

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

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

**Digital dermatoscopy in the management of pigmented skin lesions
(malignant melanomas vs. melanocytic nevi)**

Doktorská dizertační práce

MUDr. Tomáš Fikrle

Plzeň, 2006

OBSAH:

1. ÚVOD	4
1.1. PIGMENTOVÉ KOŽNÍ PROJEVY	4
1.2. VYŠETŘOVÁNÍ KOŽNÍCH NÁDORŮ	4
1.3. DERMATOSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ	5
1.3.1.1 PRINCIP A VÝVOJ METODY	5
1.3.1.2 DIGITÁLNÍ DERMATOSKOPIE	6
1.3.1.3 OBECNÉ ZÁKLADY HODNOCENÍ NÁLEZŮ	7
1.3.1.4 PRAKTICKÉ VYUŽITÍ DERMATOSKOPIE	8
2. MELANOCYTOVÝ NĚVUS vs. MALIGNÍ MELANOM (HODNOCENÍ SOUČASNÉHO STAVU PROBLEMATIKY)	13
2.1. MELANOCYTOVÉ NĚVY	13
2.2. ATYPICKÉ MELANOCYTOVÉ NĚVY	13
2.3. MALIGNÍ MELANOM	15
2.3.1. VÝSKYT, ETIOLOGIE	15
2.3.2. PATOGENEZE, KLINICKÝ NÁLEZ	15
2.3.3. PROGNÓZA, PREVENCE	17
2.4. DERMATOSKOPIE U MELANOCYTOVÝCH KOŽNÍCH PROJEVŮ	19
2.4.1. ZÁKLADNÍ PRINCIPY	19
2.4.2. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA MELANOCYTOVÝCH LÉZÍ	20
2.4.3. DERMATOSKOPICKÉ ALGORITMY A KLASIFIKACE	20
2.4.4. DIGITÁLNÍ POČÍTAČOVÁ ANALÝZA	21
2.4.5. ZVLÁŠTNÍ A NEVHODNÉ MELANOCYTOVÉ PROJEVY S OHLEDEM NA DERMATOSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ	22
3. CÍLE DIZERTACE, PŘEDPOKLADY PRO JEJICH SPLNĚNÍ	25

4. VLASTNÍ PRÁCE	
4.1. STUDIE I: DERMATOSKOPICKÉ ROZDÍLY MEZI TENKÝMI MALIGNÍMI MELANOMY A ATYPICKÝMI MELANOCYTOVÝMI NÉVY. VYUŽITÍ KLASICKÉ METODY HODNOCENÍ DERMATOSKOPICKÉHO NÁLEZU	27
4.1.1 PACIENTI A METODIKA	27
4.1.2 VÝSLEDKY	30
4.1.3 DISKUSE	40
4.2. STUDIE II: DIGITÁLNÍ AUTOMATICKÁ ANALÝZA DERMATOSKOPICKÝCH NÁLEZŮ U MALIGNÍCH MELANOMŮ A MELANOCYTOVÝCH NÉVŮ	46
4.2.1 PACIENTI A METODIKA	46
4.2.2 VÝSLEDKY	50
4.2.3 DISKUSE	57
5. ZÁVĚR	62
6. SEZNAM LITERATURY	67
7. PODĚKOVÁNÍ	76

1. ÚVOD

1.1. PIGMENTOVÉ KOŽNÍ PROJEVY

Pigmentové kožní afekce představují širokou skupinu projevů, které se barevně odlišují od zdravé kůže člověka. V užším slova smyslu lze v tomto ohledu hovořit o skupině pigmentových kožních nádorů. Jedná se o projevy, které se na kůži pacientů vyskytují velmi často. Prováděná diferenciální diagnostika je tedy součástí každodenní praxe kožního lékaře (1). Přesto jde mnohdy o obtížná rozhodnutí, která mohou významně ovlivnit zdravotní stav pacientů. Pigmentové kožní nádory můžeme rozdělit především na projevy melanocytové (složené z melanocytů) a nemelanocytové (nesložené z melanocytů) (tab. 1). Nemelanocytové afekce jsou poměrně nehomogenní skupinou zahrnující jednak celou řadu nezhoubných nádorů kůže, ale i nádory zhoubné jako je především pigmentovaná varianta bazocelulárního karcinomu. Mezi nezhoubné melanocytové projevy patří melanocytové skvrny a melanocytové névy. Jediným zhoubným melanocytovým projevem je maligní melanom.

