

მელანოციტური ჰიპერპლაზიების, მელანოციტური ხალების (ნევუსების) მოლეკულური ჰეტეროგენულობა, რეციდივისა და პროგრესიის მარკერები

კრიტიკული მიმოხილვა

ხათუნა ნოდია¹; თამარ სალაძე²; გიორგი ბურკაძე³; შოთა კეპულაძე⁴

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი; დერმატო-
ვენეროლოგი; პოდოლოგი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური
ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი, პათოლოგანატომი; ³თბილისის
სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის
ხელმძღვანელი; პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი;
პათოლოგანატომი

აბსტრაქტი

მელანოციტური ჰიპერპლაზიები და ნევუსები წარმოადგენენ ნერვული ქედის უჯრედებისგან განვითარებულ ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომელიც აერთიანებს კეთილთვისებიან, ატიპიურ და პოტენციურად პროგრესირებად დაზიანებებს. მათი ბიოლოგიური ქცევა მნიშვნელოვნად განისაზღვრება უჯრედულ-ციტოლოგიური ატიპიით, იმუნოფენოტიპური მახასიათებლებითა და მოლეკულური მუტაციებით. ნევუსების მცირე ნაწილის ავთვისებიან ტრანსფორმაციაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება MAPK გზის მუტაციებს (BRAF, NRAS), აგრეთვე იმუნური რეგულაციის დისბალანსს, რომელიც შეიძლება ასახავდეს მელანოციტური მიკროკომპონენტების ცვლილებებს. აღნიშნულ ლიტერატურის მიმოხილვაში განხილულია ნევუსების მორფოლოგიური და იმუნოფენოტიპური თავისებურებები, პროგრესიისა და რეციდივის მარკერები, ასევე მიმდინარე კვლევის მნიშვნელობა, რომელიც მიზნად ისახავს იმუნოჰისტოქიმიური მაჩვენებლების გამოყენებით მელანოციტური დაზიანებების ბიოლოგიური ქცევის შეფასებას. ამგვარი ინტეგრირებული მიდგომა ხელს შეუწყობს მელანომის ადრეული პროგნოზის და პრევენციის თანამედროვე სტრატეგიების დახვეწას.

საკვანძო სიტყვები: მელანოციტური ჰიპერპლაზია; ნევუსი; ჰეტეროგენულობა; იმუნოჰისტოქიმიკა; მელანომა; პროგრესია; რეციდივი; ბიომარკერები.

მელანოციტური დაზიანებების, მათ შორის ნევუსებისა და ჰიპერპლაზიების, შესწავლა წარმოადგენს დერმატოპათოლოგიის ერთ-ერთ ყველაზე დინამიურ და ამავედროულად პრობლემურ მიმართულებას. მიუხედავად იმისა, რომ მელანოციტების მორფოლოგიური და იმუნოფენოტიპური მახასიათებლები კარგადაა აღწერილი, მრავალი ასპექტი კვლავ სადავო რჩება, განსაკუთრებით რაც შეეხება მელანოციტური დაზიანებების ბიოლოგიურ ქცევას, პროგრესიის მექანიზმებსა და ნევუსების ნეოპლაზიურ ბუნებას.

მელანოციტების ნეიროექტოდერმული წარმომავლობა და მათი განვითარების გზები დიდი ხნის წინ იქნა დადგენილი, თუმცა მელანოციტური უჯრედების მიკროანატომიურ გარემოსთან, იმუნურ პასუხთან და ეპიდერმო-დერმულ ერთეულთან ურთიერთქმედების ზუსტი მექანიზმები კვლავ არასაკმარისად არის შესწავლილი. განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა იმ ფაქტს, რომ მელანოციტებისა და კერატინოციტების ურთიერთქმედება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს პიგმენტაციის რეგულაციასა და სიმსივნური ტრანსფორმაციის ალბათობაზე, თუმცა ამ პროცესის მოლეკულური რეგულაცია ჯერ კიდევ ბუნდოვანია.

მელანოციტები წარმოადგენს ნერვული ქედისგან (Neuronal Crest) მიღებულ უჯრედებს, რომლებიც ემბრიონული განვითარების შემდგომ ეტაპზე განთავსებულია კანის ბაზალურ შრეში, თმის ფოლიკულებში, ასევე უმეტეს ბრტყელი ეპითელიუმით დაფარულ ლორწოვან გარსებში, ლეპტომენინგურ გარსებსა და სხეულის სხვადასხვა ადგილებში. მელანოციტების ფუნქციაა თიროზინის გამოყენებით აწარმოონ უხსნადი პიგმენტი, რომელიც ცნობილია მელანინის სახელით, როგორც სუბსტრატის სახით და მოახდინონ ამ პროდუქტის ტრანსპორტირება ციტოკრინის პროცესის მეშვეობით მიმდებარე ეპითელურ უჯრედებში. მელანოციტების ნეიროექტოდერმული წარმოშობა, რომელიც მრავალი წლის წინ იქნა შემოთავაზებული მასონისა და სხვების მიერ მხარდაჭერილია სხვადასხვა კვლევის შედეგად(1).

მელანოციტების და კერატინოციტების თანაფარდობა ეპიდერმისის ბაზალურ შრეში მერყეობს 1:4-დან 1:10-მდე, სხეულის ადგილმდებარეობის მიხედვით. რასობრივი განსხვავებები კანის პიგმენტაციაში განპირობებულია კერატინოციტებში შემავალი მელანინის რაოდენობის განსხვავებებით და არა მელანოციტების რაოდენობაში. ფუნქციურ ერთეულს, რომელიც შედგება მელანოციტისაგან და მიმდებარე კერატინოციტებისაგან, რომლებიც იღებენ მელანინს, მოისხენიება, როგორც ეპიდერმული-მელანინის (Epidermal Melanin) ერთეული(2).

ნორმალური მელანოციტები პიგმენტით მჭირია და ჩვეულებრივ ჰემატოქსილინისა და ეოზინის ტექნოლოგიით (H&E) შედებილ ანათლებში გამოიყურება ფერმკრთალი უჯრედების სახით (აქედან გამომდინარეობს, ყოფილი სახელი

„მასონის გამჭვირვალე უჯრედები“), მაგრამ არსებობს ასევე სხვა ინტრაეპიდერმული გამჭვირვალე უჯრედები რომლებიც კერატინოციტური წარმოშობისაა(3).

მელანოციტები ავლენენ პოზიტიურობას მელანინის გამოსავლენ დამატებით შეღებვის მეთოდებზე (როგორიცაა ფონტანა-მასონის ვერცხლის შეღებვა), თიროზინაზა, DOPA რეაქცია, S-100 ცილა, NSE, Mart-1/MelanA (A103), მიკროფთალმის ტრანსკრიფციის ფაქტორი (Mitf), Sox10 (ნერვული შვანის უჯრედებისა და მელანოციტების დაზუსტებისთვის, მომწიფებისთვის და შენარჩუნებისთვის გადამწყვეტი კრესტის ტრანსკრიფციის ფაქტორი), PAX3 (ტრანსკრიფციის ფაქტორი, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მელანოციტების განვითარებაში ემბრიოგენეზის დროს) და ვიმენტინი; ამ რეაქციების ინტენსივობა შეიძლება მიუთითებდეს უჯრედის ფუნქციონალურ სტატუსის გამოხატულ ცვალებადობას. მელანოციტები, მათ შორის ზოგიერთი ნევუსი და ავთვისებიანი მელანომა, ნეიროფილამენტებისა და გლიური ფიბრილარული მჟავე პროტეინის ანტისხეულებზე (GFAP) არ ავლენს პოზიტიურობას(4). HMB-45 იმუნოჰისტოქიმიური ანტისხეული ზოგადად უარყოფითია ნორმალურ მოსვენებულ მელანოციტებში, მაგრამ დადებითია გააქტიურებულ მელანოციტებში, მათ შორის ზოგიერთი ნევუსისა და ავთვისებიანი მელანომის შემთხვევებში. ციტოკერატინი არის კიდევ ერთი მარკერი, რომლის ექსპრესიაც ნორმალურ პირობებში მელანოციტებში არ გვხვდება, მაგრამ ზოგჯერ გამოხატულია ნეოპლაზიური პროცესების გარკვეულ ნაწილში. ულტრასტრუქტურულად, მელანოციტების დამახასიათებელი ნიშანია გოლჯის კომპლექსისაგან მიღებული მელანინის სინთეზირებადი ორგანელა, ცნობილი როგორც მელანოსომა(5).

