

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA

Lukas Šemeklis

**RAINELĖS FENOTIPINIŲ POŽYMIŲ,
LĘŠIUKO DRUMSTĖJIMO IR
BUVIMO SAULĖJE ĮPROČIŲ SĄSAJOS
SU ODOS MELANOMOS RIZIKA**

Daktaro disertacija
Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

Kaunas, 2025

Disertacija rengta 2020–2024 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Odos ir venerinių ligų klinikoje.

Mokslinė vadovė

prof. dr. Skaidra Valiukevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Konsultantė

prof. dr. Reda Žemaitienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė

prof. dr. Ingrida Janulevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Rasa Liutkevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Arturas Inčiūra (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Birutė Brasiūnienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Jacek C Szepietowski (Vroclavo mokslo ir technologijų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija bus ginama viešajame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2025 m. rugpjūčio 28 d. 13 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Akių ligų klinikos prof. P. Avižonio auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Eivenių g. 2, LT–50161 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL ACADEMY

Lukas Šemeklis

**RELATIONSHIP BETWEEN
THE IRIS PHENOTYPIC TRAITS,
LENS OPACIFICATION, SUN
EXPOSURE HABITS AND THE RISK
OF CUTANEOUS MELANOMA**

Doctoral Dissertation
Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

Kaunas, 2025

Dissertation has been prepared at the Department of Skin and Venereal Diseases of the Faculty of Medicine of the Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2020–2024.

Scientific Supervisor:

Prof. Dr. Skaidra Valiukevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Consultant:

Prof. Dr. Reda Žemaitienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson:

Prof. Dr. Ingrida Janulevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Rasa Liutkevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Arturas Inčiūra (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Assoc. Prof. Dr. Birutė Brasiūnienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Jacek C Szepietowski (Wroclaw University of Science and Technology, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences at 1 p.m. on the 28th of August 2025 in the Prof. P. Avižonis Auditorium of the Department of Ophthalmology of the Lithuanian University of Health Sciences.

Address: Eivenių 2, LT–50161 Kaunas, Lithuania

TURINYS

SANTRUMPOS.....	7
SĄVOKOS.....	8
ĮVADAS.....	9
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	11
1.1. Darbo tikslas	11
1.2. Uždaviniai.....	11
2. MOKSLINIS DARBO AKTUALUMAS IR NAUJUMAS	12
3. LITERATŪROS APŽVALGA.....	13
3.1. Odos melanomos sergamumas ir mirtingumas	13
3.2. Rainelės raštai, rainelės strazdanos ir odos melanoma	17
3.3. Rainelės klasifikavimo skalės	18
3.4. Odos melanomos rizikos veiksniai	20
3.4.1. Ultravioletinė spinduliuotė.....	20
3.4.2. Pigmentiniai apgamai.....	21
3.4.3. Odos spalva, odos fototipas	22
3.4.4. Plaukų spalva	22
3.4.5. Akių spalva	23
3.4.6. Genetiniai rizikos veiksniai.....	24
3.5. Lęšiuko drumstėjimas, katarakta ir ultravioletinė spinduliuotė.....	25
4. METODIKA	27
4.1. Tyrimo eiga ir tiriamųjų kontingentas	27
4.2. Anketiniai ir antropometriniai duomenys	29
4.3. Oftalmologinis ištyrimas.....	30
4.4. Dermatologinis ištyrimas	34
4.5. Statistinė duomenų analizė.....	35
5. REZULTATAI.....	36
5.1. Tiriamųjų grupių charakteristika	36
5.2. Rainelės fenotipinių požymių ypatumai	37
5.3. Rainelės fenotipinių požymių sąsajos su odos melanomos rizika	39
5.4. Tiriamųjų odos fenotipinių požymių ir pigmentinių apgamų paplitimas bei buvimo saulėje įpročiai	41

5.5. Tiriamųjų odos fenotipinių požymių, pigmentinių apgamų paplitimo ir buvimo saulėje įpročių sąsajos su odos melanomos rizika	44
5.6. Lėšiuko drumstumo pasiskirstymas tiriamųjų grupėse.....	46
5.7. Lėšiuko drumstumo ypatumų sąsajos su odos melanomos rizika	48
5.8. Geriausio koreguoto regos aštrumo, akispūdžio ir ragenos endotelio ypatumai tiriamųjų grupėse.....	49
5.9. Logistinės regresijos modeliai odos melanomos rizikai prognozuoti	50
6. REZULTATŲ APTARIMAS	54
6.1. Rainelės fenotipiniai požymiai ir odos melanomos rizika.....	54
6.2. Lėšiuko drumstumo ypatumai ir odos melanomos rizika.....	56
6.3. Odos pigmentinių apgamų paplitimas	58
6.4. Modeliai odos melanomos rizikai prognozuoti	59
6.5. Tyrimo privalumai ir trūkumai	60
6.6. Apibendrinimas.....	60
IŠVADOS	62
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	63
SANTRAUKA / SUMMARY	65
LITERATŪROS SĄRAŠAS	90
DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	101
CURRICULUM VITAE	102
PADĖKA	104

SANTRUMPOS

AVG	–	vidutinis ragenos endotelio ląstelių plotas (angl. <i>average endothelial cell area</i>)
CD	–	ragenos endotelio ląstelių tankis (angl. <i>cell density</i>)
CV	–	ragenos endotelio variacijos koeficientas (angl. <i>the coefficient of variation in cell size</i>)
GKRA	–	geriausias koreguotas regos aštrumas
HEX	–	procentinė šešiakampių ragenos endotelio ląstelių dalis (angl. <i>percentage of hexagonal cells</i>)
OM	–	odos melanoma
LR	–	logistinė regresija
PA	–	melanocitų kilmės pigmentiniai apgamai
PI	–	pasikliautinis intervalas
SN	–	standartinis nuokrypis
ŠS	–	šansų santykis
ŠSp	–	koreguotas santykis

SĄVOKOS

Odos fenotipiniai požymiai – apibrėžiami, kaip individo natūralios odos spalvos, melanocitų kilmės pigmentinių apgamų skaičiaus, strazdanų skaičiaus, akių ir plaukų spalvos visuma.

Rainelės fenotipiniai požymiai – apibrėžiami, kaip rainelės periferijos ir rainelės vyzdinio krašto spalvų bei rainelės strazdanų visuma.

Rainelės raštas – rainelės periferijos ir rainelės vyzdinio krašto spalva bei rainelės strazdanų buvimas apibrėžiamas pagal Aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę.

Stiprūs odos nudegimai saulėje – tai toks odos pažeidimas, kuriam būdingas skausmingas paraudimas, patinimas, ir / ar pūslės. Šiame darbe kontrolinėje grupėje vertinti stiprūs nudegimai saulėje per pastaruosius metus, o atvejo grupėje – per paskutinius metus iki OM diagnozės patvirtinimo.

IVADAS

Per pastaruosius dešimtmečius sergamumas odos melanoma (OM) greitai didėja tarp baltaodžių žmonių [1]. Tai piktybinis melanocitų kilmės navikas, lemiantis didžiausią mirtingumą tarp kitų piktybinių odos navikų, ypač esant įsisenėjusiai ligos stadijai, nors diagnostikos galimybės gerėja [2]. Tokia epidemiologinė situacija skatina ieškoti veiksmingesnių būdų OM ankstyvosios diagnostikos ir tikslinių rizikos grupių nustatymo būdų [3].

Vienas iš svarbiausių OM rizikos veiksnių yra ultravioletinė (UV) spinduliuotė – ypač UVB spinduliuotė, sukelianti tiesioginę melanocitų DNR pažeidimą [4, 5]. Klimato kaita, lemianti ozono sluoksnio plonėjimą, prisideda prie vis didėjančios UV spinduliuotės poveikio žmogaus odai [6, 7]. Dėl šių aplinkos veiksnių didėja tiek OM, tiek kitų su saulės ekspozicija susijusių ligų, tokių kaip katarakta, rizika [8].

Katarakta – tai progresuojantis akies lęšiuko drumstėjimas ir pagrindinė aklumo priežastis visame pasaulyje [9]. Šios ligos paplitimas didėja, ypač senėjančiose visuomenėse, kur gyvenimo trukmė ilgėja [10]. Ultravioletinė spinduliuotė yra vienas svarbiausių kataraktos rizikos veiksnių, ypač lęšiuko branduolio ir lęšiuko žievinių sluoksnių drumstėjimui [11, 12]. Saulės poveikio ryšį su kataraktos formavimusi dar labiau sustiprina įrodymai, kad akių apsaugos priemonių (akinių nuo saulės, kepurės ir skėčių) naudojimas esant saulės spinduliams yra susijęs su mažesne kataraktos rizika [13].

Idomu tai, kad tiek OM, tiek katarakta turi bendrą rizikos veiksnių – ypač susijusių su Saulės spinduliuote [14]. Neatsižvelgiant į šias paraleles, šių dviejų ligų sąsajos vis dar mažai ištirtos. Naujausi duomenys rodo, kad asmenims, sergantiems OM, katarakta daug dažniau atsiranda nei sveikiems tiriamiesiems, o tai leidžia manyti apie galimą bendrą etiologiją [15].

Kadangi OM prognozė tiesiogiai priklauso nuo ankstyvos diagnostikos, todėl būtina nustatyti rizikos grupes remiantis ne tik fenotipiniais, bet ir biologiniais žymenimis [16]. Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama rainelės pigmentiniams pokyčiams – rainelės strazdanoms, rainelės vyzdinio krašto bei rainelės periferijos spalvų vertinimui – kaip galimiems OM rizikos veiksniams [17, 18].

Nors to, kad rainelės strazdanų susiformavimas yra sietinas su UV poveikiui, iki šiol dar trūksta duomenų apie rainelės strazdanų ir OM ryšį [19, 20]. Atvejo ir kontrolės tyrimo Australijoje duomenimis, rainelės strazdanų skaičius yra didesnis OM sergančiųjų grupėje, palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais [17]. Kol kas trūksta ilgalaikių, didelio masto tyrimų, kurie galėtų pagrįsti šių pokyčių prognozinę reikšmę skirtingose populiacijose.

Kitas iki šio mažai ištirtas aspektas – melanocitų kilmės pigmentinių apgamų (PA) skaičiaus sąsajos su OM ir katarakta. Žinoma, kad didesnis PA skaičius susijęs su padidėjusia OM rizika, vis dar nenustatyta, ar šis požymis turi sąsają su fenotipiniais rainelės požymiais ir lęšiuko drumstėjimu [21].

Kita vertus, kataraktos paplitimas taip pat gali būti susijęs su odos pigmentacijos fenotipiniais požymiais, nes asmenys su šviesiomis akimis, oda ir plaukais yra jautresni UV spinduliuotei [22, 23]. Tai gali reikšti, kad fenotipiniai odos pigmentacijos požymiai yra patikimi žymenys padidėjusiam individo jautrumui fotooksidaciniams pažeidimams nustatyti – tiek akies, tiek odos.

Didėjantis sergamumas OM ir katarakta skatina ieškoti ankstyvosios diagnostikos žymenų, tarpusavio sąsajų, siekiant tikslių profilaktikos priemonių. Rainelės strazdanos – kaip lengvai pasiekiami, objektyviai vertinami biologiniai žymenys – gali padėti suformuoti OM rizikos grupes ir įgalinti individualizuotą profilaktiką. Tačiau šiai hipotezei patvirtinti būtini išsamūs tyrimai, kuriuose būtų tiriamas ryšys tarp rainelės ir odos pigmentinių ypatumų, rainelės vyzdinio krašto ir rainelės periferijos spalvos vertinimo, OM ir kataraktos išsivystymo rizikos – kartu turi būti įvertinti tiriamųjų buvimo saulėje įpročiai.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

1.1. Darbo tikslas

Nustatyti rainelės fenotipinių požymių, lęšiuko drumstėjimo ypatumų ir buvimo saulėje įpročių sąsajas su odos melanomos rizika.

1.2. Uždaviniai

1. Įvertinti rainelės ir odos fenotipinių požymių paplitimą, buvimo saulėje įpročius ir odos melanomos rizikos sąsajas tarp tiriamųjų sergančių odos melanoma, ir kontrolinės grupės asmenų.
2. Nustatyti lęšiuko drumstumo ypatumų ir odos melanomos rizikos sąsajas tarp tiriamųjų, sergančių odos melanoma, ir kontrolinės grupės asmenų.
3. Sudaryti prognozinę odos melanomos modelį ir nustatyti jo veiksmingumą, vertinant individo rainelės ir odos fenotipinių požymių bei buvimo saulėje įpročius.

2. MOKSLINIS DARBO AKTUALUMAS IR NAUJUMAS

Šis mokslinis tyrimas – pirmasis atvejo ir kontrolės tyrimas Lietuvoje ir Baltijos šalyse, tiriantis OM rizikos veiksnius. Tyrimų duomenimis, OM rizikos veiksniai kinta ir priklauso nuo geografinio regiono dėl individų skirtingų odos fenotipinių požymių ir geografinės platumos su skirtingu saulėtų valandų skaičiumi.

Pastarųjų metų moksliniai tyrimai nustatė, kad rainelės strazdanos yra vienas iš naujų žymenų, galinčių rodyti padidėjusią UV spinduliuotės poveikį. Taip pat mokslininkų aktuali tema yra rainelės fenotipinių požymiai ir OM sąsajos. Rainelės periferijos ir rainelės vyzdinio krašto spalva ir rainelės strazdanos yra santykinai lengvai ir neinvaziškai nustatomi žymenys. Tačiau iki šiol nei Lietuvoje, nei Šiaurės Europos šalyse nebuvo atlikta sistemingų tyrimų, tyrusių rainelės fenotipinių požymių (rainelės vyzdinio krašto ir rainelės periferijos spalvos bei rainelės strazdanų) ir OM sąsajas.

Mūsų duomenimis, iki šiol nėra publikuota atvejo ir kontrolės tyrimų, kurie tyrinėjo OM ir kataraktos sąsają. Vienas iš pagrindinių literatūroje aprašomas tiek kataraktos, tiek OM rizikos veiksnių yra ilgalaikė UV spinduliuotė. Ši sąveika leidžia formuluoti hipotezę apie galimą bendrą patogenetinį OM ir kataraktos pagrindą.

Tyrimai, jungiantys dermatologinius ir oftalmologinius rizikos veiksnius, yra ne tik originalūs, bet ir perspektyvūs individualizuotai OM profilaktikai. Jei pavyktų nustatyti, kad tam tikros rainelės ypatybės (pavyzdžiui, mėlyna periferija, strazdanos) koreliuoja su padidėjusia OM ar kataraktos rizika, tai leistų sukurti lengvai pritaikomą, neinvazinį rizikos vertinimo metodą. Tokie žymenys galėtų būti įtraukti į klinikinę praktiką siekiant individualizuoti OM profilaktiką.

Atsižvelgiant į išvardytų tyrimų trūkumą – tiek Lietuvoje, tiek tarptautiniu mastu – galima teigti, kad atliktas tyrimas yra aktualus ir moksliniu požiūriu naujas. Kuriame pirmą kartą nustatėme OM rizikos veiksnius Lietuvos populiacijoje. Taip pat, tyrime pirmą kartą Šiaurės Europoje rainelės strazdanos yra vertinamas kaip OM rizikos veiksnys bei vertinama lęšiuko drumstumo sąsaja su OM.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Odos melanomos sergamumas ir mirtingumas

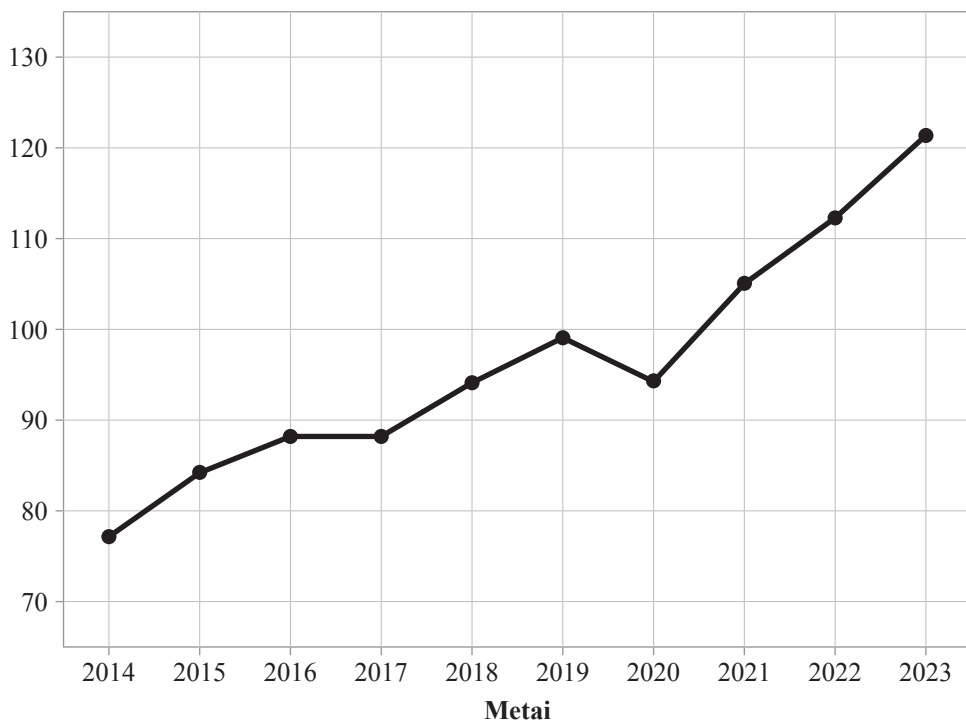
Sergamumas. Odos melanoma yra piktybinis melanocitų kilmės navikas, kuris sukelia didžiausią mirtingumą tarp kitų piktybinių odos navikų. 2015 m. pasaulyje nustatyta 351 880 naujų OM atvejų [24, 25]. Duomenys rodo, kad per dešimtmečius paplitimas OM tarp baltaodžių palaipsniui didėja. Ši tendencija skatina ieškoti naujų OM ankstyvosios diagnostika ir profilaktikos priemonių [26–28]. Nuo 1990 m. iki 2019 m. OM sergamumas pasaulyje išaugo iki 289 950 atvejų per metus [29]. Apskaičiuota, kad jei 2020 m. rodikliai nesikeis, OM naujų atvejų 2040 m. padidės iki 510 000 (maždaug 50 proc. daugiau) ir iki 96 000 mirčių nuo OM (68 proc. daugiau) [1, 24].

Atlikti tyrimai parodė, kad sergamumo OM skirtumus tarp šalių ir regionų. Nustatyta, kad pasaulyje bendrai sergamumas OM kasmet padidėja maždaug 3 proc. [30]. Nuo 1990 m. iki 2019 m. sergamumas OM pasaulyje tarp baltaodžių padidėjo nuo 2,6 iki 3,6 atvejų 100 000 gyventojų per metus [31]. Tyrimų duomenimis, didžiausias sergamumas OM nustatytas Australijoje. Didelis OM sergamumas yra Šiaurės Amerikoje, Vakarų, Centrinėje ir Rytų Europoje (tyrime Lietuva priskirta Rytų Europai). Australijoje sergamumas OM siekė 54,12 atvejus 100 000 gyventojų, Šiaurės Amerikoje – 21,08, Vakarų Europoje – 15,67, Centrinėje Europoje – 8,34, o Rytų Europoje – 7,83 atvejo 100 000 gyventojų [26, 32, 33]. Sergamumas OM didesnis yra nustatomas Vakarų Europoje nei Rytų Europoje, o mirtingumas priešingai didesnis Rytų ir Centrinėje Europoje nei vakarinėje žemyno dalyje [26, 32].

Europoje sergamumas OM ženkliai vis dar didėja. Tyrėjai Ispanijoje nustatė, kad 2000 m. sergamumas OM siekė 6,7 atvejus 100 000 gyventojų, o 2007 m. padidėjo iki 8,6 atvejų 100 000 gyventojų. Šis tyrimas parodė, kad OM sergamumas labiausiai didėjo 60–64 metų tiriamųjų grupėje [34]. Kito tyrimo Vengrijoje rezultatai buvo labai panašūs. Jie parodė, kad per 2013–2017 m. laikotarpį sergamumas OM padidėjo, ypač tarp vyresnių nei 60 m. vyrų ir jaunesnių nei 60 m. moterų [35]. Panašūs rezultatai vyrauja ir kitų Europos šalių tyrimuose. Italijoje atliktoje retrospektyvioje hospitalizavimo įrašų analizėje nustatyta, kad sergamumas OM nuo 10,5 atvejų 100 000 gyventojų 2000 m. padidėjo iki 12 atvejų 100 000 gyventojų 2008 m. Taip pat nustatyta, kad OM atvejų daugiausiai padidėjo 61–70 ir 71–80 amžiaus grupėse [36]. Vokietijos tyrimo duomenimis, sergamumas OM nuo 1999 m. iki 2012 m. išaugo 55 proc. nuo 12,4 iki 19,2 atvejų 100 000 gyventojų. Per tyrimo laikotarpį OM sergamumas didėjo visose amžiaus grupėse. Didžiausias OM sergamumo augimas nustatytas tarp vyresnių nei 60 metų pacientų,

ypatingai vyrų tarpe. Šio tyrimo duomenimis, pagrindinės OM sergamumo augimo prielaidos yra senėjanti populiacija, gerėjanti OM diagnostika, didėjantis visuomenės švietimas apie OM. Autoriai kelia prielaidą, jog per ilgesnę individo gyvenimo trukmę sukaupiamas didesnis suminės UV spinduliuotės kiekis [37].

Lietuvoje sergamumas OM taip didėjo. 1995 m. sergamumas OM siekė 4,1 atvejo 100 000 gyventojų, o 2015 m. išaugo iki 8,8 atvejo 100 000 gyventojų [38]. Vertinant Lietuvos registrų duomenis padidėjo ne tik sergamumo rodiklis, bet ir OM ligotumas. Odos melanomos ligotumas 2014 m. siekė 77 atvejus 100 000 gyventojų, o 2023 m. pasiekė 121 atvejį 100 000 gyventojų. Tiesa, reikia pastebėti, kad Lietuvoje 2020 m. nustatytas OM ligotumo sumažėjimas, tikėtina dėl konsultacinės pagalbos apribojimų gydymo įstaigose per COVID-19 pandemiją [39]. OM ligotumo 100 000 gyventojų Lietuvoje dinamika 2014–2023 metais pateikta 3.1.1 pav.



3.1.1 pav. Odos melanomos ligotumo 100 000 gyventojų Lietuvoje dinamika 2014–2023 metais pagal Higienos instituto Sveikatos statistikos duomenis [39]

Tyrimai ir duomenys skirtinguose regionuose ir šalyse rodo, kad sergamumas OM skiriasi ne tik dėl geografinių, bet ir demografinių priežasčių. Didesnis OM sergamumas nustatytas tarp vyresnių asmenų, ypač vyresnių nei 60 metų [34–36]. Vidutinis pacientų amžius OM diagnozės nustatymo metu yra 63 metai. Vyresnio amžiaus pacientams OM diagnozė įprastai būna uždelsta dėl gretutinių ligų [40, 41]. Lietuvoje per 1995–2015 metų laikotarpį OM sergamumas taip pat labiausiai išaugo vyresnių nei 60 metų amžiaus grupėje [38].

Nustatyta, kad sergamumas OM skiriasi tarp vyrų ir moterų. OM sergamumo skirtumai tarp lyčių vertinami prieštaringai ir priklauso nuo geografinių veiksnų. Aprašoma, kad 2020 m. vyrų sergamumas OM Australijoje, Šiaurės Amerikoje buvo didesnis nei moterų, tačiau Šiaurės Europoje OM sergamumas tarp moterų buvo didesnis nei vyrų [1]. Vidurio ir Šiaurės Europos šalyse pastebimas didesnis moterų sergamumas melanoma, greičiausiai dėl ilgesnio buvimo išsirengus gryname lauke ir nepakankamo naudojimo apsaugos nuo saulės priemonių [42]. Lietuvoje nuo 1995 m. vyrų sergamumas OM padidėjo daugiau nei moterų [38]. Nors Lietuvoje OM ligotumas stebimas didesnis moterų nei vyrų, apie 60 proc. sergančiųjų OM sudaro moterys [39]. Taip galėtų būti dėl to, kad Lietuvoje, kaip ir kitose šalyse vyrų mirtingumas nuo OM yra didesnis. Be to, galimai, moterys dažniau atlieka savalaikę PA patikrą [35, 37, 38].

Odos melanomos sergamumo didėjimas yra labai svarbus epidemiologiniu požiūriu, nes jis pabrėžia poreikį stiprinti OM profilaktiką bei ankstyvą diagnostiką, plėsti visuomenės žinias apie OM profilaktikos priemones. Odos melanomos epidemiologijos skirtumus nulemia daugiausiai geografiniai ir demografiniai veiksniai. Didėjantis OM sergamumas rodo, kad tikslinga toliau plėtoti mokslinius tyrimus siekiant pagerinti OM ankstyvąją diagnostiką ir nustatyti rizikos veiksnius.

Mirtingumas. Atliktų tyrimų duomenimis, mirtingumas nuo OM pastaruosius dešimtmečius didėjo. Tyrimas Vokietijoje parodė, kad OM mirtingumas padidėjo nuo 2,6 atvejų 100 000 gyventojų 1999 metais iki 4,1 atvejų 100 000 gyventojų [37]. Panašius rezultatus nustatė ir tyrėjai Ispanijoje. Tyrimas nustatė, kad OM mirtingumas padidėjo nuo 0,61 iki 1,94 atvejų 100 000 per 1979–2018 metų laikotarpį. Tačiau pastebėta ir tai, kad OM mirtingumas didėjo nuo 1979 iki 1994 metų, vėliau nuo 1994 iki 2000 metų išliko stabilus, o nuo 2000 net truputį sumažėjo [43]. Vertinant OM mirtingumą tarp skirtingų regionų nustatyta, kad didžiausias OM mirtingumas yra Australijoje, Šiaurės Amerikoje, Rytų, Centrinėje ir Vakarų Europoje. Mirtingumas nuo OM Australijoje siekia 5,63, Šiaurės Amerikoje – 2,30, Rytų Europoje – 2,27, Centrinėje Europoje – 2,08, Vakarų Europoje – 2,07 atvejų 100 000 gyventojų per metus. Įdomu tai, kad Australijoje sergamumas OM yra septynis-

aštuonis kartus didesnis, o mirtingumas yra vos kiek daugiau nei du kartus didesnis nei Rytų ar Centrinėje Europoje. Panaši tendencija stebima Šiaurės Amerikoje ir Vakarų Europoje, kur OM sergamumas atitinkamai didesnis tris ir du kartus, nei Rytų ar Centrinėje Europoje, o mirtingumas tarp šių regionų nesiskiria. Tai galėtų būti paaiškinta geresne ankstyva OM diagnostika ir aktyvesniu visuomenės švietimu Australijoje, Šiaurės Amerikoje ar Vakarų Europoje nei Rytų ir Centrinėje Europoje [33]. Lietuvoje OM mirtingumas 1991 m. siekė 1,8 atvejo 100 000 gyventojų, o 2015 m. išaugo iki 2,5 atvejo 100 000 gyventojų. Taip pat įdomu pastebėti, kad moterų mirtingumas nuo OM 1991 m. buvo didesnis nei vyrų ir nepadidėjo per tyrimo laikotarpį. Tuo tarpu vyrų mirtingumas nuo OM išaugo ir tapo didesnis nei moterų. Ypatingai padidėjo vyrų, vyresnių nei 60 metų, mirtingumas, kuris 1999 metais siekė 5,5, o 2015 metais padvigubėjo ir siekė 10,4 atvejo 100 000 gyventojų [38].

Stebint augantį mirtingumą nuo OM svarbu analizuoti rizikos veiksnius ir vykdyti savalaikes profilaktikos priemones. Sergančiųjų OM amžius ir lytis – pagrindiniai veiksniai nuo kurių priklauso mirtingumas. Tyrimas Turkijoje patvirtino, kad blogesni pacientų, sergančių OM, išgyvenamumo rezultatai yra vyrų nei moterų [44]. Vertinant sergančiųjų OM amžių, moksliniai tyrimai taip pat rodo, kad OM išgyvenamumas mažėja didėjant pacientų amžiui [44, 45].

Analizuojant kitus reikšmingus veiksnius OM sukeliama mirtingumo, reiktų paminėti ir pirminio naviko storį. Tyrimų duomenimis, maždaug 99,6 proc. pacientams stebėtas ilgesnis nei 10 metų išgyvenamumas, kai OM gylis pagal Breslau buvo 0,5 mm ir mažiau [46]. Taip pat nustatyta, kad didėjant OM gyliui pagal Breslau didėja ir pacientų mirtingumas [47]. Sergančiųjų OM išgyvenamumui turi įtakos dar ir naviko biologinės savybės. Keli atlikti moksliniai tyrimai patvirtino, kad maždaug 50 proc. pacientų, sergančių OM turi BRAF mutacijų. Tai reikšmingai susiję su prastesniu išgyvenamumu [45, 48].

Tarp veiksnių mažinančių mirtingumą nuo OM priskiriama savalaikė OM rizikos veiksnių kontrolė, ankstyva diagnostika ir prieinama sveikatos priežiūra. Tripp su bendraautorais nustatė, kad asmenims, kuriems reguliariai atliekama gydytojo dermatovenerologo kūno odos apžiūra, mirtingumas dėl OM yra mažesnis, nes nustatoma geresnės ligos prognozės OM ankstyvoje ligos stadijoje [30]. Tyrimo rezultatai rodo, kad OM profilaktikos priemonės (mažinant saulės poveikį ir vengiant deginimosi soliariumuose) bei ankstyva OM diagnostika ar net periodinė atipinių apgamų patikra turi didelį potencialą sumažinti OM sergamumą ir mirtingumą [30]. Fleming su bendraautorais nustatė, kad prieinama pirminė sveikatos priežiūra pagerina ankstyvąją OM diagnostiką, o didesnis pirminės sveikatos priežiūros specialistų

kiekis yra susijęs su pagerėjusia ankstyva diagnostika, kuri yra labai svarbi mažinant OM sukeltą mirtingumą [49].

3.2. Rainelės raštai, rainelės strazdanos ir odos melanoma

Schwab su bendraautoriais nustatė ryšį tarp didelio kumuliacinio UV spindulių poveikio ir rainelės strazdanų paplitimo [20]. Rainelės strazdanų atsiradimas reikšmingai koreliuoja su didesniu viso kūno PA skaičiumi, o tai rodo ryšį tarp OM vystymosi ir rainelės strazdanų susidarymo [20]. Taip pat nustatyta, kad rainelės strazdanos dažniau pasireiškė apatinėse rainelės dalyse, kurios yra mažiau veikiamos UV spinduliuotės, nes apatinių rainelės dalių nedengia ir neapsaugo viršutiniai vokai [20]. Atvejo ir kontrolės tyrime Leahy su bendraautoriais nustatė, kad tamsesniuose rainelės raštuose nustatoma mažiau rainelės strazdanų, o tai susiję su tamsesniu odos tipu pagal Fitzpatrick'ą [50].

Keli atvejo ir kontrolės tyrimai analizavo skirtingų rainelės raštų ir rainelės strazdanų ryšį su OM skirtinguose geografiniuose regionuose. Australijos tyrimo duomenimis, rainelės strazdanos yra reikšmingas OM rizikos veiksnys. Tiriamiesiems, kurie turėjo tris ir daugiau rainelės strazdanas, nustatyta 1,45 karto didesnė rizika susirgti OM [17]. Pietryčių Europos atvejo ir kontrolės tyrimo duomenimis, mėlynos spalvos rainelės periferija kartu su šviesiai rudos spalvos rainelės vyzdiniu kraštu ir rainelės strazdanomis, kartu su kitomis šviesesnių spalvų rainelėmis dažniau nustatyta pacientams sergantiems OM ar odos karcinoma, nei sveikiems asmenims [18]. Leahy su bendraautoriais atliko atvejo ir kontrolės tyrimą ir nustatė, kad mėlynos / pilkos rainelės periferija buvo nustatyta dažniau pacientams, kurie sirgo OM, nei kiti dermalogiškai sveiki tiriamieji [50]. Taip pat tyrimo metu nustatyta, kad šviesiai rudos spalvos rainelės vyzdinis kraštas 4,54 karto didina riziką susirgti OM [50]. Airijos atvejo ir kontrolės tyrimo duomenimis, mėlynos ir pilkos spalvos rainelės periferija didina 4,1 karto, o mėlynos ir pilkos spalvos rainelės vyzdinio krašto spalva didina 4,8 karto riziką susirgti OM ar odos karcinoma palyginti su sveikais tiriamaisiais. To paties tyrimo metu nustatyta, kad OM pacientų grupėje 70 proc. tiriamųjų buvo su mėlynos spalvos rainelės periferija, 81 proc. tiriamųjų turėjo mėlynos / pilkos spalvos rainelės periferiją bei 61 proc. tiriamųjų turėjo rainelės strazdanas [51]. Kinijos tyrėjų atvejo ir kontrolės tyrimo duomenimis, ištyrus daugiau nei 35 tūkstančių vyrų rainelės spalvas, nustatyta, kad šviesesnė rainelės spalva yra susijusi su bazalinių ląstelių ir plokščiųjų ląstelių karcinoma, tačiau negauta reikšmingų skirtumų tarp rainelės spalvos ir OM [52]. Atvejo ir kontrolės tyrimai parodė, kad skirtinga rainelės vyzdinio krašto spalva gali

lemti skirtingą riziką susirgti OM nei likusios periferinės dalies rainelės spalva. Tai galima grįsti Laties ir bendraautorių gautais rezultatais, parodančiais, kad rainelės vyzdiniame krašte yra gausiai išsidėstę rainelės stromos melanocitai [53]. Apibendrinant galima teigti, kad tyrimų, vertinančių rainelės spalvos ir rainelės pigmentacijos rašto reikšmę OM rizikai atlikta nedaug ir jų rezultatai gana prieštaringi, priklausomai nuo tiriamųjų asmenų geografinės vietovės ir rasės. Todėl rainelės strazdanų buvimas ir rainelės pigmento pasiskirstymas (raštas) gali būti svarbūs fenotipinis požymis šalia kitų iki šiol plačiai tyrinėtų OM rizikos veiksnių prognozuoti individo riziką susirgti OM.

