

Diagnostika malígneho melanómu

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.¹, doc. MUDr. Eva Minariková, PhD.²

¹Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²Dermatovenerologická klinika JLF UK, Martinská univerzitná nemocnica, Martin

Správna diagnostika melanómu je určujúci faktor ďalšej liečby. Autori uvádzajú prehľad základných vyšetrovacích metód prebiopctickej a biopctickej diagnostiky melanómu: základné klinické črty, dermatoskopiou, sonografiu kože a biopctické vyšetrenie primárneho nádoru a sentinelovej lymfatickej uzliny. Zdôrazňujú potrebu interdisciplinárnej spolupráce dermatológov, chirurgov, patológov či lekárov z odboru nukleárnej medicíny.

Kľúčové slová: melanóm, dermatoskopia, sonografia kože, sentinelová lymfatická uzlina.

Diagnosis of malignant melanoma

Accurate diagnosis of melanoma is the determining factor for further treatment. The authors review the basic investigative methods prebiopctic a biopsy diagnosis of melanoma: basic clinical features, dermatologic, sonography and skin biopsy of the primary tumor and sentinel lymph node. The authors emphasize the need for interdisciplinary cooperation dermatologists, surgeons, pathologists and surgeons department of nuclear medicine.

Key words: melanoma, dermatoscopy, sonography of the skin, sentinel lymph node.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 142–146

Úvod

Napriek tomu, že melanóm tvorí iba 1 až 2 % kožných nádorov a 5 až 7 % zhubných kožných nádorov, predstavuje až 65 % úmrtí na kožné choroby (1). Keďže prognóza melanómu závisí jednoznačne od štádia ochorenia, kladie sa dôraz na jeho včasný záchyt. Význam včasnej diagnostiky melanómu sa odráža aj v epidemiologických dátach. Údaje z Surveillance, Epidemiology, and End Results program uvádzajú, že incidencia melanómu stúpla z 8,2 prípadu na 100 000 obyvateľov v 70. rokoch minulého storočia na 18,7 prípadu na 100 000 obyvateľov v období 1999 – 2003. Vzostup výskytu melanómu je však najmä na úkor „tenkých“ nízkorizikových melanómov. Počet vysokorizikových melanómov zostáva bez výraznejšieho vzostupu (2).

Špecifita a senzitivita diagnostiky logicky stúpa v poradí: nedermatológ – dermatológ – dermatológ trénovaný v dermatoskopii – melanómová komisia.

Diagnostiku melanómu rozdeľujeme na prebiopctickú a biopctickú.

Do prebiopctickej patrí:

- klinické vyšetrenie
- dermatoskopické vyšetrenie
- sonografia kože
- iné neinvazívne zobrazovacie metódy (konfokálna mikroskopia, optická koherentná tomografia)

Do biopctickej diagnostiky zaraďujeme:

- dermatohistopatologické vyšetrenie
- vyšetrenie sentinelovej lymfatickej uzliny

Obrázok 1. Príklady jednotlivých morfológických typov melanómov. A. povrchovo sa šíriaci, B. nodulárny, C. lentigo maligna melanóm, D. akrolentiginózný s deštrukciou nechtovej platničky



A. Prebiopctická diagnostika

Klinický obraz

Diagnostika melanómu v typických prípadoch nerobí problémy. V netypických prípadoch však nezriedka býva zdrojom diagnostických omylov.

Učebnice rozdeľujú štyri základné morfológické typy melanómu (20):

- povrchovo sa šíriaci (60 – 70 %)
- nodulárny (15 – 30 %)
- lentigo maligna melanóm (4 – 10 %)

- akrolentiginózný (2 – 8 %, s vyšším podielom u Ázijčanov a černochovo)

Toto klinicko-morfológické rozdelenie pochádza z čias pred zavedením histopatologickej diagnostiky a jeho význam je iba opisný bez významnejšej implikácie na ďalšiu diagnostickú či liečebnú stratégiu. Príklady jednotlivých typov melanómov uvádzame na obrázku 1. Jeden melanóm môže mať súčasne viacero morfológických charakteristík.

