clin.* 2013;31(4):579-588. doi:10.1016/j.det.2013.06.005
22. Hurwitz RM, Tavel ME. The mythical concept of dysplastic nevus. *Dermatol Pract Concept.* 2015;5(1):31-34. doi:10.5826/dpc.0501a07
23. Green AR, Moshiri A, Hippe DS, et al. Differences in nomenclature usage. *J Cutan Pathol.* 2023;50(6):530-535. doi:10.1111/cup.14380
24. Sapra P, Rosen C, Siddha S, Lynde CW. Dysplastic nevus management. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(5):457-463. doi:10.1177/1203475415586032
25. Batchelder E, Straight C, Butt M, Kirby JS. Information framing effects. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):1011-1013. doi:10.1016/j.jaad.2019.10.064

26. Hussain F, Bakshi A, Yesudian PD, Cohen SN. Survey on management of dysplastic nevus. *Br J Dermatol*. 2023;188(Suppl 4):ljad113. doi:10.1093/bjd/ljad113
27. Baeza-Hernández G, Rubio-Aguilera RF, et al. Encuesta sobre el manejo del nevus displásico. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(10):850-857. doi:10.1016/j.ad.2023.03.015
28. Shea CR, Vollmer RT, Prieto VG. Correlating architectural disorder. *Hum Pathol*. 1999;30(5):500-505. doi:10.1016/S0046-8177(99)90214-5
29. Shea CR, Prieto VG, Shachaf CM, Florell SR. Grading melanocytic dysplasia. *J Cutan Pathol*. 2024. doi:10.1111/cup.14650
30. Piepkorn MW, Barnhill RL, Elder DE, et al. The MPATH-Dx reporting schema. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):131-141. doi:10.1016/j.jaad.2013.09.020
31. Barnhill RL, Elder DE, Piepkorn MW, et al. Revision of MPATH-Dx classification. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2250613. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.50613
32. Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC. Melanocytic nevi in children. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(1):40-47. doi:10.1016/j.jaad.2004.07.028
33. Lopez-Ravello BM, Arias-Santiago S, et al. Prevalence of nevi in young adults. *Eur J Dermatol*. 2015;25(1):45-51. doi:10.1684/ejd.2014.2479
34. Sagebiel RW, Banda PW, Schneider JS, Crutcher WA. Age distribution of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(6):975-982. doi:10.1016/S0190-9622(85)70244-1
35. Levy R, Lara-Corrales I. Melanocytic nevi in children. *Pediatr Ann*. 2016;45(8):e293-e298. doi:10.3928/19382359-20160715-01
36. Shannon AB, Song Y, Xu X, Karakousis GC. Age and melanocytic lesions. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(3):369-386. doi:10.1016/j.soc.2020.02.002
37. Kontautiene S, Stang A, et al. Risk factors of nevi in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1506-1516. doi:10.1111/jdv.12937
38. Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG. Sun exposure and nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(9):2318-2324. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0343

39. MacLennan R, Kelly JW, Rivers JK, Harrison SL. Childhood nevus study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(3):367-375. doi:10.1067/mjd.2003.152
40. Rivers JK, MacLennan R, Kelly JW, et al. Atypical nevi prevalence. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):957-963. doi:10.1016/0190-9622(95)90108-7
41. Johansen P, Andersen JD, et al. Pigmentary markers. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150381. doi:10.1371/journal.pone.0150381
42. Raj RC, Patil R. Familial atypical mole melanoma syndrome. *Indian J Dermatol.* 2015;60(2):217. doi:10.4103/0019-5154.152553
43. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-358. doi:10.1038/nrc.2016.37
44. Baigrie D, Tanner LS. Dysplastic nevi. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK...>*
45. Cymerman RM, Shao Y, Wang K, et al. De novo vs nevus-associated melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(10):djw121. doi:10.1093/jnci/djw121
46. Hegedűs C, Juhász T, et al. UVB induces oxidative stress. *Redox Biol.* 2021;38:101808. doi:10.1016/j.redox.2020.101808
47. Song X, Mosby N, Yang J, et al. alpha-MSH response. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22(6):809-818. doi:10.1111/j.1755-148X.2009.00606.x
48. Teng Y, Fan Y, Ma J, et al. PI3K/Akt pathway. *Cells.* 2021;10(5):1219. doi:10.3390/cells10051219
49. Lebe B, Pabuççuoğlu U, Ozer E. Ki-67 and cyclin D1. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2007;15(2):160-164. doi:10.1097/01.pai.0000213114.20628.36
50. Mohania D, Chandel S, et al. Ultraviolet radiations. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:71-87. doi:10.1007/978-3-319-56017-5_7
51. Richmond-Sinclair NM, van der Pols JC, Green AC. Melanocytic naevi and basal cell carcinoma: is there an association? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(9):1092-1096. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04236.x

