ISSN 1392–6373
SVEIKATOS MOKSLAI
2011, Volume 21, Number 7, p. 140-147

OPTINĖS BIOPSIJOS TAIKYMAS MELANOCITINIŲ ODOS DARINIŲ DIAGNOSTIKAI

INGRIDA VAIŠNORIENĖ[1], JANINA DIDŽIAPETRIENĖ[1], KONSTANTINAS POVILAS VALUCKAS[1], RIČARDAS ROTOMSKIS[1,2]

[1]Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, [2]Vilniaus universiteto Lazerinių tyrimų centras

Raktažodžiai: *optinė biopsija, konfokali atspindžio mikroskopija, apgamų displazija, melanoma.*

Santrauka

Melanoma yra viena agresyviausių piktybinių ligų. Sergamumas šia liga didėja sparčiau nei kitų piktybinių navikų visame pasaulyje. Lietuvoje skirtingai nei kitose išsivysčiusiose Europos šalyse ši liga dažniausiai nustatoma II-III stadijoje. Ankstyva melanomos diagnostika ypač svarbi paciento prognozei ir išgyvenamumui, kadangi metastazinės melanomos prognozė yra bloga, o gydymas dažnai neefektyvus. Norint pagerinti melanomos ankstyvąją diagnostiką ir profilaktiką svarbu tiksliai nustatyti melanomą ankstyvoje stadijoje, melanocitinių odos darinių displazijos lygį bei objektyviai įvertinti displazijos progresavimo galimybes. Pastaruoju metu melanocitinių odos darinių diagnostikai bandoma pritaikyti konfokalią odos vaizdinimo sistemą, kuri įgalina atlikti odos optinę biopsiją - neinvaziniu būdu in vivo apžiūrėti odos struktūrą ląstelių lygyje. Todėl šio darbo tikslas - pristatyti pirminius duomenis, gautus vertinant melanocitinių odos darinių atipijos/displazijos lygį dermoskopu, siaskopu, konfokalia odos vaizdinimo sistema bei palyginti juos su šiai dienai patvirtintu melanocitinių odos darinių diagnostikos auksiniu standartu - histologinio tyrimo duomenimis.

Pagal klinikinius, dermoskopijos ir siaskopijos požymius atrinkti 34 atipiniai melanocitiniai odos dariniai. Jų atipijos/displazijos lygis įvertintas tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema. Atlikti histologiniai tyrimai. Tikslus histologinės ir klinikinės diagnozės sutapimas tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema nustatytas 11 iš 11 melanomos atvejų, 7 iš 8 apgamų su sunkia atipija, 1 iš 4 apgamų su vidutine atipija, 2 iš 6 apgamų su lengva atipija bei 4 iš 5 gerybinių apgamų (be atipijos).

Iš pateiktų preliminarių duomenų matyti, kad konfokali odos vaizdinimo sistema galėtų būti pritaikyta tiksliai melanocitinių odos darinių bei ankstyvajai melanomos diagnostikai. Siekiant tai pagrįsti tyrimai yra tęsiami.

ĮVADAS

Melanoma sudaro apie 3 proc. visų pasaulyje diagnozuojamų navikų. Pastaruosius dešimtmečius tarp baltųjų rasės asmenų sergamumas melanoma ženkliai didėja. Europoje kasmet diagnozuojama apie 60 tūkst. odos melanomos atvejų ir miršta nuo šios ligos apie 15 tūkst. asmenų [1]. Nepaisant to, kad sergamumas odos melanoma Lietuvoje yra vienas mažiausių Europoje, Lietuvoje, kaip ir pasaulyje, sergamumas šia liga didėja. Per pastaruosius dešimtmečius sergamumas odos melanoma padidėjo apie 3 kartus ir, svarbiausia, sergančiųjų šia liga santykinis išgyvenamumas Lietuvoje, palyginti su šio rodiklio vidutine verte Rytų ir Vakarų Europoje, yra mažesnis [2]. Taip yra dėl to, kad melanoma Lietuvoje dažniausiai diagnozuojama II-III stadijoje, kai tuo tarpu kitose išsivysčiusiose šalyse diagnozė dažniausiai nustatoma anksčiau, t.y. I arba O (*in situ*) stadijose.

Norint pagerinti melanomos ankstyvąją diagnostiką ir profilaktiką svarbu tiksliai nustatyti melanocitinių odos darinių displazijos lygį neinvaziniu būdu bei objektyviai įvertinti displazijos progresavimo galimybes. Apgamai, turintys citologinės ar architektūrinės atipijos požymių (displaziniai apgamai), melanocitinių odos darinių klasifikacijoje užima tarpinę padėtį tarp apgamo ir melanomos. Pagal atipijos požymių išreikštumą jie skirstomi į lengvos, vidutinės ir sunkios atipijos/displazijos apgamus.

Daugelio autorių tyrimų rezultatai rodo, kad displaziniai apgamai didina riziką susirgti melanoma [3, 4]. M. Arumi-Uria ir bendraautorių duomenimis [5], rizika susirgti melanoma yra 5,7 proc. esant lengvai atipijai, 8,1 proc. - vidutinei ir 19,7 proc. - sunkiai atipijai. Displaziniai apgamai nustatomi ir bendroje populiacijoje [6], tačiau melanoma sergantiems pacientams šie apgamai aptinkami žymiai dažniau - nuo 34 iki 59 proc. [7].

