

А.В. Прохач

Дніпровський державний медичний університет

Диференційна діагностика диспластичних невусів

Диференційна діагностика меланоцитарних утворень становить значну клінічну проблему, особливо у випадках диспластичних невусів, які мають неоднозначні дерматоскопічні характеристики. Неточна діагностика може призвести до зайвих хірургічних втручань або, навпаки, до запізненого виявлення меланоми.

Мета роботи – розробка більш об'єктивних та надійних методів оцінки ризику прогресування меланоцитарних утворень.

Матеріали та методи. У цій роботі ми досліджуємо потенціал інтеграції дерматоскопічних даних та імуногістохімічних маркерів для покращення диференційної діагностики та прогнозування меланоцитарних утворень.

Результати та обговорення. Розроблено підхід до диференційної діагностики диспластичних невусів (ДН) на основі інтеграції дерматоскопічних та імуногістохімічних (ІГХ) критеріїв. Ретроспективно проаналізовано 95 меланоцитарних утворів. Дерматоскопічно: для ДН характерні безструктурні зони (87 %), атипові глобули (53,7 %), сітка (42,6 %). ІГХ: значуще збільшення Ki-67 ($p < 0,001$) і зниження SOX-10, p16, PTEN ($p < 0,05$) у меланомах. Підтверджено кореляції: вік/ступінь злоякісності ($p = 0,021$), Ki-67/ступінь злоякісності ($p < 0,001$).

Висновки. Підтверджено діагностичну цінність дерматоскопічних критеріїв. Експресію Ki-67 та PTEN може бути використано для оцінки ризику малігнізації меланоцитарних утворень. Отримані результати сприятимуть розробці прогностичних моделей ризику малігнізації ДН та оптимізації діагностичних алгоритмів. Ми продемонстрували, що поєднання клінічних, дерматоскопічних та морфологічних даних дає змогу покращити стратифікацію ризику та розробити більш індивідуалізований підхід до лікування меланоцитарних утворень.

Ключові слова

Диференційна діагностика, імуногістохімія, неоплазія, меланоцитарні невуси, патоморфологія, шкіра, диспластичний невус.

Діагностична невизначеність деяких нозологічних одиниць, відсутність стандартизованої номенклатури, поступове підвищення захворюваності роблять цю тему ще більш актуальною. Диференційна діагностика меланоцитарних утворень є значною клінічною проблемою, особливо щодо диспластичних невусів (ДН), які мають неоднозначні дерматоскопічні характеристики. Неточна діагностика може призвести до зайвих хірургічних втручань або, навпаки, до запізненого виявлення меланоми. Широко використовуване клінічне мнемонічне правило ABCD, опубліковане Кларком у 1985 р. та модифіковане Міжнародним агентством з дослідження раку (IARC) у 1990 р. (ABCD(E)), рекомендує такі критерії для ідентифікації атипових (диспластичних) невусів: макулярний компонент повинен

бути наявним принаймні в одній ділянці; крім того, мають бути не менше ніж три з таких ознак: погано визначена межа, розмір 5 мм або більше, кілька кольорів, нерівномірний периферичний контур та еритема, швидкий розвиток ураження. Метааналіз даних свідчить, що у двох з трьох випадків правило ABCD(E) дає хибну оцінку та не може бути використане для ранньої діагностики. За останніх 20 років проведення дерматоскопії для первинної діагностики ДН поширюється. Хоча метод має високу чутливість щодо меланоцитарної неоплазії, що чітко корелює з патоморфологією, його специфічність для ДН є недостатньою. Тому існує нагальна потреба в розробленні більш об'єктивних та надійних методів оцінки ризику прогресування меланоцитарних утворень. У роботі досліджено потенціал

інтеграції результатів дерматоскопічних досліджень та імуногістохімічних (ІГХ) маркерів для поліпшення диференційної діагностики та прогнозування перебігу меланоцитарних утворень.

Мета роботи — вивчити та порівняти результати дерматоскопічних досліджень та ІГХ-характеристики різних меланоцитарних утворень (доброякісні невуси, ДН та злоякісні новоутворення) для встановлення діагностичних та прогностичних критеріїв. Дослідження включало аналіз дерматоскопічних ознак, рівнів експресії ІГХ-маркерів (Ki-67, SOX-10, p16, PTEN) та їхніх кореляцій зі ступенем злоякісності. Статистичний аналіз включав порівняння частоти ознак, середніх значень, кореляційний та дисперсійний аналізи.