52. Colebatch AJ, Scolyer RA. Trajectories of premalignancy during melanocyte transformation. *Pathology*. 2018;50(1):16-23. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.008
53. Tan SY, Strazzulla LC, Li X, et al. Clinicopathological features and nevus count. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(5):566-572. doi:10.1111/ced.13368
54. Spaccarelli N, Drozdowski R, Peters MS, Grant-Kels JM. Dysplastic nevus part II. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):13-20. doi:10.1016/j.jaad.2022.07.044
55. Falchi M, Bataille V, Hayward NK, et al. Genome-wide association study. *Nat Genet*. 2009;41(8):915-919. doi:10.1038/ng.396
56. Nielsen K, Harbst K, Måsbäck A, et al. CDKN2A mutation carriers. *Melanoma Res*. 2010;20(4):266-272. doi:10.1097/CMR.0b013e32833a7e0f
57. Liang X, Pfeiffer RM, Li WQ, et al. Genetic variants in CDK6 and XRCC1. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):481-487. doi:10.1038/jid.2013.354
58. Bishop DT, Demenais F, Iles MM, et al. Melanoma risk loci. *Nat Genet*. 2009;41(8):920-925. doi:10.1038/ng.411
59. Celebi JT, Ward KM, Wanner M, et al. Germline alterations in atypical mole syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(1):68-70. doi:10.1111/j.1365-2230.2004.01644.x
60. Rogers T, Marino ML, Raciti P, et al. Biologically distinct subsets of nevi. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151(4):365-384.
61. Decarlo K, Yang S, Emley A, et al. BRAF-positive dysplastic nevi. *Hum Pathol*. 2010;41(6):886-894. doi:10.1016/j.humpath.2009.10.018
62. Winkelmann RR, Farberg AS, Glazer AM, et al. Skin cancer-related technologies. *Dermatol Clin*. 2017;35(4):565-576. doi:10.1016/j.det.2017.06.007
63. Madigan LM, Treyger G, Kohen LL. Compliance with dermoscopic monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1171-1175. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.033
64. Raghavan D. Cutaneous manifestations of genitourinary malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(3):347-352. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.02.014
65. Bodelon C, Pfeiffer RM, Bollati V, et al. Telomeres and melanoma risk. *PLoS One*. 2012;7(12):e52466. doi:10.1371/journal.pone.0052466

66. Li X, Liang G, Du M, et al. Telomere loci and nevi count. *Oncotarget*. 2016;7(50):82396-82399. doi:10.18632/oncotarget.13059
67. Elder DE. Dysplastic nevi: an update. *Semin Diagn Pathol*. 2016;33(4):230-234. doi:10.1053/j.semdp.2016.04.001
68. Valdebran M, Bandino J, Elbendary A, et al. Clark's nevi cytologic features. *J Cutan Pathol*. 2018;45(3):204-207. doi:10.1111/cup.13085
69. Cimmino A, Cazzato G, Colagrande A, et al. SPARK nevus. *Dermatopathology* (Basel). 2021;8(4):525-530. doi:10.3390/dermatopathology8040055
70. Torreyes-Reyes M, Lascano N, et al. Nevus displásico. *Rev Digit Postgrado*. 2021;10(2):e287.
71. Aydın Ulgen O, Yıldız P, Acar HC, Demirkesen C. Interobserver reproducibility. *J Cutan Pathol*. 2022;49(4):343-349. doi:10.1111/cup.14146
72. Braun-Falco M, et al. Disorders of keratinization. In: *Braun-Falco's Dermatology*. Springer; 2022.
73. Ensslin CJ, Hibler BP, Lee EH, et al. Atypical melanocytic proliferations. *Dermatol Surg*. 2018;44(2):159-174. doi:10.1097/DSS.0000000000001307
74. Weinstock MA, Barnhill RL, Rhodes AR, Brodsky GL. Reliability of diagnosis. *Arch Dermatol*. 1997;133(8):953-958. doi:10.1001/archderm.1997.03890440029005
75. Silva JH, Sá BC, Avila AL, et al. Atypical mole syndrome review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):493-499. doi:10.1590/S1807-59322011000300020
76. Xiong MY, Rabkin MS, Piepkorn MW, et al. Diameter of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1257-1258.e4. doi:10.1016/j.jaad.2014.08.028
77. Dessinioti C, Befon A, Stratigos AJ. Dysplastic nevi meta-analysis. *Cancers* (Basel). 2023;15(3):856. doi:10.3390/cancers15030856
78. Ahmed I, Piepkorn MW, Rabkin MS, et al. Histopathologic characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(5 Pt 1):727-733. doi:10.1016/0190-9622(90)70096-T
79. Rhodes AR, Mihm MC Jr, Weinstock MA. Histologic definition. *Mod Pathol*. 1990;3(1):99-103.

80. Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D, et al. Clinical vs histologic atypia. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):77-85. doi:10.1067/mjd.2001.114580
81. Cantisani C, Ambrosio L, et al. Dermoscopic-histological correlation. *Dermatol Pract Concept.* 2024;14(1):e2024036. doi:10.5826/dpc.1401a36
82. Rafiei R, Poorheravi N, Gharaei Nejad K. Dysplasia prevalence. *J Current Biomedical Reports.* 2024;5(4):1-4.
83. Busam KJ. Immunohistochemical staining of melanocytic lesions. *Semin Diagn Pathol.* 2013;30(4):362-374. doi:10.1053/j.sem dp.2013.06.004
84. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in dermatopathology. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(2):92-104. doi:10.1097/DAD.0000000000000412
85. Milman T, Zhang Q, Ang S, et al. SOX10 and HMB45. *Am J Ophthalmol.* 2021;222:148-156. doi:10.1016/j.ajo.2020.10.019
86. Saleem A, Narala S, Raghavan SS. IHC updates. *Semin Diagn Pathol.* 2022;39(4):239-247. doi:10.1053/j.sem dp.2022.05.002
87. Xia J, Wang Y, Li F, et al. MITF and S100 expression. *Biomed Rep.* 2016;5(3):327-331. doi:10.3892/br.2016.726
88. Ivan D, Prieto VG. IHC pitfalls. *Future Oncol.* 2010;6(7):1163-1175. doi:10.2217/fon.10.82
89. Rasic D, Korsgaard N, Marcussen N, et al. PRAME and HMB-45. *Ann Diagn Pathol.* 2023;67:152211. doi:10.1016/j.anndiagpath.2023.152211
90. Mert M, Bozdogan O, et al. PRAME and Ki-67. *Am J Dermatopathol.* 2024;46(10):653-662. doi:10.1097/DAD.0000000000002572
91. Kooper-Johnson S, Mahalingam M, Loo DS. SOX10-negative melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2020;42(9):697-699. doi:10.1097/DAD.0000000000001672
92. Mohamed A, Gonzalez RS, Lawson D, et al. CD271 and SOX10. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014;22(2):142-145. doi:10.1097/PAI.0b013e31827f1a9f
93. Tetzlaff MT, Torres-Cabala CA, et al. Biomarkers in melanoma. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:35-46. doi:10.2147/CCID.S69158

94. Nybakken GE, Sargen M, Abraham R, et al. MITF staining. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(1):25-29. doi:10.1097/DAD.0b013e31825f1d61
95. Hall BJ, Leboit PE. Ki-67 labeling rate. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(8):1111-1117. doi:10.1097/PAS.0000000000000214
96. Brogård MB, Steiniche T, et al. Ki67 and PRAME quantification. *Pathol Res Pract.* 2025;270:155953. doi:10.1016/j.prp.2024.155953
97. Nasr MR, El-Zammar O. pHH3 vs Ki-67. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(2):117-122. doi:10.1097/DAD.0b013e318165b02f
98. Barisani A, Infusino SD, et al. Lentiginous nevi. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(2):173-178. doi:10.23736/S0392-0488.19.06355-9
99. Agustí-Mejias A, Messeguer Badia F, et al. Lentiginous nevus study. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(5):394-400. doi:10.1016/j.ad.2011.10.013
100. Schimming TT, Grabellus F, et al. pHH3 in melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(3):266-269. doi:10.1097/DAD.0b013e31823d0f44
101. Elmaci İ, Altinoz MA, Sari R, Bolukbasi FH. Phosphorylated histone H3 (PHH3) as a proliferation marker. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26(9):627-631. doi:10.1097/PAI.0000000000000475
102. Kiszner G, Wichmann B, Nemeth IB, et al. Cell cycle analysis in melanomas. *Virchows Arch.* 2014;464(5):603-612. doi:10.1007/s00428-014-1560-5
103. Alekseenko A, Wojas-Pelc A, Lis GJ, et al. Cyclin D1 and D3 expression. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(7):545-550. doi:10.1007/s00403-010-1044-6
104. Ordóñez NG. Melanocytic immunohistochemical markers. *Hum Pathol.* 2014;45(2):191-205. doi:10.1016/j.humpath.2013.08.003
105. May CJ, Piepkorn MW, Knezevich SR, et al. Use of immunohistochemical markers. *J Cutan Pathol.* 2020;47(10):896-902. doi:10.1111/cup.13735
106. Gianotti R, et al. Difficult melanocytic lesions: diagnostic criteria and pitfalls. *J Clin Pathol.* 2019;72(2):75-83. doi:10.1136/jclinpath-2018-205276
107. Moscarella E, Pampena R, Kyrgidis A, et al. Digital dermoscopy monitoring. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):168-170. doi:10.1016/j.jaad.2015.04.003

