

## ODOS MELANOMOS ANKSTYVOJI DIAGNOSTIKA

### EARLY DIAGNOSTICS OF MALIGNANT MELANOMA

Ingrida Vaišnorienė, Janina Didžiapetrienė, Giedrė Smailytė, Konstantinas Povilas Valuckas

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Institute of Oncology, Vilnius University

#### SANTRAUKA

*Reikšminiai žodžiai:* apgamas, melanoma, konfokali atspindžio mikroskopija.

*Darbo tikslas.* Pateikti literatūros duomenis apie neinvazinių diagnostikos metodų reikšmę, siekiant atskirti gerybinius melanocitinės kilmės odos navikus nuo piktybinės melanomos.

*Tyrimo medžiaga ir metodai.* „PubMed“ duomenų bazės publikacijos, kuriose nagrinėjami su odos navikų diagnostika susiję klausimai. Apie 40 proc. publikacijų yra paskelbtos 2008–2012 metais.

*Rezultatai ir išvados.* Klinikinių tyrimų duomenimis, neinvazinės melanocitinių odos navikų diagnostikos tikslumas svyruoja nuo 60 proc., kai kvalifikuotas gydytojas atlieka apžiūrą plika akimi, iki 90–95 proc., kai papildomai atliekami dermoskopijos ir konfokali os atspindžio mikroskopijos tyrimai. Tikslėsių diagnostikos metodų panaudojimas pagerina ankstyvosios melanomos diagnostiką, o tai sąlygoja veiksmingesnį gydymą ir mažesnį mirtingumą nuo šios ligos.

#### ABSTRACT

*Key words:* nevus, melanoma, reflectance confocal microscopy.

*Objective:* to present literature data on the topic of non-invasive diagnostic methods for distinguishing benign melanocytic skin tumors from malignant melanoma.

*Materials and methods:* Review of all publications in PubMed database, containing materials for diagnosis of skin tumors. About 40 percent of the publications were published during 2008–2012 years (in the period from 2008 to 2012).

*Results and conclusions:* According to the clinical trials data, accuracy of non-invasive diagnosis of melanocytic skin lesions varies from 60 percent, when a qualified doctor makes a naked eye examination, up to 90–95 percent, when additionally dermoscopy and reflectance confocal microscopy examinations are applied. Use of more accurate diagnostic methods improves early diagnosis of melanoma and thus contributes to effective treatment and lesser mortality from this disease.

#### ĮVADAS

Remiantis Lietuvos vėžio registro duomenimis, Lietuvoje kasmet nustatoma daugiau nei 250 odos melanomos atvejų. Kaip ir mūsų šalies kaimynės, Lietuva nepriskiriama prie tokių šalių, kuriose dažniau sergama melanoma. Tikėtina, kad taip yra dėl nedidelės insoliacijos. Tačiau remiantis statistika, Lietuvoje kasmet daugėja susirgimų odos melanoma. Tai sutampa su bendra pasauline tendencija. Pagrindinė melanomos problema, apie kurią byloja Lietuvos vėžio registro duomenys, yra vėlyva melanomos diagnostika. Lietuvoje diagnozuojama I stadijos melanoma sudaro tik iki 35 proc. visų ligos atvejų. Dažniausiai ši liga diagnozuojama II–IV stadijos. Pažymėtina, kad mirtingumas nuo odos

melanomos Lietuvoje yra didesnis nei kitose Europos šalyse. 2002–2005 metais Lietuvoje susirgusiųjų odos melanoma penkerių metų išgyvenamumas sudarė 70 proc. [1], o Europoje vidutinis išgyvenamumas yra 85 proc. ir ilgesnis [2].

Melanoma yra greitai augantis ir plintantis piktybinis navikas, retai pasiduodantis gydymui plitimo metu. Nesant efektyvaus metastazinės melanomos gydymo, pagrindiniu veiksmiu, nulemiančiu išgyvenamumą, tampa ankstyvoji melanomos diagnostika bei skubus pirminio naviko chirurginis šalinimas. Ankstyvąją melanomos diagnostiką gali pagerinti profilaktinės priemonės – reguliariai atliekami apgamų patikrinimai bei didelę tikimybę supiktybėti turinčių

Janina Didžiapetrienė  
Vilniaus universiteto Onkologijos institutas  
Santariškių g. 1, Vilnius  
janina.didziapetriene@vuoi.lt

apgamų šalinimas. Tokių profilaktinių odos patikrinimų metu nustatomos paciento nepastebėtos ankstyvosios – 0–I stadijos odos melanomos. Pašalinus ankstyvųjų stadijų iki 1 mm storio odos melanomos naviką išgyvenamumo prognozė gera: 10 metų išgyvenamumas sudaro 90–97 proc. [3, 4].

Siekiant sumažinti mirtingumą nuo odos melanomos svarbu tiksliai atskirti gerybinius melanocitinės kilmės navikus nuo piktybinės melanomos ir identifikuoti apgamus, turinčius didelę tikimybę supiktybėti.

Todėl šio straipsnio tikslas – pateikti literatūros duomenis apie neinvazinių diagnostikos metodų reikšmę, siekiant atskirti gerybinius melanocitinės kilmės odos navikus nuo piktybinės melanomos.

## TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Apžvelgiamos įvairių autorių publikacijos, kuriose nagrinėjami su odos navikų diagnostika susiję klausimai. Apie 40 proc. publikacijų yra paskelbtos 2008–2012 m., kitos – anksčiau, tačiau išlieka vertingos ir šiandien metodiniu bei metodologiniu ir moksliniu aspektais.

Ieškant duomenų naudotasi „PubMed“ duomenų baze. Peržiūrėta daugiau kaip 200 publikacijų pagal raktažodžius – apgamai, displaziniai apgamai, melanoma, dermoskopija, konfokali odos atspindžio mikroskopija, melanocitinių odos navikų diagnostika.

## MELANOCITINĖS KILMĖS ODOS NAVIKŲ INVAZINĖ DIAGNOSTIKA

Pagrindinis invazinis tyrimas, atliekamas odos ligoms diagnozuoti, yra odos biopsija. Specialiomis biopsijos adatomis arba skalpeliu paimama odos ir poodžio dalis (fragmentas). Odos biopsija gali būti incizinė arba ekscizinė. Gerybinių, o ypač piktybinių, odos navikų atvejais rekomenduojama atlikti ekscizinę biopsiją – visiškai pašalinti odos darinį odos pjūvį atliekant sveikuose audiniuose ir vengiant pjūvio per naviką. Tokia biopsija yra saugi, nes nepadidina išplitimo rizikos, jei navikas yra piktybinis. Biopsijos metu pašalintas odos darinys siunčiamas histologiškai ištirti ir nustatyti galutinę patologijos diagnozę. Tai yra standartinė odos navikų diagnostinė procedūra. Tokio tyrimo tikslumas – 100 proc.

Pagrindiniai odos biopsijos trūkumai – invaziškumas bei tyrimo trukmė. Invazinis odos biopsijos tyrimas yra susijęs su randėjimo, infekcijos bei nuskausminti vartojamų medikamentų sukeltos anafilaksijos rizika. Odos biopsijos tyrimas kartais gali trukti iki 10 dienų. Indikacija odos biopsijai atlikti yra įtariamas piktybinis odos navikas. Tokiu atveju atlikta ekscizinė biopsija kartu yra ir chirurginis gydymas, nes navikas visiškai pašalinamas. Skirtumas tarp diagnostinės ekscizijos ir chirurginio gydymo atsiranda tik dėl melanomos, kai aplink naviką rekomenduojama pašalinti daugiau sveikų audinių siekiant išvengti lokalių metastazių. Dar viena ekscizinės biopsijos indikacija (reliaty-

vi) yra navikas, galintis supiktybėti, – tai ikivėžinės odos būklės. Tokioms būklėms galima priskirti progresuojančios atipijos bei ryškios displazijos apgamus, todėl atlikta ekscizija gali būti vertinama kaip profilaktinė.

Tinkama biopsija yra vienas svarbiausių veiksnių, nulemiančių patologinės diagnozės tikslumą. Estetinėje medicinoje siekiant išvengti gilių odos pjūvių ir ryškių randų dažnai atliekama dalinė (šeivinė) odos biopsija, kuri neturėtų būti taikoma nei piktybiniams, nei atipiniams odos navikams. Vienintelė indikacija, kai saugiai galima atlikti šeivinę odos biopsiją, yra iškilę gerybiniai veido odos dariniai, pavyzdžiui, gerybiniai dermaliniai apgamai. Tiek atliekant incizinę, tiek šeivinę odos biopsiją, pašalinama tik dalis naviko, todėl histologinio tyrimo vertinimas gali būti ribotas arba histologijos diagnozė gali nesutapti su odoje likusio naviko morfologija.

## MELANOCITINĖS KILMĖS ODOS NAVIKŲ NEINVAZINĖ DIAGNOSTIKA

### Apgamai

Vienas svarbiausių didesnės tikimybės susirgti melanoma veiksnių yra apgamai. Kiekvienas suaugęs žmogus gali turėti vidutiniškai apie 25–30 apgamų. Tik nedidelę jų dalis būna įgimti arba atsiradę ankstyvojoje vaikystėje. Kasmet odoje atsiranda vis daugiau apgamų. Daugiausia jų turime būdami 30 metų. Atipiniai apgamai, taip pat daugybiniai apgamai, kai jų odoje yra 50 ir daugiau, rodo didesnę tikimybę susirgti melanoma [5–7].

Histologinių tyrimų duomenimis, apie 25 proc. melanomų turi išlikusių apgamo elementų. Todėl manoma, kad iki 30 proc. melanomų atsiranda iš apgamų, o likusios *ab initio* susiformuoja ant sveikos odos kaip pirminiai piktybiniai odos navikai. Kadangi apgamų turime kiekvienas ir ne po vieną, o melanoma kasmet susergera 8 žmonės iš 100 000 (2009 m. Lietuvos vėžio registro duomenys), statistiškai apgamo tikimybė supiktybėti nėra didelė. Tačiau kaip įvertinti konkretaus apgamo tikimybę supiktybėti?

