

3.3 Міжнародна класифікація пухлин шкіри: сучасна структура та клініко-діагностичне значення

У сучасній дерматопатології систематизація новоутворень шкіри є критично важливою як для діагностики, так і для визначення клінічної тактики та оцінки прогнозу. З огляду на морфологічне й молекулярне розмаїття шкірних пухлин, міжнародна медична спільнота потребує уніфікованої та науково обґрунтованої класифікаційної системи, яка враховує новітні досягнення морфології, імуногістохімії, генетики та клінічної онкології. Саме таку роль відіграє Класифікація пухлин шкіри Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), п'яте видання якої було оприлюднене у 2023 році [89], адже вона є міжнародним стандартом, що інтегрує сучасні морфологічні, імуногістохімічні та молекулярно-генетичні дані.

Ця редакція є результатом колективної праці провідних дерматопатологів, гістологів, молекулярних біологів, онкологів і клініцистів із різних країн, що об'єднали зусилля для створення найбільш повної й актуальної типології шкірних новоутворень. Основою класифікації виступає принцип гістогенетичного походження пухлин, доповнений сучасними даними про молекулярно-генетичні перебудови, проліферативну активність, патерни росту та клінічну поведінку.

У 2023 році ВООЗ класифікує новоутворення шкіри за вісьмома ключовими групами, зокрема:

- кератиноцитарні (епідермальні) пухлини,
- меланоцитарні пухлини,
- пухлини шкірних придатків,
- новоутворення нігтьового апарату,
- гемопоетичні та лімфоїдні пухлини,
- пухлини м'яких тканин,
- метастатичні ураження шкіри,

- генетично детерміновані пухлинні синдроми.

Кожна з цих груп має внутрішню класифікацію, що базується на поєднанні морфологічних критеріїв, імунотипу, клінічної поведінки та молекулярного профілю.

Метою цієї роботи є:

- узагальнення та наукове осмислення підходів до класифікації шкірних пухлин згідно з WHO Classification of Skin Tumours (2023),
- висвітлення основних принципів побудови цієї системи,
- демонстрація її практичного значення для клінічної діагностики, стратифікації ризику та формування сучасних протоколів ведення пацієнтів.

Особливу увагу приділено новим класифікаційним підходам, викладеним у класифікації BOOЗ (2023), з детальним аналізом змін у структурі номенклатури, нововведень у типології шкірних пухлин, а також визначенням місця генетично обумовлених синдромів у сучасній систематиці. Важливим елементом цієї системи є стратифікація пухлин за гістогенезом, що дозволяє виділити окремі групи новоутворень відповідно до клітин походження.

Кератиноцитарні (епідермальні) пухлини.

Серед шкірних пухлин провідну групу становлять кератиноцитарні (епідермальні) пухлини, які походять з клітин базального шару епідермісу та його придатків. Ці новоутворення охоплюють широкий спектр уражень — від доброякісних епідермальних гіперплазій до інвазивних злоякісних неоплазій, включаючи проміжні (гібридні) форми з потенційно агресивною поведінкою [90].

Доброякісні епідермальні новоутворення охоплюють низку проліферативних уражень, що характеризуються обмеженим ростом, відсутністю інвазивного потенціалу та цитологічної атипії, а також доброякісним клінічним перебігом. До цієї групи належать себорейна кератома, вірусні бородавки (звичайні, плоскі, подошовні), сонячне лентиго, світлоклітинна акантома. Усі вони демонструють чітко окреслений морфологічний контур, не проникають у дермальні структури, не мають тенденції до малігнізації та не потребують хірургічного втручання, за винятком випадків естетичного чи

функціонального дискомфорту. Класифікація та основні представники цієї групи наведені в табл.1.

Таблиця 1. Класифікація кератиноцитарних (епідермальних) пухлин шкіри
(згідно з WHO 2023)

Група	Пухлина / ураження	Ключові морфологічні та біологічні особливості	Прогностичні ознаки / ризики
Доброякісні	Себорейна кератома, вірусні бородавки (звичайні, плоскі, підошовні), сонячне лентиго, світлоклітинна акантома	Обмежений ріст, відсутність інвазії, відсутність атипії, доброякісний перебіг	Прогностично безпечні; клінічне спостереження
Передракові (премалігнізаційні)	Актинічний кератоз, миш'яковий кератоз, ПУВА-кератоз; хвороба Боуена (in situ ПКК)	Дисплазія кератиноцитів різного ступеня, акантоз, паракератоз, атипія	Потенційна трансформація в інвазивну ПКК, особливо при глибокій дисплазії
Злоякісні	Базальноклітинна карцинома (БКК): поверхнева, вузлова, пігментована, кератотична, інфундибулокістозна, фіброепітеліальна	Повільне зростання, місцева інвазія без метастазів, позитивна реакція на лікування	Низький ризик рецидиву при повному видаленні; прогностично сприятлива
	БКК агресивного типу: мікронодулярна, інфільтративна, склерозуюча, базосквамозна, саркоматоїдна	Інфільтративний ріст, часта периневральна інвазія, утруднена гістологічна диференціація	Високий ризик рецидиву; складність при хірургічному контролі країв
	Плоскоклітинна карцинома (ПКК): акантолітична, світлоклітинна, аденосквамозна, лімфоепітеліомоподібна, веретенноклітинна, саркоматоїдна	Висока мутагенність (особливо під дією УФ), ураження імуносупресованих, можливість метастазування	Ризик метастазів при товщині >2 мм, периневральній інвазії, стадії Clark IV–V
	Меркель-клітинна карцинома (МКК): МСРyV-позитивна	Вірусна етіологія, CK20+, INSM1+, низьке ТМВ	Прогноз більш сприятливий (МКК UV-походження)
	МКК МСРyV-негативна	УФ-індуковані C>T мутації, часта мутація TP53, втрата RB1	Високий ризик метастазування та рецидиву
	Гібридна МКК + ПКК	Рідкісні комбіновані пухлини в зонах фотонавантаження	Агресивний перебіг, складна диференціація

Продовження таблиці 1.

Група	Пухлина / ураження	Ключові морфологічні та біологічні особливості	Прогностичні ознаки / ризики
Невизначена / сумнівна біологічна поведінка	Кератоакантома (КА)	Експансивний ріст, ознаки регресії, морфологічна подібність до ПКК	p53+/Ki-67 у периферії, низький ТМВ; можливість регресії
	Сквамопроліферативна пухлина з невизначеним потенціалом	Проміжна форма між КА і ПКК; діагностичні труднощі	Потребує імуногістохімічної верифікації (p53, Ki-67, p16)
Додаткові діагностичні маркери	p53, Ki-67, p16, INSM1, CM2B4 (анти-MCPyV), SATB2	Застосовуються для диференціації КА/ПКК, верифікації МКК	Важливі для прогнозу, диференціальної діагностики, стратифікації ризику

З клініко-прогностичної точки зору, ці ураження вважаються прогностично безпечними та, зазвичай, підлягають динамічному спостереженню без активного лікування. У разі діагностичної невизначеності або змін характеру росту рекомендовано проведення дерматоскопічної оцінки та, за потреби, гістологічного верифікування.

Злоякісні кератиноцитарні пухлини становлять клінічно значущу групу новоутворень епідермального походження, що характеризуються різним ступенем агресивності, потенціалом до локального інвазивного росту та здатністю до метастазування. Найпоширенішими серед них є базальноклітинна карцинома (БКК) та плоскоклітинна карцинома (ПКК), а також нейроендокринна меркель-клітинна карцинома (МКК), яка має змішане гістогенетичне походження.

Базальноклітинна карцинома (БКК) представлена кількома клініко-морфологічними варіантами, серед яких виділяють поверхневу, вузлову, пігментовану, кератотичну, інфундибулокістозну та фіброепітеліальну форми. Ці варіанти характеризуються повільним зростанням, тенденцією до місцевої інвазії без схильності до метастазування, доброю відповіддю на лікування та сприятливим прогнозом при повному хірургічному видаленні пухлини. Навпаки, агресивні гістотипи БКК, включаючи мікронодулярний, інфільтративний,

склерозуючий, базосквамозний та саркоматоїдний підтипи, демонструють інфільтративний ріст, часто супроводжуються периневральною інвазією, мають труднощі у гістологічній диференціації та асоціюються з вищим ризиком рецидиву, особливо при нерадикальному видаленні [91].

Плоскоклітинна карцинома (ПКК) має широку морфологічну варіабельність, представлена акантолітичною, світлоклітинною, аденосквамозною, лімфоепітеліомоподібною, веретеноклітинною та саркоматоїдною формами. Ці пухлини демонструють високу мутагенність, зокрема внаслідок дії ультрафіолетового випромінювання, часто розвиваються у пацієнтів з імуносупресією та мають потенціал до метастазування [92]. Прогностичними факторами ризику є товщина пухлини понад 2 мм, периневральна інвазія та глибина інвазії, що відповідає стадіям Clark IV–V.

Меркель-клітинна карцинома (МКК) класифікується на МСРyV-позитивний та МСРyV-негативний варіанти. МСРyV-позитивна форма асоціюється з інтеграцією вірусного генетичного матеріалу поліомавірусу Меркель (МСРyV) у ДНК клітин шкіри, що спричиняє активацію пухлинного росту. Для неї характерна експресія імуногістохімічних маркерів CK20 та INSM1, низький тягар соматичних мутацій (ТМВ) і, загалом, сприятливіший клінічний прогноз порівняно з МСРyV-негативною формою. Натомість МСРyV-негативна форма виникає внаслідок ультрафіолет-індукованих точкових мутацій типу C>T, часто супроводжується мутацією TP53 та втратою експресії білка RB1, що зумовлює її більш агресивний перебіг і високу ймовірність метастазування.

Окрему групу становлять рідкісні гібридні пухлини, які поєднують риси МКК та ПКК і виникають переважно в ділянках шкіри з хронічною фотошкодою; вони характеризуються складністю диференційної діагностики та агресивною клінічною поведінкою.

