

Epiluminiscentna ali površinsko mikroskopska diagnoza malignega melanoma in prekursorjev

Epiluminescence or surface microscopy for the diagnosis of melanoma and its precursors

Wilhelm Stolz

Department of Dermatology, University of Regensburg, Germany

Povzetek: Dermatoskopija je pogosta v rutinskem delu dermatologa. Površinska mikroskopija ali epiluminiscenčna mikroskopija je samo njena nadgradnja. Njen glavni pomen je pri diferencialni diagnozi pigmentnih sprememb kože. Poznavanje ABCD kriterijev je osnova epiluminiscenčne mikroskopije. Na osnovi ABCD kriterijev lahko manj izkušeni dermatologi razlikujejo benigne od malignih melanocitnih sprememb, kot tudi melanocitne od nemelanocitnih tumorjev kože.

Ključne besede: melanoma - diagnostika - patologija; luminiscenca; kožne novotvorbe - diagnostika

Abstract: Dermatoscopy has broad application in a daily routine of a dermatologist. With surface microscopy or epiluminescence microscopy a step ahead was made in the development of this kind of examination. Its main benefits are in diagnosing the changes of the skin pigmentation. The basics of epiluminescence microscopy are ABCD criteria. Knowing these criteria, even less experienced dermatologists can distinguish between benign and malignant melanocytic changes on the skin as well as between melanocytic and non-melanocytic tumors.

Key words: melanoma - diagnosis - pathology; luminiscence; skin neoplasms

Uvod

Do leta 1988 je bila površinska mikroskopija v dnevnem rutinskem delu redka, saj je zdravnik potreboval stereomikroskop. Takrat se je na tržišču pojavila naprava, imenovana dermatoskop, ki je omogočala 10 kratno povečanje pregledovane spremembe. Ta povečava je omogočila natančno preiskavo vseh pomembnih barvnih in strukturnih značilnosti pigmentne spremembe na koži. Veliko pu-

blikacij je v preteklem desetletju dokazalo, da je dermatoskopska preiskava veliko natančnejša. Klinična diagnostika melanocitnih in nemelanocitnih kožnih tumorjev se je znatno izboljšala, predpogoj za to pa je dodatno usposabljanje zdravnikov, ki s to napravo delajo. Epiluminiscentna mikroskopija (ELM) je samo nadgradnja omenjenega diagnostičnega postopka.¹

Osnovni dermatoskopski kriteriji

Prepoznavanje različnih morfoloških komponent pigmentiranega tumorja je temelj ELM,

enako kot je poznavanje črk temelj tekočemu branju. Pravilna, satovju podobna pigmentna mreža je značilna za melanocitne lezije z dolgimi in močno pigmentiranimi dermalnimi papilami. Če so te kratke ali pa je pigment uničen, vidimo z ELM predele brez omenjene strukture. Takšna »prazna« polja so značilna za večino malignih melanomov. Navadno vidimo rjave ali črne, včasih svetle (cona regrese) ali »mlečno rdečkaste« (vnetje) predele v opazovani spremembi.²⁻⁶

Pigmentna globula zo značilno vidna pri papilomatoznih rjavih melanocitnih nevusih in so velikokrat združena. Nepravilno razporejena in navadno črno obarvana so lahko značilna za melanome.

Rjave ali črne drobne točkaste spremembe (black dots), ki so manjše od opisanih globul, opazamo takrat, kadar močno pigmentirani melanociti ležijo tesno skupaj v zgornjem epidermisu.

Diferencialna diagnoza pigmentnih sprememb kože

Priporočljivo je, da diagnostični postopek izvedemo v dveh korakih: V prvem koraku ločimo melanocitne in nemelanocitne spremembe. Kadar spoznamo opazovano spremembo za melanocitno, se v drugem koraku odločamo, ali je sprememba benigna, maligna ali sumljiva.

V prvem delu preiskave ovrednotimo sledeče strukturne komponente:

- pigmentno mrežo
- pigmentna globula
- kovinsko-modro obarvanje.