3.3. Rainelės klasifikavimo skalės

Rainelės ir akių spalvų vertinimas laikui bėgant labai pasikeitė, pereinant nuo istorinių metodų prie šiuolaikinių klasifikacijų. Akių spalva, kaip fenotipinis bruožas, kurį pirmiausia lemia genetiniai veiksniai, istoriškai buvo suskirstytas į kategorijas remiantis paviršutiniškais vertinimais, o šiuolaikiniai metodai tiria genetinius polimorfizmus, kad geriau suprastų biologinius mechanizmus.

Mokslo literatūroje anksčiausiai publikuota rainelės spalvos klasifikacija siekia 1843 metus, kai Petrequin rainelę klasifikavo į pilką, mėlyną, lazdyninę, rudą ir juodą. Istorinėse rainelės spalvos klasifikacijose dažnai buvo naudojamos paprastos skalės, sugrupuojant rainelės spalvas į plačias kategorijas, tokias kaip ruda, mėlyna ir žalia. Moksliniuose tyrimuose iki 1990 metų rainelės spalva nustatinėta daugiausiai gyvai palyginti tiriamųjų rainelės su atitinkamos skalės nuotraukomis [54]. Toks vertinimas paprastai rėmėsi vizualiniu nustatymu, kuris buvo gana subjektyvus klasifikuojant rainelės spalvas [55]. Šioms klasifikacijoms, nors ir veikiančioms, trūko tikslumo, reikalingo atsižvelgti rainelės pigmentacijos pokyčius ir genetinius veiksniai, turinčius įtakos šiems skirtumams.

Per pastarąjį 150 metų buvo sukurta daugiau kaip 15 skirtingų rainelės klasifikacijų. Vertinant šių amžių rainelės klasifikacijas verta paminėti, kad rainelės vertinimas tapo skaitmenizuotas. Nuo 1990 metų Seddon su bendraautoriais pasiūlė rainelės vertinimo klasifikaciją, kurioje jau naudojo skaitmenizuotas rainelės nuotraukas [56]. Rainelės klasifikacijos, kurios buvo sukurtos vėliau 1990 metai, dažniausiai buvo paremtos atliktų skaitmenizuotų rainelės nuotraukų peržiūra ir palyginimu, netgi tarp kelių skirtingų tyrėjų. Pastarųjų metų tyrimai parodė, kad naudojant išplėstinius fotografinius nuorodų rinkinius, padidėja rainelės spalvų klasifikavimo tikslumas, taip pagerinant tyrimų, nagrinėjančių rainelės spalvos ir akių ligų ryšį, išvadų

patikimumą [54]. Kitos istoriškai naudotos rainelės klasifikacijos skalės ir juose naudoti parametrai pateikiami 3.3.1 lentelėje [54, 56–62].

Mackey su bendraautoriais 2010 m. aprašė rainelės vertinimo skalę, kurioje vertino ne tik rainelės periferijos spalvą, bet ir rainelės vyzdinio krašto spalvą. Autoriai rainelę klasifikavo į šviesią ir tamsiai rudą, mėlyną su rudu vyzdiniu kraštu, žalią, žalią su rudu vyzdiniu kraštu (kelios skirtingos kategorijos) [60]. Simionescu su bendraautoriais 2014 metais pateikė rainelės klasifikacijos skalę, kurioje rainelė klasifikuojama pagal rainelės periferijos ir rainelės vyzdinio krašto spalvą bei rainelės strazdanų buvimą [61]. Simionescu pateikta rainelės klasifikacijos skalėje yra vertinamos ir rainelės strazdanos. Schwab su kolegomis 2017 metais nustatė, kad rainelės strazdanos yra susijusios su suminiu UV spinduliuotės kiekiu [63]. Tai paskatino šios Simionescu pateiktos klasifikacijos dar platesnį panaudojimą kituose moksliniuose tyrimuose, kuriuose tiriamas rainelės rašto ryšys su kitomis ligomis, nes kitos rainelės klasifikacijos skalės nevertina rainelės strazdanų.

3.3.1 lentelė. Rainelės klasifikacijos skalės

Rainelės klasifikacijos skalė	Klasifikuojami parametrai
Petrequin, 1843	Rainelės spalva: pilka, mėlyna, lazdyninė, ruda, juoda.
Cornaz, 1845	Rainelės spalva: mėlyna (su pilkos, geltonos, žalios spalvos užuominomis), ruda (su geltonos, lazdyninės, šviesiai ir tamsiai rudos bei juodos spalvos užuominomis).
Wilde, 1862	Rainelės spalva: pilka, mėlyna, lazdyninė, ruda.
Galton, 1886	Rainelės spalva: šviesiai mėlyna, tamsiai mėlyna, pilka ar mėlyna žalia, tamsiai pilka ar lazdyninė, šviesiai ruda, ruda, tamsiai ruda, juoda.
Martin, 1903	16 skirtingų kategorijų lyginamų pagal ant stiklinės akies modelio – nuo tamsios rainelės iki mėlynos rainelės.
Tocher, 1908	Rainelės spalvos: mėlyna, pilka, mišrios spalvos, ruda.
Brownlee, 1912	Rainelės spalvos: tyra mėlyna, pilka ar blyškiai gelsva, gelsva, tamsiai ruda.
Carleton-Coon, 1939	Rainelės spalvos: šviesi (šviesi ir šviesi mišri), mišri, tamsi (tamsiai mišri ir tamsi).
Ridell, 1942	3 skirtingi parametrai: rainelės bazinė spalva, difuzinė rainelės pigmentacija, rainelės dėmės. Visi parametrai vertinti, taip: nėra, mėlynos, pilkos, žalios, geltonos, tamsios, šokoladinės spalvos.
Grive and Morant, 1946	14 skirtingų kategorijų, kurioms priskiriamos raidinės reikšmės, nuo mėlynos iki tamsiai rudos.

3.3.1 lentelės tęsinys

Rainelės klasifikacijos skalė	Klasifikuojami parametrai
Seddon, 1990	5 skirtingos kategorijos lyginamos pagal 4 standartines nuotraukas.
Fraser, 2008	24 skirtingos kategorijos parenkamos pagal standartines nuotraukas – nuo tamsios rainelės iki mėlynos rainelės.
Diaz, 2004	Rainelės spalvos: mėlyna, lazdyninė, ruda.
Mackey, 2011	Rainelės spalvos: šviesiai ruda, tamsiai ruda, mėlyna su rudu vyzdiniu kraštu, žalia, žalia su rudu vyzdiniu kraštu (skirtingos spalvos priklausomai nuo žalios / rudos spalvos santykio), šviesiai ruda, tamsiai ruda.
Simionescu, 2014	Rainelės periferijos spalva: mėlyna / pilka, žalia, lazdyninė, šviesiai ruda, tamsiai ruda. Rainelės vyzdinio krašto spalva: mėlyna, šviesiai ruda, tamsiai ruda. Rainelės strazdanos: yra, nėra

Rainelės ir akių spalvų klasifikacijos evoliucija atspindi platesnę mokslinę trajektoriją nuo kokybinių vertinimų iki kiekybinių analizių. Pažymėtina, kad Simionescu aprašomoji rainelės klasifikacijos skalė iliustruoja šią vykstančią evoliuciją, sujungdama tradicinius stebėjimus su pažangiausiais moksliniais tyrimais. Nuolatinis rainelės klasifikavimo metodų tobulinimas – nuo istorinių aprašomųjų skalių iki šiuolaikinių vertinimų – pabrėžia didelę akių tyrimų pažangą. Kiekvienas požiūris suteikia vertingų įžvalgų, atveriančių kelią būsimiems tyrimams, siekiant ištirti ne tik estetinius rainelės spalvos aspektus, bet ir jos reikšmę žmogaus sveikatai.

3.4. Odos melanomos rizikos veiksniai

Didėjantis OM sergamumas ir ligotumas rodo dar pilnai neištirtus OM rizikos veiksnius. OM rizikos veiksniai apima tiek individo gyvenimo įpročius, tiek fenotipinius požymius, tokius kaip odos spalva ar odos fototipas, plaukų spalva, akių spalva, tiek ir genetinius veiksnius.

3.4.1. Ultravioletinė spinduliuotė

Ultravioletinė (UV) spinduliuotė yra pagrindinis melanomos rizikos veiksnys. Ji sukelia tiesioginį DNR pažeidimą melanocituose [64, 65] ir padidina riziką formuoti odos OM pirmtakams – pigmentiniams apgamams [16, 66]. Individo per visą gyvenimą patirtas suminis UV spindulių kiekis koreliuoja su OM rizika, ypač baltaodžiams asmenims, turintiems šviesią

odą, strazdanų ir šviesios spalvos plaukus [16, 67–71]. Metaanalizės analizavusios 27 tyrimus rezultatai parodė, kad lankymasis soliariumuose 20–25 proc. padidina riziką susirgti OM [72].

Melanokortino 1 receptoriaus (*MC1R*) geno polimorfizmai, stipriai padidina OM riziką. Asmenys, turintys specifinių genetinių variacijų, dėl kurių sumažėja šio receptoriaus funkcija, dažniau turi šviesią odą ir didesnę riziką susirgti OM [73, 74].

Genų *MC1R* ir *TYR* polimorfizmai yra susiję su jautrumu Saulės spinduliutei, pigmentacijos ypatumais, strazdanuotumu, kurie yra pripažįstami kaip OM rizikos veiksniai [68, 75]. Genetiniai veiksniai ne tik nulemia fenotipinius individo požymius, tokias kaip odos spalva ar odos fototipas, plaukų spalva bei akių spalva, bet ir jautrumą UV spinduliutei. Bauer su bendraautoriais nustatė, kad tiriamieji, kurie turėjo *BRAF* geno mutaciją sirgo OM jaunesniame amžiuje ir geografinėse vietovėse, kur mažesnė suminė UV spinduliuotė. Skirtingai, tiriamieji neturėję mutavusio *BRAF* geno sirgo vyresniame amžiuje ir geografinėje vietovėje, kur patiriama suminė UV spinduliuotė didesnė [76].

Nustatyta, kad stiprūs odos nudegimai saulėje ypač patiriami vaikystėje bei paauglystėje, koreliuoja su padidėjusia OM rizika, tad apsauga nuo saulės yra itin svarbi šiais kritiniais vystymosi laikotarpiais [76, 77]. Didėjančią OM sergamumo tendenciją didina ir pastaruosius dešimtmečius populiarėjanti soliariumų kultūra, dėl kurių sukaupiamas didesnis suminės UV spinduliuotės kiekis [78–80].

3.4.2. Pigmentiniai apgamai

Net apie 30 proc. PA yra tiesioginiai OM pirmtakai [81]. Atvejo ir kontrolės tyrimų duomenimis, asmenims, kurie turi kūno odoje didelį pigmentinių apgamų ar atipinių apgamų skaičių, yra ženkliai padidėjusi rizika susirgti OM. Duffy su bendraautoriais nustatė, kad tiriamieji turintys daugiau nei 4 didesnius nei 5 mm skersmens PA ir raudonus plaukus susiduria su net 10 kartų didesne rizika susirgti OM nei asmenys turintys mažiau PA ir kitų spalvų plaukus [82]. Metaanalizės tyrimai parodė, kad asmenims, turintiems didelį PA skaičių, yra padidėjusi OM rizika ir ji didėja daugėjant PA skaičiui [71]. Gandini su kolegomis metaanalizės metu nustatė, kad asmenims, kurie turėjo 101–120 bet kokio skersmens PA, rizika susirgti OM buvo 6,89 karto didesnė, nei tiriamiesiems, kurie turėjo iki 15 PA [70]. Tai rodė, kad PA skaičius yra svarbus OM rizikos prognozės veiksnys.

Atvejo ir kontrolės tyrimų duomenimis, PA skaičius reikšmingai koreliuoja su OM rizika, ypač jei kartu nustatomi atipiniai PA [83]. Didelis odos PA skaičius buvo susijęs su didesne melanomos rizika tarp asmenų, turinčių

šviesesnę pigmentaciją [84, 85]. Newton-Bishop su bendraautorių tyrimo duomenimis, asmenys turintys šviesią odą ir didelį PA skaičių turi didesnę riziką sirgti OM, palyginti su tamsesnių odos atspalvių asmenimis ir mažesniu PA skaičiumi [86]. Kohortos atliktos šiaurės Suomijoje duomenimis, didelį (daugiau nei 50) PA skaičių kūno odoje turi dažniau suaugusieji vyrai nei moterys, aukštesniojo nei žemesnio išsilavinimo asmenys, saulei jautresni šviesios odos nei tamsesnio atspalvio odos tiriamieji ir tie, kurie dažniau naudoja kremą nuo saulės nei tie, kurie jį naudoja rečiau [87].

3.4.3. Odos spalva, odos fototipas

T. B. Fitzpatrick odos fototipo klasifikacija yra svarbi vertinant riziką susirgti OM. Asmenims, kurių oda yra šviesi (daugiausia I ir II fototipo pagal Fitzpatrick'ą), yra didesnė rizika, palyginti su tamsesnių tipų oda (nuo III iki VI fototipo pagal Fitzpatrick'ą). Skerspjūvio tyrimai parodė, kad asmenys, turintys I ir II fototipą pagal Fitzpatrick'ą, patiria stiprius nudegimus saulėje ir mažiau įdega, o taip pat jų oda yra susijusi su didesniu jautrumu UV spindulių sukeltiems DNR pažeidimams ir vėliau OM vystymuisi [88–90].

Atvejo ir kontrolės tyrimai nustatė, kad didelė dalis OM sergančių pacientų yra šviesios odos fototipo ir asmenys su I–II odos fototipais pagal Fitzpatrick'ą dažniau serga OM [91–93]. Geografinio regiono ir OM sergamumo tyrimai parodė, jog OM sergamumas didėja regionuose, kuriuose yra didesnis saulės poveikis ir ten, kur yra daugiau šviesesnio odos fototipo asmenų [1].

Tyrimas, kuriame išmatuotas melanino kiekis odoje susiejo Fitzpatrick'o klasifikacijos odos tipą ir melanomos riziką. Calin su bendraautoriais nustatė, kad asmenys, kurie turi I-II odos fototipus, turi odoje mažesnę kiekį melanino, kuris svarbus odos apsaugai nuo UV spindulių poveikio [94]. Moksliniai tyrimai nustatė, kad tų pačių genų variantai individams nulemia žemesnius odos fototipus kartu ir raudonus ar šviesius plaukus, mėlynos ar žalios spalvos akis, o tai yra susiję su padidėjusia rizika susirgti OM [89, 95].

3.4.4. Plaukų spalva

Plaukų spalva yra kitas svarbus OM rizikos veiksnys. Plaukų spalvą, kaip odos ar akių spalvą nulemia genetiniai veiksniai. *MC1R* genas turi vieną iš didžiausių įtakų plaukų spalvai [96, 97]. Šio geno variantai yra stipriai susiję su šviesia odos ir plaukų spalva, ypač raudonais ir šviesiais plaukais [96]. Nustatyta, kad asmenys, turintys raudonus plaukus ir susilpnėjusią *MC1R* geno funkciją, turi didesnę riziką susirgti OM [96]. Raudonos spalvos plaukuose gaminasi didesnis kiekis feomelanino nei eumelanino. Todėl raudon-

plaukiai yra jautresni UV spinduliuotės poveikiui, palyginti su tamsia-plaukiais, kurių plaukuose yra didesnis kiekis eumelanino nei feomelanino [96, 98, 99]. Raudonų plaukų, strazdanų ir šviesios odos fenotipinių požymių visuma yra dažniau aptinkama asmenims, kurie turi specifinius *MC1R* variantus. Tuo pačiu, tokie asmenys dažniau serga OM, palyginti su asmenimis, kurių plaukai ir oda yra tamsesni [97, 100]. Buvo nustatyta, kad asmenims, kurių šviesi oda ir raudoni plaukai nulemti *MC1R* geno mutacijų, būdingas nesugebėjimas efektyviai įdegti, kartu su mažiau apsauginiu feomelaninu, padidina melanomos ir kitų odos navikų vystymosi riziką [101, 102]. Plaukų spalva kartu su odos PA skaičiumi yra reikšmingai susijęs su didesne OM rizika, o tai rodo bendrai nulemiamos genetikos ir fenotipinių požymių, tokių kaip plaukų spalva, svarbą vertinant melanomos riziką [103, 104].

3.4.5. Akių spalva

Atvejo ir kontrolės tyrimai rodo, kad OM dažniau serga asmenys, turintys šviesią odą, šviesius plaukus ir šviesią akių spalvą (ypač mėlyną ar žalią akių spalvą), nei tamsesnės odos, tamsių plaukų ir tamsios spalvos akių asmenys. Ryšį tarp akių spalvos ir padidėjusios melanomos rizikos patvirtina tyrimai, rodantys, kad šviesesnės spalvos rainelės gali turėti mažesnę melanino kiekį, o tai gali padidinti jautrumą ultravioletinių (UV) spindulių poveikiui – pagrindiniam melanomos vystymosi rizikos veiksniai [105, 106]. Be to, asmenims, turintiems ne rudą akių spalvą, gali būti didesnė rizika susirgti OM dėl genetinių veiksnių, kurie apsprendžia ne tik akių spalvą, bet ir kitus fenotipinius požymius, tokias kaip odos ar plaukų spalvą [84, 107].

Tyrimai, vertinantys genetinius mechanizmus, parodė reikšmingą ryšį tarp šviesios akių spalvos ir rizikos susirgti OM. *OCA2* genas, atsakingas už pigmentaciją, veikia tiek plaukų, tiek akių spalvą ir yra susijęs su polinkiu į OM [84, 108, 109]. Šviesios pigmentacijos individai, ypač šviesesnių akių spalvų asmenys susiduria su didesne rizika susirgti OM, ypač, kai yra nustatomas didesnis PA skaičius ar randama atipinių apgamų. Nustatyta, kad šviesi akių spalva kartu su PA buvimu ženkliai padidina melanomos išsivystymo riziką [85, 110].

Nagrinėjant sąsajas tarp akių spalvos ir rizikos susirgti OM, verta paminėti ir geografinius bei rasinius skirtumus, kurie yra svarbūs ir iš dalies gali persidengti su šviesesne akių spalva, kaip OM rizikos veiksniai. Acton ir Keraliya su bendraautoriais nustatė, kad sergamumas OM yra didesnis Europidų rasės baltaodžių asmenų populiacijose, kur labiau paplitusi šviesi akių spalva [111, 112].

Akių spalva, ypač šviesios spalvos, ne rudi rainelės atspalviai, yra vienas ir OM rizikos veiksnių, kartu su kitais fenotipiniais požymiais didinantis OM riziką. Ši ryšį lemia genetiniai veiksniai, susiję su odos ir rainelės pigmentacija ir jautrumu UV spinduliams.

3.4.6. Genetiniai rizikos veiksniai

Odos melanomos genetinės mutacijos ir genetiniai rizikos veiksniai išryškina sudėtingą aplinkos poveikio, rizikos susijusios su šeimine anamnezė ir pridisponuojančių būklių, kurios prisideda prie melanomos vystymosi, sąveiką.

Genetinis polinkis sirgti OM apima tiek aukštos, tiek žemos OM rizikos genus. Tarp aukštos rizikos susirgti OM genų išskiriami *CDKN2A* ir *CDK4*, kurie yra reikšmingi šeiminių melanomos atvejų rizikos veiksniai. *CDKN2A* geno mutacijos lemia iki 40 proc. šeiminių melanomos atvejų, ypač šalyse, kuriose melanomos paplitimas yra žemas [113]. *CDKN2A* koduoja du baltymus – p16 (INK4a) ir p14 (ARF) – atsakingus už ląstelės ciklo ir apoptozės reguliaciją [114–116]. *CDK4* mutacijos yra retos, tačiau nustatomos šeiminiuose melanomos atvejuose. *CD4* genas reguliuoja ląstelių ciklo progresavimą ir proliferaciją, o esant jo mutacijai yra skatinama nevaldoma ląstelių proliferacija [117].

Kitas reikšmingas genas yra *BRAF*, kuris yra vienas iš svarbiausių onkogenų, dalyvaujančių ląstelių augimo, diferenciacijos ir ciklo reguliavime per MAPK (mitogenų aktyvuojamą baltymų kinazę) signalo perdavimo kelią. Maždaug 40–60 proc. melanomų turi *BRAF* mutacijas, daugiausia *BRAF* V600E [118]. Šios *BRAF* mutacijos aktyvina MAPK signalo perdavimo kelią, skatindamos ląstelių proliferaciją. Panašią ląstelių proliferaciją sukelia ir *NRAS* geno mutacijos, kurios aktyvuoja per didelį ląstelių augimą ir dalijimąsi. Šio geno mutacijos yra nustatomos maždaug 15–20 proc. OM atvejų [119]. Nustatyta, kad *BRAF* ir *NRAS* mutacijos dažnai randamos skirtinguose navikuose, tai rodo skirtingus onkogeninius melanomos inicijavimo kelius [120].

Žemos OM rizikos genų variantai yra dažnesni populiacijoje ir dažniausiai susiję su pigmentacijos kelių reguliacija. *MC1R* genas yra svarbus odos ir plaukų pigmentacijos reguliavimui. Jis koduoja receptorių, kuris reaguoja į melanocitų stimuliavimo hormonus ir taip kontroliuoja melanino, pigmento, atsakingo už odos, plaukų ir akių spalvą, gamybą [97]. Tokie genų variantai kaip *Arg151Cys*, *Arg160Trp* ir *Asp294His* reikšmingai padidina melanomos riziką net ir atsižvelgiant į pigmentacijos fenotipą [121]. Be to, genų *ASIP*, *TYR* ir *TYRPI* variantai, kurie dalyvauja melanino sintezėje ir yra susiję su

nežymiai padidėjusia OM rizika. Pavyzdžiui, haplotipas šalia *ASIP* geno padidina melanomos riziką apie 45 proc. [122].

Svarbu paminėti, kad genetinių veiksnių sąveika bei kartu veikiantys aplinkos veiksniai, ypač UV spinduliuotė, reikšmingai didina melanomos riziką. UV spinduliai yra pagrindinis aplinkos rizikos veiksnys, o jo kancerogeninis poveikis sustiprėja asmenims, turintiems genetinių variantų, mažinančių eumelanino gamybą arba skatinančių feomelanino sintezę [123]. Taip pat nustatyta, kad *MC1R* variantai sąveikauja su *CDKN2A* mutacijomis, didindami melanomos penetraciją ir mažindami susirgimo amžių [124].

3.5. Lęšiuko drumstėjimas, katarakta ir ultravioletinė spinduliuotė

Lęšiuko drumstėjimo ir kataraktos pagrindinis rizikos veiksnys yra Saulės UV spinduliuotės poveikis. Tyrimų Italijoje metu Modenese su bendraautoriais tyrė ryšį tarp kataraktos ir UV spinduliuotės ir nustatė reikšmingą koreliaciją tarp Saulės spinduliuotės ir kataraktos lauko darbuotojams, kurie per visą savo gyvenimą patiria ilgalaikį UV spindulių poveikį [125, 126]. Sisteminė apžvalga, analizuojanti kataraktos dažnį darbuotojams, kuriuos veikia Saulės spinduliuotė, nustatė, kad yra reikšmingas ryšys tarp UV spindulių poveikio ir branduolinės bei žievinės kataraktos išsivystymo, tačiau nenustatytas reikšmingas ryšys tarp UV spinduliuotės ir pokapsulinės kataraktos [126]. Kito tyrimo metu nustatyta, kad UV spinduliuotė yra ne tik kataraktos, bet ir kitų akies ligų rizikos veiksnys. UV spinduliuotė paskatina sparninės plėvės ir amžinės geltonosios dėmės vystymąsi [125]. Taylor su bendraautoriais taip pat aprašė, kad UV spinduliuotė yra ne tik kataraktos bet ir amžinės geltonosios dėmės, sparninės plėvės ar kai kurių rūšių ragenos degeneracijų rizikos veiksnys [109].

Keli tyrimai parodė UV poveikio svarbą sukeliant oksidacinį stresą, kuris gali pagreitinti kataraktos vystymąsi. UV šviesa generuoja reaktyviuosius deguonies rūšis, taip sukeliant oksidacinį stresą, kuris veikia lęšiuko struktūrą, skaidrumą ir biochemiją [127]. Tyrėjai Indijoje tyrė skirtinguose vietovėse gyvenančius asmenis, tarp kurių kaupiamoji gyvenimo Saulės spinduliuotė skyrėsi. Tyrėjai nustatė, kad katarakta vystėsi sparčiau asmenims, kurių patyrė didesnę Saulės spinduliuotę. Taip pat patvirtintas ir ryšys tarp Saulės spinduliuotės ir branduolinės bei žievinės kataraktos, tačiau kaip ir kitose studijose, trūksta įrodymų su pokapsuline katarakta [128].

Chen su bendraautoriais nustatė, kad atitinkamų apsaugos nuo UV priemonių naudojimas gali sumažinti kataraktos dažnį iki 5 proc., o tai pabrėžia akinių nuo saulės svarbą tiems, kurie daug laiko praleidžia lauke saulėtomis dienomis [13]. Apibendrinant galima teigti, kad daugybė įrodymų patvirtina ryšį tarp Saulės skleidžiamos UV spinduliuotės ir kataraktos vystymosi. Mūsų duomenimis, atvejo ir kontrolės tyrimų apie lęšiuko drumstėjimo dažnį tarp OM sergančių asmenų palyginti su kontrolės tiriamaisiais, iki šiol nebuvo atlikta.

4. METODIKA

4.1. Tyrimo eiga ir tiriamųjų kontingentas

Atvejo ir kontrolės tyrimas vykdytas 2021–2024 m. Lietuvos sveikatos mokslo universiteto ligoninėje Kauno klinikų (Kauno klinikų) Akių ligų klinikoje ir Odos ir venerinių ligų klinikoje. Tyrimui vykdyti gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas 2021-06-09 Nr. BE-2-66. Visi tyrimo dalyviai prieš įtraukimą į tyrimą pasirašė Informuoto asmens sutikimą formą. Tyrimo metu vadovautasi Helsinkio deklaracija [129].

Prieš pradedant tyrimą apskaičiuota tyrimo imtis laikantis, kad patikimumo lygmuo 95 proc. ir galima 5 proc. paklaida, o statistinė galia 80 proc. Remiantis 2021 m. Higienos instituto sveikatos statistikos duomenimis, per metus Lietuvoje diagnozuojama 2939 naujų OM atvejų, tai sudaro 1,05 atvejo 1000 gyventojų [39]. Apskaičiuotas minimalus imties tūris kiekvienoje grupėje – 169 tiriamieji. Tiek pagal Higienos instituto pateiktus sveikatos statistikos duomenis, tiek Kauno klinikų Odos ir venerinių ligų klinikoje moterims OM diagnozuota dažniau nei vyrams, atitinkamai 63,9 proc. ir 64 proc. moterų [39].

Atvejo tiriamųjų grupė sudaryta iš pacientų, kuriems nuo 2017 iki 2023 m. Kauno klinikų Odos ir venerinių ligų klinikoje patvirtinta I–IV stadijos OM, remiantis Jungtinio Amerikos vėžio komiteto OM stadijų klasifikacija [130, 131]. 2017–2023 metais Kauno klinikų Odos ir venerinių ligų klinikos multidiscipliniame konsiliume nustatyta 419 OM atvejų. Tiriamųjų pakvietimas į tyrimą vyko lankantis šiems pacientams pas gydytoją dermatovenerologą dėl OM stebėsenos. Tyrime sutiko dalyvauti 69,1 proc. kviestų OM sergančių pacientų.

Atvejo grupės tiriamiesiems taikyti šie įtraukimo kriterijai:

- Asmenys sutinkantys dalyvauti tyrime;
- Asmenys vyresni nei 18 metų;
- Asmenys, kuriems gydytojas dermatovenerologas patvirtino OM diagnozę, remiantis biopsinės medžiagos patologijos tyrimo duomenimis.

Reprezentatyvi kontrolinė grupė sudaryta iš Lietuvos sveikatos mokslų universitete vykdyto tarpdisciplininio atsitiktinės imties Kauno miesto populiacinio tyrimo „Lėtinės ligos ir jų rizikos veiksniai“ metu tirtų asmenų. Tiriamųjų įtraukimo į tyrimo kontrolinę grupę kriterijai:

- Europidų rasės (angl. *Caucasians*) baltaodžiai asmenys;
- Asmenys sutinkantys dalyvauti biomediciniame tyrime;
- Asmenys vyresni nei 18 metų;
- Asmenys, kuriems dermatologinės apžiūros metu nenustatyta OM.

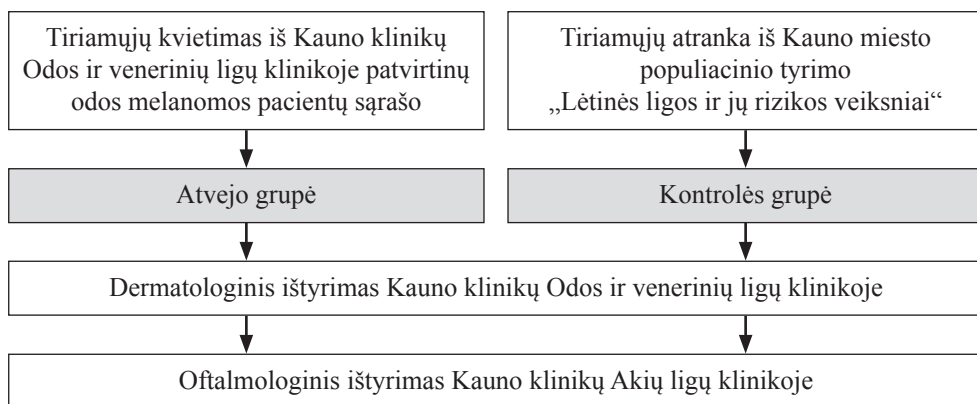
Tiriamųjų neįtraukimo į tyrimą kriterijai (atvejo ir kontrolinės grupės tiriamųjų):

- Akių ligos, dėl kurių negalima įvertinti rainelės ir lęšiuko (ragenos randai, ragenos drumstys ir kita);
- Buvusios akies traumos (kiauriniai sužalojimai, cheminiai nudegimai);
- Praeityje atliktos intraokulinės, ne kataraktos pašalinimo, operacijos (trabekulektomija, kanaloplastika, ragenos transplantacija, *pars plana* vitrektomija);
- Sisteminės nekompensuotos ar sunkios būklės, neleidžiančios tiriamiesiems atlikti tyrimo;
- Psichiniai sutrikimai, neleidžiantys tiriamiesiems suprasti ir atsakyti į tyrimo klausimus ar dalyvauti tyrime;
- Nėščios ar maitinančios krūtimi moterys;
- Asmenys, nesutinkantys dalyvauti tyrime ar tyrimo eigoje atsisakę tęsti tyrimą.

Atvejo grupės tiriamieji sergantys OM tirti nuo 2021 m. liepos 14 d. iki 2023 m. sausio 17 d. kontrolinė tiriamųjų grupė tirta nuo 2020 m. vasario 3 d. iki 2023 m. birželio 28 d.

Tyrimas vyko keliais etapais. Pirmiausia įvertinti tiriamųjų antropometriniai duomenys, atlikta anketinė apklausa, vėliau dermatologinis ir oftalmologinis ištyrimas. Abiejų atvejo ir kontrolinės grupių tiriamųjų ištyrimo metodika nesiskyrė (4.1.1 pav.).

Disertacijos autorius atliko tyrimo planavimą ir parengė tyrimo protokolą, kurio vykdymui gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komitetui leidimas. Darbo autorius vykdė tiriamųjų atranką, atliko didžiąją dalį oftalmologinio ištyrimo bei atliko duomenų kaupimą ir statistinę analizę.



4.1.1 pav. Tyrimo schema ir tiriamųjų grupės

4.2. Anketiniai ir antropometriniai duomenys

Visiems tiriamiesiems pateikti klausimai apie buvimo saulėje įpročius: buvę stiprūs odos nudegimai saulėje, kremo nuo saulės naudojimas saulėtą dieną ir paplūdimyje, akinių nuo saulės nešiojimas. Tiriamųjų teirautasi apie anksčiau buvusių stiprius odos nudegimus saulėje ir jų dažnumą. Buvimo saulėje įpročiai vertinti per pastaruosius metus, o atvejo grupėje per paskutinius metus iki melanomos diagnozės patvirtinimo.

Remiantis tiriamųjų atsakymais apie odos reakciją į Saulės spinduliuotę nustatytas odos fototipas pagal Fitzpatrick'ą [132]:

- **I tipas** – balkšva, itin šviesi oda, nudega saulėje visada raudonai, niekada neįdega rusvai.
- **II tipas** – šviesi oda, dažniausiai nudega saulėje raudonai, sunkiai įdega rusvai.
- **III tipas** – šviesesnė vidutinio atspalvio oda, kartais nudega saulėje raudonai, bet dažniau palaipsniui įgyja rusvą įdegį.
- **IV tipas** – vidutinio atspalvio oda, retai patiria odos nudegimus saulėje, dažniausiai įdega rusvai, visada rudai.

Atlikti tiriamųjų antropometrinių duomenų matavimai. Tiriamiesiems stovint be avalynės prie sienos specialia stacionaria ūgio matuokle išmatuotas viso kūno ūgis vieno centimetro tikslumu. Tiriamųjų kūno svoris išmatuotas specialiomis medicininėmis svarstyklėmis 1 kg tikslumu. Tiriamųjų kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas tiriamųjų kūno masę kilogramais padalinant iš tiriamųjų ūgio metrais kvadrato.

4.3. Oftalmologinis ištirimas

Tiriamiesiems atliktas abiejų akių ištirimas, kurio metu nustatyta refrakcija ir regos aštumas, atlikta abiejų akių ragenų endotelio veidrodinė biomikroskopija, rainelės fotografija ir lęšiuko drumstumo vertinimas.