Pagrindiniai melanocitinių odos darinių tyrimo metodai yra optiniai. Dermoskopija (epiliuminescencinė odos mikroskopija) bei siaskopija (spektrofotometrinė

Adresas susirašinėti: Ričardas Rotomskis, el. p. ricardas.rotomskis@vuoi.lt

odos analizė) yra plačiai naudojami melanomai diagnozuoti, tačiau šie metodai nėra pakankamai tikslūs bandant nustatyti skirtingą apgamų displazijos lygį bei vertinti displaziją dinamikoje [8]. Histologinis tyrimas išlieka auksiniu standartu nustatant apgamo displazijos lygį [9], tačiau tai invazinis metodas, be to, reikalaujantis didelių laiko sąnaudų. Taigi tikslesnei melanocitinių apgamų diagnostikai reikia greito, neinvazinio ir objektyvaus metodo, savo tikslumu prilygstančio histologiniam tyrimui. Konfokalinė odos vaizdinimo sistema gali būti pritaikyta melanocitinių odos darinių diagnostikai . Naudojant šią sistemą galima neinvaziniu būdu *in vivo* apžiūrėti odos struktūrą ląstelių lygyje, tačiau šis metodas apribotas santykinai nedidelio matymo gylio.

Darbo tikslas - pateikti mūsų pirminius duomenis, gautus vertinant melanocitinių odos darinių atipijos/displazijos lygį tiriant apgamus dermatoskopu ir siaskopu (prietaisais naudojamais klinikinėje praktikoje atipinių melanocitinių darinių atrankai) ir konfokaline odos vaizdinimo sistema, bei įvertinti gautų rezultatų patikimumą lyginant juos su histologinio tyrimo duomenimis.

MEDŽIAGA IR METODAI

Pirminė atipinių melanocitinių odos darinių atranka atlikta apžiūros metu vadovaujantis klinikinėje praktikoje patvirtinta ABCD taisykle: A (*angl. Asymmetry*) - asimetrija, B (*angl. Border*) - nelygūs kraštai, C (*angl. Colour*) - spalvos nelygumas, D (*angl. Diameter*) - skersmuo daugiau kaip 6 mm. Vadovaujantis šiais požymiais atrinkti 34 atipiniai melanocitiniai odos dariniai. Diagnozei patikslinti naudoti neinvaziniai optiniai tyrimo metodai: dermoskopija (dermatoskopas Heine Delta 20, pagamintas Vokietijoje, 2006), tyrimai spektrofotometinės odos analizės sistema *MoleMate* (sistema pagaminta Jungtinėje Karalystėje, 2010). Po to nepriklausomų tyrimų metu melanocitinių odos darinių atipijos/displazijos lygis buvo įvertintas konfokalia odos vaizdinimo sistema *VivaScope 1500* (sistema pagaminta JAV, 2010). Tikslus melanocitinių odos darinių vertinimas atliktas po ekscizinės biopsijos, histologinių tyrimų metu.

TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Histologinė melanocitinių odos darinių klasifikacija:

1. Melanocitinės hiperplazijos (*lentigo, lentigo simplex*).
2. Įgyti/įgimti melanocitiniai apgamai.
3. Displaziniai apgamai:

3.1. Su neryškia atipija/displazija.

3.2. Su vidutine atipija/displazija.

3.3. Su ryškia atipija/displazija.

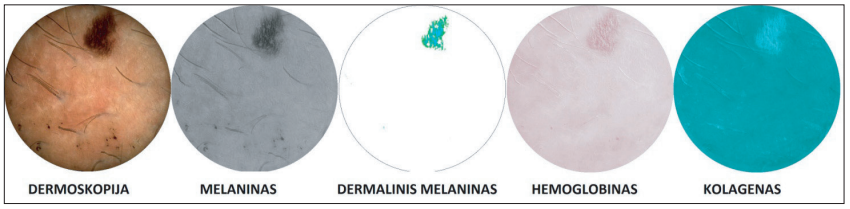
4. Melanoma.

Kaip jau buvo minėta, atsižvelgiant į histologinius atipijos požymius (citologinė atipija, architektūrinė atipija, stromos reakcija) melanocitiniai odos dariniai yra skirstomi į lengvos, vidutinės ir sunkios atipijos/displazijos apgamus. Toks apgamų skirstymas yra paremtas histologiniu tyrimu, t.y. atipijos/displazijos lygis nustatomas tik atlikus invazinius tyrimus - apgamo biopsiją. Neinvazinėje melanocitinių odos darinių diagnostikoje šiai dienai auksiniu standartu yra dermoskopija. Šis tyrimas iki 20 proc. pagerina melanomos diagnostinį tikslumą, palyginti su makroskopiniu tyrimu (apžiūra) [10], tačiau yra subjektyvus ir priklauso nuo gydytojo kvalifikacijos. Dermoskopinio tyrimo jautrumas melanomos diagnostikoje siekia 85,4 proc., specifiškumas - 79,4 proc. [8]. Spektrofotometrinė odos analizė yra dar vienas tyrimo metodas, kuris be dermoskopinio vaizdo pateikia keletą papildomų diagnostinių kriterijų - galima įvertinti „dermalinį melaniną“, kraujagyslinius pokyčius bei kolageno vientisumą. Metodo jautrumas nustatant pigmentinę melanomą siekia 100 proc., specifiškumas - 59 proc. Pagrindinis šio tyrimo trūkumas - mažas specifiškumas [11].

