Vědecká rada
Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

MUDr. Tomáš Fikrle

Digitální dermatoskopické vyšetření u pigmentových kožních projevů (maligní melanomy vs. melanocytové névy)

Vědní obor: 51- 14 – 900

Autoreferát dizertační práce k získání vědecké hodnosti PhD.

Plzeň, 2006

Dizertace byla vypracována v rámci kombinované formy doktorského studijního programu na Kožní klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Tomáš Fikrle
Odborný asistent Kožní kliniky FN a LF UK v Plzni

Školitel: Prof. MUDr. Vladimír Resl, CSc.
Přednosta Kožní kliniky FN a LF UK v Plzni

Oponenti:

Stanovisko k dizertaci vypracovalo vedení Kožní kliniky v Plzni.
Autoreferát byl rozeslán dne…….....
Obhajoba dizertace se koná dne……..v hod…… před komisí pro obhajoby dizertací.

S dizertací je možné se seznámit na děkanátu LF UK v Plzni, Husova 3.
Předseda komise pro obhajoby ve vědním oboru dermatovenerologie:
Prof. MUDr. Vladimír Resl, CSc.
Kožní klinika FN a LF UK v Plzni
Dr. E. Beneše 13, Plzeň 305 99

1. Přehled o současném stavu problematiky

1.1. Pigmentové kožní projevy a jejich diagnostika

Pigmentové kožní projevy můžeme rozdělit na melanocytové (složené z melanocytů) a nemelanocytové (nesložené z melanocytů). Kožní nemelanocytové afekce zahrnují celou řadu nezhoubných nádorů, ale také pigmentovanou variantu bazaliomu. Mezi nezhoubné melanocytové projevy patří melanocytové skvrny a melanocytové névy, jediným zhoubným melanocytovým nádorem je maligní melanom. Základním diagnostickým postupem zůstává u pigmentových kožních nádorů klinické vyšetření pohledem a pohmatem, významnou roli sehrává zkušenost lékaře. Diagnostická přesnost se při běžném klinickém vyšetření pohybuje na specializovaných pracovištích u maligního melanomu zhruba mezi 64-80%, nižší je u méně zkušených dermatologů a lékařů jiné specializace. V případech, kdy je klinická diagnostika obtížná či nemožná je nutné provést chirurgickou excizi a histologické vyšetření, které je považováno za standard pro stanovení definitivní diagnózy.

1.2. Dermatoskopie

Ve snaze o zkvalitnění diferenciální diagnostiky pigmentových kožních projevů in vivo jsou do praxe zaváděny nové vyšetřovací metody (dermatoskopie, spektrofotometrie, vysokofrekvenční ultrasonografie, konfokální mikroskopie, aj.). Největší rozvoj a klinické uplatnění zatím zaznamenalo dermatoskopické vyšetření. Dermatoskopie zvyšuje schopnost lidského oka rozeznávat morfologii jednotlivých kožních struktur a jejich barvy. K vyšetření lze použít ruční dermatoskopy nebo digitální dermatoskopické aparatury doplněné o moderní počítačové vybavení.

Digitalizace obrazové dokumentace vytváří podmínky pro archivaci, prohlížení, analýzu a porovnávání nálezů.

Základem hodnocení dermatoskopického nálezu je využití konstantních popisných kritérií pro jednotlivé strukturální a barevné změny dermatoskopického obrazu. Tato kritéria mají přesné koreláty v nálezech histopatologických. Jejich přítomnost či nepřítomnost, charakter a uspořádání jsou určující pro stanovení diagnózy, event. také léčebného postupu. Hlavním přínosem dermatoskopie pro praxi je zvýšení diagnostické jistoty lékaře a omezení počtu zbytečně prováděných chirurgických výkonů. Podle řady publikovaných studií dochází při použití dermatoskopie obecně k 10-30% nárůstu přesně stanovené diagnózy u maligního melanomu a řady projevů, které jej napodobují. Nově se rozvíjející možností využití digitální varianty dermatoskopie je opakované sledování rizikových pacientů či projevů in vivo, tzv. follow-up. Digitální dermatoskopie zkvalitňuje prezentaci zajímavých případů a vzdělávání lékařů. Teledermatoskopie umožňuje konzultační vyšetření „na dálku“. Dokumentovány jsou snahy o využití dermatoskopie při vyšetřování zánětlivých nebo infekčních kožních onemocnění, monitorování výsledků nechirurgické léčby některých dermatóz a kožních nádorů.

1.3. Diferenciální diagnostika melanocytových kožních projevů

Melanocytové projevy zahrnují celou řadu jednotlivých diagnóz. V praxi je nejčastějším diferenciálně diagnostickým problémem, zda se jedná o benigní melanocytový névus nebo maligní melanom.