ტერმინი მელანოციტი უნდა იყოს გამოყენებული მხოლოდ მომწიფებული მელანინ-წარმოქმნელი უჯრედისთვის. მისი მოუმწიფებელი ანალოგია მელანობლასტი. ხოლო ფაგოციტოზირებული მელანინის მქონე კანის მაკროფაგები წარმოადგენენ მელანოფაგებს. ასევე არსებობს ისეთი ტერმინები, როგორიცაა ნევუსის უჯრედი და ნევოციტი რომლებიც ტრადიციულად გამოიყენებოდა ჩვეულებრივი ხალების კეთილთვისებიანი უჯრედების სახელწოდებად, თუმცა აღარ არის რეკომენდებული(6,7).

სიტყვა ნევუსი იგივე ხალი (Leucoraja naevus, დაბადების ნიშანი, mole) შეიძლება გამოყენებული იქნას თანდაყოლილი ბუნების კანის ნებისმიერ კარგად შემოსაზღვრულ სიმსივნეზე. ასევე გამოიყენება დამატებით ზედსართავები მელანოციტური, ნევოცელულური და პიგმენტური სხვადასხვა ტიპის ნევუსის აღსანიშნავად. მელანოციტური ნევუსები ჩვეულებრივ შეძენილია, იმ გაგებით, რომ ისინი კლინიკურად აშკარა ხდება სიცოცხლის პირველი წლის შემდეგ. მათი უმეტესობა მანიფესტირდება ორიდან ექვს წლამდე და თითქმის ყველა

გამოვლინდება 20 წლის ასაკამდე. ისინი მიჰყვებიან საკმაოდ პროგნოზირებად ევოლუციურად განსაზღვრულ გემას, რომელიც იშვიათად მიმდინარეობს დრამატულად, როგორიცაა სპონტანური რეგრესია, გააქტიურება ან ავთვისებიანად ტრანსფორმაცია(8). ნევუსების პროლიფერაციული აქტივობა უკავშირდება პაციენტის ასაკს. ნევუსები, საშუალოდ 20-დან 30-მდეა, მათი გავრცელების სიხშირე განსხვავდება ავთვისებიანი მელანომის სიხშირისგან. ისინი ბევრად უფრო ხშირია თავის, კისრისა და ტანის კანზე, მაშინ როცა ავთვისებიანი მელანომების მაღალი პროცენტი გვხვდება ქვედა კიდურებში. გვხვდება ნებისმიერი ზომის, ფორმისა და პიგმენტაციის ხარისხის. გვხვდება ნევუსების სხვადასხვაგვარი კლასიფიცირება, მაგრამ უმჯობესია მათი დაყოფა მელანოციტების ლოკალიზაციის მიხედვით, რადგან მათი პოზიცია გარკვეულ კავშირშია ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის ალბათობასთან და შესაძლოა მათ ჰისტოგენეზთან(9).

საკმათაა, ის საკითხი მიეკუთვნება თუ არა მელანოციტური ნევუსები ნეოპლაზიურ პროცესს, თუ წარმოადგენენ როგორც მალფორმაციას (ჰამარტომა). თუმცა, კვლევებით დადასტურებულია, რომ ეს დაზიანებები კლონურია და რომ ისინი აჩვენებენ ჰეტეროზიგოტურობის დაკარგვას, მეტყველებს ნეოპლაზიური ხასიათის სასარგებლოდ. ხშირია BRAF-ის გააქტიურებული მუტაციები, ყველაზე ხშირად T1799A (V600E) მუტაცია. NRAS მუტაცია იშვიათია და ხოლო CDKN2A მუტაცია თითქმის არ გვხვდება(10).

ნევუსების აბსოლუტური უმრავლესობა განლაგებულია კანში, მაგრამ ისინი ასევე გვხვდება ნებისმიერ ლორწოვან გარსში, რომელიც დაფარულია ბრტყელი ეპითელიუმით. კეთილთვისებიანი ნევუსის უჯრედების კლასტერი ასევე გვხვდება დერმისში, კანქვეშა ქსოვილში და ლიმფური კვანძების კაფსულაში, აქსილარული რეგიონი არის ამ უკანასკნელის ყველაზე გავრცელებული ადგილი. არ უნდა აგვერიოს მეტასტაზურ ავთვისებიან მელანომასთან, ეს შეცდომა განსაკუთრებით სავარაუდოა, როდესაც ისინი აღმოჩენილია აქსილარული ლიმფადენექტომიის ან სენტინელური კვანძის ბიოფსიის ნიმუშებში, შესრულებული კანის მელანომის გამო(11).

ჩვეულებრივი ნევუსები კლასიფიცირდება მელანოციტების მდებარეობის მიხედვით ეპიდერმულ და დერმულ ნიშნებთან მიმართებაში. მოსაზღვრე ნევუსი (Junctional Nevus) განისაზღვრება, როგორც ნევუსი, რომელშიც მელანოციტური პროლიფერაცია შემოიფარგლება ეპიდერმისის ბაზალური ნაწილით („შეერთების“ ზონა). ხელისგულებისა და ფეხისგულების ნევუსები ხშირად შეერთების/მოსაზღვრე ტიპისაა. შეერთების/მოსაზღვრე ნევუსი არის ბრტყელი ან ოდნავ ამალელებული, არაბეწვიანი და ყავისფერი. მიკროსკოპულად მას ახასიათებს მელანოციტური ბუდეების არსებობა დერმოეპიდერმული შეერთების ეპიდერმულ მხარეს. ამ დაზიანებისაგან გარკვეულ შემთხვევებში შეიძლება წარმოიშვას ავთვისებიანი მელანომა(11).

მარტივი ლენტიგო (Lentigo simplex) ზოგადად განიხილება, როგორც პირველი ფაზა საერთო ნევუსების ევოლუციაში („nevi incipientes“) და შესაბამისად, შეერთების ნევუსის წინამორბედი. იგი შედგება ეპიდერმისის ბაზალურ შრეში პროლიფერირებული მელანოციტებისაგან და ის განსხვავდება შეერთების ნევუსისგან იმით, რომ მელანოციტები განლაგებულია ინდივიდუალურად და არა კლასტერებად. მრავლობითი ლენტიგო გვხვდება Peutz-Jeghers-ის სინდრომის, ცენტროფაციალური ლენტიგოზის, მოინაჰანის სინდრომის, LEOPARD სინდრომის, კარნის სინდრომისა და პიგმენტური ქსეროდერმის დროს(12).

ინტრადერმული ნევუსი არის ტერმინი, რომელიც მოწოდებულია იმ ნევუსების აღსანიშნავად, რომელშიც ყველა მელანოციტი დერმისშია ლოკალიზებული. ეს არის ნევუსის ჩვეულებრივი ზრდასრული ტიპი. ის შეიძლება იყოს პაპილომატოზური ან ბრტყელი და ხშირად თმისაა. მიკროსკოპულად, დერმისში ზედაპირულად ვლინდება მელანოციტების პატარა ბუდეები, რომლებიც მიდრეკილნი არიან კონცენტრირდნენ პილოსებაციური ერთეულების (pilosebaceous unit) ირგვლივ. პიგმენტაციის და უჯრედულობის ხარისხი ფართოდ განსხვავდება. დაზიანების ქვედა ნახევარი ნაკლებად უჯრედული და ნაკლებად პიგმენტურია და შედგება კონებად განლაგებული ფიბრილური ციტოპლაზმის მქონე თითისტარა უჯრედებისგან. ზოგჯერ გვხვდება ტაქტილური (ვაგნერ-მეისნერის) კორპუსკულების მსგავსი სტრუქტურები. მიუხედავად იმისა, რომ ეს უბნები იმუნოჰისტოქიმიურად განსხვავდება ნეიროფიბრომებისგან, ისინი წარმოადგენენ ნევუსის ნერვული კომპონენტის გამოხატულებას. ულტრასტრუქტურულად და იმუნოჰისტოქიმიურად, ინტრადერმული ნევუსის უჯრედები გარშემორტყმულია ბაზალური მემბრანის კომპონენტებით. ავთვისებიანი მელანომა იშვიათად წარმოიქმნება წმინდა ინტრადერმული ნევუსებიდან, თუმცა ლიტერატურაში გვხვდება რამდენიმე აღწერილი შემთხვევა(13,14).