Z atypických foriem robí najväčšie problémy amelanotický melanóm. Diagnostické ťažkosti

môžu spôsobiť aj atypické lokalizácie, napríklad v kapilícií a na slizniciach. Príklady atypických melanómov sú zobrazené na obrázku 2.

Dermatoskopia

Dermatoskopia (syn. epiluminiscenčná mikroskopia, povrchová svetelná mikroskopia) je široko používaná neinvazívna in vivo metóda od 90. rokov a dnes sa považuje za rutinné vyšetrenie (3).

Princíp dermatoskopie je analogický, ako pri otoskopii či endoskopických metódach. Dermatoskop je lupa, ktorá vďaka osvetleniu a 10- až 20-násobnému zväčšeniu zobrazuje štruktúry, ktoré nie sú viditeľné voľným okom. Zvýraznenie zmien v hlbších vrstvách epidermis, dermoepidermálnej juncii a papilárnej dermis uľahčuje použitie imerzie (19). Dermatoskopy používajú v závislosti od typu prístroja polarizované aj nepolarizované svetlo. Kým nepolarizované svetlo lepšie zobrazuje povrchové štruktúry, polarizované svetlo nezobrazuje horných 0,06 - 0,1 mm kože, ale používa sa na detekciu hlbšie uložených štruktúr, akými sú kolagénové zväzky alebo cievy.

Dermatoskopia zvyšuje diagnostickú senzitivitu melanómov o 10 – 27 % a významne znižuje počet zbytočne excidovaných benígnych lézií (4 – 6). Vo Vestergaardovej štúdii bola diagnostická presnosť záchytnosti melanómu dermatoskopom 90 %, voľným okom iba 74 % (4).

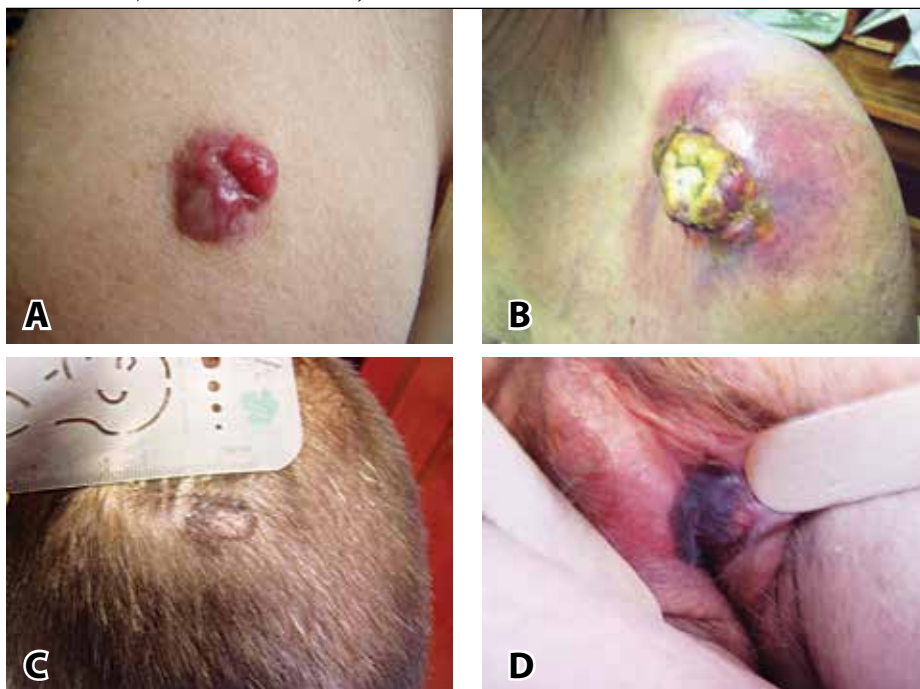
Dermatoskopická diagnostika zahŕňa tri aspekty: kognitívny aspekt predstavujúci hodnotenie celkových vlastností lézie, komparatívny, predstavujúci evolúciu lézie (tzv. fenomén škaredého káčatka) a interaktívny, umožňujúci porovnanie nedávnych zmien (9). Dermatoskopická diagnostika má dva základné kroky. Prvým krokom je diferenciácia pigmentovej a nepigmentovej lézie. Druhým krokom je posúdenie benígneho či malígneho charakteru pigmentovej lézie (tabuľka 1).

