

ULOGA DERMOSKOPIJE U DIJAGNOSTICI MALIGNIH MELANOMA

Nebojša Krstić¹, Predrag Čanović², Ana Ravić-Nikolić¹, Vesna Miličić¹

¹Centar za dermatovenerologiju, Klinički centar Kragujevac

²Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar Kragujevac

THE ROLE OF DERMOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT MELANOMA

Nebojsa Krstic¹, Predrag Canovic², Ana Ravic-Nikolic¹, Vesna Milicic¹

¹Medical Faculty, Centre of Dermatovenerology, Clinical Centre Kragujevac

²Medical Faculty, Infectious Diseases Clinic, Clinical Centre Kragujevac

SAŽETAK

Kutani melanomi su česti maligni tumori kože. Melanom nastaje malignom transformacijom melanocita na dermo-epidermalnom sastavu ili iz nevomelanocita, atipičnih melanocitnih mladeža koji postaju invazivni, a kasnije metastaziraju u različitim vremenskim intervalima.

Dermoskopija je neinvazivna dijagnostička metoda u dermatovenerologiji koja podrazumeva pregled promene dermoskopom. Dermoskopijom se analiziraju specifične morfološke strukture koje se ne vide kliničkim pregledom, te stoga dermoskopija povezuje klinički pregled i dermatopatologiju.

Ovom metodom omogućena je diferencijacija pigmentnih promena na melanocitne i nemelanocitne promene, kao i dalja diferencijacija unutar tih grupa. Pored toga, dermoskopija je esencijalna u ranoj dijagnozi melanoma i amelanotičnog melanoma. Dermoskopski pregled omogućava kratkotrajni i dugotrajni monitorin i danas je nezamenljiva tehnika u dijagnozi pigmentnih promena.

Cljučne reči: dermoskopija, dijagnostika, melanom

UVOD

Kutani melanomi su česti maligni tumori kože. Melanom nastaje malignom transformacijom melanocita na dermo-epidermalnom sastavu ili iz nevomelanocita, atipičnih melanocitnih mladeža koji postaju invazivni, a kasnije metastaziraju u različitim vremenskim intervalima.

Njihova incidencija približno se udvostručuje skoro svakih 10 godina. Lekar može pratiti i kontrolisati promene neinvazivnom dijagnostičkom procedurom, epiluminiscentnim mikroskopom kao i dermatoskopom. Dalji koraci u poboljšanju dijagnostike melanoma razvijaju se u pravcu vizualizacije promena ispod kože, tj. struktura koje nisu vidljive golim okom. Time oni postaju dostupni kliničkom pregledu. Izuzetno značajna pitanja na koja treba upozoravati pacijente i odgovorati na pitanja u svakodnevnoj lekarskoj komunikaciji i praksi glase: koja su mesta suspektih lezija najčešće izložena faktorima rizika; koje su dermoskopske strukture najčešće zastupljene; kakav je uticaj naslednih faktora na nastanak pigmentnih sumnjivih lezija; kako ranom dijagnostikom

ABSTRACT

Cutaneous melanoma is the most malignant tumour of the skin. Melanoma arises from the malignant transformation of melanocytes at the dermal-epidermal junction or from the nevomelanocytes of atypical melanocytic nevi, that become invasive and metastasize after various time intervals.

Dermoscopy is a non-invasive diagnostic technique in dermatovenerology that includes the inspection of the lesion with a handheld dermoscope. Dermoscopy enables the evaluation of the specific morphological structures of the skin that are not visible to the naked eye. Therefore, it links clinical dermatology and dermatopathology.

The major goal is to differentiate pigmented lesions into melanocytic and non-melanocytic lesions, and make further differentiations within each group. Furthermore, it is essential to distinguish melanoma from other melanocytic and non-melanocytic skin lesions, and to diagnose melanoma and amelanotic melanoma in their early stages. Dermoscopic follow-up includes long-term and short-term monitoring, and it is an essential diagnostic technique in the management of pigmented skin lesions.

