

UDK 616.5-006.8-07(091)
COBISS.SR-ID 222037516

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 57-61.

RAZVOJNI PUT DIJAGNOSTIKE MELANOMA, OD „NOLI ME TANGERE” DO DERMOSKOPIJE

DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC METHODS OF MALIGNANT MELANOMA FROM “NOLI ME TANGERE” TO DERMOSCOPY

Svetlana Rogožarski (1), Slobodan Ovuka (2), Suzana Veličković (1)

(1) DOM ZDRAVLJA PANČEVO, SLUŽBA ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU ODRASLIH, (2) DOM ZDRAVLJA PANČEVO, SLUŽBA ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU ŽENA

Sažetak: Prvi opis promene na koži sumnjive na melanom dao je otac medicine Hipokrat u 5. veku p. n. e. Tokom vekova, razvojem medicine prihvata se čuvena Biblijska sentencija „noli me tangere”, koja znači: „ne diraj me”, zbog uverenja da se bolest dodirom može proširiti i pogoršati. Prva mikroskopija krvnih sudova ispod nokta je urađena 1663. (J. C. Kohlhans). Termin melanom uvodi Robert Carsswell 1834. Oliver Pemberton 1858. opisuje 60 bolesnika sa melanomom i uočava pojavu ove bolesti i kod pripadnika crne rase. W. S. Hadley uvodi temelje hirurškog lečenja i oni ostaju skoro pola veka, a zagovaraju široku eksciziju tumora. Mc Govern, Clarck i Breslow određuju stupnjeve melanoma, a Breslow uvodi i određivanje debljine melanoma kao jednog od primarnih pokazatelja ove bolesti. 1916. C. Zeiss konstruiše prvi biokularni dermatoskop. Osamdesetih godina prošlog veka dijagnostika melanoma doživljava ekspanziju uvođenjem savremene tehnike za pregled, kao i korišćenjem obrazaca za analizu promena, čime se jednostavnije dolazi do dijagnoze melanoma. Krajem devedesetih godina prošlog veka, počinje se sa upotrebom standardnih termina za opis struktura kože, kao i sa upotrebom algoritama za diferentovanje dobroćudnih od zloćudnih melanocitnih kožnih promena. Danas se koriste četiri algoritma za dijagnostikovanje malignih promena – melanoma: ABCD obrazac (Stolz), lista 7 tačaka (Argenziano), Menziesova metoda, analiza struktura (Pehamberger et al., Kenet et al., Argenziano et al.) Sve veća izloženost faktorima rizika, kao i uticaj genetike, postavljaju kao imperativ veću osposobljenost medicinskih profesionalaca u dijagnostici melanoma.

Ključne reči: melanom, istorija, dermoskopija.

Summary: The first description of skin lesions suspicious for melanoma was made by Hippocrates, the father of medicine, in the 5th century BC. The famous Biblical quotation “Noli me tangere” (Do not touch me) was a rule over the centuries, since it was thought that diseases could be spread or get worse by touching. The first nail blood vessels microscopy was done 1663 by J.C.Kohlhans. The term *melanoma* was introduced by Robert Carsswell in 1834. In 1858, Oliver Pemberton described 60 patients with melanoma and noted that the disease is also common among black race people. W.S.Hadley established the surgical treatment that was being implemented for almost a half of century and involved a wide tumour excision. Mc Govern, Clarck and Breslow described the stages of melanoma and Breslow, moreover, introduced the measurement of tumour thickness as a basic parameter of the disease. In 1916 C. Zaiss built a binocular microscope. The diagnosis of melanoma was notably improved in 80’s of the last century by introduction of modern examination technologies, as well as using specific paths to analyze the tumour lesion, which all together made easier to come up with the diagnosis of melanoma. The use of standardized terminology for the description of skin structure started at the end of nineties, together with the use of algorithms for the differentiation of benign from malignant melanocytic skin lesions. Nowadays, there are four different algorithms for the diagnosis and determining of malignant melanoma-change: The ABCD rule (Stolz method), 7-point checklist (Argenziano), Menzies’ scoring method, Structure analysis (Pehamberger et al, Kenneth et al, Argenziano et al.). The increasing influence of risk factors and the genetics have come to be the imperative for higher qualifications of medical professionals with the aim of early and proper diagnostics of melanoma