Матеріали та методи

Дослідження проведено відповідно до фундаментальних принципів, викладених у «Правилах етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людей», як зазначено в Гельсінській декларації (1964—2013), та було схвалено локальною комісією з біоетики.

Наведено результати ретроспективного когортного дослідження, спрямованого на вивчення результатів дерматоскопічних досліджень та ІГХ-характеристик меланоцитарних утворень з метою виявлення діагностичних та прогностичних критеріїв. Ретроспективний дизайн було обрано з огляду на доступність достатньої кількості клінічних даних, гістологічних зразків та результатів дерматоскопічного обстеження. Ретроспективний аналіз дав змогу охопити значний обсяг даних та вивчити зв'язок між різними факторами та клінічним перебігом захворювання. Водночас слід враховувати обмеження ретроспективного дизайну, зокрема можливість неповної або неточної документації клінічних даних та відсутність стандартизації протоколів дерматоскопічного обстеження на початкових етапах дослідження. Для мінімізації впливу цих обмежень було ретельно відібрано клінічні випадки з урахуванням чітких критеріїв включення та виключення, а також стандартизовано процес оцінювання дерматоскопічних ознак на основі перегляду збережених зображень із використанням сучасних діагностичних критеріїв. Дерматоскопію з фотозйомкою проведено на апаратах Heine delta 20 plus, Handyscope DermLite Fotofinder, Illuco IDS 1100, Xiaomi M2003J6B2G, Canon EOS 1100D, FotoFinder ATBM, Medicam 1000s.

У рамках дослідження було проаналізовано 95 випадків клінічно атипичних меланоцитарних новоутворень, діагностованих у пацієнтів віком від 18 до 65 років. Усім їм було проведено дерма-

тоскопічне обстеження та виконано ексцизійну біопсію з метою остаточної верифікації діагнозу. Під час дослідження ідентифіковано та зібрано 13 дерматоскопічних критеріїв, які часто супроводжують ДН. До цих критеріїв належали: безструктурні зони, атипичні глобули, атипична пігментна сітка, сірі точки, плями (гіперпігментація), блакитно-біла вуаль, негативна пігментна сітка, поліморфні судини, патерн «зоряного вибуху», кутові лінії, багатобарвність, регресивні структури та псевдоподії [5, 7, 11]. У всіх досліджених випадках спостерігали комбінацію перелічених ознак, що вказувало на клінічну атипію, проте ці ознаки також можуть бути наявними у спітцодних пухлинах, типових набутих невусах та меланомах [5, 9]. Важливо зазначити, що виразність дерматоскопічних ознак може бути пов'язана зі ступенем дисплазії [2, 4]. Нижче наведено визначення представлених критеріїв:

- безструктурні зони: ділянки в межах ураження, позбавлені будь-яких чітких структур. Площа таких зон має становити не менше 10 % загальної площі ураження;
- атипичні глобули: різні за розміром, формою та кольором округлі або овальні структури, які часто виникають вогнищево та нерівномірно представлені на периферії ураження [2, 10];
- атипична пігментна сітка: нерівномірно перервані лінії, які відрізняються за шириною та ступенем пігментації, а також «отвори», гетерогенні за площею та формою. Для атипичної сітки характерні ділянки з ширшими та темнішими пігментними лініями; сітка часто обривається на периферії ураження [7]. Атипична сітка в межах ураження може також мати «розпатланий» та розірваний вигляд, утворюючи «розгалужені смуги»;
- сірі точки (так звані гранули або перчинки): виникають внаслідок наявних дрібних частинок меланіну в меланофагах або мають вигляд позаклітинного «пилу» на поверхневій дермі; ця ознака пов'язана з регресуванням [4, 10];
- пляма (зона гіперпігментації): ділянка, що займає не менше 10 % площі поверхні ураження та характеризується інтенсивною пігментацією. Меланін у плямі часто наявний у всіх шарах шкіри, включаючи роговий шар, епідерміс та дерму [4, 5, 10];
- блакитно-біла вуаль: злита блакитна пігментація з поверхневою білою «матовою» хмарністю [4, 10];
- негативна пігментна сітка: відносно світліші ділянки, які утворюють видиму сітку, та відносно темніші ділянки, що заповнюють видимі «отвори»;