Remiantis patologų naudojama W. Clarko pasiūlyta pigmentinių odos darinių histologine klasifikacija, pasiūlytas odos melanomos atsiradimo iš apgamo modelis [8]. Pagal jį melanomos pirmtakas gali būti bet koks gerybinis melanocitinis darinys, kurio linijinė progresija į displazinį apgamą, o iš šio – į melanomą (iš pradžių radialinės augimo fazės, vėliau – vertikalios) gali būti pagrįstas histologiniais progresuojančios atipijos požymiais. Remiantis minėtu modeliu, norint įvertinti konkretaus apgamo riziką supiktybėti, reikia atpažinti apgamo displazijos požymius.

### Displaziniai apgamai

Displaziniam apgamui būdingi histologiniai citologiniai ir architektūriniai atipijos bei organizmo reakcijos į apgamą požymiai. Svarbiausias displazinio apgamo požymis

yra (*nevo*) melanocitų atipija. Pagal citologinės atipijos požymių išreikštumą – melanocitų bei jų branduolių ir branduolėlių dydį, formą, dažymosi intensyvumą, branduolio ir citoplazmos santykį – displaziniai apgamai histologiškai skirstomi į lengvos, vidutinės ir ryškios displazijos (lygio) apgamus. Ryškios displazijos apgamai histologiškai panašūs į melanomą.

Displazinis apgamas yra potencialus melanomos pirmtakas, padidėjusios melanomos rizikos žymuo ir melanomos imituotojas [9, 10]. Nors displaziniai apgamai susiję su padidėjusia melanomos rizika, ne visi tokie apgamai supiktybėja [8, 11]. Atliekant tikslus neinvazinius diagnostikos tyrimus, neryškią atipiją turinčius apgamus galima tiesiog stebėti neatliekant diagnostinės odos biopsijos. Progresuojant atipijos požymiams, apgamas turi būti šalinamas dėl melanomos profilaktikos [12].

Ryškios atipijos požymių turinčių apgamų rizika išsivystyti į melanomą didelė, todėl juos būtina šalinti. Tokie apgamai šalinami tik chirurginiu būdu pjūvi atliekant per sveikus audinius – rekomenduotina, kad sveikos odos kraštai aplink šalinamą apgamą būtų platesni negu 2–5 mm.

Displazinių apgamų sindromo atveju šių apgamų odoje gali būti 50 ir daugiau. Kai visų atipinių apgamų iš karto pašalinti nėra galimybių, tiksli neinvazinė diagnostika padeda atrinkti apgamus, pasižyminčius didžiausia atipija (melanomos rizika), ir juos pašalinti anksčiausiai [13, 14].

Apgamo displazija yra histologinis terminas (patologijos diagnozė), nusakantis pakitimus mikroskopiniu lygiu pagal displaziniam apgamui būdingą melanocitų ir architektūrinę atipiją bei kartu esančią organizmo reakciją, nukreiptą prieš apgamo ląsteles. Tačiau makroskopiškai (kliniškai) displazijos požymius atpažinti nėra lengva. Neretai įtariant displazijos pokyčius apgamai pašalinami, tačiau histologiškai jokios atipijos nerandama. Tiksliai įvertinti klinikinės apgamo displazijos požymius reikalinga ir gydytojo kvalifikacija, ir papildomi diagnostiniai tyrimai. Vien tik apžiūra paremtas odos tyrimas nėra tikslus nei diagnozuojant melanomą, nei nustatant apgamų displaziją.

*Dermoskopija* yra svarbiausias neinvazinis odos navikų diagnostikos tyrimas, kuris padeda anksti diagnozuoti melanomą bei tiksliau nustatyti displazijos pokyčius, nes dermoskopiškai galima vertinti architektūrinę atipiją, iš dalies ir organizmo reakcijos prieš apgamą požymius. Tačiau pagal dermoskopinius kriterijus praktiškai neįmanoma spręsti apie apgamo lizdus sudarančių melanocitų atipiją.

Naujausias ir pažangiausias odos tyrimo metodas – *konfokali odos atspindžio mikroskopija* yra vienintelis tyrimas, leidžiantis apžiūrėti paviršinius odos sluoksnius ląstelių lygiu, įvertinti visus displazijos požymius: melanocitų ir architektūrinę atipiją bei organizmo reakciją. Šis tyrimas padeda tiksliai nustatyti *in vivo* tiek apgamo displazijos požymius, tiek ankstyvąją melanomą.

Apgamo displazijai būdingi konfokalių mikroskopijos požymiai koreliuoja su atitinkamais histologiniais displazijos požymiais: dermos papilas jungiantys lizdai („tiltai“) atitinka gretimus akantotinius pluoštus, sujungiančius ląstelių lizdus pagal histologinį tyrimą, bazinio sluoksnio pigmento turinčių ląstelių proliferacija yra „lentiginė melanocitų proliferacija“, citologinė melanocitų atipija epidermyje matoma kaip pavienės atipinės dendritinės arba apvaliosios ląstelės („pedžetoidinė infiltracija“) bei nehomogeniški lizdai, o organizmo reakcija į apgamo ląsteles matoma kaip šviesių smulkių ląstelių infiltracija papilinėje dermoje („limfocitinė infiltracija“), išvešėjusios kolageno skaidulos papilinėje dermoje bei suaktyvėjusi kraujotaka dermos papilose.

Tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema lizdus sudarančių (*nevo*) melanocitų branduolių ir branduolėlių dydžio bei formos vertinimas yra ribotas, o šio tyrimo reikšmė, diferencijuojant atskirus displazijos lygius – lengvos, vidutinės ir ryškios displazijos apgamus, – nėra nustatyta. Pagal šiuo metu vertinamus displazijos kriterijus tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema negalima atskirti ryškios apgamo displazijos nuo melanomos, todėl būtina atlikti ekscizinę naviko biopsiją.

### Odos melanoma

Dažniausiai melanoma yra pigmentinė, tamsesnė už sveiką odą, kliniškai panaši į apgamą. Retai ji gali būti amelanotinė – odos spalvos arba šviesesnė už sveiką odą. Beveik 70 proc. atvejų sudaro paviršiumi plintanti melanoma, kuriai būdingi ABCD požymiai: A – asimetrija („*asymetry*“), B – nelygūs kraštai („*borders*“), C – įvairios spalvos navike („*color*“) bei D – didesnis kaip 6 mm skersmuo („*diameter*“). Tačiau agresyviausia melanomos forma – mazginė odos melanoma – dažniausiai neatitinka ABCD kriterijų, nes turi lygius kraštus, vieną spalvą ir primena apgamą net vėlyvosiose stadijose. Svarbiausias melanomai būdingas požymis – greitas kitimas, kai per kelis mėnesius navikas kelis kartus pakeičia išvaizdą.

Dėl tokios didelės klinikinės melanomos įvairovės remiantis apžiūra plika akimi, be papildomų tyrimų efektyviai galima diagnozuoti II–IV stadijų melanomą. Norint diagnozuoti ankstyvąją melanomą, be kvalifikuoto gydytojo apžiūros, reikalinga papildoma diagnostika.

Odos melanoma diagnozuojama histologiškai nustatant nekontroliuojamą atipinių melanocitų proliferaciją odoje. Radialinėje augimo fazėje atipiniai melanocitai matomi tik paviršiniame odos sluoksnyje (epidermyje). Tai vadinama melanoma *in situ*. Epidermyje proliferuojantys atipiniai melanocitai ilgainiui įgyja invazinių savybių ir pradeda plisti gilyn į papilinę, vėliau ir retikulinę dermą. Vertikalios augimo fazės vadinamoji invazinė melanoma jau turi metastazavimo tikimybę. Histologiškai melanomos stadija nustatoma pagal giliausiai matomus atipinius melano-

citūs (naviko storį) matuojant milimetrais nuo odos paviršiaus (Breslow gyliis) bei vertinant pagal odos struktūrinius sluoksnius (Clarco invazijos lygis) [15].

Svarbiausias melanomos prognozės rodiklis yra pagal TNM sistemą (piktybinių navikų išplitimo įvertinimas) įvertinta melanomos stadija. Ji nustatoma pagal pirminio naviko patologijos stadiją (pT), ligos išplitimą į regioninius limfmazgius (N) ir susidariusias atokiausias metastazes (M). Melanoma *in situ* (pT<sub>is</sub>) atitinka 0 stadiją, iki 1 mm storio melanoma (pT1) – I stadiją, 1–2 mm (pT2) – II stadiją, 2–4 mm (pT3) – III stadiją, didesnė kaip 4 mm storio melanoma (pT4) – IV TNM stadiją. Nepriklausomai nuo pirminio naviko storio, nustačius metastazes regioniniuose limfmazgiuose (N), diagnozuojama III TNM melanomos stadija, o esant atokiosioms metastazėms (M) – IV stadija [16]. Iki 1 mm storio melanoma vertinama kaip ankstyvoji.

Melanomos diagnostikai naudojami neinvaziniai optiniai tyrimai dažniausiai remiasi pigmento išsidėstymo odoje vaizdinimu ir analize. Kadangi melanoma gali neturėti matomų pigmentacijos pakitimų, o retais amelanotinės melanomos atvejais ji gali visiškai neturėti pigmento, šiuolaikinė melanomos diagnostika negali būti grindžiama tik instrumentiniais tyrimais. Šiuo metu melanomos diagnostikos pagrindas yra kvalifikuota gydytojo konsultacija, kurios metu atliekama odos apžiūra ir svarbiausias (!) atipijos atrankos tyrimas – dermoskopija. Toliau pagal galimybes atipinių odos darinių diagnostika gali būti tikslinama naudojant naujas neinvazines technologijas – aukšto dažnio ultragarso, optinę koherencinę tomografiją, spektroskopiją, paviršiaus magnetinį rezonansinį vaizdinimą, konfokalią atspindžio mikroskopiją arba turi būti atliekama biopsija.