1.2. VYŠETŘOVÁNÍ KOŽNÍCH NÁDORŮ

Z diagnostického hlediska mají kožní nádory jednoznačnou výhodu oproti tumorům v jiných lokalizacích, protože jsou velice dobře přístupné klinickému vyšetření. Přesto se diagnostická přesnost u maligního melanomu pohybuje i na specializovaných pracovištích zhruba mezi 64-80%, nižší je u méně zkušených dermatologů a především u lékařů jiné specializace (2,3). Základním diagnostickým postupem zůstává u pigmentových kožních nádorů také v dnešní době pečlivé klinické vyšetření pohledem a pohmatem, eventuálně lze použít jako jednoduché

pomůcky lupy. Takto je možné správně zařadit naprostou většinu vyšetřených projevů, maligní melanomy nevyjímaje. Významnou roli sehrává dostatečná zkušenost lékaře s vyšetřováním pigmentových kožních afekcí. Přesto zde zůstává nezanedbatelné procento projevů, kdy je přesná klinická diagnostika obtížná nebo dokonce nemožná. V těchto případech je nutné provést chirurgickou excizi a rozhodnutí přinese histologické vyšetření, které je považováno za standard pro stanovení definitivní diagnózy. Ve snaze o zpřesnění diferenciální diagnostiky pigmentových kožních projevů in vivo jsou do praxe zaváděny nové vyšetřovací metody (dermatoskopie, spektrofotometrie, ultrasonografie, konfokální mikroskopie, aj.) (4,5,6,7,8,9,10). Největší rozvoj a klinické uplatnění zatím zaznamenalo dermatoskopické vyšetření.

1.3. DERMATOSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ

1.3.1. PRINCIP A VÝVOJ METODY

Dermatoskopie má v současné i historické literatuře celou řadu synonym jako je např. dermoskopie, epiluminiscenční mikroskopie, videomikroskopie, povrchová kožní mikroskopie, kapilaroskopie a další. Jedná se o neinvazivní diagnostickou metodu určenou k pozorování kůže a kožních změn, v dermatologii se používá především k vyšetřování pigmentových projevů in vivo (11). Principem je aplikace imerzní látky na sledované místo kožního povrchu a následné vyšetření kvalitním optickým zařízením s odpovídajícím osvětlením a dostatečnou zvětšovací schopností. Imerze vyplní prostory mezi jednotlivými korneocyty na kožním povrchu, sníží tak odraz světla dopadajícího na rozhraní kůže a vzduchu a opticky zprůhlední rohovou vrstvu epidermis. Zpřístupní vyšetření morfologické a barevné změny z oblasti celé

epidermis, dermoepidermální junkce a papilární vrstvy koria. Tyto změny nelze v podobném rozsahu zaznamenat pouhým lidským okem či lupou.