შედგენილი ნევუსი მოიცავს ფუნქციური და ინტრადერმული ტიპის მახასიათებლებს, ანუ მას აქვს როგორც ეპიდერმული, ასევე დერმის კომპონენტი. პაციენტის ასაკის მატებასთან ერთად შედგენილი ნევუსებში მიმდინარე ცვლილებების ალბათობა მკვეთრად მცირდება. რაც შეეხება ნევუს სხვა ტიპებს, მელანინის დაგროვების ინტენსივობა ძალიან ცვალებადია და ზოგჯერ გვხვდება ძალიან უხვად (ჰიპერმელანოზური ნევუსი); როგორც წესი, ის კონცენტრირებულია დაზიანების ზედაპირულ ნახევარში, განსაკუთრებით ინტრაეპიდერმულ ნაწილში. სხვა ნევუსების მსგავსად, ლიმფოციტები და სხვა მონონუკლეარული უჯრედები შეიძლება გამოვლინდეს დაზიანების ბაზალურად; ისინი, როგორც წესი, არიან კლასტერებად, ვიდრე ზოლის სახით, რომელიც უფრო ხშირად გვხვდება მელანომის შემთხვევებში(15,16).

ნევუსების მიკროსკოპული მახასიათებლები გვიჩვენებს მათი ანატომიური განაწილების რამდენიმე საინტერესო ვარიაციას. ხელისა და ფეხიგულების

ნევუსები, როგორც წესი, რჩება მოსაზღვრე/შეერთების მთელი ცხოვრების განმავლობაში. სკალპის ნევუსები ხშირად ავლენენ გამორჩეულ ნერვულ კომპონენტს. ვულვის კანზე (სასქესო ნევუსები) მდებარე ნევუსებს აქვთ უფრო დიდი, უფრო არარეგულარული ფორმა და უფრო არარეგულარული სისხლჩაქცევები, ვიდრე სხვაგან განლაგებულებს და მათ აქვთ მიდრეკილება თან ახლდეს ლენტიგური მელანოციტური ჰიპერპლაზია; ამ მახასიათებლების გამო, ისინი ზოგჯერ არასწორად ინტერპრეტირდება, როგორც ავთვისებიანი მელანომა. სხეულის სხვა ადგილები, რომლებიც მიდრეკილია ატიპური მახასიათებლების მქონე ნევუსებისკენ არის ძუძუს კანი ასევე აკრალური რეგიონი, განსაკუთრებით კოჭის მიდამო(17).

მრავალი მორფოლოგიური ვარიაცია დაფიქსირდა სხვაგვარად ტიპურ შედგენილ თუ ინტრადერმულ ნევუსებში. ეს მოიცავს გამოხატული სკლეროზის არსებობას (დესმოპლასტიური ან სკლეროზული ნევუსი), კვანძოვანი მიქსოიდური ცვლილებები, ამილოიდური დეპონირება, ელასტოზი, მეტაპლასტიური ძვალი სტრომაში; ფოლიკულიტი და აბსცესის წარმოქმნა; ასოციაცია კერატინულ ცისტებთან და ფსამომურ სხეულებთან; ციტოპლაზმური ვაკუოლიზაცია (ზოგჯერ იწვევს ლიპობლასტის მსგავსი უჯრედების წარმოქმნას); ონკოციტური ცვლილებები და ეგზემატოზული ან კეროვანი აკანტოლიზური კერატოზული ცვლილებები მფარავ ან მიმდებარე ეპიდერმისში(18).

ჩვეულებრივი ტიპის ცისფერი ნევუსი, როგორც წესი, მცირეზომისაა და მდებარეობს თავის, კისერის ან ზედა კიდურის მიდამოში. მიკროსკოპულად, მას ახასიათებს წაგრძელებული და/ან დენდრიტული მელანოციტების არაშემოსაზღვრული ღრმა პროლიფერაცია, ზოგჯერ კანქვეშა ქსოვილში გავრცელება. მელანინის პიგმენტი ჩვეულებრივ უხვადაა, თუმცა ასევე ჰიპოპიგმენტური ვარიანტებიც გვხვდება. ეპიდერმისა და დაზიანებას შორის არის დაუზიანებელი დერმის ზოლი და დერმო-ეპიდერმულ საზღვარში აქტივობა არ აღინიშნება. ცისფერი ნევუსები ზოგჯერ არასწორად დიაგნოსტირდებიან, როგორც კეთილთვისებიანი ფიბროზული ჰისტოციტომები, რადგან მათში არსებული მელანინის ჰემოსიდერინად არასწორი ინტერპრეტირების გამო. ცისტური ნევუსები ავლენენ რეაქტიულობას მელანინის ანტისხეულზე, S-100 პროტეინზე და ყველა სხვა მელანოციტურ მარკერებზე, მათ შორის HMB-45(19).

ცისფერი ნევუსების ლოკალიზაცია დაფიქსირებულია სკლერაში, მაგარ სასაში, ძუძუში, საშოში, საშვილოსნოს ყელში, პროსტატასა და ლიმფურ კვანძებში. ავლენენ ხშირ სომატურ მუტაციებს (83%) ჰეტეროტრიმერული G პროტეინის ალფა ქვედანაყოფში, GNAQ, გენი, რომელიც ასევე ხშირად მონაწილეობს უვეალურ მელანომაში. მუტაციები ხდება კოდონ 209-ში RAS-ის მსგავს დომენში, რაც იწვევს კონსტიტუციურ აქტივაციას. ცისფერი ნევუსის დიფერენციალური დიაგნოზი

მოიცავს დერმატოფიბრომას (ჭარბი ჰემოსიდერინის პიგმენტის არსებობის გამო) და რაც მთავარია, მეტასტაზური მელანომასთან დიფერენცირებას(20).

უჯრედული ცისფერი ნევუსი არის ცისფერი ნევუსის გამორჩეული სახეობა, რომელიც ხშირად კლინიკურად მიიჩნევა ავთვისებიანად მისი დიდი ზომისა და ინტენსიური პიგმენტაციის გამო. ნაკლებად გავრცელებული ადგილები მოიცავს სკალპს, სახის, ხელებისა და ფეხების ზურგს. მიკროსკოპულად, ეს დაზიანებები უკიდურესად უჯრედულია, ხშირად ვრცელდება კანქვეშა ქსოვილში. ისინი მიკროსკოპულად განსხვავდებიან ავთვისებიანი მელანომისგან ფუნქციური აქტივობისა და ეპიდერმული ინვაზიის არარსებობით, ასევე არ აღინიშნება პერიფერიული ანთება და ნეკროზი; ატიპიისა და მიტოზური ფიგურების შედარებითი ნაკლებობით(21).

მორფოლოგიური ვარიაციები, რომლებიც უჯრედულმა ცისფერმა ნევუსებმა შეიძლება გამოავლინოს ზოგჯერ მოიცავს გამოკვეთილი უჯრედული სტრომის არსებობას სიმსივნურ ბუდეებს შორის (დესმოპლაზიური ცისფერი ნევუსი), პიგმენტაციის სიმცირე (ამელანოზური ცისფერი ნევუსი) და დეგენერაციული ცვლილებები. სტრომაში, ფსევდოანგიომატოიდური კერების ჩათვლით (ხანდაზმული ლურჯი ნევუსი). იმუნოჰისტოქიმიურად, უჯრედული ცისფერი ნევუსები დადებითია S-100 პროტეინზე, Melan-A და HMB-45-ზე. ზოგიერთი თანდაყოლილი უჯრედული ცისფერი ნევუსი ასევე ავლენს რეაქტიულობას CD34-ზე, ისევე როგორც სხვა მელანოციტური ნევუსები, უჯრედული ცისფერი ნევუსების გენომური ანალიზი არ აჩვენებს ქრომოსომულ აბერაციას.

უჯრედული ცისფერი ნევუსის ქცევა თითქმის ყოველთვის კეთილთვისებიანია, მაგრამ დადასტურებულია რამდენიმე შემთხვევა ლოკალური რეციდივით ან რეგიონური ლიმფური კვანძების ჩართულობით. თუმცა, ეს პაციენტებიც კი იკურნება პირველადი დაზიანებისა და მეტასტაზირებული ლიმფური კვანძების ამოკვეთით. დაავადების შემდგომში პროგრესირება დაფიქსირებული არ არის(22).

ასევე გასათვალისწინებელია, რომ არსებობს უჯრედული ცისფერი ნევუსიდან განვითარებული ავთვისებიანი მელანომა და ასევე ცისფერი მელანომა, რომელსაც აქვს უჯრედული ცისფერი ნევუსის უმეტესი მორფოლოგიური მახასიათებლები, მაგრამ ავლენს ავთვისებიან ქცევას. ცისფერი მელანომა, უფრო ხშირია სკალპსა და ტერფში (განსაკუთრებით ქუსლზე). მიკროსკოპული ნიშნები, რომლებიც მიუთითებს უჯრედული ცისფერი ნევუსის შესაძლო ავთვისებიანობაზე არის არქიტექტურული მახასიათებლები გამოკვეთილი ბირთვული ატიპია, მრავალრიცხოვანი მიტოზები, ატიპიური მიტოზის ფიგურები, ნეკროზი (ზოგჯერ კიდევზე მესრისებური განლაგებით) და ეპითელიოიდური სიმსივნური უჯრედების გაჩენა. ავთვისებიან ცისფერ ნევუსებს აქვთ უფრო მაღალი AgNOR რაოდენობა და უფრო მაღალი პროლიფერაციული აქტივობა (როგორც გაზომილია PCNA-ით), ვიდრე უჯრედულ ცისფერ ნევუსს. ცისფერ ნევუსებში წარმოქმნილ

მელანომის შემთხვევებმა, აჩვენა ჩვეულებრივი მელანომის დროს არსებული ქრომოსომული აბერაციების ანალოგიური ცვლილებები(23).