*Apžiūra.* Dar 1960–1970 m. melanoma buvo diagnozuojama pagal tokius požymius kaip kraujavimas, niežėjimas ir išopėjimas. Šie požymiai diagnozuojant melanomą yra susiję su bloga prognoze, kadangi jie pasireiškia jau esant vėlyvoms ligos stadijoms. 1980 m. buvo suformuluota klinikinė ABCD taisyklė. Ši labai paprasta plačiai pasaulyje tebenaudojama taisyklė, kurios pagrindu tapo bendrieji melanomai būdingi požymiai: asimetrija, kraštų nelygumas, kelios spalvos ir diametras, didesnis kaip 6 mm, padeda anksčiau įtarti melanomą. Vėliau šią taisyklę papildė dar vienas E kriterijus, reiškiantis evoliuciją („evaluation“). E kriterijus pažymi vieną svarbiausių melanomos požymių – greitą augimą laiko požyriu. Šiuo metu ABCD taisyklė yra apžiūros tyrimo pagrindas, kurį sėkmingai gali naudoti tiek gydytojai, tiek patys pacientai.

Specializuotuose onkologijos centruose dirbančių gydytojų apžiūros plika akimi diagnostinis tikslumas nustatant odos melanomą yra apie 60 proc. [17]. Taigi didelė dalis gerybinių odos darinių apžiūrint plika akimi būna įtartini dėl melanomos, o melanomos klaidingai gali būti vertinamos kaip gerybiniai navikai. Todėl tik apžiūra paremta me-

lanomos diagnostika yra susijusi su galimomis dažnesnėmis klaidomis: arba su melanomos hiperdiagnostika ir nebūtinomis biopsijomis, arba su melanomos hipodiagnostika ir praleistais melanomos atvejais (priklausomai nuo diagnozuojančio gydytojo požiūrio į problemą atsakingumo).

ABCD taisyklė efektyvi nustatant negilias, paviršiumi plintančias melanomas, tačiau nėra efektyvi nustatant vertikaliu augimu pasižyminčias mazgines melanomas. Be to, D (diametras, didesnis kaip 6 mm) kriterijus neleidžia diagnozuoti mažų (iki 6 mm diametro) ankstyvosios stadijos melanomų, kurios dažnai dar turi lygius kraštus ir tolygią spalvą.

Todėl siekiant geresnės melanomos diagnostikos atliekami detalesni odos tyrimai.

*Dermoskopija.* Dermoskopija, kitaip epiliuominescencinė odos mikroskopija, yra svarbiausias remiantis klinikiniais tyrimais atliekamas neinvazinis *in vivo* tyrimo metodas, kuris efektyvus nustatant ankstyvąją melanomą. Būtina sąlyga – tyrimą atliekantis gydytojas turi mokėti vertinti matomus vaizdus, nes neturintis dermoskopijos pagrindų tyrėjas nepagerina melanomos diagnostikos, palyginti su apžiūra plika akimi. 2002 m. paskelbtos 27 klinikinių tyrimų literatūros metaanalizės duomenimis, dermoskopijos tyrimas, palyginti su apžiūra, pagerino tyrėjo diagnostinį tikslumą nuo 5 iki 30 proc. priklausomai nuo tyrėjo patirties ir nepriklausomai nuo naudojamo diagnostinio algoritmo [18, 19].

Fizikiniu požiūriu dermoskopija gali būti kontaktinė imersinė arba poliarizacinė. Dermoskopijos tyrimo objektas – oda yra apšviečiama šviesos šaltiniais, o atspindžiai nuo raginio epidermio sluoksnio mažinami atliekant kontaktinę imersiją (užlašinus skysčio ant odos priglaudžiamas lęšis) arba specialiais poliarizaciniais filtrais (polarizacinė dermoskopija). Rankiniai dermoskopai padidina tiriamą objektą 10–20 kartų. Paviršinis odos sluoksnis (epidermis) yra skaidrus, todėl, sumažinus nuo odos paviršiaus atspindėtos šviesos kiekį, dermoskopu galima apžiūrėti gilesnius odos sluoksnius. Dėl būdingų optinių odos savybių skirtingomis šviesos sugerties ir atspindėjimo savybėmis pasižyminčios odos struktūros dermoskopiškai gali būti atskiriamos epidermio, epidermio-dermos jungties bei paviršinės dermos sluoksniuose. Melaninas, kolagenas ir hemoglobinas yra svarbiausi odos chromoforai. Pagrindiniai dermoskopinio vertinimo kriterijai yra spalva, specifinės struktūros, odos architektūra, kraujagyslės, kolagenas.

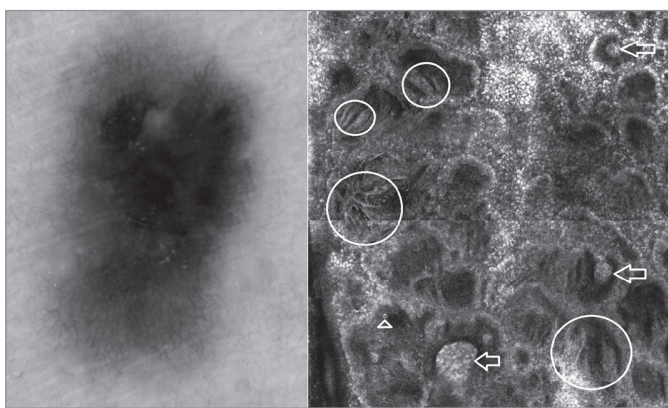
Melaninas, priklausomai nuo jo išsidėstymo (gylis) odoje, dermoskopiškai gali būti juodos, rudos arba mėlynos spalvos. Pigmento sankaupos odoje sudaro specifines struktūras – vieną svarbiausių dermoskopinio vertinimo kriterijų. Dermoskopinio tyrimo metu matomos atskiros pigmentinės struktūros – globulės, tinklas, homogeniškos struktūros – leidžia vertinti pigmento lokalizaciją bei odos architektūrą. Odos architektūra pakinta esant apgamo displazijai bei suardoma