Zásadním obdobím v dlouhodobém vývoji dermatoskopie se stal přelom 80. a 90. let minulého století, kdy byla sjednocena a na základě souvislosti s histologickými preparáty také dostatečně objasněna terminologie popisující jednotlivé dermatoskopické nálezy u pigmentových kožních projevů. Pehamberger a kolektiv publikovali svoji „pattern analysis“, která je po sérii určitých modifikací dodnes považována za základ moderní dermatoskopie (12,13). V uvedeném období byl navíc do praxe zaveden ruční dermatoskop. Jedná se o poměrně jednoduchý optický přístroj s kvalitním osvětlením a desetinásobnou zvětšovací schopností, jenž zpřístupnil metodu širokému použití. Další rozvoj je asi nejmarkantnější v oblasti přístrojového vybavení. Ruční dermatoskopy jsou nadále zkvalitňovány, zvyšuje se jejich rozlišovací schopnost, díky polarizovanému světlu existují i bezkontaktní varianty nepoužívající imerzi. Novinkou posledních let je bezesporu digitální dermatoskopie. Využívá složitější a podstatně nákladnější systémy pracující na principu kožní videomikroskopie.

1.3.2. DIGITÁLNÍ DERMATOSKOPIE

Digitální varianta nabízí novou dimenzi dermatoskopického vyšetření (14,15). Digitální dermatoskopy slouží k dynamickému sledování morfologie a barvy kůže při zvětšení daném použitým objektivem. Součástí přístroje je ruční CCD kamera (Charged Coupled Device - prvek s vázaným nábojem) spojená s operační jednotkou pomocí svazku optických vláken. Umožňuje pohodlné snímání obrazu a jeho fixaci na monitoru. Hlavní výhodou této varianty dermatoskopie je digitalizace obrazové dokumentace. Propojení přístroje s počítačem vytváří podmínky pro archivaci,

prohlížení, analýzu a porovnávání vybraného obrazového materiálu. Vybavení jednotlivých digitálních dermatoskopických aparatur se výrazně liší. Rozsah zvětšovací schopnosti objektivů se pohybuje většinou mezi 10-100 násobkem reálného obrazu, některé přístroje umožňují změnu zvětšení v průběhu vlastního vyšetření. Větší zvětšení poskytují přesnější informace o pozorované afekci či té její části, která se stala oblastí zájmu lékaře. Menší zvětšení pak dovolují sledování celého projevu na monitoru, usnadňují fixaci a uchování obrazu beze ztráty kvality informace. Snad nejvíce rozdílů mezi jednotlivými přístroji vyplývá z jejich softwarového vybavení. Samostatnou kapitolou se stává především tzv. digitální automatická analýza dermatoskopických nálezů. Interpretace výsledků počítačové analýzy a především jejich využitelnost v klinické praxi jsou však zatím často výrazně kontroverzní.

1.3.3. OBECNÉ ZÁKLADY HODNOCENÍ NÁLEZŮ

Jak bylo uvedeno výše, principem dermatoskopie je zvýšit schopnost lidského oka pozorovat jednotlivé pigmentované anatomické struktury kůže a rozlišovat jejich barvy. Základem hodnocení dermatoskopického nálezu je využití tzv. dermatoskopických kritérií. Jedná se o konstantní popisná kritéria pro jednotlivé pozorované strukturální a barevné změny dermatoskopického obrazu, která mají zároveň přesné koreláty v histopatologických nálezech příslušných kožních afekcí. Tato kritéria, respektive jejich přítomnost či nepřítomnost, charakter a uspořádání jsou v řadě případů určující pro stanovení diagnózy vyšetřovaného projevu. Jejich detailní popis je součástí celé řady odborných publikací a dermatoskopických atlasů, jejich alespoň rámcové zvládnutí pak předpokladem úspěšného použití dermatoskopie v praxi (16,17,18).