Naudojant Tonoref III (NIDEK CO., LTD, Gamagoris, Japonija) refraktometrą nustatyta objektyvi akies refrakcija. Iš 4 metrų atstumo įvertintas nekoreguotas tiriamojo regos aštumas standartizuotoje LogMAR (angl. *Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*) skalėje. LogMAR skalė rodyta specialiame monitoriuje SC-1600 (NIDEK CO., LTD, Gamagoris, Japonija). Pirmiausiai rodyti didžiausi optotipai, kurių įvertinimas prilygintas „1,0“. Kiekviena pasakyta mažesnė optotipų eilutė įvertinta po 0,1 mažesniu skaičiumi. Maksimalus regos aštumas vertintas, kai tiriamasis pasakė mažiausią optotipų eilutę, kurios įvertis yra „0,0“.

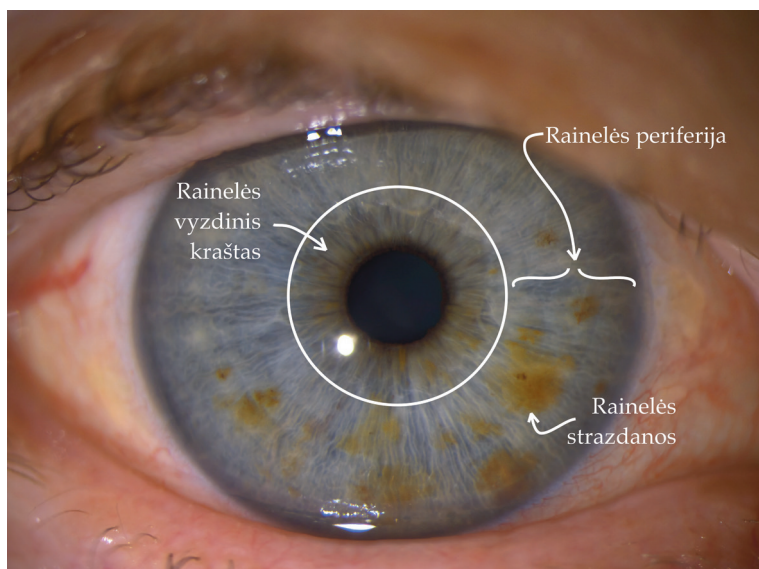
Tiriamiesiems atlikta veidrodinė ragenos mikroskopija centrinėje ragenos dalyje naudojant neinvazinį CEM-530, veidrodinį mikroskopą (NIDEK CO., LTD, Gamagoris, Japonija). Atlikta ragenos endotelio ląstelių kiekybinė ir morfologinė analizė. Remiantis veidrodinio mikroskopo tyrimų rezultatais analizuoti šie ragenos endotelio įvertinimo duomenys:

- Ragenos endotelio ląstelių tankis (angl. *cell density*, CD);
- Vidutinis ragenos endotelio ląstelių plotas (angl. *average endothelial cell area*, AVG);
- Ragenos endotelio variacijos koeficientas (angl. *the coefficient of variation in cell size*, CV);
- Procentinė heksagoninių ragenos endotelio ląstelių dalis (angl. *percentage of hexagonal cells*, HEX).

Kiekvienam tiriamajam atliktos didelės raiškos priekinio akies segmento nuotraukos naudojant BQ 900 (Haag-Streit, Bernas, Vokietija) plyšinę lempą su fotografijos moduliu IL 900 (Haag-Streit, Bernas, Vokietija). Fotografuota remiantis standartizuota metodika, naudojant 16-kos kartų padidinimą, nustatant 4 lygio šviesos plyšio ir 3 lygio foninio apšvietimo intensyvumą, įjungus šviesos difuzorių, o šviesos šaltinį pakreipus 45° kampu į lateralinę pusę bei nustatant ryškiausią vaizdą ties rainele. Fotografuojant akį apšvietimo šaltinio atspindys nustatytas vyzdžio plote ar kuo mažiau uždengiant rainelės pigmentinių pakitimų. Kelios rainelės fotografijos atliktos prieblandoje prieš medikamentinę midriazę. Fotografuota siekiant išvengti akies judesio.

Iš atliktų nuotraukų atrinktos kokybiškiausios abiejų akių nuotraukos. Prastos kokybės ar nefokusuotos rainelės nuotraukos neįtrauktos į nuotraukų klasifikavimą ir analizę. Siekiant išvengti subjektyvaus vertinimo, rainelės nuotraukos randomizuotu būdu užkoduotos, o jas įvertinus – atkoduotos. Rainelės nuotraukos klasifikuotos pagal Aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę (angl. *Descriptive Iris Colour Classification Scale*) [133]. Šioje vertinimo skalėje yra vertinami trys rainelės parametrai: rainelės periferijos spalva, rainelės centrinės dalies aplink vyzdinį kraštą spalva ir rainelės strazdanų buvimas. Rainelės periferijos spalvos yra klasifikuojamos į mėlyną / pilką, žalią, lazdyninę, šviesiai rudą, tamsiai rudą, kiekvienam iš įvertinimų yra priskiriamas skaitmuo nuo 1 iki 5 atitinkamai. Rainelės vyzdinis kraštas pagal spalvą klasifikuojamas į mėlyną, šviesiai rudą, tamsiai rudą, o įvertinimai priskiriami nuo 1 iki 3, atitinkamai. Rainelės strazdanų buvimui priskiriamas skaitmuo yra 1, nebuvimui 0.

Analizuojant rainelės nuotraukas pigmentiniai rainelės apgamai (angl. *pigmented iris nevi*), nepigmentiniai rainelės apgamai (angl. *nonpigmented iris nevi*), Lisch mazgeliai (angl. *Lisch nodules*), dalinė heterochromija (angl. *partial heterochromia*) ar rainelės melanoma (angl. *iris melanoma*) nebuvo įtraukti į bendrą strazdanų skaičių. Iš prieš tai išvardintų pigmentinių darinių nustatyti tik pavieniai rainelės apgamai (angl. *iris nevi*), kurie nebuvo įtraukti į detalesnę analizę.



4.3.1 pav. Rainelės nuotraukoje pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę pažymėtos vertinamos sritys: rainelės periferija, rainelės vyzdinis kraštas, rainelės strazdanos

Remiantis rainelės spalvos nuotraukų standartizuota klasifikacija [133], skaitmenimis atskirai vertinti šie požymiai (4.3.1 lentelė): rainelės periferijos spalva, rainelės vyzdinio krašto spalva ir rainelės strazdanų buvimas (jų yra arba nėra). Iš gautų trijų skaitmenų sudarytas skaičius – rainelės fenotipinių požymių visumos įvertinimas, toliau darbe vadinamas rainelės raštu. Iš viso gali būti sudaroma 30 skirtingų kombinacijų rainelės rašto variacijų. Šiame darbe rainelės raštui vertinti naudota kiekvieno tiriamojo vienos akies nuotrauka. Pasirinkta ta tiriamojo rainelė, kurioje pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę (4.3.1 lentelė) gautas didesnis rainelės rašto įvertinimas balais, t. y. pasirinkta tiriamojo asmens tamsesnė rainelė. Rainelės rašto vertinimą atliko du tyrėjai – gydytojai oftalmologai. Kiekviena rainelės nuotrauka buvo įvertinta kiekvieno tyrėjo atskirai, gauti duomenys palyginti. Siekiant sumažinti tyrėjų subjektyvumą atliekant rainelės nuotraukų vertinimą pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę, nuotraukos buvo užkoduotos tyrėjams negalint atskirti, iš kurios grupės yra nuotraukos. Atlikus rainelės nuotraukų įvertinimą, rezultatai atkoduoti ir priskirti tiriamiesiems, kurių nuotraukos vertintos.

Iš nuotraukų papildomai nustatytas strazdanų skaičius abiejose rainelėse ir apskaičiuotas vidurkis. Taip pat apskaičiuota abiejų akių rainelių strazdanų suma – sudedant kiekvienoje akyje nustatytų strazdanų skaičių. Pagal abiejų akių rainelės strazdanų sumos medianą suformuotas naujas kokybinis kintamasis, su dviem reikšmėmis: tiriamieji, kurie turi 3 ir mažiau rainelės strazdanų ir tiriamieji, kurie turi 4 ir daugiau rainelės strazdanų.

4.3.1 lentelė. Galimi rainelės spalvos ir strazdanų įverčiai pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę

Rainelės periferija	Rainelės vyzdinis kraštas	Strazdanos
1 – mėlyna / pilka	1 – mėlynas	1 – yra
2 – žalia	2 – šviesiai rudas	0 – nėra
3 – lazdyninė	3 – tamsiai rudas	
4 – šviesiai ruda		
5 – tamsiai ruda		

Akies biomikroskopija atlikta naudojant standartinę plyšinę lempą (Takagi Seiko Co., Naganas, Japonija). Vertinant akies priekinį segmentą, ištirta ragenos, priekinės kameros ir rainelės būklė. Po to atlikta medikamentinė midriazė, sulašinant nuo 1 iki 2 lašų 1 proc. tropikamido tirpalo į junginės maišą. Praėjus 20 minučių plyšine lempa atliktas lęšiuko būklės vertinimas. Lęšiuko drumstumas vertintas naudojant LOCS III (angl. *Lens Opacities Classification System III*) neskaidrumo klasifikaciją [134]. LOCS III

klasifikacija pasirinkta dėl jos aukščiausio patikimumo ir tikslumo, palyginti su kitomis klasifikacijomis [135]. Akies lęšiuko vertinimas atliktas naudojant šoninį apšvietimą, ištiriant lęšiuko branduolį. Retroiluminacijos šviesoje įvertinti lęšiuko žieviniai sluoksniai ir užpakalinės pokapsulinės drumstys. Tiriamųjų abiejų akių lęšiukų būklė ištirta ir palyginta su LOCS III klasifikacijoje pateiktais standartiniais vaizdais, kurie buvo skaidrėje ant negatoskopo ekrano. Lęšiuko branduolio drumstumas (angl. *Nuclear Opacification*, NO) ir lęšiuko branduolio spalva (angl. *Nuclear Colour*, NC) įvertinta balais nuo 1 iki 6. Žieviniai lęšiuko sluoksniai (angl. *Cortical*) ir užpakaliniai pokapsuliniai sluoksniai (angl. *Posterior Subcapsular*) įvertinti balais nuo 1 iki 5. Visų nustatytų požymių didesnis balas rodo labiau pažengusį lęšiuko drumstumą.

Stebėti tik pavieniai atvejai, kai abiejų akių lęšiuko drumsčių LOCS III skalės įverčiai buvo didesni nei 4. Siekiant išvengti klaidingos duomenų analizės dėl mažo tiriamųjų skaičiaus su didesniais nei 4 LOCS III balais, duomenys, pateikti atvejus apjungiant į vieną grupę (LOCS III balas ≥ 4). Į duomenų analizę taip pat įtraukti tos akies duomenys, kurios LOCS III balas buvo didesnis, kai LOCS III balas tarp kairės ir dešinės akių skyrėsi. Į tolimesnę analizę neįtrauktos afakinės ir pseudofakinės akys bei akys, kuriose stebėtos trauminės kataraktos.



4.3.2 pav. LOCS III skalės skaidrė, naudota lęšiuko drumstumui vertinti (adaptuota pagal [134])

4.4. Dermatologinis ištyrimas

Visiems tiriamiesiems nustatyta natūrali plaukų ir akių spalva. Odos spalva vertinta kairiojo sėdmens srityje lyginant su specialiai paruošta 12 odos atspalvių skale. Plaukų spalva vertinta, kaip geltona ar balta, raudona, šviesiai ruda ar pilka, tamsiai ruda ir juoda. Statistiškai analizuojant tyrimo duomenis, dėl mažo skaičiaus raudonplaukių ir geltonplaukių / baltaaplaukių, šios tiriamųjų grupės sujungtos į vieną grupę su šviesiai rudos spalvos plaukų tiriamaisiais. Akių spalva klasifikuota į mėlyną / pilką, žalią, rudą. Odos spalva klasifikuota ir grupuota į šviesią / išblyškusią, vidutinę, tamsią / rusvą.

Tyrimo naudotas standartizuotas ankstesnių tyrimų melanocitų kilmės navikų klinikinio vertinimo protokolas [136]. Pigmentiniai apgamai apibrėžti kaip rudos ar juodos spalvos papulės ir mazgeliai, tamsesni už aplinkinę odą. Halo apgamai (angl. *halo nevi*), raibieji apgamai (angl. *nevus spilus*), įgimti apgamai (angl. *congenital nevi*), mėlynieji apgamai (angl. *blue nevi*) ir atipiniai apgamai buvo skaičiuojami atskirai ir įtraukti į bendrą pigmentinių apgamų skaičių. Atipiniai melanocitų kilmės apgamai vertinti pagal ABCDE taisyklę [137]. Atipinis pigmentinis apgamas nustatytas, remiantis trimis ir daugiau kriterijais: darinio asimetrija, netaisyklingi kraštai, netolygi spalva, skersmuo > 6 mm, netolygus paviršius. Strazdanos, pigmentiniai šlakai ir balintos kavos spalvos dėmės neįtraukti į melanocitų kilmės pigmentinių apgamų bendrą sumą.

Melanocitų kilmės pigmentiniai apgamai (PA) skaičiuoti 24 skirtinguose kūno vietose, išskyrus sėdmens ir išorinius lytinius organus. Remiantis ankstesnių tyrimų duomenimis, didesnis PA tankis nustatytas nuolatinio saulės poveikio kūno paviršiuose: veidas, išorinis žastų paviršius, išorinis dilbių paviršius ir išorinis plaštakų paviršius [138]. PA skaičius ir PA skersmuo (mm) šiose srityse vertinti papildomai ir įtraukti į detalesnę analizę šiame tyrime. PA klasifikuoti pagal jų dydį. Specialia linijuote su apskritimais nuo 1 iki 12 mm išmatuotas PA skersmuo. Matavimai atlikti neišstempiant odos paviršiaus. Įvertinus skersmenį PA suskirstyti į grupes: ≤ 2 mm, 2–5 mm ir ≥ 5 mm.

Standartinės paklaidos tarp tyrėjų nustatymas. Tiriamųjų dermatologinį ištyrimą atlikto du gydytojai dermatovenerologai. Pirmai atsitiktiniu būdu pasirinktų tiriamųjų grupei (10 asmenų) odos fenotipiniai požymiai (akys, natūrali plaukų ir odos spalva), PA ir strazdanų klasifikacija pagal klinikinius požymius, bei strazdanų skaičius vertintas abiejų tyrėjų. Gautas dviejų tyrėjų tyrimo duomenų sutapimas – 95 proc.). Vėliau dermatologinis ištyrimas atliktas kiekvieno tyrėjo atskirai.

4.5. Statistinė duomenų analizė

Duomenų kaupimas. Gauti tiriamųjų asmens duomenys buvo nuasmeninti, suteikiant kiekvienam tiriamajam kodą. Nuasmeninti tiriamųjų duomenys surinkti tyrimo anketose ir perkelti į elektroninę duomenų talpyklą naudojant Microsoft® Excel (Microsoft Co., Redmon, Jungtinės Amerikos Valstijos) ir IBM SPSS Statistics (International Business Machines Corporation, Armonk, Jungtinės Amerikos Valstijos) 29.0 versijos statistinį duomenų analizės paketą.

Aprašomoji statistika. Kiekybiniai kintamieji aprašyti patiekiant jų vidurkį ir standartinį nuokrypį (SN) arba medianą ir mažiausią bei didžiausią reikšmę, kai kiekybinių kintamųjų skirstinys neatitiko normaliojo skirstinio sąlygų. Aprašant kokybinius duomenis pateiktas reikšmių dažnis ir santykinis dažnis (pasireiškimo dažnis) lyginamosiose imtyse. Normaliojo skirstinio sąlygų tenkinimas tikrintas Kolmogorov-Smirnov (angl. *Kolmogorov-Smirnov*) ir Shapiro-Wilk (angl. *Shapiro-Wilk*) testais bei vertinant asimetrijos (angl. *skewness*) ir eksceso (angl. *kurtosis*) koeficientus.

Poriniai ir grupiniai požymių palyginimai. Kiekybinių kintamųjų reikšmės tarp dviejų nepriklausomų grupių lygintos naudojant Stjudento t (angl. *Student's t-test*) kriterijų, kai grupių skirstiniai atitiko normaliojo skirstinio sąlygas. Mano-Vitnio (angl. *Mann-Whitney U*) testas naudotas norint palyginti kiekybinių kintamųjų skirstinius tarp dviejų grupių, kai grupės nebuvo pasiskirsčiusios pagal normalųjį skirstinį. Tarp trijų nepriklausomų grupių, kai nebuvo stebimas normalusis pasiskirstymas, kiekybinių kintamųjų skirstiniai lyginti naudojant Kruskalio-Volio (angl. *Kruskal-Wallis*) testą. Kokybinių kintamųjų pasiskirstymo homogeniškumui palyginti naudotas χ^2 ir Fišerio tikslusis (angl. *Fisher Exact*) testai.

Dvinarė logistinė analizė. Norint įvertinti nepriklausomų kintamųjų atskirą įtaką susirgti OM atlikta dvinarė logistinė regresija (LR). Gauti rezultatai pateikti apskaičiuojant šansų santykį (ŠS) ar pakoreguotą pagal amžių ir lytį šansų santykį (ŠSp) su 95 proc. pasikliautiniu intervalu (PI). Kintamieji, į kurių gauto šansų santykio pasikliautinąjį intervalą nepakliuvo reikšmė „1“ laikyti reikšmingais ir įtraukti į daugialypės regresijos modelių skaičiavimą kaip geriausiai tenkinantys sudarytą lygties modelį.

Daugialypė logistinė regresinė analizė. Atliekant daugialypės regresijos modelių skaičiavimą taikyti bendrosios įvesties (angl. *Enter*) ir atgalinės atrankos (angl. *Backward LR*) binarinės (dvinarės) LR modeliai. Modelio atitikimas prognozuoti OM riziką (efektyvumas), vertintas pagal Kokso ir Snelo R^2 bei Nagelkerkės R^2 determinacijos koeficientų skaitines vertes.

Požymiai laikyti statistiškai reikšmingais, kai apskaičiuotoji p reikšmė buvo mažesnė už pasirinktąjį reikšmingumo lygmenį $\alpha = 0,05$.

5. REZULTATAI

5.1. Tiriamųjų grupių charakteristika

Tyrime dalyvavo 362 tiriamieji. Tiriamųjų amžiaus vidurkis siekė 58,56 metus. Atvejo grupę sudarė 180 tiriamųjų, kontrolinę grupę – 182 tiriamieji. Kontrolinėje grupėje moterys sudarė 62,1 proc., o atvejo grupėje – 62,8 proc. Didesnis moterų nei vyrų įtraukimas į tyrimą atitiko Higienos instituto pateikiamus sveikatos statistikos duomenis, pagal kuriuos, moterys sudarė 63,9 proc. OM diagnozuotų pacientų [39]. Tiriamųjų kontrolinės ir atvejo grupių amžiaus, lyties ir konstitucinių požymių charakteristikos pateikiamos 5.1.1 lentelėje. Iš pateiktų duomenų matyti, kad tiriamųjų grupės pagal amžių, ūgį ir svorį statistiškai reikšmingai nesiskiria

Vyrų kūno masės indeksas (KMI) atvejo grupėje buvo didesnis nei kontrolinėje grupėje. Vertinant moterų KMI, ar abiejų lyčių bendrai – reikšmingų skirtumų nestebėta (5.1.1 lentelė).

5.1.1 lentelė. Kontrolinės ir atvejo tiriamųjų grupių amžiaus, lyties ir konstitucinių požymių charakteristikos

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Lytis, proc. (n)			
Vyrai	37,9 (69)	37,2 (67)	0,892
Moterys	62,1 (113)	62,8 (113)	
Amžius (metai), vidurkis (SN)			
Vyrai	57,97 (8,20)	60,70 (13,50)	0,155
Moterys	57,34 (7,83)	58,88 (11,89)	0,249
Visi	57,58 (7,95)	59,56 (12,51)	0,072
Amžiaus grupės (metai), proc. (n)			
≤ 50	23,6 (43)	22,8 (41)	0,974
51–60	25,8 (47)	26,7 (48)	
≥ 61	50,5 (92)	50,6 (91)	
Ūgis (cm), vidurkis (SN)			
Vyrai	178,91 (6,69)	177,61 (8,34)	0,66
Moterys	164,06 (6,12)	164,62 (7,04)	0,526
Visi	169,35 (9,33)	169,44 (9,81)	0,93

5.1.1 lentelės tęsinys

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Svoris (kg), vidurkis (SN)			
Vyrai	89,03 (16,20)	92,97 (17,59)	0,181
Moterys	78,11 (17,03)	80,93 (17,68)	0,224
Visi	82,20 (17,50)	85,40 (18,54)	0,094
KMI (kg/m ²), vidurkis (SN)			
Vyrai	27,97 (4,46)	29,38 (4,73)	0,039
Moterys	29,04 (6,23)	30,03 (7,24)	0,274
Visi	28,64 (5,64)	29,79 (6,42)	0,073

N – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

5.2. Rainelės fenotipinių požymių ypatumai

Šiame darbe rainelės periferijos spalvos ar centrinės dalies aplink vyzdinį kraštą spalvos skirtumų tarp atvejo ir kontrolinės grupių nenustatėme (5.2.1 lentelė). Tačiau strazdanų dažnumas reikšmingai skyrėsi tarp OM sergančiųjų ir sveikų asmenų. Atvejo grupėje (94,9 proc.) rainelės strazdanos nustatytos dažniau nei kontrolinėje grupėje (48,9 proc.). Vertinant suminį kiekybinį rainelės strazdanų paplitimą nustatyta, kad vienos akies rainelės strazdanų daugiau rasta atvejo grupėje (mediana lygi 2,5), nei kontrolinėje grupėje (mediana lygi 0,5).

Rainelės spalvų ir strazdanų paplitimas tiriamųjų grupėse pateiktas 5.2.1 lentelėje.

5.2.1 lentelė. Rainelės spalvų ir strazdanų paplitimas tiriamųjų grupėse

	Kontrolinėje grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Rainelės periferijos spalva, proc. (N)			
Mėlyna / pilka	70,5 (124)	70,1 (122)	0,73
Žalia	14,2 (25)	13,2 (23)	
Lazdyninė	6,3 (11)	8,6 (15)	
Šviesiai ruda	6,3 (11)	6,9 (12)	
Tamsiai ruda	2,8 (5)	1,2 (2)	
Rainelės aplink vyzdinį kraštą spalva, proc. (n)			
Mėlyna	63,1 (111)	62,6 (109)	0,397
Šviesiai ruda	31,8 (56)	28,7 (50)	
Tamsiai ruda	5,1 (9)	8,6 (15)	

5.2.1 lentelės tęsinys

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Rainelės strazdanos, proc. (n)			
Yra	48,9 (86)	94,8 (165)	< 0,001
Nėra	51,1 (90)	5,2 (9)	
Rainelės strazdanų suma, proc. (n)			
≤ 3	61,9 (109)	31,0 (54)	< 0,001
≥ 4	38,1 (67)	69,0 (120)	
Vidutinis rainelės strazdanų skaičius, mediana (min.–maks.)	0,5 (0–19,5)	2,5 (0–30)	< 0,001

N – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

Analizuojant skirtingus rainelės raštus pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę [133] nustatyta, kad raštas „111“ (mėlyna rainelės periferija ir mėlyna rainelė aplink vyzdinį kraštą su strazdanomis rainelėje) ir „121“ (mėlyna rainelės periferija ir šviesiai ruda rainelė aplink vyzdinį kraštą su rainelės strazdanomis) yra dažnesni atvejo nei kontrolinėje grupėje. Mėlynos rainelės periferijos ir mėlynos rainelės aplink vyzdinį kraštą be strazdanų „110“ rainelės raštas nustatytas dažniau kontrolinėje grupėje nei atvejo grupėje (5.2.2 lentelė).

Tyrimo metu iš viso nustatėme 20 skirtingų rainelės raštų. Penki dažniausi rainelės pigmentacijos raštai: „111“, „110“, „121“, „321“, „221“ pateikiami 5.2.1 pav. Likusių rečiau aptiktų rainelės raštų analizė neatlikta dėl mažo atvejų pasireiškimo vienoje ar abiejose tyrimo grupėse.

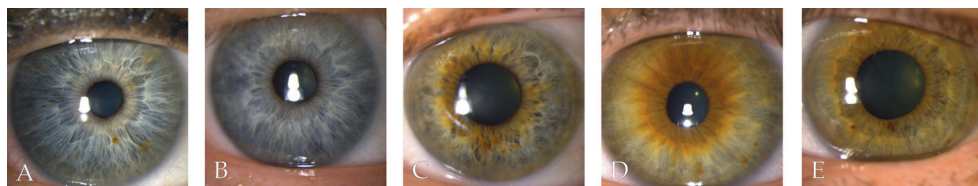
5.2.2 lentelė. Skirtingų rainelės raštų pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę [5] pasiskirstymas ir palyginimas tarp atvejo ir kontrolinės grupės

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Rainelės raštai, proc. (n)			
111	30,7 (54)	55,7 (97)	< 0,001
110	27,8 (49)	2,3 (4)	< 0,001
121	5,1 (9)	9,8 (17)	0,017
321	3,4 (6)	7,5 (13)	0,094
221	3,4 (6)	6,9 (12)	0,14
211	4,0 (7)	4,0 (7)	0,544
120	6,8 (12)	–	< 0,001
220	5,7 (10)	0,6 (1)	0,006

5.2.2 lentelės tęsinys

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Rainelės raštai, proc. (n)			
421	1,7 (3)	2,9 (5)	0,246
420	2,8 (5)	1,1 (2)	0,157
530	2,8 (5)	1,1 (2)	0,258
431	0,6 (1)	2,9 (5)	0,097
320	2,8 (5)	–	–
131	–	2,3 (4)	–
231	–	1,7 (3)	–
430	1,1 (2)	–	–
210	0,6 (1)	–	–
230	0,6 (1)	–	–
311	–	0,6 (1)	–
331	–	0,6 (1)	–

1 – taikytas Fišerio tikslusis (angl. *Fisher Exact*) testas. N – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.



5.2.1 pav. Dažniausiai nustatyti rainelės raštai pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę [133]

A – „111“ rainelės raštas – mėlynos spalvos rainelės periferija ir vyzdinio kraštas su strazdanomis, **B** – „110“ rainelės raštas – mėlynos spalvos rainelės periferija ir vyzdinis kraštas be rainelės strazdanų, **C** – „121“ rainelės raštas – mėlyna rainelės periferija, šviesiai rudas rainelės vyzdinis kraštas su rainelės strazdanomis, **D** – „321“ rainelės raštas – lazdyninė rainelės periferija, šviesiai rudas rainelės vyzdinis kraštas su rainelės strazdanomis, **E** – „221“ rainelės raštas – žalia rainelės periferija, šviesiai rudas rainelės vyzdinis kraštas su rainelės strazdanomis.

5.3. Rainelės fenotipinių požymių sąsajos su odos melanomos rizika

Atlikus rainelės fenotipinių požymių dvinarę logistinę regresiją nustatėme, kad rainelės periferijos ir rainelės centrinės dalies aplink vyzdinį kraštą spalva reikšmingai nekeičia rizikos susirgti OM. Tačiau rainelės strazdanų buvimas ir jų vidutinis skaičius reikšmingai didina riziką susirgti OM (5.3.1 lentelė). Vertinant abiejų akių rainelės strazdanų sumos vidurkį, tiriamiesiems, kurie turi ≥ 4 rainelės strazdanas, rizika susirgti OM tris kartus

didesnė (3,45 (PI 2,19–5,42)) nei tiriamiesiems, kurių abiejų akių rainelės strazdanų suma nesiekia – 4. Rainelės fenotipinių charakteristikų sąsajos su OM rizika pateiktos 5.3.1 lentelėje.

5.3.1 lentelė. Rainelės fenotipinių požymių sąsajos su odos melanomos rizika

	Šansų santykis	Pasikliautinis intervalas	p
Rainelės periferijos spalva, tamsiai ruda (lyginamoji reikšmė)*			
Mėlyna / pilka	2,59	0,49–13,68	0,263
Žalia	2,76	0,48–15,81	0,255
Lazdyninė	3,73	0,60–23,10	0,157
Šviesiai ruda	3,02	0,48–19,04	0,239
Rainelės centrinės dalies aplink vyzdinį kraštą spalva, tamsiai ruda (lyginamoji reikšmė)*			
Mėlyna	0,61	0,25–1,48	0,278
Šviesiai ruda	0,59	0,24–1,50	0,269
Nustatytos rainelės strazdanos*	18,75	8,99–39,12	< 0,001
Rainelės strazdanų suma, < 4 (lyginamoji reikšmė)*	3,45	2,19–5,42	< 0,001
Vidutinis rainelės strazdanų skaičius*	1,13	1,06–1,21	< 0,001

* – pažymėtas pakoreguotas pagal amžių ir lytį šansų santykis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

Remiantis dvinarės LR duomenimis, tiriamiesiems, kurių rainelės raštas pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę yra „111“, rizika susirgti OM reikšmingai padidėja 2,74 (PI 1,76–4,27) kartus, palyginti su kitas rainelės klasifikacijas turinčiais tiriamaisiais. Tiriamiesiems, kuriems nustatytas rainelės raštas „110“, rizika susirgti OM reikšmingai mažesnė (ŠSp 0,06 (PI 0,02–0,17)), palyginti su tiriamaisiais, kuriems nustatyti kiti rainelės rašto variantai (žr. 5.2.2 lentelėje). Penkių dažniausiai nustatytų rainelės raštų ir OM rizikos sąsajos pateiktos 5.3.2 lentelėje.

5.3.2 lentelė. Penkių dažniausiai pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę nustatytų rainelės raštų ir odos melanomos rizikos sąsajos

	Šansų santykis	Pasikliautinis intervalas	p
Rainelės klasifikacija; kiti nustatyti rainelės raštai (lyginamoji reikšmė)*			
111	2,74	1,76–4,27	< 0,001
110	0,06	0,02–0,17	< 0,001
121	2,08	0,89–4,86	0,09
321	2,38	0,87–6,48	0,09
221	2,32	0,84–6,40	0,105

* – pažymėtas pakoreguotas pagal amžių ir lytį šansų santykis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

5.4. Tiriamųjų odos fenotipinių požymių ir pigmentinių apgamų paplitimas bei buvimo saulėje įpročiai

Vertinant tiriamųjų odos spalvą, nustatyta, kad atvejo grupėje pusė tiriamųjų turi šviesią ar išblyškusią odos spalvą, kai kontrolinėje grupėje tokių tiriamųjų yra tik trečdalis. Daugiau nei pusė (65,9 proc.) tiriamųjų kontrolinėje grupėje turi vidutinę odos spalvą, kai atvejo grupėje vidutinio intensyvumo odos spalva turėjo 40,8 proc. tiriamųjų (5.4.1 lentelė). Abiejose tiriamųjų grupėse daugiau kaip trečdaliui tiriamųjų nustatytas II fototipas pagal Fitzpatrick'o skalę. Fototipų pasiskirstymas tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (5.4.1 lentelė).

Abiejose grupėse dominavo šviesiaplaukiai, palyginti su tamsiais plaukais. Tačiau šviesiaplaukių asmenų atvejo grupėje nustatyta dažniau nei kontrolinėje (5.4.1 lentelė).

Visų dydžių (2–5 mm, ≥ 5 mm, ≥ 2 mm skersmens) pigmentinių apgamų (PA) skaičiaus vidurkis reikšmingai didesnis atvejo nei kontrolinėje grupėje (5.4.1 lentelė).

Odos fenotipinių požymių ir pigmentinių apgamų skirstinys tarp kontrolinės ir atvejo grupių pateiktas 5.4.1 lentelėje. Iš gautų duomenų matyti, kad teigiama OM anamnezė tarp tiriamųjų atvejo grupėje nustatyta retai (3,3 proc. atvejų) ir jos dažnumas nesiskiria tarp kontrolinės ir atvejo grupių. Stiprūs odos nudegimai saulėje (klausančios apie tai tiriamojo iki odos melanomos diagnozės nustatymo) dažniau nustatyti OM sergančiųjų grupėje nei tarp kontrolinės grupės tiriamųjų. Kremą nuo saulės tiek būnant saulėje saulėtą dieną lauke, tiek paplūdimyje dažniau naudoja kontrolinės nei atvejo grupės tiriamieji. Akinius nuo saulės dažniau nešioja kontrolinės grupės tiriamieji nei atvejo grupės tiriamieji.