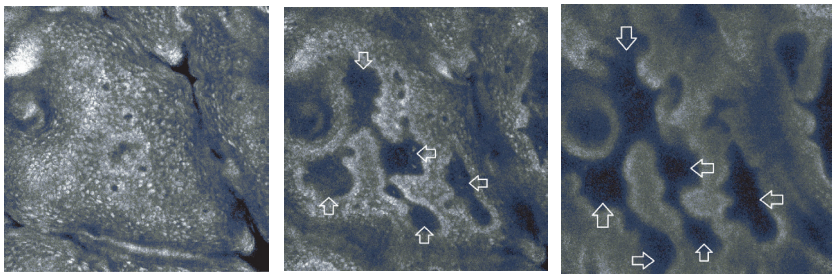
Pastaraisiais metais tyrėjų dėmesys nukreiptas į konfokalios vaizdinimo sistemos pritaikymą tiksliai melanomos diagnostikai. Yra nustatyti diagnostiniai kriterijai, kuriais vadovaujantis metodo jautrumas diagnozuojant melanomą siekia 97,3 proc., specifiškumas - 72,3 proc. [12–15]. Atsižvelgiant į tai, kad atlikus tyrimus, naudojant konfokalinę vaizdinimo sistemą, matyti, kaip polimorfiškas gerybinio apgamo vaizdas su išliekančia normalia odos struktūra skiriasi nuo displaziniam apgamui ir melanomai būdingo pleomorfizmo su ryškia odos architektūrine atipija, galima daryti prielaidą, kad yra būdingi kriterijai ne tik melanomai, bet ir skirtingo lygio melanocitinių odos darinių atipijai/displazijai nustatyti. Pirmuosius duomenis apie tokius kriterijus, taikant konfokalią odos vaizdinimo sistemą melanomos, displazinių bei gerybinių apgamų diagnostikai pateikė G. Pellacani ir bendraautoriai [13–14].

Pratęsiant šios krypties tyrimus mūsų ištirti 34 gerybiniai ir piktybiniai melanocitiniai odos dariniai naudojant dermoskopijos, spektrofotometrinės analizės, konfokalios odos vaizdinimo sistemos ir histologinio tyrimo metodus. Įvertinti apgamų atipijos požymiai, nustatytas atipijos/displazijos lygis tiriant minėtus darinius konfokalia odos vaizdinimo sistema. Iš 34 tyrimui atrinktų atvejų histologinio tyrimo metu nustatyta 11 melanomos atvejų, 8 apgamai su sunkia atipija, 4 – su vidutine atipija, 6 apgamai su lengva atipija, 5 gerybiniai apgamai be atipijos požymių. Konfokalinės odos vaizdinimo sistemos vaizdai buvo išanalizuoti

1 pav. Dermoskopijos vaizdas



2 pav. Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai



3 pav. Vaizdai, gauti tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema

pasinaudojus S.Gonzalez su bendraautoriais darbuose [16] nurodomais melanomos, displazinių bei gerybinių apgamų diagnostikos kriterijais. Klinikinės diagnozės, kai atliekamas konfokalios odos vaizdinimo sistemos tyrimas, sutapimas su histologine diagnoze patvirtintas 11 iš 11 melanomos atvejų, 7 iš 8 apgamų su sunkia atipija, 1 iš 4 - su vidutine atipija, 2 iš 6 apgamų su lengva atipija ir 4 iš 5 apgamų be atipijos požymių. Iš pateiktų preliminarių duomenų matyti, konfokalinės mikroskopijos vaizdinimo sistemos gauti vaizdai pakankamai tiksliai leidžia diagnozuoti melanomos ir sunkios atipijos atvejus (94,7% tikslumu). Visi iš konfokalios mikroskopijos vaizdinimo sistemos vaizdų identifikuoti melanomos atvejai buvo patvirtinti histologinių tyrimų rezultatais. Tik vienas histologiškai patvirtintas kaip apgamo su sunkia atipija atvejis, tiriant konfokalia odos vazidinimo sistema buvo priskirtas susirgimui melanoma. Kiek sunkiau sekėsi nustatyti apgamus su lengva ir vidutine atipija: 3 iš 4 apgamų su vidutine atipija priskirti apgamams su nežymia atipija (2) arba be atipijos (1) požymių; 4 iš 6 apgamų su minimalia atipija priskirti apgamams be atipijos (3) arba su vidutine atipija (1); 1 iš 5 apgamų be atipijos priskirtas apgamui su nežymia atipija. Pirminiais duomenimis, tyrimas konfokalia odos vaizdinimo sistema leidžia 73,5% tikslumu nustatyti melanocitinių odos darinių diagnozę. Pateikti preliminarūs tyrimo rezultatai rodo, kad minėta sistema galėtų būti pritaikyta melanocitinių odos darinių bei ankstyvajai melanomos diagnostikai.

Atsižvelgiant į histologinę melanocitinių odos darinių klasifikaciją toliau pateikiame atskirų klinikinių atvejų (*lentigo simplex*, jungties apgamas su atipijos požymiais, mišrus apgamas su ryškia displazija, displazinis apgamas, melanoma) analizę, vertinant dermoskopijos, spektrofotometrinės odos analizės, konfokalios odos vaizdinimo sistemos bei histologinio tyrimo duomenis.

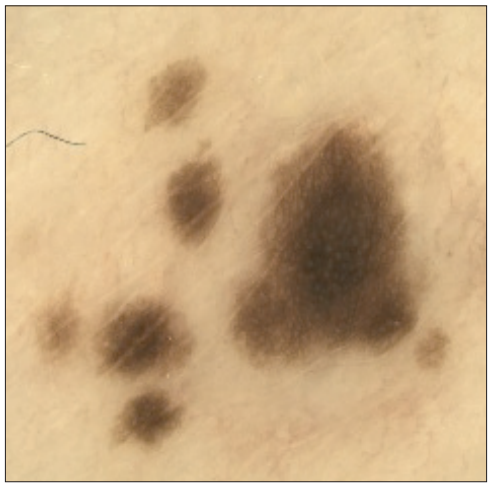
Lentigo simplex. Klinikiniai duomenys. Pacientės amžius - 37 m. Pigmentinis darinys: 4 mm skersmens tamsi dėmė kirkšnies odoje (paviršius nežymiai pleiskanojantis centrinėje dalyje, odos piešinys nėra pakitęs); darinys plokščias, neapčiuopiamas.

Galutinė patologijos diagnozė **-** lentigo simplex.

