

Р.В. Грищенко<sup>1,2</sup>, О.В. Богомолец<sup>2</sup>, В.І. Степаненко<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup>ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолец», Київ

# Доброякісні та злоякісні (меланоцитарні та немеланоцитарні) новоутворення шкіри: класифікація, клінічні вияви, діагностика, тактика лікування (аналіз сучасної спеціальної літератури та власні клінічні спостереження, діагностичні дослідження)

**Мета роботи** — проаналізувати чинні на тепер класифікації, можливі причини виникнення, локалізацію, клінічну картину і перебіг низки доброякісних та злоякісних новоутворень шкіри, а також визначити інформативну значущість сучасних методів діагностики (дерматоскопія, високочастотне ультразвукове дослідження) для вибору раціональної тактики лікування.

**Матеріали та методи.** На підставі аналізу літератури та результатів власних клінічних спостережень і дерматоскопічних та високочастотних ультразвукових діагностичних досліджень систематизовано клінічні вияви і морфологічні ознаки низки доброякісних та злоякісних новоутворень шкіри.

**Результати та обговорення.** На сучасному етапі візуалізаційні методи діагностики посідають провідне місце у діагностиці доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри. До відповідних методів діагностики належать дерматоскопія і цифрова дерматоскопія з використанням штучного інтелекту, високочастотне ультразвукове дослідження, конфокальна мікроскопія і оптична когерентна томографія. Особливу увагу приділяють діагностичній значущості високочастотного ультразвукового дослідження, що дає змогу неінвазивно у режимі реального часу визначити розміри і глибину інвазії та оцінити межі доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри. Представлено також результати власних клінічних спостережень та дерматоскопічних і високочастотних ультразвукових досліджень низки доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри з обговоренням отриманих даних.

**Висновки.** Враховуючи достатньо значну кількість нозологій доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри та їхніх клінічних варіацій, важливим є своєчасне встановлення правильного діагнозу. На тепер у дерматологічній практиці активно запроваджують візуалізаційні методи діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри, зокрема дерматоскопію, високочастотне ультразвукове дослідження, конфокальну мікроскопію і оптичну когерентну томографію. Високочастотна ультразвукова діагностика новоутворень шкіри є достатнім інформативним методом, що дає можливість неінвазивно в режимі реального часу визначити розміри і глибину інвазії та стадію проліферації доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри. Комбіноване застосування дерматоскопії та високочастотної ультразвукової діагностики є важливим для попереднього диференціювання доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри. Це дає змогу обрати раціональну індивідуалізовану тактику лікування, а також здійснювати моніторинг ефективності проведеної терапії.

## Ключові слова

Доброякісні та злоякісні новоутворення шкіри, класифікація, діагностика, дерматоскопія, високочастотна ультразвукова діагностика.

Усі новоутворення шкіри поділяють на меланоцитарні та немеланоцитарні (доброякісні та злоякісні). Враховуючи велику кількість нозологій новоутворень шкіри та їхніх варіацій, важливим є своєчасне встановлення правильного клінічного діагнозу за допомогою новітніх діагностичних методів, зокрема дерматоскопії та високочастотної ультразвукової діагностики. Разом з тим остаточний діагноз встановлюють за результатами патогістологічного дослідження або, за необхідності, імуногістохімічного аналізу новоутворення.

Мета роботи — проаналізувати існуючі нате-пер класифікації, можливі причини виникнення, локалізацію, клінічну картину і перебіг низки доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри, а також визначити інформативну значущість сучасних методів діагностики (дерматоскопія, високочастотне ультразвукове дослідження) для вибору раціональної тактики лікування.

### Матеріали та методи

На підставі аналізу літератури та результатів власних клінічних спостережень і дерматоскопічних та високочастотних ультразвукових діагностичних досліджень систематизовано клінічні вияви і морфологічні ознаки низки доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри.

### Меланоцитарні невуси

Меланоцитарний невус (пігментний невус, *nevus*) — це поширена доброякісна локальна проліферація меланоцитів. Меланоцити — спеціальні дендритні клітини, що продукують меланін, утворюються з нервового гребеня і мігрують під час внутрішньоутробного розвитку, маючи здатність поширюватися по всій поверхні тіла [98]. Окрім епідермального шару шкіри, меланоцити зазвичай розташовуються у волосяних фолікулах, в увеальному тракті ока, вусі та центральній нервовій системі. Одразу після міграції їх виявляють по всій дермі, але вони зазнають імовірного апоптозу на всіх ділянках, окрім голови, шиї, дорсальних дистальних відділів кінцівок і пресакральної зони. Ці анатомічні ділянки збігаються з найпоширенішими розташуваннями блакитних невусів, які є шкірними скупченнями меланоцитів.

Відмінності між меланоцитами, які локалізуються на базальній мембрані та у базальному шарі епідермісу, та клітинами невусу:

- у невусах клітини мають вигляд гнізд на епідермально-дермальній межі та/або дермі, а меланоцити базального шару епідермісу розподілені рівномірно уздовж всієї базальної мембрани окремо один від одного;

- у невусних клітинах відсутні дендритні відростки, винятком є блакитні невуси [60]. Основні причини виникнення невусів:

1. Спадковість і схильність до появи великої кількості невусів. За даними європейських дослідників, поліморфізми зародкової лінії мають вплив на морфологічну структуру, дерматоскопічні ознаки та кількість невусів, що було виявлено в кількох генах, зокрема у регуляторному факторі інтерферону 4 (IRF4) та зворотній транскриптазі теломерази (TERT) [98].
2. Інтенсивність сонячного випромінювання, особливо у дитячому віці [80, 138].
3. Фенотип, особливо 1-й та 2-й за Фіцпатріком. За даними літератури у таких хворих більша кількість невусів порівняно з особами із 4–6-м фенотипом [39]. Середня кількість невусів у світлошкірих підлітків становить орієнтовно 15–30, а у їхніх темношкірих ровесників, азіатів або індіанців — близько 5 або менше [80, 115]. Американські дослідники вивили, що в осіб з найсвітлішою шкірою та рудим волоссям можлива менша кількість невусів порівняно з показником у дітей із темним волоссям [1].

На сьогодні панує думка, що сонячне випромінювання та генетичні чинники є одними з основних факторів впливу на меланоцитарні новоутворення.

Меланоцитарні невуси бувають вродженими та набутими, які можуть утворюватися протягом життя. За даними наукових спостережень встановлено, що частота вроджених меланоцитарних невусів (ВМН) і малих ВМН становить 1 на 100 новонароджених, середніх ВМН — 1 на 1000, великих або гігантських ВМН — від 1 на 20 000 до 1 на 500 000 новонароджених. Є дані про вищий ризик утворення ВМН у жінок порівняно з таким у чоловіків у співвідношенні 3 : 2 [34].

Статистичні дані свідчать, що близько 1 % осіб на момент народження мають один або кілька ВМН. Меланоцитарні невуси, що утворились в дитячому віці (2–10 років), переважно найбільш помітні та залишаються протягом усього життя. Причиною меланоцитарних невусів, що виникли у дитинстві або в дорослому житті, здебільшого є вплив сонця. Вони можуть зникати зовсім або пізніше. Більшість білошкірих новозеландців мають 20–50 меланоцитарних невусів [5].

### Класифікація ВМН та набутих меланоцитарних невусів

Категорії ВМН (2012 р.) залежно від розмірів [71]:

- малі — < 1,5 см;
- середні (M1 — від 1,5 до 10 см, M2 — від 10 до 20 см);

- великі (L1 — > 20–30 см, L2 — > 30–40 см);
- гігантські (G1 — > 40–60 см, G2 — > 60 см);
- сателітні — відсутні, від 1 до 20, від 20 до 50 і більше 50.

Іншу класифікацію було запропоновано у 2016 р. [121]:

- малі невуси — менше ніж 1,5 см у найбільшому діаметрі;
- середні невуси — від 1,5 до 19,9 см у найбільшому діаметрі;
- великі або гігантські ВМН — 20 см або більше у найбільшому діаметрі.

Враховуючи ріст цих утворень, що є пропорційним загальному росту, для більш точного визначення гігантських ВМН порівнюють розміри утворення із загальною площею поверхні всього тіла: якщо вони займають 2 % або більше, то їх класифікують як гігантські невуси.

ВМН переважно наявні на момент народження або можуть виникати протягом перших кількох місяців після народження. Переважна їхня більшість є малими або середніми та зазвичай поодинокими утвореннями. За кольором вони можуть бути від світло-коричневого, коричневого до чорного або синьо-чорного, часто з нерівними контурами. Деякі ВМН можуть мати щільне темне волосся. Гістологічно меланоцитарна інфільтрація у глибоких шарах дерми іноді досягає підшкірної жирової клітковини та може бути пов'язана з придатками шкіри [121].

Набуті меланоцитарні невуси (НМН) бувають поодинокими або множинними, якщо їхня кількість становить більше 50, належать до одного з чинників ризику, їхні розміри можуть варіювати від 1–2 мм до 1 см. Класифікують НМН як звичайні або атипові, а також галоневуси (невус Сеттона), блакитні та невуси Шпіца. Залежно від розташування гнізд меланоцитів та гістологічних підтипів НМН поділяють таким чином [60]:

- пограничні меланоцитарні невуси: гнізда меланоцитів розташовані на епідермально-дермальній межі. Клінічні ознаки: пляма від світло-коричневого до темно-коричневого кольору, округлої або округло-овальної форми. Дерматоскопічно: типова пігментна сітка коричневого однорідного кольору, центр забарвлений інтенсивніше (сітчастий малюнок). Можуть мати чорні або коричневі точки та глобули, рівномірно розподілені по центру. Гістологічно на рівні епідермально-дермального переходу наявні ділянки гніздного скупчення меланоцитів переважно з епітеліоїдним гістіотипом [51];
- складні меланоцитарні невуси: гнізда меланоцитів розташовані на епідермально-дермаль-

ній межі та дермі. Клінічні ознаки: папула округлої або овальної форми, з чіткими межами, від світло-коричневого до коричневого кольору. Гістологічно на рівні епідермально-дермального переходу та в дермі наявні ділянки скупчення меланоцитів переважно з епітеліоїдним гістіотипом. У дермі спостерігають дозрівання меланоцитів та відсутність мітотичної активності [51, 60];

- інтрадермальні (внутрішньодермальні) меланоцитарні невуси: гнізда меланоцитів розташовані в дермі. Клінічні ознаки: вузол або папула від світло-коричневого до тілесного кольору, округлої або округло-овальної форми. Дерматоскопічно: типова пігментна сітка, судини у вигляді коми або поліморфні (комподібні та деревовидні), структура невусу має вигляд бруківки, ретикулярна або глобулярна. Гістологічно в дермі спостерігають скупчення переважно зрілих меланоцитів, що розміщені групами з формуванням гніздних структур. Явища дозрівання виражені, мітотична активність не спостерігається [21, 51, 60];
- комбінований невус: має два різних типи невусів у межах одного ураження — зазвичай блакитний невус і складний невус [26].

Інша клінічна та дерматоскопічна класифікація невусів [60]:

- блакитний: складається з інтенсивно пігментованих скупчень меланоцитів у дермі. Має типову дерматоскопічну картину: гомогенна синювато-сіра пігментація [10]. Клінічна картина: одиночна пляма, папула або бляшка з гладкою поверхнею синюшного кольору, зазвичай вони мають круглу або овальну форму. Гістологічно в дермі зазвичай диференціюють популяцію дендритоподібних гіперпігментованих меланоцитів. Колагенові волокна з явищами колагенозу, інколи фіброзу [97];
- гало-невус (невус Сеттона) — меланоцитарний невус, оточений круглим або овальним, зазвичай симетричним ореолом депігментації. Така втрата пігменту часто свідчить про спонтанну регресію центрального невусу через процес, що, як вважають, включає опосередковану Т-клітинами імунну відповідь на антигени невусу. Гістологічно епідерміс зазвичай має незначний акантоз. Поверхневі шари дерми з вираженою інфільтрацією лімфоцитами з домішками гістіоцитів. Серед запального інфільтрату диференціюються групи меланоцитів, що можуть демонструвати явища реактивної дисплазії. Часто оцінка утворення ускладнена через наявність виражених запальних змін [136]. Гало-невуси виявляють

приблизно у 5 % дітей віком від 6 до 15 років зі світлим типом шкіри [110]. Його діагностують на будь-якій з чотирьох клінічних стадій, тривалість процесу коливається від місяців до кількох років. Інтервал між стадією I/II та IV може досягати десятиліть [60]:

- I стадія — пігментний невус, оточений ореолом депігментації;
- II стадія — рожевий невус, оточений ореолом депігментації;
- III стадія — кругла ділянка депігментації зі зникненням невусу;
- IV стадія — шкіра нормального вигляду після репігментації ореола;
- атипичний невус (диспластичний невус, невус Кларка) — це набуті меланоцитарні новоутворення з порушенням архітекtonіки та атипією меланоцитів. Діагностика зазвичай клінічна, ґрунтується на наявності трьох або більше таких ознак: діаметр понад 5 мм, погано визначені межі, нерівні краї та зміна кольору ураження. Існує п'ять клінічних підтипів атипичних родимок [137]:
  - підтип смажених яєць: ураження має підняту центральну частину з темно-коричневою пігментацією, оточене плямою та нечітко визначеною ділянкою більш світлої коричневої пігментації;
  - лентигінозний підтип: ураження має абсолютно пласку поверхню з коричневою або темно-коричневою пігментацією;
  - підтип себорейного кератозу: ураження має темно-коричневу пігментацію з шорсткою бородавчастою поверхнею, що нагадує себорейний кератоз;
  - таргетоїдний підтип: ураження має центральну кільцеподібну зону зі змінною пігментацією;
  - еритематозний підтип: ураження має характерну рожеву пігментацію та невеликі залишки пігментації.

Основні гістологічні ознаки: в центрі орієнтованого зразка, на висоті акантотичних тяжів епідермісу та епідермально-дермального переходу, в сосочковому шарі дерми фокально відзначається скупчення меланоцитів з помірними явищами цитологічної атипії — клітини мають відносно однаковий розмір, їхня цитоплазма еозинофільна (в частині клітин спостерігають внутрішньоцитоплазматичне накопичення бурого глибокого пігменту), ядра помірно збільшені (по відношенню до базальних клітин епідермісу), в поодиноких диференціюються ядерця. Поодинокі поліморфні меланоцити мігрують у товщу епідермісу (не досягаючи зернистого шару). Мітотичної активності меланоцитарної

популяції в межах досліджуваного матеріалу не виявлено. Вогнища проліферації меланоцитів, що розміщені на висоті акантотичних тяжів, фокально зливаються між собою, формуючи місткоподібні структури. Розташована під меланоцитарним утворенням дерма вогнищево інфільтрована незначною кількістю лімфоцитів;

- невус Шпіца (веретеноподібні та епітеліоідноклітинні невуси) є доброякісними, зазвичай набутими проліфераціями меланоцитів з гістопатологічними ознаками, які іноді збігаються з ознаками меланоми. Ці ураження зазвичай виникають в дитинстві у вигляді червоної куполоподібної папули. Їх рідко виявляють у дорослих. Можуть бути пігментованими. Невус Шпіца може розвинутися раптово і швидко рости, досягаючи діаметра 1 см за 6 міс або менше. Розрізняють три класи шпіцоїдних новоутворень: типовий невус Шпіца, атипичний невус Шпіца та меланома Шпіца [13]. Як у дітей, так і у дорослих невус Шпіца найчастіше локалізується на нижніх кінцівках, а також на тулубі. Гістологічно: епітеліоїдні та веретеноподібні клітини в епідермісі чи в дермі або в обох шарах [108];
- невус Мейерсона: клінічно — поодинокий сверблячий еритематозний висип, що оточує вже існуючий пігментний невус. Переважно вражаються тулуб і проксимальні відділи верхніх кінцівок. Гістологічно: пігментний пограничний або складний невус з епідермальним спонгіозом, паракератозом і периваскулярним лімфогістіоцитарним запальним інфільтратом із розсіяними еозинофілами. Запальний інфільтрат складається майже виключно з CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів, більшість з яких — CD4<sup>+</sup> [26].