До новоутворень з невизначеною або сумнівною біологічною поведінкою належить кератоакантома (КА) та група сквампроліферативних пухлин з проміжними рисами між КА і плоскоклітинною карциномою (ПКК).

Кератоакантома зазвичай демонструє швидкий, але експансивний ріст із подальніми ознаками спонтанної регресії. Морфологічно вона значною мірою подібна до високодиференційованої ПКК, що ускладнює диференційний діагноз. Імуногістохімічно для КА характерна позитивна експресія p53 та підвищений рівень Ki-67 переважно в периферичних ділянках пухлини, при цьому тягар соматичних мутацій залишається низьким. У клінічній практиці описано випадки як стабільного перебігу, так і прогресування в інвазивну карциному, хоча частіше спостерігається мимовільна регресія [93].

Сквамопроліферативні новоутворення з невизначеним потенціалом злоякісності займають проміжне положення між КА та ПКК. Вони характеризуються гістологічною гетерогенністю, що не дозволяє впевнено віднести їх до доброякісних або злоякісних процесів. Через морфологічні й цитологічні діагностичні труднощі для встановлення точного діагнозу необхідне проведення імуногістохімічного дослідження з оцінкою експресії p53, Ki-67, а також p16, що може допомогти у визначенні проліферативної активності та потенційної агресивності пухлини [94,95].

Для уточнення біологічної поведінки сквамопроліферативних новоутворень та диференційної діагностики між кератоакантомою (КА), плоскоклітинною карциномою (ПКК) та іншими епідермальними пухлинами застосовуються додаткові імуногістохімічні маркери. Зокрема, експресія білка p53 та показник проліферативної активності Ki-67 дозволяють оцінити потенційну агресивність ураження, оскільки високий рівень експресії цих маркерів, особливо дифузний, більше характерний для інвазивної ПКК, тоді як у КА зазвичай обмежується периферичними ділянками. Маркер p16, асоційований з порушенням регуляції клітинного циклу, також може мати діагностичне значення, особливо у випадках з ознаками дисплазії або підозрою на асоційований вірусний онкогенез [96,97].

Для верифікації нейроендокринної природи Меркель-клітинної карциноми (МКК) доцільне використання маркерів INSM1 та CM2B4 — останній є специфічним антитілом до великого Т-антигену поліомавірусу Меркель

(MCPyV), що дозволяє виявити MCPyV-асоційований підтип пухлини. Крім того, маркер SATB2, хоча й переважно використовується в діагностиці колоректального та остеогенного диференціювання, може бути інформативним у складних діагностичних випадках з нейроендокринною диференціацією або при метастазуванні [98,99].

Загалом, комплексне імуногістохімічне профілювання з використанням зазначених маркерів має важливе значення не лише для точної діагностики, а й для оцінки прогнозу, стратифікації ризику та визначення оптимальної терапевтичної тактики.

Меланоцитарні пухлини.

У контексті комплексного підходу до оцінки новоутворень особливу увагу слід приділити меланоцитарним пухлинам — гетерогенній групі, що формується з меланоцитів, пігментпродукуючих клітин епідермісу, дерми або слизових оболонок.

Ці пухлини охоплюють широкий діапазон уражень: від доброякісних невоїдних новоутворень до агресивних форм меланоми. Залежно від гістогенетичного походження, морфологічних особливостей та молекулярних перебудов, меланоцитарні новоутворення класифікуються на кілька підтипів [100]. Кожен із них характеризується специфічними дерматоскопічними, гістологічними та генетичними ознаками, що мають ключове значення для точної діагностики, оцінки ризику малігнізації та вибору належної лікувальної тактики. Структуроване представлення цих підтипів наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Класифікація меланоцитарних пухлин шкіри (згідно з WHO 2023)

Група	Пухлина / ураження	Ключові особливості	Прогностичні ознаки / ризики
Доброякісні меланоцитарні невуси	Інтрадермальні, складні, гало-невуси, невуси Шпіца, синій невус	Доброякісне походження; чітка архітектура, відсутність атипії	Зазвичай не трансформуються; мінімальний ризик

Продовження таблиці 2.

Група	Пухлина / ураження	Ключові особливості	Прогностичні ознаки / ризики
Проміжні меланоцитарні пухлини	WNT-активована глибоко проникна меланоцитома	Ядерна β -катенін+, LEF1+; низький мітотичний індекс	Можливий рецидив; проміжна злоякісність
	Пігментована епітеліоїдна меланоцитома (PEM)	PRKAR1A-інактивуючі мутації; глибокі, пігментовані клітини	Метастатичний потенціал з низькою агресивністю
	BAP1-інактивована меланоцитома	Втрата BAP1 (nuclear loss); часто асоційована з BAP1-синдромом	Ризик злоякісної трансформації; спадкова схильність
	Меланоцитома Шпіца	Злиття кіназ (ALK, NTRK, ROS1, RET); округлі або веретеноподібні клітини	Агресивність рідкісна, але диференціація від меланоми складна
	MITF-активовані пухлини	Транслокації MITF::CREM або ACTIN::MITF; експресія MITF	Потенціал недостатньо досліджений; потребує моніторингу
Злоякісні меланоми	Поверхнево поширена меланома	Мутації BRAF або NRAS; низький кумулятивний УФ	Агресивний перебіг; високий ризик метастазів
	Лентиго-меланома	Високий кумулятивний УФ; мутації NF1; десмопластичний варіант можливий	Часті рецидиви; резистентність до терапії
	Акральна меланома	Часто без УФ-мутацій; ампліфікації C-KIT, BRAF, CCND1	Прогноз варіабельний; залежить від стадії
	Слизова меланома	Локалізація на слизових; рідкісні GNAQ/GNA11 мутації	Високий ризик пізнього виявлення; поганий прогноз
	Увеальна меланома	Часто мутації GNAQ, GNA11, SF3B1	Часті метастази в печінку; відрізняється від шкірних форм
	Меланома Шпіца	HRAS або злиття кіназ; схожа на звичайний невус Шпіца	Вимагає морфологічної і молекулярної верифікації; іноді агресивна
Прикордонні меланоцитарні ураження	MELTUMP, SAMPUS, IAMPUS	Морфологічна атипія без ознак інвазії або з поверхневою проліферацією	Злоякісний потенціал невизначений; потребує нагляду
Первинні меланоми ЦНС	Лептоменінгеальні меланоцити, нейрошкірний меланоз	Вроджені або первинні ураження ЦНС; GNAQ, GNA11, NRAS мутації	Вимагають окремої тактики лікування; можуть бути агресивними
Стратифікаційна система	MPATH-Dx V2.0	Категоризація меланоцитарних уражень (1–5) за морфологією та ризиком	Допомагає передбачити перебіг і планувати терапію

Доброякісні меланоцитарні невуси є поширеною групою пігментних утворень, що походять із меланоцитів і характеризуються стабільним клінічним перебігом та мінімальним ризиком малігнізації [101]. До цієї категорії належать інтрадермальні, складні (компаундні), гало-невуси, невуси Шпіца та сині невуси. Вони мають чітку архітектуру, відсутність цитологічної атипії та доброякісний імуногістохімічний профіль [102].

Невуси цієї групи зазвичай не потребують активного втручання, за винятком випадків косметичного дискомфорту або при зміні клінічного вигляду. Їхня біологічна поведінка є доброякісною, трансформація у меланому спостерігається вкрай рідко [101, 102]. Таким чином, доброякісні меланоцитарні невуси становлять низькоризикову групу, що не потребує агресивної діагностичної чи терапевтичної тактики, але підлягає динамічному спостереженню.

Проміжні меланоцитарні пухлини становлять особливу групу новоутворень, які демонструють гістологічні та молекулярні ознаки як доброякісних, так і злоякісних уражень [103, 104]. Вони характеризуються обмеженою проліферативною активністю, локально агресивним ростом і варіабельним ризиком метастазування, що зумовлює їхню класифікацію як пухлин із проміжною злоякісністю. У більшості випадків прогноз сприятливий, однак для частини утворень можливі рецидиви або регіонарні метастази, тому важливою є чітка морфологічна та молекулярна ідентифікація.

Однією з найбільш вивчених форм є WNT-активована глибоко проникна меланоцитома, що характеризується ядерною експресією β -катеніну та LEF1 при низькому мітотичному індексі. Ураження зазвичай мають сприятливий перебіг, але можливий локальний рецидив.

Пігментована епітеліоїдна меланоцитома (PEM) демонструє мутації, що інактивують PRKAR1A, і складається з глибоко розташованих, щільно пігментованих клітин. Незважаючи на морфологічну подібність до меланоми, її клінічна поведінка переважно індолентна, з обмеженим метастатичним потенціалом.

BAP1-інактивована меланоцитома відзначається втратою ядерної експресії BAP1 і часто виявляється в осіб зі спадковим BAP1-синдромом. Ці пухлини мають підвищений ризик злоякісної трансформації, а тому потребують ретельного клінічного моніторингу.

До проміжних форм також належать меланоцитоми Шпітца, які асоціюються з злиттям генів ALK, NTRK, ROS1 або RET і характеризуються наявністю веретеноподібних або епітеліоїдних клітин. Попри те, що більшість таких новоутворень має доброякісний перебіг, їх диференціація від меланоми іноді викликає значні діагностичні труднощі [105].

Окрему групу становлять MITF-активовані пухлини, що пов'язані з транслокаціями типу MITF::CREM або ACTIN::MITF і характеризуються стійкою експресією фактора транскрипції MITF. Через обмеженість даних щодо їхньої клінічної поведінки, такі новоутворення вимагають довгострокового спостереження.

Таким чином, проміжні меланоцитарні пухлини потребують комплексної оцінки з урахуванням морфологічних, імуногістохімічних і молекулярно-генетичних ознак, що має вирішальне значення для коректної стратифікації ризику та вибору тактики ведення пацієнтів.

Злоякісні меланоми становлять найбільш агресивні меланоцитарні пухлини, що характеризуються потенціалом до інвазивного росту, метастазування та значної смертності [106, 107]. Вони формують гетерогенну групу з різними клініко-морфологічними варіантами, які відрізняються за генетичними змінами, етіологією, локалізацією та клінічним перебігом [108, 109].