Melanocytové névy mohou být kongenitální nebo častěji získané. Jednotlivé typy získaných melanocytových névů se rozlišují podle řady klinických i histopatologických znaků. Z hlediska diagnostického činí potíže především

tzv. „atypické melanocytové névy“. Maligní melanom je vysoce zhoubný kožní nádor s tendencí zakládat lokoregionální i vzdálené metastázy. Je příkladem nádorového onemocnění, které vzniká u geneticky predisponovaného jedince, navíc je ovlivnitelné faktory zevního prostředí, především UV zářením. V Západní a Střední Evropě je v současné době uváděno ročně 10-14 nových případů na 100 000 obyvatel. Momentálně je v boji proti melanomu kladen důraz na preventivní opatření a snahu o včasné rozpoznání nádoru. Přesné a jednoznačné hranice mezi běžným melanocytovým névem, atypickým melanocytovým névem a maligním melanomem však neexistují na žádné diagnostické úrovni.

Dermatoskopie se samozřejmě snaží přispět k diferenciální diagnostice melanocytových kožních projevů. Melanocytový charakter vyšetřované léze potvrzuje nález některých dermatoskopických kritérií - „pigmentové sítě“, seskupených „pigmentovaných globulí“ či „větvících se proužků“. Pro odlišení benigních a maligních melanocytových projevů můžeme využít klasické „pattern analysis“ - tedy mnoha studiemi ověřené komplexní analytické metody hodnocení dermatoskopického obrazu, dále pak celé řady zjednodušených diagnostických algoritmů. Kontroverzní zatím zůstává praktické použití digitální automatické analýzy dermatoskopických nálezů a především počítačem asistované diagnostiky melanocytových kožních lézí. Neoddiskutovatelným přínosem počítačové analýzy digitálního obrazu je možnost získat objektivní výsledky, které mohou být snadno porovnatelné v rámci klinických studií na větších souborech vyšetřených pacientů.

2. Cíle dizertace

Dizertační práce řeší problematiku dermatoskopického vyšetřování melanocytových kožních afekcí. Cílem bylo porovnat dermatoskopické nálezy u tenkých maligních melanomů a atypických melanocytových névů, tedy těch projevů, které činí z hlediska běžné diferenciální diagnostiky v praxi nejvíce potíží. K tomuto účelu jsme využili klasických metod hodnocení dermatoskopických nálezů opírajících se o popis jednotlivých strukturálních a barevných změn, ale také digitální automatické počítačové analýzy dermatoskopického obrazu. Všechny výsledky jsme statisticky zhodnotili a vyjádřili se k jejich event. využití v klinické praxi.

3. Soubory nemocných a zvolené metody zpracování

3.1. STUDIE I

V letech 2002-2005 jsme vyšetřili klinicky a digitálním dermatoskopem (microDERM) 180 obtížně diagnostikovatelných melanocytových afekcí na kůži trupu a proximálních částí končetin. Všechny tyto projevy jsme chirurgicky odstranili a histologicky stanovili definitivní diagnózu. Retrospektivně jsme porovnávali dermatoskopické nálezy pro skupiny 1/klinicky atypických a histologicky běžných melanocytových névů (67 projevů), 2/klinicky i histologicky atypických melanocytových névů (53 projevů), 3/melanoma in situ (20 projevů) a 4/invazivních maligních melanomů 0,1-1,0mm dle Breslowa (40 projevů). Zaměřili jsme se na hodnocení charakteru a rozložení jednotlivých struktur a barev dermatoskopického obrazu, jeho asymetrii. Rozdíly ve výsledcích u atypických melanocytových névů a maligních melanomů jsme statisticky vyhodnotili (chi-kvadrát test).

3.2. STUDIE II

V letech 2002-2004 jsme vyšetřili klinicky a digitálním dermatoskopem (microDERM) soubor 305 melanocytových kožních afekcí. U všech těchto projevů jsme provedli digitální automatickou analýzu dermatoskopického obrazu s využitím dostupného softwarového vybavení, její výsledky jsme zaznamenali a vyhodnotili. Celkem 180 lézí souboru jsme na základě výsledků klinického a dermatoskopického vyšetření chirurgicky odstranili a histologicky vyšetřili, zbylé projevy jsme ponechali in situ. Digitální automatická analýza poskytuje číselné a grafické informace o asymetrii tvaru a barev, velikosti léze, barevném uspořádání, kompaktnosti tvaru. Vypočetli jsme „perimeter/area ratio“ jako nový údaj charakterizující ohraničení afekce oproti zdravé kůži. Výsledky digitální automatické analýzy jsme porovnávali pro skupiny 1/klinicky běžných melanocytových névů (125 projevů), 2/klinicky atypických a histologicky běžných melanocytových névů (70 projevů), 3/klinicky i histologicky atypických melanocytových névů (55 projevů), 4/maligních melanomů (55 projevů) a statisticky jsme je vyhodnotili (chi-kvadrát test, nepárový Wilcoxonův test, logistická „step-wise“ regrese).