5.4.1 lentelė. Odos fenotipinių požymių ir pigmentinių apgamų paplitimas bei buvimo saulėje įpročiai tiriamųjų grupėse

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Odos spalva, proc. (n)			
Šviesi, išblyškusi	29,6 (52)	48,6 (87)	< 0,001
Vidutinė	65,9 (116)	40,8 (73)	< 0,001
Tamsi, rusva	4,6 (8)	10,6 (19)	0,028
Odos fototipas (Fitzpatrick'o skalė), proc. (n)			
I tipas	15,1 (27)	21,7 (39)	0,107
II tipas	41,3 (74)	36,1 (65)	0,309
III tipas	29,6 (53)	21,1 (38)	0,064
IV tipas	14,0 (25)	21,1 (38)	0,075
Plaukų spalva, proc. (n)			
Šviesi	51,7 (91)	62,0 (111)	0,05
Tamsiai ruda	33,5 (59)	25,1 (45)	0,119
Juoda	14,8 (26)	12,8 (23)	0,675
Viso kūno PA skaičius, vidurkis (SN)			
2–5 mm skersmens PA	8,31 (14,39)	28,81 (28,20)	< 0,001
≥ 5 mm skersmens PA	1,58 (3,4)	4,79 (6,33)	< 0,001
≥ 2 mm skersmens PA	9,89 (16,02)	33,61 (32,24)	< 0,001
Teigiama šeiminė odos melanomos anamnezė, proc. (n)			
Taip	2,2 (4)	3,3 (6)	0,541
Ne	97,8 (178)	96,7 (174)	
Buvo stipriai nudegęs per pastaruosius metus, proc. (n)			
Nebuvo stipriai nudegęs	69,3 (122)	48,0 (85)	< 0,001
Oda buvo paraudusi	14,8 (26)	13,6 (24)	0,744
Oda luposi po nudegimo saulėje	13,1 (23)	24,3 (43)	0,007
Buvo odos pūslių po nudegimo saulėje	2,8 (5)	14,1 (25)	< 0,001
Naudoja kremą nuo saulės, būnant saulėtą dieną lauke, proc. (n)			
Taip, visada	8,0 (14)	10,3 (18)	0,019
Taip, kartais	25,0 (44)	13,2 (23)	
Ne	67,0 (118)	76,4 (133)	
Naudoja kremą nuo saulės, paplūdimyje, proc. (n)			
Taip	33,5 (56)	27,3 (42)	0,031
Taip, kartais	26,3 (44)	18,2 (28)	
Ne	40,1 (67)	54,5 (84)	

5.4.1 lentelės tęsinys

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Nešiojo akinius nuo saulės, proc. (n)			
Taip	63,5 (115)	43,6 (78)	< 0,001
Ne	36,5 (66)	56,4 (101)	

N – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, PA – melanocitų kilmės pigmentiniai apgamai, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

Šiame tyrime analizuota detaliau pigmentinių apgamų paplitimas kūno paviršiaus srityse, kurios yra tiesiogiai veikiamos saulės [138]. Nustatėme, kad visų dydžių PA skaičiaus vidurkis veide ir išoriniame žastų paviršiuje atvejo grupėje yra didesnis nei kontrolinėje grupėje. Pigmentinių apgamų 2–5 mm ir ≥ 2 mm skersmens skaičiaus vidurkis reikšmingai didesnis dilbių išoriniame paviršiuje. Visų dydžių PA paplitimas plaštakų išoriniame paviršiuje reikšmingai nesiskyrė (5.4.2 lentelė)

5.4.2 lentelė. Pigmentinių apgamų paplitimas tiesiogiai saulės veikiamose kūno srityse kontrolinėje ir atvejo tiriamųjų grupėse

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Veidas, vidurkis (SN)			
2–5 mm skersmens PA	0,23 (0,607)	1,12 (1,814)	< 0,001
≥ 5 mm skersmens PA	0,17 (0,733)	0,36 (0,837)	
≥ 2 mm skersmens PA	0,4 (0,951)	1,48 (2,213)	
Žastų išorinis paviršius, vidurkis (SN)			
2–5 mm skersmens PA	1,39 (3,659)	3,52 (4,718)	< 0,001
≥ 5 mm skersmens PA	0,06 (0,354)	0,37 (1,246)	
≥ 2 mm skersmens PA	1,45 (3,821)	3,89 (4,967)	
Dilbių išorinis paviršius, vidurkis (SN)			
2–5 mm skersmens PA	0,34 (1,045)	1,57 (2,701)	< 0,001
≥ 5 mm skersmens PA	0,06 (0,42)	0,03 (0,18)	
≥ 2 mm skersmens PA	0,4 (1,278)	1,61 (2,757)	
Plaštakų išorinis paviršius, vidurkis (SN)			
2–5 mm skersmens PA	0,07 (0,411)	0,13 (0,485)	0,246
≥ 5 mm skersmens PA	0,04 (0,402)	0,01 (0,075)	0,273
≥ 2 mm skersmens PA	0,11 (0,626)	0,13 (0,489)	0,358

N – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, PA – melanocitų kilmės pigmentiniai apgamai, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

5.5. Tiriamųjų odos fenotipinių požymių, pigmentinių apgamų paplitimo ir buvimo saulėje įpročių sąsajos su odos melanomos rizika

Dvinarės LR metodu nustatyta, kaip kiekvienas požymis atskirai ir nepriklausomai nuo kitų požymių didina ar mažina riziką susirgti OM. Gauti odos fenotipinių požymių ir pigmentinių apgamų paplitimo sąsajų bei buvimo saulėje įpročių LR rezultatai pateikti 5.5.1 lentelėje. Rizika susirgti OM nesiskiria priklausomai nuo tiriamųjų lyties ir amžiaus (5.5.1 lentelė). Visiems kitiems kintamiesiems skaičiuotas pakoreguotas šansų santykis (ŠSp) pagal tiriamųjų amžių ir lytį. Nustatėme, kad tiriamųjų rizika susirgti OM nepriklausė nuo tiriamųjų ūgio, svorio ir KMI. Vidutinės odos spalvos tiriamiesiems rizika susirgti OM mažesnė palyginti su tamsios / rusvos odos spalvos tiriamaisiais. Tiriamiesiems, kuriems nustatytas II odos fototipas pagal Firzpatrick'o skalę, rizika susirgti OM mažesnė palyginti su tiriamaisiais, kuriems nustatytas IV odos fototipas. Natūrali plaukų spalva reikšmingai nekeitė rizikos susirgti OM. Didėjant viso kūno visų dydžių PA skaičiui reikšmingai didėjo ir rizika susirgti OM. Teigiama šeiminė OM anamnezė reikšmingai nekeitė rizikos susirgti OM.

Vertinant tiriamųjų buvimo saulėje įpročius nustatėme, kad rizika susirgti OM tiriamiesiems, kurie stipriai nudegė nuo saulės (iki OM diagnozės nustatymo), kai oda luposi po nudegimo saulėje 3,15 (PI 1,73–5,74) karto didesnė nei tiriamiesiems, kurie neturėjo stiprių odos nudegimų saulėje. Tiriamiesiems, kuriems po nudegimo saulėje stebėtos odos pūslės, rizika susirgti OM didėjo 8,30 (PI 3,00–22,97) karto palyginus su tiriamaisiais, kurie neturėjo stiprių odos nudegimų saulėje. Vertinant tiriamųjų kremu nuo saulės naudojimą nustatėme, kad tiriamiesiems nenaudojantiems paplūdimyje kremu nuo saulės, 1,81 (PI 1,12–2,92) karto didesnė rizika susirgti OM nei tiriamiesiems, naudojantiems kremą nuo saulės paplūdimyje. Panaši tendencija stebėta ir tiriamiesiems, nenaudojantiems kremu nuo saulės saulėtą dieną lauke, kuriems rizika susirgti OM didėjo 1,58 (PI 0,97–2,60, $p = 0,068$) karto palyginti su tiriamaisiais, naudojančiais kremą nuo saulės būnant lauke saulėtą dieną. Tiriamiesiems, kurie nenešiojo akinių nuo saulės, šansai patekti į atvejo grupę buvo 2,18 (PI 1,42–3,35) karto didesni nei tiriamiesiems, nešiojusiems akinius nuo saulės. Detalesni odos fenotipinių požymių ir pigmentinių apgamų paplitimo sąsajų bei buvimo saulėje įpročių LR rezultatai pateikti 5.5.1 lentelėje.

5.5.1 lentelė. *Odos fenotipinių požymių ir pigmentinių apgamų paplitimo bei buvimo saulėje įpročių sąsajos su odos melanomos rizika*

	Šansų santykis	Pasikliautinis intervalas	p
Lytis, moteris (lyginamoji reikšmė)	0,97	0,64–1,49	0,892
Amžius	1,02	0,99–1,04	0,073
Amžiaus grupės, ≤ 50 (lyginamoji reikšmė)			
51–60	1,07	0,60–1,93	0,819
≥ 61	1,04	0,62–1,74	0,889
Ūgis (cm), vidurkis*	1,01	0,98–1,04	0,506
Svoris (kg), vidurkis*	1,01	0,99–1,02	0,141
KMI (kg/m ²), vidurkis*	1,03	0,99–1,06	0,183
Odos spalva, tamsi / rusva (lyginamoji reikšmė)*			
Šviesi, išblyškusi	0,66	0,27–1,64	0,37
Vidutinė	0,26	0,11–0,62	0,003
Odos fototipas (Fitzpatrick'o skalė), IV tipas (lyginamoji reikšmė)*			
I tipas	1,11	0,54–2,31	0,778
II tipas	0,5	0,26–0,95	0,036
III tipas	0,67	0,37–1,23	0,197
Natūrali plaukų spalva, juoda (lyginamoji reikšmė)*			
Šviesi	1,41	0,75–2,67	0,287
Ruda	0,90	0,45–1,80	0,772
Viso kūno PA skaičius*			
2–5 mm skersmens PA	1,07	1,05–1,10	< 0,001
≥ 5 mm skersmens PA	1,22	1,13–1,32	< 0,001
≥ 2 mm skersmens PA	1,07	1,05–1,09	< 0,001
Teigiama šeiminė odos melanomos anamnezė*	1,53	0,42–5,55	0,515
Stiprūs odos nudegimai saulėje; neturėjo stiprių odos nudegimų saulėje (lyginamoji reikšmė)*			
Oda buvo paraudusi po nudegimo saulėje	1,31	0,70–2,46	0,401
Oda luposi po nudegimo saulėje	3,15	1,73–5,74	< 0,001
Buvo odos pūslių po nudegimo saulėje	8,30	3,00–22,97	< 0,001
Nenaudoja kremo nuo saulės, būnant saulėtą dieną lauke*	1,58	0,97–2,60	0,068
Nenaudoja kremo nuo saulės, būnant apšildymyje*	1,81	1,12–2,92	0,015
Nenešioja akinius nuo saulės*	2,18	1,42–3,35	< 0,001

* – pažymėtas pakoreguotas pagal amžių ir lytį šansų santykis, PA – melanocitų kilmės pigmentiniai apgamai, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

Pigmentinių apgamų (PA) dvinarės LR rezultatai parodė, kad tiriamiesiems rizika susirgti OM didėjo visose kūno analizuotose paviršiuose daugėjant PA skaičiui. Veide daugėjant 2–5 mm skersmens PA ir ≥ 2 mm skersmens PA ŠSp buvo 2,2 (PI 1,65–2,94) ir 1,25 (PI 1,13–1,39). Žąstų išoriniame paviršiuje daugėjant PA nepriklausomai nuo dydžio – OM rizika didėja. Dilbių išoriniame paviršiuje daugėjanti 2–5 mm skersmens PA ir ≥ 2 mm skersmens PA ŠSp, atitinkamai 1,58 (PI 1,31–1,89) ir 1,04 (PI 1,00–1,09). Plaštakų išoriniame paviršiuje rizika susirgti OM didėjo tik daugėjant ≥ 2 mm skersmens PA ŠSp 1,29 (PI 1,02–1,61). PA paplitimo nuo lokalizacijos sąsajų su OM rizika rezultatai pateikti 5.5.2 lentelėje.

5.5.2 lentelė. *Pigmentinių apgamų kūno paviršiuose, daugiausiai veikiamuose saulės, paplitimo sąsajos su odos melanomos rizika*

	Šansų santykis	Pasikliautinis intervalas	p
Veidas, vidurkis*			
2–5 mm skersmens PA	2,20	1,65–2,94	< 0,001
≥ 5 mm skersmens PA	1,37	0,98–1,90	0,062
≥ 2 mm skersmens PA	1,25	1,13–1,39	< 0,001
Žąstų išorinis paviršius, vidurkis*			
2–5 mm skersmens PA	1,16	1,08–1,24	< 0,001
≥ 5 mm skersmens PA	2,32	1,29–4,19	0,005
≥ 2 mm skersmens PA	1,05	1,02–1,07	< 0,001
Dilbių išorinis paviršius, vidurkis*			
2–5 mm skersmens PA	1,58	1,31–1,89	< 0,001
≥ 5 mm skersmens PA	0,81	0,40–1,64	0,562
≥ 2 mm skersmens PA	1,04	1,00–1,09	0,047
Plaštakų išorinis paviršius, vidurkis*			
2–5 mm skersmens PA	1,33	0,81–2,17	0,264
≥ 5 mm skersmens PA	0,49	0,11–2,19	0,352
≥ 2 mm skersmens PA	1,29	1,02–1,61	0,03

* – pažymėtas pakoreguotas pagal amžių ir lytį šansų santykis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

5.6. Lėšiuko drumstumo pasiskirstymas tiriamųjų grupėse

Vertinant lėšiuko drumstumą pagal LOCS III klasifikaciją nustatėme, kad lėšiuko branduolio drumstumo (NO) ir lėšiuko branduolio spalvos (NC) balas NO2 ir NC2 dažniau nustatytas kontrolinėje grupėje, o balas NO3 ir NC3 atvejo grupėje. Žievinių (C) ir užpakalinių pokapsulinių sluoksnių (P) balas C1 ir P1 nustatytas dažniau kontrolinėje grupėje nei atvejo grupėje, o balas C2 ir P2 fiksuotas dažniau atvejo grupėje nei kontrolinėje grupėje.

Lęšiuko drumstumo skirstinio palyginimai tarp kontrolinės grupių ir atvejo tiriamųjų pateikti 5.6.1 lentelėje.

5.6.1 lentelė. *Lęšiuko drumstumo požymių pagal LOCS III klasifikacijos pasiskirstymas tiriamųjų grupėse [134]*

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Lęšiuko branduolio drumstumas (NO), proc. (n)			
1	11,2 (20)	6,3 (11)	0,104
2	46,1 (82)	35,1 (61)	0,035
3	34,3 (61)	46,0 (80)	0,025
≥ 4	8,4 (15)	12,6 (22)	0,197
Lęšiuko branduolio spalva (NC), proc. (n)			
1	11,2 (20)	6,9 (12)	0,157
2	45,5 (81)	31,6 (55)	0,007
3	32,6 (58)	44,8 (78)	0,018
≥ 4	10,7 (19)	16,7 (29)	0,101
Žievieniai sluoksniai (C), proc. (n)			
1	47,8 (85)	14,9 (26)	< 0,001
2	34,3 (61)	65,5 (114)	< 0,001
3	14,6 (26)	16,1 (28)	0,699
≥ 4	3,4 (6)	3,4 (6)	0,968
Užpakaliniai pokapsuliniai sluoksniai (P), proc. (n)			
1	64,0 (114)	21,8 (38)	< 0,001
2	27,0 (48)	69,5 (121)	< 0,001
3	7,9 (14)	5,2 (9)	0,307
≥ 4	1,1 (2)	3,4 (6)	0,143

n – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

Atlikus χ^2 palyginimus tarp lęšiuko drumstumo požymių grupių nustatėme, kad atvejo grupėje didesni LOCS III skalės balai nustatyti dažniau, nei kontrolinės grupės tiriamiesiems. Kitų LOCS III balų, kurių grupėse statistiškai reikšmingų skirtumų negauta, nustatytas daug mažesnis pasireiškimas (5.6.1 lentelė). Pavyzdžiui, lęšiuko branduolio drumstumo (NO) balas lygus 2 dažniau nustatytas kontrolinėje grupėje nei atvejo grupėje, skirtingai NO balas lygus 3 dažniau atvejo grupėje nei kontrolinėje grupėje. Panašios tendencijos stebėtos ir lęšiuko branduolio spalvos (NC), žievinių sluoksnių (C), ir užpakalinių pokapsulinių sluoksnių (P) įvertinimų (5.6.1 lentelė). Todėl atliekant dvinarę logistinę analizę (3.7 skyrius), lęšiuko drumstumo požymiai pagal LOCS III skalę visose grupėse (NO, NC, C ir P) suskirstyti

atsižvelgiant į tai, ties kuriuo LOCS III balu statistiškai reikšmingai skyrėsi pasiskirstymai grupėse: $NO \leq 2$ ir $NO \geq 3$, $NC \leq 2$ ir $NC \geq 3$, $C \leq 1$ ir $C \geq 2$ ir $P \leq 1$ ir $P \geq 2$.

5.7. Lėšiuo drumstumo ypatumų sąsajos su odos melanomos rizika

Lėšiuo drumstumo pagal LOCS III klasifikacijos skalę balų sąsajos su OM rizika pateiktos 5.7.1 lentelėje. Dvinarė LR parodė, kad lėšiuo branduolio drumstumo ir lėšiuo branduolio spalvos balai $NO \geq 3$ ir $NC \geq 3$ nulėmė 1,82 karto (PI 1,15–28) ir 2,02 karto (PI 1,29–3,16), $p = 0,01$, $p = 0,002$, atitinkamai didesnius šansus priklausyti atvejo grupei nei kontrolinei grupei. Lėšiuo žievinių sluoksnių (C) ir užpakalinių pokapsuliniai sluoksnių (P) balai $C \geq 2$ ir $P \geq 2$ buvo susiję su didesniais šansais būti atvejo grupėje.

5.7.1 lentelė. Lėšiuo drumstumo požymių pagal LOCS III klasifikacijos skalę raiška balais ir sąsajos su odos melanomos rizika

	Šansų santykis	Pasikliautinis intervalas	p
Branduolio drumstumo (NO) balas, LOCS III klasifikacijos skalėje, balas ≤ 2 (lyginamoji reikšmė)* ≥ 3	1,82	1,15–2,88	0,01
Branduolio spalvos (NC) balas, LOCS III klasifikacijos skalėje, balas ≤ 2 (lyginamoji reikšmė)* ≥ 3	2,02	1,29–3,16	0,002
Žievinių sluoksnių (C) balas, LOCS III klasifikacijos skalėje, balas 1 (lyginamoji reikšmė)* ≥ 2	5,24	3,11–8,84	< 0,001
Užpakalinių pokapsuliniai sluoksnių (P) balas, LOCS III klasifikacijos skalėje, balas 1 (lyginamoji reikšmė)* ≥ 2	6,34	3,93–10,25	< 0,001

n – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis. * – pažymėtas pakoreguotas pagal amžių ir lytį šansų santykis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

5.8. Geriausio koreguoto regos aštrumo, akispūdžio ir ragenos endotelio ypatumai tiriamųjų grupėse

Reikšmingų GKRA ir akispūdžio skirtumų tarp atvejo ir kontrolės grupių nenustatyta. GKRA ir akispūdžio skirstiniai tarp grupių pateikiami 5.8.1 lentelėje.

5.8.1 lentelė. Geriausio koreguoto regos aštrumo ir akispūdžio skirstiniai tarp kontrolinės ir atvejo grupių tiriamųjų

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Geriausias koreguotas regos aštrumas, logMAR, vidurkis (SN)	0,025 (0,147)	0,046 (0,152)	0,07
Akispūdis, mm Hg, vidurkis (SN)	15,04 (3,12)	15,19 (2,90)	0,518

n – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

Remiantis akių veidrodinės mikroskopijos tyrimo duomenimis, tirtų ragenos endotelio požymių dažnio skirtumų nenustatyta tarp kontrolinės ir atvejo grupių tiriamųjų. Nors endotelio ląstelių tankis atvejo grupėje turi tendenciją būti mažesnis 2591,02 (344,83) ląstelių/mm², palyginti su 2621,26 (273,57) ląstelių/mm² kontrolinėje grupėje, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Tirtų ragenos endotelio ypatumų skirtumai tarp kontrolinės ir atvejo grupių tiriamųjų pateikti 5.8.2 lentelėje.

5.8.2 lentelė. Ragenos endotelio ypatumai tiriamųjų grupėse

	Kontrolinė grupė (n = 182)	Atvejo grupė (n = 180)	p
Endotelio ląstelių tankis (CD), vidurkis (SN)	2621,26 (273,57)	2591,02 (344,83)	0,36
Vidutinis endotelio ląstelių plotas (AVG), vidurkis (SN)	385,37 (43,40)	395,75 (89,83)	0,168
Endotelio ląstelių variacijos koeficientas (CV), vidurkis (SN)	30,29 (4,74)	30,83 (4,30)	0,265
Procentinė heksagoninių ragenos endotelio ląstelių dalis (HEX), vidurkis (SN)	68,09 (18,85)	65,83 (4,19)	0,121

n – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

5.9. Logistinės regresijos modeliai odos melanomos rizikai prognozuoti

Įvertinus rainelės ir odos fenotipinių požymių bei pigmentinių darinių dažnio OM rizikai nustatyti dvinarę LR, atlikta daugialypė LR siekiant sudaryti modelį, kuris gali efektyviausiai prognozuoti tiriamųjų riziką sirgti OM. Į pirmąjį modelį įtraukti požymiai: tiriamųjų vyriška lytis, amžius ir KMI. Gautas pirmojo modelio Kokso ir Snello $R^2 = 0,016$ bei Nagelkerkės $R^2 = 0,022$ determinacijos koeficientai. Modelis teisingai klasifikuoja 52 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų ir 59 proc. atvejo grupės tiriamųjų, o bendras klasifikacijos santykis siekė 55,5 proc.

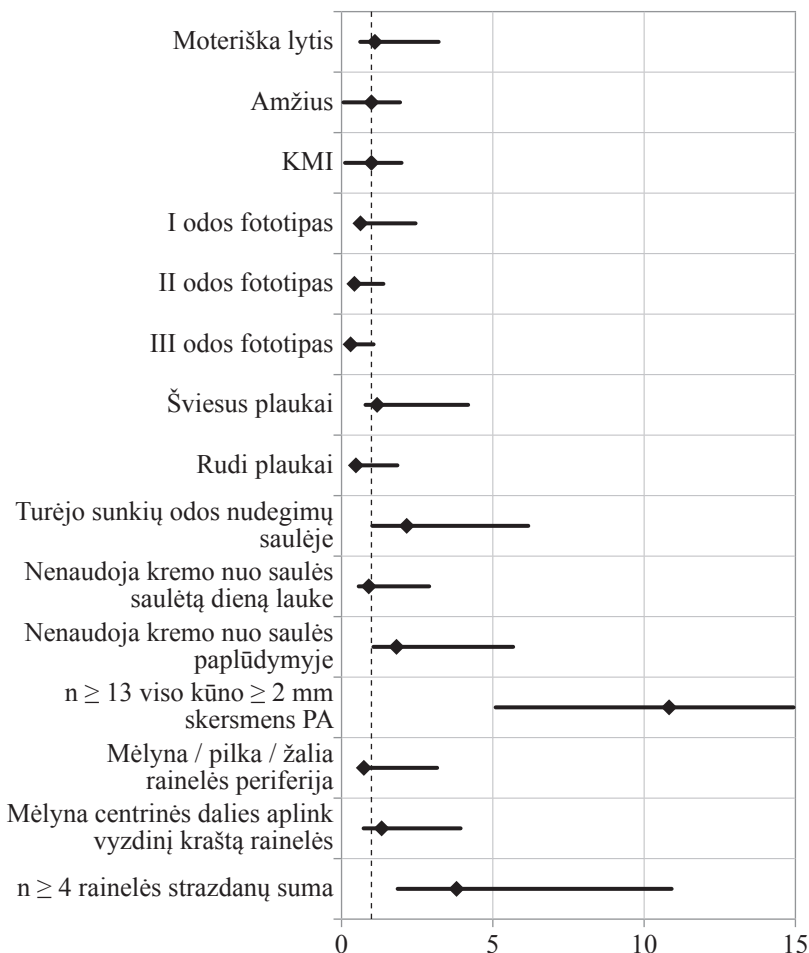
Tolimesnius modelius sudarėme įtraukiant į pirmąjį modelį papildomų požymių (odos fototipas pagal Fitzpatrick'ą ir natūrali plaukų spalva), kurie dvinarės LR metu buvo statistiškai reikšmingi OM rizikai. Antrasis modelis teisingai klasifikavo 52,6 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų ir 57,6 proc. atvejo grupės tiriamųjų, o bendras klasifikacijos santykis siekė 55,2 proc. Antrojo modelio Kokso ir Snello $R^2 = 0,047$ bei Nagelkerkės $R^2 = 0,062$ determinacijos koeficientai buvo kiek didesni, tačiau taip pat prognozavo prastą modelio atitikimą.

Trečiajame modelyje įtraukti papildomai tiriamųjų buvimo saulėje įpročiai: kremo nuo saulės naudojimas paplūdimyje ir saulėtą dieną lauke ir tiriamųjų stiprūs odos nudegimai saulėje iki melanomos diagnozės patvirtinimo. Gauta modelio determinacijos koeficientai siekė $R^2 = 0,124$ (Kokso ir Snello) bei $R^2 = 0,165$ (Nagelkerkės). Modelis teisingai klasifikavo 72,4 proc. kontrolinės grupės tiriamųjų ir 61 atvejo grupės tiriamųjų, bendrai teisingai klasifikuota 66,8 proc. tiriamųjų.

Toliau tobulinant LR modelį ketvirtajame jo sudarymo etape įtrauktas viso kūno ≥ 2 mm skersmens PA skaičius, pagal kurį tiriamieji klasifikuoti į dvi grupes, įvertinus kintamojo medianą. Viso kūno ≥ 2 mm skersmens PA skaičiaus mediana buvo lygi 13. Pagal gautus medianos rezultatus, analizuoti modelyje tiriamieji turintys 12 ir mažiau ≥ 2 mm skersmens PA ($N \leq 12$) ir tiriamieji turintys 13 ir daugiau ≥ 2 mm skersmens PA ($N \geq 13$). Taigi, apskaičiavus ketvirtąjį modelį determinacijos koeficientai siekė $R^2 = 0,319$ (Kokso ir Snello) bei $R^2 = 0,425$ (Nagelkerkės). Bendras modelio klasifikacijos santykis siekė 77,5 proc., atvejo grupėje 79,5 proc., o kontrolinėje grupėje 75,7 proc.

Penktajame modelyje prie ketvirtojo modelio įtraukti rainelės periferijos ir rainelės centrinės dalies aplink vyždinį kraštą spalva bei abiejų akių rainelių strazdanų suma ≥ 4 . Penktojo modelio determinacijos koeficientai: $R^2 = 0,357$ (Kokso ir Snello), $R^2 = 0,476$ (Nagelkerkės). Bendras klasifikacijos santykis 77,8 proc., atvejo grupėje – 77,1 proc., kontrolinėje grupėje –

78,4 proc. 5.9.1 pav. pateiktas penktojo modelio atvaizdavimas šansų santykio grafike (angl. *Forest plot*).



5.9.1 pav. Odos melanomos prognozės modelis, nustatytas bendrosios įvesties (angl. *Enter*) daugialypės logistinės regresinės analizės metodu

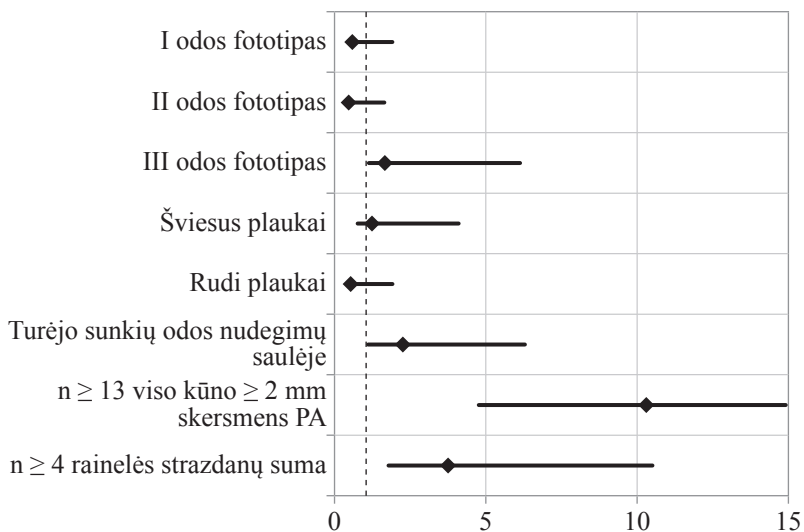
Rezultatai atvaizduoti (angl. *Forest plot*) diagramoje, pateikiant šansų santykį ir pasikliautinąjį intervalą. $p = 0,361$; $R^2 = 0,357$ (Kokso ir Snello koeficientas); $R^2 = 0,476$ (Nagelkerkės koeficientas). n – skaičius, PA – melanocitų kilmės pigmentiniai apgamai.

Šeštajame LR modelyje pasirinkome taikyti ne bendrosios įvesties (angl. *Enter*) metodą, kaip ankstesniuose modeliuose, bet atgalinės atrankos (angl. *Backward LR*) metodą. Šis metodas statistiškai įvertino ir nustatė kintamuosius reikšmingus bendram modeliui. Šiame modelyje, išliko reikšmingi kintamieji: odos fototipas, natūrali plaukų spalva, tiriamojo asmens stiprūs odos nudegimai saulėje, viso kūno PA ≥ 2 mm skersmens (≥ 13) ir ≥ 4 abiejų akių rainelių strazdanų suma. Šeštojo modelio determinacijos koeficientai siekė $R^2 = 0,349$ (Kokso ir Snello), $R^2 = 0,465$ (Nagelkerkės). Modelis bendrai klasifikavo 78,5 proc. tiriamųjų, kontrolinėje grupėje teisinga klasifikacija siekė 79,1 proc. ir 77,9 proc. atvejo grupėje. Šeštojo modelio rezultatai pateikti 5.9.1 lentelėje ir 5.9.2 pav. (angl. *Forest plot*).

5.9.1 lentelė. Odos melanomos prognozės šeštasis modelis, nustatytas atgalinės atrankos (angl. *Backward LR*) daugialypės logistinės regresinės analizės metodu

	Šansų santykis	Pasikliautinis intervalas	p
Odos fototipas (Fitzpatrick'o skalė), IV tipas (lyginamoji reikšmė)			
I tipas	0,60	0,26–1,40	0,237
II tipas	0,48	0,19–1,21	0,119
III tipas	1,64	0,59–4,55	0,344
Natūrali plaukų spalva, juoda (lyginamoji reikšmė)			
Šviesi	1,20	0,49–2,97	0,688
Ruda	0,53	0,20–1,44	0,212
Turėjo stiprių odos nudegimų saulėje per pastaruosius metus	2,25	1,24–4,10	0,008
$n \geq 13$ viso kūno ≥ 2 mm skersmens PA	10,32	5,62–18,95	< 0,001
$n \geq 4$ rainelės strazdanų suma	3,75	2,06–6,83	< 0,001
$p < 0,001$ $R^2 = 0,349$ (Kokso ir Snello koeficientas) $R^2 = 0,465$ (Nagelkerkės koeficientas)			

p – statistinio reikšmingumo lygmuo, n – skaičius, PA – melanocitų kilmės pigmentiniai apgamai.



5.9.2 pav. *Odos melanomos prognozės šeštasis modelis, nustatytas atgalinės atrankos (angl. Backward LR) daugialypės logistinės regresinės analizės metodu*

Rezultatai atvaizduoti (angl. *Forest plot*) diagramoje, pateikiant šansų santykį ir pasikliautinąjį intervalą. $p < 0,001$; $R^2 = 0,349$ (Kokso ir Snello koeficientas); $R^2 = 0,465$ (Nagelkerkės koeficientas). n – skaičius, PA – melanocitų kilmės pigmentiniai apgamai.

6. REZULTATŲ APTARIMAS

6.1. Rainelės fenotipiniai požymiai ir odos melanomos rizika

Vertinant mūsų tyrimo rezultatus svarbu paminėti nustatytus dažniausius rainelės raštus. Daugiau nei pusė (70 proc.) tiriamųjų tiek atvejo, tiek kontrolinėje grupėse turėjo šviesiai mėlynos / pilkos spalvos rainelės periferiją. Šviesiai rudos spalvos rainelės vyzdinis kraštas nustatytas apie 63 proc. tiriamųjų abiejose grupėse. Rainelės strazdanos atvejo grupėje nustatytos 94 proc. tiriamųjų o tarp kontrolinės grupės asmenų – 49 proc.

Gautus rezultatus palyginome su kitais tyrimais, kurie naudojo aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę (angl. *Descriptive Iris Colour Classification Scale*) [133]. Grigore su bendraautoriais Pietų Europoje atliko atvejo ir kontrolės tyrimą. Tyrėjai taip pat dažniausiai nustatė mėlynos / pilkos periferijos rainelę ir šviesiai rudos spalvos vyzdinį karštą tiek tarp sveikų, tiek tarp OM sergančiųjų pacientų. Didesnė tiriamųjų dalis turėjo rainelės strazdanų ir jos dažniau buvo nustatytos tarp pacientams, sergantiems OM. [18]. Atvejo ir kontrolės tyrimo Airijoje duomenimis, tarp tiriamųjų vyravo mėlynos / pilkos spalvos rainelės periferija ir šviesiai rudos spalvos rainelės vyzdinis kraštas. Šio tyrimo duomenimis, odos melanomos tiriamųjų grupėje net 70 proc. asmenų rainelės periferija buvo mėlynos / pilkos spalvos, 81 proc. tiriamųjų turėjo mėlynos spalvos rainelės vyzdinį kraštą ir 39 proc. – rainelės strazdanų [51]. Airijoje Leahy su bendraautoriais atliko skerspjūvio tyrimą ir ištyrė 110 pacientų po inkstų transplantacijos, iš kurių 31 pacientui buvo diagnozuota OM. Daugiau nei pusė (74 proc.) pacientų, sergančių OM, turėjo mėlyną / pilką rainelių periferiją, 57 proc. turėjo šviesiai rudą rainelės vyzdinį kraštą ir 55 proc. tiriamųjų – strazdanas [50].

Medicinos literatūroje radome dar du tyrimus, kurie rainelės spalvą vertino naudodami kitą rainelės spalvos klasifikaciją. Australijoje Laino su bendraautoriais atliko atvejo ir kontrolės tyrimą, kuriame daugiausiai tiriamųjų buvo europiečių kilmės. Autoriai nustatė, kad 66 proc. pacientų sergančių OM turėjo mėlynos / pilkos spalvos rainelę, atitinkamai 23 proc. – žalią / lazdyninę rainelę ir 10 proc. tiriamųjų rudos spalvos rainelės. Tyrėjai nustatė, kad net 76 proc. tiriamųjų turėjo rainelės strazdanų [17]. Amerikoje atlikto 36 metų trukmės epidemiologinio kohortinio tyrimo duomenimis, Li su bendraautoriais ištyrė daugiau kaip 55 tūkstančius vyrų ir nustatė 445 vyrus, sirgusius OM. 40 proc. šių tiriamųjų turėjo mėlyną / pilką rainelės spalvą, 31 proc. – žalią / lazdyninę ir 28 proc. – rudą ar tamsią [52].