- поліморфні судини: описують судинну мережу уражень, які демонструють два або більше типів морфології судин [1, 7];
- патерн «зоряного вибуху»: характеризується кількома смугами пігментації або великими глобулами, розташованими симетрично на периферії ураження у формі променів, як зірка [2, 4, 10];
- кутові лінії: прямі лінії, які зустрічаються під кутом більше 90°, але не перетинаються. Вони можуть утворювати повну або часткову багатокутну форму. Гістологічна природа цих ліній невідома, але вважають, що вони відповідають проліферації атипичних меланоцитів на дермо-епідермальному з'єднанні (ДЕЗ) разом із локальним накопиченням меланофагів [4, 10];
- багатобарвність: наявність різних відтінків в ураженні, що є додатковою ознакою в пігментованих ураженнях;
- регресивні структури: дерматоскопічно виглядають як біла, подібна до рубця депігментація (множинні блакитно-сірі гранули з плямами);
- псевдоподії: бульбоподібні та часто вигнуті виступи, видимі на краю ураження, безпосередньо пов'язані з сіткою або межею солідної пухлини [4, 10, 11].

Класифікація ДН ґрунтується на різних критеріях, включаючи їхні морфологічні, гістологічні та клінічні особливості [5, 9]. Ключовими критеріями є ступінь атипії меланоцитів, клінічні ознаки (зовнішній вигляд) та ризик малігнізації. Морфологічна діагностика ДН заснована на аналізі певних гістологічних ознак, які поділяють на основні (ключові) та вторинні (додаткові) критерії. Ці критерії допомагають відрізнити ДН від нормальних невусів та меланоми [1, 2]. До основних критеріїв належать лентигінозна меланоцитарна гіперплазія з нерівномірним розподілом меланоцитів в епідермісі та можливим стоншенням або потовщенням епідермісу. Іншими важливими діагностичними критеріями є вогнищева атипія меланоцитів — збільшені ядра (розміром в 1,5 рази більше порівняно з таким базальних кератиноцитів), нерівномірне забарвлення та незвичайна форма. Ступінь атипії меланоцитів може варіювати від легкого до вираженого, залежно від ризику злоякісної трансформації [2, 4]. Вторинний критерій включає «феномен плеча», коли епідермальні меланоцити виходять за межі епідермального компонента невусу, що є важливою ознакою диспластичних невусів і допомагає відрізнити їх від інших уражень шкіри. Важливим критерієм у діагностиці атипичних невусів є поверхнева периваскулярна лімфоїдна інфільтрація в дермі, що свідчить про імунну реакцію організму. Субепідермальний

концентричний ламелярний фіброз у сосочковій дермі навколо клітин невусу та злиття епітеліальних гребенів сосочкових структур також мають діагностичне значення за результатами гістологічного дослідження. Для встановлення діагнозу «диспластичний невус» необхідна наявність двох основних та принаймні двох вторинних критеріїв [2, 9]. Згідно з рекомендаціями Міжнародної групи з вивчення патології меланоми (IMPSG) діагноз меланоми ґрунтується на комплексному аналізі гістологічних критеріїв, тобто на виборі архітектурних та цитологічних критеріїв, а саме [2, 7, 9]:

- а) ширина утворення > 4 мм на фіксованих зрізах (> 5 мм клінічно);
- б) наявність архітектурного розладу:
 - нерегулярні (тобто горизонтально орієнтовані, перекривають сусідню сітку та/або змінюються за формою та розміром) та/або дизгезивні сітки інтраепідермальних меланоцитів;
 - підвищена щільність меланоцитів без гніздового розташування (наприклад, більше меланоцитів, ніж кератиноцитів, на площі 1 мм²);
- в) наявність цитологічної атипії меланоцитів, яку класифікують на низький та високий ступінь. Мітози в інтраепідермальних меланоцитах виникають рідко, але їхня наявність є важливою цитологічною ознакою і потребує проведення диференційної діагностики з меланою *in situ*. Зазначені критерії дають можливість відрізнити ДН від типових набутих невусів та меланоми [1, 10, 12].