Špecifickými štruktúrami pre pigmentové lézie sú:

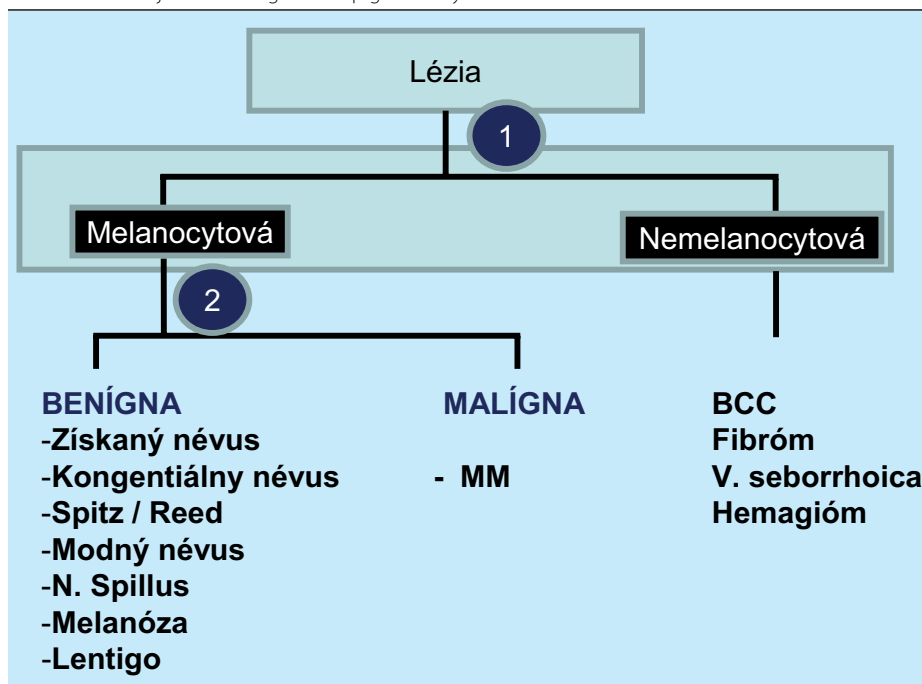
- pigmentová sieť zodpovedajúca uloženiu melanínu v bazálnych častiach epidermálnych výbežkov
- globuly/dlaždice zodpovedajúce dermálnym papilám obsahujúcim hniezda melanocytov – névocytov
- radiálne pruhy typické pre Reedov névus
- bezštruktúrne modrasté okrsky vyskytujúce sa najmä pri modrom néve

Najjednoduchšie a v praxi najpoužívanejšie hodnotenie dermatoskopického nálezu sa robí na základe pravidla ABCD (asymetrie, border, color, diameter) (tabuľka 2), ktoré sa kvantifikujú a násobia príslušným koeficientom. Výsledok je

Obrázok 2. Príklady atypických melanómov. A. amelanotický, B. amelanotický dezmozplastický, C. melanóm v kapilícií, D. melanóm vulvy



Tabuľka 1. Dvojkrovová diagnostika pigmentových lézií



Tabuľka 2. Pravidlo ABCD používané pri hodnotení pigmentových lézií

Kritérium	Popis	Skóre	Faktor významnosti
Asymetry	V 0, 1, alebo 2 osiach; posudzuje sa kontúra, ale aj farba a štruktúry	0-2	X 1.3
Border	Ostrosť ukončenia pigmentu na periférii v 0-8 segmentoch	0-8	X 0.1
Color	(biela, červená, svetlá, hnedá, tmavohnedá, modrosivá, čierna)	1-6	X 0.5
Dermoscopic structures	Prítomnosť siete, bezštruktúrové alebo homogénne oblasti, vetvenie, bodky a globuly	1-5	X 0.5

súčtom jednotlivých položiek a označuje sa ako Celkové dermatoskopické skóre – TDS (tabuľka 3) (7).