Key words: dermoscopy, diagnosis, melanoma

prevenirati nastanak malignih melanoma; zatim ukazivati na korelaciju dužine fotoekspozicije u toku života i razvoju melanoma i drugo.

Dermoskopija je neinvazivna dijagnostička metoda u dermatovenerologiji koja podrazumeva pregled promene dermoskopom. Glavna funkcija dermoskopije je diferencijacija pigmentnih promena na melanocitne i nemelanocitne promene, kao i diferencijacija unutar tih grupa. Time se omogućava preciznija dijagnostika pigmentnih promena.

INCIDENCIJA, ETIOPATOGENEZA I KLINIČKA SLIKA MALIGNIH MELANOMA

Melanoma malignum je najznačajniji tumor melanocitnog sistema, koji se karakteriše visokim malignim potencijalom i mogućnošću da daje metastaze (1). Po učestalosti, u razvijenim zemljama Zapada, melanom je maligni tumor s najbržim uvećanjem broja

obolelih, budući da tako dostiže epidemiološke razmere. Njegova incidencija približno se udvostručuje skoro svakih 10 godina. Incidencija malignih melanoma raste po stopi od 3 do 7 % godišnje u opštoj populaciji, a naročito se povećava incidencija kod mlađih ženskih osoba. Dva puta je češći kod žena u zemljama Evrope, dok je u većini američkih studija odnos melanoma kod žena i muškaraca 1:1. Među ženama u dobi od 25 do 29 godina, melanom je najčešći maligni tumor. Retko se javlja pre puberteta (samo oko 1 % svih malignih melanoma), a vrh incidencije se viđa između 40. i 50. godine života. Melanom je tumor belaca i retko se javlja kod osoba crne rase i Azijata (2). Procenjuje se da je rizik za osobu bele rase da u toku života oboli od malignog melanoma oko 1:150. U SAD godišnje od melanoma oboli 70 000 osoba, a procenjeni rizik obolevanja u opštoj populaciji, za osobe rođene 1990. godine je oko 1 na 100, dok je za osobe rođene 2000. godine povećan za četvrtinu.

Procenjuje se da broj novonastalih melanoma čini 5% svih malignih tumora kože, skoro 2 % svih vrsta tumora kože i da predstavlja 1–2 % smrtnih slučajeva od malignih bolesti. Tome, između ostalog, doprinosi sve veća insolacija zbog oštećenja ozonskog omotača i globalnog zagrevanja. Utvrđeno je da se incidenca karcinoma kože povećava za 1,3–2,3 % na svakih 1 % deplecije ozonskog omotača. Incidenca melanoma zavisi i od geografskog područja pa, na primer, u Australiji i na Novom Zelandu na 100 000 stanovnika godišnje se otkrije 40 novih slučajeva.

Prognoza malignog melanoma u dečjem uzrastu je izuzetno loša. Iako su neki istraživači pokazali da se incidencija melanoma kao i stope smrtnosti za mlađe grupe i žene sada stabilizuju i da su čak mogući i padovi, one su i dalje veoma visoke (3). Posle sprovedene terapije, vreme preživljavanja kod žena je nešto duže nego kod muškaraca. (4).

Pored mogućnosti ranog otkrivanja i dobrog petogodišnjeg preživljavanja od 89% slučajeva obolelih, maligni melanom ima značajnu godišnju stopu mortaliteta koja iznosi 2,3 na 100 000 stanovnika, i to kod muškaraca starijih od 60 godina života.