Поверхнево поширена меланома (Superficial spreading melanoma) зазвичай виникає на шкірі з низьким кумулятивним ультрафіолетовим ушкодженням. Найчастіше асоційована з мутаціями в BRAF або NRAS [110, 111]. Характеризується агресивним перебігом та високим ризиком метастазів навіть на ранніх стадіях.

Лентиго-меланома виникає на хронічно пошкодженій сонцем шкірі (особливо обличчя у літніх пацієнтів). Зазвичай пов'язана з мутаціями NF1, іноді

з десмопластичним варіантом [112]. Має тенденцію до локальних рецидивів і резистентності до стандартних методів лікування.

Акральна меланома виникає на долонях, підшвах або піднігтьових ділянках. Відзначається відсутністю класичних УФ-індукованих мутацій, натомість виявляються ампліфікації C-KIT, BRAF, CCND1 [113]. Прогноз залежить від клінічної стадії на момент діагностики та глибини інвазії.

Слизова меланома розвивається на слизових оболонках (ротова порожнина, геніталії, носоглотка). Часто виявляють рідкісні мутації GNAQ або GNA11 [114]. Має високий ризик пізнього виявлення через приховану локалізацію, що зумовлює несприятливий прогноз.

Увеальна меланома — найбільш поширена злоякісна пухлина ока, асоційована з мутаціями GNAQ, GNA11, а також SF3B1 [115, 116]. На відміну від шкірних форм, часто метастазує в печінку та має відмінні молекулярно-біологічні характеристики, що обумовлюють іншу терапевтичну тактику.

Меланома Шпіца морфологічно нагадує невус Шпіца, однак характеризується злиттям кіназ (ALK, NTRK, ROS1, RET) або мутацією HRAS [117]. Цей варіант вимагає ретельної морфологічної та молекулярної диференціації від доброякісних уражень, оскільки у рідкісних випадках може мати агресивний перебіг.

Ці підтипи меланоми наведені в табл. 2 згідно з сучасною класифікацією WHO (5th edition, 2023) і мають критичне значення для точного діагностування, стратифікації ризику та визначення персоналізованої терапевтичної тактики [106].

Прикордонні меланоцитарні ураження — це гістологічно неоднозначні новоутворення, що демонструють морфологічні ознаки атипії, однак не мають переконливих критеріїв інвазивного росту або метастатичного потенціалу. До цієї групи належать MELTUMP (Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential), SAMPUS (Superficial Atypical Melanocytic Proliferations of Uncertain Significance) та IAMPUS (Intraepidermal Atypical Melanocytic Proliferations of Uncertain Significance) [118]. Ці ураження характеризуються наявністю цитологічної атипії, асиметрії архітектури або незвичних патернів росту, однак не відповідають

критеріям діагностики інвазивної меланоми. Їхній злоякісний потенціал залишається невизначеним, тому такі ураження потребують ретельного морфологічного аналізу, імуногістохімічної та, за можливості, молекулярної верифікації, а також клінічного моніторингу.

Первинні меланоми центральної нервової системи (ЦНС) — це рідкісна група меланоцитарних новоутворень, що виникають з лептоменінгеальних меланоцитів, які є нормальними клітинними похідними нервового гребеня, що локалізуються у м'якій мозковій оболонці. До цієї категорії належать як доброякісні форми (наприклад, нейрошкірний меланоз), так і злоякісні меланоми. Часто асоціюються з вродженими порушеннями пігментації шкіри та мозкових оболонок. На молекулярному рівні виявляють мутації GNAQ, GNA11 або NRAS, подібні до уражень увеального тракту ока [119]. Через унікальну локалізацію, клінічні прояви та біологічну поведінку ці меланоми вимагають специфічного діагностичного підходу та окремої тактики лікування, а також мають потенціал до агресивного перебігу, включаючи рецидиви та метастази.

У сучасній дерматопатологічній практиці для стандартизованої оцінки меланоцитарних уражень широко застосовується стратифікаційна система MPATH-Dx V2.0 (Melanocytic Pathology Assessment Tool and Hierarchy for Diagnosis) [120], що представлена в табл. 3.

Таблиця 3. Категорії стратифікаційної системи MPATH-Dx V2.0

Категорія	Опис ураження	Клінічна інтерпретація	Рекомендована тактика
Категорія 1	Доброякісні невуси без атипії	Немає ознак дисплазії або малігнізації	Спостереження або видалення за косметичними/механічними показаннями
Категорія 2	Доброякісні невуси з мінімальною атипією	Низький ризик трансформації	Повне видалення, повторне втручання не обов'язкове
Категорія 3	Меланоцитарні ураження з невизначеним біологічним потенціалом (MELTUMP, SAMPUS)	Потенційно прикордонні, потребують обережності	Повне видалення з контролем країв, можлива повторна біопсія або спостереження
Категорія 4	Меланома in situ або мікроінвазивна	Високий ризик прогресії	Обов'язкове широке висічення, подальша стратифікація за стадією
Категорія 5	Інвазивна меланома	Агресивне ураження з метастатичним потенціалом	Хірургічне лікування, онкологічне обстеження, можливе системне лікування

Вона базується на морфологічних критеріях та дозволяє класифікувати меланоцитарні новоутворення за п'ятьма категоріями (від 1 до 5), що відповідають різним рівням клінічного ризику — від доброякісних невусів до інвазивної меланоми. Такий підхід забезпечує уніфіковану інтерпретацію гістопатологічних результатів, сприяє точнішій оцінці злоякісного потенціалу ураження та допомагає лікарям визначити оптимальну лікувальну тактику, зокрема потребу у додатковому хірургічному втручанні або спостереженні.

Пухлини шкірних придатків.

Пухлини придатків шкіри становлять гетерогенну групу новоутворень, що виникають із компонентів шкірних залоз - апокринових, еккринових та сальних. Ці пухлини вирізняються значною гістологічною та клінічною різноманітністю: від доброякісних утворень із мінімальним клінічним значенням до високозлоякісних форм із потенціалом до рецидивування та метастазування.

Для зручності клініко-патологічної оцінки та вибору тактики ведення пацієнтів основні типи пухлин придатків шкіри систематизовано за їх гістогенезом, що узагальнено в табл. 4. Такий підхід дозволяє чітко диференціювати доброякісні та злоякісні форми пухлин, враховуючи їх морфологічні, імуногістохімічні та клінічні особливості.

Таблиця 4. Класифікація пухлин придатків шкіри (згідно з WHO 2023)

Група	Пухлина / ураження	Ключові особливості	Прогностичні ознаки / ризику
Доброякісні пухлини придатків шкіри	Сирингома, гідроцистома, піломатриксом, трихобластома	Диференціація у напрямку еккринових/апокринних потових залоз, волосяних фолікулів або сальних залоз; зазвичай дрібні, безсимптомні ураження	Зазвичай доброякісні, повільнорослі; рідко спостерігається злоякісна трансформація
Злоякісні пухлини придатків шкіри	Порокарцинома, трихілемальна карцинома, сальна карцинома	Морфологічні ознаки злоякісності; часто виявляються характерні молекулярні перебудови (наприклад, YAP1::MAML2, мутації CYLD)	Високий ризик інфільтративного росту та метастазування; вимагають ранньої діагностики й радикального лікування
Пухлини з характерною локалізацією	Позамамарна хвороба Педжета (аногенітальна локалізація)	Часто пов'язана з внутрішньою аденокарциномою; інтраепідермальне розташування атипичних клітин	Потребує пошуку внутрішньої пухлини (особливо в органах малого таза); визначає

Продовження таблиці 4.

Група	Пухлина / ураження	Ключові особливості	Прогностичні ознаки / ризики
			лікувальну тактику і прогноз
Секреторна карцинома шкіри	ETV6::NTRK3, NF1X::PKN1	Гістологічно нагадує секреторну карциному молочної залози; характерні транслокації	Агресивний потенціал; показано застосування таргетної терапії (наприклад, інгібіторів TRK)
NUT-карцинома шкіри	BRD3::NUTM1, NSD3::NUTM1	Погано диференційована пухлина з залозисто-сквамозною морфологією та експресією NUT	Вкрай агресивний перебіг, резистентність до терапії, несприятливий прогноз
Пухлини з відомими молекулярними перебудовами	Порокарцинома (YAP1::MAML2, YAP1::NUTM1), гідраденома (CRTC1::MAML2), спіраденома (мутації ALPK1)	Молекулярні злиття/мутації визначають тип диференціації та гістогенез пухлини	Генетичний профіль може бути предиктором клінічного перебігу та чутливості до терапії
Імуногістохімічні маркери	ЕМА, СЕА (еккрінова/апокринова диференціація), андрогенний рецептор (сальні пухлини), β-катенін (піломатриксосома)	Застосовуються для підтвердження напрямку диференціації та виключення диференційних діагнозів	Підвищують точність діагностики та впливають на вибір терапевтичної стратегії

Доброякісні новоутворення включають утворення з диференціацією у напрямку еккринових або апокринових потових залоз (наприклад, сириногома, гідроцистома), волосяного фолікула (піломатриксосома) або сальних структур (трихобластома). Вони зазвичай мають невеликі розміри, клінічно перебігають безсимптомно, характеризуються повільним ростом і доброякісним перебігом. Хоча злоякісна трансформація трапляється вкрай рідко, важливо диференціювати ці ураження від морфологічно подібних, але агресивних форм [121, 122, 123].

До злоякісних утворень належать порокарцинома, трихілемальна карцинома та сальна карцинома. Вони демонструють чіткі морфологічні ознаки злоякісності, зокрема клітинну атипію, мітотичну активність, інвазивне

зростання, а також часто супроводжуються характерними молекулярно-генетичними порушеннями — наприклад, транслокацією *YAP1::MAML2*, *YAP1::NUTM1* або мутаціями гена *CYLD* [122, 124]. Такі пухлини мають високий ризик інфільтративного росту, рецидивів і метастазування, що зумовлює необхідність ранньої діагностики й радикального хірургічного втручання відповідно до онкологічних стандартів [124].