108. Pizzichetta MA, et al. Small-diameter melanoma. *Arch Dermatol.* 2006;142(4):481-488. doi:10.1001/archderm.142.4.481
109. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, et al. Digital monitoring of melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2001;137(12):1583-1589. doi:10.1001/archderm.137.12.1583
110. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up with dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(3):467-476. doi:10.1067/mjd.2000.107291
111. Tschandl P. Sequential dermatoscopic imaging. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(3):231-237. doi:10.5826/dpc.0803a10
112. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. Transformation rate of nevi. *Arch Dermatol.* 2003;139(3):282-288. doi:10.1001/archderm.139.3.282
113. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Two-step method of digital follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):e17-e27. doi:10.1016/j.jaad.2011.05.035
114. Rotaru M, Nati AE, Avrămoiu I, et al. Digital dermatoscopic follow-up. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(4):1467-1472
115. Ungureanu L, Letcă A, Senilă SC, et al. Dermoscopic follow-up patterns. *Clujul Med.* 2015;88(1):38-43. doi:10.15386/cjmed-382
116. Moscarella E, Tion I, Zalaudek I, et al. Short- and long-term monitoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):247-251. doi:10.1111/jdv.13810
117. Rinner C, Tschandl P, Sinz C, Kittler H. Long-term dermoscopy monitoring. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(5):517-522. doi:10.1111/ddg.13233
118. Прохач АВ, Святенко ТВ, Гуртовий ВА. Дерматоскопічні особливості диспластичних невусів. *Клінічна та профілактична медицина.* 2025;(1):25-30. doi:10.31612/2616-4868.1.2025.03
119. Gadens GA. Lack of compliance in dermoscopy follow-up. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):242-244. doi:10.1590/abd1806-4841.20142354
120. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, et al. Diagnostic accuracy study. *BMJ.* 2017;357:j2813. doi:10.1136/bmj.j2813

121. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Surveillance of melanoma risk patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):836-845. doi:10.1016/j.jaad.2012.02.047
122. Tschandl P, Hofmann L, Fink C, et al. Melanomas vs nevi monitoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):972-977. doi:10.1111/jdv.14127
123. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, et al. Dermoscopic monitoring outcomes. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):331-336. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08628.x
124. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Long-term dermoscopy. *Br J Dermatol.* 2003;149(1):79-86. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05366.x
125. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Monitoring interval sensitivity. *Arch Dermatol.* 2008;144(4):502-506. doi:10.1001/archderm.144.4.502
126. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, et al. Selection of patients. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):257-264. doi:10.1001/archdermatol.2010.6
127. Garbe C, et al. European melanoma guideline. *Eur J Cancer.* 2020;126:141-158. doi:10.1016/j.ejca.2019.11.014
128. Zhang Y, Ostrowski SM, Fisher DE. Nevi and melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024;38(5):939-952. doi:10.1016/j.hoc.2024.05.005
129. Кравець КІ. Порівняльна характеристика дерматоскопії. *Укр журн дерматол венерол косметол.* 2018;1:17-22.
130. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Delvenne P. Simulants of melanoma. *Oncol Rev.* 2015;9(1):278. doi:10.4081/oncol.2015.278
131. Massone C, Stanganelli I, Ingordo V, et al. SPARK nevus features. *Am J Dermatopathol.* 2023;45(3):153-162. doi:10.1097/DAD.0000000000002320
132. Kalloniati E, Cavouras D, Plachouri KM, et al. Diagnostic accuracy comparison. *Hippokratia.* 2021;25(4):156-161
133. Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, et al. NCCN melanoma guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(5):290-298. doi:10.6004/jnccn.2024.0025
134. Chernyshov PV, Lallas A, Tomas-Aragones L, et al. Quality of life in skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):816-827. doi:10.1111/jdv.15472