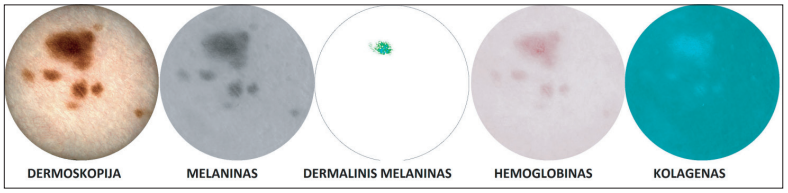
Dermoskopijos vaizdas (1 pav.). Stebima retikulinė struktūra nežymiai asimetriška, matosi tipiškas tamsiai rudos spalvos pigmentinis tinklas. Dermoskopinis tyrimas leidžia atmesti melanomos diagnozę.

Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai (2 pav.) Trečiame apskritime vaizduojamas „Dermalinis melaninas“ yra vienas iš svarbiausių melanomos požymių tiriant siaskopu. „Dermalinio melanino“ vaizdinimas žalia spalva (+) darinio periferijoje ir žydra spalva (++) darinio centre turi būti vertinama kaip didėjanti dermalinio melanino koncentracija, todėl negalima atmesti melanomos diagnozės.

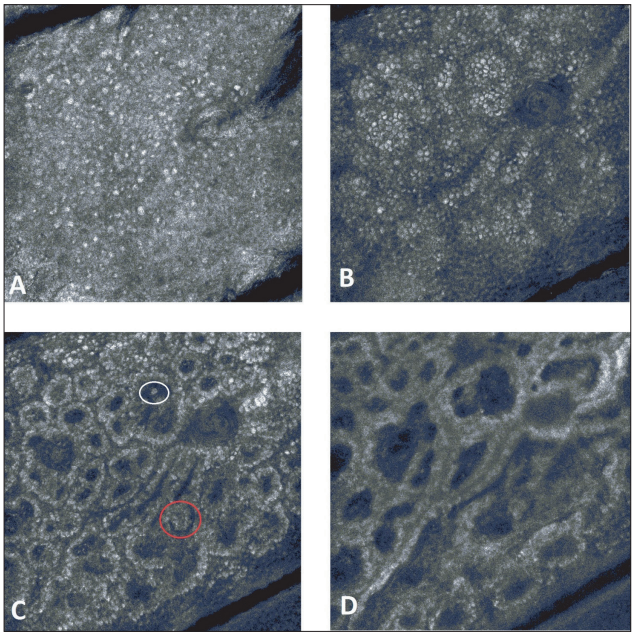
Vaizdai, gauti tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema (3 pav.). Paviršiniame baziniame sluoksnyje (*stratum basalis*) matomos smulkios, apvalios, monomorfiškos ląstelės, formuojančios hiperpigmentacijai būdingą „akmens grindinio“ vaizdą. **A.** Bazinio epidermio sluoksnio melanocitų, kadangi jie yra smulkūs, mo-



4 pav. Dermoskopijos vaizdas



5 pav. Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai



6 pav. Vaizdai, gauti tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema (0,5x0,5 mm)

nomorfiški, tolygiai išsidėstę, tiriant konfokalia sistema negalima atskirti nuo pigmentuotų bazinio sluoksnio keratinocitų. Atipinių melanocitų nėra, nes jie išsiskiria netaisyklinga forma (16 pav.). Giliau dermos-epidermio jungties lygyje (B ir C pav.) matomos struktūros vadinamos dermos papilų žiedais. Horizontaliame optiniame „pjūvyje“ dermos papilinės invaginacijos į epidermį matomos kaip šviesių monomorfiškų ląstelių sluoksniu apribotos tamsios struktūros - įvairios formos ir dydžio dermos papilos (pažymėtos rodyklėmis). Sveikoje odoje dermos papilos yra taisyklingos formos: apvalios arba ovalios. **B-C.** Matomi policikliniai susiliejantys dermos papilų kontūrai, „suspaustos“ papilos. Šie požymiai yra būdingi *lentigo*. **C.** Vaizdas 120 µm nuo odos paviršiaus gylyje: nėra melanocitinės proliferacijos požymių pvz., ląstelių lizdų ar pavienių šviesą atspindinčių ląstelių su branduoliais papilinėje dermoje**.** Apie epidermio akantozę galima spręsti pagal >100 µm gylyje nuo odos paviršiaus išliekančius dermos-epidermio jungties kontūrus. Tyrimas konfokalia odos vaizdinimo sistema leidžia nustatyti *lentigo simplex* diagnozę.

Išvada. Dermoskopijos vaizduose matomas tipiškas pigmentinis tinklas be atipinių struktūrų leidžia atmesti melanomos diagnozę, tačiau neleidžia tiksliau diferencijuoti tarp *lentigo simplex* ir jungties apgamo. Spektrofotometrinės odos analizės tyrimo metu klaidingai teigiamai (žalia ir žydra spalva) vaizdinamas „dermalinis melaninas“ neleidžia atmesti melanomos diagnozės. Gali būti, kad šiuo atveju “dermalinis melaninas” klaidingai teigiamai vaizdinamas dėl akantozės požymių. Vaizduose, gautuose taikant konfokalią odos vaizdinimo sistemą, matoma bazinio sluoksnio hiperpigmentacija be atipinių melanocitų bei įvairios formos ir dydžio dermos papilos leidžia objektyviai nustatyti *lentigo simplex* diagnozę, tai sutampa su histologinio tyrimo rezultatais.

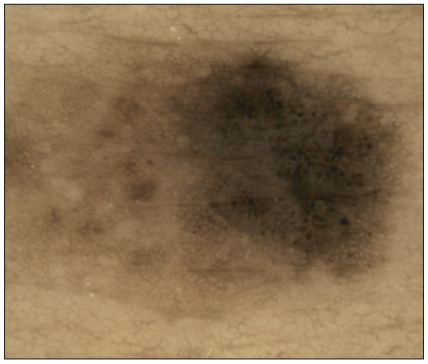
Jungties apgamas. Klinikiniai duomenys. Pacientės amžius - 34 m. Pigmentinis darinys: 1-5 mm skersmens 7 rudos spalvos dėmės aiškiomis ribomis sėdmenų odoje; plokščias, nepalpuojamas.