До окремої групи належать пухлини з типовою анатомічною локалізацією.

Позамамарна хвороба Педжета — рідкісне епітеліальне новоутворення, яке зазвичай локалізується в аногенітальній ділянці. Морфологічно характеризується скупченням великих атипових клітин із муциноподібною цитоплазмою в межах епідермісу. У значній частині випадків асоціюється з підлеглою або метакронною аденокарциномою органів малого таза (пряма кишка, простата, яєчники, сечовий міхур). Виявлення цієї патології потребує ретельного обстеження з метою виключення синхронної внутрішньої злоякісної пухлини, що безпосередньо впливає на лікувальну тактику та прогноз [121, 123].

Секреторна карцинома шкіри — рідкісне злоякісне новоутворення, яке гістологічно нагадує секреторну карциному молочної залози. Важливою діагностичною та прогностичною ознакою є наявність транслокацій *ETV6::NTRK3* або *NFIX::PKN1*, які не лише підтверджують діагноз, але й є мішенями для таргетної терапії, зокрема інгібіторів TRK [125].

NUT-карцинома шкіри (Nuclear protein in testis) — надзвичайно агресивна та погано диференційована пухлина з залозисто-сквамозною морфологією і характерною експресією білка NUT. Генетично пов'язана з транслокаціями *BRD3::NUTM1* або *NSD3::NUTM1*. Має високу резистентність до стандартної терапії, швидко прогресує і характеризується несприятливим прогнозом [122, 124].

Пухлини з відомими молекулярними перебудовами, у яких ідентифіковано специфічні молекулярні злиття або мутації, формують окрему нозологічну групу. Такі зміни мають значення для визначення походження пухлини та потенційної поведінки. Наприклад:

- *Порокарцинома* — злиття *YAP1::MAML2* або *YAP1::NUTM1*;
- *Гідраденома* — транслокація *CRTC1::MAML2*;
- *Спіраденома* — мутації гена *ALPK1* [122].

Генетичний профіль таких утворень може слугувати не лише діагностичним маркером, але й предиктором клінічного перебігу та чутливості до таргетної терапії [122, 125].

Важливою складовою діагностики пухлин придатків шкіри є імуногістохімічне дослідження, яке дозволяє уточнити напрямок диференціації та виключити диференційні діагнози. До найбільш інформативних маркерів належать:

- ЕМА (епітеліальний мембранний антиген) і СЕА (карциноємбріональний антиген) — маркери еккринової та апокринової диференціації;

- Андрогенний рецептор — характерний для сальних новоутворень;
- β -катенін — ядерна експресія притаманна піломатриксомі [106, 123].

Імуногістохімічне профілювання підвищує точність діагностики, дозволяє краще розмежовувати пухлини з подібною морфологією, прогнозувати клінічну поведінку та обґрунтовано вибирати терапевтичну стратегію. Особливо важливим цей підхід є у випадках локалізованих уражень, де гістологічна структура може бути атиповою або обмеженою для оцінки, зокрема в ділянках із складною анатомічною будовою та високою функціональною значущістю [121, 123].

Новоутворення нігтьового апарату.

Однією з анатомічно та клінічно чутливих зон є нігтьовий апарат, новоутворення якого становлять складну діагностичну категорію. Класифікація новоутворень нігтьової пластинки, представлена в табл. 5, побудована на принципах гістогенетичного походження з урахуванням клінічних, дерматоскопічних, морфологічних та імуногістохімічних характеристик, що дозволяє ефективно диференціювати як доброякісні, так і злоякісні ураження. Вчасне розпізнавання патології нігтьового апарату має особливе значення,

оскільки ряд злоякісних утворень у цій ділянці характеризуються агресивним перебігом і високим ризиком рецидиву.

Таблиця 5. Класифікація новоутворень нігтьової пластинки (згідно з WHO 2023)

Група	Пухлина / ураження	Ключові особливості	Прогностичні ознаки / ризики
Доброякісні пухлини нігтьової пластинки	Оніхоматрикома	Доброякісна фіброепітеліальна пухлина, що походить із матриксу нігтя; клінічно проявляється потовщенням нігтя, поздовжньою борозною, гіперкератозом; гістологічні варіанти: плеоморфний, пігментований, міксоїдний, проліферативний	Можлива делеція гена RB1; вкрай рідко — малігнізація; важлива диференційна діагностика з плоскоклітинною карциномою
	Оніхопапілома	Найчастіше у дистальному матриксі або нігтьовому ложі; клінічно - поздовжня еритроніхія, субунгвальний гіперкератоз, деформація вільного краю нігтя	Доброякісна; своєчасне хірургічне видалення забезпечує повне одужання; рідкісні рецидиви
	Фіброкератома (пухлина Кенена)	Периунгвальна фіброзно-епітеліальна пухлина; одинична або множинна; асоційована з туберозним склерозом (в рамках комплексу Бурневіль-Прінгла)	Генетично обумовлена (мутації TSC1/TSC2); слугує маркером системного захворювання; потребує онкологічного скринінгу
	Оніхоцитарна матрикома	Рідкісна доброякісна пухлина матриксного походження; гістологічно схожа на піломатрікому; клінічно — пахімеланоніхія (потовщена пігментована нігтьова пластинка)	Не агресивна, але часто помилково розцінюється як меланома; важлива гістологічна верифікація
	Піднігтьова кератоакантома	Швидкоростуча епідермальна проліферація з піднігтьовим розташуванням; клінічно — болюча маса, деструкція нігтя	Доброякісна, але клінічно імітує інвазивну плоскоклітинну карциному; потребує біопсії для виключення злоякісності
Злоякісні пухлини нігтьової пластинки	Оніхолемальна карцинома (оніхолемальна форма плоскоклітинної карциноми)	Злоякісна епітеліальна пухлина, що походить із нігтьового ложа або матриксу; демонструє оніхолемальну диференціацію; клінічно — ерозія, виразка, хронічне ураження нігтя	Локально агресивна; схильна до рецидивів; при затримці діагностики можливе глибоке інфільтрування з функціональними втратами

Особливу складність становлять пігментовані ураження нігтьового апарату, які часто імітують як меланому, так і запальні процеси, що обумовлює

необхідність ретельної діагностичної оцінки. Включення дерматоскопічних критеріїв до класифікації забезпечує підвищення точності раннього виявлення та мінімізацію хибних діагнозів. Сучасний підхід поєднує клінічні та морфологічні дані з молекулярно-генетичними маркерами, що відкриває подальші діагностичні перспективи. Комплексне використання цих параметрів дозволяє оптимізувати алгоритми верифікації захворювань, зменшити частоту діагностичних помилок та забезпечити більш глибоке розуміння патогенетичних механізмів.

Онїхоматрикома — доброякісна фіброепітеліальна пухлина, що походить із матриксу нігтя. Клінічно характеризується потовщенням нігтьової пластинки, поздовжньою борозною, гіперкератозом субунгвальної ділянки. Існують декілька гістологічних варіантів, зокрема плеоморфний, пігментований, міксоїдний та проліферативний. У рідкісних випадках виявляють делецію гена RB1, а малігнізація вкрай мало ймовірна [106, 126]. Важливою є диференціальна діагностика з плоскоклітинною карциномою нігтя [106].

Онїхопапілома зазвичай локалізується у дистальному матриксі або нігтьовому ложі. Клінічно проявляється у вигляді поздовжньої еритроніхії, субунгвального гіперкератозу та деформації вільного краю нігтя. Пухлина є доброякісною, і своєчасне хірургічне видалення забезпечує повне одужання; рецидиви трапляються рідко [126, 127].

Фіброкератома (пухлина Кенена) — периунгвальна фіброзно-епітеліальна пухлина, що може бути одиничною або множинною. Часто асоціюється з туберозним склерозом у межах комплексу Бурневіля–Прінгла. Мутації генів TSC1/TSC2 лежать в основі патогенезу, а наявність новоутворення слугує дерматологічним маркером системного захворювання, що потребує онкологічного та неврологічного скринінгу [106, 128].

Онїхоцитарна матрикома — рідкісна доброякісна пухлина матриксного походження, гістологічно схожа на піломатрікому. У клінічній картині переважає пахімеланоніхія — потовщення і пігментація нігтьової пластинки.

Новоутворення не проявляє агресивності, однак часто помилково розцінюється як меланома, що обумовлює необхідність гістологічної верифікації [126, 127].

Піднігтьова кератоакантома — швидкоростуча епідермальна проліферація, локалізована під нігтем. Клінічно проявляється як болюча маса з елементами деструкції нігтьової пластинки. Хоча пухлина є доброякісною, вона часто імітує інвазивну плоскоклітинну карциному, тому потребує обов'язкової біопсії для виключення злякисного процесу [106, 129].

Злякисні пухлини нігтьової пластинки є рідкісними, але клінічно значущими новоутвореннями, які часто маскуються під доброякісні або запальні процеси, що зумовлює затримку діагностики та несвоєчасне лікування. Їхнє раннє виявлення є критично важливим для збереження функції нігтьового апарата та запобігання прогресуванню хвороби [126, 129].

Оніхолемальна карцинома, або оніхолемальна форма плоскоклітинної карциноми, є злякисною епітеліальною пухлиною, що походить із клітин нігтьового ложа або матриксу й характеризується специфічною оніхолемальною (транслемелярною) диференціацією. На гістологічному рівні спостерігаються типові для плоскоклітинної карциноми ознаки, доповнені елементами кератинізації, притаманної нігтьовим структурам [127, 129]. У клінічній картині переважають хронічні зміни нігтьової пластинки — стійка ерозія, виразка, деструкція або деформація, які можуть тривалий час імітувати доброякісні дерматози, зокрема оніхомікоз, псоріаз або хронічну травму [106, 127].