ІГХ-дослідження також використовують для диференційної діагностики ДН з типовими невусами та меланою [6, 10]. Основними маркерами меланоцитів є HMB-45, Melan-A (MART-1), SOX-10 та p16 [3, 6, 12]. Ki-67 також є важливим маркером у діагностиці, який вказує на мітотичну активність ДН [3]. Проліферативний індекс Ki-67 у «гарячих» ділянках дерми ДН становить < 10 %, тоді як при меланомах *in situ* він різко зростає і може перевищувати 30 % [8].

SOX-10 є фактором транскрипції, широко експресованим у меланоцитах. Його використовують як маркер для ідентифікації меланоцитарних пухлин, включаючи ДН та меланому. Він допомагає визначити меланоцитарне походження пухлин та відрізнити меланоцитарні ураження від інших типів пухлин [3, 12]. У нормі SOX-10 експресується в меланоцитах по всьому невусу, і його експресія є стабільною та однорідною. У ДН з низьким ступенем атипії експресія відбувається без змін інтенсивності, що вказує на стабільний характер меланоцитарного ураження та відсутність вираженої атипії. У ДН з високим ступенем дисплазії (high grade) експресія SOX-10

є більш дифузною та інтенсивною, що свідчить про більш активну проліферацію меланоцитів [3, 12]. Це може бути пов'язано з вищим ступенем атипії, що потенційно підтверджує вищий ризик малігнізації. Однак SOX-10 не є специфічним маркером для визначення ступеня дисплазії; він залишається позитивним як у типових, так і в атипичних меланоцитарних ураженнях [3, 6]. Отже, SOX-10 є важливим маркером для підтвердження меланоцитарного походження клітин у ДН, але його експресія суттєво не відрізняється при дисплазіях низького та високого ступеня. Основною метою застосування цього маркера є підтвердження меланоцитарного походження. У меланомі експресія SOX-10 може бути більш інтенсивною та дифузною, особливо за умов активної проліферації, що може вказувати, поряд з іншими маркерами, на агресивність, атипію та архітектурні порушення [2, 3].

Ki-67 є важливим ІГХ-маркером, яким послуговуються для оцінки проліферативної активності клітин у різних типах пухлин [4, 5]. Експресія Ki-67 у ДН зазвичай обмежена невеликою кількістю клітин, що вказує на помірну проліферативну активність [2–4]. Проліферативний індекс (частка клітин, що експресують Ki-67) у ДН становить до 10 %. У меланомі рівень Ki-67 значно вищий (10–30 % або більше), що відображає активний поділ клітин. Відносно низький рівень експресії Ki-67 у ДН є важливим діагностичним критерієм, який допомагає відрізнити їх від меланом. У ДН позитивні клітини зазвичай розташовані в базальному шарі епідермісу або поблизу ДЕЗ. У меланомі Ki-67 може бути виявлений на різних рівнях, включаючи дерму. Тому Ki-67 є маркером для оцінки проліферативної активності в ДН. Його низька експресія вказує на доброякісний характер утворення, а підвищення рівня може бути тривожним сигналом, що потребує подальшого вивчення [2, 3].

p16 є білком — супресором пухлини, що кодується геном CDKN2A [5, 12]. Він діє як регулятор клітинного циклу, інгібуючи активність CDK4/6-кінази і тим самим запобігаючи переходу клітин з фази G1 у фазу S. У контексті ДН вивчення експресії p16 є важливим для оцінки ризику злоякісної трансформації. Слід зазначити, що в ДН p16 зазвичай експресується в помірній кількості в ядрах та/або цитоплазмі меланоцитів [5, 12]. Виражена експресія p16 характерна для доброякісних або передракових уражень, що підтверджує збереження його функції як супресора пухлини. Зниження або втрата експресії p16 часто відбувається в меланомах і є ознакою прогресування пухлини [2, 12]. У ДН p16 переважно зберігається, що допомагає відрізнити їх від

меланоми. p16 виявляють у ДН в ділянці ДЕЗ, де розташовані проліферувальні меланоцити [1, 2, 12]. Крім того, зниження або відсутність експресії p16 має прогностичне значення і може вказувати на підвищений ризик злоякісної трансформації невосу в меланому.

HMB-45 виявляє глікопротеїн, пов'язаний з меланосомами меланоцитів. У ДН HMB-45 зазвичай демонструє фокальну експресію в меланоцитах на ДЕЗ (у поверхневих частинах ураження). У глибших частинах (дермі) експресія зникає, що є ознакою доброякісності. У меланомі експресія HMB-45 відбувається в глибоких шарах дерми, що відображає прогресування процесу [3].