ეპითელიოიდური ცისფერი ნევუსი არის ცისფერი ნევუსის მულტიცენტრული ოჯახური ფორმა, რომელიც არის კარნის კომპლექსის ნაწილი გულის მიქსომასთან, ფსამომატოზურ მელანოზურ შვანომასთან და სხვა პათოლოგიებთან ერთად. მიკროსკოპულად, ეს ნევუსები არის ჭარბად პიგმენტირებული, ცუდად შემოფარგლული დერმული დაზიანებები, რომლებიც შედგება ორი ტიპის მელანოციტისაგან: ერთი ინტენსიურად პიგმენტირებული და გლობულური, მეორე კი მსუბუქად პიგმენტირებული, პოლიგონური და ღეროვანი. მათი, როგორც ლურჯი ნევუსის ცალკეული ქვეტიპის სტატუსი საკამათოა. დაკვირვებამ აჩვენა, რომ ეპითელიოიდური ლურჯი ნევუსი მორფოლოგიურად არ განსხვავდება ეგრეთ წოდებული ცხოველური ტიპის მელანომისგან (animal-type Melanoma).

პარაგანგლიომის მსგავსი კანის მელანოციტური სიმსივნე, სავარაუდოდ, წარმოადგენს უჯრედულ/ეპითელიოიდური ცისფერი ნევუსის ჯგუფის სხვა ვარიაციას. ის ჩვეულებრივ გვხვდება ზრდასრული ქალების კიდურებში, არის დერმისში და ვლინდება როგორც კვანძი, რომელიც შედგება გამჭვირვალე და ამფოფილური ოვალური უჯრედების ბუდეებისგან, მსუბუქი ატიპიით და დაბალი მიტოზური აქტივობით, აშკარად მოკლებულია მელანინის რუტინული ჰემატოქსილინისა და ეოზინის ტექნოლოგიით შეღებილ ანათლებში (H&E), მაგრამ აექსპრესირებს ყველა ჩვეულებრივ მელანოციტურ მარკერს იმუნოჰისტოქიმიურ დონეზე. მათი პროგნოზი და ავთვისებიან პროცესად ტრანსფორმაცია კარგად შესწავლილი არ არის (24).

სპიც ნევუსი (spindle და/ან ეპითელიოიდური უჯრედის ნევუსი) დამახასიათებელია პუბერტატამდე, მაგრამ ის ასევე შეიძლება გამოჩნდეს ზრდასრულ ასაკში. ყველაზე ტიპური გამოვლინება არის კანიდან აწეული, ვარდისფერი ან წითელი კვანძის სახით განსაკუთრებით სახის კანზე. რომელიც კლინიკურად ჰემანგიომას წააგავს. ის შეიძლება იყოს მრავლობითი, კლასტერული (აგმინატი/agminate) ან გავრცელებული ფორმით; ეს არ უნდა მივიჩნიოთ ავთვისებიანი მელანომის სატელიტურ დაზიანებებად. მიკროსკოპულად, სპიც ნევუსების უმეტესობა რთული ტიპისაა, გამორჩეული ინტრაეპიდერმული კომპონენტით. დაახლოებით 5%-10% არის შეერთების, და 20% ან მეტი ინტრადერმული. ისინი შედგება თითისტარა ფორმის უჯრედებისგან, ეპითელიოიდური უჯრედებისგან ან ორივეს ნაზავისაგან.

თითისტარა ფორმის უჯრედის ვარიანტს ახასიათებს სიგარის ფორმის უჯრედები დიდი ბირთვებით და გამოკვეთილი ბირთვაკებით. ეპითელიოიდური ტიპის უჯრედებს აქვთ მონომორფული მსგავსი ბირთვები და დიდი, პოლიგონური ციტოპლაზმა მკაფიო საზღვრებით. ამ უკანასკნელის ვარიანტია მრავალბირთვიანი გიგანტური მელანოციტები, რომელიც შეიცავს 10-20 ბირთვს. მიტოზური

ფიგურები გვხვდება შემთხვევების დაახლოებით ნახევარში, მაგრამ ატიპიური მიტოზები გამოჩნადის. პიგმენტაცია, როგორც წესი, მწირია, მაგრამ არსებობს ღრმად პიგმენტირებული ვარიანტი; მას მოიხსენიებენ, როგორც პიგმენტური ღეროვანი უჯრედის ნევუსი (Reed nevus) და მრავალი ავტორის მიერ განიხილება, როგორც სპიც ნევუსისგან ცალკე ერთეული(25).

სპიც ნევუსებში წარმოდგენილი სხვა ნიშნებია უპირატესად ინტრაეპიდერმული ზრდა (pagetoid Spitz nevus), ინვაზია ლიმფურ სისხლძარღვებში, ჭარბუჯრედული (florid) ფსევდოეპითელიომატოზური ჰიპერპლაზია, ზრდის „ტუბულარული“ ნიმუში, ჰალო რეაქცია და გამოკვეთილი სისხლძარღვები (ანგიომატოიდური სპიც ნევუსი). მკვეთრი გვერდითი დემარკაცია; სიღრმისეული მომწიფება; მრავალბირთვიანი გიგანტური უჯრედების არსებობა; ცალკეული მელანოციტების ეპიდერმული გავრცელების ნაკლებობა ტელანგიექტაზიის, შეშუპებისა და ფიბროზის არსებობა; ეოზინოფილური ჰიალინის სხეულების არსებობა დერმოეპიდერმული შეერთების გასწვრივ, რომელიც წარმოიქმნება ბაზალური მემბრანის მასალისგან (კამინო სხეულები); და წყლულების ნაკლებობა. გარდა ამისა, კეთილთვისებიანი ეპითელიოიდული ნევუსების ციტოპლაზმას აქვს ერთგვაროვანი აციდოფილური გრუნტისებრი იერი, მაშინ როცა მელანომის უჯრედებს უფრო არარეგულარული კონფიგურაცია და შედეგის ინტენსივობა აქვთ. მელანომის დიაგნოსტიკის სასარგებლოდ იმუნოჰისტოქიმიურ შედეგის მეთოდებს ძალიან მცირე დიაგნოსტიკური ღირებულება აქვს ამ მნიშვნელოვან დიფერენცირების პრობლემურ საკითხში. S100A ცილის ექსპრესია შემოთავაზებული იყო, როგორც ეფექტური დამხმარე საშუალება დიფერენციალურ დიაგნოსტიკაში, მაგრამ ეს ფართოდ არ არის მიღებული ასევე არ არის მოწოდებული რაიმე სპეციფიური იმუნოჰისტოქიმიური შედეგის მეთოდი, რადგან ამ მიმართულებით კვლევები მკვეთრად მცირეა(26).

შედარებითი გენომის ჰიბრიდიზაცია აჩვენებს, რომ სპიც ნევუსების შემთხვევების უმეტესობა არ ავლენენ ქრომოსომულ აბერაციებს და მხოლოდ 25% აჩვენებს 11p ქრომოსომის შეძენილ მუტაციას. HRAS (მდებარეობს 11p-ზე) მუტაციები არის ხშირი 11p ანომალიის დროს. ავთვისებიანი მელანომის შემთხვევების დროს ხშირად არსებული, BRAF და NRAS გენების მუტაციები ჩვეულებრივ არ არის აღმოჩენილი სპიც ნევუსში. კინაზას შერწყმა, რომელიც მოიცავს ROS1, NTRK1, ALK, BRAF და RET აღწერილია სპიცში ნევუსები, სპიცის ატიპიური სიმსივნეები და სპიცოიდური მელანომა, რაც მიუთითებს რომ ამ გენეტიკურმა მუტაციებზე შეიძლება გამოიწვიოს კონკრეტული ჰისტოლოგიური მახასიათებლები(27).