Maligni melanom nastaje iz melanocita, ćelija koje proizvode pigment melanin. Njihova osnovna uloga je zaštita organizma od ultravioletnog zračenja. Faktori rizika za nastanak malignog melanoma su porodična istorija bolesti, prisustvo velikog broja benignih ili atipičnih nevusa, melanom u ličnoj istoriji bolesti, imunosupresivna stanja, osetljivost na Sunce i izloženost ultravioletnoj radijaciji. U osnovi nastanka najmalignijeg tumora kože je poremećaj ćelijskih genskih kontrolnih mehanizama. Odnosno, razvoj malignog melanoma iz melanocita posledica je međusobnog dejstva genetskih faktora, UV zračenja i mikrookoline tumora.

UV zračenje uzrokuje genetske promene na koži, umanjuje njenu imunološku funkciju, povećava lokalnu proizvodnju faktora rasta i oštećuje DNA, što utiče na keratinocite i melanocite (5,6).

Smatra se da su melanomu najpodložnije osobe svetlog tena, plave ili crvene kose, koje teško potamne na suncu, a lako dobijaju opekotine prilikom sunčanja. Kod ovih osoba povećana sklonost ka malignom melanomu posledica je poremećaja na nivou gena MC1R, odgovornog za melanokortin receptor 1(MC1R), čijom se aktivacijom odnosno vezivanjem α -melanocit-stimulišućeg hormona (α -MSH) pokreće niz intraćelijskih signalnih puteva u melanocitima koji aktiviraju enzime odgovorne za sintezu pigmenta melanina (7,8).

Pojava i razvoj malignog melanoma posledica su poremećene homeostaze kože, tj interakcije melanocita sa ćelijama mikrookoline, odnosno keratinocitima, fibroblastima, endotelnim i imunskim ćelijama. Tokom nastanka malignog melanoma, dešava se niz bioloških transformacija, od melanocita do pojave malignih ćelija. Proces prolazi kroz pet stadijuma:

- stadijum 1 – kongenitalni i stečeni nevus sa normalnim melanocitima;
- stadijum 2 – displastični nevus sa strukturnom atipijom;
- stadijum 3 – faza radijalnog rasta (RGP), primarni melanom, bez sposobnosti da metastazira;
- stadijum 4 – faza vertikalnog rasta (VGP), primarni melanom sa sposobnošću da metastazira i
- stadijum 5 – metastatski melanom.

Maligni melanom kože može biti pigmentna lezija u ravni ili iznad ravni kože. Glavne karakteristike su nepravilan oblik, često nazubljene ivice, neravna površina, prečnik od 1 do 2 cm, neujednačena obojenost, smeđa, crvena, bela, crna ili plava boja. Svaka promena kožne lezije u obliku, veličini, boji i debljini zahteva kontrolu. Simptomi u vidu pojave krvarenja, ulceracije, svraba takođe su značajni i mogu ukazivati na progresiju bolesti. Postoje četiri kliničko-patološke forme rasta malignog melanoma:

- Superficialno šireći melanom je najčešći oblik malignog melanoma. Lokalizovan je kod muškaraca najčešće na trupu, kod žena na nogama i leđima.
- Nodularni melanom – javlja se u vidu čvora ili papule, plavosive, smeđecrne, crne prebojenosti, do potpuno amelanotične. Može nastati na prvidno neizmenjenoj koži ili na već postojećem nevusu.
- Lentigo maligni melanom – prvenstveno se javlja kod starijih osoba, posle 60 godine života, na delovima tela koji su duže vreme bili izloženi ili oštećeni UV zračenjem (obrazi, slepoočnice).
- Akralni lentiginozni melanom – javlja se kao pigmentisana pločasta makula, nepravilnih ivica, smeđecrne ili plavocrne boje, lokalizovana na dlanovima, tabanima, subungualno i na sluznicama. Pojava čvora ukazuje na postojanje vertikalnog rasta i pojavu metastaza.