Melan-A виявляє білок, який є специфічним для меланоцитів і меланобластів. Його використовують для діагностики ДН як додатковий маркер для підтвердження меланоцитарної природи клітин, оскільки його експресія є дифузною та інтенсивною як у ДН, так і в меланомах [3, 8, 12]. Саме тому ми не обрали його для дослідження.

Особливу увагу слід приділити маркеру PTEN: він відіграє роль у рості та проліферації ембріональних меланобластів, бере участь у шляхах PI3K/AKT та MAPK [6]. PI3K генерує фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат — фосфоліпід, який активує як AKT-білки (які відіграють регуляторну роль у клітинному циклі, проліферації, виживаності та неопластичній трансформації), так і mTOR-білки (що беруть участь у туморогенезі). У межах шляху PI3K/AKT/mTOR слід особливо відзначити фосфатази та гомолог тензину гена — супресора пухлини, PTEN, основною функцією якого є інгібування активації AKT через деградацію фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфату завдяки своїй фосфатазній активності [6]. Мутації KIT та PTEN у шляху PI3K/AKT/mTOR є гетерогенними, впливають на різні гени та можуть співіснувати з мутаціями BRAF (17 %) або NRAS (9 %). Соматичні мутації KIT виявляють у 2 % меланом. Особливо часто вони відбуваються в акральних меланомах (40 % акральних лентигозних меланом мають мутації KIT) та меланомах слизових оболонок (23 %). Соматичні мутації PTEN було виявлено в 22 % меланом [6, 12]. Хоча результати різних досліджень підтвердили мутації в гені — супресорі пухлини, PTEN/MMAC1, у первинних, метастатичних і культивованих зразках шкірної меланоми, є мало відомостей про характер експресії білка PTEN під час ранньої прогресії меланоцитарної пухлини [6]. Зазначимо, що PTEN демонструє відсутність експресії в тонких меланомах, завдяки чому він може бути корисним для діагностики ДН, меланоми *in situ* та інших меланоцитарних злоякісних/доброякіс-



Рис. 1. Дерматоскопічна картина ДН: безструктурна зона, атипові глобули, атипова пігментна сітка, наявність точкових судин

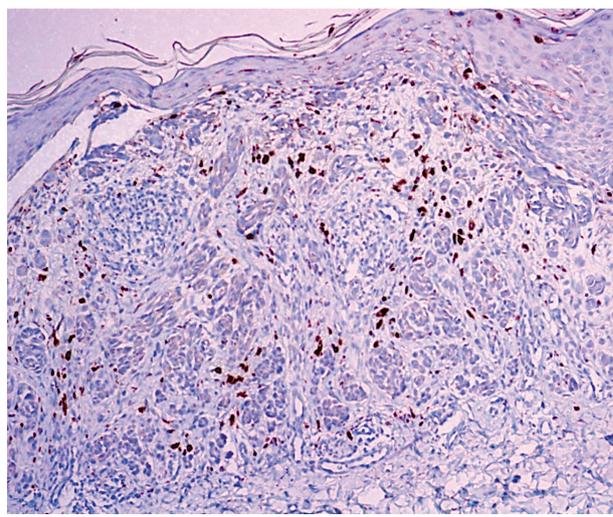


Рис. 2. PTENx100, мембранна та ядерна експресія меланоцитів слабкої та помірної інтенсивності

них проліферацій (спітцодні пухлини, SAMPUS, MELTUMP, STUMP тощо) [6, 10].

Результати та обговорення

Аналіз взаємозв'язків між різними параметрами та ступенем злоякісності виявив низку статистично значущих кореляцій. Зокрема встановлено позитивну кореляцію між віком пацієнта та ступенем злоякісності новоутворення ($r = 0,236$; $p = 0,021$), що узгоджується з результатами попередніх досліджень, які вказують на зростання ризику розвитку агресивних пухлин з віком [1]. Це може бути пов'язано з накопиченням генетичних мутацій та зниженням ефективності імунної відповіді з віком.