Через повільний, але інфільтративний характер росту, пухлина часто залишається нерозпізнаною на ранніх стадіях. Вона має виражену локальну агресивність, схильність до рецидивів після часткового висічення, а при затримці з діагностикою — може проникати в глибокі шари дерми, підшкірну клітковину й навіть кісткову тканину дистальної фаланги. Це створює ризик функціональних втрат та потреби в радикальних хірургічних втручаннях, включно з ампутацією ураженого пальця. Тому своєчасна біопсія, морфологічна верифікація та адекватне хірургічне лікування є визначальними чинниками прогнозу [106, 129].

Гемопоетичні та лімфоїдні пухлини шкіри.

Ці неоплазії формуються з клітин імунної системи та включають широкий спектр як первинних шкірних лімфом, так і гематологічних злоякісностей із вторинним шкірним ураженням. Класифікацію цих пухлин узагальнено в табл. 6. Їхнє значення зумовлене високою клінічною варіабельністю та необхідністю диференціації від запальних дерматозів і пухлин немезенхімального походження. Включення імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів у сучасну класифікацію суттєво підвищує точність діагностики та стратифікації цих неоплазій. Правильне визначення типу та підгрупи лімфоми дозволяє прогнозувати перебіг захворювання та обирати оптимальну терапевтичну стратегію. Крім того, раннє розпізнавання таких пухлин є критично важливим для запобігання системному поширенню та ускладненням.

Таблиця 6. Класифікація пухлин шкіри гемопоетичного та лімфоїдного походження (згідно з WHO 2023)

Група	Пухлина / ураження	Ключові особливості	Прогностичні ознаки / ризики
Гістіоцитарні та дендритноклітинні пухлини	Гістіоцитоз клітин Лангерганса	Частіше у дітей; BRAF V600E мутація; інфільтрати з еозинофілами	BRAF V600E асоційована з несприятливим прогнозом і терапевтичною резистентністю; можливе таргетне лікування
	ALK-позитивний гістіоцитоз	Морфологічно подібна до ювенільної ксантогранульоми; експресія ALK	Часто виявляється KIF5B::ALK; потенційне застосування ALK-інгібіторів
	Проліферація зрілих плазмоцитоїдних дендритних клітин	Асоційована з мієлоїдними неоплазіями (ХММЛ, ГМЛ); експресія CD123	Супроводжує мієлоїдну патологію; потребує диференціації з іншими гістіоцитарними ураженнями
	Дендритноклітинна пухлина невизначеного типу	Відсутня чітка лінія диференціації; колишній термін — «гістіоцитоз невизначеного типу»	Дуже рідкісна; потребує імуногістохімії та виключення інших гістіоцитарних неоплазій
Первинні шкірні лімфоми	Грибоподібний мікоз	Найпоширеніша Т-клітинна первинна шкірна лімфома; епідермотропізм; повільний перебіг	Добрий прогноз на ранніх стадіях; ризик трансформації в агресивну форму

Продовження таблиці 6.

Група	Пухлина / ураження	Ключові особливості	Прогностичні ознаки / ризики
Первинні шкірні лімфоми	Первинні шкірні CD30-позитивні Т-клітинні лімфопроліферативні захворювання	Солітарні або множинні ураження; великі атипові CD30+ клітини	Загалом сприятливий прогноз; часті рецидиви
	Підшкірна панікулітоподібна Т-клітинна лімфома	Глибокі інфільтрати в підшкірну жирову клітковину; TCRαβ+ фенотип; імітує панікуліт	Може асоціюватися з гемофагоцитарним синдромом; потенційно агресивна
	Екстранодальна NK/Т-клітинна лімфома, назального типу	EBV-асоційована; можливе ураження шкіри і слизових	Агресивний перебіг; низька чутливість до терапії
	Первинна шкірна γ/δ Т-клітинна лімфома	Рідкісна; CD56+; виразки; епідермотропізм і дермотропізм	Дуже агресивна; резистентна до стандартної хіміотерапії
	Первинна шкірна агресивна CD8+ епідермотропна Т-клітинна лімфома	Ураження обличчя та дистальних кінцівок; виражений епідермотропізм	Дуже агресивна форма; низька загальна виживаність
	Первинне шкірне CD4+ дрібно-/середньоклітинне Т-клітинне лімфопроліферативне захворювання	Солітарне ураження; повільне зростання; CD4+ фенотип	Сприятливий перебіг; низький ризик системної прогресії
	Первинне шкірне акральне CD8+ лімфопроліферативне захворювання	Ураження пальців, носа або вушних раковин; CD8+ клітини	Доброякісний перебіг; класифікується як розлад, а не злоякісна пухлина
Лімфопроліферації при вроджених імунodefіцитах	CD8+ Т-клітинні інфільтрати шкіри без EBV-асоціації	У дітей із вродженими імунodefіцитами; множинні вузлики; некроз	EBV-негативні; повільний перебіг; потребують диференціації від лімфом

Гістіоцитарні та дендритноклітинні пухлини шкіри становлять рідкісну, але клінічно значущу групу новоутворень, що походять із клітин моноцитарно-макрофагального або дендритноклітинного ряду. Вони характеризуються широким спектром морфологічних і фенотипових варіантів, а також часто асоціюються з системними гематологічними або онкогематологічними захворюваннями. Їхня діагностика вимагає комплексного підходу, що включає

морфологічне дослідження, імуногістохімічне профілювання та молекулярно-генетичне тестування.

Гістіоцитоз клітин Лангерганса найчастіше діагностується у дітей та підлітків, проте може зустрічатися і в дорослих. Морфологічно характеризується наявністю проліфератів клітин Лангерганса з домішкою еозинофілів. У значної частини випадків виявляється мутація BRAF V600E, яка асоціюється з несприятливим клінічним перебігом, вогнищевою або системною прогресією захворювання та потенційною терапевтичною резистентністю [130, 131, 132]. Водночас наявність цієї мутації відкриває можливості для застосування таргетної терапії BRAF-інгібіторами [133].

ALK-позитивний гістіоцитоз — рідкісна пухлина, морфологічно схожа на ювенільну ксантогранульому, але відрізняється експресією білка ALK. У більшості випадків виявляється транслокація KIF5B::ALK, яка має важливе діагностичне й прогностичне значення [134, 135]. Встановлення ALK-позитивного статусу відкриває перспективи для застосування ALK-інгібіторів у відповідних клінічних ситуаціях [135].

Проліферація зрілих плазмоцитоїдних дендритних клітин зазвичай виникає на тлі або супроводжує мієлоїдні неоплазії, зокрема хронічну мієломоноцитарну лейкемію (ХММЛ) чи гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ). Ці клітини експресують CD123 та інші маркери плазмоцитоїдної лінії. Хоча ураження може бути реактивним, важливо проводити ретельну диференціальну діагностику з новоутвореннями, зокрема з пухлинами з дифузною інфільтрацією шкіри.

Дендритноклітинна пухлина невизначеного типу (раніше відома як «гістіоцитоз невизначеного типу») є вкрай рідкісною нозологією, яка не демонструє чіткої лінії диференціації ані гістіоцитарної, ані дендритноклітинної. Діагноз базується на виключенні інших пухлин гістіоцитарного спектра за допомогою імуногістохімічного профілю та молекулярної характеристики. Через виняткову рідкісність і відсутність специфічних біомаркерів діагностика часто ускладнена.

Після рідкісних новоутворень гістіоцитарного та дендритноклітинного походження слід розглянути велику та клінічно важливу групу первинних шкірних лімфом. Вони становлять окремий підрозділ лімфоїдних неоплазій, які первинно виникають у шкірі без наявних системних уражень на момент діагностики. За сучасною класифікацією WHO (2022–2023), первинні шкірні лімфоми поділяються на Т- і NK-клітинні та В-клітинні варіанти, причому переважають саме Т-клітинні форми. Ці пухлини демонструють широкий спектр клініко-морфологічних проявів — від індолентних солітарних уражень до агресивних системних процесів з ураженням шкіри, слизових та внутрішніх органів.

Грибоподібний мікоз (*mycosis fungoides*) є найпоширенішою формою Т-клітинної первинної шкірної лімфоми. Характеризується епідермотропізмом атипових Т-лімфоцитів і поступовою клінічною еволюцією від плямисто-пляшкових до бляшкових і пухлинних стадій. Захворювання зазвичай має повільний перебіг і добрий прогноз на ранніх етапах, однак у частини пацієнтів може трансформуватися в агресивні форми з системним прогресуванням [136].

Первинні шкірні CD30-позитивні Т-клітинні лімфопроліферативні захворювання включають анапластичну великоклітинну лімфому шкіри та лімфоматоїдний папулоз. Обидві форми характеризуються наявністю великих атипових клітин із експресією CD30, але різняться клінічним перебігом. Незважаючи на виражені морфологічні атипії, перебіг у більшості випадків є сприятливим, хоча можливі рецидиви [137].

Підшкірна панікулітоподібна Т-клітинна лімфома — рідкісна форма, що інфільтрує підшкірну жирову клітковину й клінічно імітує панікуліт. У більшості випадків має TCRαβ⁺ фенотип. Може супроводжуватися розвитком гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу — потенційно летального ускладнення, що вимагає негайної імунотулювальної терапії [138].

Екстранодальна NK/Т-клітинна лімфома, назального типу інколи вражає шкіру, особливо в пацієнтів із первинним ураженням слизових оболонок носоглотки. Зумовлена інфекцією вірусом Епштейна–Барр (EBV),

характеризується агресивним перебігом і низькою чутливістю до стандартних режимів хіміотерапії [139].

Первинна шкірна γ/δ Т-клітинна лімфома є винятково рідкісною формою з агресивним перебігом. Вона характеризується CD56+ фенотипом, епідермотропізмом і дермотропізмом, частими виразками. Цей варіант демонструє резистентність до більшості стандартних терапевтичних підходів, що обумовлює несприятливий прогноз [140].

Первинна шкірна агресивна CD8+ епідермотропна Т-клітинна лімфома вражає переважно обличчя й дистальні відділи кінцівок. Морфологічно характеризується вираженим епідермотропізмом та цитологічною атипією CD8+ Т-клітин. Захворювання має швидкий прогресуючий перебіг і низький рівень загальної виживаності [141].