Tyrimo metu įvertinome ne tik rainelės periferijos ir rainelės vyzdinio krašto spalvą bei rainelės strazdanas, bet ir visus šiuos rainelės fenotipinius požymius – kartu vertinome rainelės raštą pagal Aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę (angl. *Descriptive Iris Colour Classification Scale*) [133]. Pagal šią skalę galima nustatyti 30 skirtingų rainelės raštų. Tiesa, ne visi 30 rainelės raštai yra nustatomi klinikinėje praktikoje. Pavyzdžiui, rainelės raštai, kai rainelės periferija yra tamsesnė nei rainelės vyzdinis kraštas, yra labai reti arba klinikinėje praktikoje visai nenustatomi, o rainelės raštuose su šviesiai ar tamsiai ruda periferija strazdanos yra itin retos. Mūsų atliktame tyrime nustatėme 20 skirtingų rainelės raštų.

Daugiausiai nustatėme mėlynos / pilkos rainelės periferijos ir mėlynos vyzdinio krašto su strazdanomis rainelės raštą. Šis rainelės raštas statistiškai reikšmingai dažniau (56 proc.) nustatytas atvejo grupės tiriamiesiems, palyginti kontroline grupe, – atitinkamai tik 31 proc. tirtų asmenų. Taip pat dažnai nustatytas mėlynos / pilkos rainelės periferijos ir mėlynos vyzdinio krašto, be rainelės strazdanų, raštas, kuris dažniau buvo rastas kontrolinėje grupėje. Kontrolinėje grupėje tokį rainelės raštą nustatėme 28 proc. tiriamųjų, o atvejo grupėje tokį rainelės raštą turėjo 2 proc. tiriamųjų. Trečias iš dažniausiai nustatytų rainelės raštų buvo mėlynos / pilkos rainelės periferija su šviesiai rudu rainelės vyzdiniu kraštu ir strazdanomis. Šis rainelės raštas dažniau nustatytas atvejo grupėje (10 proc.) nei kontrolinėje grupėje (5 proc.). Kiti rainelės raštai nustatyti rečiau, jų dažnumas nesiekė 10 proc.

Gautus rezultatus palyginome su Grigore ir bendraautorių atlikto atvejo ir kontrolės tyrimo Pietų Europoje rezultatais. Vengrijos tyrėjai nustatė, kad jų tiriamieji dažniausiai turėjo mėlyną / pilką rainelės periferiją ir šviesiai rudos spalvos vyzdinį kraštą bei strazdanas. Šis rainelės raštas nustatytas 20 proc. OM grupės tiriamųjų ir 7 proc. –kontrolinės grupės. Tyrėjai taip pat nustatė, kad OM sergantys tiriamieji dažniau turėjo mėlynos / pilkos rainelės periferiją su mėlynos spalvos rainelės vyzdiniu kraštu ir rainelės strazdanomis (13 proc.), palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais (7 proc.). Trečias dažniausiai Vengrijos tyrime nustatytas rainelės raštas buvo mėlynos / pilkos rainelės periferija su mėlynu rainelės vyzdiniu kraštu ir be rainelės strazdanų. Šį raštą tyrėjai nustatė 10 proc. OM grupės ir 2 proc. kontrolinės grupių tiriamiesiems. Šio tyrimo rezultatai palyginti su mūsų tyrimo rezultatais. Abiejuose tyrimuose dažniausiai nustatyti tie patys rainelės raštai. Tačiau Vengrijoje atliktame tyrime – dažniau nustatyti rainelės raštai su šviesiai rudu vyzdiniu kraštu, o mūsų atliktame tyrime dažniau nustatyti rainelės raštai su mėlynu rainelės vyzdiniu kraštu [18]. Mokslo literatūroje neradome kitų publikuotų tyrimų, kuriuose būtų pateiktas nustatytų dažniausių rainelės raštų pagal aprašomąją rainelės spalvų klasifikavimo skalę [133] pasireiškimo dažnumas.

Atlikto tyrimo metu įvertinome rainelės fenotipinius požymius, tokius kaip rainelės periferijos spalva, rainelės vyzdinio krašto spalva ar rainelės strazdanos ir rainelės rašto sąsają su OM rizika. Mūsų tyrimo rezultatai rodo tendenciją, kad šviesesnė nei tamsiai rudos rainelės spalvos (mėlyna / pilka, žalia, lazdyninė ar šviesiai ruda rainelės periferijos spalva) periferija gali didinti riziką susirgti OM. Skirtingai – šviesesni nei tamsiai rudos spalvos (mėlynos ir šviesiai rudos spalvos) rainelės vyzdiniai kraštai gali mažinti riziką susirgti OM. Nustatėme, kad rainelės strazdanos (viena ar daugiau) yra itin reikšmingas OM rizikos veiksnys. Keturios ir daugiau strazdanos rainelėje OM riziką didina 3,45 karto.

Airijos tyrimo duomenimis, mėlynai / pilka rainelės periferija 2,5 karto didina riziką susirgti OM. Taip pat tyrėjai nustatė, kad šviesiai ruda rainelės periferija 4,54 karto padidino OM susirgimo riziką [50]. Kito tyrimo Airijoje duomenimis, Ridge su kolegomis nustatė, kad mėlyna / pilka rainelės periferija didina riziką susirgti OM 4,1 karto, o mėlynas rainelės vyzdinis kraštas riziką didina 4,6 karto, palyginti su tamsiai rudos spalvos rainelės periferija ir tamsiai rudos spalvos rainelės vyzdiniu kraštu [51]. Mūsų tyrimo duomenimis, rainelės fenotipinių požymių keliama OM rizika labai panaši kaip ir kitų tyrėjų Airijoje gauti tyrimo rezultatai.

Australijos tiriamiesiems Laino su bendraautoriais nustatė tendenciją, kad mėlynos / pilkos spalvos rainelė didina riziką susirgti OM 1,36 karto, o žalia ir lazdyninė rainelės spalva OM riziką didina 1,46 karto [17]. Taip pat tyrėjai nustatė, kad tiriamiesiems kurie turi ≥ 4 rainelės strazdanas rizika susirgti OM padidėja 1,45 karto [17]. Amerikoje Li su bendraautoriais nustatė, kad mėlyna / pilka rainelės spalva reikšmingai didina riziką susirgti OM 1,43 karto, o žalia ir lazdyninė rainelės spalva OM susirgimo riziką didina 1,22 karto [52]. Šių tyrimų metu autoriai naudojo kitą rainelės spalvų klasifikaciją, tačiau rezultatai ir jų reikšmingumas yra panašūs su mūsų atliktu tyrimu.

Analizuojant mokslo literatūroje rastus tyrimus galima pastebėti, kad rainelės fenotipiniai požymiai ir skirtingi rainelės raštai yra svarbūs OM rizikos veiksniai, tačiau kol kas vis dar trūksta daugiacentrinių didelių imčių tyrimų.

6.2. Lėšiuko drumstumo ypatumai ir odos melanomos rizika

Iki šiol nebuvo atlikta perspektyviųjų ar atvejo ir kontrolės tyrimų, kuriuose būtų analizuojamas ryšys tarp OM ir kataraktos, nors abiejų ligų patogenezėi labai svarbus UV spinduliuotės poveikis. Mūsų atliktame tyrime nustatėme, kad daugumai atvejo tyrimo grupės tiriamųjų yra nustatomi

didesni LOCS III klasifikacijos balai. Vertindami lęšiuko drumstumo ir OM rizikos ryšį, nustatėme, kad tiriamiesiems, kurių lęšiuko branduolio drumstumo (NO) balas buvo didesnis ar lygus 3, rizika susirgti OM padidėjo beveik du kartus, palyginti su tiriamaisiais, kurių NO balas buvo 2 ir mažesnis. Panašūs rezultatai stebėti ir nagrinėjant lęšiuko branduolio spalvos (NC) pokyčius. Tiriamiesiems, kurių NC balas buvo 3 ar didesnis, rizika susirgti OM didėjo 2,02 karto, palyginti su tiriamaisiais, kurių NC balas buvo 2 ar mažesnis. Lęšiuko žievinių sluoksnių (C) drumstėjimas didino riziką susirgti OM 5,24 karto, jei C balas buvo 2 ir daugiau, palyginti su tiriamaisiais, kai C balas buvo 1. Užpakalinių pokapsulinių sluoksnių (P) drumstėjimas 6,34 karto didino riziką susirgti OM, jei P balas buvo 2 ir daugiau, palyginti su tiriamaisiais, jei P balas buvo 1.

Mokslo literatūroje neradome atliktų atvejo ir kontrolės tyrimų apie lęšiuko drumstumo pokyčius vartojant LOCS III klasifikacijos skalę [134], ir OM riziką. Tačiau radome du skerspjūvio tyrimus, kurie nustatė ryšį tarp kataraktos ir OM. Sharma su bendraautoriais Australijoje atliko skerspjūvio tyrimą, kuriame analizavo 87 tūkstančius pacientų, sirgusių katarakta, ir daugiau kaip 170 tūkstančių pacientų, sirgusių piktybiniais odos navikais (plokščialąsteline karcinoma ir OM). Tyrėjai nustatė, kad 1127 pacientai, sirgę amžine katarakta, turėjo ir OM. Šio tyrimo duomenimis, Australijoje asmenims, kuriems diagnozuota katarakta, OM rizika padidėja 1,21 karto [15]. Kitame atliktame skerspjūvio tyrime Varssano su kolegomis ištyrė 700 tūkstančių atsitiktinės imties tiriamųjų Izraelyje. Tyrėjai nustatė, kad tik vyresnių nei 75 metų vyrų grupėje asmenims, sergantiems katarakta, rizika susirgti OM padidėja 1,47 karto [139].

Tačiau net keli moksliniai tyrimai patvirtino, kad ilgesnis saulės poveikio laikas yra susijęs su padidėjusia kataraktos rizika. Deng su bendraautoriais atliko tyrimą, kuriame lygino kataraktos sukeltą aklumą su socialiniu-ekonominiu statusu ir apskaičiuotu žemės paviršiaus UV spinduliuotės lygiu skirtingose šalyse. Norėdami įvertinti UV spinduliuotės kiekį skirtingose geografinėse teritorijose, tyrėjai naudojo Nacionalinės aeronautikos ir kosmoso administracijos (NASA) ozono stebėjimo duomenų bazę. (angl. *Ozone Monitoring Instrument dataset of the National Aeronautics and Space Administration*). Tyrėjai nustatė, kad ilgalaikis didelis UV spinduliuotės poveikis – dažniausiai kilęs iš Saulės – dar labiau sustiprina kataraktos paplitimą tarp žemesnio socialinio statuso asmenų [140]. Vashish su kolegomis tyrime naudojo LOCS III klasifikaciją lęšiuko drumstumui vertinti ir nustatė teigiamą sąsają tarp didėjančios saulės ekspozicijos ir branduolinės bei žievinės kataraktos formavimosi. Tyrėjai nustatė, kad didėjant UV spinduliuotės kiekiui branduolinės kataraktos rizika didėja 2,1 karto, o žievinių sluoksnių kataraktos rizika didėja 2,6 karto [128]. Tang ir bendraautoriai nustatė, kad

buvimas lauke yra nepriklausomas žievinės kataraktos atsiradimo rizikos veiksnys, tačiau buvimas lauke nebuvo susijęs su branduoline ar užpakalinių pokapsulinių sluoksnių katarakta. Pagal jų rezultatus, kas valandą pailgėjęs buvimo lauke laikas padidindavo žievinės kataraktos riziką 4,3 proc., o žievinės kataraktos rizika padidėdavo 1,1 karto kasmet, apskaičiuojant suminį UV spinduliuotės kiekį [141]. Modenese su bendraautoriais metaanalizės duomenimis, dirbančių gryname ore asmenų kataraktos (neskirstant kataraktos tipų) dažnumo rizika padidėja nuo 1,7 iki 5,9 karto, branduolinės kataraktos rizika padidėja nuo 1,0 iki 3,68 karto, žievinų sluoksnių kataraktos rizika padidėja 1,07–1,74 karto, o užpakalinės pokapsulinės kataraktos rizika didėja apie 2,84 karto, palyginti su asmenimis, kurių darbas nėra susijęs su buvimu lauke – saulėje [126].

Mūsų atliktas atvejo ir kontrolės tyrimas yra vienas pirmųjų, kuris nustatė, jog OM sergantys pacientai dažniau turi lęšiuko drumstėjimo požymių, palyginti su kontrolinės grupės asmenimis. Todėl atliekant OM sergančiųjų pacientų stebėseną, svarbu laiku atlikti oftalmologinę patikrą ir pacientus informuoti apie kataraktos profilaktikos priemones. Kitų tyrėjų duomenimis, nustatytas aiškus ryšys tarp kataraktos atsiradimo ir ilgalaikio UV spinduliuotės poveikio rodo, jog pacientams, sergantiems katarakta, turi būti taikytinos odos vėžio profilaktikos priemonės, tai yra pigmentinių apgamų ir kitų odos darinių laiku atliekama patikra ir apsaugos nuo saulės priemonės.

6.3. Odos pigmentinių apgamų paplitimas

Atliktame tyrime nustatėme, kad tiriamieji kontrolinėje grupėje vidutiniškai turėjo 9,89 $PA \geq 2$ mm skersmens ir 1,58 $PA \geq 5$ mm skersmens. Gautus rezultatus pirmiausia palyginome su atliktais tyrimais panašiose geografinės platumose. Dabkowski Lenkijos populiacijoje atliktame tyrime nustatė, kad tiriamieji vidutiniškai turėjo 15 PA , kurių skersmuo ≥ 2 mm [142]. Tyrimai atlikti Škotijoje ir Italijoje parodė, kad tiriamieji (sveikos populiacijos) vidutiniškai turėjo 12 PA 2 mm ar didesnio skersmens [143, 144]. Kiti tyrimai šalyse esančiose arčiau pusiaujo nustatė ir kiek didesnius viso kūno PA skaičius. Pavyzdžiui, Grulich tyrimo Australijoje metu nustatė, kad vidutinis ≥ 2 mm skersmens PA skaičius siekė 29 [145]. Tyrimo Ispanijoje metu Fariñas-Alvarez nustatė, kad sveiki ispanai vidutiniškai turėjo 35 PA , kurių skersmuo ≥ 2 mm [146].

Nustatėme, kad melanomos grupės tiriamieji ≥ 2 mm skersmens PA vidutiniškai turėjo 33,61. Mokslinėje literatūroje randami tik pavieniai panašaus dizaino atvejo ir kontrolės tyrimų, kuriuose būtų skaičiuotas bendras viso kūno ≥ 2 mm skersmens PA skaičius. Kalifornijoje atliktame atvejo ir

kontrolės tyrime Holly su bendraautorais nustatė, kad melanoma sergantys pacientai vidutiniškai turėjo 97 PA, kurių skersmuo ≥ 2 mm. Šio tyrimo metu sveikiems tiriamiesiems kontrolinėje grupėje nustatyti 36 PA [147]. Kiti moksliniai tyrimai nepateikia tikslaus bendro viso kūno ≥ 2 mm skersmens PA skaičiaus, pateikia tik paciento pačio skaičiuojamus apgamus, kas nėra tikslu, arba pateikia tik procentinę išraišką OM sergančiųjų pacientų, kurie turi daugiau kaip 50 PA, kurių skersmuo ≥ 2 mm. Mūsų tyrime tirtų kitų odos fenotipinių požymių (odos fototipas (Fitzpatrick'o skalėje), odos ir plaukų spalva) ir buvimo saulėje įpročių palyginimas su kitų autorių atliktomis studijomis yra ribotas dėl skirtingų tyrimų dizainų bei skirtingų geografinių platumų, kuriuose ženkliai skiriasi minėti veiksniai, o aplinkinėse šalyse panašią atvejų ir kontrolės tyrimų, kol kas nebuvo atlikta.

6.4. Modeliai odos melanomos rizikai prognozuoti

Pagal tyrimo rezultatus sudarytas LR modelis. Odos fototipas ir natūrali plaukų spalva išliko kaip bendro modelio OM rizikai prognozuoti reikšmingi kintamieji, tačiau atskirai tiek odos fototipas, tiek natūrali plaukų spalva reikšmingai nekeitė rizikos susirgti OM. Tiriamojo asmens buvę stiprūs odos nudegimai saulėje 2,25 karto didino riziką susirgti OM. Taip pat tiriamiesiems, kurių viso kūno PA ≥ 2 mm skersmens skaičius buvo 13 ir daugiau, rizika susirgti OM padidėjo 10,32 karto. Tiriamiesiems, kurių abiejose akyse bendrai nustatėme 4 ir daugiau rainelės strazdanas, rizika susirgti OM taip pat padidėjo 3,75 karto.

Kiti tyrėjai, atlikdami dvinarę LR, pateikia tam tikrų jos kintamųjų vertes, bet nepateikia bendro sirgimo OM rizikos modelio. Pavyzdžiui Ridge su bendraautorais, pateikdami dvinarės LR rezultatus, nurodo: jei tiriamųjų amžius yra > 50 , rizika susirgti OM padidėja 9,79 karto. Taip pat rizika susirgti OM didėja 3,07 karto tiriamiesiems turintiems I odos fototipą ir 3,19 karto vyrams [51]. Leahy su bendraautorais, atlikę LR, nustatė, kad rizika susirgti OM 2,5 karto didėja asmenims, turintiems I odos fototipą, 3,25 karto – turintiems II odos fototipą ir 5,47 – turintiems III odos fototipą. Tyrėjai nurodo, kad vyrams rizika susirgti buvo 4,1 karto didesnė, o tiriamiesiems, kurių amžius > 50 , rizika padidėjo 4,59 karto. Teigiama šeiminė OM anamnezė riziką susirgti OM didino 3,56 karto [50]. Kiti autoriai nenurodė dvinarės LR rezultatų, prognozuodami riziką susirgti OM. Mūsų tyrimo metu sudarytas LR modelis parodė, kad OM rizikos veiksniai yra itin skirtingi ir svarbu vertinti rizikos veiksnių visumą norint visiškai įvertinti individų riziką susirgti OM.

6.5. Tyrimo privalumai ir trūkumai

Viena iš reikšmingų šio tyrimo stiprybių – tai tarpdisciplininis požiūris, apjungiantis gydytojų dermatovenerologų ir gydytojų oftalmologų kompetencijas, siekiant išsamiai įvertinti tiek odos, tiek rainelės pigmentacijos ypatumus. Naudota specializuota plyšinės lempos kamera, skirta didelės raiškos rainelei vaizduoti, užtikrino duomenų patikimumą. Tačiau panašiuose tyrimuose rainelės raštas buvo dokumentuojamas tyrimo metu popierinėje anketoje arba būdavo fotografuojama skaitmeniniu rankiniu fotoaparatu ar telefonu ir vertinama ne gydytojo oftalmologo [17, 18, 50, 51, 148].

Taip pat pažymėtina, kad tai – pirmasis tokio pobūdžio tyrimas Šiaurės Europoje, kuriame įvertinta rainelės ir odos pigmentacijos ypatumų sąsaja su OM. Todėl šis darbas užpildo esminę epidemiologinių duomenų OM profilaktikos srities spragą. Anksčiau atlikta tyrimų, kurie vertino rainelės pigmentacijos ypatumus ir OM riziką Šiaurės Amerikoje, Australijoje, Pietų Europoje (Vengrijoje) ir Vakarų Europoje (Airijoje) [17, 18, 50–52, 149].

Tačiau tyrimas turėjo ir trūkumų. Vienas iš tyrimo apribojimų yra retrospektyviai vertinti tiriamųjų buvimo saulėje įpročiai. Šiame tyrime neatlikome OM genetinių veiksnių vertinimo, tačiau jų įtraukimas ateityje padėtų dar giliau suprasti žmogaus fenotipinių požymių ir genetinių veiksnių sąveiką, susijusią su OM rizika.

Šiame tyrime dalyvių buvo klausiama apie jų elgseną saulėje per pastaruosius metus. Tokia laiko riba pasirinkta dėl dalyvių amžiaus skirtumų bei siekiant sumažinti atsiminimų paklaidą, nes vyresnio amžiaus asmenys sunkiau tiksliai įvertina savo ilgalaikę patirtį. Tai laikytina vienu iš tyrimo apribojimų. Siekiant šį apribojimą pašalinti, ateityje tikslinga atlikti perspektyvų ilgalaikį tyrimą, kuriame būtų registruojama, kiek laiko asmenys praleidžia lauke ar saulėje.

6.6. Apibendrinimas

Mokslo literatūroje vis dar trūksta tyrimų, nagrinėjančių konkrečius rainelės raštus ir jų ryšį su OM rizika. Kitų tyrimų rezultatai [17, 18, 50–52] leidžia daryti preliminarį išvadą, tačiau taip pat išryškina skirtumus tarp skirtingų geografinių regionų. Apibendrinant galima teigti, kad neatsižvelgiant į geografinę, individų genetinę ir fenotipinę įvairovę tarp populiacijų, dauguma šiuolaikinių tyrimų nurodo, jog šviesios rainelės spalvos (ypač mėlyna ir pilka), kartu su strazdanuotumu, sudaro svarbią OM rizikos veiksnių visumą. Ši informacija yra ypač aktuali klinikinėje praktikoje, siekiant geriau identifikuoti didesnės rizikos sirgti OM asmenų grupes ir taikyti ankstyvosios profilaktikos strategijas. Buvo palyginti mokslinių tyrimų

rezultatai. Remiantis šiais rezultatais, svarbu paminėti, kad nors visi tyrimai yra atlikti su europidų rasės (angl. *Caucasians*) baltaodžiais asmenimis, tačiau skirtingose geografinėse teritorijose, kur tiek gyvenimo įpročiai, tiek Saulės spinduliuotė, tiek genetinių veiksnių nulemta OM rizika gali būti skirtinga.

Mokslo literatūroje gausu tyrimų apie saulės poveikio ryšį su OM ar katarakta atskirai, tik labai nedaug darbų nagrinėja galimą sąsają tarp OM ir kataraktos. Didžioji dalis tyrėjų vieningai pabrėžia UV spinduliuotės riziką visų tipų kataraktos formavimuisi [125–128].

Tačiau UV spinduliuotės didinama kataraktos rizika tarp tyrimų skiriasi, o šie skirtumai daugiausiai atsiranda dėl skirtingų tyrimų metodikų ir skirtingų kataraktos rizikos veiksnių, tokių kaip tiriamųjų amžius ar gretutinės ligos. Daugiausiai yra atlikta skerspjūvio arba atvejo ir kontrolės tyrimų, kurie nagrinėjo kataraktos ir OM ryšį. Atsitiktinių imčių intervencinių tyrimų, bandančių nustatyti tikslesnę UV spinduliuotės poveikį kataraktos formavimuisi nėra atlikta. Atsižvelgiant į tai būtina toliau plėtoti šią mokslo sritį ir atlikti daugiacentrius mokslinius tyrimus.

IŠVADOS

1. Įvertinus tiriamųjų, sergančių OM ir kontrolinės grupės asmenų rainelės ir odos pigmentinių darinių bei buvimo saulėje įpročius, nustatyta, kad rainelės ir odos fenotipiniai požymiai bei buvimo saulėje įpročiai reikšmingai skiriasi. Nustatyta, kad rainelės strazdanų dažniau turi asmenys, sergantys OM – net 94,9 proc. šių tiriamųjų turi bent vieną rainelės strazdaną, o ≥ 4 strazdanų bendra suma abiejose akyse reikšmingai dažnesnė nei kontrolinėje grupėje. Nustatyta, kad pacientai, sergantys OM, dažniau turi šviesią odą, šviesius plaukus ir stiprūs odos nudegimai saulėje yra dažnesni nei kontrolinės grupės tiriamųjų. Didesnis nei 13 pigmentinių apgamų (didesnių nei 2 mm skersmens) skaičius nustatytas dažniau OM sergančių tiriamųjų grupėje nei tarp sveikų asmenų.
2. Įvertinus lėšiuko drumstumo dažnumą tarp tiriamųjų, sergančių OM, ir kontrolinės grupės asmenų, nustatyta, kad OM sergantiems pacientams dažniau nustatomi pažengę lėšiuko drumstumo pokyčiai. Tyrimo duomenimis, lėšiuko branduolio drumstumo balas (NO) ≥ 3 reikšmingai padidino OM riziką 1,82 karto, o branduolio spalvos (NC) balas $\geq 3 - 2,02$ karto. Pokyčiai fiksuoti ir vertinant žievinius ir užpakalinius pokapsulinius lėšiuko sluoksnius: žievinių lėšiukų sluoksnių drumstumas (C) ≥ 2 padidino riziką 5,24 karto, o užpakalinių pokapsulinių sluoksnių (NO) ≥ 2 balas – 6,34 karto.
3. Sudarius ir išanalizavus OM prognozavimo modelius, apskaičiuotas efektyviausias logistinės regresijos modelis. Nustatyti reikšmingi veiksniai, lemiantys padidėjusią OM riziką: ≥ 13 PA (≥ 2 mm skersmens) skaičius, kuris didina riziką 10,32 karto; ≥ 4 rainelės strazdanos – didina OM riziką 3,75 karto ir patirti stiprūs odos nudegimai saulėje – didina OM riziką 2,25 karto. Modelio rezultatai patvirtina, kad rainelės strazdanos, odos PA skaičius ir individo patirti stiprūs odos nudegimai nuo saulės yra reikšmingi OM rizikos veiksniai.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, galima pateikti kelias praktines rekomendacijas, kurios gali būti naudingos tiek klinikinėje praktikoje, tiek planuojant visuomenės sveikatos strategiją. Tyrimo metu nustatyti svarbūs OM rizikos veiksniai, turintys reikšmę nacionaliniu mastu. Iki šiol atliekant tyrimus buvo vertinti tų geografinių regionų OM svarbūs rizikos veiksniai, pvz., stiprūs odos nudegimai saulėje, šviesus odos fototipas bei didelis PA skaičius. Šio tyrimo rezultatų pagrindu siūloma įtraukti papildomą fenotipinį žymenį – rainelės strazdanas. Keturių ir daugiau rainelės strazdanų buvimas ar didesnis skaičius abiejose akyse yra statistiškai reikšmingai susijęs su padidėjusia OM rizika. Taip pat patikslinta, kad OM rizika padidėja ne tik esant dideliame bendram pigmentinių apgamų skaičiui, bet ir nustačius 13 ir daugiau viso kūno pigmentinių apgamų, kurių skersmuo yra didesnis nei 2 mm.

Atsižvelgiant į tyrimo rezultatus, galima rekomenduoti, kad asmenys, kurie yra patyrę stiprių odos nudegimų saulėje, turi 13 ar daugiau pigmentinių apgamų, kurių skersmuo didesnis nei 2 mm, ir bent 4-ias rainelės strazdanas abiejose akyse, būtų priskiriami prie didelės rizikos grupės susirgti OM. Tokiems asmenims ypač tikslingos OM profilaktikos priemonės: apsauga nuo stiprių odos nudegimų saulėje, būnant gryname ore naudoti kremą nuo saulės, nesideginti saulėje vidurdienį, stebėti PA ir laiku atlikti PA patikrą pas šeimos gydytoją ar gydytoją dermatovenerologą.

Svarbu paminėti, kad šiame darbe nustatyti OM rizikos veiksniai gali būti įvertinti paties individo, be gydytojo, ir tai yra individualizuotosios OM profilaktikos pagrindas. Žmogus gali pats įsivertinti PA skaičių, odos fototipą, bei prisiminti nudegimų saulėje istoriją. Rainelės strazdanų įvertinimas reikalauja šiek tiek daugiau pastangų ir dažniau atliekamas specialisto, tačiau daugeliu atveju šią procedūrą įmanoma atlikti savarankiškai.

Šiame moksliniame darbe nustatyta, kad odos melanoma sergantys asmenys dažniau patiria stiprius odos nudegimus ir turi didesnę lėšiuko drumstėjimo riziką. Todėl yra svarbi pacientų, sergančių OM, apsauga nuo saulės ir laiku atlikta kataraktos patikra.

Ateities moksliniuose tyrimuose siūlytume plėtoti rainelės strazdanų skaitmenizacijos technologijos kūrimą. Galėtų būti atliekamas rainelės fotografavimas mobiliuoju telefonu, o vėliau automatizuotai atpažįstamos ir įvertinamos rainelės strazdanos. Tokiu būdu būtų sudarytos prielaidos objektyviai ir tiksliai atlikti pakartotinį vertinimą. Derinant šį metodą su kitais OM rizikos veiksniais galima sukurti individualizuotą OM rizikos įsivertinimo algoritmą, kuris bus naudingas tiek medicinos praktikoje, tiek ir pačiam individui naudoti – kaip patogi mobilioji programėlė. Tokia informacinė technologija pagerintų ankstyvąją OM diagnostiką ir profilaktiką.

SANTRAUKA / SUMMARY

ABBREVIATIONS

AOR	–	adjusted odds ratio
CI	–	confidence interval
CM	–	cutaneous melanoma
CMN	–	a common melanocytic nevi (benign skin lesion due to a local proliferation of melanocytes)
LR	–	logistic regression
OR	–	odds ratio
SD	–	standard deviation

DEFINITIONS

Skin phenotypic traits – are defined as an individual's natural skin colour, the number of common melanocytic, the number of freckles, and the colour of the eyes and hair.

Iris phenotypic traits – are defined as the set of colours of iris periphery and collaret as well iris freckles.

Iris pattern – is defined as the colour of iris periphery and collaret as well as the presence of iris freckles together according to the Descriptive Iris Colour Classification Scale.

Severe sunburns – sunburns, during which the skin was painfully reddened, skin blisters formed and/or the skin peeled off after sunburn.

1. INTRODUCTION

The morbidity rate of cutaneous melanoma (CM) has been rapidly increasing in Caucasians over the last decades [1]. This is a malignancy of melanocytic origin that has the highest mortality rate of all other cutaneous malignancies, especially at an advanced stage of the disease, despite advances in diagnostic technology [2]. Such an epidemiological situation makes it necessary to look for more effective methods for early diagnosis of CM and identification of target risk groups [3].

One of the most important risk factors for CM is ultraviolet (UV) radiation, especially UVB radiation, which causes direct lesions in melanocyte DNA [4, 5]. Climate change, leading to the depletion of the Ozone Layer, is contributing to the increasing exposure of human skin to UV radiation [6, 7].

Due to these environmental factors, there is an increased risk of both CM and other sun exposure-related diseases such as cataract [8].

A cataract is a progressive opacification of the lens of the eye, and the main cause of blindness worldwide [9]. The prevalence of this disease is increasing, especially in ageing societies where the life expectancy is rising [10]. Exposure to ultraviolet radiation is one of the most important risk factors for cataract, especially for opacification of the lens nucleus and the cortical layers of the lens [11, 12]. The relationship between sun exposure and cataract formation is supported by evidence that wearing eye protection (sunglasses, hats and umbrellas) when exposed to sunlight is associated with a lower risk of cataracts [13].

Interestingly, both CM and cataracts have common risk factors, particularly related to exposure to sunlight [14]. Despite these parallels, the relationship between the two diseases remains poorly researched. The latest data show that individuals with CM have a higher prevalence of cataract than healthy subjects in the control group, suggesting a possible common aetiology [15].

As the outcome of CM directly depends on early diagnosis, it is essential to identify risk groups not only based on the phenotypic markers but also based on biomarkers [16]. Recently, more and more attention has been paid to iris pigmented changes such as iris freckles, the iris collaret and iris periphery colour assessment as potential risk factors for CM [17, 18].

Although iris freckles are related to UV exposure, there is still a lack of data on this subject [19, 20]. According to the results of the Australian case-control study, the number of iris freckles is higher in the CM group compared to the healthy controls [17]. However, there is still a lack of long-term, large-scale studies that can provide evidence of the prognostic significance of these changes in different populations.

Another aspect that has been barely researched is the relationship between the number of melanocyte-derived pigmented nevi (PN) and CM as well as cataracts. Whilst it is known that a higher CMN number is related to an increased risk of CM, it remains to be determined whether this feature is linked to iris phenotypic traits and lens opacification [21].

On the other hand, the prevalence of cataracts may also be related to phenotypic traits of skin pigmentation, as individuals with light eyes, skin and fair hair are more sensitive to UV exposure [22, 23]. This may show that phenotypic features of skin pigmentation are reliable markers of an increased sensitivity of an individual to photo-oxidative lesions, both in the eye and in the skin.

To sum up, the increasing morbidity of CM and cataract encourages the research of early diagnostic markers and correlations, with the aim of targeted preventive measures. Iris freckles, as easily accessible, objectively evaluable biomarkers, can help define CM risk groups and enable personalised prevention. However, to prove this hypothesis, there is a need for detailed studies analysing the relationship between iris and skin pigment characteristics, the iris collaret and iris periphery colour assessment, risk of the development of CM and cataracts, considering in combination with the subjects' sun exposure habits.

2. AIM AND OBJECTIVE OF THE STUDY

2.1. The aim of the study

To determine the relationship between iris and skin phenotypic traits, features of the lens opacification, the sun exposure habits with the risk of cutaneous melanoma.

2.2. Objectives of the study

1. To evaluate the associations of prevalence of iris and skin phenotypic traits, sun exposure habits with cutaneous melanoma among subjects with cutaneous melanoma and subjects in the control group.
2. To determine the associations between the characteristics of lens opacity and cutaneous melanoma among subjects with cutaneous melanoma and subjects in the control group.
3. To develop a prognostic model for cutaneous melanoma and determine its effectiveness by evaluating the peculiarities of an individual's iris and skin pigmented lesions, together with their sun exposure habits.

3. RELEVANT AND SCIENTIFIC NOVELTY OF THE STUDY

This is the first study in Lithuania and the Baltic States to research risk factors for CM. According to the data of the studies, the risk factors for CM vary from one geographical region to another, due to the different phenotypic traits of the skin of the individuals and to the different latitudes with different numbers of hours of sunshine.

Scientific studies in recent years have found that iris freckles are one of the new markers that can indicate increased exposure to UV radiation. Also, lately researches are searching for associations between the phenotypic traits of the iris and risk CM. The colour of the periphery of the iris and the iris collaret together with the freckles of the iris are markers that can be determined relatively easily and non-invasively. However, there have been no systematic studies in Lithuania or Northern European countries researching the relationship between iris phenotypic traits (the iris periphery and iris collaret colour as well as iris freckles) and CM.

According to our data, there are no published case-control studies researching the relationship between CM and cataract. One of the main risk factors for both cataract and CM described in the literature is long-term UV radiation. This interaction allows us to hypothesise a possible common pathogenetic basis between CM and cataracts.