Основні ультразвукові ознаки меланоцитарних невусів шкіри: утворення у вигляді смужки округлої чи неправильної форми, яке розташовується в епідермісі чи в дермі або одночасно у двох шарах залежно від різновиду невусу. Переважна більшість має чіткі контури, однорідну гіпо- або анехогенну структуру. В усіх невусах, окрім межових, можуть бути поодинокі судини, які візуалізують за використання кольорового доплера, що може свідчити про хронічну травматизацію. Васкуляризація зазвичай не посилена.

Власні спостереження авторів статті щодо дерматоскопічних та ультразвукових ознак меланоцитарного невусу представлено на рис. 1.

Згідно з результатами патогістологічного дослідження *пацієнтці Ж.* встановлено заключний діагноз: внутрішньодермальний меланоцитарний невус (Dermal naevus ICD-O code 8750/0).

## Меланома шкіри

Меланома шкіри — це злоякісне новоутворення з клітин меланоцитів, які продукують меланін і локалізуються в базальному шарі епідермісу. Походять меланоцити з нервового гребеня, завдяки чому можуть синтезувати сигнальні молекули і фактори, які спричиняють міграцію та метастазування після злоякісної трансформації лімфогенно та гематогенно. Попри те, що частота меланоми становить лише 1 % серед усіх випадків раку шкіри, на її частку припадає понад 80 % смертей від раку шкіри [93].

За даними The Global Cancer Observatory, опублікованими на офіційному сайті, у 2020 р. кількість нових випадків меланоми шкіри у світі становила 324 635 (чоловіків — 173 844, жінок — 150 791). Меланома посідає 17-те місце серед усіх нових випадків злоякісних пухлин інших органів та локалізацій. Загальна кількість смертей у світі в 2020 р. сягнула 57 043 випадків (чоловіків — 32 385, жінок — 24 658).

Дані українського канцер-реєстру свідчать, що загальна кількість нових зареєстрованих випадків меланоми шкіри у 2022 р. дорівнювала 2845 (чоловіків — 1251, жінок — 1594). Загальна зареєстрована смертність від меланоми шкіри в Україні — 805 осіб. Показник захворюваності у 2021 р. порівняно з 2020 р. (український стандарт) виріс на 18,0 %.

Протягом останніх років кількість випадків меланоми шкіри неухильно збільшується переважно серед людей європейського походження зі світлим типом шкіри. За даними дослідників, очікується, що захворюваність на меланому шкіри неухильно зростатиме [1, 2]. З віком ризик виникнення меланоми шкіри значно вище, хоча за даними The Global Cancer Observatory у 2020 р. серед усіх онкологічних захворювань (виключаючи немеланомні раки шкіри) меланома шкіри посідала 7-ме місце у жінок та 14-те — у чоловіків у віковій групі від 20 до 39 років. Вона є одним з найпоширеніших видів онкопатології у світі серед молодих людей. Дані літератури також вказують на прямий і непрямий зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і підвищенням частоти канцерогенезу. Є також деякі повідомлення про те, що сама злоякісна меланома може бути пов'язана з вірусом SARS-CoV-2. Після інфікування SARS-CoV-2 часто спостерігають активізацію прозапальних молекул, таких як S100 кальцій-зв'язувальний білок В (S100B), висока група мобільності box-1 (HMGB1), остеопонтин (OPN), фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ) та інші цитокіни. Ті самі імунорегуляторні білки, які спричиняють цитокіновий шторм COVID-19, також виробляють клітини меланоми та різні

інші види раку, призводячи до канцерогенезу. Автори припускають, що перенесена інфекція SARS-CoV-2 може спровокувати розвиток злоякісної пухлини *de novo*, її агресивний ріст або рецидив.

Чинники ризику розвитку меланоми:

- ендогенні:
  - генетичні фактори;
  - фототип шкіри;
  - множинні меланоцитарні невуси;
  - спадковість;
  - імуносупресивні стани;
  - немеланомний рак шкіри (в анамнезі)
- екзогенні:
  - ультрафіолетове опромінення (сонячні опіки);
  - використання пестицидів;
  - географічне розташування [125].

До генетичних чинників ризику розвитку меланоми відносять мутації у гені NRAS, який специфічно змінюється в 15–20 % випадків і виникає переважно в меланомах, спровокованих тривалим сонячним опроміненням [91].

BRAF-мутації — одна з найчастіших мутацій, на яку припадає близько 50 % випадків. BRAF-кіназа регулює сигнальний шлях між мітоген-активованою протеїнкіназою та позаклітинною сигнальним регульованою кіназою, що впливає на поділ клітин та їхнє диференціювання, призводячи до неконтрольованого поділу меланоцитів та своєю чергою до розвитку меланоми. Цей тип мутацій може виникати у диспластичних невусах, що вкотре демонструє їхню роль у канцерогенезі і клітинах, на які впливає надмірне сонячне випромінювання. Він також відбувається в клітинах меланоми, які зазнають тривалого впливу УФ-випромінювання [56].

PTEN — це ген, який виявляють у 10–12 % пацієнтів з первинною меланомою. Він кодує білок-супресор пухлин, мутації якого призводять до безконтрольної проліферації клітин [113].

Серед пацієнтів, у яких в анамнезі є відомості про базально-клітинну, плоскоклітинну карциноми та актинічний кератоз, значно підвищений ризик розвитку меланоми шкіри. Дослідники припускають, що це пов'язано з множинними генетичними факторами та надмірним сонячним випромінюванням [6, 109].

Зростання захворюваності переважно пов'язано з підвищенням впливу ультрафіолетового випромінювання на людей з 1–2-м фототипом шкіри. Одними з основних чинників виникнення меланоми шкіри є УФ-випромінювання, а також вплив штучних джерел випромінювання УФ-променів, таких як солярій [36, 76]. Світловий спектр випромінювання має довжину хвилі від 200 до 400 нм. Найбільш канцерогенним для шкіри

є випромінювання UVB з довжиною хвилі від 290 до 320 нм [17].

Пацієнти із множинними меланоцитарними невусами, а також синдромом атипичного невусу, які вважають одними з чинників ризику меланоми, переважно залишаються стабільними протягом усього життя. За даними досліджень близько 33 % випадків меланоми безпосередньо виникають на тлі невусів [29].

Також було досліджено та встановлено, що захворюваність на акральну меланому значно зростає у разі контакту з такими речовинами, як дихлорпроп, атразин, пропаніл, паракват, дикват, тіокарбамати, алахлор, ацетохлор, метолахлор, імазетапір, пендиметалін, гліфосат, порівняно з показником за відсутності взаємодії з переліченими речовинами [126].

Залежно від місця проживання показники захворюваності на меланому можуть відрізнитись. Наприклад, в Австралії та Новій Зеландії відзначено найвищу захворюваність на меланому в світі [68]. В Європі цей показник найвищий на півночі з піковими значеннями в скандинавських країнах, тоді як найнижчий — на сході та півдні [31].

Імуносупресія, що виникає за використання циклоспорину та сиролімусу під час трансплантації нирки, інактивує пухлинні супресори, *p53* та *PTCH*, і навпаки, активує протоонкогени *H-ras*, *K-ras* і *N-ras*, що своєю чергою спричиняє алтерацію ДНК і призводить до появи меланоми шкіри [69]. Хворі на СНІД через постійну системну імуносупресію більш схильні до розвитку меланоми шкіри [73].

У 2018 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) переглянула та запропонувала нову класифікацію пухлин шкіри. Основними критеріями діагностики стали походження меланоми, визначення її зв'язку з епітелієм, кумулятивний вплив сонячного опромінення (CSD) (високий CSD пов'язаний, низький CSD пов'язаний або не пов'язаний з CSD), фенотип невусу, мутації *BRAF*, *NRAS* та ін. [79].

За морфологічною інвазивною класифікацією меланому шкіри поділяють на чотири основних підтипи:

- 1) поверхнево поширена;
- 2) вузлова меланома;
- 3) злоякісне лентиго;
- 4) акральна лентигозна меланома.

Переважає більшість меланом виникає в епідермісі, де без змін можуть залишатись протягом кількох років. Цю стадію називають горизонтальною або радіальною фазою росту. Коли клітини пухлини проникають вже в дерму, то меланома переходить у фазу вертикального росту, що вже значно підвищує ризик метастазування. Ризик

метастазування інвазивних меланом, які перейшли у вертикальну фазу росту, визначають за результатами вимірювання глибини інвазії за Бреслоу [12, 127].

*Меланома, що поширюється поверхнево*, є одним з найпоширеніших гістологічних підтипів (частота становить близько 70 %) [33]. Вона може виникати незалежно від анатомічного місця, але у переважній більшості локалізується на нижніх кінцівках та на спині, що пов'язують з надмірним сонячним впливом [85]. Близько 60 % меланом цього гістологічного підтипу з товщиною  $\leq 1$  мм діагностують як тонкі, вони піддаються повному виліковуванню [75]. Меланома, що поверхнево поширюється, — підтип, який може асоціюватися з невусом, що вже існував, але близько двох третин таких меланом виникають *de novo*, тобто не мають зв'язку з існуючими невусами. Гістологічно в центральній частині орієнтованого зразка на різних рівнях епідермісу та переважно на рівні базального шару з явищами горизонтального поширення виявляють групи атипичних меланоцитів неправильної форми з нерівномірною еозинофільною цитоплазмою та поліморфними гіперхромними ядрами, в яких диференціюються ядерця та дрібнодисперсний хроматин. Атипичні меланоцити з базального шару епідермісу поширюються на всі його шари (поодинокі — в роговому шарі). За результатами дослідження сосочкового шару дерми та в поверхневих відділах ретикулярної дерми відзначають явища нетримання пігменту, фокуси слабо або помірно вираженої інфільтрації лімфоцитами. Глибокі шари ретикулярної дерми — без патологічних змін [99].

Зазвичай такі меланоми мають вигляд плями з нерівномірними межами та наявністю різнокольорового патерну (різні відтінки коричневого, чорного, сірого, рожевого, синього та білого кольорів), розміри яких можуть варіювати від кількох міліметрів до кількох сантиметрів [79].

*Вузлові меланоми* посідають друге місце серед діагностованих випадків, їхня частота становить 15–30 % [52]. Найчастіше вони мають вигляд темних пігментованих папул або вузликів чи вузлів, здебільшого відносно однорідний колір, а амеланотична меланома — рожевий із симетричними межами. Гістологічно в центрі орієнтованого зразка, субепідермально, виявляють вузлове утворення без чітких меж. Епідерміс, що вкриває це утворення, має вогнищеві явища виразкування та просочений плазмою з домішками сегментоядерних нейтрофілів. Субепідермально — явища інтраепідермального/дермального (до глибоких відділів ретикулярної дерми/підшкірно-жирової клітковини) інфільтративно-

го вертикального/горизонтального росту, проліферація поліморфних меланоцитів з епітеліоїдним та веретеноподібним гістіотипом, що мають нерівномірну еозинофільну цитоплазму і поліморфні просвітлені ядра з ядерцями та глибоким хроматином. Виявляють фігури атипичних мітозів (як на рівні епідермісу, так і в товщі ретикулярного шару дерми). Пухлинні клітини ростуть переважно у вигляді гніздних структур, частина з яких зливається між собою. Між атипичними меланоцитами — фокуси відкладання бурого пігменту, крововиливи, тонкостінні судини та вогнища розростання фіброзної сполучної тканини. Явищ дозрівання поліморфних клітин у межах досліджуваних зразків не відзначено. У поверхневих відділах дерми — периваскулярні помірно виражені лімфоцитарні інфільтрати, в поодиноких дрібних судинах — групи пухлинних клітин [32].

*Lentigo maligna* — лентигінозна форма меланом, варіант меланоми *in situ*, переважно утворюється на ділянках шкіри, що корелює з надмірним та хронічним сонячним опроміненням. Її частота найбільш зростає серед людей похилого віку [24, 127]. Частота цієї форми меланоми становить від 5 до 15 %, але захворюваність у США зростає, пухлина може розвиватися протягом кількох років або навіть упродовж десятків років, перш ніж перейти в інвазивну форму — *Lentigo maligna melanoma* та досягти папілярного шару дерми [25, 52, 83]. Клінічна картина дуже різноманітна та може викликати діагностичні труднощі. Переважна більшість такого виду меланом — це плями від світло-коричневого до чорного та сірого кольорів, з різноманітними відтінками червоного, рожевого, синього. Краї переважно мають асиметричні контури. Підняті ділянки можуть свідчити про вертикальний ріст меланоми та її перехід в інвазивну форму. Гістологічна картина характеризується проліферацією клітин, що розташовуються в базальних шарах епідермісу, і також асоційована із сонячним еластозом [107].

Частота *акральної лентигінозної меланоми* становить менше 5 % серед інших типів меланом [52]. Це один з найпоширеніших видів меланоми серед осіб із темним фототипом шкіри, серед афроамериканців — 60–72 %, серед осіб з азійською зовнішністю — близько 29–46 %. Але у таких осіб низький ризик появи підтипів меланоми, пов'язаних з надмірним сонячним впливом. Локалізуються на долонях, підшвах та під нігтьовими пластинками. Клінічно мають вигляд темно-коричневих або чорних плям з нерівномірними контурами, інколи з припіднятими ділянками, що своєю чергою може свідчити про вертикальний ріст та інвазію меланоми в дерму. У деяких випадках може мати вигляд гіпо- або

амеланотичних утворень, що може викликати діагностичні труднощі. Гістологічна картина схожа на таку лентигінозної форми меланоми шкіри, єдиною відмінністю є відсутність сонячного впливу [22, 41, 127].

*Піднігтьова меланома* характеризується виникненням поздовжньої смуги коричневого або чорного кольору, яка виникає з матриксу нігтя, також може проявлятися дистрофією нігтьової пластинки та навіть виразкою. Такий тип меланоми також може імітувати оніхомікоз або пароніхію, що може призвести до утруднення діагностики та встановлення помилкового діагнозу. Гістологічна картина подібна до такої акральної лентигінозної форми меланоми шкіри [14, 127].

*Амеланотична та гіпомеланотична меланома* — одні з рідких типів меланоми, які виявляють приблизно у 2–10 % пацієнтів. Характеризуються складною діагностикою. Клінічно пухлина має вигляд плями або папули чи вузлика рожевого чи червоного кольору з чітко окресленими контурами. В окремих випадках також можлива світло-коричнева пігментація по контуру [62, 127, 136]. Такий вид пухлин часто плутають із доброякісними новоутвореннями, тому важливо правильно проводити диференційну діагностику, особливо з такими утвореннями, як піогенна гранульома, дермальний меланоцитарний неvus, безпігментний (рожевий) неvus Шпіца, себорейний кератоз з травматизацією та кістами. Гістологічно характеризується відсутністю пігментації на відміну від інших форм меланоми шкіри [62, 127].

Термін «шпціодна» або «*шпціоподібна меланома*» використовують для визначення меланом, які мають схожу клінічну та гістологічну картину з невусами Шпіца [106]. Клінічно виявляються плямами, папулами або вузликами від рожево-червоного до темного коричневого, чорного або синього кольорів. Патогістологічна діагностика шпціодних меланом може викликати труднощі, тому для встановлення остаточного діагнозу інколи потрібно використовувати імуногістохімічний метод дослідження [42, 127].