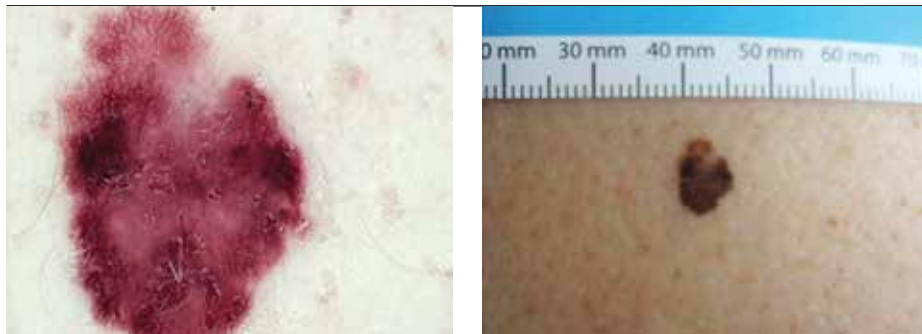
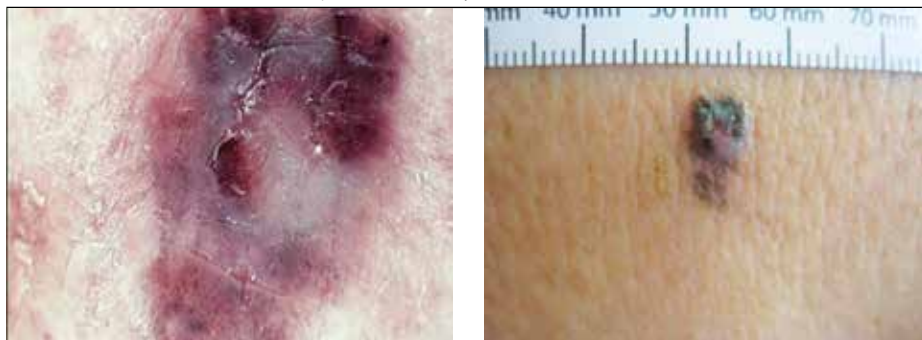
Na obrázkoch 3 a 4 sú dermatoskopické obrazy melanómu in situ a rozvinutého melanómu.

Okrem hodnotenia systémom ABCD boli vypracované viaceré skórovacie schémy na hodnotenie dermatoskopických náleзов pigmentových lézií, napríklad 7-položkový systém vypracovaný Argenzianom (8).

Okrem optických dermatoskopov sa v špecializovaných centrách používajú digitálne der-

Tabuľka 3. Interpretácia celkového dermatoskopického skóre

Total Dermoscopy Score (TDS)	Interpretácia
< 4,75	Benígna melanocytovej lézia
4,8 – 5,45	Suspektná lézia;
> 5,45	Vysoko suspektný MM
Falošná pozitivita skóre (> 5,45) niekedy u:	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reedovej a Spitzov névus ■ Clarkov névus s globulárnym charakterom ■ Kongenitálny melanocytovej névus

Obrázok 3. Melanóm in situ. Asymetrická lézia v dvoch osiach s nepravidelným pigmentovým retikulom a dvoma úsekmi sýtejšej pigmentácie**Obrázok 4.** Melanóm, Clark III, Breslow 1,6 mm. Asymetrická lézia v dvoch osiach, zmiešaný retikulárny a globulárny charakter, výrazná nepravidelnosť pigmentovej siete aj globúl, veľké úseky regresie, akcentovaná vaskularizácia na periférii v dolnej časti

matoskopy. Digitálny obraz pigmentovej lézie je spracovaný príslušným softvérom. Softvéry sa postupne vyvíjajú a ich diagnostická presnosť stúpa. Hlavným prínosom digitálnej dermatoskopie je možnosť archivácie obrazov, čo umožňuje lepší prehľad pri celotelovom vyšetrení a lepšie porovnanie dynamiky pigmentovej lézie. Nezanedbateľnou výhodou je aj možnosť teledermatologickej konzultácie nálezov. V ostatných rokoch boli vypracované aj špeciálne dermatoskopické programy pre mobilné telefóny.