The studies combining dermatological and ophthalmological risk factors are not only original but also promising for personalised CM prevention. If it were possible to determine that certain iris features (e.g. blue periphery, freckles) correlate with an increased risk of CM or cataracts, it would allow the development of an easily customisable, non-invasive risk assessment method. Such markers could be included in clinical practice to personalise CM prevention.

Considering the lack of the above-mentioned studies, both in Lithuania and at the international level, it can be said that the study is relevant and scientifically novel.

4. MATERIALS AND METHODS

4.1. Course of the study and subjects

The case-control study was conducted at the Department of Ophthalmology and the Department of Skin and Venereal Diseases of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos (Kauno klinikos) between 2021 and 2024. There was obtained the permission of Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee dated 09/06/2021 No. BE-2-66 to carry out the study. All participants of the study signed an Informed Consent Form prior to enrolment in the study. The Declaration of Helsinki was followed during the study [129].

Before the launch of the study, the study sample was calculated with a confidence level of 95% and a possible margin of error of 5%. Based on the health statistics of the Institute of Hygiene of 2021, 2,939 new cases of CM are diagnosed per year, which is 1.05 cases per 1,000 people in Lithuania

[39]. The minimum sample size for each group was calculated to be 169 subjects. According to the health statistics of the Institute of Hygiene and the Department of Skin and Venereal Diseases of Kauno klinikos, women were diagnosed with CM more often than men, 63.9% and 64% respectively [39].

The case group consists of patients who have been treated from 2017 to 2023. There has been confirmed stage I–IV of CM at the Department of Skin and Venereal Diseases of Kauno klinikos, according to the classification of CM stages by the American Joint Committee on Cancer [130, 131]. In 2017–2023, 419 cases of CM were diagnosed in the multidisciplinary consilium of the Department of Skin and Venereal Diseases of Kauno klinikos. The subjects were invited to participate in the study during their visits to a dermatovenereologist for CM follow-up. 69.1% of invited CM patients agreed to participate in the study.

The following inclusion criteria were applied to the subjects of the case group:

- Individuals who agree to participate in the study;
- Individuals over 18 years old;
- Individuals for whom a diagnosis of CM has been confirmed by a dermatovenereologist based on pathological analysis of the biopsy material.

The representative control group was selected from the subjects of the Kaunas population-based interdisciplinary randomised study “Chronic diseases and their risk factors” conducted at the Lithuanian University of Health Sciences. Criteria for inclusion of subjects in the control group:

- Caucasians;
- Individuals who agree to participate in a biomedical study;
- Individuals over 18 years old;
- Individuals who have not been diagnosed with CM during dermatological examination;

Criteria for exclusion of subjects from the study (case-control subjects):

- Eye diseases that prevent evaluation of the iris and lens (corneal scars, corneal opacities, etc.);
- Previous trauma to the eye (puncture wounds, chemical burns) in the past;
- A history of intraocular surgeries other than cataract removal (trabeculectomy, canaloplasty, corneal transplantation, *pars plana* vitrectomy).
- Systemic non-compensated or severe conditions that prevent the subjects from undergoing the study;

- Mental disorders that prevent subjects from understanding and answering the study questions or participating in the study;
- Pregnant or breastfeeding women;
- Individuals who do not agree to participate in the study or who refuse to continue the study during the study;

Case subjects with CM were examined from 14th July 2021 to 17th January 2023. The control group was examined from 3rd February 2020 to 28th June 2023.

The study was carried out in several phases. Firstly, the anthropometric data of the subjects were evaluated, then a questionnaire survey was carried out, followed by dermatological and ophthalmological examinations. There was no difference in the examination methodology between the case and control group (Fig. 4.1.1).

The author of the doctoral thesis carried out the planning of the study and prepared the study protocol, for the carrying out of which the permission of the Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee was obtained. The author of the thesis performed the selection of the subjects, carried out most of the ophthalmological examination, as well as data collection and statistical analysis.

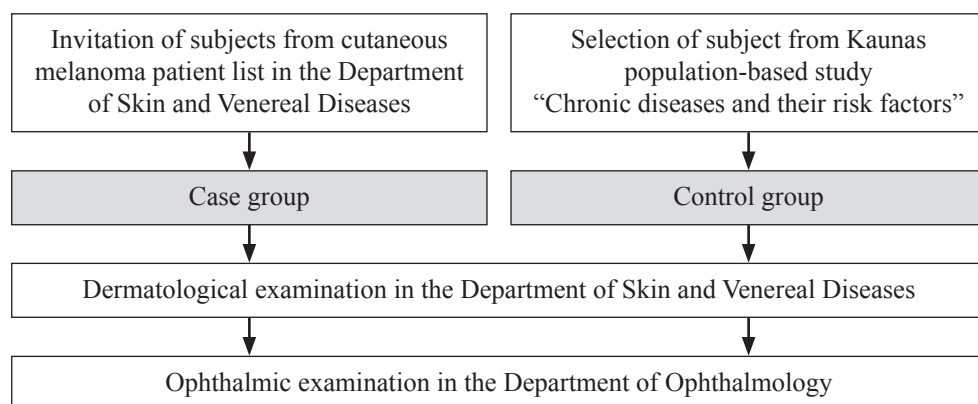


Fig. 4.1.1. *The study design and the subject groups*

4.2. Particulars and anthropometric data

All subjects were given questionnaires on sun exposure habits, their protection from sun exposure, wearing sunglasses and using sunscreen, and they were asked about the severity and frequency of previous sunburns. The sun exposure habits were assessed over recent years, and in the case group over the year prior to the diagnosis of melanoma.

Based on the responses of the subjects about their skin reaction to sun exposure, a skin phototype was determined according to Fitzpatrick [132]:

- **Type I** – whitish, extremely fair skin, always tans red in the sun, never tans brownish.
- **Type II** – fair skin, usually sunburns red, barely tans brownish.
- **Type III** – lighter, medium-toned skin, sometimes it sunburns red, but more often it gradually tans brownish.
- **Type IV** – medium-toned skin, it rarely sunburns, often tans brownish, always brown.

Anthropometric measurements of the subjects were performed. While the subjects were standing barefoot against a wall, their full body height was measured with an accuracy of one centimetre using a special stationary height meter. The body weight of the subjects was measured on a special medical scale with an accuracy of 1 kg. The body mass index (BMI) of the subjects was calculated by dividing the body weight in kilograms of the subjects by the height of the subjects in metres squared.

4.3. Ophthalmic examination

The subjects underwent an examination of both eyes to determine refraction and visual acuity, as well as a mirror biomicroscopy of both eyes, iris photography and an assessment of lens opacity.

Objective ocular refraction was determined using a Tonoref III refractometer (NIDEK Co., LTD, Gamagori, Japan). The uncorrected visual acuity of the subject was assessed at a distance of 4 metres using the standardised logMAR (*Logarithm of the Minimum Angle of Resolution*) scale. The logMAR scale was displayed on a special monitor SC-1600 (NIDEK Co., LTD, Gamagori, Japan). The largest optotypes with a rating of “1.0” were shown first. Each lesser row of optotypes is scored 0.1 lower. The maximum visual acuity was assessed when the subject said the smallest line of optotypes with an estimate of “0.0”.

The subjects underwent mirror corneal microscopy in the central part of the cornea using a non-invasive CEM-530 mirror microscope (NIDEK Co., LTD, Gamagori, Japan). Quantitative and morphological analysis of corneal endothelial cells was performed. Based on the results of the mirror microscopy examinations, the following corneal endothelial assessment data were analysed:

- Corneal endothelial cell density (CD);
- Average corneal endothelial cell area (AVG);
- The coefficient of variation in cell size (CV);
- Percentage of hexagonal corneal endothelial cells (HEX).

High-resolution photos of the anterior segment of the eye were taken for each subject using a BQ 900 slit lamp with an IL 900 photographic module (Haag-Streit, Bern, Germany). The photos were taken using a standardised technique with 16x magnification, with the intensity of the light slit set to level 4 and the intensity of the backlight set to level 3 with the diffuser switched on and the light source tilted 45° to the lateral side, setting the brightest photo at the iris. When taking photos of the eye, the reflection of the light source is positioned within the pupil area or as little as possible to obscure the iris pigmented lesions. Several iris photos taken at dusk before medical mydriasis. Photos were taken to avoid eye movement.

The best quality photos of both eyes were selected from the photos taken. Poor quality or out-of-focus iris photos were not included in the photo classification and analysis. In order to avoid subjective assessment, iris photos were randomly encoded and decoded after assessment. The iris photos were classified according to the *Descriptive Iris Colour Classification Scale*) [133]. Three iris parameters are assessed on this scale: the colour of the iris periphery, the colour of the iris collaret and the presence of iris freckles. The colours of the iris periphery are classified as blue/grey, green, hazel, light brown, dark brown, each of which is assigned a number between 1 and 5 respectively. The iris collaret is classified according to colour as blue, light brown, dark brown and the assessments are assigned from 1 to 3, respectively. The number assigned to the presence of iris freckles is 1 and to the absence of iris freckles 0.

When analysing iris photos, *pigmented iris nevi*, *nonpigmented iris nevi*, Lisch nodules, partial heterochromia or iris melanoma were not included in the total number of freckles. Of the pigmented lesions listed above, only isolated *iris nevi* were found and were not included in the detailed analysis.

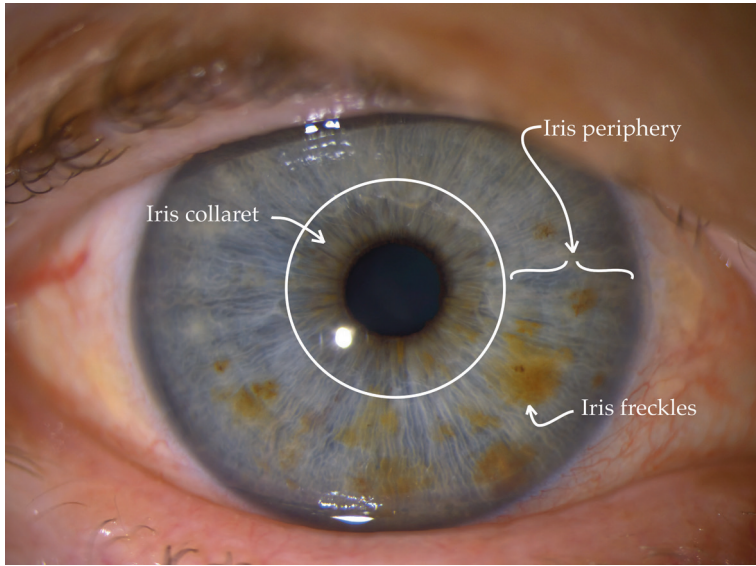


Fig. 4.3.1. *The iris photo is marked with the areas to be assessed according to the Descriptive Iris Colour Grading Scale: iris periphery, iris collaret, and iris freckles*

Based on a standardised classification of iris colour photos[133], the following features (Table 4.3.1) were scored numerically (Table 4.3.1): colour of the iris periphery, colour of the iris collaret and the presence (presence or absence) of iris freckles. The number formed from the three digits is an evaluation of the totality of the iris pigmentary (phenotypic) features, hereafter referred to as the iris pattern. In total, 30 different combinations of iris pattern variations can be created. In this study, the iris pattern was assessed using a photo of one eye per subject. The iris of the subject with the higher iris pattern score according to the Descriptive Iris Colour Grading Scale (Table 4.3.1) was selected, i.e. the darker iris of the subject was chosen. The assessment of the iris pattern was carried out by two ophthalmologists. Each iris photo was assessed individually by each researcher and the data was compared. In order to reduce the subjectivity of the researchers in the assessment of the iris photos according to the Descriptive Iris Colour Grading Scale, the photos were coded so that the researchers could not differentiate which group the photos were from. After the assessment of the iris photos, the results were decoded and assigned to the subjects whose photos were assessed.

The number of freckles on both irises was additionally estimated from the photos and the average was calculated. A new qualitative variable was

created based on the median iris freckle sum for both eyes, with two values: subjects with 3 or fewer iris freckles and subjects with 4 or more iris freckles.

Table 4.3.1. *Possible iris colour and freckle assessments according to the Descriptive Iris Colour Grading Scale*

Iris periphery	Iris collaret	Freckles
1 – blue/grey	1 – blue	1 – present
2 – green	2 – light brown	0 – absent
3 – hazel	3 – dark brown	
4 – light brown		
5 – dark brown		

Biomicroscopy of the eye was performed using a standard slit lamp (Takagi Seiko Co., Nagano, Japan). Assessing the anterior segment of the eye, the condition of the cornea, anterior chamber and iris were examined. Subsequently, medical mydriasis was performed by administering 1 to 2 drops of 1% tropicamide solution into the conjunctival vault. After 20 minutes, a slit lamp was used to assess the condition of the lens. Lens opacity was assessed using the LOCS III (*Lens Opacities Classification System III*) opacity classification [134]. The LOCS III classification was chosen because of its superior reliability and accuracy compared to other classifications [135]. The assessment of the eye lens was carried out using side illumination, with examination of the nucleus of the lens. The cortical layers of the lens and the posterior subcapsular opacities were evaluated under the retroillumination light. The lens status of both eyes of the subjects was examined and compared with the standard LOCS III classification images displayed on a slide on a negatoscope screen. Lens nuclear opacification (NO) and lens nuclear colour (NC) were assessed on a scale from 1 to 6. The cortical and *posterior subcapsular* layers of the lens were assessed on a scale from 1 to 5. A higher score for all the features identified indicates more advanced lens opacity.

There were observed only isolated cases of LOCS III scale scores greater than 4 for both lens opacities. In order to avoid misleading data analysis due to the low number of subjects with LOCS III scores higher than 4, the data are presented by combining the cases into one group (LOCS III score ≥ 4). The data analysis also included data from the eye with the higher LOCS III score when the LOCS III score differed between the left and right eyes. Aphakic, pseudophakic, and eyes with traumatic cataracts are excluded from further analysis.

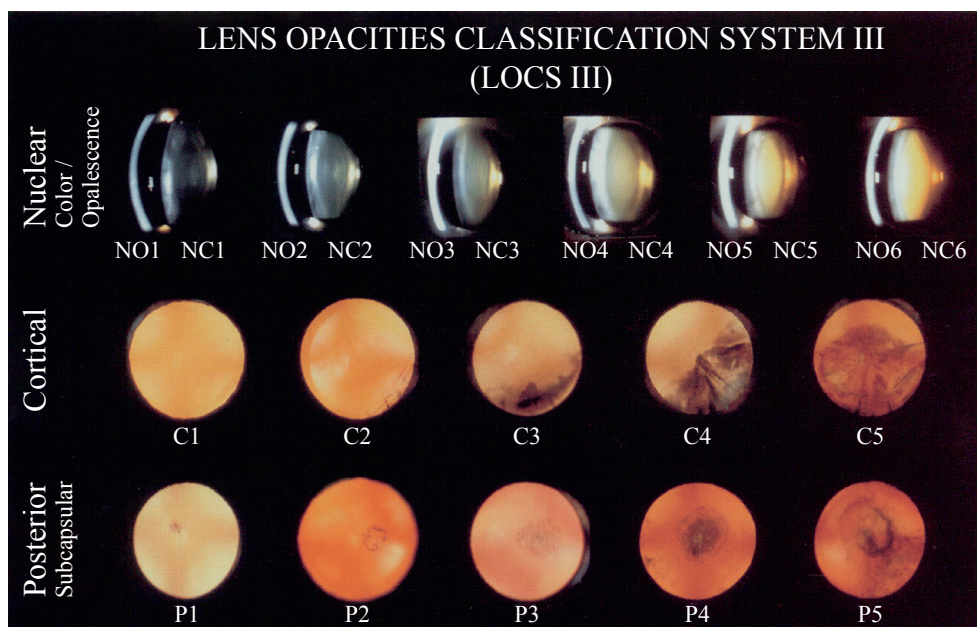


Fig. 4.3.2. LOCS III scale slide used to assess lens opacity [134]

4.4. Dermatological examination

All subjects have their natural hair and eye colour. Skin colour is assessed on the left buttock by comparing it to a specially prepared 12-shade scale. Hair colour was assessed as yellow or white, red, light brown or grey, dark brown and black. In the statistical analysis of the data, due to the low number of red-haired and yellow / white-haired subjects, these groups were combined into one group with the light-brown-haired subjects. Eye colour is classified as blue / grey, green and brown. Skin colour is classified and grouped into light / pale, medium, dark/brown.

In the study, there was used a standardised protocol for the clinical assessment of tumours of melanocyte origin from previous studies [136]. Pigmented nevi are defined as brown or black papules and nodules, darker than the surrounding skin. Halo nevi, nevus spilus, congenital nevi, blue nevi and atypical nevi were counted separately and included in the total number of pigmented nevi. Atypical nevi of melanocytic origin were assessed according to the ABCDE rule [137]. An atypical pigmented nevus is defined based on three or more criteria: asymmetry of the lesion, irregular margins, uneven colour, diameter > 6 mm and uneven surface. Freckles, pigmented slugs and bleached coffee-coloured spots are not included in the total of pigmented nevi of melanocytic origin.

Pigmented nevi of melanocytic origin (PN) were counted in 24 different body areas, excluding the buttocks and external genitalia. Based on previous studies, higher CMN densities were found on body surfaces with continuous sun exposure: the face, the outer surface of the upper arms, the outer surface of the forearms and the outer surface of the hands [138]. The number of CMNs and the diameter (mm) of CMNs in these areas were assessed additionally and included in a more detailed analysis in this study. CMNs are classified according to their size. The diameter of the CMN was measured using a specialized ruler marked with circles ranging from 1 to 12 mm. The measurements were taken without stretching the skin surface. The CMNs were categorised into groups based on diameter: ≤ 2 mm, 2–5 mm and ≥ 5 mm.

Determining the standard deviation between researchers. The dermatological examination of the subjects was carried out by two dermatovenereologists. For the first group of randomly selected subjects (10 individuals), skin phenotypic traits (eyes, natural hair and skin colour), classification of CMN and freckles according to clinical features, and number of freckles were assessed by both researchers. The coincidence of the data between two researchers is 95%. Subsequently, dermatological examination was carried out by each researcher separately.

4.5. Statistical data analysis

Data collection. The obtained personal data of the subjects were de-personalised by assigning a code to each subject. The de-personalized data of the subjects were collected using questionnaires and transferred to an electronic data repository using Microsoft® Excel (Microsoft Corporation, Redmond, United States) and IBM SPSS Statistics (International Business Machines Corporation, Armonk, United States) statistical software, version 29.0, intended for data analysis.

Descriptive statistics. Quantitative variables are described by their mean and standard deviation (SD) or by their median, as well as the minimum and maximum values, when the distribution of the variables deviated from normality. The qualitative data are described in terms of the frequency and relative frequency of the values (incidence rate) in the comparison sampling. The satisfying of the conditions for a normal distribution were checked using the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests, as well as by evaluating the skewness and kurtosis coefficients.

Pairwise and group comparisons of features. The values of quantitative variables between two independent groups were compared using the Student's t-test, when the distributions of the groups met the normality assumption. The Mann–Whitney U test was used to compare the distributions of quantitative

variables between two groups when the groups were not normally distributed. The Kruskal–Wallis test was used to compare the distributions of the quantitative variables among the three independent groups when no normal distribution was observed. The χ^2 and Fisher Exact tests were used to compare the homogeneity of the distribution of qualitative variables.

Binary logistic analysis. Binary logistic regression (LR) was performed to assess the separate impact on the independent variables on the occurrence of CM. The obtained results are presented by calculating the odds ratio (OR) or age- and sex-adjusted odds ratio (AOR) with a 95% confidence interval (CI). Variables for which the confidence interval of the odds ratio did not include the value of “1” were considered significant and included in the multiple regression model calculations as those best fitting the equation model.

Multivariate logistic regression analysis. In the multivariate LR model calculations, the Enter and Backward binary LR models were applied. The compliance of the model to forecast CM risk (efficiency) was assessed by the numerical values of the Cox-Snell R^2 and Nagelkerke R^2 coefficients of determination.

The variables were considered statistically significant when the calculated p-value was less than the chosen significance level $\alpha = 0.05$.

5. MAIN RESULTS

5.1. Characteristics of the study groups

362 subjects participated in the study. The average age of the subjects was 58.56 years. The case group consisted of 180 subjects and the control group of 182 subjects. Women comprised 62.1% of the control group and 62.8% of the case group. The higher proportion of women than men in the study was in compliance with the health statistics provided by the Institute of Hygiene, according to which women comprised 63.9% of patients diagnosed with CM [39]. The age, sex and constitutional characteristics of the control and case groups are shown in Table 5.1.1. The presented data show that there are no statistically significant differences between the groups in terms of age, height and weight.

Body mass index (BMI) was higher in the male case group than in the control group. When evaluating BMI among women, or both sexes in general, no significant differences were observed (Table 5.1.1).

Table 5.1.1. *The distribution of age, sex, and constitutional characteristics in the control and case study groups*

	Control group (n = 182)	Case group (n =180)	p
Gender, % (n)			
Male	37.9 (69)	37.2 (67)	0.892
Female	62.1 (113)	62.8 (113)	
Age (years old), average (SD)			
Male	57.97 (8.20)	60.70 (13.50)	0.155
Female	57.34 (7.83)	58.88 (11.89)	0.249
All	57.58 (7.95)	59.56 (12.51)	0.072
Age groups (years old), % (n)			
≤ 50	23.6 (43)	22.8 (41)	0.974
51–60	25.8 (47)	26.7 (48)	
≥ 61	50.5 (92)	50.6 (91)	
Height (cm), average (SD)			
Male	178.91 (6.69)	177.61 (8.34)	0.66
Female	164.06 (6.12)	164.62 (7.04)	0.526
All	169.35 (9.33)	169.44 (9.81)	0.93
Weight (kg), average (SD)			
Male	89.03 (16.20)	92.97 (17.59)	0.181
Female	78.11 (17.03)	80.93 (17.68)	0.224
All	82.20 (17.50)	85.40 (18.54)	0.094
BMI (kg/m ²), average (SD)			
Male	27.97 (4.46)	29.38 (4.73)	0.039
Female	29.04 (6.23)	30.03 (7.24)	0.274
All	28.64 (5.64)	29.79 (6.42)	0.073

n – number of subjects, SD – standard deviation, p – level of statistical significance.

5.2. Phenotypic characteristics of the iris

In the present thesis, no differences were found in the colour of the iris periphery or the colour iris collaret between the case and control groups (Table 5.2.1). However, the frequency of freckles was significantly different between CM patients and healthy individuals. Iris freckles were found more frequently in the case group (94.9%) than in the control group (48.9%). When evaluating the overall quantitative iris freckle prevalence, more iris freckles were found in the case group (median 2.5) than in the control group (median 0.5).

The distribution of iris colours and freckles between the subject groups is shown in Table 5.2.1.

Table 5.2.1. *Prevalence of iris colours and freckles among the study groups*

	Control group (n = 182)	Case group (n = 180)	p
Iris peripheral colour, % (n)			
Blue / grey	70.5 (124)	70.1 (122)	0.73
Green	14.2 (25)	13.2 (23)	
Hazel	6.3 (11)	8.6 (15)	
Light brown	6.3 (11)	6.9 (12)	
Dark brown	2.8 (5)	1.2 (2)	
Colour of the iris collaret, % (n)			
Blue	63.1 (111)	62.6 (109)	0.397
Light brown	31.8 (56)	28.7 (50)	
Dark brown	5.1 (9)	8.6 (15)	
Iris freckles, % (n)			
Present	48.9 (86)	94.8 (165)	< 0.001
Absent	51.1 (90)	5.2 (9)	
Amount of iris freckles*, % (n)			
≤ 3	61.9 (109)	31.0 (54)	< 0.001
≥ 4	38.1 (67)	69.0 (120)	
Average number of iris freckles, median (min–max)	0.5 (0–19.5)	2.5 (0–30)	< 0.001

n – number of subjects, SD – standard deviation, p – level of statistical significance.

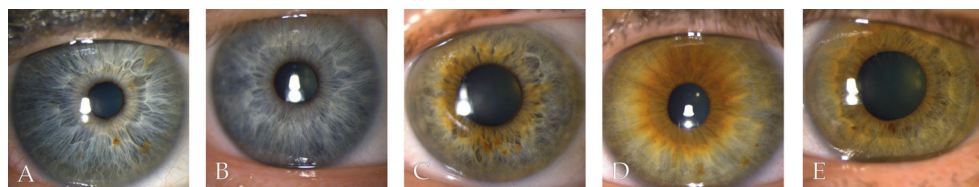


Fig. 5.2.1. *The most commonly determined iris patterns are based on the Descriptive Iris Colour Grading Scale [133]*

A – “111” iris pattern is blue iris periphery and collaret with freckles, **B** – “110” iris pattern is blue iris periphery and collaret without iris freckles, **C** – “121” iris pattern is blue iris periphery, light brown iris collaret with iris freckles, **D** – “321” iris pattern is hazel iris periphery, light brown iris collaret with iris freckles, **E** – “221” iris pattern is green iris periphery, light brown iris collaret with iris freckles.

5.3. The correlation between iris phenotypic traits and the risk of cutaneous melanoma

After performing binary LR, it was revealed that iris pigmentation, including the colour of the iris periphery and the iris collaret, did not significantly affect the risk of CM. However, the presence and average number of iris freckles significantly increase the risk of CM, respectively (Table 5.3.1).

Evaluating the average of the sum of iris freckles in both eyes, subjects with ≥ 4 iris freckles had a threefold higher risk of CM (3.45 (CI 2.19–5.42)) than subjects with fewer than ≥ 4 iris freckles in both eyes. The correlation of iris phenotypic traits with CM risk is shown in Table 5.3.1.

Table 5.3.1. *The correlation of iris phenotypic traits with risk of cutaneous melanoma*

	Odds ratio	Confidence interval	p
Iris periphery colour, dark brown (reference)*			
Blue / grey	2.59	0.49–13.68	0.263
Green	2.76	0.48–15.81	0.255
Hazel	3.73	0.60–23.10	0.157
Light brown	3.02	0.48–19.04	0.239
Colour of the iris collaret, dark brown (reference)*			
Blue	0.61	0.25–1.48	0.278
Light brown	0.59	0.24–1.50	0.269
Presence of iris freckles	18.75	8.99–39.12	< 0.001
Sum of iris freckles, < 4 (reference)*	3.45	2.19–5.42	< 0.001
Average number of iris freckles*	1.13	1.06–1.21	< 0.001

* – age and sex adjusted odds ratio, p – the level of statistical significance.

5.4. Phenotypic characteristics of the subjects' skin and prevalence of pigmented nevi and sun exposure habits

When assessing the skin colour of the subjects, it was found that half of the subjects in the case group had light or pale skin colour, while only a third of the subjects in the control group had such skin colour. More than half (65.9%) of the subjects in the control group have medium skin colour, while 40.8% of the subjects in the case group have medium-intensity skin colour (Table 5.4.1).

In both groups, fair-haired individuals dominated compared to dark-haired individuals. However, fair-haired individuals were found more frequently in the case group than in the control group (Table 5.4.1).

The average number of pigmented nevi (CMN) of all sizes (2–5 mm, ≥ 5 mm, ≥ 2 mm in diameter) was significantly higher in the case group than in the control group (Table 5.4.1).

The distribution of skin phenotypic characteristics and pigmented nevi between control and case groups is shown in Table 5.4.1. Severe sunburns (when the subject was asked before the diagnosis of cutaneous melanoma) were more common in the CM group than in the control group. Sunscreen is used more frequently by the subjects in the control group than by those in the

case group, both outdoors on sunny days and at the beach. Sunglasses are worn more frequently by subjects in the control group than in the case group.

Table 5.4.1. *Prevalence of skin phenotypic characteristics and pigmented nevi, and sun exposure habits among the subjects*

	Control group (n = 182)	Case group (n = 180)	p
Skin colour, % (n)			
Light, pale	29.6 (52)	48.6 (87)	< 0.001
Medium	65.9 (116)	40.8 (73)	< 0.001
Dark, brownish	4.6 (8)	10.6 (19)	0.028
Hair colour, % (n)			
Fair	51.7 (91)	62.0 (111)	0.05
Dark brown	33.5 (59)	25.1 (45)	0.119
Black	14.8 (26)	12.8 (23)	0.675
Whole body CMN count, average (SD)			
CMN 2–5 mm in diameter	8.31 (14.39)	28.81 (28.20)	< 0.001
CMN ≥ 5 mm in diameter	1.58 (3.4)	4.79 (6.33)	< 0.001
CMN ≥ 2 mm in diameter	9.89 (16.02)	33.61 (32.24)	< 0.001
Had severe sunburn in the last year, % (n)			
Had not severe sunburn	69.3 (122)	48.0 (85)	< 0.001
The skin was red	14.8 (26)	13.6 (24)	0.744
The skin peeled after sunburn	13.1 (23)	24.3 (43)	0.007
There were blisters on the skin after sunburn	2.8 (5)	14.1 (25)	< 0.001
Uses sunscreen when outdoors on a sunny day, % (n)			
Yes, always	8.0 (14)	10.3 (18)	0.019
Yes, sometimes	25.0 (44)	13.2 (23)	
No	67.0 (118)	76.4 (133)	
Uses sunscreen when at the beach, % (n)			
Yes	33.5 (56)	27.3 (42)	0.031
Yes, sometimes	26.3 (44)	18.2 (28)	
No	40.1 (67)	54.5 (84)	
Wore sunglasses, % (n)			
Yes	63.5 (115)	43.6 (78)	<0.001
No	36.5 (66)	56.4 (101)	

n – number of subjects, SD – standard deviation, CMN – a common melanocytic nevi, p – level of statistical significance.

5.5. Correlation of the skin phenotypic traits and the prevalence of pigmented nevi as well as sun exposure habits with the risk of cutaneous melanoma

The binary LR method was used to determine how each characteristic, individually and independently of other characteristics, increases or decreases the risk of developing CM. The results of the LR analysis on the relationship between skin phenotypic characteristics, the prevalence of pigmented nevi, and sun exposure habits are presented in Table 5.5.1. From the presented data, it can be seen that the risk of developing CM does not differ depending on the sex and age of the subjects (Table 5.5.1). Adjusted odds ratio (AOR) was calculated for all other variables according to the age and sex of the subjects. We found that the risk of developing CM in the subjects was independent of their height, weight, and BMI. Subjects with medium skin colour have a lower risk of developing CM compared to subjects with dark/brown skin colour. Natural hair colour did not significantly change the risk of developing CM. As the number of CMNs of all body dimensions increases, the risk of developing CM increases significantly as well. A positive family history of CM did not significantly alter the risk of developing CM.

When assessing the sun exposure habits of the subjects, we found that the risk of developing CM in subjects with severe sunburn (before CM diagnosis) with peeling skin after sunburn was 3.15 (CI 1.73–5.74) times higher than in subjects who did not have severe sunburn. Subjects with skin blistering after sunburn had an 8.30 (CI 3.00–22.97) times increased risk of developing CM compared to subjects without severe sunburn. More detailed results of the LR analysis on the relationship between skin phenotypic traits are presented in Table 5.5.1.

Table 5.5.1. *Correlation of the skin phenotypic traits with the risk of cutaneous melanoma*

	Odds ratio	Confidence interval	P
Gender, female (reference)	0.97	0.64–1.49	0.892
Age	1.02	0.99–1.04	0.073
Age groups, ≤ 50 (reference)			
51–60	1.07	0.60–1.93	0.819
≥ 61	1.04	0.62–1.74	0.889
Height (cm), average*	1.01	0.98–1.04	0.506
Weight (kg), average*	1.01	0.99–1.02	0.141
BMI (kg/m ²), average*	1.03	0.99–1.06	0.183

Table 5.5.1. Continued

	Odds ratio	Confidence interval	p
Skin colour, dark/brown (reference)*			
Light, pale	0.66	0.27–1.64	0.37
Medium	0.26	0.11–0.62	0.003
Natural hair colour, black (reference)*			
Fair	1.41	0.75–2.67	0.287
Brown	0.90	0.45–1.80	0.772
Whole body CMN count*			
CMN 2–5 mm in diameter	1.07	1.05–1.10	< 0.001
CMN ≥ 5 mm in diameter	1.22	1.13–1.32	< 0.001
CMN ≥ 2 mm in diameter	1.07	1.05–1.09	< 0.001
Severe sunburn; did not have severe sunburn (reference)*			
The skin was red after sunburn	1.31	0.70–2.46	0.401
The skin peeled after sunburn	3.15	1.73–5.74	< 0.001
There were blisters on the skin after sunburn	8.30	3.00–22.97	< 0.001

* – age and sex adjusted odds ratio, CMN – a common melanocytic nevi, p – the level of statistical significance.

5.6. Distribution of lens opacity between groups

When assessing lens opacity according to the LOCS III classification, we found that the lens nuclear opacity (NO) and lens nuclear colour (NC) scores NO2 and NC2 were more frequently found in the control group, and the scores NO3 and NC3 in the case group. Cortical (C) and posterior subcapsular (P) layer scores C1 and P1 were more frequent in the control group than in the case group, while C2 and P2 scores were more frequent in the case group than in the control group. The distribution of lens opacity in control and case subjects is compared in Table 5.6.1.

After performing χ^2 comparisons between lens opacity features in the groups, we found that higher LOCS III scale scores were detected more often in the case group than in the control group. Other assessments with no statistically significant differences between groups showed much lower prevalence (Table 5.6.1). For example, a lens nucleus opacity (NO) score of 2 was found more frequently in the control group than in the case group, while a NO score of 3 was found more frequently in the case group than in the control group. Similar tendencies were observed between the ratings for lens nucleus colour (NC), cortical layers (C) and posterior subcapsular layers (P) (Table 5.6.1). Therefore, in the binary LR analysis (Section 3.7), the lens opacities on the LOCS III scale in all groups (NO, NC, C and P) were divided into two groups at the score at which there was a statistically significant

difference in the distributions between the groups, i.e. between $NO \leq 2$ and $NO \geq 3$, between $NC \leq 2$ and $NC \geq 3$, between $C \leq 1$ and $C \geq 2$, and between $P \leq 1$ and $P \geq 2$.