*Десмопластична меланома* також є рідкісним типом меланоми, який переважно виникає серед людей віком 60–70 років, шкіра яких зазнала надмірного сонячного впливу. Локалізується здебільшого на голові, шиї, але може розташовуватись і на інших ділянках, зокрема на слизових оболонках. За даними літератури частіше виявляють в осіб чоловічої статі [21, 63, 107]. Клінічно може виявлятися амеланотичною бляшкою або вузликом білого чи яскраво-червоного кольору на шкірі після надмірного сонячного впливу. Клінічно може імітувати рубець або немеланомний рак шкіри. Через інфільтративний ріст та периневральну

інвазію пухлини характеризується високою частотою рецидивів. Але ризик метастазування нижчий порівняно з таким за інших типів меланоми. Гістологічно зазвичай в епідермісі атипів меланоцити не диференціюються. За результатами дослідження дерми можливе виявлення змін, як при рубці. Серед колагенових волокон можуть бути як групи, так і поодинокі, відносно мономорфні веретеноподібні клітини [107, 127].

*Основні дерматоскопічні ознаки меланоми шкіри [82, 139]*

- Атипова пігментна сітка — характеризується наявністю ліній нерівномірного забарвлення та товщини, а також комірок різного діаметра. Колір — від світло-коричневого до чорного або сірого, зі змазаними та рваними контурами;
- смуги або лінії — структури, що виходять за межі пухлини у напрямку здорової шкіри. До них належать радіальні псевдоподії та промені. Псевдоподії — це лінійні утворення на периферії пухлини, що мають булавоподібне закінчення. Радіальні промені — це теж лінійні структури, однак у них відсутні булавоподібні закінчення. Гістологічно ці лінії вказують на злиття гнізд меланоцитів, що відповідає фазі радіального росту;
- негативна пігментна сітка — серпігінозні гіпопігментні лінії, які утворюють мережу залишками острівцеподібних пігментних структур з неправильними формами, схожими на видовжені та криволінійні глобулярні структури;
- кристалічні структури або блискучі білі лінії — короткі лінійні утворення білого кольору, які можна побачити лише за допомогою поляризованого світла. Вони переважно орієнтовані паралельно або ортогогорионтально по відношенню одна до одної, наявні в невосі Шпіца/Ріда і в меланомі. Гістологічно ці структури корелюють зі змінами у стромі та фіброзом шкіри;
- атипові точки та глобули — структури округлої, овальної або неправильної форми, які мають асиметрію, колір — від коричневого до чорного та розподіляються хаотично. Здебільшого наявні на периферійних краях меланоми шкіри. Гістологічно точки відповідають невеликим скупченням меланоцитів переважно в епідермісі, тоді як глобули — гніздам меланоцитів переважно у дермі;
- атипова пігментація представлена асиметричною ділянкою гіперпігментації переважно на периферії утворення. Наявність однієї або більше таких ділянок є однією з ознак меланоми. Гістологічно — це меланін, який розташовується в усіх шарах епідермісу, особливо в роговому шарі. Периферичні коричневі без-

структурні ділянки — гіпопігментні однорідні ділянки на краю новоутворення, не мають жодних дерматоскопічних структур, які охоплюють близько 10 % площі новоутворення;

- біло-блакитна вуаль — це локальна розмита, часто зливна структура, що може мати кілька відтінків синього кольору і неправильні контури. Локалізується переважно локально, але може займати і всю площу поверхні пухлини. Гістологічно відповідає меланоцитам, які розташовуються в глибоких шарах дерми разом із компактним ортокератозом;
- структури регресу: 1) рубцеподібні ділянки депігментації мають вигляд утворень білого кольору, які можуть бути світлішими за колір самого утворення або здорової шкіри поряд. Гістологічно відповідає фіброзу в дермі; 2) ознака «перчіння», або «молотого перцю», — маленькі блакитно-сірого кольору крапки, які формуються через появу вільного меланіну та меланофагів, розташованих у папілярній дермі;
- атипові судинні структури — судини та ділянки, які відносять до атипових: ділянки молочно-червоного кольору властиві патологічно збільшеній кількості судин у новоутворенні, глобулярні судини свідчать про неоангіогенез. Також можливі лінійні, звивисті (з неправильними формами та розміром) судини, що мають вигляд шпильок, та спіралеподібні судини;
- полігональні лінії — зигзаго- та ромбоподібні структури.

Основні ультразвукові ознаки меланоми шкіри мають вигляд округлого або неправильної форми утворення, здебільшого з чіткими контурами та однорідної гіпо- або анехогенної структури [18–20]. Над утворенням розташовується гіперехогенна пластинка або лінія, яка відображає епідерміс (винятком є меланоми з виразкуванням). У пухлині може бути гіперваскуляризація залежно від рівня інвазії, що корелює з ризиком метастазування та негативним прогнозом для пацієнта [19].

Власні спостереження авторів статті щодо дерматоскопічних та ультразвукових ознак меланоми шкіри представлено на рис. 2.

Згідно з результатами патогістологічного дослідження *пацієнтів І*. встановлено заключний діагноз: меланома, що виникла на шкірі спини без вираженого сонячного впливу, з переважним поверхневим поширенням (Low-CSD melanoma (superficial spreading melanoma) ICD-O code 8743/3) pT1aNxMx V0 L0 Pn0 R0; Clarks Level 3; Breslow stage I (0,411 мм); TiL absent.

Для підтвердження діагнозу проводять ексцизійну або в деяких випадках інцизійну біопсію з патогістологічним дослідженням. Фотодоку-

ментування пухлини також є важливим для визначення клініко-патологічної кореляції [128].

Ексцизійна або повна біопсія — ексцизійна біопсія всієї товщини шкіри з мінімальними відступами. Це дає змогу оцінити глибину інвазії пухлини без шкоди для подальшого ширшого висічення або визначення стадії з проведенням біопсії сторожового лімфатичного вузла [84, 128]. Після визначення глибини інвазії за Бреслоу проводять реексцизію з такими відступами: від 0,5 мм до 1 см — для меланому *in situ*, 1 см — за глибини інвазії до 1 мм, 1–2 см — 1–2 мм, з відступами 2 см — за наявності інвазії більше 2 мм [44, 53, 132].

Інцизійну або часткову біопсію виконують за неможливості провести ексцизійну біопсію у таких випадках: досить великі розміри, локалізація на різних ділянках обличчя, вух, долонях та стопах, дистальних фалангах або під нігтями. Видалення великих пухлин може відбуватись у кілька етапів. На сьогодні відсутні докази того, що такий вид біопсії може мати негативний вплив на процес лікування та підвищувати ризик рецидиву і метастазування, що митиме вплив на остаточний результат [88, 127].

Імунотерапія інгібіторами контрольних точок — це важливий системний метод лікування метастатичної меланому. Реакція на такий вид лікування може розвиватись дещо повільно, пацієнти можуть відзначати тимчасову негативну динаміку захворювання до того, як його перебіг стабілізується або пухлина почне регресувати; сповільнені реакції та відповіді на лікування переважно спостерігали після використання препаратів, що містили іпіліумаб. Основну роль в імунотерапії відіграють інгібітори програмованої клітинної смерті 1 (PD-1), наприклад, пембролізумаб і ніволумаб. Якщо використовувати їх у поєднанні з іпіліумабом, то за даними досліджень підвищується ефективність лікування порівняно з монотерапією анти-PD-1. На основі результатів рандомізованого дослідження було виявлено, що комбінація препаратів ніволумабу та іпіліумабу теж підвищувала виживаність пацієнтів порівняно з показником у разі монотерапії іпіліумабом [74, 122]. Також комбінована імунотерапія показала свою ефективність при початковій терапії серед пацієнтів з мутацією *BRAF V600*. Наявні дані свідчать про те, що імунотерапія інгібіторами контрольних точок також може подовжити виживаність хворих без лікування [122].

## Таргетна терапія

### Мутації *BRAF*

Близько 50 % меланом шкіри мають мутацію *V600* у гені *BRAF*. У переважній більшості пацієнтів з

цією мутацією після початку лікування відзначають доволі швидку регресію пухлини. Додавання інгібітора MEK знижує резистентність і зменшує шкірну токсичність, що спостерігають у разі інгібування *BRAF* одним агентом [35].

Комбінація інгібіторів *BRAF* та MEK показала кращі результати лікування, а також кращий профіль безпеки порівняно з такими у разі монотерапії інгібіторами *BRAF* [78, 112]. Згідно з аналізом ретроспективних даних двох досліджень за участі пацієнтів з мутаціями *BRAF V600*, у лікуванні яких використовували комбінацію дабрафенібу та траметинібу, встановлено, що виживаність становила близько 34 % пацієнтів, у 20 % осіб через 5 років не відмічено прогресування процесу [111].

### Мутації *KIT*

Близько 10 % акральних меланом та 5 % меланом, що розташовуються на слизових оболонках, мають активуючу *BRAF*-мутацію, ще 15 % — соматичні мутації або ампліфікацію *KIT*. Орієнтовно на терапію відповідає тільки третина меланом з мутаціями *KIT* серед пацієнтів, що мали активуючу *KIT*-мутацію. За результатами клінічних випробувань кращі клінічні реакції зафіксовані після проведення терапії імаїнібом.

Променеву терапію (стереотаксичну радіохірургію) можна призначати пацієнтам з наявними метастазами у головному мозку. В інших випадках її використовують переважно паліативно [57, 81, 122].

За результатами досліджень відповідь на цитотоксичну хіміотерапію хіміотерапевтичними препаратами становить менше 20 %, практично не впливаючи на виживаність пацієнтів з метастатичною меланомою. Середня тривалість відповіді на хіміотерапію становить 4–6 міс. Раніше хіміотерапія була стандартом лікування хворих на метастатичну меланому. Основними препаратами є дакарбазин, темозоломід, карбоплатин/паклітаксел, фотемустин, але на сьогодні наявні більш ефективні варіанти лікування, і тільки за відсутності показань їх можна застосувати для системного лікування [122].

## Себорейний кератоз

Себорейний кератоз (СК) (синоніми: стареча бородавка, себорейна бородавка, базально-клітинна акантома, базально-клітинна папілома або доброякісна акантокератома) належить до групи найпоширеніших доброякісних пухлин епідермального походження. Характеризується проліферацією незрілих кератиноцитів, виникає переважно в осіб старше 50 років, частіше серед європеїдів з 1–2-м фототипом шкіри, асоцію-

ється також із сонячними опіками в анамнезі [47, 140]. У переважній кількості пацієнтів з СК виявляють більше одного утворення, а наявність понад 10 в однієї особи не є рідкістю [11, 60]. Захворювання однаково поширюється серед чоловіків та жінок. Згідно з результатами американського дослідження СК виявляють приблизно у 30 % американців. Австралійські дослідники встановили, що у 100 % пацієнтів старше 50 років і в осіб 15–25 років поширеність СК становила близько 12 %. В іншому дослідженні серед 170 людей віком від 15 до 30 років СК виявили в 15,7 % осіб віком 15–19 років та у 32,3 % — 25–30 років. Результати свідчать, що СК також діагностують у пацієнтів молодого віку, тому поширеність захворювання серед цієї вікової групи, можливо, недооцінена [60].

СК — це доброякісне клональне розширення епідермальних кератиноцитів. Вважають, що існує генетична схильність до розвитку великої кількості випадків СК, проте відомості про вплив спадковості наразі відсутні. Патогенез СК теж невідомий, але в 40 % випадків встановлено можливий зв'язок з рецептором фактора росту фібробластів 3 (FGFR3) та/або онкогенами *PIK3CA*. Мутації (*FGFR3*) поширені серед спорадичного СК (близько 40–85 %), вважають, що вони є причиною СК [47]. Попри відсутність потенціалу до злоякісної трансформації, серед 89 % новоутворень виникає одна, а серед 45 % — більше однієї мутації в онкогенах [84, 88, 92]. До інших мутованих генів в СК відносять *PB3K-AKT* і *FGFR3-RAS-MAPK* та мутації в онкогенах *AKT1*, *HRAS*, *EGFR* і *KRAS*, онкогени *AKT1*, *HRAS*, *EGFR* і *KRAS* [46, 141].

Клінічними ознаками СК є пласка або піднята бляшка/папула розміром від 1 мм до 5–7 см і навіть більше, що має жовтий, світло-коричневий, сірий, темно-коричневий та чорний колір або їхнє поєднання, інколи вони можуть імітувати злоякісні новоутворення, зокрема меланому. Має чіткі межі з гладкою або бородавчастою поверхнею. Переважно представлені згрупованими утвореннями та можуть виникати будь-де на поверхні шкіри. Винятком є слизові оболонки, долоні і підшви [95].

Дерматоскопічні ознаки СК [118]:

- міліумподібні кісти — дрібні круглі структури від білого до жовтого кольору. За наявності множинних міліумподібних кіст у пігментній формі СК має вигляд «зірок на небі». Гістологічно — це інтраепідермальні кісти, заповнені кератином. Краще візуалізуються в поляризаційному світлі дерматоскопа;
- комедоноподібні отвори — круглі чи овальні структури чорного або коричневого кольору.

Гістологічно відповідають інвазіям епідермісу, які заповнені кератином;

- мозкоподібний малюнок — множинні звивини, які, зливаючись, утворюють мозкоподібний візерунок і нагадують борозни та звивини головного мозку;
- структури, що мають вигляд відбитка пальця, лінійні широкі гребінці, що схожі на відбитки пальців;
- шпилькоподібні судини — тонкі та маленького діаметра судини, що мають вигляд жіночої шпильки для волосся або букви U та білуватий ореол, що корелює з наявністю кератину;
- «ознака перчиння» — сіро-блакитні точки серед подразненого кератозу. Гістологічно: папіломатоз з акантозом та проліферацією клітин епідермісу.

Гістологічно класифікують шість форм СК: акантозний, гіперкератотичний, клональний, аденоїдний, подразнений, меланоакантома. Основна гістологічна характеристика: епідерміс демонструє явища вираженого гіперпаракератозу, акантозу та папіломатозу через проліферацію мономорфних клітин за типом базалоїдних. У товщі поодиноких акантоїдних тяжів відбувається формування рогових псевдокіст, заповнених шаруватими роговими масами, базальний та сосочковий шари епідермісу інфільтровані групами лімфоцитів. У дермі — розсіяна лімфоцитарна інфільтрація [46, 92].

Основні ультразвукові ознаки СК: утворення у вигляді смужки округлої чи неправильної форми, розташоване в епідермісі. Переважна більшість має нечіткі контури та однорідну гіпо- або гіперехогенну структуру. Наявні поодинокі судини, які візуалізують за використання кольорового доплера, виявляють у великих за розміром кератомах, які зазнають хронічної травматизації. В більш пласких СК васкуляризація відсутня.

Власні спостереження авторів статті щодо дерматоскопічних та ультразвукових ознак СК представлено на рис. 3.

Згідно з результатами патогістологічного дослідження *пацієнтці Т.* було встановлено заключний діагноз: себорейний кератоз, акантоїдний тип (*Seborrhoeic keratosis (acantotic type)* ICD- O code 8052/0).