Key words: melanoma, history, dermoscopy

Adresa autora: Svetlana Rogozarski, Služba za zdravstvenu zaštitu žena, Dom zdravlja Pančevo, Miloša Obrenovića 2-4, 26 000 Pančevo, Srbija. E-mail: ceca.rogozarski@gmail.com
Rad primljen: 23. 10. 2015. Rad prihvaćen: 22. 12. 2015. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

UVOD

Prvi opis promene na koži sumnjive na melanom dao je otac medicine Hipokrat u 5. veku p. n. e. [1]. Tokom vekova, razvojem medicine, prihvata se čuvena Biblijska sentencija „noli me tangere”, koja znači: „ne diraj me”, zbog uverenja da se bolest dodirom može proširiti i pogoršati. Smatra se da je ovu rečenicu prvi put izgovorio vaskrsli Isus, nakon što je, po vaskrsnuću, Marija Magdalena pokušala da ga dotakne (Jevanđelje po Jovanu 20:17). Tokom vekova je ova sentenca prihvaćena kao medicinska doktrina, da se mladež sumnjiv na melanom ne treba dirati.

Cilj rada: prezentovanje napretka medicine tokom vekova.

METOD RADA: ANALIZA DOKUMENTACIJE

Prva mikroskopija krvnih sudova ispod nokta je urađena 1663. (J. C. Kohlhans). Prvu operaciju melanoma uradio je John Hunter 1787. [2]. On je promenu opisao kao kanceroznu gljivičnu izraslinu. Ova promena je konzervisana i čuva se u Hunterian muzeju Kraljevskog koledža hirurga Engleske. Ova promena je analizirana 1968. god. i ustanovljeno je da se radi o metastatskom melanomu. Jedan od najvažnijih istorijskih zapisa potiče od Williama Norrisa koji je opisao da se melanoza pojavljuje kod bolesnika koji imaju brojne pigmentne promene po koži. Isticao je naslednu predispoziciju melanoze, a za lečenje je preporučio eksciziju tumora uz dosta okolnoga zdravoga tkiva. Opisao je epidemiološka obeležja, te neka klinička obeležja melanoma, kao i tok bolesti. Iako je W. Norris ceo svoj radni vek posvetio istraživanju melanoma, termin melanom uveo je Robert Carswell 1834. godine. Samjuel Kuper je prvi došao do saznanja da je uznapredovali melanom neizlečiva bolest 1840. god. On navodi da pacijenti imaju šansu da prežive ukoliko se bolest rano otkrije ili hirurški leči [3]. Sir James Paget, 1853. godine, u knjizi *Lectures on Surgical Pathology*, opisao je 25 bolesnika s melanoidnim rakom. Zapazio je da bolesnici opisuju pigmentnu promenu koja počinje rasti, a ponekad je pigmentna promena prisutna od rođenja. Takođe, Sir. J. Paget zaslužan je za opis amelanotičnog melanoma [4]. Oliver Pemberton 1858. opisuje 60 bolesnika sa melanomom i uočava pojavu ove bolesti i kod pripadnika crne rase [5]. W. S. Hadley uvodi temelje hirurškog lečenja i oni ostaju skoro pola veka, a zagovaraju široku eksciziju tumora. Mc

Govern, Clarck i Breslow daju stupnjeve melanoma, a Breslow uvodi i određivanje debljine melanoma kao jednog od primarnih pokazatelja ove bolesti.

1916. C. Zeiss konstruiše prvi biokularni dermatoskop. William Sampson Handley je u Lancetu 1907. godine objavio saznanja i poglede bazirane na temelju obdukcije bolesnika koji je umro od melanoma. Zagovarao je eksciziju širokih rubova zdrave okolne kože, širine 3–5cm, te eksciziju fascije i mišića [6]. Takve preporuke zadržale su se sledećih 50 godina, iako je W. Handley do 1935. godine lečio samo 8 do 10 bolesnika s melanomom, od kojih su 3 bolesnika imali dugoročno preživljavanje. 1916. konstruiše se prvi binokularni dermatoskop – C. Zeiss.