Первинне шкірне CD4+ дрібно-/середньоклітинне Т-клітинне лімфопроліферативне захворювання зазвичай проявляється як ізольоване повільно зростаюче солітарне ураження. Має сприятливий клінічний перебіг, без схильності до системного прогресування, й демонструє імунний фенотип CD4+ [142].

Первинне шкірне акральне CD8+ лімфопроліферативне захворювання також відноситься до індолентних процесів, локалізується переважно на пальцях, вушних раковинах або носі. Представлено CD8+ Т-клітинами, не має ознак агресивності та на даний час класифікується як лімфопроліферативний розлад, а не як справжня злоякісна лімфома [143].

На завершення розгляду первинних шкірних лімфом доцільно зупинитися на особливій категорії лімфоїдних проліферацій, які виникають у контексті вроджених імунодефіцитів. Ці ураження зазвичай не класифікуються як повноцінні злоякісні лімфоми, однак потребують ретельного морфологічного й імуногістохімічного аналізу, оскільки можуть клінічно імітувати агресивні форми шкірних лімфом. У дитячому віці лімфопроліферативні процеси часто мають особливий перебіг на тлі порушення імунної толерантності, дефектів апоптозу або функціональної неспроможності Т-клітинної ланки.

CD8-позитивні Т-клітинні інфільтрати шкіри без EBV-асоціації спостерігаються переважно в дітей з первинними (вродженими) імунodefіцитами. Клінічно вони проявляються у вигляді множинних вузликових уражень з елементами некрозу. На відміну від класичних EBV-асоційованих лімфопроліферацій, ці процеси є EBV-негативними, демонструють відносно повільний перебіг і не мають ознак системної агресивності. Однак через виражену атипію та глибокий дермальний/підшкірний компонент важливо проводити чітке диференціювання з агресивними формами Т-клітинних лімфом. Морфологічна верифікація, імуногістохімічне маркування (CD8, TIA-1, Ki-67) і знання імунного статусу пацієнта є ключовими для правильної інтерпретації таких випадків [144].

Пухлини м'яких тканин.

Новоутворення м'яких тканин – це морфологічно та біологічно гетерогенна група, що походить із мезенхімальних клітинних елементів шкіри. До них належать пухлини, що утворюються з фіброblastів, міофіброblastів, гладеньком'язових, жирових, судинних, перицитарних і нервових клітин, а також із тканин зі складним гістогенезом, таких як меланінпродукуючі або хондро-осифікуючі пухлини. На відміну від епідермальних (кератиноцитарних) і придаткових новоутворень, пухлини м'яких тканин частіше локалізуються в глибоких шарах дерми або підшкірній клітковині, і в ряді випадків клінічно імітують неепітеліальні ураження або метастатичні процеси.

У п'ятому виданні класифікації WHO Classification of Skin Tumours (2023) м'якотканинні новоутворення шкіри систематизовані за гістогенетичним принципом із урахуванням морфологічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних характеристик, що мають діагностичне та прогностичне значення. У табл. 7 наведено класифікацію новоутворень м'яких тканин шкіри, які поділяються на доброякісні, проміжні (локально агресивні або з рідкісною метастатичною здатністю) та злоякісні форми. Ця систематизація дозволяє структурувати клінічний підхід до пацієнтів та забезпечує єдині стандарти для

наукових досліджень. Водночас вона слугує основою для подальшого вивчення молекулярних механізмів пухлинного росту і поширення.

Таблиця 7. Класифікація новоутворень м'яких тканин шкіри (згідно з WHO 2023)

Група	Пухлина / ураження	Ключові морфологічні та імуногістохімічні особливості	Прогностичні ознаки / ризики
Доброякісні пухлини	Дерматофіброма (фіброцитарна гістіоцитома)	Куполоподібний, щільний вузол, частіше на кінцівках; проліферація фібробластоподібних і гістіоцитарних клітин; XIIIa+, CD34–	Доброякісний перебіг; рідкісні рецидиви
	Ліпома	Зрілі адипоцити без атипії; локалізована у підшкірній клітковині; неінфільтративна	Не має потенціалу злоякісної трансформації
	Ангіолейоміома	Пухлина з гладком'язових клітин із судинним компонентом; часто болюча; SMA+, Desmin+, Caldesmon+	Доброякісна; потребує диференціації з іншими болючими ураженнями
Проміжні (локально агресивні / рідко метастазуючі)	Дерматофібросаркома протуберанс (DFSP)	Веретенноклітинна пухлина з вітроподібним розташуванням клітин; CD34+; транслокація COL1A1::PDGFB	Високий ризик локального рецидиву; рідко метастазує; чутлива до іматинібу
	Атипова внутрішньошкірна лейоміома	Виразена клітинність, мітози, атипія; інфільтративний ріст; SMA+, Desmin+	Ризик локального рецидиву; потребує повного видалення
	Атипова фіброксантома	Висококлітинна пухлина з атипією та багатоядерними гігантськими клітинами; зазвичай у літніх на голові/ший; S100–, CD34–	Може рецидивувати; важлива диференціація з плоскоклітинною карциномою
Злоякісні пухлини	CRTC1::TRIM11-асоційована шкірна пухлина	Мономорфна; епітеліоїдні або веретенноклітинні клітини; SOX10+, варіабельна S100; ознаки меланоцитарної диференціації	Можливий метастатичний потенціал; потребує молекулярного підтвердження
	CD34-позитивна поверхнева фібробластична пухлина	Веретеноподібні та епітеліоїдні клітини; CD34+, іноді CK+; транслокація PRDM10	Індолентний перебіг; можливі локальні рецидиви
	Перебудована фібробластична пухлина (EWSR1::SMAD3)	Мономорфна веретенноклітинна; ERG+, інші маркери зазвичай негативні	Рідкісна; потребує диференціації та молекулярної верифікації
	NTRK-реаранжоване веретенноклітинне новоутворення	Часто у дітей; морфологічна варіабельність; рап-TRK+, CD34, S100, SMA варіабельні	Чутливість до інгібіторів TRK; обов'язкове тестування на NTRK-злиття

Доброякісні пухлини м'яких тканин шкіри включають різноманітні морфологічні форми, які походять із різних мезенхімальних клітинних ліній та характеризуються доброякісним клінічним перебігом із мінімальним ризиком рецидивів або трансформації [106].

Дерматофіброма (фіброцитарна гістіоцитома) — це доброякісна пухлина, яка зазвичай проявляється у вигляді куполоподібного, щільного вузла, переважно локалізованого на кінцівках. Морфологічно представлена проліферацією фібробластоподібних та гістіоцитарних клітин. Імуногістохімічно клітини дерматофіброми характеризуються позитивністю до маркера XIIIa і відсутністю експресії CD34 [145]. Клінічний перебіг доброякісний, із рідкісними випадками локальних рецидивів після хірургічного видалення.

Ліпома є пухлиною, що походить із зрілих адипоцитів і локалізується переважно в підшкірній клітковині. Гістологічно вона складається зі зрілих жирових клітин без ознак атипії чи інфільтративного росту. Ліпома не має потенціалу до злоякісної трансформації та характеризується сприятливим прогнозом після хірургічного видалення [146].

Ангіолейоміома — це пухлина, що складається із гладком'язових клітин із вираженим судинним компонентом. Часто проявляється болючістю в зоні ураження. Імуногістохімічно клітини ангіолейоміоми позитивні до маркерів гладеньких м'язів — SMA (smooth muscle actin), Desmin та Caldesmon [147, 148, 149]. Незважаючи на доброякісний характер, ангіолейоміома потребує диференційної діагностики з іншими болючими пухлинами м'яких тканин, оскільки подібні симптоми можуть спостерігатися при злоякісних новоутвореннях.

Після розгляду доброякісних пухлин м'яких тканин шкіри варто перейти до категорії проміжних новоутворень, які характеризуються локально агресивною поведінкою та мають потенціал до рецидиву, хоча метастазування у них зустрічається вкрай рідко [106]. Ці пухлини вимагають більш ретельного спостереження та часто — радикальніших лікувальних підходів.

Дерматофібросаркома протуберанс (DFSP) є веретенноклітинною пухлиною з характерним вітроподібним (storiform) розташуванням клітин. Вона імуногістохімічно експресує маркер CD34 та асоційована з типовою хромосомною транслокацією COL1A1::PDGFB, що запускає онкогенний сигнал [150]. DFSP відзначається високим ризиком локальних рецидивів після хірургічного видалення, однак метастази утворює вкрай рідко. Для лікування цієї пухлини застосовують як хірургічні методи, так і таргетну терапію іматинібом, який інгібує сигнальний шлях PDGFB [151].

Атипова внутрішньошкірна лейоміома — це пухлина гладком'язового походження з вираженою клітинністю, наявністю мітозів та яскраво вираженою клітинною атипією. Вона характеризується інфільтративним ростом і імуногістохімічною позитивністю до SMA та Desmin. Через ризик локального рецидиву ця пухлина вимагає повного хірургічного видалення з контролем країв резекції [106].

Атипова фіброксантома зазвичай розвивається у літніх пацієнтів, локалізується переважно в ділянці голови та шиї. Морфологічно це висококлітинна пухлина з вираженою атипією, наявністю багатоядерних гігантських клітин. За імуногістохімічним профілем є негативною до маркерів S100 і CD34 [152]. Атипова фіброксантома потребує диференціальної діагностики з плоскоклітинною карциномою, оскільки має схожі гістологічні ознаки [153]. Незважаючи на доброякісний перебіг, ця пухлина має ризик локального рецидиву [154].

З огляду на біологічну різноманітність і потенціал локального рецидиву проміжних пухлин, окрему увагу слід приділити категорії злоякісних новоутворень м'яких тканин шкіри, які відзначаються агресивним клінічним перебігом, можливістю метастазування та потребою у комплексній діагностиці, що включає молекулярні методи [106].