Podle „pattern analysis“ má diagnostický proces dva základní po sobě následující kroky. Prvním z nich je zcela zásadní rozhodnutí, zda je projev povahy melanocytové či nemelanocytové. Následuje logická snaha vyšetřovaný projev v rámci jedné z uvedených skupin přesněji diagnosticky zařadit. Nemelanocytové projevy můžeme poměrně často na základě dermatoskopického vyšetření přesně diagnostikovat. Toho lze dosáhnout i přes skutečnost, že existuje celá řada variant dermatoskopických obrazů pro jednotlivé typy diagnóz. Nejvíce diagnostických potíží činí z této skupiny seboroické veruky, eventuálně bazaliomy s pigmentem (19,20). U melanocytových projevů je přesné diagnostické zařazení složitější. V praxi bývá dermatoskopická diferenciální diagnóza zjednodušována na snahu odlišit maligní melanom od ostatních, tedy nezhoubných melanocytových projevů. Pokud se projev jeví z pohledu dermatoskopie jako zcela nespecifický, doporučuje se k němu raději přistupovat jako k melanocytovému a potenciálně rizikovému s ohledem na melanom. Obličej, dlaně, plosky, podnehtová lokalizace a kožně-slizniční přechody jsou díky rozdílné anatomické struktuře považovány z hlediska dermatoskopie za zvláštní, vyžadují samostatný a poněkud odlišný přístup při hodnocení jednotlivých nálezů (21,22,23,24).

1.3.4. PRAKTICKÉ VYUŽITÍ DERMATOSKOPIE

Hlavním přínosem dermatoskopického vyšetření pro klinickou praxi je zvýšení diagnostické jistoty lékaře a omezení počtu zbytečně prováděných chirurgických výkonů u nezhoubných lézí. Práce zabývající se diskutovanou tematikou se snaží často především o konstrukci diagnostického postupu, který by byl snadno použitelný v praxi při identifikaci maligního melanomu. Jedná se o řadu algoritmů konvenční dermatoskopie, stejně jako o vývoj softwaru pro digitální počítačovou

analýzu dermatoskopických nálezů (25,26,27,28,29,30,31,32). Podle celé řady publikovaných studií dochází při použití dermatoskopie obecně k 10-30% nárůstu přesně stanovené diagnózy u maligního melanomu a řady melanocytových i nemelanocytových projevů, které jej napodobují (33,34,35,36). Ověřovat tato čísla reálně v praxi je ovšem obtížné. Velice důležitá je vazba na výsledky histopatologického vyšetření (37). V některých případech může dermatoskopie také posloužit při výběru nejvhodnějšího místa provedení bioptického odběru materiálu. Existují dokonce zprávy o možnosti revize histologického nálezu, event. i stanovené diagnózy na základě dermatoskopického vyšetření. Z tohoto pohledu lze říci, že dermatoskopie stojí mezi klinickým a histopatologickým vyšetřením. Kombinace klinického, dermatoskopického i histopatologického nálezu pak poskytuje celistvý a navzájem úzce související obraz o vyšetřovaném kožním projevu (obr. 1-7).