Galutinė patologijos diagnozė **-** jungties nevocitinis nevusas su atipijos požymiais.

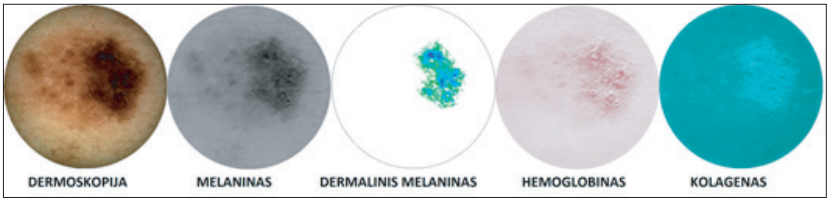
Dermoskopijos vaizdas (4 pav.) Stebimos beveik simetriškos retikulinės struktūros esant centrinei hiperpigmentacijai, taisyklingas tamsiais rudos spalvos pigmentinis tinklas. Dermoskopinis tyrimas leidžia atmesti melanomos diagnozę.

Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai (5 pav.) Yra vaizdinamas „dermalinis melaninas“ žalia (+) ir žydra (++) spalvomis, dėl to negalima atmesti melanomos diagnozės.

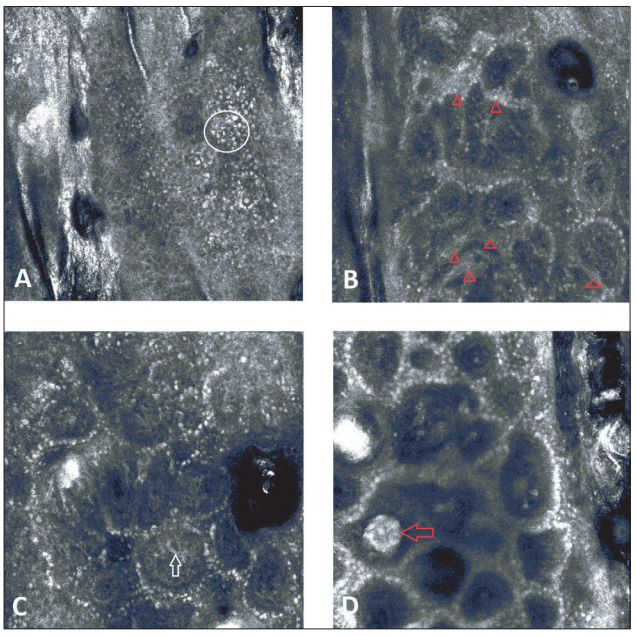
Vaizdai, gauti tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema (0,5x0,5 mm) (6 pav.) Grūdėtame/dygliuotame (*stratum granulosum/stratum spinosum*) epidermio



7 pav. Dermoskopijos vaizdas



8 pav. Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai



9 pav. Vaizdai, gauti taikant konfokalią odos vaizdinimo sistemą (0,5x0,5 mm)

sluoksnyje (A) šalia būdingo „medaus korio“ vaizdo matomos pigmento turinčios ląstelės be atipijos požymių. Paviršiniame baziniame epidermio sluoksnyje (B) išlieka būdingas „akmens grindinio“ vaizdas. Epidermio-dermos jungties lygyje (C,D) melanocitai proliferuoja vietomis sudarydami ląstelių lizdus, kurie deformuoja dermos papilas (raudoname apskritime). Pavienėse papilose (papilinėje dermoje) matomos šviesios ląstelės – melanofagai (baltame apskritime). Giliau epidermio-dermos lygyje (D) 90 µm nuo odos paviršiaus nevocitai proliferuodami sudaro lizdus, kurie išplečia akantotinius pluoštus (tarpus tarp dermos papilų) sukurdami jungties apgamui būdingą tiklinės struktūros vaizdą. Melanocitinės proliferacijos dermoje požymių nėra. Stebima minimali architektūrinė atipija epidermio-dermos jungties lygyje (netaisyklingos dermos papilos).

Tyrimas konfokalia odos vaizdinimo sistema leidžia nustatyti jungties apgamo diagnozę, remiantis nevocitų lizdų buvimu epidermio-dermos jungties lygyje.

Išvada. Dermoskopijos tyrimas leidžia atmesti melanomos diagnozę, kadangi matoma tik centrinė hiperpigmentacija. Spektrofotometrinės odos analizės tyrime vaizdinamas „dermalinis melaninas“ neleidžia atmesti melanomos diagnozės dėl žalia ir žydra spalva vaizdinamo „dermalinio melanino“. Šiuo atveju “dermalinio melanino” vaizdinimas gali būti susijęs su nevocitų lizdais epidermio-dermos jungties srityje ir/ar melanofagų buvimu papilinėje dermoje. Tyrimas taikant konfokalią odos vaizdinimo sistemą leidžia atmesti melanomos diagnozę bei nustatyti jungties apgamo diagnozę dėl nevocitų proliferacijos dermos-epidermio jungties lygyje, tai sutampa su histologinio tyrimo rezultatais.

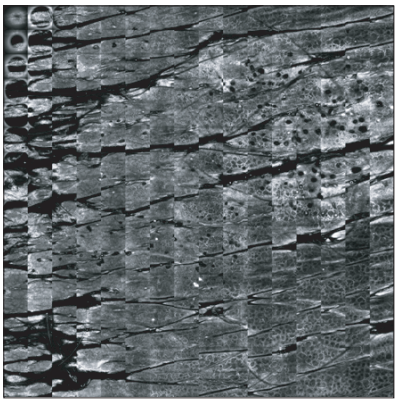
Mišrus apgamas. Klinikiniai duomenys. Pacientės amžius - 47 m. Pigmentinis darinys: tamsiai ruda nelygiais kraštais dėmė 1,0x0,6 cm skersmens nugaros odoje; plokščias, nepalpuojamas.