### Піогенна гранульома

Піогенна гранульома (ПГ), або ботріомікома, є доброякісною проліферуючою судинною пухлиною невідомої етіології. Може виникати в осіб обох статей та в будь-якому віці, але переважно у дітей [43]. У попередні десятиліття вважали, що ПГ є гіпертрофованою гранулематозною реакцією на інфекційне або гнійне ураження, що

сприяло використанню таких термінів, як «ботріомікома» та *granuloma pyogenicum* [100]. ПГ є доброякісною проліферацією численних капілярів, розташованих у формі дольок. З метою уникнення термінологічної плутанини на підставі результатів патогістологічних досліджень ПГ/ботріомікому було запропоновано називати дольчастою капілярною гемангіомою [89]. Найчастіше ПГ виникає на ділянках обличчя та верхньої частини тулуба.

Деякі автори вважають, що ангіонеогенез є ґрунтовним процесом, який має важливе значення як для нормальної фізіології (репаративні процеси), так і патофізіології (неопластичний процес, хронічний запальний процес тощо) [45]. Враховуючи це, ПГ становлять особливий інтерес, оскільки і досі існує припущення про дисрегуляторну природу цього новоутворення на тлі запального процесу [38]. Разом з тим лише у 7 % пацієнтів виникнення цих новоутворень було безпосередньо пов'язано з наявністю травми в анамнезі. Вірогідним чинником виникнення ПГ можуть бути також існуючі вади розвитку судин [3, 4, 101].

За даними літератури розвиток множинних дисемінованих ПГ асоційований з прийомом пероральних контрацептивів. Також є одне повідомлення про появу ПГ після трансплантації нирки [2, 100].

Деякі автори вважають, що гормони і, зокрема, естрогени можуть підсилювати запальні реакції в тканинах, особливо в період вагітності [59]. Це вказує на доцільність проведення подальших досліджень у відповідному аспекті, що сприятиме визначенню справжнього значення естрогенів у розвитку ПГ.

Багато дослідників вивчали можливий вплив низки лікарських препаратів на виникнення ПГ. Зокрема, було встановлено зв'язок її появи після/або під час прийому пацієнтами системних та місцевих ретиноїдів, антиретровірусних [9], протипухлинних засобів [104], системного 5-фторурацилу [27], інгібіторів тирозинкінази: гефітінібу, ерлотинібу, лапатинібу, афатинібу і осимертинібу [55, 119], інгібіторів BRAF: вемурафенібу, енкарафенібу [54, 114], а також імуносупресивних засобів, зокрема антагоністів TNF- $\alpha$ : етанерцепту [102].

ПГ спочатку переважно має вигляд маленької червоної папули. У подальшому, протягом тижнів або місяців, вона переходить у швидку екзофітну фазу росту і зрештою стабілізується. Колір ПГ варіює від яскраво-червоного до фіолетового, діаметр коливається від кількох міліметрів до кількох сантиметрів залежно від фази росту та часу виникнення. Окремі поодинокі новоутворення можуть групуватись. Можливими є також

дисеміновані ураження. Поверхня новоутворення може легко травмуватись, провокуючи профузну кровотечу, яку важко зупинити.

Можливі ускладнення піогенної гранульоми:

- виразка;
- крововилив унаслідок травми;
- вторинні інфекції;
- косметичне спотворення, яке може стати психологічним стресом для пацієнта, особливо за наявності ураження на обличчі [67].

За даними патогістологів, часточкова піогенна гранульома складається з часточок, складовими яких є капіляри, при цьому кожна часточка може вміщувати центральну живильну кровеносну судину. Вони розвиваються всередині грануляційної тканини з посиленою васкуляризацією, часточками або пучками тонкостінних капілярів, що проникають у пухку фіброзну строму, з розсіяними фібробластами та змішаним запальним інфільтратом [94]. Імуногістохімічне дослідження переважно є недоцільним, враховуючи характерний анамнез та гістологічну структуру. Разом з тим атипові новоутворення можуть потребувати проведення ІГХ-дослідження. Після фарбування матеріал є позитивним для судинних маркерів, таких як CD31, CD34 та антиген фактора VIII, але на відміну від інфантильної гемангіоми негативним для транспортера глюкози-1 (GLUT1) [66, 120].

Характерними дерматоскопічними ознаками ПГ є біла ороговіла облямівка навколо папули й однорідні червоні лакуни, розділені білими фіброзними лініями (септами), які за фактурою нагадують малину.

Ультразвукові ознаки ПГ: новоутворення округлої або неправильної форми з рівними контурами, ехоструктура анехогенна через наявність великого скупчення судин, за використання кольорового доплера відзначають посилену васкуляризацію, в окремих випадках також візуалізують одну або більше живильних судин.

Основними методами лікування хворих на ПГ натеper є діагностична ексцизійна біопсія, радіохвильове видалення, яке характеризується незначною травматизацією, лазерне поетапне лікування імпульсним судинним лазером на фарбнику з довжиною хвилі 595 нм, CO<sub>2</sub>-лазером, а також глибока контактна кріодеструкція. Враховуючи те, що ПГ подібно до інфантильної гемангіоми експресує бета-адренергічні рецептори, останніми роками для її лікування запропоновано застосування місцевих та пероральних бета-блокаторів (тимолол, пропранолол, бетаксол) [30].

Власні спостереження авторів статті щодо дерматоскопічних та ультразвукових ознак ПГ представлено на рис. 4.

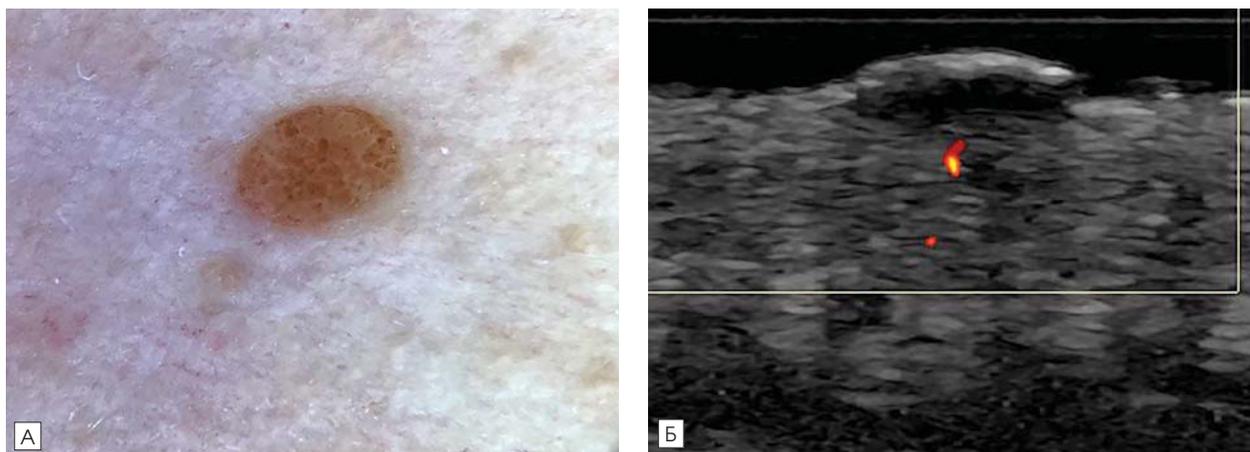


Рис. 1. Пацієнтка Ж., 62 роки. Внутрішньодермальний меланоцитарний невус шкіри спини

А — дерматоскопічні ознаки: типова пігментна сітка, глобулярна структура у вигляді бруківки; Б — ультразвукові ознаки: анехогенне утворення з чіткими контурами, овальної форми, залягає в дермі, васкуляризація не посилена.

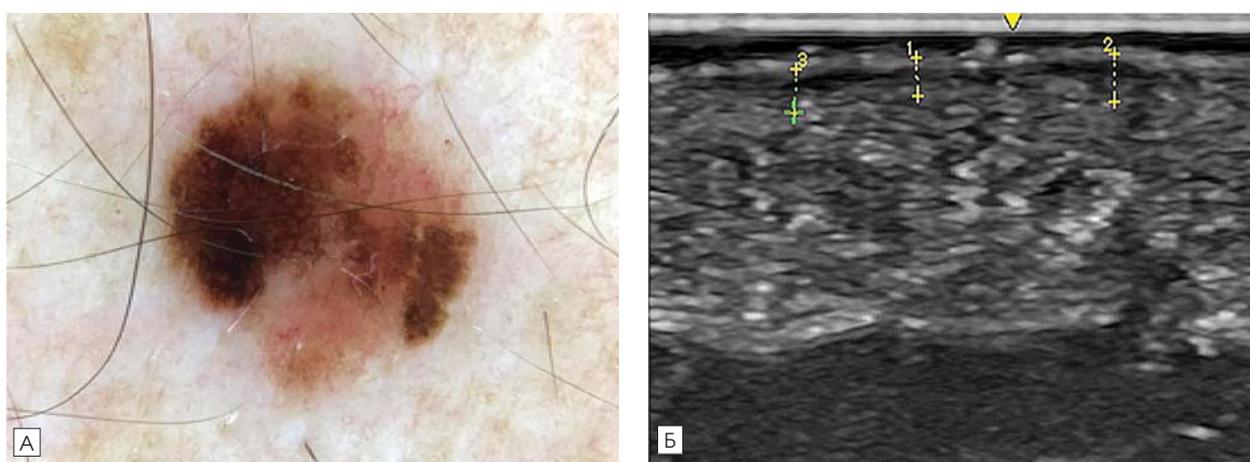


Рис. 2. Пацієнт І., 57 років. Меланома шкіри спини

А — дерматоскопічні ознаки: атипова пігментна сітка, атипова пігментація, атипові точки та глобули, атипові судинні структури, поліморфізм кольорів; Б — ультразвукові ознаки: анехогенне утворення неправильної форми з нечіткими контурами, залягає в дермі. Васкуляризація не посилена, орієнтовна глибина інвазії — 0,5 мм.

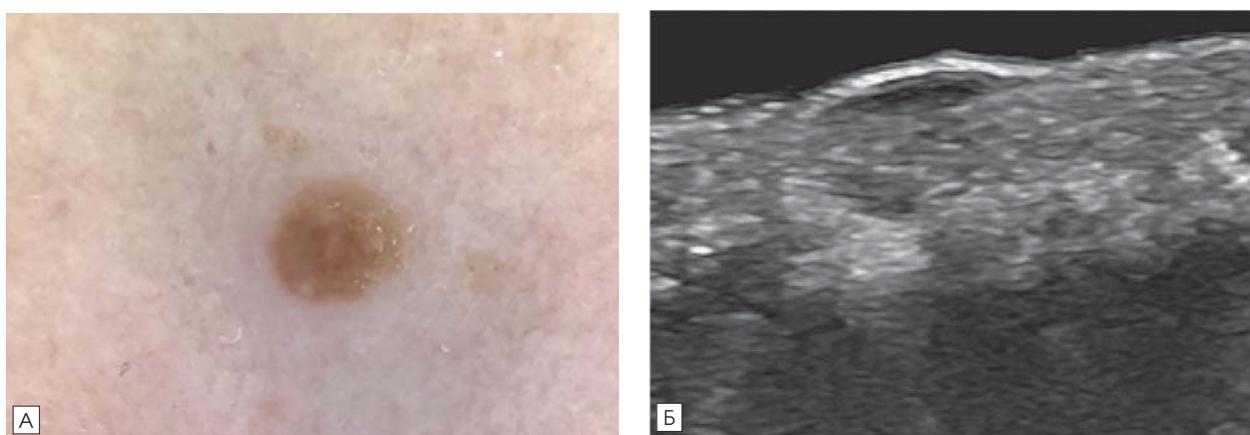


Рис. 3. Пацієнтка Т., 50 років. Себорейний кератоз

А — дерматоскопічні ознаки: утворення світло-коричневого кольору, наявні міліумподібні кісти; Б — ультразвукові ознаки: утворення гіпоехогенне, овальної форми, залягає в епідермісі, васкуляризація відсутня.

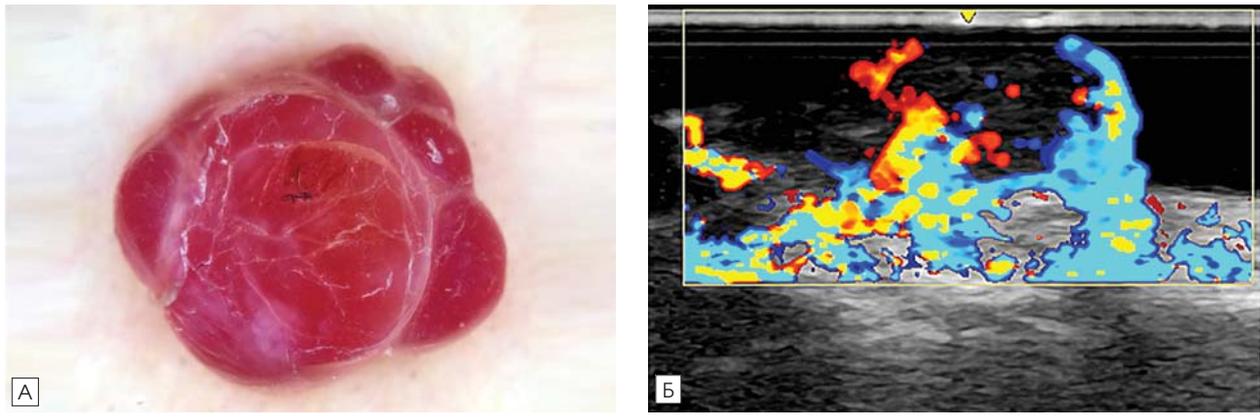


Рис. 4. Пацієнтка С., 7 років. Піогенна гранульома

А — дерматоскопічні ознаки: однорідні червоні лакуни, розділені білими фіброзними лініями (септами), наявна геморагічна кірочка після травми; Б — ультразвукові ознаки: анехогенне новоутворення округлої форми, контури рівні, залягає в дермі, наявна посилена васкуляризація.

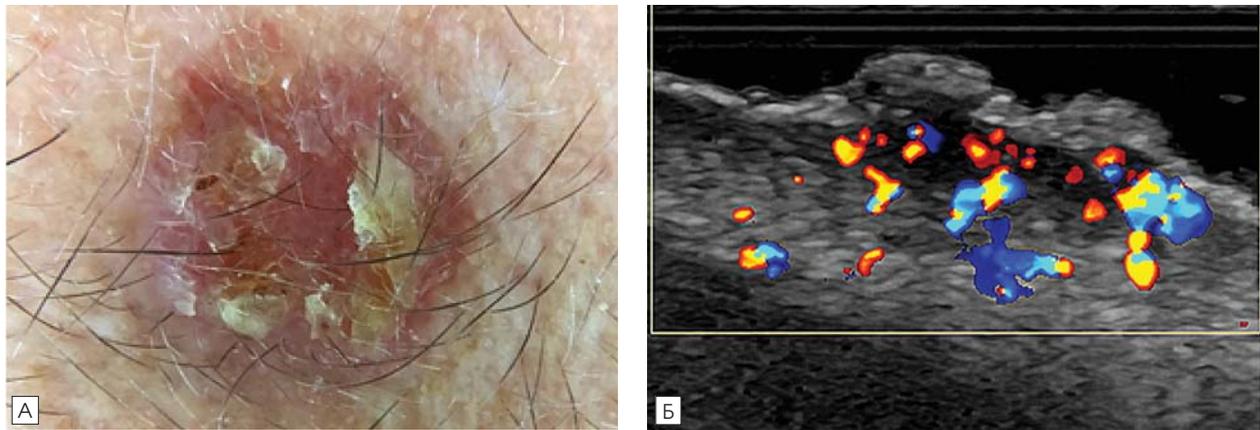


Рис. 5. Пацієнтка Д., 69 років. Плоскоклітинна карцинома шкіри верхньої губи

А — дерматоскопічні ознаки: поодинокі гломерулярні судини, наявність світло-жовтого кератозу на поверхні; Б — ультразвукові ознаки: утворення неправильної форми, переважно розташоване епідермально, має чіткі нерівні контури, однорідну гіпоехогенну структуру, наявна посилена васкуляризація.