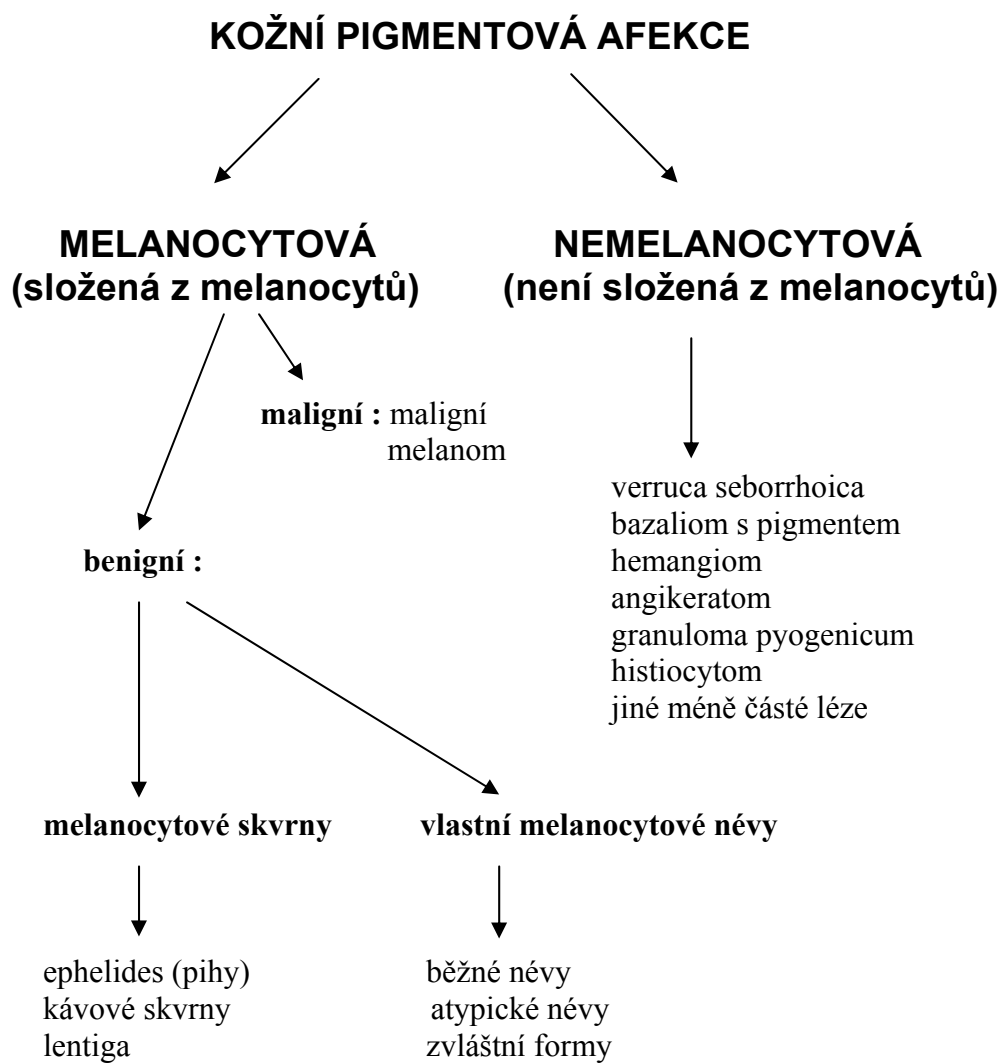
Nově se rozvíjející možností využití digitální varianty dermatoskopie je sledování rizikových projevů in vivo, tedy tzv. follow-up. Velice výhodná je v tomto případě možnost přesného porovnání jednotlivých charakteristik sledovaného projevu s časovým odstupem, a to s využitím běžných postupů hodnocení dermatoskopického nálezu nebo vybraných výsledků digitální automatické analýzy. Kittler a kolektiv uvádějí jako první zkušenosti s dlouhodobým sledováním melanocytových projevů, zároveň popisují změny, které mohou být podezřelé z malignizace vyšetřovaných afekcí (38). Menzies a spol. prezentují možnost sledování rizikových melanocytových projevů s krátkým časovým intervalem mezi jednotlivými kontrolami, a to u melanomem výrazně ohrožené australské populace (39).

Při výčtu pozitiv dermatoskopie v digitální podobě nelze opomenout možnost tzv. teledermatologie. Pod tímto pojmem si můžeme představit přenos obrazové a případně i doplňující textové informace na dálku (40). Toho se již v některých