Galutinė patologijos diagnozė - mišrus nevocitinis nevus su ryškia displazija.

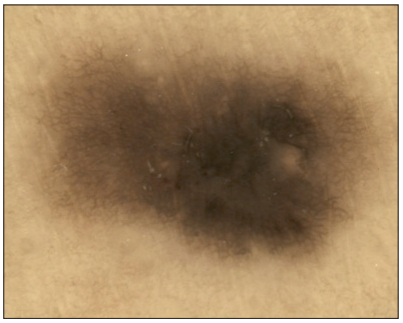
Dermoskopijos vaizdas (7 pav.). Stebima asimetriška retikulinė struktūra su daugiažidinine ir periferine hiperpigmentacija (juodi taškai naviko periferijoje). Dermoskopijos tyrimas neleidžia atmesti melanomos diagnozės.

Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai (8 pav.) „Dermalinis melaninas“ vaizdinamas žalia (+), žydra (++) ir mėlyna (+++) spalvomis. Įtariami vaskuliarizacijos pokyčiai („Hemoglobinas“) bei kolageno defektai („Kolagenas“) yra antriniai melanomai būdingi požymiai tiriant siaskopu. Siaskopinis tyrimas neleidžia atmesti melanomos diagnozės.

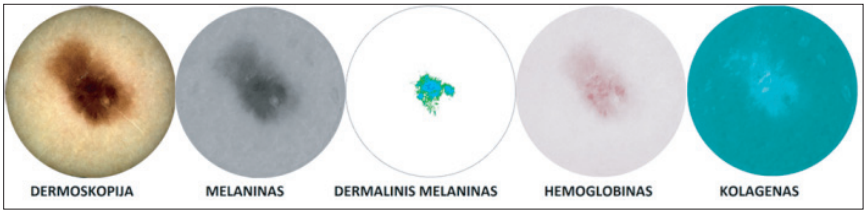
Vaizdai, gauti taikant konfokalią odos vaizdinimo sistemą (0,5x0,5 mm) (9-10 pav.). Paviršiniame bazinių ląstelių sluoksnyje (A) atipinių melanocitų nėra; epidermio-dermos jungties lygyje (B) matomi ląstelių lizdai (Δ) vietomis jungiantys gretimus akantotinius pluoštus; (C) matomos šviesios kolageno skaidulos dermos papilose (pažymėta balta rodykle) koreliuoja su koncen-



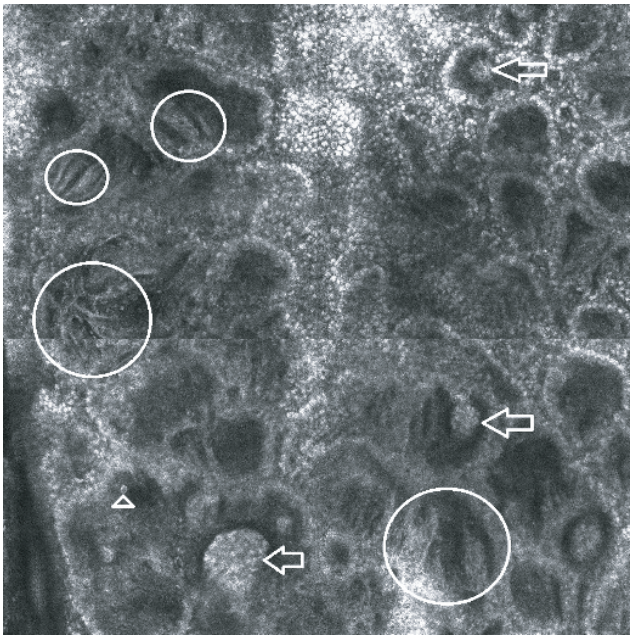
10 pav. Konfokalinių vaizdų mozaika (8x8 mm)



11 pav. Dermoskopijos vaizdas.



12 pav. Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai



13 pav. Vaizdas, gautas tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema

trine papilinės dermos fibroze histologiniame tyrime; (D) matosi pavieniai ląstelių lizdai papilinėje dermoje (pažymėta raudona rodykle).

Tyrimas konfokalia odos vaizdinimo sistema leidžia nustatyti mišraus apgamo diagnozę, remiantis nevocitų lizdų buvimu epidermio-dermos jungties lygyje bei papilinėje dermoje. Apie atipiją galima spręsti pagal gretimus akantotinius pluoštus, jungiančius lizdų buvimą, bendrą architektūrinę atipiją konfokalinių vaizdų mozaikoje (10 pav.) 70 µm nuo odos paviršiaus gylyje (dermos-epidermio jungties lygyje) matomi ryškiai šviesiais kontūrais dermos papilų žiedai, vietomis deformuoti įvairios formos ir dydžio difuziškai išsidėsčiusių ląstelių lizdų. Negausūs ląstelių lizdai matomi ir papilinėje dermoje.

Išvada. Dermoskopijos vaizde matoma asimetrija ir hiperpigmentacija bei spektrofotometrinės odos analizės tyrimo metu vaizdinami „dermalinis melaninas“, „hemoglobino“ bei „kolageno“ pokyčiai neleidžia atmesti melanomos diagnozės. Tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema matomi ląstelių lizdai, lokalizuoti epidermio-dermos lygyje bei papilinėje dermoje leidžia nustatyti mišraus apgamo su architektūrine atipija (matomi gretimus akantotinius pluoštus jungiantys lizdai) diagnozę.