4. Výsledky

4.1. STUDIE I

Zaznamenali jsme rozdíly ve strukturální charakteristice i rozložení pigmentace mezi jednotlivými typy melanocytových projevů. Tří-strukturální typ (homogenní/retikulární/globulární) byl nejčastější mezi invazivními melanomy (80%), retikulární-homogenní typ mezi projevy charakteru melanoma in situ (55%). Jen dva melanomy vykazovaly jinou

strukturální charakteristiku. Multifokální hyper/hypopigmentovaný typ rozložení pigmentace byl nejčastější u melanomů (60%), následován excentricky periferně hyperpigmentovaným (28,3%). Centrálně hyperpigmentovaný typ (33,3%) byl běžný u melanocytových névů (tab. 1).
Popsali jsme rozdíly mezi melanomy a névy take v zastoupení důležitých dermatoskopických strukturálních změn (atypická pigmentová síť, periferně rozložené pigmentované globule a tečky, "blue-white structures"). V 75% invazivních melanomů byl dermatoskopický nález složen z 4-6 barev, oproti 5,8% u névů. Tříbarevný nález byl typický pro melanoma in situ (50%) a histologicky atypické melanocytové névy (52,8%). Dvě a méně barvy v dermatoskopickém obrazu byly vzácné u melanomů (5%) a velmi časté u névů (80,6%). Významným nálezem pro melanomy byla asymetrie struktur i barev (93,3%) (tab.2).
Všechny prezentované výsledky jsou hodnoceny jako statisticky významné ($p<0,001$, chi-kvadrát test).

Tab. 1 Porovnání dermatoskopických nálezů (strukturální typ, charakter rozložení pigmentace) u všech melanomů a atypických melanocytových névů souboru.

Dermatoskopické typy melanocytových projevů		
*** Strukturální varianty**	**Maligní melanomy** počet (%)	**Melanocytové névy** počet (%)
Retikulární	1 (1,7%)	17 (14,2%)
Globulární	0 (0%)	2 (1,7%)
Homogenní	0 (0%)	7 (5,8%)
Retikulární-globulární	0 (0%)	20 (16,7%)
Retikulární-homogenní	18 (30%)	39 (32,5%)
Globulární-homogenní	1 (1,67%)	17 (14,2%)
3-strukturální (ret-glo-hom)	40 (66,7%)	18 (15,0%)
*** Charakter pigmentace**	**Maligní melanomy** počet (%)	**Melanocytové névy** počet (%)
Uniformní	3 (5,0%)	21 (17,5%)
Centrálně hyperpigment.	1 (1,7%)	40 (33,3%)
Excentricky periferně hyperpigment.	17 (28,3%)	15 (12,5%)
Centrálně hypopigment.	2 (3,3%)	12 (10,0%)
Excentricky periferně hypopigment.	1 (1,7%)	12(10,0%)
Multifokální hyper/hypopig.	36 (60,0%)	20 (16,7%)

Výsledky se liší na hladině statistické významnosti 1 promile (* $p<0.001$); chi-kvadrát test (melanomy vs. névy)

Tab. 2 Porovnání dermatoskopických nálezů (přítomnost/absence jednotlivých strukturálních změn, počet barev, asymetrie) u všech melanomů a atypických melanocytových névů souboru.

Přítomnost/absence dermatoskopických strukturálních změn		
Strukturální změna	**Maligní melanomy** ano/ne (%)	**Melanoc. névy** ano/ne (%)
*** Atypická pigmentová síť**	**59/1 (98,3/1,7%)**	**60/60 (50,0/50,0%)**
*** "Blue-white structures "**	**53/7 (88,3/11,7%)**	**44/76 (36,7/63,3%)**
(0-25%)	***12 případů***	***40 případů***
(25-50%)	***24 případů***	***13 případů***
(50-100%)	***17 případů***	***1 případ***
*** Nepravidelné tečky/globule**	**32/28 (53,3/46,7%)**	**26/94 (21,7/78,3%)**
Barva dermatoskopických nálezů melanocytových projevů		
*** Počet barev**	**Maligní melanomy** počet (%)	**Melanoc. névy** počet (%)
1-2	**5 (8,3%)**	**74 (61,7%)**
3	**18 (30,0%)**	**39 (32,5%)**
4-6	**37 (61,7%)**	**7 (5,8%)**
Asymetrie dermatoscopických nálezů melanocytových projevů		
Asymetrie	**Maligní melanomy** ano/ne (%)	**Melanoc. névy** ano/ne (%)
*** Strukturální**	**59/1 (98,3/1,7%)**	**57/63 (47,5/52,5%)**
*** Barevná**	**57/3 (95,0/5,0%)**	**52/68 (43,3/56,7%)**
*** Strukturální i barevná**	**56/4 (93,3/6,7%)**	**37/83 (30,8/69,2%)**
****Povšechného tvaru**	**31/29 (51,7/48,3%)**	**34/86 (28,3/71,7%)**