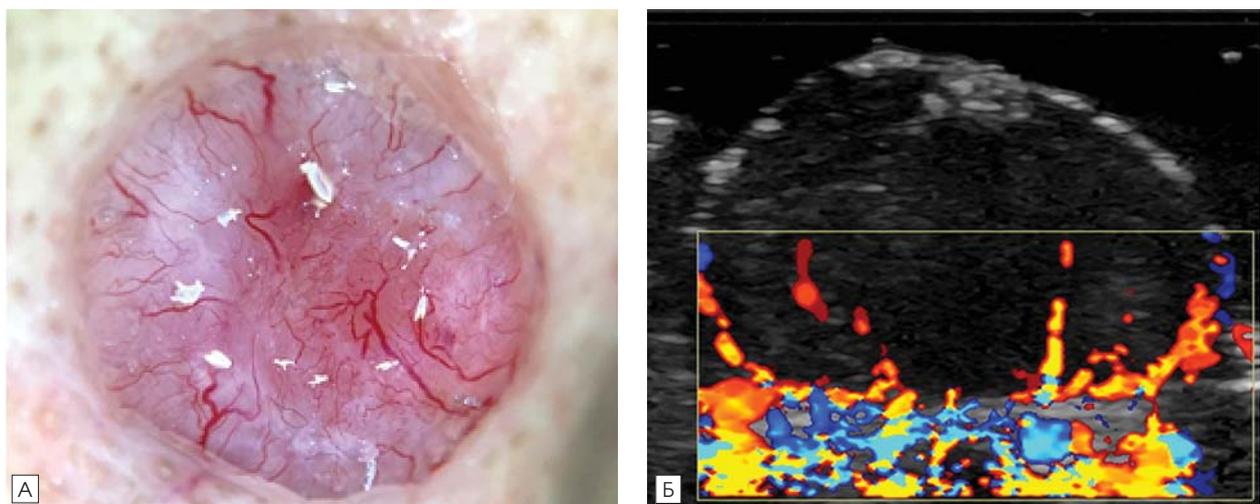


Рис. 6. Пацієнтка Я., 59 років. Базальноклітинна карцинома шкіри носа

А — дерматоскопічні ознаки: деревоподібні судини, сіро-блакитні глобули; Б — ультразвукові ознаки: утворення овальної форми, розташоване в дермі, має чіткі контури, однорідну гіпоехогенну структуру. Наявні гіперехогенні включення. Візуалізується посилена васкуляризація.

На підставі результатів патогістологічного дослідження пацієнтці С. було встановлено заключний діагноз: часточкова капілярна гемангіома (ПГ) (Lobular capillary haemangioma/ pyogenic granuloma ICD-O code 9131/0).

### Немеланомні раки шкіри

Дані The Global Cancer Observatory, опубліковані на офіційному сайті, свідчать, що в світі у 2020 р. кількість нових випадків немеланомних раків шкіри (НМРШ) становила 1 198 073 (722 348 — у чоловіків, 475 725 — у жінок). Загальна кількість смертей у світі в 2020 р. сягнула 63 731 (чоловіків — 37 596, жінок — 26 135).

У звіті українського канцер-реєстру опубліковано, що у 2021 р. загальна кількість нових зареєстрованих випадків НМРШ становила 11 109 (4696 — у чоловіків, 6413 — у жінок). Загальна зареєстрована смертність від НМРШ в Україні зафіксована у 465 осіб. Показник захворюваності у 2021 р. порівняно з 2020 р. (український стандарт) зріс на 13,1 %. НМРШ є одними з найпоширеніших видів раку, захворюваність продовжує зростати, за результатами багатьох досліджень прогнозують, що така тенденція зберігатиметься орієнтовно до 2040 р. [16, 23].

Основними чинниками ризику виникнення різних видів раку шкіри вважають генетичну схильність, сукупне УФ-опромінювання, вік, 1–2-й фототип шкіри, імуносупресію, екологічну ситуацію в регіоні проживання [105]. Однак усе ж основною причиною раку шкіри є кумулятивне сонячне опромінення протягом років та десятиліть.

УФ-випромінювання поділяють на діапазони UVA (320–400 нм), UVB (290–320 нм) та UVC (200–280 нм). Завдяки озоновому шару промені з довжиною менше 290 нм не проходять на поверхню планети [15]. Промені UVA проникають до дермальних шарів шкіри, UVB — поглинаються епідермісом, що виявляється у вигляді засмаги. УФ-випромінювання спектра В спричиняє альтерацію клітин та мутацію гена-супресора пухлин, що відіграє основну роль у канцерогенезі.

Альтернативні процеси в ДНК, спричинені УФ-випромінюванням, переважно опосередковано через продукування меланіну призводить до утворення реактивних форм кисню та азотних сполук, що є причиною одноланцюгових пошкоджень ДНК серед ключових генів, що беруть участь у канцерогенезі. Для попередження цих процесів необхідно використовувати фотозахист. UVA- та UVB-промені у суберитематогенних дозах можуть попередньо впливати на канцерогенез, призводити до зменшення кількості клітин Лангерганса і провокувати місцеву та системну

імуносупресію. Рак шкіри часто може виникати у людей з імуносупресією і мати більш агресивний перебіг [15, 72, 135].

Базально-клітинна карцинома (БКК), або базально-клітинний рак шкіри (БКРШ), та плоскоклітинна карцинома (ПКК), або плоскоклітинний рак шкіри (ПКРШ), становлять переважну більшість серед НМРШ. За даними статистики на БКК припадає близько 70 % випадків, а на ПКК — орієнтовно 25 % серед загальної кількості випадків захворювання [23].

ПКРШ — це злоякісна пухлина, яка виникає через злоякісну проліферацію кератиноцитів та, за даними досліджень, може метастазувати в 2–3 % випадків. Частота ПКРШ становить 20–25 % серед усіх випадків раку шкіри, що, за даними різних авторів, щорічно призводить до 1,8 млн нових випадків у Сполучених Штатах Америки. За статистичними даними п'ятирічна виживаність становить близько 40–50 %, а впродовж першого року — 44–56 % [144]. ПКРШ посідає друге місце серед найпоширеніших видів раку шкіри, спровокованих кумулятивним УФ-випромінюванням, та за останніх 30 років кількість ПКРШ зросла з 50 до 300 % [65, 122]. За даними досліджень в Австралії захворюваність на ПКРШ коливається від 499 на 100 000 серед чоловіків та 291 на 100 000 серед жінок. За оцінками різних досліджень у Європі захворюваність на ПКРШ коливається в межах від 9 до 96 на 100 000 серед чоловіків та від 5 до 68 на 100 000 серед жінок [37]. Переважно це світлошкірі люди групи високого ризику, які зазнають найбільшого УФ-опромінення таких зон, як голова та шия, тильні сторони рук і кистей [130].

ПКРШ — один з поширених раків серед світлошкірих осіб, перебіг та тяжкість якого дуже часто є недооціненими. ПКРШ значно частіше діагностують у чоловіків, ніж у жінок, кількість випадків значно збільшується серед груп пацієнтів старше 50 років [49]. Наразі виділено основні чинники ризику ПКРШ: 1–2-й фототип шкіри, вплив УФ-випромінювання, хімічних чинників (у складі смоли, дьогтю, сажі та миш'яку), радіації, рентгенівського опромінення, імуносупресія серед реципієнтів трансплантованих органів, генетичні захворювання, такі як альбінізм, пігментна ксеродерма, захворювання слизових оболонок (червоний плескатий лишай та склерозивний ліхен), вірус папіломи людини, PUVA-терапія (більше 350 процедур значно підвищують ризик розвитку ПКРШ), вплив забрудненого повітря, а також куріння [49, 61, 94, 124]. Численні дослідження виявили гени-супресори пухлинного росту, онкогени, які впливають на карциногенез, такі як *p53*, *GADD45*, *p16*, *PTCH1*, *c-Fos*,

*Bcl-2*, *RAS*, *BRM*, матричні металопротеїнази та невідповідність генів репарації [40].

Найпоширеніші генетичні мутації генів відбуваються у гені *p53*, який виявляють у хворих з актинічним кератозом (АК) та ПКРШ. Білок *p53* не дозволяє реплікуватись клітинам з пошкодженою ДНК. Якщо ген *p53* мутує і білок перестає функціонувати, то пошкоджена ДНК починає реплікуватись [65].

ПКРШ виникає переважно *de novo* або на раніше пошкодженій шкірі внаслідок хронічних дерматозів. АК може з часом прогресувати в інвазивну форму ПКРШ або хворобу Боуена, яка є ПКРШ *in situ*. Найчастіша локалізація — відкриті ділянки шкіри, які зазнають найбільшого УФ-навантаження протягом життя, а саме обличчя, вуха, губи, тильні сторони долонь, також передпліччя та гомілок. За даними літератури частота прогресування ПКРШ *in situ* в інвазивну форму становить від 0,025 до 16 % на рік [116]. ПКРШ може метастазувати у лімфатичні вузли та призводити до летальних випадків. До чинників високого ризику метастазування відносять: появу ПКРШ на здоровій шкірі або після рентгеновського опромінення, локалізацію на вушних раковинах та губах, а також на статевих органах та в періанальній ділянці, імуносупресію, глибину інвазії пухлини та ступінь її диференціювання (наприклад, високодиференційовані пухлини мають кращий прогноз порівняно з низькодиференційованими) [65].

Основні клінічні форми ПКРШ [44, 146]:

- плоскоклітинна карцинома шкіри *in situ* (хвороба Боуена) має вигляд еритематозної плями або бляшки з чіткими краями та лусочками на поверхні. «Еритроплазія Кейра» — термін, який використовують для опису ПКРШ *in situ*, розташованого в ділянці пеніса. Гістологічно виявляють вогнище паракератозу, під яким на всю висоту епідермісу відзначають проліферацію атипичних кератиноцитів з помірними явищами цитологічної атипії. Атипова популяція клітин має нерівномірну еозинофільну цитоплазму та різко поліморфні, гіперхромні ядра, поодинокі фігури мітозів, що розміщені на різних рівнях відносно базальної мембрани. У зонах проліферації атипичних кератиноцитів у межах досліджуваного матеріалу базальна мембрана збережена на всій протяжності. Оточуюча пухлинні проліферати дерма має незначні явища інтерстиційного набряку, інфільтрована помірною кількістю лімфоцитів, судини повнокровні;
- інвазивна плоскоклітинна карцинома шкіри — тверда папула або вузлик з гіперкератозом. Можлива наявність виразки. Гістологічно

виявляють вогнище проліферації атипичних кератиноцитів з помірними/вираженими явищами цитологічної атипії. Атипова популяція клітин має нерівномірну еозинофільну цитоплазму та різко поліморфні, гіперхромні ядра, множинні фігури атипичних мітозів. Пухлинні клітини ростуть у вигляді акантотичних тяжів, що вогнищево зливаються між собою, формуючи структури неправильної форми, в частині акантотичних тяжів відбувається формування зон кератинізації. Фокально виявляють проростання груп пухлинних клітин за межі базальної мембрани з інвазією в сосочковому шарі дерми. Оточуюча пухлинні проліферати дерма має незначні явища інтерстиційного набряку, інфільтрована помірною кількістю лімфоцитів, судини повнокровні;

- кератоакантома характеризується швидкою появою та ростом, має вигляд куполоподібних або кратероподібних вузликів із кратероподібним отвором і центральним гіперкератозом, розвивається протягом кількох тижнів. Гістологічно виявляють вогнище різко вираженого гіперкератозу. Під пластами рогових мас епідерміс демонструє виражені явища акантозу, на основі частини акантотичних тяжів відзначається проліферація атипичних кератиноцитів з помірними явищами цитологічної атипії. Атипова популяція клітин має нерівномірну еозинофільну цитоплазму та різко поліморфні, гіперхромні ядра, поодинокі фігури мітозів. Пухлинні клітини ростуть хаотично розміщеними групами за межі базальної мембрани з інвазією в сосочковий шар дерми. Оточуюча пухлинні проліферати дерма має незначні явища інтерстиційного набряку, інфільтрована помірною кількістю лімфоцитів, судини повнокровні;
- верукозна карцинома — рідкісний варіант, що виявляється чітко окресленими екзофітними виростами, схожими на цвітну капусту, що можуть нагадувати бородавки. Гістологічно виявляють вогнище різко вираженого гіперкератозу, під яким відбувається проліферація атипичних кератиноцитів з помірними/вираженими явищами цитологічної атипії. Атипова популяція клітин має нерівномірну еозинофільну цитоплазму та різко поліморфні, гіперхромні ядра, відзначаються множинні фігури атипичних мітозів. Пухлинні клітини ростуть у вигляді папіломатозних та акантотичних тяжів, що вогнищево зливаються між собою, формуючи структури неправильної форми, в частині акантотичних тяжів відбувається формування зон кератинізації. Фокально відзначається проростання груп пух-

линних клітин за межі базальної мембрани з інвазією в сосочковому шарі дерми. Оточуюча пухлинні проліферати дерма має незначні явища інтерстиціального набряку, інфільтрована помірною кількістю лімфоцитів, судини повнокровні.

При агресивних формах ПКРШ наявна периневральна інвазія [116].

Дерматоскопічні ознаки ПКРШ [10, 77]:

- гломерулярні судини у вигляді закручених клубочків, які можуть розташовуватись по всій площі утворення;
- судини у вигляді шпильок: судинні петлі, які нагадують жіночі шпильки для волосся, зазвичай оточені білуватим ореолом, утвореним кератином;
- кератинові перлини — округлі структури білого кольору з нечіткими межами;
- центральний кератоз має вигляд серозної (жовтуватої) кірочки на поверхні утворення.

Основні ультразвукові ознаки ПКРШ: утворення округлої чи неправильної форми, переважно розташовується в дермі, при інвазивній формі може візуалізуватись у гіподермі, має чіткі рівні або нерівні контури, однорідну гіпоехогенну структуру. За наявності гіперкератозу на поверхні візуалізується ехотінь, яка не дає змоги повноцінно оцінити розміри пухлини. За використання кольорового доплера виявляють помірну або посилену васкуляризацію, що може свідчити про метастатичний потенціал пухлини.

Власні спостереження авторів статті щодо дерматоскопічних та ультразвукових ознак плоскоклітинної карциноми шкіри представлено на рис. 5.

На підставі результатів патогістологічного дослідження пацієнтці Д. було встановлено заключний діагноз: плоскоклітинна карцинома *in situ* шкіри верхньої губи (Squamous cell carcinoma *in situ* (Bowen disease) ICD-O code 8070/2) pTis R1.

БКРШ — найпоширеніша пухлина, яка розвивається з базальних клітин епідермісу та має низький метастатичний потенціал. У літературних джерелах описано близько 26 різних підтипів БКРШ, до найпоширеніших відносять вузлову, мікронодулярну, поверхневу, морфеаформну, інфільтративну та фіброепітеліальну (фіброепітеліома Пінкуса) [85]. Основні причини появи БКРШ: надмірне УФ-опромінення, сонячні опіки в анамнезі, 1-й і 2-й фототипи шкіри за Фіцпатріком, вік, рак шкіри в сімейному анамнезі, іонізуювальне випромінювання, вплив миш'яку, імуносупресія та генетична схильність. Пігментна ксеродерма, синдром базально-клітинного невусу (синдром Горліна—Гольця), синдром

Базекса—Дюпре—Крістоля та синдром Ромбо — ці генетичні синдроми можуть передувати появі БКРШ. Мутації генів-супресорів пухлин та протоонкогенів лежать в основі появи БКРШ [103]. Близько 90 % випадків мутацій, які провокують гіперактивацію білків шляху hedgehog, що бере участь в органогенезі, репарації тканин та включає рецептор РТСН1, призводить до безконтрольної проліферації клітин і канцерогенезу. Мутації гена-супресора пухлин *p53*, який відіграє роль у репарації ДНК, регуляції клітинного циклу та індукції апоптозу, виявляють в 20—60 % випадків БКРШ. Мутації *PTCH1* і *p53* переважно спричинені УФ-випромінюванням. Значну роль у патогенезі БКРШ відіграють мутації у гені *PTCH1* на хромосомі 9q22.3, які виявляють в 73 % випадків серед пацієнтів зі спадковим синдромом невоїдної базально-клітинної карциноми [50].