Vsaka od omenjenih značilnosti govori za melanocitni značaj opazovane pigmentne spremembe. Kadar ne vidimo nobene od omenjenih značilnosti, se posvetimo iskanju dermatoskopskih značilnosti nemelanocitnih pigmentnih tumorjev. Iščemo psevdofolikularne ostije in rožene psevdociste (seboroična veruka), rdečkaste lagune (hemangiomi) ali

žilice različnega premera (pigmentirani bazilioni). Nachbar *et al.*, so v prospektivni raziskavi ugotovili, da opisani diagnostični algoritem izboljša klinične možnosti razlikovanja pigmentnih nemelanocitnih in melanocitnih sprememb za 30%.²⁻⁶

ABCD kriteriji razlikovanja benignih in malignih melanocitnih sprememb

Z regresijsko analizo 31 ELM so ugotovili značilnosti, ki so odločilnega pomena za postavitev pravilne klinične diagnoze sledeči kriteriji:⁷⁻¹⁶

A (*asimetrija*): Z ELM ocenimo asimetričnost na podlagi omejitve, barve in strukture pigmentne spremembe. Merimo jo s pomočjo perpendikularnih osi. Če je sprememba povsem simetrična vzdolž obeh osi, jo točkujemo z ničlo, če je asimetrična vzdolž obeh osi pa z 2.

B (*omejitev*): Omejitev točkujemo od 0 - 8. Omejitev je lahko ostra, odsekana (cut-off), ali pa pigmentna sprememba prehaja v okolico postopno.

C (*barva*): Največje število točk je 6. Z ELM je mogoče odkriti več barvnih odtenkov kot s prostim očesom. Razlikujemo belo, rdečo, svetlorjavo, temnorjavo, modrikasto in črno barvo.

D (*premer*): kot potencialno sumljive ocenjujemo spremembe, večje od 5 mm v premeru, kar pa glede na ELM ni diagnostični kriterij.

Strukturne spremembe melanocitnega tumorja ocenimo tako, da opazujemo oz. iščemo predele brez strukture, pigmentno mrežo, globul in črnih peg. Večji strukturni polimorfizem govori v prid maligne narave spremembe.

Natančno razlikovanje med benigno in maligno melanocitno spremembo dosežemo tako, da s pregledom ocenjeno število točk množimo z ustreznim koeficientom, ki je bil izdelan na podlagi multivariatne analize ($A \times 1.3$, $B \times 0.1$, $C \times 0.5$, $D \times 0.5$). Pri benignin

melanocitnih spremembah bo vsota verjetno < 4.75, seštevek > 5.45 pa kaže na maligno naravo opazovane melanocitne spremembe. Raziskava, ki je zajela 103 melanocitne tumorje, je pokazala 92% občutljivost 88.7% specifičnost in 90.3% učinkovitost omenjenega načina diagnostike.

Melanocitni tumorji s seštevkom 4.75 - 5.45 so sumljivi. Kljub benigni naravi včasih opazamo veliko število točk pri papilomatoznih nevusih, pri kongenitalnih nevusih, pri lentigo, pri pigmentiranih vretenastoceličnih nevusih in pri melanocitnih nevusih z globularno pigmentno strukturo.

Uporabnost ABCD kriterijev so nedavno potrdili (Binder s sod.⁶) tudi v primeru, ko so nevuse ocenjevali manj izkušeni dermatologi. Argenziano je s sodelavci⁷ izdelal diagnostično metodo v kateri upošteva 7 kriterijev.

Značilnosti malignega lentiga in lentigo malignega melanoma

Zaradi posebnega vzorca dermoepidermalne meje na obrazu velikokrat ne vidimo značilne pigmentne mreže, temveč retkularen vzorec. Težko ločimo med malignim lentigom in senilnim lentigom, ki je le posebna oblika sebo-roične keratoze. Črne točkaste spremembe vzbujajo sum na melanom, rjavi predeli brez strukture in rožene psevdociste pa so značilne za benigni senilni lentigo.