Výsledky se liší na hladině statistické významnosti 1 promile (*p<0.001) nebo 1 procento (**p<0.01); chi-kvadrát test (melanomy vs. névy)

4.2. STUDIE II

Digitální automatická analýza dermatoskopického nálezu byla úspěšně dokončena u 260 projevů, zbylých 45 lézí jsme z další analýzy vyřadili pro selhání procesu segmentace digitálního obrazu. Maligní melanomy byly v porovnání s benigními melanocytovými projevy více asymetrické co do tvaru i barvy, vykazovaly vyšší hodnoty všech parametrů charakterizujících velikost projevu (obvod, plocha, poloměry). Zaznamenali jsme podstatné rozdíly porovnáním „perimeter/area ratio“ u sledovaných melanocytových afekcí (graf.1). Při použití tohoto parametru k odlišení maligních melanomů („perimeter/area ratio“ 0-1,0) a melanocytových névů („perimeter/area ratio“ nad 1,0) jsme dosáhli senzitivity 91,3% a specificity 90,7%. Index kompaktnosti projevu a jeho barevné variační koeficienty nevykazují vysvětlitelné rozdíly mezi maligními a benigními projevy našeho souboru. Výsledky shrnuje tab. 3, většina z nich je testována jako statisticky významná. Použití metody logistické „step-wise regrese“ umožnilo konstrukci matematické formule ✓ pro výpočet pravděpodobnosti maligního charakteru takto analyzovaných projevů s využitím dvou statisticky nejvýznamnějších testovaných parametrů. Její platnost jsme ověřili vysokou percentuální správnou predikcí na celém souboru vyšetřených lézí.

✓ $P=1[1+\exp(-4{,}738+7{,}474*RATIO-0{,}190*ASYM1)]$

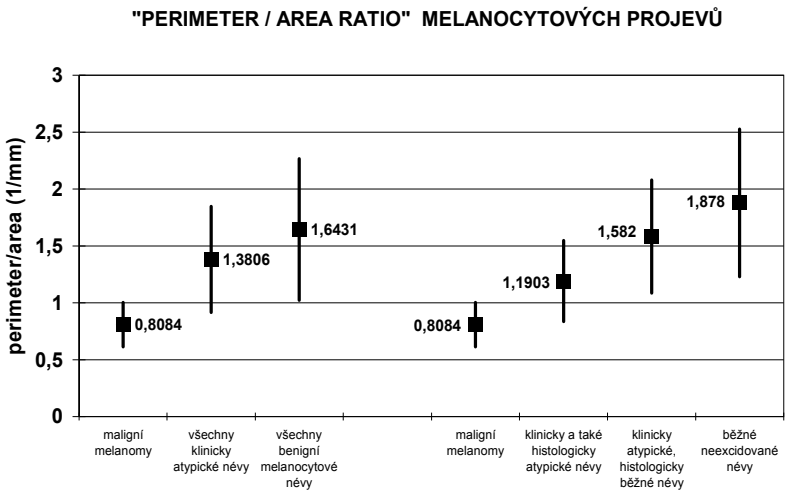
p = pravděpodobnost maligního charakteru analyzovaného melanocytového projevu
RATIO = hodnota „perimeter/area ratio“ analyzovaného projevu (1/mm)
ASYM1 = hodnota asymetrie tvaru analyzovaného projevu podle A1 osy (%)

Tab. 3 Porovnání výsledků digitální automatické analýzy dermatoskopických nálezů u skupin maligních melanomů, atypických melanocytových névů a všech melanocytových névů souboru.