CRTC1::TRIM11-асоційована шкірна пухлина характеризується мономорфним клітинним складом із епітеліоїдними або веретенноподібними клітинами. Імуногістохімічно клітини цієї пухлини експресують SOX10 і

варіабельно S100, що свідчить про меланоцитарну диференціацію. Цей тип пухлини має потенціал до метастазування, що робить необхідним підтвердження діагнозу за допомогою молекулярних тестів для виявлення специфічного генетичного злиття [155].

CD34-позитивна поверхнева фібробластична пухлина складається з веретеноподібних та епітеліоїдних клітин із вираженою експресією CD34, іноді спостерігається також експресія цитокератинів (СК). Патогенетично асоційована з транслокацією гена PRDM10. Клінічно має індолентний перебіг, хоча локальні рецидиви після хірургічного видалення можливі, що вимагає ретельного моніторингу пацієнтів [156].

Перебудована фібробластична пухлина з фузією EWSR1::SMAD3 — рідкісна мономорфна веретенноклітинна пухлина, що імуногістохімічно позитивна до ERG, при цьому інші маркери зазвичай відсутні. Дана пухлина потребує диференційної діагностики з іншими веретенноклітинними новоутвореннями, а також молекулярного підтвердження для точного встановлення діагнозу [157].

Особливу групу становлять NTRK-реаранжовані веретенноклітинні новоутворення, які переважно вражають дітей і характеризуються морфологічною варіабельністю. Імуногістохімічно ці пухлини позитивні до рап-TRK та можуть варіювати за експресією CD34, S100 і SMA. Виявлення NTRK-злиттів є ключовим, оскільки ці пухлини демонструють високу чутливість до таргетної терапії інгібіторами TRK, що значно покращує прогноз пацієнтів [158].

Метастатичні ураження шкіри.

Окремий клінічно значущий розділ у сучасній класифікації становлять метастатичні ураження шкіри, що, хоча й не є первинними новоутвореннями, мають суттєве діагностичне, прогностичне та онкологічне значення. Метастази до шкіри можуть бути першим проявом внутрішньої злоякісної пухлини або свідченням її системного прогресування. З огляду на морфологічне та імуногістохімічне різноманіття, ВООЗ 2023 року систематизує клінічні варіанти

таких уражень із чітким зазначенням типових локалізацій, гістологічних характеристик та діагностичних підходів.

У табл. 8 представлено основні типи метастатичних уражень шкіри, які класифіковано за типом первинної пухлини, клінічними проявами, гістологічними ознаками та імуногістохімічним профілем. Метастази до шкіри можуть бути як першим проявом системного злоякісного процесу, так і ознакою його прогресування. Їхня клініко-морфологічна гетерогенність ускладнює діагностику, потребуючи застосування розширеної панелі імуногістохімічних маркерів. Своєчасне виявлення метастатичних уражень має важливе прогностичне значення, оскільки часто корелює з несприятливим перебігом захворювання.

Таблиця 8. Класифікація метастатичних уражень шкіри (згідно з WHO 2023)

Тип / форма	Первинна пухлина	Клінічні особливості	Гістологічні ознаки	Діагностичні маркери / підходи
Еризипелоїдна карцинома шкіри	Рак молочної залози (переважно інвазивна дуктальна карцинома)	Еритематозна інфільтрована бляшка з нечіткими межами, що імітує рожу; локалізація – передня грудна стінка, шкіра молочної залози	Дермальний лімфатичний емболізм пухлинних клітин без залучення епідермісу	GATA3+, CK7+, ER+, PR+, HER2±
Вузол сестри Марії Джозеф	Аденокарциноми шлунково-кишкового тракту або гінекологічного походження (шлунок, яєчники, ендометрій)	Болісний вузол у періумбілікальний ділянці; може виразковуватися	Глибокий дермальний або підшкірний інфільтрат аденокарциноми	CDX2+, CK20+, PAX8± (у разі гінекологічного походження)
Телеангіоектатична форма метастазу	Рак молочної залози	Множинні телеангіоектазії на тлі еритеми; частіше у ділянці грудної клітки	Інтракутанні гнізда пухлинних клітин з васкулярною інвазією	GATA3+, CK7+
Метастатична меланома шкіри	Меланома шкіри або слизових	Пігментовані або амеланотичні вузли; часто множинні; типова локалізація – волосиста частина голови, тулуб	Дермальний інфільтрат епітеліоїдних або веретеноподібних меланоцитарних клітин; можливий некроз	S100+, SOX10+, HMB-45+, Melan-A+
Псевдолімфоматозне метастазування	Аденокарциноми легень, ШКТ	Щільні вузлики або бляшки, що	Атипові епітеліоїдні клітини в	TTF-1+, Napsin A+ (легені);

Продовження таблиці 8.

Тип / форма	Первинна пухлина	Клінічні особливості	Гістологічні ознаки	Діагностичні маркери / підходи
		імітують шкірну лімфому	лімфоїдному оточенні	CK20+, CDX2+ (ШКТ)
Метастатична Меркель-клітинна карцинома	Меркель-клітинна карцинома	Швидкозростаючі червонувато-фіолетові вузли, частіше на кінцівках або обличчі	Мономорфний інфільтрат дрібних «блакитних» клітин у дермі	CK20+ (perinuclear dot-like), MCPyV+, Chromogranin+, Synaptophysin+
Метастатична нирково-клітинна карцинома	Нирково-клітинна карцинома (переважно світлоклітинний тип)	Судинний, багряно-синюшний вузол, що легко кровоточить; типово – волосиста частина голови	Солідні гнізда клітин із прозорою цитоплазмою, значна васкуляризація	PAX8+, CD10+, RCC marker+
Метастази дитячих солідних пухлин	Нейробластома, рабдоміосаркома, нефробластома	Синюшні або пурпурові вузлики у новонароджених та немовлят («blueberry muffin lesions»)	Малоклітинні інфільтрати; можливий склероз, мітотична активність	NB84+, CD99+, Myogenin+, WT1+ (залежно від типу пухлини)

Еризипелоїдна карцинома шкіри найчастіше асоціюється з інвазивним раком молочної залози та проявляється як еритематозна інфільтрована бляшка, що імітує рожу. Характерною ознакою є дермальний лімфатичний емболізм без ураження епідермісу. Діагноз підтверджується експресією GATA3, CK7, ER, PR та варіабельним HER2 [159].

Вузол сестри Марії Джозеф є патогномонічним для метастазів аденокарцином шлунково-кишкового або гінекологічного походження і клінічно проявляється як болісне утворення в періумбілікальній ділянці. Гістологічно визначається дермальний або підшкірний інфільтрат залозистого типу з позитивною експресією CDX2, CK20, а у разі гінекологічного походження — також PAX8 [159].

Телеангіоектатична форма метастазу спостерігається при раку молочної залози та проявляється у вигляді множинних телеангіоектазій. Морфологічно

визначаються васкулярно-інвазивні інтрадермальні гнізда пухлинних клітин; позитивна експресія GATA3 і CK7 [159].

Метастатична меланома шкіри може мати пігментовану або амеланотичну форму, часто з множинними ураженнями. Дермальний інфільтрат представлений епітеліодними або веретеноподібними меланоцитарними клітинами з позитивною реакцією на S100, SOX10, HMB-45, Melan-A [159].

Псевдолімфоматозне метастазування імітує шкірні лімфоми, найчастіше походить від аденокарцином легень або ШКТ. Характерні щільні лімфоїдні інфільтрати з атиповими епітеліодними клітинами; імуномаркери — TTF-1, Napsin A, CK20, CDX2 [159].

Метастатична Меркель-клітинна карцинома маніфестує як червонувато-фіолетові вузли з мономорфним інфільтратом дрібних клітин, позитивних на CK20 (у вигляді точкової перинуклеарної експресії), MCPyV, Chromogranin і Synaptophysin [160].

Метастази нирково-клітинної карциноми, переважно світлоклітинного типу, проявляються багряно-синюшними, васкуляризованими вузлами. Гістологічно — солідні гнізда клітин з прозорою цитоплазмою, позитивних на PAX8, CD10, RCC marker [161, 162, 163].

Метастази дитячих солідних пухлин (нейробластома, рабдоміосаркома, нефробластома) можуть бути присутніми вже при народженні у вигляді так званих "blueberry muffin lesions". Гістологія залежить від типу пухлини, з відповідною експресією NB84, CD99, Myogenin, WT1 [159].

Ця систематизація дозволяє не лише покращити діагностику метастатичних уражень шкіри, але й своєчасно запідозрити наявність прихованого злоякісного процесу у внутрішніх органах, що має критичне значення для подальшої клінічної тактики.

Генетично детерміновані пухлинні синдроми.

Після аналізу основних класифікацій шкірних новоутворень, логічним наступним кроком є розгляд ролі спадкових факторів у їхньому розвитку. Генетичні шкірні пухлинні синдроми становлять окрему категорію патологій,

при яких підвищений ризик розвитку новоутворень зумовлений гермінативними (зародковими) мутаціями в онкогенах або генах-супресорах пухлинного росту. Ці синдроми зазвичай успадковуються за аутосомно-домінантним або рецесивним типом, характеризуються раннім початком, множинністю уражень шкіри та частою наявністю асоційованих пухлин внутрішніх органів.

Класифікація генетичних шкірних пухлинних синдромів, представлена у таблиці 9, узагальнює найважливіші спадкові стани, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку злоякісних або множинних доброякісних новоутворень шкіри. До таблиці включено такі синдроми, як сімейна меланома, BAP1-асоційований синдром, пігментна ксеродерма, синдром Горліна, комплекс Карні, синдром Мюїра–Торре та синдром Брука–Шпіглера.