135. Barnhill RL, Cerroni L, Cook M, et al. Benign melanocytic lesions consensus. *Adv Anat Pathol*. 2010;17(2):73-90. doi:10.1097/PAP.0b013e3181d3d7c4
136. Aydin Ulgen O, Yıldız P, Acar HC, Demirkesen C. Reproducibility study. *J Cutan Pathol*. 2022;49(4):343-349. doi:10.1111/cup.14146
137. Cheung WL, Smoller BR. Dermatopathology updates. *Dermatol Clin*. 2012;30(4):617-622. doi:10.1016/j.det.2012.06.007
138. Waqar S, George S, Jean-Baptiste W, et al. Melanoma simulators. *Cureus*. 2022;14(6):e26127. doi:10.7759/cureus.26127
139. Noto G. Clinical significance of melanoma precursors. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(2):83-88. doi:10.4103/2229-5178.96799
140. Barnhill RL, Roush GC. Clinical-histopathologic correlation. *Cancer*. 1991;67(12):3157-3164. doi:10.1002/1097-0142
141. Black WC, Hunt WC. Histologic correlations. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(1):44-52. doi:10.1097/00000478-199001000-00005
142. Silva ESD, Tavares R, Paulitsch FDS, Zhang L. Sunscreen and melanoma risk. *Eur J Dermatol*. 2018;28(2):186-201. doi:10.1684/ejd.2018.3273
143. Karp P, Karp K, Kądziała M, et al. Early detection importance. *Cancers (Basel)*. 2024;16(24):4264. doi:10.3390/cancers16244264
144. Leccia MT, Lebbe C, Claudel JP, et al. Photoprotection. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(1):103-115. doi:10.1007/s13555-018-0274-5
145. Raymond-Lezman JR, Riskin SI. Sunscreen safety. *Cureus*. 2024;16(3):e56369. doi:10.7759/cureus.56369
146. Pellacani G, Lim HW, Stockfleth E, et al. Photoprotection controversies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(Suppl 5):12-20. doi:10.1111/jdv.19567
147. Calco GN, Orfaly VE, Haag CK, et al. Melanoma prevention curricula. *J Cancer Educ*. 2023;38(4):1111-1118. doi:10.1007/s13187-022-02201-2
148. Dubbini N, Puddu A, Salimbeni G, et al. Screening methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1953. doi:10.3390/ijerph18041953
149. Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):20-30. doi:10.1111/bjd.12639

150. Conte S, Aldien AS, Jetté S, et al. Skin cancer prevention policies. *Curr Oncol.* 2023;30(7):6019-6040. doi:10.3390/currenol30070450
151. Rubegni P, Cevenini G, Burrioni M, et al. Objective follow-up of atypical melanocytic lesions. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(7):551-560. doi:10.1007/s00403-010-1050-8
152. Madigan LM, Treyger G, Kohen LL. Compliance with serial dermoscopic monitoring. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1171-1175. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.033
153. Bierhoff E. Dysplastischer melanozytärer Nävus. *Pathologe.* 2015;36(1):46-52. doi:10.1007/s00292-014-1997-7
154. Puig S, Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. *Dermatol Clin.* 2013;31(4):565-577. doi:10.1016/j.det.2013.06.004
155. Porcar Saura S, March-Rodríguez A, Pujol RM, Segura Tigell S. Two-step digital follow-up. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112(3):250-256. doi:10.1016/j.ad.2020.05.014
156. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002;3(3):159-165. doi:10.1016/S1470-2045(02)00679-4
157. Berglund S, Bogren L, Paoli J. Teledermoscopic monitoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1233-1239. doi:10.1111/jdv.16149
158. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, et al. Dermoscopy terminology consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1093-1106. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.038
159. Briatico G, Brancaccio G, Scharf C, et al. Digital monitoring indications. *Dermatol Pract Concept.* 2024;14(3):e2024200. doi:10.5826/dpc.1403a200
160. Deinlein T, Michor C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Total-body photography importance. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(7):692-697. doi:10.1111/ddg.14136
161. Soyer HP, Jayasinghe D, Rodriguez-Acevedo AJ, et al. 3D total-body photography trial. *JAMA Dermatol.* 2025;161(5):472-481. doi:10.1001/jamadermatol.2025.0123

162. Korotkov K, Quintana J, Puig S, et al. Total body scanning system. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015;34(1):317-338. doi:10.1109/TMI.2014.2358972
163. Reddy KK, Farber MJ, Bhawan J, et al. Outcomes of excision of dysplastic nevi. *JAMA Dermatol*. 2013;149(8):928-934. doi:10.1001/jamadermatol.2013.428
164. Avril MF, Bahadoran P, Cabaret O, et al. Genetic predisposition to melanoma. *Ann Dermatol Venereol*. 2015;142(1):26-36. doi:10.1016/j.annder.2014.11.009
165. Hwang JC, Peacker BL, Hartman RI. Screening technologies update. *Melanoma Manag*. 2025;12(1):2536999. doi:10.2217/mmt-2024-0021
166. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral isotretinoin in dermatology. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:2573-2591. doi:10.2147/DDDT.S403227
167. Becker AL, Indra AK. Oxidative stress in melanoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(11):3038. doi:10.3390/cancers15113038
168. Sardana K, Sachdeva S. Nutritional supplements in dermatology. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(1):85-98. doi:10.1111/jocd.14540
169. Cazzato G, Rongioletti F. AI in dermatopathology. *Clin Dermatol*. 2024;42(5):437-442. doi:10.1016/j.clindermatol.2024.02.002
170. Lalmalani RM, Lim CXY, Oh CC. AI systematic review. *Clin Exp Dermatol*. 2025;50(2):251-259. doi:10.1111/ced.14901
171. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of melanoma risk factors. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28-44. doi:10.1016/j.ejca.2004.10.015
172. Winkelmann RR, Rigel DS. Management trends survey. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(6):1056-1059. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.007
173. Rosendahl C, Marozava A. *Dermoscopy textbook* [Internet]. Scion Publishing; 2023. Available from: <https://scionpublishing.com>
174. Kelly JW, Crutcher WA, Sagebiel RW. Clinical diagnosis of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(6):1044-1052. doi:10.1016/S0190-9622(86)70131-X
175. Arumi-Uria M, McNutt NS, Finnerty B. Grading of atypia in nevi. *Mod Pathol*. 2003;16(8):764-771. doi:10.1097/01.MP.0000082394.91761.E5