esant melanomai. Dėl raudonos hemoglobino spalvos tiriant dermoskopu galima vertinti išsiplėtusias bei atipines kraujagysles. Pigmento regresijos arba randėjimo plotuose dėl gausių kolageno skaidulų oda dermoskopiškai yra baltos spalvos.

Remiantis šiais dermoskopinio vertinimo kriterijais, sukurtas struktūrinės analizės algoritmas [20], kuris yra sudėtingiausias ir tiksliausias tarp visų dermoskopijos algoritmų ir reikalauja tyrėjo patirties. Siekiant palengvinti dermoskopinių vaizdų vertinimą, pradedantiesiems tyrėjams sukurti supaprastinti diagnostiniai algoritmai, iš kurių dažniausiai naudojami yra ABCD dermoskopijos taisyklė pagal W. Stolzą [21], S. W. Menziesą [22] bei 7 kriterijų algoritmas [23, 24]. Šie algoritmai padeda tiksliau atskirti piktybinius odos navikus nuo gerybinių.

Dėl veido, padų ir delnų odos struktūros ypatybių šių odos sričių pigmentiniams odos dariniams vertinti taikomi atskiri T. Saidos pasiūlyti dermoskopijos vertinimo kriterijai [25].

Skaitmeninė dermoskopija padeda išsaugoti dermoskopijos vaizdus bei lyginti juos kartojant odos dermoskopijos tyrimus ir vertinant jų pokyčius. Skaitmeninės dermoskopijos vaizdai kol kas neprilygsta rutiniam dermoskopijos tyrimui (gyvai), o skaitmeninių vaizdų kokybė yra svarbiausias dermoskopo vertinimo kriterijus. Profesionalūs skaitmeniniai dermoskopai, be vaizdų archyvavimo funkcijos, dažnai turi ir kompiuterinės skaitmeninių dermoskopijos vaizdų analizės programas, paremtas vienu ar keliais dermoskopijos diagnostiniais algoritmais. Šių programų išvados yra „antroji nuomonė“ arba dar viena pagalba nepatyrusiems dermoskopuotojams. Gamintojai pabrėžia, kad kompiuterinės dermoskopinių vaizdų analizės vaidmuo diagnozuojant melanomą yra tik pagalbinis.

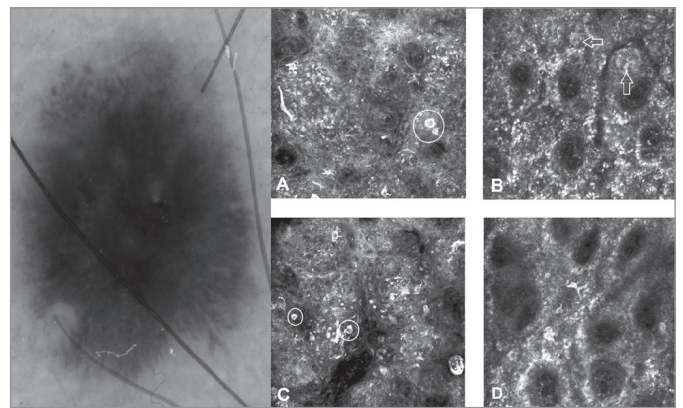


**1 pav.** Displazinis apgamas, kuriam būdinga vidutinio laipsnio nevomelanocitų atipija: kairėje dermoskopijos vaizdas, dešinėje – vaizdas, gautas tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema. Konfokaliųjų vaizdų (1 x 1 mm) mozaikoje matoma dermos papilų deformacija atsiranda dėl įvairių lizdų epidermio – dermos jungties lygyje. Matoma skirtingo dydžio ir formos dermos papilų: nuo apvalių-ovalių iki suspaustų plyšio formos, taip pat gretimus akantotinius pluoštus jungiantys (apskritimai) ir juos deformuojantys tankių ląstelių lizdai (rodyklės) [29]

Šiuo metu sparčiai populiarėja teledermoskopija, nes atsiradę išmaniųjų telefonų dermoskopijos priedai padeda greitai ir kokybiškai išsaugoti dermoskopinius vaizdus bei išsiųsti juos norint pasikonsultuoti su kolegomis.

Kasdienėje praktikoje dermoskopija tampa nepakeičiamu, greitai atliekamu tyrimu atrenkant atipijos požymių turinčius odos darinius. Šiuo metu dermoskopija yra rutininis pigmentinių (ir ne tik) odos darinių tyrimas, laikomas neinvazinės melanomos diagnostikos auksiniu standartu. Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, eksperto atliekamos dermoskopinės melanomos diagnostikos tikslumas sudaro 80–95 proc.