1920. I. Saphier: Dermoskopija se kao termin prvi put koristi kod pregleda kapilara normalne i obolele kože. Patolog dr Sophie Spitz i njezin suprug Arthur Allen opisali su 1948. godine poseban oblik mladeža kod dece, koji se može zameniti s melanomom. U čast S. Spitz, danas se taj nevus naziva Spitz nevus. Navedeni autori opisali su po prvi put ulceraciju melanoma [7].

1951. L. Goldman: Prva analiza mladeža i melanoma sa upotrebom monookularnog-epiluminescentnog alata [8]. 1958. L. Goldman: Prvi portabl dermatoskop. 1981. P. Fritsch and R. Pechlaner: Prva sistematizacija dobroćudnih i zloćudnih melanocitnih promena na bazi različitih pigmentnih karakteristika. 1987. H. Pehamberger Steiner and Wolff: Analiza struktura – prvi analitički algoritam za pigmentne kožne promene.

1989. H. P. Soyer et al: Prva komparacija dermatoskopskih struktura sa histopatologijom.

1990. F. A. Bahmer et al: Prva sistematizovana terminologija površne mikroskopije koja je bazirana na osnovu sastanka u Hamburgu održanog u novembru 1989.

1991. J. Kreusch and G. Rassner: Prvi publikovani dermatoskopski atlas. Alexander Breslow, profesor patologije iz Washingtona, ostvario je ogroman doprinos u istraživanju kožnog melanoma, uvođenjem određivanja debljine melanoma kao primarnog prognostičkog pokazatelja lokalizovanog melanoma [9]. Multinacionalna studija, koja je obuhvatila 284 bolesnika s melanomom iz Registra bolesnika s melanomom Svetske zdravstvene organizacije, pokazala je 1978. godine da je debljina melanoma bolji pokazatelj

metastaziranja i petogodišnjeg preživljavanja od bilo kojeg drugog patohistološkog pokazatelja.

1992. Morton uvodi biopsiju sentinel limfnog čvora, čime započinje novo razdoblje dijagnostike i lečenja metastatskih promena [10].

1994. W. Stolz et al: ABCD pravilo dermoskopije je prezentovan kao novi, praktični, analitički metod u ranoj dijagnostici melanoma.

1997. S. Menzies et al: Personalni algoritam za detekciju melanoma pod nazivom Menziesov metod [11].

1998. G. Argenziano et al: Personalni algoritam za detekciju melanoma pod nazivom „Lista 7 tačaka”.

2001. (Rim): Osnivački kongres dermoskopije kao metode (Prvi svetski dermoskopski kongres).

2002. Osnovano je Udruženje za dermoskopiju Srbije (UDS).

2003. Osnovano je Internacionalno dermoskopsko društvo (IDS).

Koža je, kao najveći organ, oduvek bila predmet velikog interesovanja i proučavanja. Etiologija nastanka melanoma je multifaktorijalna, te se, pored genetskog nasleđa, kao uzroci nastanka navode i: faktori sredine (UV zračenje, kumulativno dejstvo opekotina tokom života, jer je koža organ koji pamti), fototip kože, veliki broj nevusa (preko 100, čak i podaci od preko 50 nevusa po telu). Prisutnost više od dva nabrojana rizična faktora uvećava rizik 4 puta, a više od 3 faktora uvećavaju rizik 20 puta. Petogodišnje preživljavanje, ako se bolest otkrije u ranoj fazi, je oko 90%, a ukoliko se bolest regionalno proširila, taj broj pada na oko 60%. Procenat petogodišnjeg preživljavanja kod pacijenta sa udaljenim metastazama pada na 15–20%. Melanom nastaje malignom alteracijom melanocita, u 30% slučajeva kod postojećeg, urođenog mladeža, a u 70% slučajeva na neizmenjenoj koži [12].

U periodu 1960–1970. dijagnoza melanoma se zasnivala na kliničkoj dijagnozi baziranoj na simptomima: promena veličine mladeža, bol, svrab, curenje, promena boje, povređivanja i sl. Uvođenjem dermoskopije, kao neinvazivne površinske mikroskopije kože, kao i formiranjem algoritama za dijagnostiku, tabu „noli me tangere” polako počinje da se odbacuje. Napredak tehnike omogućio je da se uvede teledermoskopija, kao savremena metoda kojom se promena snimljena dermoskopom povezanim sa računarom, analizira na veoma velikom