სპიც ნევუსების ქცევა თითქმის ერთნაირად კეთილთვისებიანია, მაგრამ ადგილობრივი რეციდივები შეიძლება გამოწვეული იყოს არასრული ამოკვეთით; დაფიქსირებულია "სპიცის ნევუსების" რამდენიმე შემთხვევა, რომელიც დაკავშირებული იყო რეგიონალურ ლიმფურ კვანძების დაზიანებასთან. სმიტის და

სხვების მიერ ჩატარებული კვლევის თანახმად არც ერთი პაციენტის ($n=125$) შემთხვევაში არ განვითარდა შორეულ მეტასტაზური დაზიანება. თუმცა, ლიტერატურაში გვხვდება მწვავე ლეიკემიაგადატანილი ახალგაზრდა გოგონას შემთხვევა ლოყაზე ლოკალიზებული სპიც ნევუსით რომელსაც დაუფიქსირდა ადგილობრივი რეციდივი, შემდეგ მეტასტაზირებული იყო რეგიონურ ლიმფურ კვანძში და საბოლოოდ გამოიწვია ფართო მეტასტაზები და სიკვდილი. აქედან გამომდინარე, სპიც ნევუსების პროგრესიისა და პროგნოზის განსაზღვრა კლინიკურად რთული პროცესია და არ არის ამ პროცესში შესაბამისი დიაგნოსტიკურად ღირებული და სარწმუნო დამხმარე მარკერები მოწოდებული.

არსებობს თუ არა ავთვისებიანი სპიც სიმსივნე (Malignant Spitz Tumor) საკამათოა. ექვგარეშეა, რომ ზოგჯერ კანის მელანოციტური სიმსივნეები სპიცის სიმსივნის მორფოლოგიური მახასიათებლებით იქცევიან ავთვისებიანად. უწოდებს თუ არა მათ ავთვისებიან სპიც სიმსივნეს, სპიცის ტიპის ავთვისებიან მელანომას ან სპიცოიდულ მელანომას, არ აქვს მნიშვნელობა, მაგრამ მათი ავთვისებიანი მელანომა კვალიფიკაციის გარეშე სრულყოფილად არ გადმოსცემს ამ იშვიათი, მაგრამ მნიშვნელოვანი ერთეულის კლინიკოპათოლოგიურ იდენტობას(28).

სპიც ნევუსები, რომლებიც აჩვენებენ მიკროსკოპულ ატიპურ მახასიათებლებს, რომლებიც არასაკმარისია მათ პირდაპირ ავთვისებიან კატეგორიაში გადასაყვანად, ხშირად კლასიფიცირდება როგორც ატიპური სპიცის სიმსივნე ან გაურკვეველი ავთვისებიანი პოტენციალის მელანოციტური სიმსივნე (MELTUMP). გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ მოსაზღვრე სიმსივნეების მნიშვნელოვანი პროცენტი (განსაკუთრებით სპიცის კატეგორიაში; შემთხვევების 33%-50%) აჩვენებს სენტინელური კვანძების ჩართულობას. სმიტის და სხვების მიერ მოხსენებული არცერთ პაციენტს არ განუვითარდა შორეული დაავადება და, შესაბამისად, შესაძლოა არ იყოს ჭეშმარიტად ავთვისებიანი სიმსივნე, მიუხედავად ლიმფური კვანძების ჩართულობისა. თუმცა, აგრესიულმა სიმსივნეებმა სპიცის მახასიათებლებით გამოიწვია სიკვდილიანობა. გარკვეული კვლევებით ასევე დადასტურდა, რომ სპიცის ატიპური სიმსივნეების ქვეჯგუფი 9p21-ის ჰომოზიგოტური დელეციით არის აგრესიული სიმსივნეები, რომლებიც შესაბამისათ საფუძვლიანად უნდა ჩაითვალოს სპიცოიდური მელანომის ტიპად(29).

სპიცის ატიპური სიმსივნეების ახლახან აღწერილ ქვეჯგუფს აქვს BAP1-ის დაკარგვა. ეს იწვევს ინტრადერმულ სიმსივნეებს, რომლებიც შედგება დიდი ეპითელიოიდური მელანოციტებისაგან, რომლებიც შერეულია უფრო ჩვეულებრივ მელანოციტებთან. ხშირად გვხვდება ანთებითი ინფილტრატი. ისინი, როგორც ჩანს, კეთილთვისებიანია, მაგრამ BAP1-ის ჩანასახის მუტაციების მქონე პაციენტები მიდრეკილნი არიან მელანომის განვითარებისკენ. ეს კიდევ უფრო ხაზს უსვამს, თუ

რამდენად მრავალფეროვანია დაზიანებების ჯგუფი, რომლებსაც სპიცის სიმსივნეები უწოდეს, ბიოლოგიურად და მოლეკულურ დონეზე.

თანდაყოლილი ნევუსი განსხვავდება უფრო გავრცელებული შეძენილი ნევუსის ტიპებისაგან მისი ზოგადად უფრო დიდი ზომის გამო; რეტიკულური დერმისა და კანქვეშა ქსოვილის ჩართვის ტენდენციით; კანის კოლაგენის ბოჭკოების შეღწევითა და კანის დანამატი სტრუქტურების, კანის ამწევი კუნთების, ნერვების და სისხლძარღვების ჩართვით თუმცა, არსებობს ძალიან ბევრი გამონაკლისი იმისათვის, რომ დიფერენცირება მოხდეს მხოლოდ მიკროსკოპული კრიტერიუმების საფუძველზე. ტერმინი ნეირონევუსი გამოიყენებოდა თანდაყოლილი (და ზოგიერთი შეძენილი) ნევუსის მიმართ, რომლებშიც ეს თვისება განსაკუთრებით გამოხატულია. ამ წარმონაქმნების დათვალიერებისას, საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ზოგიერთი ავტორი უარყოფს სპეციალიზებული პერიფერიული ნერვული სტრუქტურების მონაწილეობას ამ დაზიანებების ფორმირებაში. ნევუსის მრავალი უჯრედების განლაგებამ სისხლძარღვის კედლებში და მის ირგვლივ შეიძლება მოახდინოს ჰისტოლოგიურად გლომუსის სიმსივნის არსებობის სიმულაცია(30).

მელანოციტური ნევუსების უმეტესობის მსგავსად და სპიცის ნევუსებისა და ცისფერი ნევუსებისგან განსხვავებით, თანდაყოლილი ნევუსები ჩვეულებრივ აჩვენებენ BRAF მუტაციას. ქრომოსომული აბერაციები არ არის ნაჩვენები.

აქტიური ნევუსი ("ცხელი ნევუსი") არის ტერმინი, რომელიც გამოიყენება კეთილთვისებიანი მელანოციტური ნევუსებისთვის, რომლებიც აჩვენებენ დერმო-ეპიდერმული საღზღვრის კომპონენტში გამორჩეულ აქტივობას და ცალკეული ბაზალური მელანოციტების ჰიპერპლაზიას, რაც ხშირად ასოცირდება მთლიანი უჯრედულობის მატებასთან და კანის ანთებით ინფილტრატთან. ნევუსების გააქტიურება, ამგვარად განსაზღვრული, შეიძლება დაფიქსირდეს მზის სხივების ზემოქმედების შედეგად ან ულტრაიისფერი გამოსხივების შედეგად, ორსულობის დროს, კონტრაცეპტული აბების გამოყენების შემდეგ კანის სხვა ნაწილებში ავთვისებიან მელანომასთან ერთად, მორეციდივე ნევუსებში და ზოგჯერ აშკარა მიზეზის გარეშე. ვარაუდობენ, რომ აივ ინფექცია მელანოციტური აქტივაციის კიდევ ერთი მიზეზია. ასევე არსებობს მრავლობითი "ამოფრქვეული" ნევუსის მდგომარეობა, რომლებიც არ ასოცირდება რაიმე ცნობილ მიზეზთან.

დისპლაზიური ნევუსი რჩება უადრესად საკამათო კონცეფციად, როგორც ჩანს, ეს დაზიანება ერწყმის ან სულ მცირე მორფოლოგიურ მსგავსებას ავლენს ნევუსების გააქტიურების ფენომენტთან. გაკვეული ფორმით, ის ვლინდება როგორც გენეტიკურად განსაზღვრული სინდრომი ავთვისებიანი მელანომისადმი მიდრეკილ ოჯახებში (დისპლასტიკური ნევუსის სინდრომი). ისინი ჩნდებიან მოზარდობაში და აგრძელებენ განვითარებას ზრდასრულ ასაკში, მიკროსკოპულად, დისპლაზიური ნევუსების უმეტესობა რთული ნევუსებია,

რომლებიც ავლენენ მელანოციტების გამოხატულ ლენტიგენურ პროლიფერაციას დერმოეპიდერმულ შეერთებაზე, ბუდეებით ან მის გარეშე. ეს უკანასკნელი არარეგულარული ზომისა და ფორმისაა. დერმისში ვლინდება ეოზინოფილური და ლამელარული ფიბროპლაზია, ფოკალური პერივასკულარული ლიმფოციტური ინფილტრატი და სისხლძარღვთა დილატაცია. ამ არქიტექტურულ ატიპიას, ჩვეულებრივ თანდევს ციტოლოგიური ბირთვული ატიპიით. მელანოციტები შეიძლება იყოს ოვალური ფორმის ან ეპითელიოიდური; პირველი, როგორც წესი, განლაგებულია კანის ზედაპირის პარალელურად.