Digitální automatická analýza dermatoskopických nálezů u melanocytových kožních projevů			
	Maligní melanomy	**Klinicky atypické melanocytové névy**	**Všechny melanocytové névy souboru**
Asymetrie tvaru (%) **A1 osa** **A2 osa**	**11,6293** **(SD±3,9287)** **8,5699** **(SD±3,4425)**	***8,9248** **(SD±4.0783)** ****7,0030** **(SD±3,1018)**	***8,5834** **(SD±3,4336)** ****6,8205** **(SD±2,7052)**
Obvod **(mm)**	**43,8029** **(SD±11,1392)**	***30,6431** **(SD±13,4812)**	***29,1390** **(SD±14,1664)**
Plocha **(mm^2)**	**56,5362** **(SD±21,4963)**	***26,1784** **(SD±16,9283)**	***21,6806** **(SD±15,6815)**
"Perimeter/area ratio" **(1/mm)**	**0,8084** **(SD±0,1950)**	***1,3806** **(SD±0,4665)**	***1,6431** **(SD±0,6222)**
Index kompaktnosti	**2,8378** **(SD±0,7554)**	**#3,2099** **(SD±1,3811)**	****3,6052** **(SD±1,6175)**
Index variance barev: červená zelená modrá	 **0,2371 (±0,1152)** **0,1134 (±0,0818)** **0,0247 (±0,0493)**	 **#0,2361 (±0,1119)** **#0,1420 (±0,0959)** **#0,0409 (±0,0606)**	 **#0,2237 (±0,1041)** ****0,1758 (±0,0832)** *****0,0516 (±0,1014)**
Barevná asymetrie **"hot spots"případů** **(%)** obě osy pozitivní jedna osa pozitivní obě osy negativní	 **32 případů (69,6%)** **12 případů (26,1%)** **2 případů (4,3%)**	(*p<0.001) **33 případů (31,7%)** **37 případů (35,6%)** **34 případů (32,7%)**	(*p<0.001) **48 případů (22,4%)** **56 případů (26,2%)** **110 případů (51,4%)**
Maximální průměr **(mm)**	**9,2418** **(SD±2,0211)**	***6,2338** **(SD±2,0711)**	***5,6566** **(SD±2,0597)**

- Výsledky se pro jednotlivé parametry liší na statistické hladině významnosti 1 promile (* p<0.001), 1 procento (**p<0.01), 5 procent (***p<0.05) při odlišení benigních melanocytových projevů od maligního melanomu (klinicky atypické névy vs. melanomy, všechny névy vs. melanomy) nebo jsou považovány za statisticky nevýznamné (#p>0.05).
- Chi kvadrát test byl použit pro barevnou asymetrii, nepárový Wilcoxonův test byl použit pro všechny ostatní parametry

Graf 1 Porovnání hodnot „perimeter/area ratio“ pro jednotlivé typy melanocytových lézí (výpočet na základě digitální automatické analýzy dermatoskopických nálezů).



5. Závěry

Pacientů s maligním melanomem přibývá a jejich prognóza závisí do značné míry na včasném stanovení správné diagnózy a následném chirurgickém odstranění primárního nádoru. Právě proto je nutné posílit úlohu dermatologa jako specialisty sehrávajícího klíčovou roli při stanovení správné diagnózy a léčebného postupu u pacientů s pigmentovými nádory na kůži. Dermatoskopie se již stala důležitou součástí dermatologické praxe jako nadstavbová vyšetřovací metoda, a to ve spojení s běžným klinickým vyšetřením pacienta. Digitální varianta rozšiřuje možnosti klasické dermatoskopie.

Od roku 2001 jsme na Kožní klinice FN v Plzni vyšetřili digitálním dermatoskopem téměř 600 pacientů a podstatně větší počet jednotlivých projevů, běžně používáme v ambulantní praxi ruční dermatoskopy. V období

čtyř let jsme systematicky shromažďovali klinicky obtížné případy melanocytových kožních projevů. Podařilo se nám získat poměrně rozsáhlý a reprezentativní vzorek dermatoskopických nálezů u těchto pacientů. Při hodnocení velikosti souboru je nutné zdůraznit fakt, že se jedná téměř výhradně o projevy, které způsobují největší diagnostické rozpaky.

V první studii jsme využili klasických metod hodnocení dermatoskopických nálezů. Zdůraznili jsme nejdůležitější pozorované strukturální a barevné změny a jejich význam pro diferenciální diagnostiku časných růstových forem maligního melanomu a atypických melanocytových névů. Upozornili jsme na charakter dermatoskopického obrazu u melanomů, které jsme nebyli schopni diagnostikovat s jistotou in vivo. Většinou se jednalo o malé, periferně excentricky hyperpigmentované projevy s nižším počtem barev, které doporučujeme v nejasných případech chirurgicky odstraňovat.

Ve druhé studii jsme provedli digitální automatickou analýzu dermatoskopických nálezů melanocytových projevů. Zaznamenali jsme podstatné rozdíly ve využitelnosti jednotlivých parametrů u našeho souboru. Sestrojili jsme „perimeter/area ratio“ jako dosud nepublikované kritérium pro odlišení melanomů od melanocytových névů. Tento parametr se stal ze všech testovaných statisticky nejvýznamnějším, a to i v diagnosticky obtížných případech. Upozorňujeme na možnost selhání počítačové analýzy především u hypopigmentovaných a částečně regredovaných projevů.