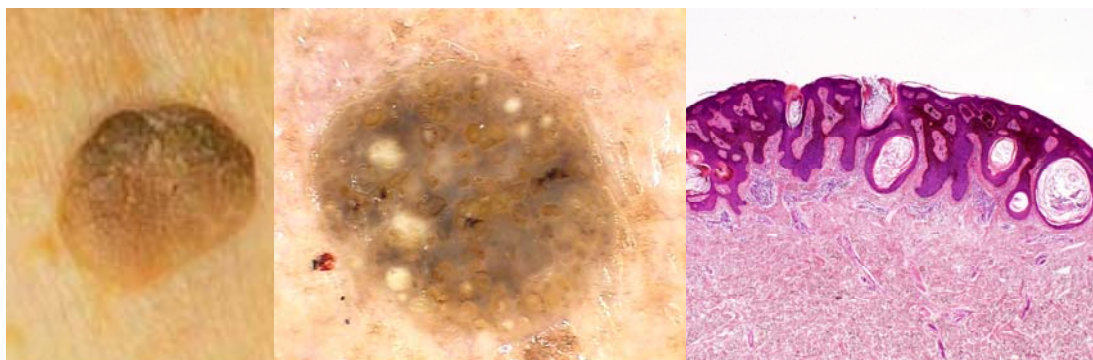
zemích využívá ke konzultačním dermatoskopickým vyšetřením či dokonce stanovení diagnózy bez přímého kontaktu s pacientem. Zmínit je třeba také přínos digitální varianty dermatoskopie pro prezentaci výsledků či zajímavých případů a vzdělávání lékařů v této oblasti dermatologie.

V přehledu současných možností diagnostického využití dermatoskopie je vhodné rámcově uvést také její vedlejší a dosud nepříliš často využívané indikace. Popsáno bylo například použití této metody při vyšetřování vulgárních veruk, spinocelulárních karcinomů, keratoakantomů, morbus Bowen, porokeratózy, mastocytózy, cizích těles, vaskulárních malformací, projevů scabies, lichen ruber planus a dalších (41). Dermatoskopie také začíná být využívána k monitorování nechirurgické léčby některých kožních onemocnění a nádorů.

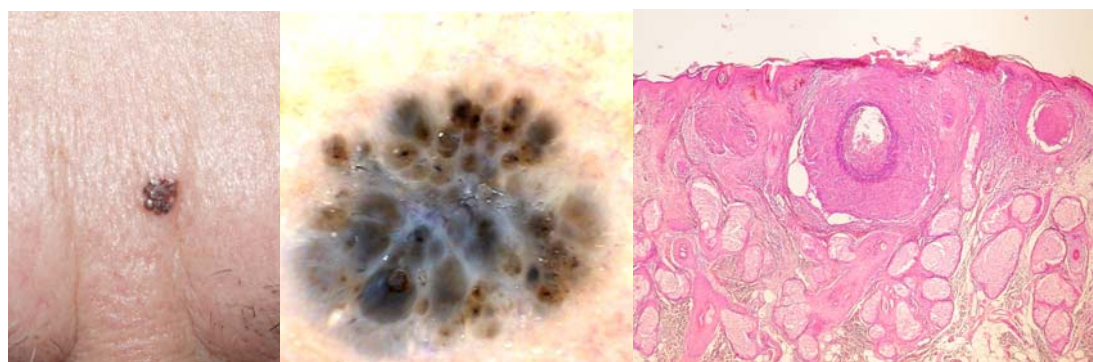
ROZDĚLENÍ PIGMENTOVÝCH KOŽNÍCH PROJEVŮ



Tab. 1 Rozdělení pigmentových kožních projevů



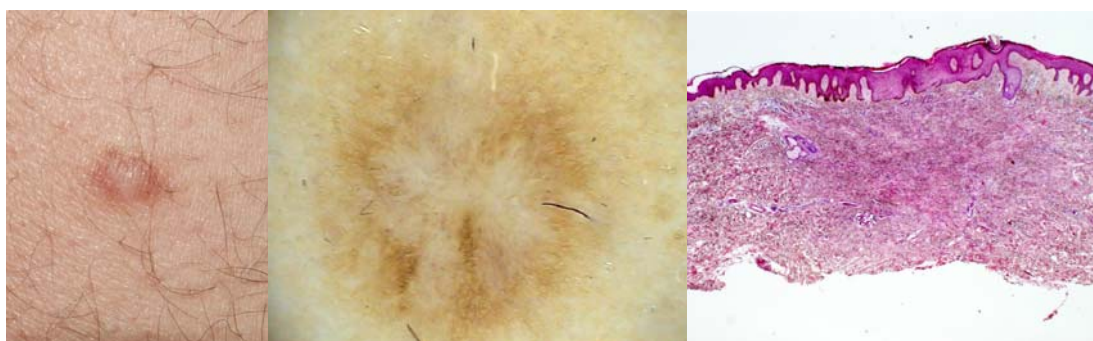
Obr. 1 Klinický, dermatoskopický a histologický nález u seboroické veruky.