Table 5.6.1. *Distribution of the LOCS III classification scale for lens opacities between the subjects of the control and case groups [134]*

	Control group (n = 182)	Case group (n = 180)	p
Opacity of the lens nucleus (NO), % (n)			
1	11.2 (20)	6.3 (11)	0.104
2	46.1 (82)	35.1 (61)	0.035
3	34.3 (61)	46.0 (80)	0.025
≥ 4	8.4 (15)	12.6 (22)	0.197
Lens nucleus colour (NC), % (n)			
1	11.2 (20)	6.9 (12)	0.157
2	45.5 (81)	31.6 (55)	0.007
3	32.6 (58)	44.8 (78)	0.018
≥ 4	10.7 (19)	16.7 (29)	0.101
Cortical layers (C), % (n)			
1	47.8 (85)	14.9 (26)	< 0.001
2	34.3 (61)	65.5 (114)	< 0.001
3	14.6 (26)	16.1 (28)	0.699
≥ 4	3.4 (6)	3.4 (6)	0.968
Posterior subcapsular layers (P), % (n)			
1	64.0 (114)	21.8 (38)	< 0.001
2	27.0 (48)	69.5 (121)	< 0.001
3	7.9 (14)	5.2 (9)	0.307
≥ 4	1.1 (2)	3.4 (6)	0.143

n – number of subjects, SD – standard deviation, p – level of statistical significance.

5.7. Relationship of lens opacity characteristics with the risk of cutaneous melanoma

The relationship of the lens opacity score on the LOCS III classification scale to the risk of CM is shown in Table 5.7.1. Binary LR analysis showed that lens nucleus opacity and lens nucleus colour scores of $NO \geq 3$ and $NC \geq 3$ were associated with 1.82 times (CI 1.15–2.8) and 2.02 times (CI 1.29–3.16), respectively, higher odds of belonging to the case group than the control group. Lens cortical (C) and posterior subcapsular (P) scores of $C \geq 2$ and $P \geq 2$ was related to higher odds of being in the case group.

Table 5.7.1. *Scoring of lens opacity according to the LOCS III classification scale and its relationship to the risk of cutaneous melanoma*

	Odds ratio	Confidence interval	p
Nuclear opacity (NO) score, in LOCS III classification scale, score ≤ 2 (reference value)* ≥ 3	1.82	1.15–2.88	0.01
Nuclear colour (NC) score, in LOCS III classification scale, score ≤ 2 (reference)* ≥ 3	2.02	1.29–3.16	0.002
Cortical (C) score, in the LOCS III classification scale, score 1 (reference)* ≥ 2	5.24	3.11–8.84	< 0.001
Posterior subcapsular layers (P) score, in LOCS III classification scale, score 1 (reference)* ≥ 2	6.34	3.93–10.25	< 0.001

n – number of subjects, SD – standard deviation. * – age and sex adjusted odds ratio, p – the level of statistical significance.

5.8. Logistic regression models for predicting the risk of cutaneous melanoma

After evaluating the results of binary LR for iris and skin phenotypic traits and the frequency of pigmented lesions for CM risk, we performed a multivariate LR to construct a model that can most effectively predict the risk of CM in the subjects.

Features included in the model: male gender of the subjects, age and BMI, Fitzpatrick skin phototype, natural hair colour, sun exposure habits (sunscreen use at the beach and on sunny days outdoors, severe sunburn of the subjects before the confirmation of the melanoma diagnosis), 13 or more CMNs ≥ 2 mm in diameter ($n \geq 13$), colour of the periphery of the iris and the iris collaret and the sum of the freckles of the iris of the both eyes ≥ 4 . The coefficients of determination of the model are $R^2 = 0.357$ (Cox and Snell), $R^2 = 0.476$ (Nagelkerke). The overall classification rate was 77.8%, 77.1% in the case group and 78.4% in the control group. Fig. 5.8.1 shows the Forest plot for the fifth model.

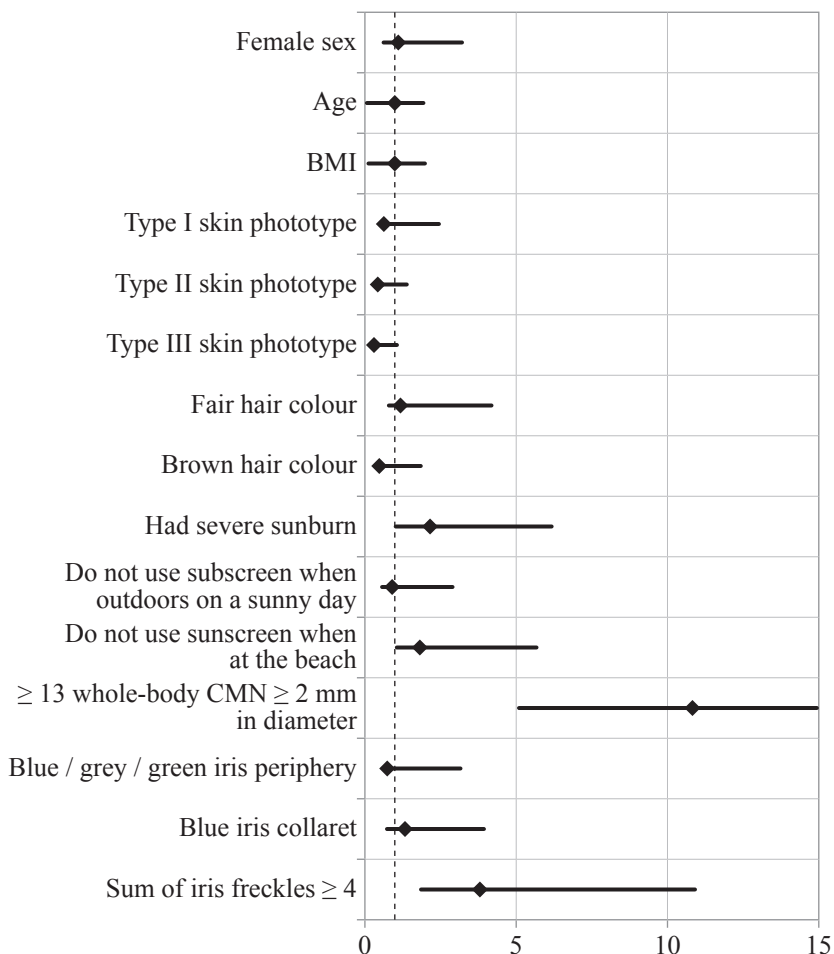


Fig. 5.8.1. A prediction model for cutaneous melanoma, derived by Enter multiple logistic regression analysis

The results are plotted on a Forest Plot, with odds ratios and confidence intervals. $p = 0.361$; $R^2 = 0.357$ (Cox and Snell); $R^2 = 0.476$ (Nagelkerke). CMN – a common melanocytic nevi, p – level of statistical significance.

In the next LR model, we chose to apply the Backward LR elimination method instead of the Enter method used in the previous model. This method statistically estimated and identified the variables that are significant for the overall model. In this model, skin phototype, natural hair colour, severe sunburn of the subject, total body pigmented nevi ≥ 2 mm in diameter (≥ 13), and the sum of ≥ 4 iris freckles on both eyes remained as significant variables. The coefficients of determination for this model were $R^2 = 0.349$ (Cox and Snell) and $R^2 = 0.465$ (Nagelkerke). The model's overall classification rate

was 78.5% in the control group and 79.1% and 77.9% in the case group. The results of the model are shown in Table 5.8.1 and Forest Plot Fig. 5.8.2.

Table 5.8.1. Sixth model of skin melanoma prognosis by Backward LR multivariate logistic regression analysis.

	Odds ratio	Confidence interval	p
Skin phototype (Fitzpatrick scale), Type IV (reference)			
Type I	0.60	0.26–1.40	0.237
Type II	0.48	0.19–1.21	0.119
Type III	1.64	0.59–4.55	0.344
Natural hair colour, black (reference)			
Fair	1.20	0.49–2.97	0.688
Brown	0.53	0.20–1.44	0.212
Had severe sunburn last year	2.25	1.24–4.10	0.008
≥ 13 whole-body CMN ≥ 2 mm in diameter	10.32	5.62–18.95	< 0.001
Sum of iris freckles ≥ 4	3.75	2.06–6.83	< 0.001
$p < 0.001$; $R^2=0.349$ (Cox and Snell); $R^2=0.465$ (Nagelkerke)			

CMN – a common melanocytic nevi, p – level of statistical significance.

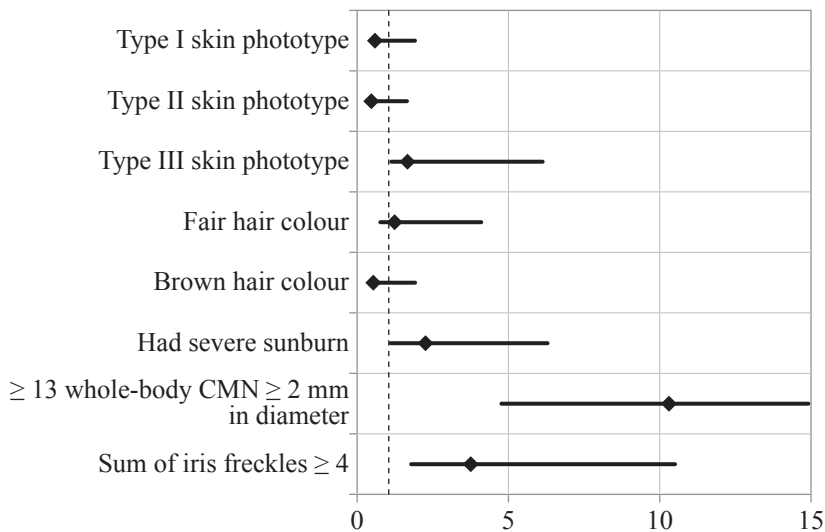


Fig. 5.8.2. Sixth model of skin melanoma prognosis by Backward LR multivariate logistic regression analysis

The results are plotted on a Forest Plot, with odds ratios and confidence intervals. CMN – a common melanocytic nevi, p – level of statistical significance.

6. CONCLUSIONS

1. After evaluating the iris and skin pigment formations and sun exposure habits between subjects with CM and individuals of the control group, it was found that the phenotypic traits of the iris and skin and sun exposure habits significantly differ between subjects with CM and healthy subjects. It was found that iris freckles were more common in individuals with CM, with as many as 94.9% of these subjects having at least one iris freckle. Additionally, the total number of ≥ 4 freckles in both eyes was significantly more common in this group compared to the control group. It was found that patients with CM are more likely to have fair skin, light hair, and more severe sunburns are more common compared to the control group. More than 13 pigmented nevi (larger than 2 mm in diameter) were found more frequently in the CM group than in healthy individuals.
2. The prevalence of lens opacities and cataracts in subjects with CM and the control group showed that CM patients were more likely to have advanced lens opacities. According to the study data, a lens nuclear opacity score (NO) ≥ 3 significantly increased the risk of CM by 1.82 times, while a nuclear colour (NC) score ≥ 3 increased the risk by 2.02 times. Changes were also recorded when assessing the cortical and posterior subcapsular layers of the lens: a cortical lens layer opacity (C) score of ≥ 2 increased the risk by 5.24 times, and a posterior subcapsular layer (NO) score of ≥ 2 increased the risk by 6.34 times.
3. After constructing and analysing CM prediction models, it was found that the most efficient logistic regression model, in which the significant factors associated with an increased risk of CM remained: the number of ≥ 13 CMN (≥ 2 mm in diameter), which increases the risk 10.32 times; ≥ 4 iris freckles increases the risk of CM by 3.75 times and severe sunburn increases the risk of CM by 2.25 times. The model results confirm that iris freckles, the number of CMNs on the skin, and severe sunburn experienced by the individual are significant risk factors for CM.

7. PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Based on the results of the conducted study, several practical recommendations can be provided, which may be useful both in clinical practice and in planning public health strategies. During the study, there were identified important risk factors for CM that are of national significance. In addition to the risk factors for CM evaluated so far in other geographical regions, such as severe sunburn, light skin phototype and a high number of CMNs, it is proposed to add an additional phenotypic marker, iris freckles, based on the results of this study. The presence of four or more iris freckles or a higher number in both eyes is statistically significantly related with an increased risk of CM. It has also been clarified that the risk of CM increases not only with a large total number of pigmented nevi, but also when 13 or more pigmented nevi with a diameter greater than 2 mm are present on the entire body.

Considering these results, it can be recommended that individuals with a history of severe sunburn, 13 or more pigmented nevi greater than 2 mm in diameter and at least 4 iris freckles in both eyes should be classified as being at high risk of developing CM. For these individuals, CM preventive measures are advisable, including protection against severe sunburn, using sunscreen when outdoors, avoiding sunbathing at midday, self-care of pigmented nevi, and timely follow-up with a GP or a dermatologist.

It is important to note that the risk factors for CM identified in this thesis can be assessed by individuals themselves, providing the foundation for personalised CM prevention. The individual can assess the number of CMNs, their skin phototype, and recall their history of sunburns. Although iris freckle assessment requires a bit more effort and is often performed by a professional, in many cases, it may also be possible to do it oneself.

The thesis found that individuals with cutaneous melanoma are more likely to experience severe sunburns and have a higher risk of lens opacification. Therefore, sun protection and timely cataract screening are crucial for patients with CM.

In future research, we propose expanding the development of iris freckle digitisation technology. The iris could be captured using a mobile phone, with iris freckles automatically identified and evaluated, enabling an objective and reproducible assessment. By combining this method with other CM risk factors, it is possible to develop a personalised CM risk assessment algorithm that could be useful both in medical practice and as a convenient mobile app for individual use. Such information technology will enhance the early diagnosis and prevention of CM.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Arnold, M.; Singh, D.; Laversanne, M.; Vignat, J.; Vaccarella, S.; Meheus, F.; Cust, A.E.; De Vries, E.; Whiteman, D.C.; Bray, F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol* 2022, *158*, 495–503, doi:10.1001/JAMADERMATOL.2022.0160.
2. Garbe, C.; Peris, K.; Hauschild, A.; Saiag, P.; Middleton, M.; Bastholt, L.; Grob, J.J.; Malvehy, J.; Newton-Bishop, J.; Stratigos, A.J.; et al. Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-Based Interdisciplinary Guideline - Update 2016. *Eur J Cancer* 2016, *63*, 201–217, doi:10.1016/j.ejca.2016.05.005.
3. Whiteman, D.C.; Green, A.C.; Olsen, C.M. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *Journal of Investigative Dermatology* 2016, *136*, 1161–1171, doi:10.1016/j.jid.2016.01.035.
4. Narayanan, D.L.; Saladi, R.N.; Fox, J.L. Ultraviolet Radiation and Skin Cancer. *Int J Dermatol* 2010, *49*, 978–986, doi:10.1111/J.1365-4632.2010.04474.X.
5. El Ghissassi, F.; Baan, R.; Straif, K.; Grosse, Y.; Secretan, B.; Bouvard, V.; Benbrahim-Tallaa, L.; Guha, N.; Freeman, C.; Galichet, L.; et al. A Review of Human Carcinogens – Part D: Radiation. *Lancet Oncol* 2009, *10*, 751–752, doi:10.1016/S1470-2045(09)70213-X.
6. Norval, M.; Lucas, R.M.; Cullen, A.P.; De Gruijl, F.R.; Longstreth, J.; Takizawa, Y.; Van Der Leun, J.C. The Human Health Effects of Ozone Depletion and Interactions with Climate Change. *Photochem Photobiol Sci* 2011, *10*, 199–225, doi:10.1039/C0PP90044C.
7. McKenzie, R.L.; Aucamp, P.J.; Bais, A.F.; Björn, L.O.; Ilyas, M.; Madronich, S. Ozone Depletion and Climate Change: Impacts on UV Radiation. *Photochem Photobiol Sci* 2011, *10*, 182–198, doi:10.1039/C0PP90034F.
8. Neale, R.E.; Lucas, R.M.; Byrne, S.N.; Hollestein, L.; Rhodes, L.E.; Yazar, S.; Young, A.R.; Berwick, M.; Ireland, R.A.; Olsen, C.M. The Effects of Exposure to Solar Radiation on Human Health. *Photochemical and Photobiological Sciences* 2023, *22*, 1011–1047, doi:10.1007/s43630-023-00375-8.
9. Pesudovs, K.; Lansingh, V.C.; Kempen, J.H.; Tapply, I.; Fernandes, A.G.; Cicinelli, M. V.; Arrigo, A.; Leveziel, N.; Briant, P.S.; Vos, T.; et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Cataract: A Meta-Analysis from 2000 to 2020. *Eye (Basingstoke)* 2024, doi:10.1038/s41433-024-02961-1.
10. Congdon N; Vingerling JR; Klein BE; West S; Friedman DS; Kempen J; O’Colmain B; Wu SY; Taylor HR Prevalence of Cataract and Pseudophakia/Aphakia Among Adults in TheUnited States. *Archives of Ophthalmology* 2004, *122*, 487–494, doi: 10.1001/ARCHOPHT.122.4.487.
11. Pastor-Valero, M.; Fletcher, A.E.; De Stavola, B.L.; Chaqués-Alepúz, V. Years of Sunlight Exposure and Cataract: A Case-Control Study in a Mediterranean Population. *BMC Ophthalmol* 2007, *7*, doi:10.1186/1471-2415-7-18.
12. Neale, R.E.; Purdie, J.L.; Hirst, L.W.; Green, A.C. Sun Exposure as a Risk Factor for Nuclear Cataract. *Epidemiology* 2003, *14*, 707–712, doi:10.1097/01.ede.0000086881.84657.98.
13. Chen, L.J.; Chang, Y.J.; Shieh, C.F.; Yu, J.H.; Yang, M.C. Relationship between Practices of Eye Protection against Solar Ultraviolet Radiation and Cataract in a Rural Area. *PLoS One* 2021, *16*, doi:10.1371/journal.pone.0255136.

14. Lucas, R.M.; Yazar, S.; Young, A.R.; Norval, M.; De Gruijl, F.R.; Takizawa, Y.; Rhodes, L.E.; Sinclair, C.A.; Neale, R.E. Human Health in Relation to Exposure to Solar Ultraviolet Radiation under Changing Stratospheric Ozone and Climate. *Photochem Photobiol Sci* 2019, *18*, 641–680, doi:10.1039/C8PP90060D.
15. Sharma, S.; Lang, C.; Khadka, J.; Inacio, M.C. Association of Age-Related Cataract with Skin Cancer in an Australian Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020, *61*, doi:10.1167/IOVS.61.5.48.
16. Gandini, S.; Sera, F.; Cattaruzza, M.S.; Pasquini, P.; Picconi, O.; Boyle, P.; Melchi, C.F. Meta-Analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: II. Sun Exposure. *Eur J Cancer* 2005, *41*, 45–60, doi:10.1016/j.ejca.2004.10.016.
17. Laino, A.M.; Berry, E.G.; Jagirdar, K.; Lee, K.J.; Duffy, D.L.; Soyer, H.P.; Sturm, R.A. Iris Pigmented Lesions as a Marker of Cutaneous Melanoma Risk: An Australian Case–Control Study. *British Journal of Dermatology* 2018, *178*, 1119–1127, doi:10.1111/bjd.16323.
18. Grigore, M.; Furtunescu, F.; Minca, D.; Costache, M.; Garbe, C.; Simionescu, O. The Iris Signal: Blue Periphery, Tan Collaret and Freckles Pattern – Strong Indicators for Epidermal Skin Cancer in South-Eastern Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2018, *32*, 1662–1667, doi:10.1111/jdv.14929.
19. Koc, H.; Uzunoğlu, S. A Potential Biomarker for Age-Related Macular Degeneration Disease: Iris Freckles. *Int J Retina Vitreous* 2024, *10*, doi:10.1186/S40942-024-00575-Z.
20. Schwab, C.; Mayer, C.; Zalaudek, I.; Riedl, R.; Richtig, M.; Wackernagel, W.; Hofmann-Wellenhof, R.; Richtig, G.; Langmann, G.; Tarmann, L.; et al. Iris Freckles a Potential Biomarker for Chronic Sun Damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017, *58*, BIO174–BIO179, doi:10.1167/iov.17-21751.
21. Whitmore, S.E. Differentiating Dysplastic Nevi From Melanoma. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1997, *278*, 548, doi:10.1001/jama.1997.03550070040030.
22. Cruickshanks, K.J.; Klein, B.E.K.; Klein, R. Ultraviolet Light Exposure and Lens Opacities: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Public Health* 1992, *82*, 1658–1662, doi:10.2105/AJPH.82.12.1658.
23. Delcourt, C.; Carrière, I.; Ponton-Sanchez, A.; Lacroux, A.; Covacho, M.J.; Papoz, L. Light Exposure and the Risk of Cortical, Nuclear, and Posterior Subcapsular Cataracts: The Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) Study. *Arch Ophthalmol* 2000, *118*, 385–392, doi:10.1001/ARCHOPHT.118.3.385.
24. Naik, P.P. Cutaneous Malignant Melanoma: A Review of Early Diagnosis and Management. *World J Oncol* 2021, *12*, 7–19, doi:10.14740/wjon1349.
25. Jęskowiak, I.; Wiatrak, B.; Szeląg, A.; Maczyński, M. Preclinical Study of Immunological Isoxazole Derivatives as a Potential Support for Melanoma Chemotherapy. *Int J Mol Sci* 2021, *22*, doi:10.3390/ijms222010920.
26. Forsea, A.-M. Melanoma Epidemiology and Early Detection in Europe: Diversity and Disparities. *Dermatol Pract Concept* 2020, e2020033, doi:10.5826/dpc.1003a33.
27. Garbe, C.; Keim, U.; Gandini, S.; Amaral, T.; Katalinic, A.; Holleczek, B.; Martus, P.; Flatz, L.; Leiter, U.; Whiteman, D. Epidemiology of Cutaneous Melanoma and Keratinocyte Cancer in White Populations 1943–2036. *Eur J Cancer* 2021, *152*, 18–25, doi:10.1016/j.ejca.2021.04.029.
28. Hu, H.P.; Archer, C.; Yip, D.; Peters, G. Clinical Predictors of Survival in Real World Practice in Stage IV Melanoma. *Cancer Rep* 2023, *6*, doi:10.1002/cnr2.1691.

29. Li, Z.; Fang, Y.; Chen, H.; Zhang, T.; Yin, X.; Man, J.; Yang, X.; Lu, M. Spatiotemporal Trends of the Global Burden of Melanoma in 204 Countries and Territories from 1990 to 2019: Results from the 2019 Global Burden of Disease Study. *Neoplasia (United States)* 2022, *24*, 12–21, doi:10.1016/j.neo.2021.11.013.
30. Tripp, M.K.; Watson, M.; Balk, S.J.; Swetter, S.M.; Gershenwald, J.E. State of the Science on Prevention and Screening to Reduce Melanoma Incidence and Mortality: The Time Is Now. *CA Cancer J Clin* 2016, *66*, 460–480, doi:10.3322/caac.21352.
31. Yuan, J.; Li, X.; Yu, S. Global, Regional, and National Incidence Trend Analysis of Malignant Skin Melanoma Between 1990 and 2019, and Projections Until 2034. *Cancer Control* 2024, *31*, doi:10.1177/10732748241227340.
32. Forsea, A.M. Melanoma in Europe: North Meets South, East Meets West. *Aktuelle Derm* 2013, *39*, 472–475, doi:10.1055/s-0033-1344696.
33. Karimkhani, C.; Green, A.C.; Nijsten, T.; Weinstock, M.A.; Dellavalle, R.P.; Naghavi, M.; Fitzmaurice, C. The Global Burden of Melanoma: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *British Journal of Dermatology* 2017, *177*, 134–140, doi:10.1111/bjd.15510.
34. Puig, S.; Marcoval, J.; Paradelo, C.; Azon, A.; Bartralot, R.; Bel, S.; Bigata, X.; Boada, A.; Campoy, A.; Carrera, C.; et al. Melanoma Incidence Increases in the Elderly of Catalonia but Not in the Younger Population: Effect of Prevention or Consequence of Immigration? *Acta Derm Venereol* 2015, *95*, 422–426, doi:10.2340/00015555-1997.
35. Janka, E.A.; Ványai, B.; Dajnoki, Z.; Szabó, I.L.; Reibl, D.; Komka, I.; Blasszauer, C.; Várvolgyi, T.; Szegedi, A.; Emri, G. Regional Variability of Melanoma Incidence and Prevalence in Hungary. Epidemiological Impact of Ambient UV Radiation and Socioeconomic Factors. *European Journal of Cancer Prevention* 2022, *31*, 377–384, doi:10.1097/CEJ.0000000000000716.
36. Piscitelli, P.; Neglia, C.; Falco, A.; Rivezzi, M.; Agnello, N.; Argentiero, A.; Chitano, G.; Distante, C.; Della Rosa, G.; Vinci, G.; et al. Melanoma in the Italian Population and Regional Environmental Influences: A National Retrospective Survey on 2001–2008 Hospitalization Records. *Int J Environ Res Public Health* 2015, *12*, 9102–9118, doi:10.3390/ijerph120809102.
37. Garbe, C.; Keim, U.; Eigentler, T.K.; Amaral, T.; Katalinic, A.; Holleczek, B.; Martus, P.; Leiter, U. Time Trends in Incidence and Mortality of Cutaneous Melanoma in Germany. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2019, *33*, 1272–1280, doi:10.1111/jdv.15322.
38. Dulskas, A.; Cerkauskaitė, D.; Vincerževskienė, I.; Urbonas, V.; Maymone, M.B.C. Trends in Incidence and Mortality of Skin Melanoma in Lithuania 1991–2015. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, *18*, 4165, doi:10.3390/ijerph18084165.
39. Higienos institutas. Lietuvos sveikatos statistika. Prieiga per internetą: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=153.
40. Kretschmer, L.; Starz, H.; Thoms, K.M.; Satzger, I.; Völker, B.; Jung, K.; Mitteldorf, C.; Bader, C.; Siedlecki, K.; Kapp, A.; et al. Age as a Key Factor Influencing Metastasis Patterns and Disease-Specific Survival after Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Melanoma. *Int J Cancer* 2011, *129*, 1435–1442, doi:10.1002/ijc.25747.
41. Gilli, I.O.; Zanoni, A.C.; De Andrade, D.P.; Andrade, D.A.S. Cutaneous Melanoma Diagnosis Delay: Socioeconomic and Demographic Factors Influence. *Rev Assoc Med Bras* 2022, *68*, 1405–1409, doi:10.1590/1806-9282.20220369.
42. Ahmadi, F.; Karamitanha, F.; Ramezanpour, A. Clustering Trends of Melanoma Incidence and Mortality: A Worldwide Assessment from 1995 to 2019. *Australasian Journal of Dermatology* 2022, *63*, e206–e217, doi:10.1111/ajd.13882.

43. Ortiz-Álvarez, J.; Durán-Romero, A.J.; Hernández-Rodríguez, J.C.; Sendín-Martin, M.; Conejo-Mir, J.; Pereyra-Rodríguez, J.J. Cutaneous Malignant Melanoma Mortality in Andalusia from 1979 to 2018. Toward New Perspectives? *Dermatol Ther* 2021, *34*, e14715, doi:10.1111/DTH.14715.
44. Tas, F.; Keskin, S.; Karadeniz, A.; Dağoğlu, N.; Sen, F.; Kilic, L.; Yildiz, I. Noncutaneous Melanoma Have Distinct Features from Each Other and Cutaneous Melanoma. *Oncology* 2012, *81*, 353–358, doi:10.1159/000334863.
45. Meevassana, J.; Anothaisatapon, K.; Subbalekha, S.; Kamolratanakul, S.; Siritientong, T.; Ruangritchankul, K.; Pungprasami, P.; Hamill, K.J.; Angsapatt, A.; Kitkumthorn, N. BRAF V600E Immunohistochemistry Predicts Prognosis of Patients with Cutaneous Melanoma in Thai Population. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2022, *10*, E4605, doi:10.1097/GOX.0000000000004605.
46. Vecchiato, A.; Zonta, E.; Campana, L.; Dal Bello, G.; Rastrelli, M.; Rossi, C.R.; Alaibac, M. Long-Term Survival of Patients with Invasive Ultra-Thin Cutaneous Melanoma: A Single-Center Retrospective Analysis. *Medicine (United States)* 2016, *95*, doi:10.1097/MD.0000000000002452.
47. Meevassana, J.; Mittrakulkij, C.; Toworrakul, P.; Saensuk, W.; Kamolratanakul, S.; Siritientong, T.; Ruangritchankul, K.; Kitkumthorn, N. Evaluation of P53 Immunostaining in Patients with Cutaneous Melanoma. *Biomed Rep* 2024, *20*, doi:10.3892/BR.2023.1696.
48. Pasquali, S.; Kefford, R.; Chiarion Sileni, V.; Nitti, D.; Rossi, C.R.; Pilati, P.; Mocellin, S. Systemic Treatments for Metastatic Cutaneous Melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, *2014*, doi:10.1002/14651858.CD011123.
49. Fleming, N.H.; Grade, M.M.; Bendavid, E. Impact of Primary Care Provider Density on Detection and Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *PLoS One* 2018, *13*, doi:10.1371/journal.pone.0200097.
50. Leahy, M.; Griffin, L.; Prendergast, G.; Griffin, M.; Laing, M. An Analysis of Iris Pattern as a Risk Factor for Skin Cancer Development in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2024, *38*, 311–314, doi:10.1111/jdv.19422.
51. Ridge, A.; Lim, B.C.W.; Avalos, G.; Laing, M. The Iris Clue: Blue–Grey Periphery, Blue Collarette and Absence of Freckles Predict Risk of Skin Cancer in a Northern European Population. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2022, *36*, e542–e543, doi:10.1111/jdv.18015.
52. Li, Y.; Li, W.Q.; Li, T.; Qureshi, A.A.; Cho, E. Eye Color and the Risk of Skin Cancer. *Cancer Causes and Control* 2022, *33*, 109–116, doi:10.1007/s10552-021-01508-z.
53. Laties, A.M. Ocular Melanin and the Adrenergic Innervation to the Eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974, *72*, 560.
54. Franssen, L.; Coppens, J.E.; Van Den Berg, T.J.T.P. Grading of Iris Color with an Extended Photographic Reference Set. *J Optom* 2008, *1*, 36–40, doi:10.3921/JOPTOM.2008.36.
55. Hohl, D.M.; Bezus, B.; Ratowiecki, J.; Catanesi, C.I. Genetic and Phenotypic Variability of Iris Color in Buenos Aires Population. 2018, doi:10.1590/1678-4685-GMB-2017-0175.
56. Seddon, J.M.; Sahagian, C.R.; Glynn, R.J.; Sperduto, R.D.; Gragoudas, E.S. Evaluation of an Iris Color Classification System. The Eye Disorders Case-Control Study Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990, *31*, 1592–1598.
57. Riddell, W.J.B. Studies in the Classification of Eye Colour. *Ann Eugen* 1941, *11*, 245–259, doi:10.1111/J.1469-1809.1941.TB02288.X.

58. Díaz, Y.M.; Saornil, M.A.; Almaraz, A.; Muñoz-Moreno, M.F.; García, C.; Sanz, R. Iris Color: Validation of a New Classification and Distribution in a Spanish Population-Based Sample. *Eur J Ophthalmol* 2009, *19*, 686–689, doi:10.1177/112067210901900427.
59. Griebe, J.; Morant, G.M. Record of Eye Colours for British Populations and a Description of a New Eye-Colour Scale. *Ann Eugen* 1946, *13*, 161–171, doi:10.1111/J.1469-1809.1946.TB02354.X.
60. Mackey, D.A.; Wilkinson, C.H.; Kearns, L.S.; Hewitt, A.W. Classification of Iris Colour: Review and Refinement of a Classification Schema. *Clin Exp Ophthalmol* 2011, *39*, 462–471, doi:10.1111/J.1442-9071.2010.02487.X.
61. Simionescu, O.; Grigore, M.; Furtunescu, F.; Minca, D.; Chitu, V.; Costache, M. A Novel Iris Colour Classification Scale. *Annu Res Rev Biol* 2014, *4*, 2525–2534, doi:10.9734/ARRB/2014/9906.
62. Mariana, G.; Alina, A. Iris Colour Classification Scales-Then and Now. *Rom J Ophthalmol* 59, 29–33.
63. Schwab, C.; Mayer, C.; Zalaudek, I.; Riedl, R.; Richtig, M.; Wackernagel, W.; Hofmann-Wellenhof, R.; Richtig, G.; Langmann, G.; Tarmann, L.; et al. Iris Freckles a Potential Biomarker for Chronic Sun Damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017, *58*, BIO174–BIO179, doi:10.1167/IOVS.17-21751.
64. Wei, Q.; Lee, J.E.; Gershenwald, J.E.; Ross, M.I.; Mansfield, P.F.; Strom, S.S.; Wang, L.E.; Guo, Z.; Qiao, Y.; Amos, C.I.; et al. Repair of UV Light-Induced DNA Damage and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2003, *95*, 308–315, doi:10.1093/JNCI/95.4.308.
65. Zamudio Díaz, D.F.; Busch, L.; Kröger, M.; Klein, A.L.; Lohan, S.B.; Mewes, K.R.; Vierkotten, L.; Witzel, C.; Rohn, S.; Meinke, M.C. Significance of Melanin Distribution in the Epidermis for the Protective Effect against UV Light. *Scientific Reports* 2024 *14:1* 2024, *14*, 1–14, doi:10.1038/s41598-024-53941-0.
66. Davey, M.G.; Miller, N.; McInerney, N.M. A Review of Epidemiology and Cancer Biology of Malignant Melanoma. *Cureus* 2021, doi:10.7759/cureus.15087.
67. Olsen, C.M.; Pandeya, N.; Neale, R.E.; Law, M.H.; Whiteman, D.C. Phenotypic and Genotypic Risk Factors for Invasive Melanoma by Sex and Body Site. *British Journal of Dermatology* 2024, doi:10.1093/bjd/ljae297.
68. Bishop, D.T.; Demenais, F.; Iles, M.M.; Harland, M.; Taylor, J.C.; Corda, E.; Randeron-Moor, J.; Aitken, J.F.; Avril, M.F.; Azizi, E.; et al. Genome-Wide Association Study Identifies Three Loci Associated with Melanoma Risk. *Nat Genet* 2009, *41*, 920–925, doi:10.1038/ng.411.
69. Azoury, S.C.; Lange, J.R. Epidemiology, Risk Factors, Prevention, and Early Detection of Melanoma. *Surgical Clinics of North America* 2014, *94*, 945–962.
70. Gandini, S.; Sera, F.; Cattaruzza, M.S.; Pasquini, P.; Abeni, D.; Boyle, P.; Melchi, C.F. Meta-Analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: I. Common and Atypical Naevi. *Eur J Cancer* 2005, *41*, 28–44, doi:10.1016/j.ejca.2004.10.015.
71. Gandini, S.; Sera, F.; Cattaruzza, M.S.; Pasquini, P.; Zanetti, R.; Masini, C.; Boyle, P.; Melchi, C.F. Meta-Analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: III. Family History, Actinic Damage and Phenotypic Factors. *Eur J Cancer* 2005, *41*, 2040–2059, doi:10.1016/j.ejca.2005.03.034.
72. Boniol, M.; Autier, P.; Boyle, P.; Gandini, S. Cutaneous Melanoma Attributable to Sunbed Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *The BMJ* 2012, *345*, e4757, doi:10.1136/BMJ.E4757.