176. Hussein MR. Dysplastic naevi and melanoma. *J Clin Pathol.* 2005;58(5):453-456. doi:10.1136/jcp.2004.019422
177. Wiedemeyer K, Hartschuh W, Brenn T. Dysplastic nevi controversies. *Surg Pathol Clin.* 2021;14(2):341-357. doi:10.1016/j.path.2021.01.007
178. Elder DE. Precursors to melanoma. *Mod Pathol.* 2006;19(Suppl 2):S4-S20. doi:10.1038/modpathol.3800515
179. Gosman LM, Țăpoi DA, Costache M. Cutaneous melanoma review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15881. doi:10.3390/ijms242115881
180. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. Sox10 marker. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(6):826-835. doi:10.1097/PAS.0000000000000398
181. Maiques O, Santacana M, Valls J, et al. PTEN immunostaining protocol. *Hum Pathol.* 2014;45(3):522-532. doi:10.1016/j.humpath.2013.10.012
182. Garg K, Broaddus RR, Soslow RA, et al. PTEN scoring reproducibility. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;31(1):48-56. doi:10.1097/PGP.0b013e31822b9f6b
183. Daniel WW, Cross CL. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences.* 11th ed. Wiley; 2018.
184. Грузева ТС, Лехан ВМ, Огнєв ВА, та ін. *Біостатистика.* Вінниця: Нова Книга; 2020.
185. Çorbacıoğlu ŞK, Aksel G. ROC analysis guide. *Turk J Emerg Med.* 2023;23(4):195-198. doi:10.4103/tjem.tjem_182_23
186. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* 2nd ed. Wiley; 2000. doi:10.1002/0471722146
187. Winkler JK, Kommos KS, Toberer F, Enk A, Maul LV, Navarini AA, et al. Performance of an automated total body mapping algorithm to detect melanocytic lesions of clinical relevance. *Eur J Cancer.* 2024 May 1;202:114026–6. doi:10.1016/j.ejca.2024.114026

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Prokhach, A., Svyatenko, T., Hurtovyi, V.(2025). Dermatoscopic features of dysplastic nevi. Clinical and preventive medicine, 1. ISSN-L: 2616-4868 <https://doi.org/10.31612/2616-4868.1.2025.03>
2. Prokhach AV, Svyatenko TV, Antoniuk SV. Dermatoscopic and immunohistochemical features of diagnostics of the dysplastic nevi. Medicini perspektivi. 2025 Dec 30;30(4):67–75. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.4.348778>
3. Прохач АВ. Диспластичні невуси: диференційна діагностика та прогнозування перебігу. Український журнал дерматології, венерології, косметології [Internet]. 2025;(3):44–51. <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-3-44>

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Прохач, А., Святенко, Т. (2023). Клініко-морфологічні кореляції диспластичних неvusів. У Наука та інновації: сучасний вектор розвитку науки та світу(с. 48). ПЗВО "Міжнародний європейський університет»
2. Prokhach, A., Sviatenko, T. (б. д.). Dermoscopy criterias for early melanoma. У EADV Spring Symposium 2023, №522 <https://eadv.org/scientific/abstract-books/>
3. Прохач А. Дерматоскопічні особливості диспластичних неvusів. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих та хронічних дерматозів. С. 71-72. 10-11 червня 2024. Харків, ISBN 978-617-95214-8-5
4. Святенко Т. Діагностика в дерматології. Нова Книга; 2025. ISBN: 978-966-382-984-5

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Харківського
національного медичного університету
проф. Оксана НАКОНЕЧНА