V rámci obou prezentovaných studií jsme dospěli v podstatě k podobným závěrům. Na jejich podkladě lze konstatovat, že se současnými možnostmi nejsme schopni jednoznačně odlišit in vivo všechny atypicky vyhlížející melanocytové névy od časných růstových forem maligního melanomu. V rámci dermatoskopického vyšetření lze sledovat celou řadu strukturálních a barevných

změn, s pomocí digitální analýzy dat také objektivně měřit další parametry. Ani jedno kritérium není dostačující pro přesné stanovení diagnózy, proto je nutné znát jejich význam a vhodně je v praxi u obtížných případů kombinovat. Souhlasíme se zjištěním, že dermatoskopie může ve vybraných případech pigmentových kožních projevů výrazně přispět ke stanovení správné diagnózy a usnadňuje indikace k chirurgickým výkonům. Podporujeme názor, že důležitější než přesné stanovení diagnózy in vivo za každou cenu je rozhodnutí o následujícím: 1/projev je indikován k chirurgické excizi a histologickému vyšetření pro podezření z malignity, jeho nejasný charakter či neobvyklý nález, 2/projev je indikován ke sledování specialistou dermatologem, 3/projev je benigní a ze zdravotního hlediska bezvýznamný. Tohoto postupu se držíme v klinické praxi. Nezbytně nutná je korelace dermatoskopických nálezů s výsledky anamnestického a klinického vyšetření pacienta, vazba na výsledky histopatologické. Výhodou digitální dermatoskopie je možnost uchovávat jednotlivé nálezy v digitální podobě, poskytovat objektivní a reprodukovatelné výsledky při jejich analýze. Za nevýhodu mohou být považovány cenová a časová náročnost při pořízení přístroje, respektive při provádění jednotlivých vyšetření. V oblasti digitální automatické analýzy je potřeba diskutovat otázku, do jaké míry je možné přenechat odpovědnost za stanovení diagnózy na stále se zdokonalujícím technickém vybavení. Zastáváme názor, že výsledné rozhodnutí patří do rukou lékaře – dermatologa.

6. Seznam publikovaných a prezentovaných prací autora

6.1. Publikace autora, které mají vztah k tématu PGS

Fikrle T., Resl V.: Etiologie a prevence maligního melanomu a karcinomu kůže. Praktický lékař 81, 2001, č.2, s. 62-65.

Fikrle T., Pizinger K., Resl V.: Moderní zobrazovací metody v dermatologii. Čs. Dermatologie 76, 2001, č.3, s. 147-149.

Resl V., Průcha J., Cetkovská P., Fikrle T.: Objektivizace barvy kůže - chromametrie (kolorimetrie, chromatometrie) a remitenční spektrofotometrie - I. Čs. Dermatologie 76, 2001, č.6, s. 318 - 321.

Resl V., Průcha J., Cetkovská P., Fikrle T.: Objektivizace barvy kůže - chromametrie a remitenční spektrofotometrie - II. Čs. Dermatologie 77, 2002, č.1, s. 35 -40.

Resl V., Průcha J., Cetkovská P., Fikrle T.: Kožní spektrofotometr s kontinuálním spektrem. Čs. Dermatologie 77, 2002, č. 3, s. 125-130.

Resl V., Cetkovská P., Fikrle T.: Fluorescence a bioluminiscence kůže. Čs. Dermatologie 77, 2002, č.5, s. 221-226.

Fikrle T., Pizinger K.: Digitální dermatoskopie při vyšetřování pigmentových projevů kůže (první klinické zkušenosti). Čs. Dermatologie 78, 2003, č.4, s. 173-176.

Fikrle T., Cetkovská P., Resl V.: Měření přirozené pigmentace kůže metodou remitenční spektrofotometrie. Čs. Dermatologie 79, 2004, č.3, s. 103-108.

Pizinger K., Fikrle T.: Benigní kožní pigmentové projevy, jejich diferenciální diagnostika a možnosti vyšetření. Praktický lékař 85, 2005, č.4, s. 202-206.

Fikrle T., Pizinger K.: Využití dermatoskopie v diferenciální diagnostice nemelanocytových projevů a maligního melanomu. Čs. Dermatologie 80, 2005, č.3, s. 162-168.

Fikrle T., Pizinger K.: Dermatoscopic differences between atypical melanocytic nevi and thin malignant melanomas. Melanoma Research, 16(1), 2006, s. 45-50. *IF-1,735*

Fikrle T., Pizinger K.: Digital computer analysis of dermatoscopic images of 260 melanocytic skin lesions; perimeter/area ratio for the differentiation between malignant melanomas and melanocytic nevi. JEADV (přijato 2006, v tisku). *IF-1,401*

Fikrle T., Pizinger K.: Atypical melanocytic nevi vs. thin malignant melanomas: dermatoscopic study. Dermatology, 212, 2006, s. 303 (citován abstrakt z 1st Congress of IDS, Neapol, 4/2006).