Maligni melanom, kao što je pomenuto, predstavlja pigmentisanu leziju kože. Zbog lokalizacije na koži i specifičnog izgleda, moguće je da pacijent sam uoči lezije i promene na njoj, što itekako može da doprinese ranijem postavljanju dijagnoze i pravovremenom sprovođenju terapije. Debljina tumora i pojava ulceracija najvažniji su nezavisni prognostički znaci preživljavanja. Bolju prognozu imaju pacijenti sa manjim lezijama i lezijama u nivou kože. Pojava ulceracija većih od 6 mm i veći stepen invazije je loš prognostički znak. Postoji pet nivoa invazije (Clark). Mnogobrojne studije pokazuju da je debljina tumora precizniji i produktivniji pokazatelj u odnosu na stepen invazije i najznačajniji primarni prognostički faktor za preživljavanje kod pacijenata u I i II stadijumu malignog melanoma (9).

Promene može pratiti i kontrolisati lekar neinvazivnim dijagnostičkim procedurama, kao što su : Wood-ova lampa, uveličavajuća stakla (3–10 puta), epiluminiscentni mikroskop, fotografija i drugo.

DIJAGNOSTIKA MALIGNIH MELANOMA

Na Prvom svetskom kongresu iz dermoskopije, koji je održan februara 2001.godine, urađena je sistematizacija svih do tada nabrojanih analitičkih metoda, koje su iz didaktičnih razloga razvrstane u dve grupe, i to: FIRST STEP (prvi korak), dijagnostički algoritam za razlikovanje pigmentnih i nepigmentnih kožnih lezija, koje su sistematizovali Kreuzsch, Stolz i Menzies, i SECOND STEP (drugi korak), dijagnostički algoritam za razlikovanje dobroćudnih melanocitnih lezija i melanoma gde su paralelno uključena četiri algoritamska sistema, i to:

- 1) modifikovana "pattern analysis" (1987, 1993, Pehamberger i sar.)
- 2) ABCD pravila dermoskopije (1994, Stolz i sar.)
- 3) Menzies metoda i (1996. Menzies), kao i
- 4) 7-point checklist (1998. Argenziano).

Dijagnoza malignih melanoma do sada se postavljala isključivo histopatološki, odnosno pregledom biopsiranog materijala. Dalji koraci u poboljšanju dijagnostike melanoma razvijaju se u pravcu vizualizacije promena ispod kože, tj. struktura koje nisu vidljive golim okom.

Dermoskopija (epiluminiscentna mikroskopija, *in vivo* površna miroskopija kože, videodermoskopija) je neinvazivna *in vivo* dijagnostička tehnika koja omogućava vizualizaciju struktura ispod površine kože, kao i njenih morfoloških karakteristika koje nisu vidljive golim okom (10).

Za rutinsko izvođenje dermoskopije dovoljno je primeniti ABCD pravilo s obzirom na to da se samo u velikim svetskim centrima istovremeno koriste svi algoritmi. Dermoskopija se izvodi tako što se na kožnu leziju aplikuje mineralno ulje, alkohol ili samo voda. Tečnost se aplikuje zbog eliminisanja površne refleksije

koja nastaje usled razlike indeksa prelamanja svetlosti kroz vazduh i kožu, što omogućava providnost rožnatog sloja (11). Time se postiže bolja vizualizacija pigmentnih struktura epiderma, dermoepidermalne granice i papilnog dela derma, kao i oblika i veličine krvnih sudova superficijalnog vaskularnog plexusa. Na taj način oni su dostupni kliničkom pregledu.

Tokom osamdesetih godina prošlog veka, u kliničkoj dijagnostici melanoma uvedeno je ABCD pravilo (A-assimetry, B-border, C-color, D-diameter, tj. asimetrija, ivice, boja i dijametar). Ipak, senzitivnost pomenutog kliničkog načina dijagnostike iznosi 65–80%. Dodatak kliničkog E kriterijuma (E-enlargment, tj. uvećanje) je senzitivnost ABCDE pravila popravilo za 3–8% u dijagnostikovanju melanoma (12). ABCD pravila dermoskopije su:

A-asimetrija evaluira se tako što se posmatraju boje i strukture lezije u dve aksijalne ravni (horizontalna i vertikalna) koje stoje upravno jedna na drugu. Ukoliko se uoči asimetrija boja i struktura u jednoj aksijalnoj ravni, boduje se kao 1 poen, a ako ih ima u obe ravni, boduje se sa 2 poena. Obrazac za izračunavanje je sledeći: mogući broj poena (0–2) x faktor korekcije 1,30. Dakle, dermoskopski skor za asimetriju kreće se od 0 do 2,6.