Підтверджено важливу роль Ki-67 як маркера проліферативної активності, про що свідчить сильна позитивна кореляція між рівнем його експресії та ступенем злоякісності ($r = 0,743$; $p < 0,001$). Зворотна кореляція між експресією SOX-10 та ступенем злоякісності ($r = -0,275$; $p = 0,007$) може відображати процес дедиференціації меланоцитів у разі злоякісної трансформації. Важливу роль супресорів пухлинного росту p16 та PTEN засвідчують негативні кореляції між їхньою експресією та ступенем злоякісності ($r = -0,500$; $p < 0,001$, та $r = -0,514$; $p < 0,001$, відповідно).

У групі ДН найчастіше виявляли безструктурну зону (87,0 %), атипові глобули (53,7 %) та атипову пігментну сітку (42,6 %) (рис. 1). Для низки дерматоскопічних ознак виявлено статистично значущі відмінності між групами:

- безструктурну зону частіше спостерігали в злоякісних новоутвореннях (36,8 %) порівняно з доброякісними (9,1 %) та ДН (13,0 %) ($p = 0,031$);

- атипові глобули також частіше виникали в злоякісних новоутвореннях (78,9 %), ніж у доброякісних (40,9 %) та ДН (46,3 %) ($p = 0,026$);
- атипова пігментна сітка була більш поширеною в злоякісних новоутвореннях (63,2 %) та ДН (42,6 %) порівняно з доброякісними (22,7 %) ($p = 0,033$);
- сірі точки рідше були в доброякісних невусах (9,1 %) порівняно з ДН (38,9 %) та злоякісними новоутвореннями (36,8 %) ($p = 0,035$);
- встановлено тенденцію до частішого виявлення гіперпігментації в злоякісних новоутвореннях (57,9 %) та ДН (31,5 %) порівняно з доброякісними (27,3 %) ($p = 0,075$);
- вуаль частіше виникала в доброякісних невусах (50,0 %) порівняно з ДН (22,2 %) та злоякісними новоутвореннями (21,1 %) ($p = 0,038$);
- негативну пігментну сітку рідше виявляли в злоякісних новоутвореннях (73,7 %) порівняно з ДН (92,6 %) та доброякісними (95,5 %) ($p = 0,040$).

Імуногістохімічний аналіз виявив значні відмінності в рівнях експресії ключових маркерів між досліджуваними групами (табл. 1):

- рівень Ki-67 був значно вищим у злоякісних новоутвореннях (26,79 %) порівняно з ДН (15,56 %) та доброякісними невусами (9,55 %) ($p < 0,001$), що підтверджує його роль у проліферації;
- зворотну тенденцію спостерігали для SOX-10, рівень якого був дещо нижчим у злоякісних новоутвореннях (62,5 %) порівняно з ДН (66,0 %) та доброякісними невусами (71,9 %) ($p = 0,017$);
- експресія p16 та PTEN була значно нижчою в злоякісних новоутвореннях (14,2 та 9,6 %

Таблиця 1. Частота виявлення дерматоскопічних ознак у різних групах меланоцитарних утворень

Дерматоскопічна ознака	Доброякісні невуси (n = 22), %	ДН (n = 54), %	Злоякісні новоутворення (n = 19), %	χ^2	p
Безструктурна зона	9,1	13,0	36,8	6,950	0,031
Атипові глобули	40,9	46,3	78,9	7,305	0,026
Атипова пігментна сітка	22,7	42,6	63,2	6,849	0,033
Сірі точки	9,1	38,9	36,8	6,728	0,035
Гіперпігментація	27,3	31,5	57,9	5,171	0,075
Вуаль	50,0	22,2	21,1	6,563	0,038
Негативна пігментна сітка	95,5	92,6	73,7	6,423	0,040
Поліморфні судини	4,5	14,8	15,8	1,708	0,426
Полігони	9,1	7,4	10,5	0,194	0,908
Радіальний пігмент	18,2	13,0	5,3	1,554	0,460
Поліхромія	22,7	3,7	21,1	7,607	0,022
Зони регресування	4,5	3,7	10,5	1,342	0,511
Псевдоподії	4,5	3,7	0,0	0,811	0,667

відповідно) порівняно з ДН (73,5 та 76,0 % відповідно) та доброякісними невусами (рис. 2) (71,4 та 72,7 % відповідно) ($p < 0,001$ для обох маркерів), що вказує на порушення регуляції клітинного циклу та сигнального шляху РІЗК/АКТ у разі злоякісної трансформації.