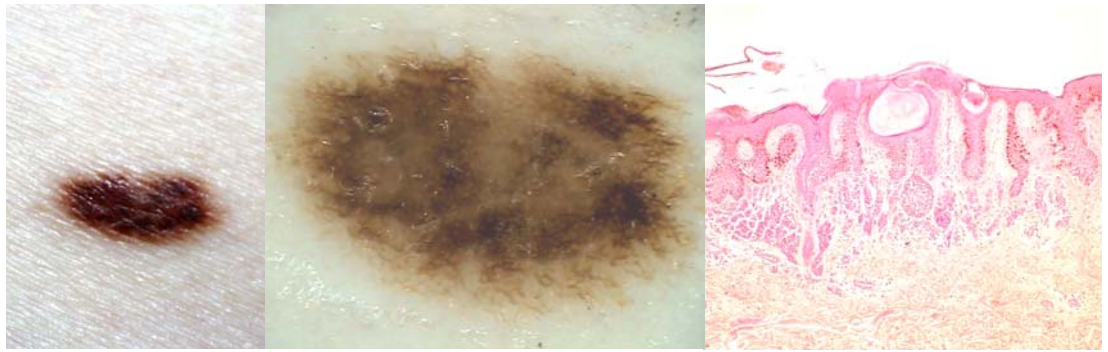
Obr. 2 Klinický, dermatoskopický a histologický nález u bazaliomu.



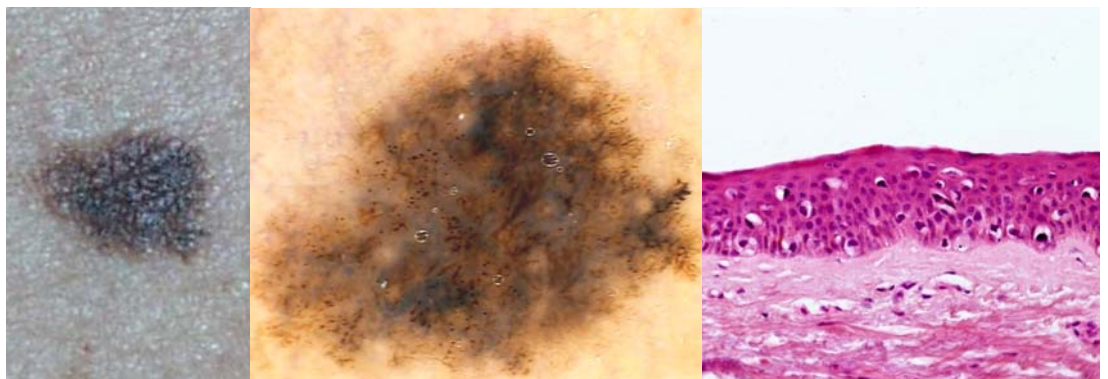
Obr. 3 Klinický, dermatoskopický a histologický nález u angiokeratomu.