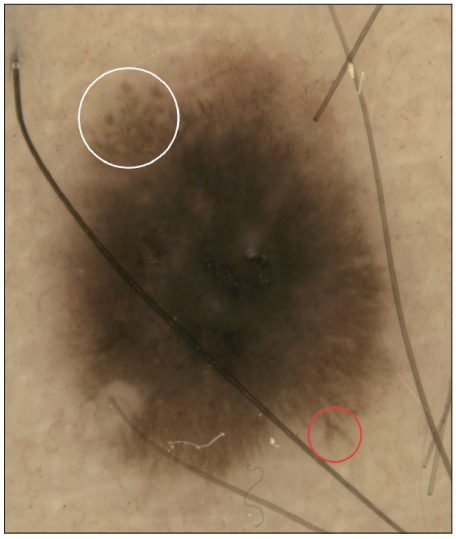
Displazinis apgamas. Klinikiniai duomenys. Pacientės amžius - 34 m. Pigmentinis darinys: tamsiai ruda dėmė 0,7x0,4 cm skersmens nugaros odoje; plokščias, nepalpuojamas.

Galutinė patologijos diagnozė - displazinis nevus.

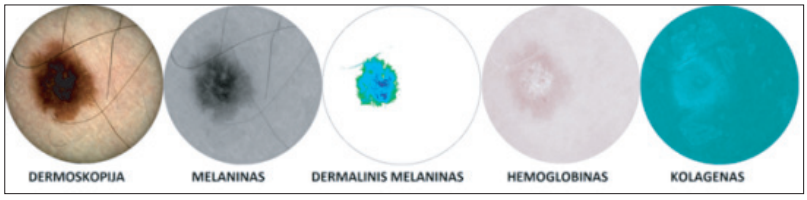
Dermoskopijos vaizdas (11 pav.). Stebima asimetriška retikulinė struktūra su periferine nehomogeniška hiperpigmentacija. Pagal dermoskopinio tyrimo duomenis negalima atmesti melanomos diagnozės.

Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai (12 pav.) Dermalinio melanino vaizdinamas žalia (+), žydra (++) ir mėlyna (+++) spalvomis bei “Hemoglobino” ir “Kolageno” pokyčiai neleidžia atmesti melanomos dia-gnozės.

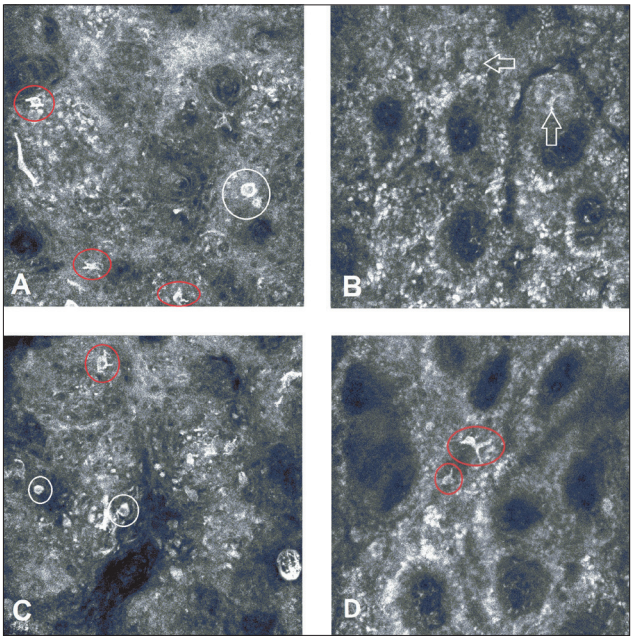
Vaizdas, gautas tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema (13 pav.). Konfokalinių vaizdų mozaikoje 1x1 mm matoma dermos papilų deformacija atsiranda dėl



14 pav. Dermoskopijos vaizdas.



15 pav. Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai.



16 pav. Vaizdai, gauti tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema (0,5x0,5 mm)

įvairių lizdų epidermio-dermos jungties lygyje. Matomos skirtingo dydžio ir formos dermos papilos nuo apvalių-ovalių iki suspaustų plyšio formos, gretimus akantotinius pluoštus jungiantys (matomi apskritimuose) ir juos deformuojantys tankių ląstelių lizdai (pažymėti rodyklėmis), bei branduolį turinčios stambios ląstelės dermos papilose (pažymėta trikampiu).

Išvada. Dermoskopijos vaizde matoma asimetrija ir hiperpigmentacija bei spektrofotometrinės odos analizės tyrimo metu vaizdinami „dermalinis melaninas“, “hemoglobino” ir “kolageno” pokyčiai neleidžia atmesti melanomos diagnozės. Tyrimas konfokalia odos vaizdinimo sistema leidžia nustatyti displazinio apgamo diagnozę: matomi gretimus akantotinius pluoštus jungiantys, papilas deformuojantys lizdai bei atipiniai melanocitai dermos papilose.

Melanoma. Klinikiniai duomenys. Paciento amžius - 29 m. Pigmentinis darinys: kairėje šlaunies odoje 0,6 cm skersmens tamsiai ruda dėmė; nepakilęs, nepalpuojamas.

Galutinė patologijos diagnozė **-** paviršiumi plintanti melanoma PT1A (II invazijos lygis pagal Klarko, naviko storis 0,3 mm).

Dermoskopijos vaizdas (14 pav.). Stebima homogeniška centrinė hiperpigmentacija su netipišku pigmentiniu tinklui naviko periferijoje - simetriškais dryžiais vad. pseudopodais (baltame apskritime) ir radialiniu šakojimusi (raudoname apskritime). Pastarieji dermoskopijos kriterijai yra patognomiški paviršiumi plintančiai melanomai bei Reed/Spitz apgamams. Dermoskopiškai galima įtarti melanomą.

Spektrofotometrinės odos analizės vaizdai (15 pav.). Dermalinio melanino vaizdinamas žalia (+), žydra (++) ir mėlyna (+++) spalvomis, bei “hemoglobino” ir “kolageno” pokyčiai neleidžia atmesti melanomos diagnozės.