*Konfokali odos atspindžio mikroskopija.* Vienintelis tyrimo metodas, be invazijos vaizdinantis odą ląsteliu lygiu, yra konfokali odos atspindžio mikroskopija. Konfokali mikroskopija – tai tyrimas, kurio metu *in vivo* esamuojau laiku galima vaizdinti ląsteles, vertinti paviršinių odos sluoksnių ląstelių formą, dydį, branduolių kontūrus. Šis tyrimas geriausiai tinka pigmentiniams odos dariniams tirti, kadangi melaninas yra stipriausiai kontrastuojanti medžiaga tiriant odą konfokalia atspindžio mikroskopijos sistema. Tyrimo metu diagnostiniu 830 nm iki 20 mW galios odos nežalojančiu lazeriu apšviečiama oda, o šviesos atspindys nuo odos mikrostruktūrų registruojamas pasirinktame odos gylyje 500 μm<sup>2</sup> plote sudėtinga optine sistema. Programinė įranga leidžia iš tokių nuskenuotų odos mikrovaizdų sudėti mozaikinį odos makrovaizdą, pagal kurį detalai galima vertinti iki 8 mm<sup>2</sup> ploto horizontalaus odos paviršiaus struktūrą. Naudojant konfokalią odos vaizdinimo sistemą oda vaizdinama iki 250 μm nuo odos paviršiaus. Vaizdinimo gylis yra ribotas dėl šviesos išsiskverbimo į odą galimybių.



**2 pav.** Paviršiumi plintanti odos melanoma, 0,3 mm gylis pagal Breslow: kairėje dermoskopijos vaizdas, dešinėje – vaizdai, gauti skirtinguose gyliuose tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema (A–D). Konfokaliuose vaizduose epidermyje (A, C pav.) bei giliau epidermio–dermos jungties lygyje (D pav.) matoma melanomai būdingi ryškiai atipiški melanocitai, vyrauja atipinės stambios dendritinės ląstelės (apskritimai). Be šakotų atipinių melanocitų, matomos stambios atipinės ovalios ląstelės su dideliu branduoliu (apskritimai) bei nehomogeniški ląstelių lizdai (rodyklės B pav.), taip pat židiniai kontūrus praradusios dermos papilų [29].

Konfokali odos atspindžio mikroskopija yra naujas tyrimas, medicinos praktikoje pradėtas naudoti nuo 1995 metų, o jo klinikinių tyrimų duomenys kasmet papildomi naujais kai kurių odos ligų požymiais bei diagnostikos kriterijais. Pagal šiuo metu vertinamus diagnostikos kriterijus konfokali atspindžio mikroskopija melanomos diagnostikos tikslumu lenkia visus neinvazinius rutininius odos tyrimus. Tyrimo jautrumas diagnozuojant odos melanomą sudaro 92–96 proc., specifiskumas – 52–69 proc. [26]. Diagnozuojant melanocitinius odos darinius, konfokali odos mikroskopijos tyrimo jautrumas ir specifiskumas sudaro atitinkamai apie 90 proc. ir 86 proc. [27].

Konfokali mikroskopijos tyrimas yra „trečiojo žingsnio“ diagnostika po apžiūros ir dermoskopijos, kai neaiškios kilmės atipiniai odos dariniai turėtų būti šalinami įtarus arba nustčius melanomą. Tokiais atvejais konfokali mikroskopijos tyrimas yra vertingas dėl didesnio nei dermoskopija specifiskumo tiek pigmentinės, tiek hipomelanotinės, tiek ir amelanotinės melanomos atvejais [28]. Konfokali odos mikroskopija, kaip greitosios diagnostikos tyrimas, yra reikšmingas stebint daugybinius melanocitinius odos darinius dėl atipijos požymių bei esant displazinių apgamų sindromui, kai neaišku, kurį apgamą dėl atipijos reikia šalinti greičiau.

Tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema, vertinami tokie pat melanomai būdingi požymiai kaip ir atliekant histologinį tyrimą. Melanomai būdingas melanocitų pleomorfizmas bei ryški citologinė atipija tiriant konfokaliu mikroskopu matoma kaip pleomorfiška ląstelių populiacija su būdingomis didelėmis apvaliomis bei dendritinėmis ląstelėmis paviršiniuose epidermio sluoksniuose (pedžetoidinės ląstelės) arba plintanti nehomogeniškais lizdais. Architektūrinė atipija vertinama epidermio–dermos jungties lygyje pagal dermos papilų kontūrus ir ląstelių lizdus.

Remiantis skirtingais šių kriterijų deriniais, įvairių autorių sukurti keli melanomos diagnostikos algoritmai [30, 31].

Konfokali atspindžio mikroskopija yra vienintelis iš neinvazinių odos tyrimų, padedantis *in vivo* vertinti odos ląsteles. Tyrimo rezultatai koreliuoja su histologiniu tyrimu, todėl konfokali odos mikroskopija atitinka „optinės biopsijos“ terminą. Daug žadantis konfokali mikroskopijos tyrimas šiuo metu yra įvairių odos ligų diagnostikos kliniki- nių tyrimų stadijoje.