6.2. Přednášková činnost autora, která má vztah k tématu PGS

Fikrle T. Cetkovská P.: Měření přirozené pigmentace kůže metodou remitenční spektrofotometrie. 40. studentská vědecká konference LF UK v Plzni, 2000 (p*ráce oceněna 3. cenou v kategorii lékařů - studentů PGS).*

Cetkovská P. Fikrle T.: Vyhodnocení kožních fototypů metodou remitenční spektrofotometrie. Fotodermatologický seminář, 2000, N. Město na Moravě.

Fikrle T.: Dermatoskopie. Pracovní schůze ČDS, 2001, Plzeň.

Fikrle T.: Dermatoskopie - použití v diagnostice pigmentových projevů. VII. československé dny mladých dermatovenerologů,, 2001, Olomouc.

Fikrle T.: Digitální dermatoskopie při vyšetřování pigmentových lézí kůže. Dermatoskopický kurz, 2003, IPVZ Praha.

Fikrle T., Pizinger K.: Digitální dermatoskopie u pigmentových kožních projevů. Pražský melanomový den, 2003, Praha.

Pizinger K., Fikrle T.: Digitální dermatoskopie a pigmentové kožní léze. Maligní melanom a fotobiologie kůže, 2004, Praha.

Fikrle T.: Manuální a digitální dermatoskopie při vyšetřování pigmentových kožních projevů. Dermatoskopický kurz, 2005, IPVZ Praha.

Fikrle T., Pizinger K.: Využití dermatoskopie v diagnostice pigmentových kožních nádorů. Postgraduální lékařské dny, 2005, Plzeň.

6.3. Z další publikační a přednáškové činnosti autora mimo téma PGS

Publikace:

Fikrle T., Resl V., Racek J., Holeček V.: Antioxidanty a ochrana kůže před působením UV záření. Čs. lékařů českých 139, 2000, č.12, s. 358-360.

Fikrle T., Pizinger K.*:* Léčení psoriázy excimerovým laserem. Čs. Dermatologie 77, 2002, č. 6, s. 256-260.

Fikrle T., Pizinger K.: Die Anwendung des Excimerlasers 308 nm zur Psoriasis-Behandlung. J. Deutsch. Derm. Gesell. 7, 2003, s. 559-563.

Fikrle T., Pizinger K.: Cryorurgery for the treatment of earlobe keloids. Dermatologic Surgery 31 (12), 2005, s. 1728-31. *IF-2,137*

Přednášky:

Fikle T., Pizinger K.: Treatment of psoriasis with 308-nm excimer laser. 11th EADV Congress, 2002, Praha.

Fikrle T., Pizinger K.: Použití laseru u psoriázy. 9th Prague Dermatology Symposium (Regional Meeting of ISD), 2003.

Pizinger K., Fikrle T.: Zkušenosti s pulzním barvivovým laserem 595nm. 9th Prague Dermatology Symposium (Regional Meeting of ISD), 2003.

Fikrle T., Pizinger K.: Použití pulzního barvivového laseru 595nm u dětí. 1. kongres českých a slovenských dermatovenerologů, 2005, Brno.

Fikrle T.: Kryochirurgická léčba keloidních jizev boltce. 11th Prague Dermatology Symposium (Regional Meeting of ISD), 2005.

Postery:

Cetkovská P., Fikrle T., Pizinger K., Haschová M.: Systemic lupus erythematosus associated with rheumatoid arthritis: exacerbation after terbinafine administration. 12th EADV Congress, 2003, Mnichov.

Fikrle T., Pizinger K.: Cryosurgery for the treatment of earlobe keloids. 62nd Annual Meeting of AAD, 2004, Washington.

7. Přehled nejdůležitější použité literatury

1. MORTON C. - MACKIE R.M.: Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol, 138, 1998, s.283-287.

2. PEHAMBERGER H. - STEINER A. - WOLFF K.: In vivo epiluminiscence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analyses of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol, 17, 1987, s.571-583.

3. STEINER A. - PEHAMBERGER H. - WOLFF K.: In vivo epiluminiscence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. J Am Acad Dermatos, 17, 1987, s.584-591.

4. ANDREASSI L. - PEROTTI R. - RUBEGNI P. aj.: Digital dermoscopy analysis for the differentiation of atypical nevi and early melanoma. Arch Dermatol, 135, 1999, s.1459-1465.

5. STOLZ W. - BRAUN-FALCO O. - BILEK P. aj.: Color atlas of dermatoscopy. Berlin, Blackwell publishing, 2nd enlarged and completely revise edition, 2002.

6. POCK L. – ZLOSKÝ P.: Dermatoskopický atlas, Praha, Phlebomedica, 1995.

7. NACHBAR F. - STOLZ W. - MERKLE T. aj.: The ABCD rule of dermatoscopy. J Am Acad Dermatol, 30, 1994, s.551-559.

8. ARGENZIANO G. - FABBROCINI G. - CARLI P. aj.: Epiluminiscence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Arch Dermatol, 134, 1998, s.1563-1570.