B-prekid ivica. Da bi se razmatrao skor ivica, najpre se lezija podeli u 8 aksijalnih ravni. Svaki od tih osam segmenata se pojedinačno posmatra kako bi se uočilo da li ima ili nema pigmenta na ivici. Mogući broj poena kreće se od 0 do 8. Obrazac za izračunavanje je sledeći: mogući broj poena (0–8) x faktor korekcije od 0,10. Dermoskopski skor za prekid ivica iznosi od 0 do 0,8.

C-boje. Evaluacija skora za boje sastoji se u tome što istraživač opisuje broj različitih boja viđenih dermoskopijom (mogu se opisati šest boja: bela, crvena, svetla i tamnobraon, plavosiva i crna), u zavisnosti od toga u kojim se slojevima pigment nalazi. Crvena boja ukazuje na zapaljenski proces i često se viđa kod displastičnih nevusa i melanoma (13,14). Mogući broj poena za boje kreće se od 1 do 6. Obrazac za izračunavanje dermoskopskog skora za boje je: mogući broj poena (1–6) x 0,50; dermoskopski skor za boje kreće se od 0,5 do 3.

D-različite dermoskopske strukture. Evaluira se pet mogućih komponenti bilo gde u leziji: pigmentna mreža, homogena pigmentacija (koja zahvata više od 10 % površine lezije), tačke (minimum tri u leziji, a evaluiraju se samo u „drugom koraku”), globule i grančice. "Paralel pattern" – (linearna pigmentacija između dermalnih papila sa naglim prekidom na periferiji) lokalizovana je samo na dlanovima, tabanima i mukozi, i posmatra se samo u „prvom koraku" ali ne i u „drugom koraku". Grančice i tačke uzimaju se u obzir samo kada su tri i više jasno viđene u leziji. Mogući broj poena za ovaj algoritam kreće se od 1 do 5. Obrazac za izračunavanje dermoskopskog skora za različite dermoskopske strukture je sledeći: mogući broj poena (1–5) x 0,50. Dermoskopski skor za D kreće se od 0,5 do 2,5 (15,16).

Posle identifikacije svih kriterijuma pristupa se izračunavanju totalnog dermoskopskog skora (TDS), koji predstavlja jedan semikvantitativan, matematički pristup koji se zasniva na dodeljivanju poena za svaki kriterijum nađen u leziji. Prostim sabiranjem skorova za svako slovo dobija se totalni dermoskopski skor. Moguće vrednosti za TDS skor kreću se od 1,0 do 8,9. Tumačenje rezultata: TDS do 4,75 u većini slučajeva označava benignu leziju, TDS od 4,80 do 5,45, znači da postoji sumnja, ali ne i sigurna dijagnoza da je reč o melanomu. Lezije sa TDS-om od 5,50 su veoma suspektne i savetuje se ekscizija (11).

Upotrebom dermoskopije otvara se novi svet boja i struktura nevidljiv golim okom. Koristi se za ranu dijagnozu melanocitnih lezija, posebno za dijagnozu malignog melanoma. Takođe, omogućava razlikovanje benignih i malignih pigmentnih kožnih promena, kao što su: pigmentni bazocelularni karcinom, seboroična verukala, kao i vaskularne strukture. Na taj način dermoskopija povezuje makroskopsku kliničku dermatologiju i mikroskopsku dermatopatologiju (10).