## IŠVADOS

Šiuo metu melanomos diagnostikos pagrindas yra kvalifikuota gydytojo konsultacija, kurios metu atliekama odos apžiūra ir svarbiausias atipijos atrankos tyrimas – dermoskopija. Atipijos požymius turinčių odos navikų papildomas tyrimas konfokalia odos vaizdinimo sistema padeda tiksliau diagnozuoti melanomą ankstyvose ligos stadijose bei sumažina nebūtinų odos biopsijų skaičių. Reguliarūs odos patikrinimai yra svarbi melanomos profilaktikos priemonė,

padedanti nustatyti ir gydyti odos melanomą anksčiau siekiant sumažinti mirtingumą nuo šios ligos.

**Padėka.** Projektas „Optinių diagnostikos technologijų taikymas neinfekcinių ligų diagnostikai“ (Nr. LIG-10044) vykdytas pagal Lietuvos mokslo tarybos finansuojamą programą „Lėtinės neinfekcinės ligos“.

## LITERATŪRA

- Smalytė G, Ulinskas K, Aleknavičienė B. Susirgusiųjų onkologinėmis ligomis 1994–2005 metais išgyvenamumas Lietuvoje: pokyčiai ir netolygumų įvertinimas. Visuomenės sveikata, 2011; priedas 1: 3–40.
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE–4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009; 45: 931–91.
- Braun RP, Saurat JH, French LE. Dermoscopy of pigmented lesions: a valuable tool in the diagnosis of melanoma. Swiss Med Wkly. 2004; 134(7–8): 83–90.
- Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM; American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging Committee. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. Ann Surg Oncol. 2010; 17(6): 1475–7.
- Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, Gogas H, Papadopoulos O, Polydorou D, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study. Cancer Causes Control. 2008; 19(7): 671–9.
- Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. Cancer Prev Res (Phila) 2010; 3(2): 233–45.
- Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. Arch Dermatol. 2008; 144(4): 502–6.
- Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. Hum Pathol 1984; 15(12): 1147–65.
- Culpepper KS, Granter SR, McKee PH. My approach to atypical melanocytic lesions. J Clin Pathol 2004; 57(11): 1121–31.
- Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. Mod Pathol. 2006; 19 (Suppl 2): S4–S20.
- Seykora J, Elder D. Dysplastic nevi and other risk markers for melanoma. Semin Oncol. 1996; 23(6): 682–7.
- Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. J Am Acad Dermatol. 2009; 60(5): 719–35.
- Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: From historical perspective to management in the modern era: Part II. molecular aspects and clinical management. J Am Acad Dermatol. 2012; 67(1): 19.e1,12; quiz 31–2.
- Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: From historical perspective to management in the modern era: Part I. historical, histologic, and clinical aspects. J Am Acad Dermatol. 2012; 67(1):1.e1,16; quiz 17–8.
- Cheung WL, Smoller BR. Dermatopathology updates on melanocytic lesions. Dermatol Clin. 2012; 30(4): 617–22.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009; 27(36): 6199–206.
- Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. Arch Dermatol. 1990; 126(6): 763–6.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol. 2002; 3(3): 159–65.
- Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, Blum A, Braun RP, Cabo H, et al. A clinico-dermoscopic approach for skin cancer scree-

- ning: Recommendations involving a survey of the international dermoscopy society. *Dermatol Clin.* 2013; 31(4): 525–34.
20. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(3): 356S–362S.
  21. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cagnetta AB. *Color atlas of dermatoscopy.* 2nd ed. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 2002.
  22. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* 1996; 132(10): 1178–82.
  23. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol.* 1998; 134(12): 1563–70.
  24. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48(5): 679–93.
  25. Saida T, Oguchi S, Ishihara Y. In vivo observation of magnified features of pigmented lesions on volar skin using video microscope. Usefulness of epiluminescence techniques in clinical diagnosis. *Arch Dermatol.* 1995; 131(3): 298–304.
  26. Pellacani G, Guitera P, Longo C, Avramidis M, Seidenari S, Menzies S. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(12): 2759–65.
  27. Hofmann-Wellenhof R, Wurm EM, Ahlgrim-Siess V, Richtig E, Koller S, Smolle J, et al. Reflectance confocal microscopy-state-of-art and research overview. *Semin Cutan Med Surg.* 2009; 28(3): 172–9.
  28. Busam KJ, Hester K, Charles C, Sachs DL, Antonescu CR, Gonzalez S, et al. Detection of clinically amelanotic malignant melanoma and assessment of its margins by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Arch Dermatol.* 2001; 137(7): 923–9.
  29. Vaišnorienė I, Didžiapetrienė J, Valuckas KP, Venius J, Rotomskis R. Optinės biopsijos taikymas melanocitinių odos darinių diagnostikai. *Sveikatos mokslai.* 2011; 21(7): 5–9.
  30. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvehy J. Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(2): 216–29.
  31. Guitera P, Pellacani G, Crotty KA, Scolyer RA, Li LX, Bassoli S, et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(8): 2080–91.

*Gautas 2013 m. rugėjo 21 d., aprobuotas 2013 m. lapkričio 19 d.  
Submitted September 21, 2013, accepted November 19, 2013.*