Vaizdai, gauti tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema (0,5x0,5 mm) (16 pav.). Konfokaliniuose vaizduose epidermyje (A,C) bei giliau epidermio-dermos jungties lygyje (D) matoma melanomai būdinga ryški citologinė atipija, vyraujant dendritinėms ląstelėms (raudonuose apskritimuose). Be šakotų atipinių melanocitų matomos atipinės ovalios ląstelės su dideliu branduoliu (baltuose apskritimuose), stebimi nehomogeniški ląstelių lizdai (žymėti rodyklėmis B pav.), židininis dermos papilų kontūrų praradimas. Epidermio būdingos architektūros netekimas, pedžetoidinė infiltracija atipiniais melanocitais bei neturinčios aiškaus kontūro dermos papilos yra paviršiumi plintančios melanomos požymiai tiriant konfokalia odos vaizdinimo sistema.

Išvada. Dermoskopijos vaizde matomas netipiškas pigmentinis tinklas periferijoje, o spektrofotometrinės

odos analizės tyrimo metu vaizdinami „dermalinis melaninas“ bei stebimi “hemoglobino” ir “kolageno” pokyčiai neleidžia atmesti melanomos diagnozės. Tyrimas konfokalia odos vaizdinimo sistema leidžia objektyviai nustatyti melanomos diagnozę dėl matomos pedžetoidinės infiltracijos, epidermio-dermos jungties architektūros suardymo.

IŠVADOS

1. Tyrimas konfokalia odos vaizdinimo sistema padeda 94,7% tikslumu nustatyti ryškią apgamų displaziją ir melanomą bei 73,5% tikslumu nustatyti melanocitinių odos darinių diagnozę.
2. Konfokalios odos vaizdinimo sistemos tyrimas leidžia objektyviai ir saugiai *in vivo* stebėti apgamo dinamiką kartojant tyrimus.
3. Konfokalios odos vaizdinimo sistemos tyrimo taikymas melanocitinių odos darinių diagnostikoje gali padėti sumažinti invazinių diagnostinių procedūrų skaičių.

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

Literatūra

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007;18:581-92.
2. Stang A., Valiukevičienė S, Aleknavičienė B, Kurtinaitis J. Time trends of incidence, mortality, and relative survival of invasive skin melanoma in Lithuania. Eur J Cancer. 2006; 42(5):660-7.
3. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. N Engl J Med. 2006; 355(1): 51-65.
4. Silva JH, de Sį BC, Avila AL, Landman G, Duprat Neto JP. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. Clinics (Sao Paulo). 2011; 66(3): 493-9.
5. Arumi-Uria M, McNutt NS, Finnerty B. Grading of atypia in nevi: correlation with melanoma risk. Mod Pathol. 2003; 16(8):764-71.
6. Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER. The “dysplastic” nevus. Clin Dermatol. 2009; 27(1):103-15.
7. Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. N Engl J Med. 2003; 349(23):2233-40.
8. Annessi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T, Abeni D. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. Am Acad Dermatol. 2007; 56(5):759-67.
9. Sagebiel RW, Banda PW, Schneider JS, Crutcher WA. Age distribution and histologic patterns of dysplastic nevi. J Am Acad Dermatol. 1985; 13(6):975-82.
10. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol. 2008; 159(3):669-76.
11. Glud M, Gniadecki R, Drzewiecki KT. Spectrophotometric intracutaneous analysis versus dermoscopy for the diagnosis of pigmented skin lesions: prospective, double-blind study in a secondary reference centre.Melanoma Res. 2009; 19(3):176-9.
12. Gerger A, Koller S, Kern T, Massone C, Steiger K, Richtig E, Kerl H, Smolle J. Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. J Invest Dermatol. 2005; 124(3):493-8.
13. 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.
14. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions--improvement in melanoma diagnostic specificity. J Am Acad Dermatol. 2005; 53(6):979-85.
15. 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.
16. Gonzalez S, Gill M, Halpern CA. Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. Informa. 2008; 76-156.

THE APPLICATION OF OPTICAL BIOPSY FOR THE DIAGNOSIS OF MELANOCYTIC SKIN LESIONS

Ingrida Vaišnorienė, Janina Didžiapetrienė, Konstantinas Povilas Valuckas, Ričardas Rotomskis

Summary

Key words: optical biopsy, reflectance confocal microscopy, dysplasia in nevi, melanoma.

Malignant melanoma is one of the most aggressive cancers. Its incidence worldwide has been increasing at a greater rate than that of any other cancer. Unlike other developed European countries, malignant melanoma is usually diagnosed at stages II-III in Lithuania. Early melanoma detection plays a critical role for patient's prognosis and survival rates, as metastatic melanoma has poor prognosis and its treatment is ineffective in most cases. Accurate diagnosis in early stages, determination of the level of dysplasia of melanocytic skin lesions and objective evaluation of the dysplasia progression possibilities is essential to improve early diagnosis and prophylaxis of melanoma. The attempts have been made to apply confocal skin imaging system for diagnosis of melanocytic cutaneous lesions, as it enables to make optical skin biopsy - the visualization of superficial skin layers at cellular-level resolution. The aim of this study is to provide early data received, when the same skin melanocytic lesions and the level of their atypia/dysplasia were evaluated with dermoscope, siascope, confocal skin imaging system and compared with the golden diagnostic standard – histological evaluation data.

Total of 34 atypical melanocytic skin lesions were selected using clinical, dermoscopy and siascopy criteria. The level of atypia/dysplasia was measured with reflectance confocal microscopy. Histologycal evaluation was done in all cases. Accurate clinical diagnosis with confocal skin imaging system was performed in 11 out of 11 melanoma cases, 7 out of 8 cases of high grade atypia, 1 out of 4 cases of medium grade atypia, 2 out of 6 cases of light atypia and 4 out of 5 benign lesions (without atypia).

The preliminary results allow to conclude that confocal skin imaging system may be used for accurate diagnosis of melanocytic skin lesions and early stages of melanoma.

The study to confirm this is still being carried on.

Correspondence to: ricardas.rotomskis@vuoi.lt

Gauta 2011-10-03