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод діагностики, лікування)
Диспластичні невуси – диференційна діагностика та прогнозування перебігу
2. **Установа розробник:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб. Автор: Аспірант кафедри Прохач Андрій Васильович
3. **Джерело інформації:** наукові публікації автора:
 - Prokhach A.V., Svyatenko T.V., Hurtovyi V.A. Dermatoscopic features of dysplastic nevi. Клінічна та профілактична медицина. 2025;1(39): 25–30. DOI: 10.31612/2616-4868.1.2025.03
 - Prokhach A.V., Svyatenko T.V., Antoniuk S.V. Dermatoscopic and immunohistochemical features of diagnostics of the dysplastic nevi. Medicini perspektivi. 2025;30(4):67–75.
 - Prokhach AV. Differential diagnosis of dysplastic nevi. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2025;29(3):44–51. DOI: 10.30978/UJDVK2025-3-44
4. **Де і коли введено:** кафедра дерматовенерології, хірургічної дерматології та медичної косметології ХНМУ, лютий 2026
5. **Форма впровадження:** в навчальний процес – матеріали лекцій і практичних занять з дерматовенерології.
6. **Ефективність впровадження:** Пропонується спосіб підвищення ефективності діагностики та прогнозування диспластичних невусів та покращення профілактики меланоми.
7. **Зауваження, пропозиції** немає

Відповідальний(і) за впровадження:

Завідувачка кафедри дерматовенерології,
хірургічної дерматології та медичної косметології
ХНМУ

д. мед. н., професор Л.А. Болотна Л.А. Болотна
(підпис)

02.03.2026 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор в науково - педагогічній роботі
Полтавського державного медичного університету
професор Валентин ДВОРНИК
« 20 » Січня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження:– Диспластичні невуси – диференційна діагностика та прогнозування перебігу.

2. Автор: Прохач Андрій Васильович, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету

3. Суть впровадження: отримані в науковому дослідженні А.В. Прохач дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення діагностики та прогнозування перебігу у пацієнтів з диспластичними невусами та покращення профілактика меланоми

4. Установа розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49044 м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9,

5. Джерела інформації: Матеріали дисертаційного дослідження та наукові публікації автора:

1. Prokhach, A., Svyatenko, T., Hurtovyi, V.(2025). Dermatoscopic features of dysplastic nevi. Clinical and preventive medicine, 1. ISSN-L:2616-4868 <https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2024.01>

2. Prokhach AV, Svyatenko TV, Antoniuk SV. Dermatoscopic and immunohistochemical features of diagnostics of the dysplastic nevi. *Medicini perspektivi*. 2025 Dec 30;30(4):67–75.

3. Prokhach AV. Differential diagnosis of dysplastic nevi. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology* [Internet]. 2025 Sep 29;(3):44–51. Available from: <http://ujdvc.com.ua/article/view/339854> <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-3-44>

6. Базова установа, що проводить впровадження: кафедра шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету (протокол № 11 від 16 січня 2026р.).

7. Де і коли впроваджено: в лекційний курс і практичне заняття інтернів 2 року фаху «Дерматовенерологія» за темою «Неінфекційні хвороби шкіри. Доброякісні пухлини. Передраки шкіри та слизових оболонок».


8. Термін впровадження: 2025-2026 навчальний рік.

9. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету.

10. Кількість хворих, які пройшли обстеження:95.

Відповідальний за впровадження:

В.о. Зав. кафедри шкірних та венеричних хвороб
Полтавського державного медичного університету
к.мед.н., доцент

 Катерина ВАСИЛЬЄВА

ЗАТВЕРДЖЕНО

В.о. ректора Одеського національного
медичного університету,



Валерій ЗАПОРОЖАН
«26» лютого 2026р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Диспластичні невуси – диференційна діагностика та прогнозування перебігу».

2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології, 65006, м. Одеса, вул. Віталія Нестеренка, 5.

Автор впровадження: Прохач Андрій Васильович, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету

3. Джерела інформації: Матеріали дисертаційного дослідження та наукові публікації автора:

- Prokhach, A., Svyatenko, T., Hurtovyi, V.(2025). Dermoscopic features of dysplastic nevi. Clinical and preventive medicine, 1. ISSN-L: 2616-4868 <https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2024.01>

- Prokhach AV, Svyatenko TV, Antoniuk SV. Dermoscopic and immunohistochemical features of diagnostics of the dysplastic nevi. Medicni perspektivi. 2025 Dec 30;30(4):67–75.

- Prokhach AV. Differential diagnosis of dysplastic nevi. Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology [Internet]. 2025 Sep 29;(3):44–51. Available from: <http://ujdvc.com.ua/article/view/339854> <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-3-44>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Одеський національний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології.

5. Термін впровадження: 2025-2026 навчальний рік.

6. Форма впровадження: Впроваджено в навчальний процес при викладанні тем лікарям-інтернам та курсантам післядипломної освіти: «Факультативні передракові захворювання шкіри та слизових оболонок»; «Облігатні передракові захворювання шкіри та слизових оболонок»; «Доброякісні меланоцитарні новоутворення шкіри»; «Меланома шкіри». Матеріали впровадження використовуються під час читання лекцій, проведення практичних занять та клінічних розборів.

7. Результат впровадження: Підвищення якості діагностики диспластичних невусів, удосконалення прогнозування їх перебігу, формування у лікарів-інтернів сучасного клінічного мислення щодо оцінки ризику розвитку меланоми.