მოწოდებულია რეკომენდაციები დისპლაზიური ნევუსების კლასიფიკაციისთვის, ატიპიის სიმძიმის მიხედვით, მაგრამ კრიტერიუმები შორს არის სტანდარტიზებულიდან. უნდა აღინიშნოს, რომ კლინიკურად ატიპიური ნევუსების მხოლოდ მცირე ნაწილი აკმაყოფილებს დისპლაზიური ნევუსის მიკროსკოპულ კრიტერიუმებს. ულტრასტრუქტურულად, ამ დაზიანებებში აღწერილია მელანოსომური ცვლილებების მრავალფეროვნება. დნმ-ის პლოიდიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ თითქმის ყველა დისპლაზიური ნევუსი დიპლოიდურია.

ჰალო ნევუსი (*leukoderma acquisitum centrifugum*) არის კლინიკური ტერმინი, რომელიც გამოიყენება მელანოციტური ნევუსის აღსაწერად, რომელიც გარშემორტყმულია დეპიგმენტირებული კანის ზონით. ის ყველაზე ხშირად გვხვდება ახალგაზრდა პაციენტების შემთხვევებში და შეიძლება იყოს მრავლობითი. მიკროსკოპულად, მას ახასიათებს მენალოციტების ინფილტრატი ლიმფოციტებითა და ჰისტიოციტებით და ითვლება, რომ წარმოადგენს მასპინძლის იმუნური პასუხის გამოხატულებას. დაზიანება შეიძლება იყოს არასწორად ინტერპრეტირებული მელანომასთან, ლიმფომასთან და დერმატიტთან. ულტრასტრუქტურულად, მელანოციტები დეგენერაციის სხვადასხვა სტადიაზე შეიძლება გამოვლინდეს ლიმფოჰისტიოციტური ელემენტების ფონზე. უნდა აღინიშნოს, რომ ავთვისებიანი მელანომა შესაძლოა გარშემორტყმული იყოს დეპიგმენტირებული კანის ჰალოებით. თუმცა, ამ შემთხვევაში ჰალო არარეგულარულია და პიგმენტური ლაქა, როგორც წესი, ცენტრალური ლოკალიზაციისაა.

ღრმად პენეტრირებული ნევუსი ეწოდება ნევუსის ვარიანტს, რომელიც მორფოლოგიურად ჰგავს ცისფერ ნევუსებს, რომელშიც კანის კომპონენტი ღრმად ვრცელდება რეტიკულურ დერმისში და ზოგჯერ კანქვეშა ცხიმშიც კი. დერმო-ეპიდერმული შეერთების კომპონენტი ჩვეულებრივ შეუმჩნეველია, ხოლო დერმის კომპონენტი არის უჯრედული, ბუდობრივი ან ფასციკულური, უხვად პიგმენტირებული და ციტოლოგიურად მსუბუქად ატიპიური. მიტოზური ფიგურები არ გვხვდება, მცირეა ან საერთოდ არ არის ანთებითი ინფილტრატი.

ზოგჯერ ღრმა პენეტრირებული ნევის გვხვდება შერეული ნევუსების სხვა ტიპებთან, როგორც კომბინირებული ნევუსის ფორმით(31).

იმის გამო, რომ ყველა თეთრკანიან ზრდასრულს აქვს საშუალოდ 20-30 ნევისი, აშკარაა, რომ მათი მოცილებისთვის საჭიროა სპეციფიკური ჩვენებები, გარდა კოსმეტიკური მოსაზრებებით განსაზღვრული შემთხვევებისა. დერმო-ეპიდერმული შეერთების კომპონენტის არსებობა თავისთავად არ არის ჩვენება ქირურგიული ჩარევის; პლანტარული და ხელისგულის ნევუსების უმეტესობა დერმო-ეპიდერმული შეერთების ლოკალიზაციისაა, მაგრამ ისინი ძალიან ხშირია და ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის შესაძლებლობა ძალიან მცირეა და არასაკმარისი მათი რუტინული მოცილების რეკომენდაციისათვის. ქირურგიული ჩარევის ჩვენებას შეიძლება წარმოადგენდეს რომელიმე ქვემოთ ჩამოთვლილი ცვლილების გამოჩენა ადრე არსებულ ნევუსში: პიგმენტაციის გაღრმავება ან პიგმენტის გავრცელება დაზიანების უსწორო საზღვრებს მიღმა, დეპიგმენტაციის ბრტყელი უბნების გამოჩენა ნევუსში, წითელი ანთებითი ზონის გამოჩენა ნევუსის გარშემო, სწრაფი ზრდა, დაწყებული, ქავილი, შრატის ჟონვა ან სისხლდენა ტრავმით. ნევუსის მოცილება უნდა განხორციელდეს ცივი დანით და არა კაუტერიით, რათა თავიდან იქნას აცილებული ქსოვილის დამახინჯება და ამ უკანასკნელთან დაკავშირებული თავისებური შედეგის არტეფაქტული რეაქციები. არასრულმა მოცილებამ შეიძლება გამოიწვიოს ადგილობრივი რეციდივი. რეკომენდებულია თანდაყოლილი ნევუსის გიგანტური ფორმის ადრეული ქირურგიული მოცილება ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის უფრო დიდი მიდრეკილების გამო(29).

ავთვისებიანი მელანომა არის მელანოციტებისაგან წარმოქმნილი კანის კიბოს აგრესიული ტიპი. შორსწასულ სტადიაზე მყოფი მელანომა განსაკუთრებით ცუდი პროგნოზით გამოირჩევა ამიტომ, წლების განმავლობაში, რისკ ფაქტორები და მელანომის ფორმირების სავარაუდო წინამორბედი დაზიანების ადრეული იდენტიფიკაცია იქნა აქტიური შესწავლის საგანი, რათა გაუმჯობესებულიყო მისი ადრეულ ეტაპებზე დიაგნოსტიკა. აქედან გამომდინარე მელანოციტური ნევუსები, როგორც მელანომის შესაძლო წინამორბედი ხშირად წარმოადგენს შესწავლის საგანს სხვადასხვა ტიპის კვლევაში.

კლინიკურად, მელანოციტური ნევუსების გაზრდილი რაოდენობა და ატიპიური/დისპლაზიური ნევუსების არსებობა აღიარებულია, როგორც მელანომის განვითარების რისკ ფაქტორები. ნევუსების, როგორც მელანომის რისკ-ფაქტორების ერთ ერთი კვლევის მეტა-ანალიზში, მელანომის ყველაზე მაღალი რისკი (დაახლოებით 7-ჯერ) დაფიქსირდა 100-ზე მეტი ნევუსის მქონე პირებში. რამდენიმე ატიპიური ნევუსის არსებობა დაკავშირებული იყო მელანომის წარმოქმნის ექვსჯერ უფრო მაღალ რისკთან შედარებით ატიპიური ნევუსების არარსებობასთან. ეს კორელაცია ნევუსის რაოდენობასა და მელანომას შორის

გულისხმობდა იმას, რომ ნევუსები შეიძლება წარმოადგენდეს წინამორბედ დაზიანებებს მელანომის ევოლუციაში. თუმცა, ერთი ნევუსის მელანომამდე პროგრესირების რისკი ძალიან დაბალია (წლიური რისკი 0,0005%-ზე ნაკლები), ამიტომ ნევუსების უმეტესობა სავარაუდოდ რჩება სტაბილური და არ გარდაიქმნება მელანომად(32,33).

მელანომების მხოლოდ მესამედია ნევუსთან ასოცირებული (ნევუსთან ასოცირებული მელანომა, NAM), ხოლო მელანომების უმეტესობა ითვლება დე ნოვოს ფორმებად. მიუხედავად იმისა, რომ NAM-ის მოხსენებული მაჩვენებელი განსხვავდება, ყველაზე ხშირად მოხსენებული მაჩვენებელია 20-30%. NAM-ის დაბალი მაჩვენებლის შეფასების შესაძლო ახსნა არის ის, რომ უფრო დიდი ზომის მელანომის შემთხვევაში, ნევუსის კომპონენტის გამოვლენა შეუძლებელია, რადგან ის შეიძლება იყოს გადაფარული სიმსივნის სხვა კომპონენტის მიერ(34).