uvećanju. Posebno konstruisani softveri omogućavaju analizu promena uz upotrebu dijagnostičkih skorova. Tako analizirana promena se uvek elektronskim putem može poslati na sekundarno mišljenje dermatologu, plastičnom hirurgu ili onkologu. Tačnost kliničkog pregleda je oko 60%, što se dermoskopskim pregledom povećava na oko 80%. Dermoskopija danas ima veoma široku primenu, bilo da se radi o klasičnoj ili teledermoskopiji. Teledermoskopija (digitalna dermoskopija) omogućava veoma dobru dijagnostiku, ali i veoma dobro praćenje bolesti. Upotrebom dermoskopije otkriva se novi svet struktura i boja do tada nevidljiv golim okom. 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. Prvi korak u dermoskopiji jeste analiza promene i definisanje da li se radi o melanocitnoj ili nemelanocitnoj promeni. U drugom koraku se vrši diferentovanje melanocitnih promena na maligne i benigne.

Melanocitne promene moraju sadržati jednu od navedenih karakteristika: pigmentna mreža, agregacija globule, grančice, homogena plava pigmentacija, paralelne strukture. Promene se analiziraju korišćenjem obrazaca:

1. ABCDE obrazac: ovaj obrazac je pokazao 65–80% senzitivnosti, zbog toga što ne prepoznaje da mali melanomi (ispod 5 mm), mogu imati homogene boje, te će se lažno prezentovati kao benigni. Dodavanje kriterijuma E povećalo je senzitivnost ovoga obrasca za 3–8% u dijagnostikovanju melanoma [13].

A-asimetrija podrazumeva kako unutrašnju asimetriju struktura, tako i spoljašnju asimetriju, u odnosu na dve ose povučene kroz centar promene pod uglom od 90 stepeni.

B-ivice (border): ovde se prati prekid ivica koji podrazumeva nagli prekid melanocitnih struktura i boja, kako na samoj ivici lezije, tako i u njoj, u 8 polja koja dobijamo tako što kroz sredinu polja dobijenih sa prethodne dve ose (kod asimetrije) povlačimo još 2 ose.

C-boja (color) podrazumeva prisustvo jedne od 6 boja: crvene, bele, crne, svetlo-braon, tamno-braon, plavo-sive.

D-dijametar: različite dermoskopske strukture karakterišu melanocitnu leziju, a to su: pigmentna mreža, grančice, tačke, kapi (globule) i homogena pigmentacija. Da bi se okarakterisalo postojanje homogene pigmentacije, potrebno je da najmanje 10% melanocitne lezije u kontinuitetu bude homogeno. Najmanje 3 tačke ili grančice je potrebno jasno uočiti da bi se potvrdilo njihovo postojanje u melanocitnoj leziji, dok je samo jedna jasno uočljiva globula za to dovoljna.

E-elevacija promene: ako je TDS (totalni dermoskopski skor) manji od 4,75 –promena je benigna; ako je TDS u rasponu od 4,75–5,45 – postoji sumnja; ako je TDS veći ili jednak 5,45 – veoma suspektno na melanoma.

Formula za proračunavanje totalnog dermoskopskog skora –TDS:

$$\text{TDS} = \text{A skor} \times 1,30 + \text{B skor} \times 0,10 + \text{C skor} \times 0,50 + \text{D skor} \times 0,50$$

Skor skala.

Kriterijumi	SKOR	Faktor značaja	Formula	Dermoskopski skor
A	0–2	1,30	A skor x1,30	0,00–2,60
B	0–8	0,10	B skor x 0,10	0,00–0,80
C	1–6	0,50	C skor x 0,50	0,50–3,00
D	1–5	0,50	D skor x0,50	0,50–2,50

2. Analiza obrazaca – Menziesov metod [14]. Ovaj metod je dobar za dijagnostikovanje ranih melanoma, odnosno za melanome koji imaju malo karakteristika za malignitet.

Postoje dve vrste karakteristika koje se prate:

1. Negativne karakteristike (ukoliko su zadovoljena oba uslova, promena se više ne razmatra):

- simetričan obrazac pigmentacije,
- prisustvo samo jedne boje (ovde bela boja ne postoji u skoru).