Синдром базально-клітинного невусу (синдром Горліна—Гольця) — рідкісний автосомно-домінантний розлад, спричинений патогенними варіаціями зародкової лінії людського гомолога гена *patched (PTCH1)*, що своєю чергою зумовлює порушення активації сигналу hedgehog і передують появі БКРШ [53].

Генетичні поліморфізми у гені рецептора меланокортину-1 (*MC1R*) та TERT — *CLPTM1L* можуть бути причиною появи БКРШ у ранньому віці. *MC1R* переважно асоційований зі світлим кольором шкіри та волосся (зокрема рудим) і високим ризиком утворення меланоми шкіри та НМРШ [28, 87].

За даними літератури близько 80—85 % БКРШ виникає на шкірі голови та шиї, і тільки 15—20 % — на шкірі тулуба. Надзвичайно важлива своєчасна діагностика БКРШ на таких ділянках, як очі, ніс і вуха. БКРШ вкрай рідко метастазує, але має потенціал до інвазивного росту, що може призвести до порушення роботи органів.

Основні клінічні та гістологічні форми БКРШ [117, 146]:

- поверхнева форма — пляма світло-рожевого або червоного кольору, інколи може бути пігментованою, розташовується будь-де на тулубі чи кінцівках. Важливо проводити диференційну діагностику з псоріазом або екземою. Може мати серозні або серозно-геморагічні кірочки на поверхні, чіткі межі, незначно виступає над рівнем здорової шкіри. Гістологічно має численні невеликі зачатки базалоїдних клітин, відсутня інвазія в дерму;
- виразкова форма клінічно має вигляд папули, яка поступово збільшується до нодулярної форми, в центральній частині утворюється виразка. Пухлина має чіткі контури з припіднятими та заокругленими краями і перлинний

- колір. Судини розташовуються по периферії, що надає рожевого або червоного кольору. Гістологічно: розрізнені острівки маленьких клітин темного кольору з однаковими ядрами, слабо вираженою цитоплазмою. Асоціюються з активною проліферацією сполучнотканинної строми;
- вузлова або нодулярна (більшість випадків) форма — клінічно це папула світло-рожевого або рожевого кольору, яка поступово збільшується у дольчастий вузол, має перлинний колір та гладку телеангіектатичну поверхню. Гістологічно це острівці клітин із периферичним частоклом з хаотичним розташуванням більш центральних клітин. За великих розмірів утворення часто зазнає виразкування;
  - мікронодулярна форма клінічно подібна до нодулярної. Гістологічні ознаки теж подібні до нодулярного підтипу, винятком є те, що вона складається з численних маленьких вузликів. Має більш високий ризик місцевого рецидиву порівняно з іншими формами;
  - склеродермоподібна (морфеоподібна) форма має вигляд щільної бляшки з гладкою поверхнею. Основними ознаками є наявність телеангіектатичних судин на поверхні та перлинний колір. Складається з шипуватих базалоїдних тонких клітин, які проростають у дерму та оточені щільною фіброзною стромою, має високу мітотичну активність;
  - пігментована форма — клінічні ознаки схожі з такими виразкової форми, основна відмінність полягає в тому, що краї пігментовані темно-коричневим кольором, що може мати схожі ознаки з меланомою шкіри. Гістологічно колір виникає через наявність меланоцитів та меланіну, який присутній у клітинах пухлини та за її межами;
  - базосквамозна або метатипова форма має ознаки БКРШ та ПКРШ. Точна природа цього ураження є суперечливою. Складається з гнізд і ланцюгів клітин, що дозрівають у більш та блідші клітини без периферичного частоклу;
  - фіброепітеліальна форма (Пінкуса) клінічно має вигляд м'якого вузлика, що нагадує фіброму або папілому, частіше локалізується в нижній частині спини. Складається з анастомозуючих ниток, що оточують фіброзну строми та формують складну сітчасту структуру. Рідко переходить в інвазивну форму. Дерматоскопічна структура БКРШ [10];
  - сіро-блакитні овоїдні гнізда — округлі пігментовані структури переважно синього кольору, які мають чіткі межі та можуть зливатись між собою;

- сіро-блакитні глобули — окремі глобули, що відрізняються від овоїдних гнізд меншим розміром, мають сірий, блакитний або коричневий колір;
- листоподібні структури — округлі структури по периферії пухлини, що нагадують кленовий лист, від коричневого до сіро-блакитного кольору;
- структури, що мають вигляд спиць колеса — промені, які об'єднуються в центрі та нагадують спиці колеса, коричневого або чорного кольору;
- деревоподібні судини — розгалужені судини, які розташовуються на всій площі утворення, є переважно крупними та чітко вираженими, схожі на гілки дерев.

Ультразвукові ознаки БКРШ: смугоподібна (поверхнева форма), овальна або неправильна форма утворення, яке переважно розташоване в дермі та/або гіподермі, має чіткі контури, однорідну гіпо- або анехогенну структуру, можуть бути гіперехогенні включення, яких практично не буває у ПКРШ. За використання кольорового доплера залежно від глибини інвазії пухлини візуалізують помірну або посилену васкуляризацію. Аналіз літературних джерел свідчить, що наявність 7 або більше гіперехогенних включень корелює з високим ризиком рецидиву пухлини. Характерне переважно для дрібновузлової, склеродермоподібної та метатипової форм [143].

Власні спостереження авторів статті щодо дерматоскопічних та ультразвукових ознак БКРШ представлено на рис. 6.

На підставі результатів патогістологічного дослідження *пацієнтці Я.* було встановлено заключний діагноз: вузлова базально-клітинна карцинома шкіри кінчика носа (Nodular basal cell carcinoma ICD-O code 8097/3).

Основні методи лікування НМРШ поділяють на хірургічний (мікрохірургія за Мосом, хірургічне висічення, кріохірургія, кюретаж та електродесикація) і консервативний (медикаментозне лікування, фотодинамічна терапія). Мікрографічна хірургія Моса є золотим стандартом видалення НМРШ і показана в зонах Н, М та L. Зона Н: «маскоподібні зони» обличчя (центральна частина обличчя, повіки, брови, ніс, губи, підборіддя, вуха та навколоушна шкіра/борозни, скроні), геніталії (включаючи промежину та періанальну ділянку), долоні, стопи, щиколотки та соски/ареоли. Зона М: щоки, лоб, шкіра голови, шиї, щелепа, передня поверхня гомілок. Зона L: тулуб і кінцівки (за винятком претибіальної поверхні, рук, ніг, щиколоток) [126]. Також є методом вибору для лікування пацієнтів з імуносупресією, рецидивом після попереднього лікування, за глибини інвазії більше 2 мм.

Завдяки інтраопераційній діагностиці мікрохірургія забезпечує 99 % обстеження країв резекції та може гарантувати повну ексцизію всіх клітин пухлини з максимальним збереженням здорових тканин [58, 85].

Стандартне хірургічне висічення пухлини є варіантом вибору за відсутності показань до проведення мікрохірургії і також забезпечує гарний косметичний результат та високу ефективність.

Лікування за допомогою електродесикації є найдешевшим і найшвидшим методом, загоєння рани відбувається вторинним натягом, що призводить до появи білого атрофічного рубця, який може косметично спотворювати.

Кріохірургія є ще одним варіантом лікування хворих на БКРШ з низьким ризиком метастазування. Рідкий азот призводить до локального обмороження, некрозу, деструкції тканин пухлини, може спричинити утворення гіпертрофічних рубців та постійну зміну пігменту. Променева терапія визнана варіантом вибору за наявності протипоказань до інших методів лікування. Також можна використовувати як допоміжне лікування БКРШ, коли подальше хірургічне втручання неможливе.

Після променевої терапії в подальшому існує підвищений ризик розвитку раку шкіри. З часом стан рубців після променевої терапії переважно погіршується на відміну від рубців після хірургічного втручання. Це альтернативне лікування хворих на НМРШ.

За даними деяких дослідників, частота рецидивів після лікування БКРШ і видалення становить: операція за Мосом — 1,0 %; хірургічне висічення — 10,1 %; електродесикація — 7,7 %; променева терапія — 8,7 %; кріохірургія — 7,5 % [85].

Фотодинамічна терапія — метод лікування передпухлинних захворювань АК та НМРШ, заснований на використанні двох компонентів — фотосенсибілізатора, який активується лазером, що генерує випромінювання з певною довжиною хвилі, призводячи до ініціації оксидантного стресу в киснезалежних тканинах, запалення та загибель клітин. Фотодинамічна терапія схвалена для лікування хворих на АК, але порівняно з іншими методами показники рецидивування БКРШ і ПКРШ значно вищі [147].

Пероральну терапію при НМРШ використовують у пацієнтів з високим ризиком рецидиву, метастазування та за наявності більш агресивних форм. Пероральну терапію вісмодегібом і сонідегібом, які інгібують рецептор SMO, призводячи до блокування сигнального шляху hedgehog, який відіграє ключову роль у патогенезі БКРШ, зокрема можна використовувати у

пацієнтів із синдромом Горліна. Дослідження показали ефективність пероральної терапії у зменшенні розміру пухлини аж до повного її регресу. Розроблені нові інгібітори шляху hedgehog патидегіб і таладегіб зараз проходять клінічні дослідження. Інгібітори контрольних точок використовують для лікування хворих на ПКРШ. Препарати цемплімаб і пембролізумаб нещодавно були схвалені FDA для лікування хворих з місцево-поширеними і метастатичними формами ПКРШ, але ще тривають дослідження з визначення ефективності та безпеки препаратів ніволумабу та іпіліумабу в лікуванні хворих з пухлинами [133]. Інші методи лікування, які показали часткову ефективність у лікуванні хворих на НМРШ, такі як пероральні або місцеві ретиноїди, сприяють зниженню ризику розвитку ПКРШ [58].

Топічна терапія — один з варіантів лікування хворих на НМРШ. Цей метод можна застосовувати у разі великої площі ураження та за наявності протипоказань до хірургічного втручання. До основних препаратів для проведення топічної терапії відносять 5-фторурацил та іміквімод, які схвалені FDA і є альтернативою стандартному лікуванню при НМРШ. Ретроспективне дослідження 127 зразків біопсії з поверхневих БКРШ, у лікуванні яких застосовували іміквімод, виявило, що рівень інвазії пухлини впливає на ризик рецидиву: в 11 із 19 пацієнтів з глибиною пухлини > 0,4 мм зафіксовано рецидив після лікування, у 108 пацієнтів з інвазією пухлини ≤ 0,4 мм рецидиву не було (середній термін спостереження — 34 міс, діапазон — від 3 до 91 міс) [86].

Ще одне дослідження виявило, що ефективність іміквімоду в лікуванні хворих з поверхневою формою БКРШ становила 81 % (95 % ДІ 74,0–85,6), а фторурацилу — 70 % (95 % ДІ 62,9–76,0). Це свідчить про те, що іміквімод є ефективнішим за фторурацил для терапії хворих з первинними поверхневими формами БКРШ [64].

### Методи інструментальної діагностики

На сучасному етапі візуалізаційні методи діагностики посідають головне місце у передопераційній діагностиці новоутворень шкіри. До візуалізаційних методів відносять дерматоскопію, цифрову дерматоскопію з використанням штучного інтелекту, високочастотне ультразвукове дослідження, що дає можливість неінвазивно та в режимі реального часу визначити розміри і глибину інвазії пухлини, а також конфокальну мікроскопію і оптичну когерентну томографію.

Високочастотне ультразвукове дослідження (ВЧУЗ) — неінвазивний метод візуалізації, який

має велике значення для діагностики доброякісних і злоякісних пухлин шкіри, даючи змогу обрати правильну тактику лікування.

Під час Другої світової війни вперше почали застосовувати ультразвукове дослідження в медицині. У 1942 р. в Австрії було опубліковано першу роботу доктора Карла Теодора Дусіка з дослідження трансмісійного ультразвукового дослідження головного мозку. В Глазго в середині 50-х років минулого століття робота професора Яна Дональда та співавт. значно сприяла розвитку ультразвукових технологій та спонукала до активного використання ультразвукового дослідження в медичній сфері на наступні десятиліття [130].

Перші роботи з використанням ультразвукового дослідження для візуалізації шкіри з описом її структур почалися понад 40 років тому. У 1979 р. Н. Alexander і D. Miller опублікували статтю *Determining skin thickness with pulsed ultrasound*, в якій описали проведення серії експериментів з використанням датчика з частотою 15 МГц в режимі А, завдяки чому вдалося виміряти товщину шкіри.

А-режим (*англ.* — *amplitude*) фіксує амплітуду ехосигналів, які відбиваються від досліджуваних тканин. Зображення має вигляд кривих, фіксується на екрані та утворює осцилограму. Дослідження в А-режимі для візуалізації шкіри обмежене, оскільки можна проаналізувати лише товщину досліджуваної структури. Сучасні ультразвукові дослідження шкіри проводять в В-режимі (*англ.* — *brightness*), який дає можливість отримати двомірне сіркошкальне зображення в реальному часі з можливістю оцінки морфологічних структур. Ефект Доплера або доплерографія — це метод дослідження, який полягає в тому, що від об'єктів, які рухаються, ультразвукові хвилі відбиваються та відображаються зі зміненою частотою. Якщо рух спрямований у бік датчика, то частота збільшується, якщо від датчика — зменшується. На ультразвукових сканерах доплерографію переважно проводять в дуплексному або триплексному режимі, тобто спочатку в В-режимі знаходять судину, потім на ній позначають ділянку (контрольний обсяг) для вимірювання даних, що відповідає потрібній глибині сканування, і визначають спектр потоку. Під час дослідження новоутворень шкіри використовують кольоровий доплер. На сканограмі кровотік, направлений у бік датчика, має червоний колір, від датчика — синій. Турбулентний кровотік може мати синьо-зелено-жовтий колір. Цей метод дає змогу оцінити неангіогенез як внутрішньої, так і перитуморальної циркуляції у пухлині та оцінити ризик метастазування злоякісних пухлин шкіри [145].