არსებული მტკიცებულებები მიუთითებს კლინიკურ და ბიოლოგიურ კავშირზე ნევუსის წარმოქმნასა და მელანომის განვითარებას შორის. თუმცა, განსხვავებები NAM-სა და de novo მელანომის წარმოქმნას შორის რჩება ჯერ კიდევ გაურკვეველი.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ (WHO) 2018 წელს წარადგინა განსხვავებული ევოლუციური კლასიფიკაცია მელანომის ფორმირების გზებთან დაკავშირებული, გენეტიკურ ცვლილებებზე, პოტენციურ წინამორბედ დაზიანებებზე და მზის ქრონიკული დაზიანების ხარისხზე (CSD- Cumulative Sun Damage). ეს გზები მოიცავს: დაბალი-CSD მელანომა, როგორიცაა ზედაპირული გავრცელების მელანომა (SSM- superficial spreading Melanoma), რომელიც შეიძლება წარმოიშვას ჩვეულებრივი ნევუსიდან ან დისპლასიური ნევუსიდან; მაღალი-CSD მელანომა, როგორიცაა lentigo maligna melanoma, რომელიც შეიძლება წარმოიშვას მელანომა in situ ვიდრე კეთილთვისებიანი წინამორბედებისაგან; დესმოპლაზიური მელანომა, რომელსაც არ აქვს ცნობილი კეთილთვისებიანი წინამორბედი; სპიც მელანომა, რომელსაც შესაძლოა ჰქონდეს სპიცის ნევუსი, როგორც წინამორბედი; აკრალური მელანომა, წინამორბედი ნევუსებიდან წარმოქმნილი; ლორწოვანის მელანომა რომელსაც არ აქვს ცნობილი კეთილთვისებიანი წინამორბედი; მელანომა, რომელიც წარმოიქმნება თანდაყოლილი ნევუსში; მელანომა წარმოიქმნილი ლურჯ ნევუსში; უვალური მელანომა, რომელსაც შეიძლება ჰქონდეს უვალური ნევუსი, როგორც წინამორბედი(35).

თანდაყოლილი ნევუსები NAM-ის კლასიკური მაგალითია. ისინი ჩვეულებრივ გვხვდება დაბადებისას ან სიცოცხლის პირველ წლებში. ამ ტიპის ნევუსი ჩვეულებრივ გამოწვეულია გააქტიურებული მუტაციით MAPK გზაზე, ძირითადად NRAS გენი. დიდი ზომის და გიგანტური თანდაყოლილი ნევუსები (>20 სმ) ავლენს მელანომის წარმოქმნის მნიშვნელოვნად გაზრდილ რისკს, მაგრამ სავარაუდოდ მოითხოვს შემდგომ მუტაციურ მოვლენებს (გარდა NRAS) და/ან გენომური ცვლილებები პროგრესის მიზნით. მელანომის კიდევ ერთი მაგალითი

წარმოქმნილი *de novo* კეთილთვისებიანი წინამორბედი დაზიანების გარეშე არის *lentigo maligna melanoma* (LMM). ის სათავეს იღებს მელანომა *in situ* დაზიანებებიდან (*lentigo maligna*), რომელიც ნელ-ნელა ფართოვდება და მხოლოდ იშვიათად პროგრესირებს ინვაზიურ მელანომაში. ის ჩვეულებრივ გვხვდება ხანდაზმულ პაციენტებში მზისგან დაზიანებულ კანზე, როგორცაა თავისა და კისრის არეში.

კვლევები მკვეთრად მწირია რომელიც გამოავლენდა პირველადი *de novo* მელანომისა და ნევუსთან ასოცირებული მელანომის ჰეტეროგენულობას გამოხატულს განსხვავებულ პროგრესიის რისკსა და იმუნოთერაპიის პასუხში. ნევუსთან ასოცირებული მელანომის შესახებ დამატებითი კვლევები, მნიშვნელოვნად გაამდიდრებს ინფორმაციას ასევე მელანომის ინიცირების, პროგრესირებისა და რეციდივის განვითარების შესახებ რაც გააუმჯობესებს მელანომის წინარე მდგომარეობების დიაგნოსტიკას და შესაბამისად პრევენციული სტრატეგიების შემუშავებასა და ზოგადად უკეთეს მენეჯმენტს(36,37).

მელანომის ევოლუცია წინამორბედი დაზიანებებიდან კორელაციაშია გენეტიკური მოდიფიკაციების ეტაპობრივ პროგრესირებასთან. ყველაზე გავრცელებული პირველი ნაბიჯი წინამორბედის ფორმირებაში არის MAPK (მიტოგენ-აქტივირებული პროტეინ კინაზა) გზის გააქტიურება რომელიც ააქტიურებს მამოძრავებელ მუტაციას BRAF ან NRAS გენებში, რაც იწვევს კეთილთვისებიანი ნევუსის წარმოქმნას. უცნობია არის თუ არა BRAFV600E მუტაცია სრულად საკმარისი ნევუსის ფორმირებისთვის *in vivo*. ინ ვიტრო, BRAFV600E აქტივაცია იწვევს მელანოციტების სწრაფ დაბერებას. BRAFV600E გააქტიურება ზებრა თევზებსა და თაგვებში იწვევს ნევუსის მსგავსი დაზიანებების წარმოქმნას.

მელანოციტური ჰიპერპლაზიებისა და ნევუსების მრავალფეროვანი ფორმები აერთიანებს როგორც მორფოლოგიურ, ისე იმუნოფენოტიპურ და მოლეკულურ ჰეტეროგენულობას, რაც ასახავს მათ ბიოლოგიურ ქცევაში არსებულ მნიშვნელოვან განსხვავებებს. თანამედროვე კვლევები ხაზს უსვამს, რომ მელანოციტური ნევუსების ნაწილი შესაძლოა წარმოადგენდეს მელანომის ევოლუციური პროცესის ადრეულ ეტაპს, სადაც პროგრესიისა და რეციდივის რისკს განსაზღვრავს არა მხოლოდ მუტაციური პროფილი (BRAF, NRAS, HRAS, GNAQ), არამედ ლოკალური იმუნური მიკროკომპონენტების აქტივობაც. ამასთან, მელანოციტური უჯრედების და მიმდებარე კერატინოციტების ურთიერთქმედება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს პათოლოგიური პროცესების პროგრესირებაში, რაც მოითხოვს მოლეკულურ და იმუნომორფოლოგიურ კუთხით ღრმა შეფასებას. აღნიშნული მიზეზით ჩვენი მიმდინარე კვლევა ფოკუსირებულია მელანოციტური ჰიპერპლაზიებისა და ატიპიური ნევუსების იმუნოჰისტოქიმიური პროფილის შესწავლაზე, სადაც კვლევის მიზანია პროგრესიისა და რეციდივის პოტენციური ბიომარკერების (Ki-67, P53, BCL-2, SOX10, CD44, FOXP3) გამოვლენა და მათი ურთიერთდამოკიდებულების შეფასება კლინიკურ და მორფოლოგიურ

პარამეტრებთან. ამ გზით შესაძლებელი გახდება მელანოციტური დაზიანებების ბიოლოგიური ქცევის უფრო ზუსტი პროგნოზირება, რაც საბოლოოდ გააუმჯობესებს მელანომის ადრეული დიაგნოსტიკისა და პრევენციული მიდგომების ეფექტიანობას.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Frantz WT, Iyengar S, Neiswender J, Cousineau A, Maehr R, Ceol CJ. Pigment cell progenitor heterogeneity and reiteration of developmental signaling underlie melanocyte regeneration in zebrafish. *Elife*. 2023 Apr 6;12.
2. Yan C, Brunson DC, Tang Q, Do D, Iftimia NA, Moore JC, et al. Visualizing Engrafted Human Cancer and Therapy Responses in Immunodeficient Zebrafish. *Cell*. 2019 Jun 13;177(7):1903-1914.e14.
3. Fournier H, Calcagni N, Morice-Picard F, Quintard B. Psychosocial implications of rare genetic skin diseases affecting appearance on daily life experiences, emotional state, self-perception and quality of life in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Dec 1;18(1).
4. Neuffer SJ, Cooper CD. Zebrafish Syndromic Albinism Models as Tools for Understanding and Treating Pigment Cell Disease in Humans. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 1;14(7).
5. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022 May 1;158(5):495–503.
6. Schimmer S, Kerkmann L, Kahlert N, Jubeh S al, Werner T, Corkish C, et al. Dietary lipid overload creates a suppressive environment that impedes the antiviral functions of NK cells. *iScience*. 2025 May 16;28(5).
7. Piau O, Brunet-Manquat M, L'Homme B, Petit L, Birebent B, Linard C, et al. Generation of transgene-free hematopoietic stem cells from human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2023 Dec 7;30(12):1610-1623.e7.
8. Nam SA, Seo E, Kim JW, Kim HW, Kim HL, Kim K, et al. Graft immaturity and safety concerns in transplanted human kidney organoids. *Exp Mol Med*. 2019 Nov 1;51(11).
9. Korsunsky I, Millard N, Fan J, Slowikowski K, Zhang F, Wei K, et al. Fast, sensitive and accurate integration of single-cell data with Harmony. *Nat Methods*. 2019 Dec 1;16(12):1289–96.