Posebno je važno da se strukture vidljive pod dermatoskopom pravilno interpretiraju, ali i da se svakoj viđenoj pojavi da odgovarajući značaj. Radi pravilne interpretacije rezultata razvijeni su algoritmi. Njima je tačno utvrđeno kako se vrednuje svaka pojava i kako se svi dobijeni rezultati skoriraju. Dobijeni skor tumači se u okviru strogo zadatih granica. Postoji potreba da se razvijaju razni algoritamski sistemi, s obzirom na to da se pokazalo da nijedan algoritam ne omogućava korektnu dijagnozu svih melanoma (12).

Ipak, s obzirom na činjenicu da samo u SAD svakog časa po jedna osoba umre od melanoma, potreba da se dijagnostika melanocitnih lezija poboljša, kao i da se smanji broj nepotrebnih ekscizija i dalje je veoma prisutna (11).

Dermatoskopija je *in vivo* neinvazivna metoda za tačnu dijagnostiku pigmentnih kožnih lezija. Ona povezuje kliničku dermatologiju i dermatopatologiju omogućavajući vizuelizaciju morfoloških struktura, nevidljivih golim okom. Rano otkrivanje tzv. „tankih“ melanoma ostvarivo je korišćenjem ove moderne aparature, uz sprovođenje pravilne dijagnostičke procedure.

Određivanje stepena rizika od nastanka melanoma, kao i drugih karcinoma kože, upotrebom dermatoskopije, uputiće i na konačan zaključak o primeni širih epidemioloških i ostalih kliničkih procedura prevencije i lečenja malignih melanoma i njihovih pratećih komplikacija. Dermatoskopija će u budućnosti zauzeti značajno mesto u medicinskoj praksi, između ostalog, i zbog povećane potrebe za ranim prepoznavanjem melanoma.

LITERATURA

1. Nikolić M. Prekancerone dermatoze, maligni tumori, pseudoepiteliomske hiperplazije i paraneoplastične dermatoze. U: Lalević-Vasić B., Medenica LJ., Nikolić M., Dermato-venerologija sa propedeutikom. Beograd: Savremena administracija a.d. 2008; 27: 281–98.
2. Karadaglić Đ, Pavlović M. Dermatologija i venerologija. Beograd: Grafolik, 2002:193-4.
3. Hall HI, Miller Dr, Rogers JD, Bewerse B. Update on incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 35–42.
4. Stanojević M. Maligni melanocitni tumori. U: Paravina M, Spalević Lj. i dr. Dermatovenerologija. Niš: Prosveta; 2003; 310–7.
5. Thomson JF, Scolyer RA, Kefford RE. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 36:687–701.
6. Gilcrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340:1341–8.
7. Naysmith L, Waterston K, Ha T, et al. Quantitative measures of the effect of the melanocortin 1 receptor on human pigmentary status. *J Invest Dermatol* 2004;122:423–8.
8. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet* 1995;11: 328–30.
9. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: validation of the AJCC melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
10. Ruocco V, Argenziano G, Soyer P. Commentary: dermoscopy. *Clin Dermatol* 2002;20(3):199.
11. Johr RH. Dermoscopy: Alternative Melanocytic Algorithms – The ABCD Rule of Dermoscopy, Menzies Scoring Method, and 7-point Checklist. *Clin Dermatol* 2002;20:240–7.
12. Argenziano G, Soyer P. Dermoscopy of pigmented skin lesions—a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet Oncol* 2001;2(7):443–9.
13. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:571–83.
14. Yadav S, Vossaert KA, Kopf AW, et al. Histopathological correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminescence microscopy). *Am J Dermatopathol* 1993;15:297-305.
15. Nachbar F, Stolz W, Merkle T et al. The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:551–9.
16. Carli P, De Giorgi V, Soyer HP, Stante M, Mannone F, Giannotti B. Dermoscopy in the diagnosis of pigmented skin lesions: a new semiology for the dermatologist. *JEADV* (2000);14:353–69.