Справжній прорив стався після винаходу високочастотних ультразвукових перетворювачів з частотою понад 20 МГц [131]. З того часу почався динамічний розвиток у використанні ВЧУЗ-дослідження шкіри та її структур. Зараз ВЧУЗ широко застосовують для діагностики здорової шкіри, визначення процесу старіння шкіри в динаміці, особливо під впливом різних чинників. Дослідники намагаються описати зміни, спричинені ендогенними та екзогенними процесами старіння, зокрема надмірним впливом УФ-випромінювання [134]. Кілька авторів дійшли висновку, що дермальний шар товстіший у людей молодого віку, але з віком він стоншується. Інші дослідники переконані в тому, що головну роль у змінах розміру дермального шару відіграють екзогенні чинники, зокрема УФ-опромінювання, а не вік. Різні результати досліджень викликають певну стурбованість, але це пов'язано в першу чергу з використанням ультразвукових сканерів різних виробників, а також сканерів, що мають різну частоту. Окрім ультразвукової діагностики здорової шкіри, ВЧУЗ упродовж останніх років використовують в дерматології та дерматоонкології для візуалізації патологічних змін у шкірі, що своєю чергою допомагає контролювати курс лікування. ВЧУЗ активно застосовують для оцінки динаміки та контролю лікування при склеродермії. Завдяки появі датчиків з високою (20–100 МГц) частотою в дерматології та дерматоонкології почали проводити активні дослідження, метою яких стало отримання сканограм, що дає можливість візуалізувати глибокі структури, а також сприяє диференціації уражень або утворень. На сьогодні завдяки ВЧУЗ можна отримати якісні сканограми більшості доброякісних та злоякісних, неопластичних уражень шкіри, виміряти глибину інвазії та визначити межі утворення. Але за допомогою ВЧУЗ неможливо відрізнити утворення лише на основі ультразвукового зображення, тому важливим є проведення дерматоскопії перед ультразвуковою діагностикою новоутворення шкіри. Постійно тривають дослідження щодо диференційної діагностики новоутворень шкіри за допомогою ультразвукової сканограми. Автор однієї зі статей вважає, що на таких сканограмах можна визначити характерні ознаки базально-клітинного раку [90, 29, 142].

Останніми роками високочастотне ультразвукове дослідження шкіри все частіше застосовують у дерматологічній практиці, про що свідчить зростаюча кількість наукових публікацій. Проте на відміну від дерматоскопії пухлин шкіри цей метод потребує подальших досліджень, які сприятимуть точнішій діагностиці та диференційній

діагностиці пухлин шкіри, а також оптимізації тактики лікування доброякісних і злоякісних пухлин шкіри.

### Результати та обговорення

На сучасному етапі візуалізаційні методи діагностики посідають провідне місце у діагностиці доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри. До відповідних методів діагностики належать дерматоскопія і цифрова дерматоскопія з використанням штучного інтелекту, високочастотне ультразвукове дослідження, конфокальна мікроскопія і оптична когерентна томографія. Особливу увагу приділяють діагностичній значущості високочастотного ультразвукового дослідження, що дає змогу неінвазивно у режимі реального часу визначити розміри і глибину інвазії та оцінити межі доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри. Представлено також результати власних клінічних спостережень та дерматоскопічних і високочастотних ультразвукових досліджень низки доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри з обговоренням отриманих даних.

### Висновки

Враховуючи достатньо значну кількість нозології доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри та їхніх клінічних варіацій, важливим є своєчасне встановлення правильного діагнозу. Натепер у дерматологічній практиці активно запроваджують візуалізаційні методи діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри, зокрема дерматоскопію, високочастотне ультразвукове дослідження, конфокальну мікроскопію і оптичну когерентну томографію.

Високочастотна ультразвукова діагностика новоутворень шкіри є достатньо інформативним методом, що дає можливість неінвазивно, в режимі реального часу визначити розміри і глибину інвазії та стадію проліферації доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри. Комбіноване застосування дерматоскопії та високочастотної ультразвукової діагностики є значущими для попереднього диференціювання доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри та дозволяють обрати раціональну індивідуалізовану тактику лікування, а також здійснювати моніторинг ефективності проведеної терапії.

### Список літератури

- Aalborg J, Morelli JG, Byers TE, et al. Effect of hair color and sun sensitivity on nevus counts in white children in Colorado. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):430-9. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.011. PMID: 20584558; PMCID: PMC3888449.
- al-Zayer M, da Fonseca M, Ship JA. Pyogenic granuloma in a renal transplant patient: case report. *Spec Care Dentist.* 2001;21(5):187-90. doi: 10.1111/j.1754-4505.2001.tb00253.x. PMID: 11803643.
- Andrikopoulou M, Chatzistamou I, Gkilas H, et al. Assessment of angiogenic markers and female sex hormone receptors in pregnancy tumor of the gingiva. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(8):1376-81. doi: 10.1016/j.joms.2013.03.009.
- Arbiser JL, Weiss SW, Arbiser ZK, et al. Differential expression of active mitogen-activated protein kinase in cutaneous endothelial neoplasms: implications for biologic behavior and response to therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(2):193-7. doi: 10.1067/mjd.2000.111632. PMID: 11174372.
- Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;28(9):1170-1178. doi: 10.1111/jdv.12236. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23962170.
- Banan P, Marvi SK, McMeniman E, De'Ambrosio B. An Australian cohort of 210 patients with multiple invasive squamous cell carcinomas: Risk factors and associated increased risk of melanoma and internal malignancies. *Australas J Dermatol.* 2015;57:29-32. doi: 10.1111/ajd.12278. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25970074.
- Barthelmann S, Butsch F, Lang BM, et al. Seborrhic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(3):265-277. doi: 10.1111/ddg.14984. PMID: 36892019.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. *Dermatology.* 2nd ed. New York, NY: Mosby; 2008.
- Bouscarat F, Bouchard C, Bouhour D. Paronychia and pyogenic granuloma of the great toes in patients treated with
- indinavir. *N Engl J Med.* 1998;338(24):1776-7. doi: 10.1056/NEJM199806113382417.
- Bowling J. *Diagnostic Dermoscopy.* Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011. 160 p.
- Braun RP, Ludwig S, Marghoob AA. Differential Diagnosis of Seborrhic Keratosis: Clinical and Dermoscopic Features. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(9):835-842. PMID: 28915278.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172(5):902-8. doi: 10.1097/0000658-197011000-00017. PMID: 5477666.
- Brown A, Sawyer JD, Neumeister MW. Spitz Nevus: Review and Update. *Clin Plast Surg.* 2021 Oct;48(4):677-686. doi: 10.1016/j.cps.2021.06.002.
- Buka R, Friedman KA, Phelps RG, et al. Childhood longitudinal melanonychia: case reports and review of the literature. *Mt Sinai J Med.* 2001 Sep-Oct;68(4-5):331-5. PMID: 11514921.
- Calzavara-Pinton PG, Arisi M, Wolf P. Sunbeds and carcinogenesis: the need for new regulations and restrictions in Europe from the Euromelanoma perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(2):104-109. doi: 10.1111/jdv.15314. PMID: 30811688.
- Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303-317. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.060.
- Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100:1-12. doi: 10.1016/j.suc.2019.09.005.
- Catalano O, Caracoh A C, Mozzillo N, Siani A. Locoregional spread of cutaneous melanoma: sonography findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010;194(3):735-45. doi: 10.2214/AJR.09.2422. PMID: 20173153.
- Catalano O, Roldah Bn FA, Varelli C, et al. Skin cancer: findings and role of high-resolution ultrasound. *J Ultrasound.* 2019;22(4):423-431. doi: 10.1007/s40477-019-00379-0.

20. Catalano O, Setola SV, Vallone PR, et al. Sonography for locoregional staging and follow-up of cutaneous melanoma: how we do it. *J Ultrasound Med.* 2010;29(5):791-802. doi: 10.7863/jum.2010.29.5.791. PMID: 20427792.
21. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, et al. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):825-33. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.041. PMID: 23267722.
22. Choi YD, Chun SM, Jin SA, et al. Amelanotic acral melanomas: clinicopathological, BRAF mutation, and KIT aberration analyses. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):700-707. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.035. PMID: 23972510.
23. Ciuciulete AR, Stepan AE, Andreiana BC, Simionescu CE. Non-Melanoma Skin Cancer: Statistical Associations between Clinical Parameters. *Curr Health Sci J.* 2022;48(1):110-115. doi: 10.12865/CHSJ.48.01.16.
24. Clark WH Jr, Mihm MC Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am J Pathol.* 1969;55(1):39-67. PMID: 5776171; PMCID: PMC2013384.
25. Connolly KL, Nehal KS, Busam KJ. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: contemporary issues in diagnosis and management. *Melanoma Manag.* 2015;2(2):171-178. doi: 10.2217/mmt.15.3. PMID: 30190846.
26. Cook-Norris RH, Zic JA, Boyd AS. Meyerson's naevus: A clinical and histopathological study of 11 cases. *Australas J Dermatol.* 2008 Nov;49(4):191-5. doi: 10.1111/j.1440-0960.2008.00467.x. PMID: 18855779.
27. Curr N, Saunders H, Murugasu A, et al. Multiple periungual pyogenic granulomas following systemic 5-fluorouracil. *Australas J Dermatol.* 2006;47(2):130-3. doi: 10.1111/j.1440-0960.2006.00248.x.
28. Cust AE, Goumas C, Vuong K, et al. MC1R genotype as a predictor of early-onset melanoma, compared with self-reported and physician-measured traditional risk factors: an Australian case-control-family study. *BMC Cancer.* 2013 Sep 4;13:406. doi: 10.1186/1471-2407-13-406.
29. Damsky W, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: Unraveling a complex relationship. *Oncogene.* 2017;36:5771-5792. doi: 10.1038/ncr.2017.189.
30. Dany M. Beta-blockers for pyogenic granuloma: A systematic review of case reports, case series, and clinical trials. *Journal of drugs in dermatology: J Drugs Dermatol.* 2019 Oct 1; 18(10):1006-1010. PMID: 31584779.
31. De Vries E, Bray F, Coebergh J, Parkin D. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: Rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer.* 2003;107:119-126. doi: 10.1002/ijc.11360. PMID: 12925966.
32. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol.* 2005;141(6):745-50. doi: 10.1001/archderm.141.6.745.
33. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, et al. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500-522. doi: 10.5858/arpa.2019-0561-RA. PMID: 32057276.
34. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008—are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer.* 2013 Jan 15;132(2):385-400. doi: 10.1002/ijc.27616.
35. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2016;8(1):48-56. doi: 10.1177/1758834015616934. PMID: 26753005.
36. Fatiha El Ghissassi, Robert Baan, Kurt Straif, et al. A review of human carcinogens — Part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):751-2. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70213-x. PMID: 19655431.
37. Fania L, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines.* 2021;9(2):171. doi: 10.3390/biomedicines9020171. PMID: 33572373. PMCID: PMC7916193.
38. Fekrazad R, Nokhbatolfoghahaei H, Khoei F, Kalhori KA. (2014). Pyogenic Granuloma: Surgical Treatment with Er: YAG Laser. *J Lasers Med Sci.* 2014 Fall;5(4):199-205. PMID: 25653822. PMCID: PMC4281984.
39. Garbe C, Buttner P, Weiss J, et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol.* 1994;102(5):700-5. doi: 10.1111/1523-1747.ep12374298. PMID: 8176251.
40. Gaździcka J, Gołąbek K, Strzelczyk JK, Ostrowska Z. Epigenetic Modifications in Head and Neck Cancer. *Biochem. Genet.* 2020;58(2):213-244. doi: 10.1007/s10528-019-09941-1. PMID: 31712935. PMCID: PMC7113219.
41. Gencoglan G, Inanir I, Miskioglu M, Temiz P. Acral amelanotic verrucous melanoma: dermoscopic findings. *Dermatol Surg.* 2011;37(1):107-10. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01828.x. PMID: 21091823.
42. Gerami P, Busam K, Cochran A, et al. Histomorphologic assessment and interobserver diagnostic reproducibility of atypical spitzoid melanocytic neoplasms with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(7):934-40. doi: 10.1097/PAS.000000000000198. PMID: 24618612.
43. Giblin A, Clover A, Athanassopoulos A, Budny P. Pyogenic granuloma — the quest for optimum therapy: audit of treaty of 408 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(9):1030-5. doi: 10.1016/j.bjps.2006.10.018.
44. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011;378(9803):1635-42. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61546-8.
45. Godfraind C, Calicchio ML, Kozakewich H. Pyogenic granuloma, an impaired wound healing process, linked to vascular growth driven by FLT4 and the nitric oxide pathway. *Modern Pathology.* 2013;26(2):247-255. doi: 10.1038/modpathol.2012.148.
46. Gorai S, Ahmad S, Raza S. SM, et al. Update of pathophysiology and treatment options of seborrheic keratosis. *Dermatol Ther.* 2022 Dec;35(12):e15934. doi: 10.1111/dth.15934. Epub 2022 Nov 1.
47. Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545285/>.
48. Greco V, et al. Dermoscopic patterns of intradermal naevi. *Australas J Dermatol.* 2020 Nov;61(4):337-341. doi: 10.1111/ajd.13366.
49. Green AC, Olsen C.M. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):373-381. doi: 10.1111/bjd.15324. PMID: 28211039.
50. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell.* 1996;85(6):841-51. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81268-4. PMID: 8681379.
51. Hale CS. Skin melanocytic tumor. Nevi. Nevi-general PathologyOutlines.com. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticnevigeneral.html>. Last staff update: 12 May 2022.
52. Hassel JC, Enk AH. Melanoma. In: Fitzpatrick's Dermatology, 9th Edition. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. (Eds). McGraw-Hill Education. 2019;1:1982.
53. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):184-192. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00482-9.
54. Henning B, Stieger P, Kamarachev J, et al. Pyogenic granuloma in patients treated with selective BRAF inhibitors: another manifestation of paradoxical pathway activation. *Melanoma Res.* 2016;26(3):304-7. doi: 10.1097/CMR.0000000000000248.
55. High WA. Gefitinib: a cause of pyogenic granulomalike