Кореляційний аналіз виявив низку статистично значущих взаємозв'язків між досліджуваними параметрами (табл. 2):

- підтверджено пряму кореляцію між віком пацієнта та ступенем злоякісності новоутворення ($p = 0,021$);
- виявлено прямі кореляції між рівнем Ki-67 та ступенем злоякісності ($p < 0,001$), а також між ступенем дисплазії та гіперпігментацією ($p = 0,044$) та поліхромією ($p = 0,047$) у групі ДН;
- відзначено зворотні кореляції між рівнем SOX-10, p16 та PTEN і ступенем злоякісності ($p < 0,01$ для всіх маркерів);

- у групі доброякісних невусів виявлено позитивний зв'язок між наявністю безструктурної зони та рівнем Ki-67 ($p = 0,017$);
- у групі злоякісних новоутворень встановлено позитивний зв'язок між наявністю атипових глобул та рівнем Ki-67 ($p = 0,007$) і негативні кореляції між наявністю поліхромії та рівнями Ki-67 і PTEN ($p < 0,05$).

Висновки

Виявлено статистично значущі кореляції між основними ІГХ-маркерами (Ki-67, SOX-10, p16, PTEN) та ступенем злоякісності новоутворення, що підкреслює їхню роль у патогенезі меланоцитарних пухлин. Зокрема високий рівень експресії Ki-67 та низький рівень експресії p16 та PTEN чітко асоційовані з більш агресивним фенотипом меланоми.

Підтверджено діагностичну цінність дерматоскопічних критеріїв, таких як безструктурна зона, атипові глобули та атипова пігментна сітка,

Таблиця 2. Рівні експресії ІГХ-маркерів у різних групах меланоцитарних утворень

ІГХ-маркер	Доброякісні невуси (n = 22), %	ДН (n = 54), %	Злоякісні новоутворення (n = 19), %	F-критерій	p
Ki-67	9,55 ± 3,58	15,56 ± 5,10	26,79 ± 4,53	71,191	0,000
SOX-10	71,9 ± 13,8	66,0 ± 10,3	62,5 ± 5,8	4,289	0,017
p16	71,4 ± 14,2	73,5 ± 11,3	14,2 ± 9,7	191,060	0,000
PTEN	72,7 ± 15,5	76,0 ± 10,4	9,6 ± 7,7	252,772	0,000

у диференційній діагностиці меланоцитарних утворень. Проте жодна з цих ознак не є абсолютно специфічною і потребує комплексного аналізу з урахуванням результатів інших клінічних та гістологічних досліджень.

Результати кореляційного аналізу в групі ДН свідчать про те, що ступінь дисплазії пов'язаний з певними дерматоскопічними ознаками (гіпер-

пігментація, поліхромія) та експресією Ki-67 і PTEN, що може бути використано для оцінки ризику малігнізації цих утворень.