2. Pozitivne karakteristike:

- plavo-beli veo,
- multiple braon tačke,
- pseudopode,
- radijalno širenje,
- periferne crne tačke ili globule,
- depigmentacije slične ožiljku,
- multiple boje (crna, siva, plava, tamno-braon, svetlo-braon, crvena),
- plavo sive tačke (peppering-biber),
- zadebljana, proširena mreža.

Ukoliko je zadovoljen jedan uslov, postoji sumnjivost na melanom.

3. Lista 7 tačaka (7 points checklist, Argenziano)[15]:

A. Glavni kriterijumi – svaki od njih nosi po 2 boda:

- atipična pigmentna mreža,
- plavo-beli veo,
- atipične vaskularne strukture,

B. Sporedni kriterijumi – svaki od njih nosi po 1 bod:

- iregularne grančice,

- iregularne globule i tačke,

- iregularne mrlje,

- regresivne strukture.

Ukoliko je skor >3, promena je sumnjiva na melanom.

4. Analiza struktura [16]:

- retikularni obrazac,
- globularni obrazac,
- kaldrmasti obrazac,
- homogeni obrazac,
- obrazac eksplodirajuća zvezda,
- paralelna struktura,
- multikomponentna struktura,
- nespecifična struktura.

Velika pažnja se tokom analize struktura obraća na poslednja tri obrasca. Ukoliko se uoče paralelne strukture na akralnim predelima (dlanovi, tabani, listovi), ove strukture mogu biti suspektne na melanom i zahtevaju dalju analizu. Takođe, nalaz multikomponentnih struktura (kombinacija 3 ili više gore navedenih struktura) pobuđuje sumnju na melanom.

Nespecifične strukture (pigmentna lezija bez gore navedenih struktura), takođe su veoma sumnjive na melanom.

ZAKLJUČAK

Razvojni put dijagnostike melanoma kroz vekove je spor u odnosu na napredak u dijagnostikovanju drugih bolesti. Dvadeseti vek je naročito dao veliki pomak uvođenjem dermoskopije u savremenu dijagnostiku. Sama činjenica da je petogodišnje preživljavanje preko

90% ukoliko se bolest na vreme otkrije, ukazuje na značaj uvođenja ove dijagnostičke procedure. Zbog toga se veliki akcenat stavlja na primarnu i sekundarnu prevenciju, kao i na edukaciju što većeg broja lekara za dijagnostiku ove bolesti.

LITERATURA

- Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer*. 1966; 19 (5): 607-10.
- McLeod GR, Davis NC, Sober AJ. A history of melanoma. From Hunter to Clark. U: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, ur. *Melanoma*. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing Inc. 2003; 1-12.
- Samuel C. First lines of theory of practice of surgery. London: Longman, Orme Brown, Green and Longman; 1840.
- Paget J. Lectures on Surgical Pathology. 2. izd. London: Green and Longman; 1853.
- Pemberton O. Observation on the History, Pathology and Treatment of Cancerous Diseases. London: Churchill J; 1858.
- Handley W. The pathology of melanocytic growths in relation to their operative treatment. *Lancet Oncol*. 1907; 1: 927-33.
- Shapiro PE. Who was Sophie Spitz? The woman behind the eponym. *Am J Dermatopathol*. 1992; 14 (5): 442-6.
- Koruga Đ. Rana dijagnostika melanoma I carcinoma, dermoskopija hadout11 2012/2013.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970; 172 (5): 902-8.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH i sur. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992; 127 (4): 392-9.
- Menyies et all. Method for the diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol*. 1996) Available on web location: <http://www.dermoscopy.org/consensus/2c.asp>
- Ernstoff MS. Melanoma. Screening and education. *Clin. plast surgery* 2000; 27 (3): 317-22.
- Argenziano G. Soyer P. Dermoscopy of pigmented skin lesion - a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet onkol*. 2001; 2 (7).
- Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch dermatol* 1996; 132: 1178-82.
- Bahmer FA, Fritsch P, Kreutch J et all. Diagnostic criteria in epiluminiscence microscopy. Concensus meeting of the professional committee of analytic morphology of the society of Dermatologic Research, 17. November 1989. in Hamburg. *Hautarzt*, 1990; 41: 513-14.
- Braun R. P, Rabinovitz H. S, Oliviero M, Kopf A. W, Saurat J. H. Dermoscopy of pigmented skin lesions, *J. Am. Acad. Dermatol*. 52 (2005); 109-121.