Sonografia kože

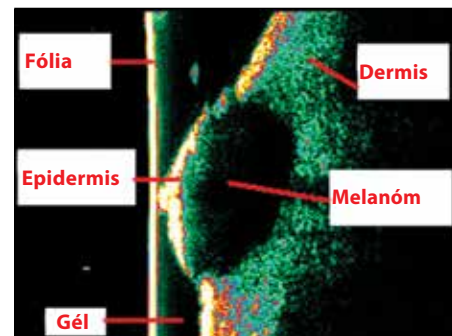
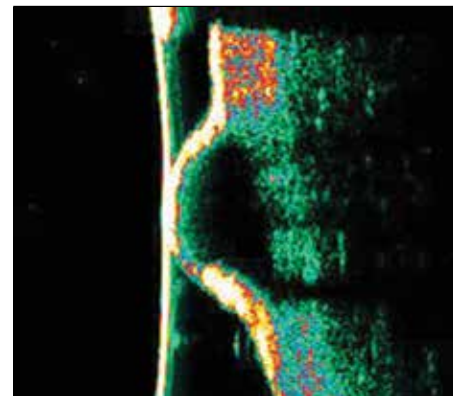
Princíp sonografie je získanie obrazu vďaka rozdielnym akustickým vlastnostiam tkanív. Na sonografiu kože sa používa prístroj so špeciálnou sondou 20 až 50 MHz, ktorá je schopná zobraziť epidermis a retikulárnu dermis. V Európe sa používa jediný prístroj Dermascan C. Melanocytovej lézie sa zobrazujú ako hypoechogénne ložiská. Dominantným prínosom sonografie je presné zmeranie hrúbky a objemu melanómu a jeho vaskularizácie (10). Toto

má praktický význam ako indikátor rozsahu excízie, ktorá je priamo úmerná hrúbke nádoru. Minariková potvrdila veľmi dobrú koreláciu medzi hrúbkou nádoru odmeranou sonograficky a reálnou hrúbkou potvrdenou histologicky (11). Príklady sonografických nálezov sú znázornené na obrázkoch 5 a 6.

Iné vyšetrovacie metódy

Reflexná konfokálna mikroskopia (RCM)

Ide o vyšetrenie epidermy a papilárnej dermy in vivo s výsledkom približujúcim sa histologickému obrazu. Nízkoenergetický laser sa aplikuje bodovo a deteguje svetelný bodový odraz cez dierkovaný filter. Robia sa série horizontálnych rezov 2 – 5 µm hrubé, maximálne do 200 – 300 µm, t. j. do papilárnej dermis. RCM s použitím optického vlákna využíva buď odrazový spôsob na základe rozdielného odrazu štruktúr melanozómov a melanínu, alebo fluorescenčný spôsob, pri ktorom je rozdielna distribúcia špecifických protilátok značkových fluoresceínom. Melanín a melanocyty

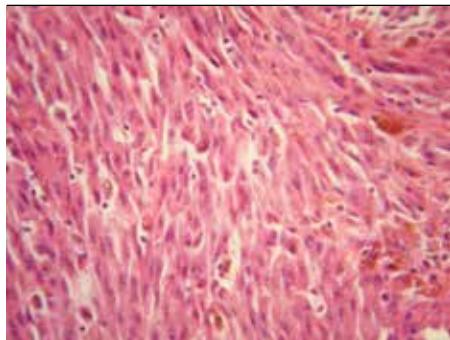
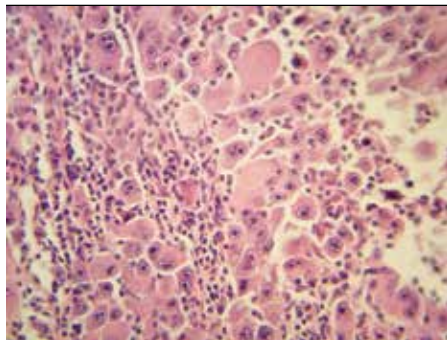
Obrázok 5. Schematický sonografický obraz melanómu (foto: doc. MUDr. Eva Minariková, PhD.)**Obrázok 6.** Sonografický obraz melanómu Clark IV., Breslow 3 mm (foto: doc. MUDr. Eva Minariková, PhD.)