Отримані результати стануть в пригоді для розроблення прогностичних моделей, що дадуть можливість індивідуалізувати підхід до спостереження та лікування пацієнтів з меланоцитарними утвореннями.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Agüero R, Buchanan KL, Cristián Navarrete-Dechent, et al. The Impact of Melanoma Imaging Biomarker Cues on Detection Sensitivity and Specificity in Melanoma versus Clinically Atypical Nevi. *Cancers (Basel)*. 2024 Sep 4; 16(17):3077. doi: 10.3390/cancers16173077.
2. Cantisani C, Ambrosio L, Emanuele Annessi, et al. Dermoscopic, Histological, Confocal Microscopy Correlation of Atypical-Dysplastic Melanocytic Nevi. *Dermatol Pract Concept*. 2024 Jan 1;14(1):e2024036. doi: 10.5826/dpc.1401a36.
3. Dass SE, Huizenga T, Farshchian M, Mehregan DR. Comparison of SOX-10, HMB-45, and Melan-A in Benign Melanocytic Lesions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Oct 5;14:1419-1425. doi: 10.2147/CCID.S333376.
4. Dessinioti C, Befon A, Stratigos AJ. The Association of Nevus-Associated Melanoma with Common or Dysplastic Melanocytic Nevus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15(3):856. doi: 10.3390/cancers15030856.
5. Drozdowski R, Spaccarelli N, Peters MS, Grant-Kels JM. Dysplastic nevus part I: Historical perspective, classification, and epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):1-10. doi: 10.1016/j.jaad.2022.04.068.
6. Liu J, Pan Y, Liu Y, et al. The regulation of PTEN: Novel insights into functions as cancer biomarkers and therapeutic targets. *J Cel Physiol*. 2023;238(8):1693-715. doi: 10.1002/jcp.31053.
7. Lobos-Guede N, Hartmann D, Darlic V, et al. New Dermoscopy Pattern in Nevus-Associated Melanomas. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2025 May;38(3):e70015. doi: 10.1111/pcmr.70015.
8. Merve Mert, Onder Bozdogan, Nazan Bozdogan, et al. PRAME and Historical Immunohistochemical Antibodies Ki-67, P16, and HMB-45 in Ambiguous Melanocytic Tumors. *Am J Dermatopathol*. 2024 Oct 1;46(10):653-662. doi: 10.1097/DAD.0000000000002768.
9. Prokhach A, Svyatenko T, Hurtovyi V. Dermatoscopic features of dysplastic nevi. *Клінічна та профілактична медицина*. 2025;1(39):25-31. doi: 10.31612/2616-4868.1.2025.03.
10. Semsarian C, Ma T, Nickel B, et al. Do we need to rethink the diagnoses melanoma in situ and severely dysplastic naevus? *Br J Dermatol*. 2022;186(6):1030-2. doi: 10.1111/bjd.21010.
11. Spaccarelli N, Drozdowski R, Peters MS, Grant-Kels JM. Dysplastic nevus part II: Dysplastic nevi: Molecular/genetic profiles and management. *J Am Acad Dermatol*. 2023 [cited 2023 Apr 24];88(1):13-20. doi: 10.1016/j.jaad.2022.05.071.
12. Sung, WW, Chang CH. Nevi, dysplastic nevi, and melanoma: Molecular and immune mechanisms involving the progression. *Tzu Chi Medical Journal*. 2022;34(1):1-7. <https://journals.lww.com/tcmj/Fulltext/2022/34010/Nevi> https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_158_20.

A. V. Prokhach

Dnipro State Medical University

Differential diagnosis of dysplastic nevi

Differential diagnosis of melanocytic lesions is a significant clinical problem, especially in cases of dysplastic nevi, which have ambiguous dermatoscopic characteristics. Inaccurate diagnosis can lead to unnecessary surgical interventions or, conversely, to late detection of melanoma.

Objective — to develop more objective and reliable methods for assessing the risk of progression of melanocytic lesions.

Materials and methods. In this study, we investigate the potential of integrating dermatoscopic features and immunohistochemical markers to improve the differential diagnosis and prognosis of melanocytic lesions.

Results and discussion. An approach to the differential diagnosis of dysplastic nevi (DN) based on the integration of dermatoscopic and immunohistochemical (IHC) criteria was developed. 95 melanocytic lesions were retrospectively analyzed. Dermatoscopically, DN is characterized by structureless areas (87 %), atypical globules (53.7 %), and mesh (42.6 %). IHC: significant increase in Ki-67 ($p < 0.001$) and decrease in SOX-10, p16, PTEN ($p < 0.05$) in melanomas. The following correlations were confirmed: age/grade of malignancy ($p = 0.021$), Ki-67/grade of malignancy ($p < 0.001$).

Conclusions. The diagnostic value of dermoscopic criteria was confirmed. The expression of Ki-67 and PTEN can be used to assess the risk of malignancy of melanocytic lesions. The results obtained will contribute to the development of prognostic models of the risk of malignancy of DN and the optimization of diagnostic algorithms. We have demonstrated that combining clinical, dermoscopic, and morphological data allows for improved risk stratification and a more individualized approach to the treatment of melanocytic lesions.

Keywords: differential diagnosis, immunohistochemistry, neoplasia, melanocytic nevi, pathomorphology, skin, dysplastic nevus.

Стаття надійшла до редакції / *Received* 16.06.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 10.07.2025.

Стаття опублікована / *Published* 29.09.2025.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2025;3:44-51. doi: 10.30978/UJDVK2025-3-44.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2025;3:44-51. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2025-3-44>.

Дані про автора / Author's informations

Прохач Андрій Васильович, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб

<https://orcid.org/0000-0001-8232-6204>

E-mail: andrey.prokhach@gmail.com