73. Vírveda-González, D.; Lázaro-Ochaita, P.; Ribas Despuig, G.; Avilés-Izquierdo, J.A. Melanocortin 1 Receptor Variants and Their Association with Phenotypic Characteristics and Sporadic Multiple Primary Melanomas in a Cohort of 402 Spanish Subjects. *Exp Dermatol* 2023, *32*, 678–683, doi:10.1111/exd.14739.
74. Mitra, D.; Luo, X.; Morgan, A.; Wang, J.; Hoang, M.P.; Lo, J.; Guerrero, C.R.; Lennerz, J.K.; Mihm, M.C.; Wargo, J.A.; et al. An Ultraviolet-Radiation-Independent Pathway to Melanoma Carcinogenesis in the Red Hair/Fair Skin Background. *Nature* 2012, *491*, 449–453, doi:10.1038/nature11624.
75. Conforti, C.; Zalaudek, I. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatol Pract Concept* 2021, 2021161S, doi:10.5826/dpc.11s1a161s.
76. Bauer, J.; Büttner, P.; Murali, R.; Okamoto, I.; Kolaitis, N.A.; Landi, M.T.; Scolyer, R.A.; Bastian, B.C. BRAF Mutations in Cutaneous Melanoma Are Independently Associated with Age, Anatomic Site of the Primary Tumor, and the Degree of Solar Elastosis at the Primary Tumor Site. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011, *24*, 345–351, doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00837.x.
77. Nan, H.; Kraft, P.; Hunter, D.J.; Han, J. Genetic Variants in Pigmentation Genes, Pigmentary Phenotypes, and Risk of Skin Cancer in Caucasians. *Int J Cancer* 2009, *125*, 909–917, doi:10.1002/ijc.24327.
78. Dzwierzynski, W.W. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg* 2021, *48*, 543–550.
79. Schuurman, M.S.; de Waal, A.C.; Thijs, E.J.M.; van Rossum, M.M.; Kiemeneij, L.A.L.M.; Aben, K.K.H. Risk Factors for Second Primary Melanoma among Dutch Patients with Melanoma. *British Journal of Dermatology* 2017, *176*, 971–978, doi:10.1111/bjd.15024.
80. Gordon, L.G.; Rodriguez-Acevedo, A.J.; Køster, B.; Guy, G.P.; Sinclair, C.; Van Deventer, E.; Green, A.C. Association of Indoor Tanning Regulations with Health and Economic Outcomes in North America and Europe. *JAMA Dermatol* 2020, *156*, 401–410, doi:10.1001/jamadermatol.2020.0001.
81. Martín-Gorgojo, A.; Nagore, E. Melanoma Arising in a Melanocytic Nevus. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2018, *109*, 123–132, doi:10.1016/J.ADENGL.2017.12.006.
82. Duffy, D.L.; Lee, K.J.; Jagirdar, K.; Pflugfelder, A.; Stark, M.S.; McMeniman, E.K.; Soyer, H.P.; Sturm, R.A. High Naevus Count and MC1R Red Hair Alleles Contribute Synergistically to Increased Melanoma Risk. *British Journal of Dermatology* 2019, *181*, 1009–1016, doi:10.1111/bjd.17833.
83. Rishpon, A.; Navarrete-Dechent, C.; Marghoob, A.A.; Dusza, S.W.; Isman, G.; Kose, K.; Halpern, A.C.; Marchetti, M.A. Melanoma Risk Stratification of Individuals with a High-Risk Naevus Phenotype – A Pilot Study. *Australasian Journal of Dermatology* 2019, *60*, e292–e297, doi:10.1111/ajd.13039.
84. Hawkes, J.E.; Cassidy, P.B.; Manga, P.; Boissy, R.E.; Goldgar, D.; Cannon-Albright, L.; Florell, S.R.; Leachman, S.A. Report of a Novel OCA2 Gene Mutation and an Investigation of OCA2 Variants on Melanoma Risk in a Familial Melanoma Pedigree. *J Dermatol Sci* 2013, *69*, 30–37, doi:10.1016/j.jdermsci.2012.09.016.
85. Naldi, L.; Imberti, G.L.; Parazzini, F.; Gallus, S.; La Vecchia, C.; Cainelli, T.; Rebora, A.; Tognoni, G.; Peserico, A.; Arcangeli, F.; et al. Pigmentary Traits, Modalities of Sun Reaction, History of Sunburns, and Melanocytic Nevi as Risk Factors for Cutaneous Malignant Melanoma in the Italian Population: Results of a Collaborative Case-Control Study. *Cancer* 2000, *88*, 2703–2710, doi:10.1002/1097-0142(20000615)88:12<2703::AID-CNCR8>3.0.CO;2-Q.

86. Newton-Bishop, J.A.; Bishop, D.T.; Harland, M. Melanoma Genomics. *Acta Derm Venereol* 2020, *100*, 266–271.
87. Sinikumpu, S.P.; Huilaja, L.; Jokelainen, J.; Auvinen, J.; Timonen, M.; Tasanen, K. Association of Multiple Melanocytic Naevi with Education, Sex and Skin Type: A Northern Finland Birth Cohort 1966 Study with 46 Years' Follow-Up. *Acta Derm Venereol* 2017, *97*, 219–224, doi:10.2340/00015555-2509.
88. Ferreira, F.R.; Nascimento, L.F.C.; Ogawa, M.M.; Tomimori, J. Epidemiological Profile of Nonmelanoma Skin Cancer in Renal Transplant Recipients: Experience of a Referral Center. *An Bras Dermatol* 2014, *89*, 745–750, doi:10.1590/abd1806-4841.20142590.
89. Arrangoiz, R. Melanoma Review: Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis and Staging. *J Cancer Treat Res* 2016, *4*, 1, doi:10.11648/j.jctr.20160401.11.
90. Kim, S.Y.; Yun, S.J. Cutaneous Melanoma in Asians. *Chonnam Med J* 2016, *52*, 185, doi:10.4068/cmj.2016.52.3.185.
91. Avilés-Izquierdo, J.A.; Virseda-González, D.; Izquierdo Del Monte, M.G.; Rodríguez-Lomba, E. Who Will Have a Second Melanoma? A Prospective Longitudinal Study in Patients without Any Genetic Predisposition. *Dermatology* 2023, *239*, 403–408, doi:10.1159/000529847.
92. Manganoni, A.M.; Pavoni, L.; Farisoglio, C.; Sereni, E.; Chiudinelli, M.; Calzavara-Pinton, P. Association between Multiple Cutaneous Melanoma and Other Primary Neoplasms. *Clin Exp Dermatol* 2012, *37*, 857–861, doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04455.x.
93. Porumb-Andrese, E.; Ursu, R.G.; Ivanov, I.; Caruntu, I.D.; Porumb, V.; Ferariu, D.; Damian, C.; Ciobanu, D.; Terinte, C.; Iancu, L.S. The Braf V600e Mutation Detection by Quasa Sensitive Real-Time Pcr Assay in Northeast Romania Melanoma Patients. *Applied Sciences (Switzerland)* 2021, *11*, doi:10.3390/app11209511.
94. Calin, M.A.; Manca, D.; Savastu, R.; Parasca, S.V. Mapping the Distribution of Melanin Concentration in Different Fitzpatrick Skin Types Using Hyperspectral Imaging Technique. *Photochem Photobiol* 2023, *99*, 1020–1027, doi:10.1111/php.13725.
95. Olsen, C.M.; Carroll, H.J.; Whiteman, D.C. Estimating the Attributable Fraction for Melanoma: A Meta-Analysis of Pigmentary Characteristics and Freckling. *Int J Cancer* 2010, *127*, 2430–2445, doi:10.1002/ijc.25243.
96. Berns, H.M.; Watkins-Chow, D.E.; Lu, S.; Louphrasitthiphol, P.; Zhang, T.; Brown, K.M.; Moura-Alves, P.; Goding, C.R.; Pavan, W.J. Single-Cell Profiling of MC1R-Inhibited Melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res* 2024, *37*, 291–308, doi:10.1111/pcmr.13141.
97. Raimondi, S.; Sera, F.; Gandini, S.; Iodice, S.; Caini, S.; Maisonneuve, P.; Fargnoli, M.C. MC1R Variants, Melanoma and Red Hair Color Phenotype: A Meta-Analysis. *Int J Cancer* 2008, *122*, 2753–2760, doi:10.1002/ijc.23396.
98. Morgan, A.M.; Lo, J.; Fisher, D.E. How Does Pheomelanin Synthesis Contribute to Melanomagenesis?: Two Distinct Mechanisms Could Explain the Carcinogenicity of Pheomelanin Synthesis. *BioEssays* 2013, *35*, 672–676, doi:10.1002/bies.201300020.
99. Palmer, J.S.; Duffy, D.L.; Box, N.F.; Aitken, J.F.; O’Gorman, L.E.; Green, A.C.; Hayward, N.K.; Martin, N.G.; Sturm, R.A. Melanocortin-1 Receptor Polymorphisms and Risk of Melanoma: Is the Association Explained Solely by Pigmentation Phenotype? *Am J Hum Genet* 2000, *66*, 176–186, doi:10.1086/302711.

100. Han, J.; Kraft, P.; Colditz, G.A.; Wong, J.; Hunter, D.J. Melanocortin 1 Receptor Variants and Skin Cancer Risk. *Int J Cancer* 2006, *119*, 1976–1984, doi:10.1002/ijc.22074.
101. Stefanaki, I.; Stratigos, A.J.; Dimisianos, G.; Nikolaou, V.; Papadopoulos, O.; Polydorou, D.; Gogas, H.; Tsoutsos, D.; Panagiotou, P.; Kanavakis, E.; et al. P53 Codon 72 Pro Homozygosity Increases the Risk of Cutaneous Melanoma in Individuals with Dark Skin Complexion and among Noncarriers of Melanocortin 1 Receptor Red Hair Variants. *British Journal of Dermatology* 2007, *156*, 357–362, doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07645.x.
102. Kim, R.D.; Curtin, J.A.; Bastian, B.C. Lack of Somatic Alterations of MC1R in Primary Melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008, *21*, 579–582, doi:10.1111/j.1755-148X.2008.00497.x.
103. Demenais, F.; Mohamdi, H.; Chaudru, V.; Goldstein, A.M.; Newton Bishop, J.A.; Bishop, D.T.; Kanetsky, P.A.; Hayward, N.K.; Gillanders, E.; Elder, D.E.; et al. Association of MC1R Variants and Host Phenotypes with Melanoma Risk in CDKN2A Mutation Carriers: A GenoMEL Study. *J Natl Cancer Inst* 2010, *102*, 1568–1583, doi:10.1093/jnci/djq363.
104. Fernandez, L.P.; Milne, R.L.; Pita, G.; Floristan, U.; Sendagorta, E.; Feito, M.; Avilés, J.A.; Martin-Gonzalez, M.; Lázaro, P.; Benítez, J.; et al. Pigmentation-Related Genes and Their Implication in Malignant Melanoma Susceptibility. *Exp Dermatol* 2009, *18*, 634–642, doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00846.x.
105. Bakos, L.; Wagner, M.; Bakos, R.M.; Leite, C.S.M.; Sperhake, C.L.; Dzekaniak, K.S.; Gleisner, A.L.M. Sunburn, Sunscreens, and Phenotypes: Some Risk Factors for Cutaneous Melanoma in Southern Brazil. In Proceedings of the International Journal of Dermatology; September 1 2002; Vol. 41, pp. 557–562.
106. Eftekhari, H.; Fahim, S.; Aryanian, Z.; Goodarzi, A.; Sadeghinia, A.; Nourmohammadpour, P.; Mazandarani, M.; Pourali, A.; Khosravi, S.; Khodashenas, Z.; et al. A Retrospective Large Original Study of Cutaneous Melanoma. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2021, *15*, 1995–1998, doi:10.53350/pjmhs211561995.
107. Mihulecea, C.R.; Rotaru, M. Review: The Key Factors to Melanomagenesis. *Life* 2023, *13*.
108. Shors, A.R.; Iwamoto, S.; Doody, D.R.; Weiss, N.S. Relationship of Uveal and Cutaneous Malignant Melanoma in Persons with Multiple Primary Tumors. *Int J Cancer* 2002, *102*, 266–268, doi:10.1002/ijc.10703.
109. Landi, M.T.; Bishop, D.T.; MacGregor, S.; Machiela, M.J.; Stratigos, A.J.; Ghiorzo, P.; Brossard, M.; Calista, D.; Choi, J.; Fargnoli, M.C.; et al. Genome-Wide Association Meta-Analyses Combining Multiple Risk Phenotypes Provide Insights into the Genetic Architecture of Cutaneous Melanoma Susceptibility. *Nat Genet* 2020, *52*, 494–504, doi:10.1038/s41588-020-0611-8.
110. Richtig, E.; Langmann, G.; Müllner, K.; Smolle, J. Ocular Melanoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Relationship with Dysplastic Nevi. *Ophthalmologica* 2004, *218*, 111–114, doi:10.1159/000076146.
111. Acton, R.T.; Barton, E.H.; Hollowell, W.W.; Dreibelbis, A.L.; Go, R.C.P.; Barton, J.C. Ancestry Reported by White Adults with Cutaneous Melanoma and Control Subjects in Central Alabama. *BMC Cancer* 2004, *4*, doi:10.1186/1471-2407-4-47.
112. Keraliya, A.R.; Krajewski, K.M.; Braschi-Amirfarzan, M.; Tirumani, S.H.; Shinagare, A.B.; Jagannathan, J.P.; Ramaiya, N.H. Extracutaneous Melanomas: A Primer for the Radiologist. *Insights Imaging* 2015, *6*, 707–717.

113. Goldstein, A.M.; Chan, M.; Harland, M.; Gillanders, E.M.; Hayward, N.K.; Avril, M.F.; Azizi, E.; Bianchi-Scarra, G.; Bishop, D.T.; Bressac-De Paillerets, B.; et al. High-Risk Melanoma Susceptibility Genes and Pancreatic Cancer, Neural System Tumors, and Uveal Melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 2006, *66*, 9818–9828, doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-0494.
114. Bennett, D.C. How to Make a Melanoma: What Do We Know of the Primary Clonal Events? *Pigment Cell Melanoma Res* 2008, *21*, 27–38, doi:10.1111/J.1755-148X.2007.00433.X.
115. Meyle, K.D.; Guldberg, P. Genetic Risk Factors for Melanoma. *Hum Genet* 2009, *126*, 499–510, doi:10.1007/S00439-009-0715-9/FIGURES/3.
116. Shain, A.H.; Yeh, I.; Kovalyshyn, I.; Sriharan, A.; Talevich, E.; Gagnon, A.; Dummer, R.; North, J.; Pincus, L.; Ruben, B.; et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015, *373*, 1926–1936, doi:10.1056/NEJMOA1502583.
117. Zuo, L.; Weger, J.; Yang, Q.; Goldstein, A.M.; Tucker, M.A.; Walker, G.J.; Hayward, N.; Dracopoli, N.C. Germline Mutations in the P16INK4a Binding Domain of CDK4 in Familial Melanoma. *Nature Genetics* 1996 *12:1* 1996, *12*, 97–99, doi:10.1038/NG0196-97.
118. Pollock, P.M.; Harper, U.L.; Hansen, K.S.; Yudt, L.M.; Stark, M.; Robbins, C.M.; Moses, T.Y.; Hostetter, G.; Wagner, U.; Kakareka, J.; et al. High Frequency of BRAF Mutations in Nevi. *Nature Genetics* 2002 *33:1* 2002, *33*, 19–20, doi:10.1038/ng1054.
119. Hennessey, R.C.; Holderbaum, A.M.; Bonilla, A.; Delaney, C.; Gillahan, J.E.; Tober, K.L.; Oberyszyn, T.M.; Zippin, J.H.; Burd, C.E. Ultraviolet Radiation Accelerates NRas-Mutant Melanomagenesis: A Cooperative Effect Blocked by Sunscreen. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017, *30*, 477–487, doi:10.1111/PCMR.12601.
120. Zhou, L.; Wang, X.; Chi, Z.; Sheng, X.; Kong, Y.; Mao, L.; Lian, B.; Tang, B.; Yan, X.; Bai, X.; et al. Association of NRAS Mutation With Clinical Outcomes of Anti-PD-1 Monotherapy in Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of Four Asian Clinical Trials. *Front Immunol* 2021, *12*, doi:10.3389/fimmu.2021.691032.
121. Calbet-Llopart Id, N.; Combalia Id, M.; Kiroglu Id, A.; Potrony, M.; Tell-Mart, G.; Combalia Id, A.; Brugues Id, A.; Podlipnik Id, S.; Carrera Id, C.; Puig Id, S.; et al. Common Genetic Variants Associated with Melanoma Risk or Naevus Count in Patients with Wildtype MC1R Melanoma. *British Journal of Dermatology* 2022, 753–764, doi:10.1111/bjd.21707.
122. Gudbjartsson, D.F.; Sulem, P.; Stacey, S.N.; Goldstein, A.M.; Rafnar, T.; Sigurgeirsson, B.; Benediktsdottir, K.R.; Thorisdottir, K.; Ragnarsson, R.; Sveinsdottir, S.G.; et al. ASIP and TYR Pigmentation Variants Associate with Cutaneous Melanoma and Basal Cell Carcinoma. *Nat Genet* 2008, *40*, 886–891, doi:10.1038/NG.161.
123. Brenner, M.; Hearing, V.J. The Protective Role of Melanin against UV Damage in Human Skin. *Photochem Photobiol* 2008, *84*, 539–549, doi:10.1111/J.1751-1097.2007.00226.X.
124. Box, N.F.; Duffy, D.L.; Chen, W.; Stark, M.; Martin, N.G.; Sturm, R.A.; Hayward, N.K. MC1R Genotype Modifies Risk of Melanoma in Families Segregating CDKN2A Mutations. *Am J Hum Genet* 2001, *69*, 765–773, doi:10.1086/323412.
125. Modenese, A.; Korpinen, L.; Gobba, F. Solar Radiation Exposure and Outdoor Work: An Underestimated Occupational Risk. *Int J Environ Res Public Health* 2018, *15*.
126. Modenese, A.; Gobba, F. Cataract Frequency and Subtypes Involved in Workers Assessed for Their Solar Radiation Exposure: A Systematic Review. *Acta Ophthalmol* 2018, *96*, 779–788.

127. MacFarlane, E.R.; Donaldson, P.J.; Grey, A.C. UV Light and the Ocular Lens: A Review of Exposure Models and Resulting Biomolecular Changes. *Frontiers in Ophthalmology* 2024, *4*, doi:10.3389/fopht.2024.1414483.
128. Vashist, P.; Tandon, R.; Murthy, G.V.S.; Barua, C.K.; Deka, D.; Singh, S.; Gupta, V.; Gupta, N.; Wadhvani, M.; Singh, R.; et al. Association of Cataract and Sun Exposure in Geographically Diverse Populations of India: The CASE Study. First Report of the ICMR-EYE SEE Study Group. *PLoS One* 2020, *15*, doi:10.1371/journal.pone.0227868.
129. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants – WMA – The World Medical Association Prieiga per internetą: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/> (accessed on 2 February 2025).
130. Keung, E.Z.; Gershenwald, J.E. The Eighth Edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging System: Implications for Melanoma Treatment and Care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018, *18*, 775, doi:10.1080/14737140.2018.1489246.
131. Edge, S.B.; Compton, C.C. The American Joint Committee on Cancer: The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010, *17*, 1471–1474, doi:10.1245/S10434-010-0985-4.
132. Fitzpatrick, T.B. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I through VI. *Arch Dermatol* 1988, *124*, 869–871, doi:10.1001/ARCHDERM.124.6.869.
133. Simionescu, O.; Grigore, M.; Furtunescu, F.; Minca, D.; Chitu, V.; Costache, M. *A Novel Iris Colour Classification Scale*; 2014; Vol. 4;.
134. Chylack, L.T.; Wolfe, J.K.; Singer, D.M.; Leske, M.C.; Bullimore, M.A.; Bailey, I.L.; Friend, J.; McCarthy, D.; Wu, S.Y. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993, *111*, 831–836, doi:10.1001/ARCHOPHT.1993.01090060119035.
135. Wan, Y.; Wang, Y.; Zhao, L.; Sun, M.; An, L.; Yang, Y.; Jiang, A.; Xu, Y.; Chen, Z.; Li, X. Correlation among Lens Opacities Classification System III Grading, the 25-Item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, and Visual Function Index-14 for Age-Related Cataract Assessment. *Int Ophthalmol* 2020, *40*, 1831–1839, doi:10.1007/S10792-020-01353-0/TABLES/3.
136. Valiukeviciene, S.; Miseviciene, I.; Gollnick, H. The Prevalence of Common Acquired Melanocytic Nevi and the Relationship With Skin Type Characteristics and Sun Exposure Among Children in Lithuania. *Arch Dermatol* 2005, *141*, 579–586.
137. Cognetta, A.B.; Vogt, T.; Landthaler, M.; Braun-Falco, O.; Plewig, G. The ABCD Rule of Dermatoscopy. High Prospective Value in the Diagnosis of Doubtful Melanocytic Skin Lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994, *30*, 551–559, doi:10.1016/S0190-9622(94)70061-3.
138. Valiukeviciene, S.; Gollnick, H.; Stang, A. Body-Site Distribution of Common Acquired Melanocytic Nevi Associated with Severe Sunburns among Children in Lithuania. *Int J Dermatol* 2007, *46*, 1242–1249, doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03369.x.
139. Varssano, D.; Friedman, M.; Goldstein, M.; Bar-Sela, S.; Sella, T.; Shalev, V.; Chodick, G. Association between Cataract and Keratinocytic Skin Cancers or Melanoma: Speculating on the Common Role of Sun and Ultraviolet Radiation Exposures. *Ophthalmic Epidemiol* 2017, *24*, 336–340, doi:10.1080/09286586.2017.1291844.
140. Deng, Y.; Yang, D.; Yu, J.M.; Xu, J.X.; Hua, H.; Chen, R.T.; Wang, N.; Ou, F.R.; Liu, R.X.; Wu, B.; et al. The Association of Socioeconomic Status with the Burden of Cataract-Related Blindness and the Effect of Ultraviolet Radiation Exposure: An

- Ecological Study. *Biomedical and Environmental Sciences* 2021, 34, 101–109, doi: 10.3967/bes2021.015.
141. Tang, Y.; Ji, Y.; Ye, X.; Wang, X.; Cai, L.; Xu, J.; Lu, Y. The Association of Outdoor Activity and Age-Related Cataract in a Rural Population of Taizhou Eye Study: Phase 1 Report. *PLoS One* 2015, 10, doi:10.1371/journal.pone.0135870.
 142. Dabkowski, J.; Omulecki, A.; Zalewska, A. Identification of Melanoma Risk Factors in the Polish Population. *Dermatol Surg* 1997, 23, 1039–1042, doi:10.1111/J.1524-4725.1997.TB00444.X.
 143. English, J.S.C.; Swerdlow, A.J.; Mackie, R.M.; O'Doherty, C.J.; Hunter, J.A.A.; Clark, J.; Hole, D.J. Site-Specific Melanocytic Naevus Counts as Predictors of Whole Body Naevi. *Br J Dermatol* 1988, 118, 641–644, doi:10.1111/J.1365-2133.1988.TB02564.X.
 144. Randi, G.; Naldi, L.; Gallus, S.; Landro, A. Di; Vecchia, C. La Number of Nevi at a Specific Anatomical Site and Its Relation to Cutaneous Malignant Melanoma. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 2106–2110, doi:10.1038/SJ.JID.5700334.
 145. Grulich, A.E.; Bataille, V.; Swerdlow, A.J.; Newton-Bishop, J.A.; Cuzick, J.; Hersey, P.; McCarthy, W.H. Naevi and Pigmentary Characteristics as Risk Factors for Melanoma in a High-risk Population: A Case-control Study in New South Wales, Australia. *Int J Cancer* 1996, 67, 467–593.
 146. Fariñas-Álvarez, C.; Ródenas, J.M.; Herranz, M.T.; Delgado-Rodríguez, M. The Naevus Count on the Arms as a Predictor of the Number of Melanocytic Naevi on the Whole Body. *British Journal of Dermatology* 1999, 140, 457–462, doi:10.1046/J.1365-2133.1999.02709.X.
 147. Holly, E.; Kelly, J.; Shpall, S.; Chiu, S. Number of Melanocytic Nevi as a Major Risk Factor for Malignant Melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987, 17, 459–468, doi: 10.1016/S0190-9622(87)70230-8.
 148. Koc, H.; Uzunoğlu, S. A Potential Biomarker for Age-Related Macular Degeneration Disease: Iris Freckles. *Int J Retina Vitreous* 2024, 10, doi:10.1186/s40942-024-00575-z.
 149. Europos regionų klasifikacija. Prieiga per internetą: <https://op.europa.eu/en/web/eu-vocabularies>.

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Mokslinių straipsnių, kuriuose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai sąrašas

1. **Šemeklis, Lukas**; Kapitanovaitė, Laura; Butrimas, Grinvydas; Briedė, Kamilija; Dubinskaitė, Augustė; Žemaitienė, Reda; Valiukevičienė, Skaidra. Iris Pigmented Lesions and Risk of Cutaneous Melanoma: Case-Control Study in Lithuania // Journal of Personalized Medicine, 2024, t. 14, nr. 5, p. 1–9. doi:10.3390/jpm14050530. [Citav. rodiklis: 3, bendr. cit. rod.: 3.169, kvartilis: Q1 (2023. InCites JCR SCIE)]
2. **Šemeklis, Lukas**; Kapitanovaitė, Laura; Butrimas, Grinvydas; Briedė, Kamilija; Račkauskaitė, Laura; Žemaitienė, Reda; Valiukevičienė, Skaidra. Cataract Prevalence in Patients with Cutaneous Melanoma in Lithuanian Population // Journal of Clinical Medicine, 2024, t. 13, nr. 22, p. 1–10. doi:10.3390/jcm13226717. [Citav. rodiklis: 3, bendr. cit. rod.: 3.324, kvartilis: Q1 (2023. InCites JCR SCIE)]

Mokslinių konferencijų, kuriose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas

1. **Šemeklis, Lukas**; Mockaitienė, Laura; Butrimas, Grinvydas; Žemaitienė, Reda; Valiukevičienė, Skaidra. The association between cataract formation and cutaneous melanoma. Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) 2025: 7-9 June, 2023, Lisbon, Portugal.
2. **Šemeklis, Lukas**; Račkauskaitė, Laura; Kapitanovaitė, Laura; Butrimas, Grinvydas; Briedė, Kamilija; Žemaitienė, Reda; Valiukevičienė, Skaidra. Iris pigmented lesions and risk of cutaneous melanoma: a hospital-based case-control study in Lithuania// 11th Ocular Oncology Day: December 7th–9th, 2023, Siena, Italy.
3. **Šemeklis, Lukas**; Račkauskaitė, Laura; Kapitanovaitė, Laura; Jonaitytė, Ieva Renata; Butrimas, Grinvydas; Briedė, Kamilija; Žemaitienė, Reda; Valiukevičienė, Skaidra. Iris pigmentary patterns in patients with skin melanoma in Lithuania: pilot case control study // 19th Baltic Association of Dermatovenerologists (BADV) Congress “Healthy Skin and Happy Patient” : September 14th–16th, 2023, Riga, Latvia : Final Program and Abstract Book / Prepared by Andris Rubins and Silvestrs Rubins ; Baltic Association of Dermatovenerologists, p. 42–42.

CURRICULUM VITAE

Name, surname: Lukas Šemeklis

Address: Department of Ophthalmology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Eivenių 2, LT–50161 Kaunas, Lithuania

E-mail: lukas.semeklis@lsmuni.lt

Education:

2020–2024 Doctoral (PhD) studies, Lithuanian University of Health Sciences

2017–2020 Ophthalmology residency, Lithuanian University of Health Sciences

2011–2017 Master’s degree, Lithuanian University of Health Sciences

Current position:

2020–present Ophthalmologist in Vitreoretinal Surgery Sector of Department of Ophthalmology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos

Languages

	Listening	Reading	Spoken interaction	Spoken production	Writing
Lithuanian	Mother tongue				
English	C1	C2	C1	C1	B2

Presentations (last 5 years)

- “The association between cataract formation and cutaneous melanoma”, Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) 2025: 7–9 June, 2023, Lisbon, Portugal.
- “IOL fixation techniques using double-flanged techniques”, international conference “Baltic Eye Surgeons Talk Show BEST vol. X”, 2024, Dubai, United Arab Emirates.
- “Approaches of the Double-Flange Technique”, 42st Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS), 2024, Barcelona, Spain.
- “Iris pigmented lesions and risk of cutaneous melanoma: a hospital-based case-control study in Lithuania”, international conference “11th Ocular Oncology Day”, 2023, Siena, Italy.
- “Iris pigmentary patterns in patients with skin melanoma in Lithuania: pilot case control study”, international conference “19th Congress of Baltic Association of Dermatovenereologists”, 2023, Riga, Latvia.
- “The risk factors of cutaneous melanoma among adults in Kaunas city: a pilot case-control study”, international conference “19th Congress of Baltic Association of Dermatovenereologists”, 2023, Riga, Latvia
- “Double-Flanged Polypropylene Technique: 5-Year Results”, 41st Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS), 2023, Vienna, Austria.

- “News of Artificial Iris”, 41st Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS), 2023, Vienna, Austria.
- “Combination of a Previous Generation Intraocular Lens and New Scleral Fixation Technique”, international conference “Baltic Eye Surgeons Talk Show BEST vol. 9”, 2023, Riga, Latvia.
- Endophthalmitis Treated in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences in 2014–2022“, international conference “EuRetina Winter Meeting 2023 Vilnius”, 2023, Vilnius, Lithuania.
- “Terson Syndrome: mostly overlooked ophthalmological diagnosis?”, international conference “Forum Ophthalmologicum Balticum 2022”, Tartu, Estonia.
- “Is anterior chamber IOL still the best choice?” conference “Annual conference of the Lithuanian Ophthalmological Society 2022”, 2022, Kaunas, Lithuania.
- “Projection of visual field changes in the optical coherent tomography (Hood’s glaucoma report)”, conference “Annual conference of the Lithuanian Glaucoma Society 2021”, 2021, Kaunas, Lithuania.

Publications (last 5 years)

- Iris Pigmented Lesions and Risk of Cutaneous Melanoma: Case-Control Study in Lithuania // Journal of Personalized Medicine, 2024, t. 14, nr. 5, p. 1–9, ISSN 2075-4426. doi:10.3390/jpm14050530
- Cataract Prevalence in Patients with Cutaneous Melanoma in Lithuanian Population // Journal of Clinical Medicine, 2024, t. 13, nr. 22, p. 1–10, ISSN 2077-0383. doi:10.3390/jcm13226717
- Frequency interface between skin melanoma and CDKN2A gene mutation // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. Kaunas : Vitae Litera. ISSN 1392-3218, 2021, t. 25, Nr. 1, p. 24–29. Index Copernicus.
- Susceptible genes mutations related to melanoma risk // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. Kaunas : Vitae Litera. ISSN 1392-3218, 2021, t. 25, Nr. 10, p. 704–708. Index Copernicus.

PADĖKA

Šis mokslinis tyrimas atliktas keletą metų neapsiėjo be kitų žmonių pagalbos, kuriems noriu padėkoti. Pirmiausia esu labai dėkingas mokslinei vadovei prof. dr. Skaidrai Valiukevičienei už mokslinius patarimus ir idėjas atliekant tyrimą ir rengiant disertaciją. Nuoširdžiai dėkoju profesorei už kantrybę, tikėjimą ir pasitikėjimą bei už konstruktyvias pastabas.

Dėkoju mokslinio darbo konsultantei ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Akių ligų klinikos vadovei prof. dr. Redai Žemaitienei už konsultacijas, pastabas ir patarimus rengiant publikacijas ir disertaciją bei už galimybę derinti mokslinį ir klinikinį darbą.

Noriu padėkoti ir visai Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Odos ir venerinių ligų klinikos komandai, kuri atliko tiriamųjų dermatologinį ištyrimą. Už pagalbą atliekant dermatologinį tiriamųjų ištyrimą dėkoju doktorantams Grinvydui Butrimui, Kamilijai Briedei, gydytojoms Laurai Račkauskaitei, Rūtai Dimgalaitei. Taip pat dėkoju doktorantei gydytojai oftalmologei Laurai Mockaitienei už pagalbą atliekant oftalmologinį ištyrimą ir bendradarbiavimą tyrimo metu. Dėkoju Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Akių ligų klinikos kolegoms už palaikymą ir išklusmą doktorantūros metu.

Nuoširdžiai dėkoju draugams už palaikymą ir tikėjimą. Dėkoju mamai Daivai ir broliui Dominykui už kantrybę, palaikymą ir tikėjimą šiame doktorantūros kelyje. Dėkoju savo šeimai – žmonai Brigita, sūnums Matui ir Benui už supratingumą ir kantrybę, kai šio tyrimo metu ir disertacijos rašymo metu negalėjau skirti jiems tiek laiko, kiek jie nusipelnė.