sú vhodnými cieľovými štruktúrami na detekciu konfokálnym mikroskopom. V súčasnosti sú už vypracované algoritmy na diagnostiku melanómu pomocou RCT. Napriek tomu, že ide o sľubnú metódu, nevýhodou je vysoká cena prístroja a potreba dlhodobého tréningu vyšetrujúceho. Vyšetrovacia metóda je viazaná na niekoľko európskych centier. Navyše sú potrebné širšie štúdie na posúdenie reálneho benefitu tejto metódy (10).

Optická koherentná tomografia a magnetická rezonancia kože sú v súčasnosti skôr experimentálnymi metódami, ktoré sú viazané na vysokošpecializované pracoviská. Nepredpokladá sa ich výraznejšia penetrácia do rutínnej praxe.

B. Bioptická diagnostika

1. Histopatologická diagnostika melanómu je základný predpoklad optimálnej liečby. Vyžaduje úzku spoluprácu klinika a patológa. Hodnotenie nálezu skúseným dermatohistopatológom, erudovaným v uvedenej oblasti a rešpektujúcim aktuálne poznatky prináša klinikovi najcennejšie diagnostické informácie (13). Vyšetrovanie biopsií melanómu patrí do rúk trénovaného dermatohistopatológa. Dyskordancia histologických nálezov melanómu bola v kalifornských špecializovaných centrách až 15 % (18).

Obrázok 7. Vretenobunkový typ melanómu (HE 100-krát)**Obrázok 8.** Epiteloidný typ melanómu s viacjadrovými bunkami. – (HE 100-krát)**Tabuľka 4.** Porovnanie 5-ročného prežívania na základe vyšetrenia hrúbky nádoru (Breslow) a sentinelovej uzliny u 209 pacientov v štádiu I/II (podľa Vuyksteke et al., 2003). SLN = sentinel lymph node (16)

Breslow (mm)	5-ročné prežívanie iba na základe e Breslowovho indexu (%)	5-ročné prežívanie pac. s negat. SLN podľa Breslowovho indexu (%)	5-ročné prežívanie pac. s pozit. SLN podľa Breslowovho o indexu (%)
0,5 – 1 (n = 63)	100	100 (n = 59)	100 (n = 4)
1 – 2 (n = 91)	94	95 (n = 75)	87 (n = 15)
2 – 4 (n = 44)	64	76 (n = 29)	40 (n = 15)
> 4 (n = 11)	63	60 (n = 5)	67 (n = 6)

Tabuľka 5. Stupeň invázie podľa Clarka

I.	Nádorové bunky iba v epiderme
II.	Nádorové bunky zasahujú do hornej časti papilárnej dermis
III.	Nádorové bunky v celej papilárnej dermis
IV.	Nádorové bunky zasahujú do retikulárnej dermis
V.	Nádorové bunky zasahujú do podkožného tuku

Histopatologická diagnostika melanómu sa opiera o:

- prítomnosť epiteloidných alebo vretenovitých atypických melanocytov (obrázok 7 a 8)
- prítomnosť bunkovej a jadrovej pleomorfie
- pagetoidné šírenie melanocytov intraepidermálne
- počet mitóz na mm², respektíve na 10 HpF (high power field)
- asymetriu lézie
- nepravidelné uloženie pigmentu
- zmeny štruktúry väziva – dezmozplázia
- prítomnosť/nepítomnosť tumor infiltrujúcich lymfocytov
- inváziu nádoru – vyjadrenie hodnotou podľa Breslowa
- ulceráciu
- a rad ďalších parametrov

V prípadoch, kedy pri základnom hematoxylín-eozínovom farbení nie je možné stanoviť diagnózu (napríklad amelanotický, dezmozplastický melanóm), je indikované imunohistochemické vyšetrenie. Najčastejšie používané imunohistochemické markery sú proteín S-100 a monoklonové protilátky

proti HMB-45 (human melanoma black-45), Melan A/ Mart-1 (melanoma antigen recognized by T-cell – 1) a Ki-67. Každá z imunohistochemických farbení má špecifický diagnostický význam. Najšpecifickejším markerom je HMB-45, najsenzitívnejším proteín S-100.