10. Dong R, Yang R, Zhan Y, Lai HD, Ye CJ, Yao XY, et al. Single-Cell Characterization of Malignant Phenotypes and Developmental Trajectories of Adrenal Neuroblastoma. *Cancer Cell*. 2020 Nov 9;38(5):716-733.e6.
11. Joshi A, Basak T, Mondal B. Decoding elegant interplay among different stereo-electronic effects due to the ancient prolyl-4-hydroxylation stabilizing collagenous helicity. *iScience*. 2025 May 16;28(5).
12. Lee J, Rabbani CC, Gao H, Steinhart MR, Woodruff BM, Pflum ZE, et al. Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells. *Nature*. 2020 Jun 18;582(7812):399–404.
13. Vandamme N, Berx G. From neural crest cells to melanocytes: cellular plasticity during development and beyond. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019 May 30;76(10):1919–34.
14. Qiu X, Hill A, Packer J, Lin D, Ma YA, Trapnell C. Single-cell mRNA quantification and differential analysis with Census. *Nat Methods*. 2017 Feb 28;14(3):309–15.
15. Shih HY, Hsu SY, Ouyang P, Lin SJ, Chou TY, Chiang MC, et al. Bmp5 Regulates Neural Crest Cell Survival and Proliferation via Two Different Signaling Pathways. *Stem Cells*. 2017 Apr 1;35(4):1003–14.
16. Belote RL, Le D, Maynard A, Lang UE, Sinclair A, Lohman BK, et al. Human melanocyte development and melanoma dedifferentiation at single-cell resolution. *Nat Cell Biol*. 2021 Sep 1;23(9):1035–47.
17. Li H, Hou L. Regulation of melanocyte stem cell behavior by the niche microenvironment. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018 Sep 1;31(5):556–69.
18. Wiedemann J, Billi AC, Bocci F, Kashgari G, Xing E, Tsoi LC, et al. Differential cell composition and split epidermal differentiation in human palm, sole, and hip skin. *Cell Rep*. 2023 Jan 31;42(1).
19. Hosaka C, Kunisada M, Koyanagi-Aoi M, Masaki T, Takemori C, Taniguchi-Ikeda M, et al. Induced pluripotent stem cell-derived melanocyte precursor cells undergoing differentiation into melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019;32(5):623–33.
20. Jin S, Guerrero-Juarez CF, Zhang L, Chang I, Ramos R, Kuan CH, et al. Inference and analysis of cell-cell communication using CellChat. *Nat Commun*. 2021 Dec 1;12(1).
21. Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T, Upadhyay PR, Fleischer A, Hamzavi I. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020 Nov 1;33(6):778–87.

22. Pradhan SK, Kumar A, Kumar V. Multi release software reliability modelling incorporating fault generation in detection process and fault dependency with change point in correction process. *Sci Rep*. 2025 Dec 1;15(1).
23. Liu LP, Guo NN, Li YM, Zheng YW. Generation of Human iMelanocytes from Induced Pluripotent Stem Cells through a Suspension Culture System. *STAR Protoc*. 2020 Jun 19;1(1).
24. Wang S, Drummond ML, Guerrero-Juarez CF, Tarapore E, MacLean AL, Stabell AR, et al. Single cell transcriptomics of human epidermis identifies basal stem cell transition states. *Nat Commun*. 2020 Dec 1;11(1).
25. Sharma A, Sances S, Workman MJ, Svendsen CN. Multi-lineage Human iPSC-Derived Platforms for Disease Modeling and Drug Discovery. *Cell Stem Cell*. 2020 Mar 5;26(3):309–29.
26. Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. *Med Res Rev*. 2021 Mar 1;41(2):1138–66.
27. Sun Q, Lee W, Hu H, Ogawa T, De Leon S, Katehis I, et al. Dedifferentiation maintains melanocyte stem cells in a dynamic niche. *Nature*. 2023 Apr 27;616(7958):774–82.
28. Centeno PP, Pavet V, Marais R. The journey from melanocytes to melanoma. *Nat Rev Cancer*. 2023 Jun 1;23(6):372–90.
29. Baykal C, Yılmaz Z, Sun GP, Büyükbabani N. The spectrum of benign dermal dendritic melanocytic proliferations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019 Jun 1;33(6):1029–41.
30. D’Mello SAN, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling pathways in melanogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jul 15;17(7).
31. Yang J, Wang Z, Zhou H, Xiong Y, Li Y, Zheng Y wen, et al. Insights into human melanocyte development and characteristics through pluripotent stem cells combined with single-cell sequencing. *iScience* [Internet]. 2025 May 16 [cited 2025 Oct 28];28(5):112373. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004225006340>
32. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *Journal of Dermatology*. 2021 Mar 1;48(3):252–70.
33. Montoliu L, Marks MS. A new type of syndromic albinism associated with mutations in AP3D1. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2017 Jan 1;30(1):5–7.
34. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. 2016 May 25;16(6):345–58.

35. Samela T, Malorni W, Matarrese P, Mattia G, Alfani S, Abeni D. Gender differences in vitiligo: psychological symptoms and quality of life assessment description. *Front Psychol.* 2023;14.
36. Justice MJ, Dhillon P. Using the mouse to model human disease: Increasing validity and reproducibility. *DMM Disease Models and Mechanisms.* 2016 Feb 1;9(2):101–3.
37. Bae JM, Lee SC, Kim TH, Yeom SD, Shin JH, Lee WJ, et al. Factors affecting quality of life in patients with vitiligo: a nationwide study. *British Journal of Dermatology.* 2018 Jan 1;178(1):238–44.

Molecular heterogeneity of melanocytic hyperplasias, melanocytic moles (nevi), markers of recurrence and progression.

Kh. Nodia; T. Saladze; G. Burkadze; Sh. Kepuladze.

Tbilisi State Medical University

Abstract

Melanocytic hyperplasias and nevi represent a heterogeneous spectrum of neural crest-derived lesions encompassing benign, atypical, and potentially progressive entities. Their biological behavior is largely determined by cytologic atypia, immunophenotypic variability, and underlying molecular alterations. A subset of nevi may act as precursor lesions in melanoma development, with progression risk influenced by MAPK pathway mutations (BRAF, NRAS) and immune microenvironmental dysregulation. This critical review summarizes the morphologic and immunohistochemical heterogeneity of melanocytic nevi, emphasizing biomarkers associated with recurrence and progression. Our ongoing research focuses on the comparative immunohistochemical profiling of melanocytic hyperplasias and atypical nevi using key markers (Ki-67, P53, BCL-2, SOX10, CD44, FOXP3) to define diagnostic and prognostic patterns. Such integrative analysis aims to refine early diagnostic criteria and improve preventive strategies for melanoma progression.

Keywords: Melanocytic hyperplasia; Nevus; Heterogeneity; Immunohistochemistry; Melanoma; Progression; Recurrence; Biomarkers.

ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:

ხათუნა ნოდია - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი; დერმატო-ვენეროლოგი; პოდოლოგი;

Khatuna Nodia – PhD Student at Tbilisi State Medical University; MD; Dermatologist;

Email: [linkedin.com/in/khatuna-nodia-865895359](https://www.linkedin.com/in/khatuna-nodia-865895359)

თამარ სალაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი, პათოლოგანატომი;

Tamar Saladze – Associate Professor at TSMU Pathology Department; MD, Pathologist;

Email: t.saladze@tsmu.edu

გიორგი ბურკაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

George Burkadze - Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular Pathology;

E-mail: burkadze@yahoo.com g.burkadze@tsmu.edu

Phone Number: 599578833

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>

შოთა კეპულაძე - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;

Shota Kepuladze – Associate Professor at Tbilisi State Medical University Molecular Pathology Department, MD, Clinical Pathologist;

E-mail: shota.kepuladze@gmail.com Sh.kepuladze@tsmu.edu

Phone Number: +995 598297600

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5919-5581>