8. Ефективність впровадження: Результати наукового дослідження інтегровані в навчально-методичну діяльність кафедри. Застосування запропонованих діагностичних критеріїв сприяє підвищенню рівня професійної підготовки лікарів-інтернів та курсантів післядипломної освіти, удосконаленню практичних навичок дерматоскопічної оцінки меланоцитарних утворень і відповідає сучасним науковим даним.

9. Зауваження та пропозиції: Зауваження та пропозиції відсутні.

Відповідальний за впровадження:

доктор медичних наук, професор
кафедри інфекційних хвороб
з курсом дерматовенерології ОНМедУ



Максим ЗАПОЛЬСЬКИЙ

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з курсом дерматовенерології



Тетяна ЧАБАН

Завуч кафедри інфекційних хвороб
з курсом дерматовенерології



Наталія ВЕРБА

Затверджую
Медичний директор
медичного центру
«Ренесанс Медікал»



Запольська К.В.

24. лютого 2026 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукового дослідження у лікувально-діагностичну роботу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Диспластичні невуси – диференційна діагностика та прогнозування перебігу
2. **Автор впровадження:** Прохач Андрій Васильович, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету
3. **Джерела інформації:** Матеріали дисертаційного дослідження та наукові публікації автора:
 - Prokhach, A., Svyatenko, T., Hurtovyi, V.(2025). Dermatoscopic features of dysplastic nevi. Clinical and preventive medicine, 1. ISSN-L: 2616-4868 <https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2024.01>
 - Prokhach AV, Svyatenko TV, Antoniuk SV. Dermatoscopic and immunohistochemical features of diagnostics of the dysplastic nevi. Medicni perspektivi. 2025 Dec 30;30(4):67–75.
 - Prokhach AV. Differential diagnosis of dysplastic nevi. Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology [Internet]. 2025 Sep 29;(3):44–51. Available from: <http://ujdvc.com.ua/article/view/339854> <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-3-44>

4. Де і коли впроваджено: багатопрофільний медичний центр «Ренесанс Медікал», лютий 2026
5. Результат впровадження : покращення діагностики та прогнозування перебігу у пацієнтів з диспластичними невусами та профілактика меланоми
6. Ефективність впровадження: Методика є клінічно ефективною, безпечною та рекомендована для подальшого застосування.
7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

*доктор медичних наук, професор
кафедри інфекційних хвороб
з курсом дерматовенерології ОНМедУ*



Запольський М.Е.

*Згідно з вимогами:
наг. Володимира Кадрич
Мед. Макарова Т.М.*

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач шкірно-венерологічним центром
КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»
Юлія ОРИЩЕНКО
«20» *листопада* 2026р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Диспластичні невуси – диференційна діагностика та прогнозування перебігу.
2. **Автор:** Прохач Андрій Васильович, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету.
3. **Суть впровадження:** отримані в науковому дослідженні А.В. Прохач дані та їх використання в навчальному процесі дозволяє розширити уявлення діагностики та прогнозування перебігу у пацієнтів з диспластичними невусами та покращення профілактика меланоми
4. **Установа розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49044 м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9,
5. **Джерела інформації:**
 1. Prokhach, A., Svyatenko, T., Hurtovyi, V.(2025). Dermatoscopic features of dysplastic nevi. Clinical and preventive medicine, 1. ISSN-L:2616-4868 <https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2024.01>
 2. Prokhach AV, Svyatenko TV, Antoniuk SV. Dermatoscopic and immunohistochemical features of diagnostics of the dysplastic nevi. Medicni perspektivi. 2025 Dec 30;30(4):67–75.
 3. Prokhach AV. Differential diagnosis of dysplastic nevi. Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology [Internet]. 2025 Sep 29;(3):44–51. Available from: <http://ujdvc.com.ua/article/view/339854> <https://doi.org/10.30978/UJDVK2025-3-44>
6. **Базова установа, що проводить впровадження:** Шкірно – венерологічний центр Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»
7. **Де і коли впроваджено:** в лікувально - діагностичний процес Шкірно – венерологічного центру КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР» (м. Полтава, вул. Олеса Гончара, 12) у хворих з диспластичними невусами.
8. **Ефективність впровадження:** отримані в науковому дослідженні А.В. Прохач дані та їх використання в лікувально – діагностичному процесі дозволяє розширити уявлення діагностики та прогнозування перебігу у пацієнтів з диспластичними невусами та покращення профілактики меланоми
9. **Термін впровадження:** 2025-2026 рік.
10. **Форма впровадження:** в лікувально-діагностичний процес у хворих з диспластичними невусами
11. **Кількість хворих, які пройшли обстеження:** 95.

Відповідальний за впровадження:
Статист



Анастасія ДМИТРИЄВА