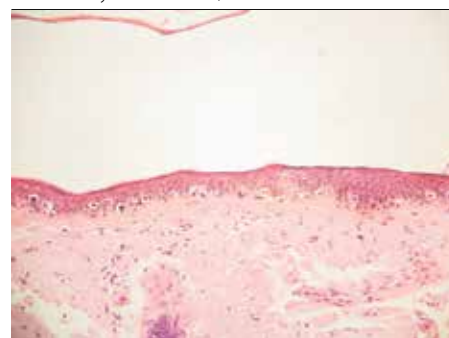
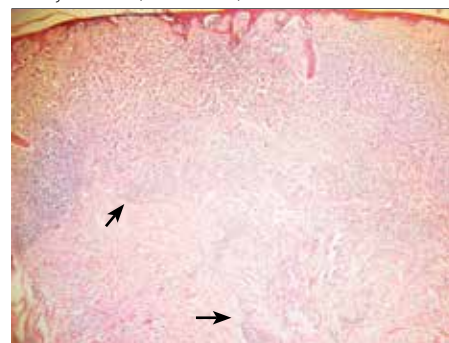
Histopatologický záver by mal obsahovať nasledujúce parametre:

1. histologický podtyp nádoru
2. hrúbka nádoru v milimetroch (Breslow) – najdôležitejší prognostický znak
3. hĺbka invázie podľa Clarka – okrem niektorých špeciálnych prípadov stanovenie nemá význam (tabuľka č. 5)
4. prítomnosť/nepítomnosť ulcerácie
5. horizontálna/vertikálna fáza rastu
6. intenzita lymfocytárneho infiltrátu
7. mitotický index (počet mitóz na mm²)
8. prítomnosť lymfatického/cievneho šírenia + perineurálne šírenie
9. prítomnosť/nepítomnosť regresie
10. prítomnosť zvyškov névových štruktúr

V súvislosti so vstupom nových cieľných terapií nadobúda čoraz väčší význam molekulová typizácia melanómu. Medzi najčastejšie patrí vyšetrenie mutácií onkogénov, respektíve protoonkogénov BRAF, MEK a c-kit v primárnych tumoroch aj v metastatických ložiskách.

Vyšetrenie sentinelovej lymfatickej uzliny

sa zaviedlo začiatkom 90. rokov ako minimálne invazívna metóda a dnes patrí k štandardným diagnostickým postupom (15). Ide o vyšetrenie „subklinickej“, klinickým vyšetrením nedetegovateľnej mikrometastázy v regionálnej lymfatickej uzline. V súčasnosti sa vykonáva dvojkroková

Obrázok 9. Melanóm in situ, klinický obraz lentigo maligna. Atrofická epidermis s proliferáciou atypických melanocytov pozdĺž bazálnej membrány HE 36-krát.**Obrázok 10.** Melanóm Clark IV b. Prítomnosť atypických melanocytov hornej a dolnej retikulárnej dermis (HE 36-krát)