Таблиця 9. Класифікація генетичних шкірних пухлинних синдромів (згідно з WHO 2023)

Синдром	Генетична причина / Мутація	Типи шкірних пухлин	Ключові особливості	Ризик / Прогноз
Сімейна меланома (FAMMM)	CDKN2A (p16INK4a, p14ARF), CDK4, BAP1, TERT	Меланома, диспластичні невуси	Аутосомно-домінантне успадкування; численні атипові невуси; ранній початок меланоми	Високий ризик меланоми, а також підшлункової, мозкової пухлин
Синдром BAP1-асоційованої схильності до пухлин	BAP1	BAP1-невуси, меланома (шкіри, увеальна), мезотеліома, базальноклітинна карцинома	Напівкупольні пігментні шкірні ураження; позитивний ядерний BAP1; мультиорганный синдром	Високий ризик мультиорганных злоякісних пухлин; спадковий характер
Пігментна ксеродерма (XP)	Мутації генів репарації ДНК (XPA–XPG)	Базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, меланома	Дефект нуклеотидної ексцизійної репарації; підвищена фоточутливість; початок у дитинстві; можливі неврологічні симптоми	Надзвичайно високий ризик множинних пухлин у дитячому віці
Синдром Горліна (невоїдна БКК)	PTCH1, SUFU (рідко)	Множинні базальноклітинні карциноми, фіброзні папули, кісти щелеп	Аутосомно-домінантне; множинні БКК в молодому віці; кальцифікації фалкс черебрі; ризик медулобластоми	Високий ризик нових пухлин, особливо після УФ-опромінення
Комплекс Карні	PRKAR1A	Пігментні невуси (синюшні), меланома, шкірні міксомі,	Множинні ендокринні пухлини; кардіальні та шкірні міксомі;	Ризик серцевих ускладнень; потенційна

Продовження таблиці 9.

Синдром	Генетична причина / Мутація	Типи шкірних пухлин	Ключові особливості	Ризик / Прогноз
			порушення РКА сигналіngu	смертність від міксом
Синдром Мюїра–Торре	MSH2, MLH1 (гени mismatch repair)	Себацеома, себацейна карцинома, кератоакантома	Варіант синдрому Лінча; шкірні пухлини + колоректальний/гінекологічний рак	Високий ризик внутрішніх карцином різних локалізацій
Синдром Брука–Шпіглера	CYLD	Трихоепітеліоми, циліндроми, спіральні аденоми	Аутосомно-домінантне; множинні доброякісні пухлини придатків; порушення NF-κB шляху	Можлива рідкісна малігнізація; косметичні проблеми

Сімейна меланома (FAMMM, Familial Atypical Multiple Mole Melanoma syndrome) — це спадковий синдром, що характеризується високим ризиком розвитку меланоми шкіри, а також асоційованих злоякісних новоутворень, зокрема раку підшлункової залози та пухлин центральної нервової системи [164, 165]. Генетично зумовлений гермінативними мутаціями в таких генах, як CDKN2A (який кодує білки p16^{INK4a} і p14^{ARF}), рідше — CDK4, BAP1, TERT [90,91]. Успадковується за аутосомно-домінантним типом з високою пенетрантністю. Клінічно характеризується множинними диспластичними (атиповими) невусами та раннім розвитком меланоми, часто в молодому віці [164, 165, 166]. Синдром вимагає генетичного консультування, динамічного спостереження та превентивних стратегій у пацієнтів і членів родини.

Синдром BAP1-асоційованої схильності до пухлин (BAP1 tumor predisposition syndrome) — це спадковий мультиорганный пухлинний синдром, зумовлений гермінативними мутаціями в гені BAP1 (BRCA1-associated protein 1), який виконує функцію супресора пухлин і регулятора убіквітин-залежної деградації білків [167, 168]. Успадковується за аутосомно-домінантним типом. Характеризується схильністю до розвитку увеальної меланоми, меланоми шкіри, злоякісної мезотеліоми, нирковоклітинної карциноми, базальноклітинної карциноми та інших неоплазій [168]. Типовим шкірним проявом є BAP1-невуси

— куполоподібні, пігментовані або гіпопігментовані новоутворення з втратою ядерної експресії BAP1 при імуногістохімічному дослідженні [167]. Синдром асоціюється з високим ризиком розвитку злоякісних пухлин у кількох органах, що обумовлює потребу в генетичному тестуванні, міждисциплінарному моніторингу та онкопрофілактиці.

Пігментна ксеродерма (*Xeroderma pigmentosum*, XP) — рідкісний аутосомно-рецесивний спадковий синдром, що виникає внаслідок гермінативних мутацій у генах системи нуклеотидної ексцизійної репарації ДНК (XPA–XPG, ERCC1) [106, 169]. Порушення цієї системи призводить до неспроможності клітин усувати пошкодження ДНК, викликані ультрафіолетовим (УФ) випромінюванням. Клінічно XP характеризується високою фоточутливістю, гіпер- та гіпопігментацією відкритих ділянок шкіри, телеангіектазіями, передчасним фотостарінням, а у 45–60% пацієнтів — тяжкими неврологічними порушеннями. У хворих уже з раннього дитячого віку розвиваються множинні злоякісні новоутворення шкіри, зокрема базальноклітинна та плоскоклітинна карциноми, а також меланома [169]. Ризик шкірних пухлин у пацієнтів із XP зростає в кілька тисяч разів порівняно з популяцією. Рання діагностика та жорсткий захист від УФ-випромінювання є ключовими для запобігання тяжким ускладненням.

Синдром Горліна (синдром невоїдної базальноклітинної карциноми, Gorlin syndrome, NBCCS) — аутосомно-домінантне спадкове захворювання, зумовлене гермінативними мутаціями в гені *PTCH1*, рідше — *SUFU*, які кодують білки сигнального шляху Hedgehog [106, 170]. Клінічно синдром характеризується розвитком множинних базальноклітинних карцином (БКК) у молодому віці, особливо на ділянках шкіри, що піддаються ультрафіолетовому (УФ) опроміненню. Інші типові прояви включають фіброзні або трихоепітеліоїдні папули обличчя, одонтогенні кісти щелеп, кальцифікацію фалкс церебрі та аномалії розвитку кісток (наприклад, ребер). У носіїв мутації *SUFU* спостерігається підвищений ризик медулобластоми у дитячому віці [170]. Захворювання супроводжується високим ризиком розвитку нових пухлин шкіри

протягом життя, особливо при УФ-експозиції, що обумовлює потребу в регулярному дерматологічному нагляді та фотозахисті.

Комплекс Карні (Carney complex, CNC) — рідкісний аутосомно-домінантний синдром, що спричинений гермінативними мутаціями гена *PRKAR1A*, який кодує регуляторну субодиницю протеїнкінази А (РКА), порушуючи цАМФ-залежний сигнальний шлях [171]. Захворювання характеризується множинними пігментними ураженнями шкіри (у тому числі синюшними невусами, лентигінами), шкірними міксомами, а також високим ризиком розвитку меланоми. Частими є кардіальні міксомы, що можуть бути життєзагрозливими через обструкцію серцевих клапанів або ризик емболії [171, 172]. Також характерні ендокринні пухлини — наприклад, первинна пігментна вузликова адреналова гіперплазія з розвитком синдрому Кушинга, пухлини гіпофіза, яєчок або щитоподібної залози. Комплекс Карні є мультиорганим пухлинним синдромом з потенційно тяжким перебігом, що вимагає ретельного клінічного моніторингу.

Синдром Мюїра–Торре (Muir–Torre syndrome, MTS) — це рідкісний варіант синдрому Лінча (наследственного неполіпозного колоректального раку), що зумовлений гермінативними мутаціями у генах репарації неспарованих основ ДНК (mismatch repair — *MSH2*, *MLH1*) [173]. Клінічно характеризується поєднанням шкірних пухлин сальних залоз (зокрема себацеом, себацейної карциноми, іноді кератоакантом) із злоякісними пухлинами внутрішніх органів, найчастіше колоректального раку або гінеологічних карцином (ендометрія, яєчників) [173, 174]. Ураження шкіри можуть бути першими проявами синдрому та мають діагностичне значення для виявлення осіб із високим ризиком розвитку множинних внутрішніх карцином різних локалізацій. Синдром успадковується аутосомно-домінантно і потребує молекулярно-генетичного підтвердження та міждисциплінарного нагляду.

Синдром Брука–Шпіглера (Brooke–Spiegler syndrome) — це рідкісний спадковий пухлинний синдром, зумовлений гермінативними мутаціями у гені *CYLD*, який відіграє роль негативного регулятора NF-κB сигнального шляху.

Захворювання успадковується за аутосомно-домінантним типом та характеризується розвитком множинних доброякісних пухлин придатків шкіри, зокрема трихоепітеліом, циліндромів та спіральних аденом [175]. Незважаючи на переважно доброякісний перебіг, можливе рідкісне малігнізування таких утворень. Основними клінічними проблемами є косметичні дефекти, які часто потребують хірургічного втручання або інших терапевтичних заходів.

Аналіз сучасної класифікації пухлин шкіри за п'ятим виданням BOOЗ (2023) демонструє її високу структурну та функціональну цінність для дерматопатології та клінічної практики. Інтеграція гістогенетичних, морфологічних, імуногістохімічних і молекулярно-генетичних характеристик забезпечує точне розмежування пухлинних форм, дозволяючи визначати доброякісні, проміжні та злоякісні типи з прогностичним та терапевтичним значенням. Систематизація за восьми ключовими групами - кератиноцитарними, меланоцитарними, пухлинами шкірних придатків, новоутвореннями нігтьового апарату, гемопоетичними та лімфоїдними пухлинами, пухлинами м'яких тканин, метастатичними ураженнями та генетично детермінованими синдромами - забезпечує структуровану основу для клініко-патологічної оцінки.

Внутрішня диференціація кожної групи на підтипи з урахуванням клінічної поведінки, патернів росту та молекулярного профілю підвищує точність діагностики та дозволяє оптимізувати терапевтичні стратегії. Застосування імуногістохімічних та молекулярних маркерів сприяє ранньому виявленню агресивних форм пухлин і диференціації їх від запальних або немезенхімальних уражень. Крім того, класифікація BOOЗ слугує єдиним науково обґрунтованим стандартом для досліджень, що стимулює розвиток прецизійної медицини та розробку персоналізованих протоколів ведення пацієнтів.