9. BAFOUNTA M.L. - BEAUCHET A. - AEGERTER P. aj.: Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of

melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. Arch Dermatol, 137, 2001, s.1343-1350.

10. PIZINGER K.: Kožní pigmentové projevy. Praha, Grada, 2003.

11. WEEDON D.: Skin Pathology. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 2nd edition, 2002.

12. ARGENZIANO G. - SOYER H.P. - CHIMENTI S. aj.: Dermatoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. J Am Acad Dermatol, 48, 2003, s.679-693.

13. HOFMANN-WELLENHOF R. - BLUM A. - WOLF I.H., aj.: Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). Arch Dermatol, 137, 2001, s.1575-1580.

14. BLUM A. - SOYER H.P. - GARBE C. aj.: The dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi) is useful to discriminate benign from malignant melanocytic lesions. Br J Dermatol, 149, 2003, s.1159-1164.

15. ZALAUDEK I. - ARGENZIANO G. - FERRARA G. aj.: Clinically equivocal melanocytic skin lesions with features of regression: a dermoscopic-pathological study. Br J Dermatol, 150, 2004, s.64-71.

16. MACKIE R.M. - FLEMING C. - McMAHON A.D. aj.: The use of the dermatoscope to identify early melanoma using the three-colour-test. Br J Dermatol, 146, 2002, s.481-84.

17. BURRONI M. - SBANO P. - CEVENINI G. aj.: Dysplastic nevus vs. in situ melanoma: digital dermoscopy analysis. Br J Dermatol, 152, 2005, s.679-84.

8. Summary

The incidence and mortality rates of cutaneous malignant melanoma have risen for past decades. The prognosis of advanced melanoma stays poor. If detected during the earliest stages, even melanoma can be treated successfully. The majority of all pigmented skin lesions can be diagnosed based only on the clinical examination. Dermatoscopy is a noninvasive technique that makes also subsurface structures of the skin accessible for in vivo examination and increases the color resolution. Dermatoscopy can increase the sensitivity and specificity for the clinical in vivo detection of melanoma.

STUDY I:

The set of 180 dermatoscopic images of difficult melanocytic lesions was analyzed using pattern analysis. All lesions were excised owing to clinical and/or dermatoscopic features suspicious for atypical melanocytic nevus or melanoma and histopathologically examined. We searched for the differences in structure type, distribution of pigmentation, presence or absence of important dermatoscopic criteria, total number of colors and asymmetry of the lesion.

We described the differences in dermatoscopic images of malignant melanomas and atypical melanocytic nevi. The predominant 3-structure type (homogenous/reticular/globular), the reticular-homogenous type and the multifocal hyper/hypopigmented type of distribution of pigmentation were typical for the majority of melanomas. Several important dermatoscopic structures (atypical pigment network, irregular dots/globules, blue-white structures) were observed more frequently in melanomas than in nevi. Multiple colors of dermatoscopic image (3-6) and asymmetry of structures and colors were other important parameters for the diagnosis of melanoma. All presented data were found as statistically significant (melanomas vs. nevi, $p<0.001$, chi-

square test). We also described the dermatoscopic appearance of the most difficult cases, where the excision is recommended by us.

STUDY II

The set of 305 melanocytic lesions was automatically analyzed by digital dermatoscopic system microDERM. We searched for the differences in asymmetry, size, compactness and color distribution detected by computer analysis. Perimeter/area ratio was calculated.

Dermatoscopic images of 45 lesions were excluded because of inaccurate border detection. Results of analysis of remaining 260 cases (46 melanomas, 104 excised atypical nevi, 110 unexcised common nevi) were compared. Differences in the shape and color asymmetry, size of the lesion (perimeter, area, diameter) were found between melanomas, atypical and common melanocytic nevi and statistically verified ($p<0.001$, resp. $p<0.01$, Wilcoxon's unpaired test). Perimeter/area ratio, constructed by us an unpublished novel criterion, was registered as the most important parameter of the study for distinguishing of malignant and benign lesions (sensitivity 91.3%, specificity 90.7%). Using the logistic step-wise regression the formula for calculation of the probability of malignant character of every analyzed lesion was constructed.

CONCLUSION

The differential diagnosis between atypical melanocytic nevi and thin malignant melanomas remains sometimes difficult also with the use of dermatoscopy. In our opinion, no single dermatoscopic criterion or classification is sufficient for making the determination efficient also in clinically difficult cases. It is necessary to combine dermatoscopic criteria. It is certainly more important to identify suspicious lesions and indicate them for follow-up or surgery than to determine the exact in vivo diagnosis in all cases.