Diagnoza displastičnih nevusov

Izraz displastični nevus je kontroverzen tako s kliničnega kot s histološkega vidika. Nekateri avtorji dovoljujejo ta terminus samo v primeru, ko gre za družinski sindrom displastičnega nevusa, drugi pa ga ocenjuje kot displastične nevuse, ki so med benignimi melanocitnimi nevusi in malignim melanomom in med katerimi nekateri preidejo v maligni melanom. ELM na podlagi ABCD diagnostičnih

kriterijev omogoča pragmatičen napredek pri ocenjevanju sprememb, ki jih sicer ne moremo oceniti. Z višanjem števila točk narašča verjetnost, da je melanocitna sprememba maligna. Prospektivna študija Nachbarja s sodelavci je pokazala, da je bilo več kot 85% lezij s seštevkom točk več kot 5.45 histološko ocenjenih za melanome.¹¹

Z ELM preiskavo navadno vidimo asimetrijo vzdolž ene ali obeh osi pa tudi pogostejše barvne in strukturne heterogenosti, kot pa pri opazovanju običajnih melanocitnih nevusov. V lastni raziskavi smo ugotovili, da imajo nevusi, ki jih je histolog ocenil kot displastične, navadno seštevek točk med 4.5 in 5.8.¹⁵

Digitalna epiluminescentna analiza

V strahu pred malignim melanomom se opravljajo številna nepotrebna izrezovanja benignih nevusov. Računalniško vodeno digitalno ELM diagnostiko razvijajo zadnja leta na več inštitutih. Številni računalniški strokovnjaki želijo s projektom (Vidko and Meldoc) razviti avtomatsko vodeno diagnostiko melanocitnih sprememb. Dermatoskopske posnetke 145 malignih melanomov in 560 benignih melanocitnih nevusov smo digitalizirali z ustrežno kamero ob običajnih pogojih osvetlitve. Prvi rezultati so spodbudni, saj se je diagnoza pokazala za pravilno pri več kot 90% sprememb.

Morda je v avtomatski računalniško vodeni diagnostiki melanocitnih nevusov velika prihodnost, kar pa bo pokazal čas.

Literatura

1. Argenyi ZB, Dermoscopy (epiluminiscence microscopy) of pigment skin lesions. Current status and evolving trends. *Dermatol Clin* 1997; **15**: 79-95.
2. Dal Pazzo V, Benelli C. Atlas of dermatoscopy. EDRA Medical Publishing & New >Media, Milano, 1997.
3. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C. *An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions*. Mc Graw-Hill Book, Sydney , Australia, 1996.
4. Kreusch J, Rassner G. *Auflichtmicroscopie pigmentierten Hauttumoren*. Thieme, Stuttgart New York, 1991.
5. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Diagnostic reliability of dermatoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology* 1995; **190**: 25-30.
6. Stolz W, Brauno-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Cagnetta AB. Color atlas of dermatoscopy. Blackwell, Oxford, 1994.
7. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminiscence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998; **34**: 1536-70.
8. Binder M, Kittler H, Seeber A, Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Epiluminiscence microscopy bysed classification of oigment skin lesions using computerized image analysis and an artificial neural network. *Melanoma Res* 1998; **8**: 1-6.
9. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K. Reevaluation of the ABCD rule of epiluminiscence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999; **40**: 171-6.
10. Binder M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaidor A, Wolff K, Pehamberger H. Epiluminiscence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologist. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 286-91.
11. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Plewig G. The ABCD rule of dermatoscopy: high perspective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 551-9.
12. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminiscence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993; **100**: 356S-362S.
13. Schiffner R, Schniffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, Stolz W. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*, in press.
14. Stolz W, Reimann A, Cagnetta AB, Pillet L, Abmayr W, Holze D, et al. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1994; **4**: 521-7.
15. Stolz W, Bilek P, Landthaler M, Merkle T, Braun-Falco O. Skin surface microscopy. *Lancet* 1989; **II**: 864-5.
16. Stolz W, Schiffner R, Pillet L, Vogt T, Harms H, Schindewolf T, Landthaler M, Abmayr W. Improvement of monitoring of melanocytic skin lesions using a computerized acquisition and surveillance unit with skin surface microscopic TV camera. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 202-7.

More information about the Vidko and Meldoc project is available :

<http://www.uniregensburg.de/Fakultaeten/Medizin/Dermatologie/derma.htm>

<http://www.imse.med.tu-muenchen.de/mi/derma/index.html>

<http://77f7alpha1.informatik.fh-muenchen.de/iila-bor/projekte/vidko31.htm>