- lesions of the nail. *Arch Dermatol.* 2006;142(7):939. doi: 10.1001/archderm.142.7.939-a.
56. Hima P, Yacoub N, Mishra R, et al. Current Advances in the Treatment of BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers (Basel).* 2020 Feb 19;12(2):482. doi: 10.3390/cancers12020482.
  57. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2046-51. doi: 10.1200/JCO.2007.14.0707. PMID: 18421059.
  58. Howell JY, Ramsey ML. Squamous Cell Skin Cancer. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441939/>.
  59. Hugoson A. Gingival inflammation and female sex hormones. A clinical investigation of pregnant women and experimental studies in dogs. *J Periodontol Res Suppl.* 1970;5:1-18. PMID: 4249979.
  60. Hunt R, Schaffer JV, Bologna JL. Acquired melanocytic nevi (moles). UpToDate. Last updated: Sep 18, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/acquired-melanocytic-nevi-moles>.
  61. Ishitsuka Y, Kawachi Y, Taguchi S, et al. Pituitary tumor-transforming gene 1 as a proliferation marker lacking prognostic value in cutaneous squamous cell carcinoma. *Exp Dermatol.* 2013;22(5):318-22. doi: 10.1111/exd.12118. Epub 2013 Mar 12. PMID: 23489647.
  62. Jaimes N, Braun RP, Thomas L, Marghoob AA. Clinical and dermoscopic characteristics of amelanotic melanomas that are not of the nodular subtype. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012;26(5):591-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04122.x. PMID: 21585561.
  63. Jaimes N, Chen L, Dusza SW, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. *JAMA Dermatol.* 2013;149(4):413-21. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.2248. PMID: 23325288.
  64. Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM, et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):527-533. doi: 10.1016/j.jid.2017.09.033.
  65. Jesse Y, Howell, Michael L, Ramsey. Squamous Cell Skin Cancer – StatPearls – NCBI Bookshelf. National Center for Biotechnology Information, 2023.
  66. Johnson EF, Davis DM, Tollefson MM, et al. Vascular Tumors in Infants: Case Report and Review of Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Infantile Hemangioma, Pyogenic Granuloma, Noninvoluting Congenital Hemangioma, Tufted Angioma, and Kaposiform Hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(4):231-239. doi: 10.1097/DAD.0000000000000983. PMID: 29561329.
  67. Kapadia SB, Heffner DK. Pitfalls in the histopathologic diagnosis of pyogenic granuloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1992;249(4):195-200. doi: 10.1007/BF001784.
  68. Karimkhani C, Green A, Nijsten T, et al. The global burden of melanoma: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol.* 2017;177:134-140. doi: 10.1111/bjd.15510.
  69. Kearney L, Hogan D, Conlon P, et al. High-risk cutaneous malignancies and immunosuppression: Challenges for the reconstructive surgeon in the renal transplant population. *J Plast Reconstr. Aesthetic Surg.* 2017;70:922-930. doi: 10.1016/j.bjps.2017.03.005.
  70. Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3):560-578. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.007.
  71. Krengel S, et al. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Mar;68(3):441-51. doi: 10.1016/j.jaad.2012.05.043.
  72. Kripke ML, Cox PA, Alas LG, Yarosh DB. Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(16):7516-20. doi: 10.1073/pnas.89.16.7516.
  73. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in Immunosuppressed Patients. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:991-1003. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.018.
  74. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
  75. Lasithiotakis KG, Leiter U, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer.* 2006;107(6):1331-9. doi: 10.1002/cncr.22126. PMID: 16909413.
  76. Lemus-Deschamps L, Makin JK. Fifty years of changes in UV Index and implications for skin cancer in Australia. *Int J Biometeorol.* 2012 Jul;56(4):727-35. doi: 10.1007/s00484-011-0474-x. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21870202.
  77. Lim JL, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Clinical features and diagnosis. UpToDate. 2022.
  78. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4. PMID: 26037941.
  79. Long GV, Swetter SM, Menzies AM, et al. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2023;402(10400):485-502. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00821-8.
  80. Luther H, Altmeyer P, Garbe C, et al. Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors. *Arch Dermatol.* 1996;132(12):1473-8. PMID: 8961877.
  81. Lutzky J, Bauer J, Bastian BC. Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008; 21(4):492-3. doi: 10.1111/j.1755-148X.2008.00475.x.
  82. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. *J Am Osteopath Assoc.* 2019;119(6):380-390. doi: 10.7556/jaoa.2019.067.
  83. Markovic SN, Erickson LA, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):364-380. doi: 10.4065/82.3.364.
  84. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. British Association of Dermatologists Clinical Standards Unit. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):238-56. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09883.x. PMID: 20608932.
  85. McDaniel B, Badri T, Steele R.B. Basal Cell Carcinoma. [Updated 2022 Sep 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>.
  86. McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, et al. Thickness of superficial basal cell carcinoma (sBCC) predicts imiquimod efficacy: a proposal for a thickness-based definition of sBCC. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):549-54. doi: 10.1111/bjd.12402.
  87. Meibodi NT, Nahidi Y, Meshkat Z, et al. No evidence of human papillomaviruses in non-genital seborrheic keratosis. *Indian J Dermatol.* 2013 Jul;58(4):326. doi: 10.4103/0019-5154.113949.
  88. Mills JK, White I, Diggs B, et al. Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am. J. Surg.* 2013;205(5):585-90; discussion 590. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.023. PMID: 23592167.
  89. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular Capillary Hemangioma: The Underlying Lesion of Pyogenic Granuloma. A Study of 73 Cases from the Oral and Nasal Mucous Membranes. *Am J Surg Pathol.* 1980 Oct;4(5):470-9. PMID: 7435775.
  90. Mlosek RK, Malinowska S. Ultrasound image of the skin, apparatus and imaging basics. *J Ultrason.* 2013;13(53):212-21. doi: 10.15557/JoU.2013.0021.
  91. MunhFoz-Couselo E, Adelantado EZ, VehlBlez CO, et al. NRAS- mutant melanoma: Current challenges and future prospect. *OncoTargets Ther.* 2017;10:3941-3947. doi: 10.2147/OTT.S117121.

92. Myroshnychenko MS, et al. Seborrheic keratosis: current state of the problem. *Wiad Lek.* 2022;75(1):172-175. PMID: 35182117.
93. National Cancer Institute Melanoma of the Skin-Cancer Stat Facts. [(accessed on 10 May 2021)]; Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.
94. Nijsten TEC, Stern RS. The Increased Risk of Skin Cancer Is Persistent After Discontinuation of Psoralen+Ultraviolet A: A Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2003 Aug;121(2):252-8. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12350.x.
95. Oakley A. Seborrheic keratoses (brown warts, basal cell papillomas, seborrheic keratosis). *DermNet.* Updated, January 2016. <https://dermnetnz.org/topics/seborrheic-keratosis>.
96. Oakley Amanda Melanocytic naevus. *DermNet.* Updated in January 2016. <https://dermnetnz.org/topics/melanocytic-naevus>.
97. Oakley Amanda, Eshraghi Anita. Blue naevus. *DermNet.* March 2018. <https://dermnetnz.org/topics/blue-naevus>.
98. Orlow I, Satagopan JM, Berwick M, et al. Genetic factors associated with naevus count and dermoscopic patterns: preliminary results from the Study of Nevi in Children (SONIC). *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1081-9. doi: 10.1111/bjd.13467. Epub 2015 Feb 15. PMID: 25307738; PMCID: PMC4382400.
99. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, et al. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):938-945.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.149.
100. Parul Sarwal, Kamolyut Lapumnuaypol. Pyogenic Granuloma. 2021. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Oct 23.* PMID: 32310537.
101. Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases. *Pediatr Dermatol.* 1991;8(4):267-76. doi: 10.1111/j.1525-1470.1991.tb00931.x.
102. Patruno C, Balato N, Cirillo T, et al. Periungual and subungual pyogenic granuloma following anti-TNF- therapy: is it the first case? *Dermatol Ther.* 2013;26(6):493-5. doi: 10.1111/dth.12022.
103. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, et al. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2485. doi: 10.3390/ijms18112485. PMID: 29165358. PMCID: PMC5713451.
104. Piguet V, Borradori L. Pyogenic granuloma-like lesions during capecitabine therapy. *Br J Dermatol.* 2002;147(6):1270-2. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05000\_6.x.
105. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):237-247. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.059. PMID: 29332704.
106. Raghavan SS, Peternel S, Mully TW, et al. Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1122-1134. doi: 10.1038/s41379-019-0445-z.
107. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* 2014 Nov-Dec;28(6):1005-11. PMID: 25398793.
108. Requena C, et al. Spitz Nevus: A Clinicopathological Study of 349 Cases. *Am J Dermatopathol.* 2009 Apr;31(2):107-16. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181934218.
109. Ricci F, Paradisi A, Fania L, et al. High melanoma risk in non-melanoma skin cancer patients under age 40: A large retrospective cohort study. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021 Apr;156(2):240-243. doi: 10.23736/S2784-8671.19.06276-X.
110. Rivers JK, et al. The Eastern Australian childhood nevus study: Prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):957-963.
111. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059. PMID: 31166680.
112. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690. PMID: 25399551.
113. Romano C, Schepis C. PTEN Gene: A Model for Genetic Diseases in Dermatology. *Sci World J.* 2012;1-8. doi: 10.1100/2012/252457.
114. Sammut SJ, Tomson N, Corrie P. Pyogenic granuloma as a cutaneous adverse effect of vemurafenib. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1265-7. doi: 10.1056/NEJMc1407683.
115. Schaffer JV. Update on melanocytic nevi in children. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):368-86. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.015. PMID: 25889140.
116. Schmitz L, Kanitakis J. Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Dec;33 Suppl 8:11-15. doi: 10.1111/jdv.15950.
117. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):41-7. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04804.x. PMID: 12100183.
118. Seborrheic keratoses. *Dermoscopy.org.* [https://dermoscopy.org/Seborrheic\\_keratoses](https://dermoscopy.org/Seborrheic_keratoses).
119. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol.* 2005;16(9):1425-33. doi: 10.1093/annonc/mdi279. Epub 2005 Jul 12. PMID: 16012181.
120. Seyedmajidi M, Shafae S, Hashemipour G, et al. Immunohistochemical Evaluation of Angiogenesis Related Markers in Pyogenic Granuloma of Gingiva. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(17):7513-6. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.17.7513. PMID: 26625754.
121. Shah J, Feintisch AM, Granick MS. Congenital Melanocytic Nevi. *Eplasty.* 2016 Jan 28;16:ic4. PMID: 26904155.
122. Sosman JA; Atkins MB, Yushak M (Eds). Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. *UpToDate.* <https://medilib.ir/uptodate/show/85841>.
123. Stanganelli I, De Felici MB, Mandel VD, et al. The association between pesticide use and cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:691-708. doi: 10.1111/jdv.15964. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31541557.
124. Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Apr;66(4):553-62. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.004.
125. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6395. doi: 10.3390/ijms22126395. PMID: 34203771 PMCID: PMC8232613.
126. Suzanne M Connolly, Diane R Baker, Brett M, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Oct;67(4):531-50. doi: 10.1016/j.jaad.2012.06.009.
127. Swetter S, Geller AC. Melanoma: Clinical features and diagnosis. *UpToDate.* <https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis#H283143748>.
128. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):208-250. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.055. PMID: 30392755.
129. Szymańska E, Nowicka A, Młosek K, et al. Skin imaging with high frequency ultrasound – preliminary results. *Eur J Ultrasound.* 2000;12(1):9-16. doi: 10.1016/s0929-8266(00)00097-5. PMID: 10996765.
130. The History of Ultrasound | BMUS. BMUS – Promoting Ultrasound for Healthcare Professionals. (Интернет) URL: <https://www.bmus.org/for-patients/history-of-ultrasound/>
131. Tijkøb G, Kassis V, Søndergaard J. Ultrasonic B-scanning of

- the human skin. An introduction of a new ultrasonic skin-scanner. *Acta Derm Venereol.* 1984;64(1):67-70. PMID: 6203286.
132. Utjes D, Malmstedt J, Teras J, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2019;394(10197):471-477. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31132-8.
  133. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, Scalvenzi M. New Emerging Treatment Options for Advanced Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Adv Ther.* 2022;39(3):1164-1178. doi: 10.1007/s12325-022-02044-1.
  134. Waller JM, Maibach H.I. Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol.* 2005;11(4):221-35. doi: 10.1111/j.0909-725X.2005.00151.x. PMID: 16221138.
  135. Walterscheid JP, Ullrich SE, Nghiem DX. Platelet-activating factor, a molecular sensor for cellular damage, activates systemic immune suppression. *J Exp Med.* 2002;195(2):171-9. doi: 10.1084/jem.20011450.
  136. Wee E, Wolfe R, Mclean C, et al. Clinically amelanotic or hypomelanotic melanoma: Anatomic distribution, risk factors, and survival. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):645-651. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.045. PMID: 30241625.
  137. Wensley KE, Zito PM. Atypical Mole. *StatPearls Publishing;* 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560606>.
  138. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, et al. Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1.812 kindergarten children. *Cancer.* 2003;97(3): 628-38. doi: 10.1002/cncr.11114. PMID: 12548604.
  139. Williams NM, Rojas KD, Reynolds JM, et al. Assessment of Diagnostic Accuracy of Dermoscopic Structures and Patterns Used in Melanoma Detection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1078-1088. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.2845. PMID: 34347005.
  140. Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1520. doi: 10.12688/f1000research.18983.1.
  141. Woodman SE, Mills G.B. Are oncogenes sufficient to cause human cancer? *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(48): 20599-600. doi: 10.1073/pnas.1015563107.
  142. Wortsman X. Sonography of facial cutaneous basal cell carcinoma: a first-line imaging technique. *J Ultrasound Med.* 2013;32(4):567-72. doi: 10.7863/jum.2013.32.4.567. PMID: 23525381.
  143. Wortsman X. Top applications of dermatologic ultrasonography that can modify management. *Ultrasonography.* 2023;42(2):183-202. doi: 10.14366/usg.22130. Epub 2022 Oct 5.
  144. Xue C, Yang Z, Yang B, et al. LINC00460 Promotes Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Progression Through Stabilizing ELAVL1 Protein. *Mol Biotechnol.* 2023;65(8): 1296-1305. doi: 10.1007/s12033-022-00631-9.
  145. Види УЗ досліджень. Режими зображення. Режими доплера. УЗД апарати | УЗД датчики | Ремонт УЗД датчиків. (Інтернет) URL: <https://exim.com.ua/information/ultrasound-types>.
  146. Кравець КІ, Богомолець ОВ. Найпоширеніші немеланомні раки шкіри. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;18;1(61):308-312.
  147. Фотодинамічна терапія. Національний інститут раку (Інтернет). <https://unci.org.ua/fotodynamichna-terapiya/>

R.V. Hryshchenko<sup>1,2</sup>, O.V. Bogomolets<sup>2</sup>, V.I. Stepanenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>Dr. Bogomolets Institute of Dermatology and Cosmetology, Kyiv

## Benign and malignant (melanocytic and non-melanocytic) skin neoplasms: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment tactics (analysis of modern specialized literature and own clinical observations and diagnostic researches)

**Objective** — to analyze the currently existing classifications, possible causes, localization, clinical pattern and course of a number of benign and malignant skin neoplasms, as well as to determine the informative value of modern diagnostic methods (dermatoscopy, high-frequency ultrasound) in order to choose rational treatment tactics.

**Materials and methods.** Based on the analysis of the literature and the results of own clinical observations, dermatoscopic and high-frequency ultrasound diagnostic examinations, the clinical manifestations and morphological signs of a number of benign and malignant skin neoplasms are systematized.

**Results and discussion.** At the current stage, imaging methods of diagnosis occupy a leading place in the diagnosis of benign and malignant neoplasms of the skin. Relevant diagnostic methods include dermatoscopy and digital dermatoscopy with using artificial intelligence, high-frequency ultrasound, confocal microscopy and optical coherence tomography. Particular attention is paid to the diagnostic significance of high-frequency ultrasound, which allows non-invasive, real-time determination of the size and depth of invasion and assessment of the boundaries of benign and malignant skin tumors. The results of our own clinical observations and dermatoscopic and high-frequency ultrasound examinations of a number of benign and malignant skin tumors are also presented, with a discussion of the received data.

**Conclusions.** Considering a rather large number of nosologies of benign and malignant skin tumors and their clinical variations, it is important to establish the correct diagnosis in a timely manner. Currently, imaging methods for diagnosing benign and malignant skin tumors, in particular, dermoscopy, high-frequency ultrasound, confocal microscopy and optical coherence tomography, are being actively introduced in dermatological practice.

High-frequency ultrasound diagnostics of skin neoplasms is a sufficiently informative method that allows non-invasive, real-time determination of the size and depth of invasion, as well as the stage of proliferation of benign and malignant skin neoplasms. The combined use of dermoscopy and high-frequency ultrasound diagnostics is important for the preliminary differentiation of benign and malignant skin neoplasms. This allows choosing a rational individual treatment tactic, as well as monitoring the effectiveness of the therapy.

**Keywords:** benign and malignant skin neoplasms, classification, diagnosis, dermoscopy, high-frequency ultrasound diagnosis.

---

**Дані про авторів:**

**Грищенко Роман Вадимович**, аспірант кафедри дерматології та венерології з курсом косметології НМУ імені О.О. Богомольця, лікар-дерматовенеролог, онколог, лікар ультразвукової діагностики ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець»  
<https://orcid.org/0000-0001-6582-3903>

01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13

E-mail: romio.grin@gmail.com

**Богомолець Ольга Вадимівна**, д. мед. н., проф., гол. лікар ПП «Інститут дерматокосметології доктора Богомолець»  
<https://orcid.org/0000-0002-1476-5819>

**Степаненко Віктор Іванович**, д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН України, зав. кафедри дерматології та венерології з курсом косметології

<https://orcid.org/0000-0002-5824-8813>