metóda. V prvej fáze sa aplikuje značkové technécium Tc99 perileziálne v oblasti melanómu, ktorá sa deponuje v uzline. Peroperačne sa uzlina deteguje gamakamerou a označí sa koloidným roztokom metylénovej modrej. Exstirpovaná uzlina sa následne vyšetrí štandardne histologicky a imunohistochemicky, prípadne senzitivnejšími metódami, napríklad PCR (RT-PCR) (reverse transcriptase polymerase chain reaction). Potreba vyšetrenia sentinelovej lymfatickej uzliny bola dlhodobo predmetom diskusií v rámci odborných kruhov. V súčasnosti je vyšetrenie sentinelovej uzliny inkorporované do AJCC (American Joint Committee of Cancer) klasifikácie a považuje sa za štandard. Odporcovia tejto vyšetrovacej metódy argumentovali nevýznamnými rozdielmi v celkovom prežívaní, či rizikom jatrogénneho poškodenia. Johnson (14) uvádza nižší výskyt metastáz po včasnej exstirpácii pozitívnej sentinelovej uzliny a následnej kompletnej disekcii lymfatických uzlín, proti skupine, ktorá bola iba sledovaná, a uvádza aj vyššie celkové prežívanie. Vyšetrenie sentinelovej uzliny nezvyšuje riziko intrazitných metastáz. Viaceré práce potvrdili, že vyšetrenie sentinelovej uzliny je významný prognostický faktor intervalu bez recidívy aj celkového prežívania, od ktorého sa odvíja ďalšia liečebná stratégia (15). Porovnanie celkového prežívania na základe hrúbky nádoru (Breslow) a vyšetrenie sentinelovej uzliny je v tabuľke 4.

Záver

Diagnostika melanómu prináša viaceré úskalia. Diagnostické omyly napriek zavedeniu inštrumentálnych vyšetrovacích metód nie sú zriedkavosťou. Urbanček v súbore 675 melanómov zistil chybnú diagnostiku až v 13,8 % (17). V zahraničí sú trendy hodnotenia presnosti diagnostiky špecializovaných pracovísk pomocou rôznych štatistických nástrojov, napríklad melanómového diagnostického indexu. Z toho vyplýva potreba intenzívnejšej edukácie dermatológov, chirurgov a praktických lekárov.

Literatúra

1. Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, et al. Cutaneous melanoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition. New York: Wolters – Kluwer 1897-1950.
2. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007; 12: 20–37.
3. Zalaudek I, Kittler H, Marghoob AA, et al. Time required for a complete skin examination with and without dermoscopy: a prospective, randomized multicenter study. *Arch Dermatol* 2008; 144: 509–513.
4. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al. 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: 669–676.
5. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997–2001. *Br J Dermatol* 2004; 150: 687–692.
6. Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust* 1997; 167: 206–210.
7. Pock L, Fikrle T, Drlik L, et al. Dermatoskopický atlas. Praha: Phlebomedica s. r. o. 2008: 149
8. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions: comparison of the ABCDrule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1563-1570.
9. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, et al. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol* 2005; 141: 434-438.
10. Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, et al. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 777–797.
11. Minariková E, Péč J, Plank L, et al. Predoperačné stanovovanie hrúbky melanómu s použitím 20MHz sonografie. *Čes.-slov.Derm.* 2007; 82: 136–39.
12. Wurm EMT, Curchin CES, Soyer PH. Recent advances in diagnosing cutaneous melanomas. [online]. F1000 Medicine Reports 2, 2010, 46. Available from: <<http://f1000.com/reports/medicine/content/2/46>>.
13. Urbanček S, Dolinský J. Maligný melanóm. In: Jurga L. a kol. Klinická a radiačná onkológia. Martin: Osveta 2010: 1213–1233.
14. Johnson TM, Bradford CR, Gruber SB, et al. Staging work-up, sentinel node biopsy and follow-up tests for melanoma: update of current concepts. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 107–113.
15. Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Lymph node biopsy and melanoma. Part I. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 723–734.
16. Vuylsteke RJ, van Leeuwen PA, Stenius Muller MG, et al. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: longterm follow-up results. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1057–1065.
17. Urbanček S, Šimeková P, Tomková J. Misdiagnosis of melanoma: a 5-years analysis. P-023, World Congress of Melanoma, Hamburg, 17.- 20. 7. 2013.
18. Shoo BA, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma at a melanoma referral center. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 751–756
19. Krajsová I. Využití dermatoskopie a digitální dermatoskopie v diagnostice melanomu. *Dermatol. praxi* 2011; 5: 23–25.
20. Langley RGB, Barnhill RL, Mihm MC, et al. Neoplasms: Cutaneous melanoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 6-th ed., New York: McGraw-Hill 2003: 917–947.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.
Dermatovenerologická klinika SZU
FNsP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1
974 01 Banská Bystrica
surbancek@nspbb.sk