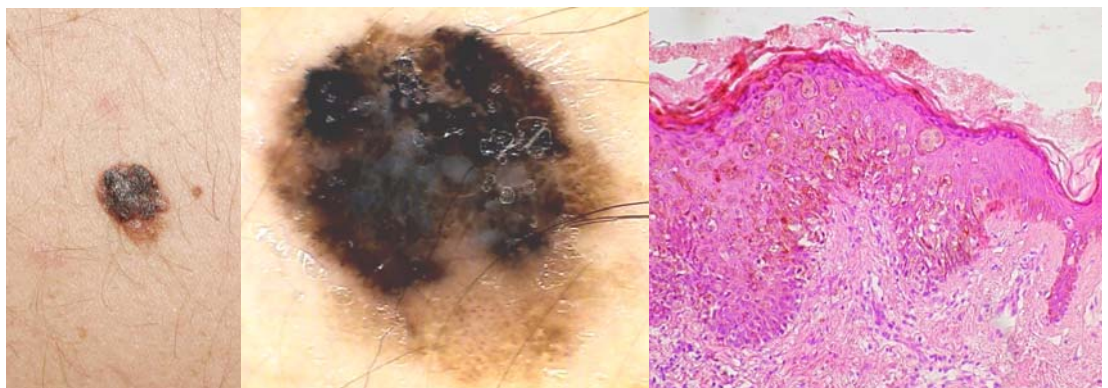
Obr. 4 Klinický, dermatoskopický a histologický nález u histiocytomu.



Obr. 5 Klinický, dermatoskopický a histologický nález u melanocytového névu.



Obr. 6 Klinický a dermatoskopický a histologický nález u melanoma in situ.



Obr. 7 Klinický, dermatoskopický a histologický nález u maligního melanomu.

2. MELANOCYTOVÝ NÉVUS vs. MALIGNÍ MELANOM

(HODNOCENÍ SOUČASNÉHO STAVU PROBLEMATIKY)

Melanocytové projevy zahrnují celou řadu kožních afekcí a jednotlivých diagnóz. V praxi je nejčastějším diferenciálně diagnostickým rozhodnutím, zda se jedná o benigní melanocytový névus či maligní melanom. Díky obrovské rozmanitosti klinických nálezů dodnes neexistují jednoznačná kritéria, která by umožňovala tuto zdánlivě jednoduchou otázku uspokojivě řešit ve všech případech. Jednotlivé klasifikace a názvosloví jsou často nepřehledné a nejednotné.

2.1. MELANOCYTOVÉ NÉVY

Pod pojmem melanocytový névus si představujeme afekci vznikající nahromaděním melanocytů v epidermis, v dermis nebo současně v obou vrstvách kůže. Melanocyty tvoří hnízda či pruhy (42). Podle jejich lokalizace mluvíme o melanocytovém névu junkčním, smíšeném či intradermálním. Melanocytové névy mohou být kongenitální nebo mnohem častěji získané. Jednotlivé typy získaných melanocytových névů se rozlišují podle řady klinických i histopatologických znaků.

2.2. ATYPICKÉ MELANOCYTOVÉ NÉVY

Zvláštní skupinou projevů jsou takzvaně atypické melanocytové névy (42). Jedná se většinou o získané melanocytové névy junkčního či smíšeného typu. Klinický i histologický obraz může v některých případech připomínat maligní melanom, především jeho in situ formu. Výskyt atypických névů je familiární nebo sporadický. Nacházíme je nejčastěji na trupu pacienta, mohou být ovšem v kterékoliv lokalizaci. V literatuře existuje pro tento typ léze celá řada synonym jako névus dysplastický,

névus Clarkův, event. syndrom dysplastických névů, B-K mole syndrom, atd. (43). Je třeba zdůraznit skutečnost, že dosud neexistuje žádný všeobecně uznávaný standard pro stanovení diagnózy atypického melanocytového névu, a to klinický ani histopatologický. Z pohledu klinického se většinou jedná o větší, hladké, asymetrické, nepřesně ohraničené a nepravidelně zbarvené léze, v úrovni kůže nebo jen lehce se nad ní vyvyšující (44). Z pohledu histopatologického jsou uváděna různá diagnostická kritéria popisující atypický nález v celkové architektuře projevu i buněčném vzhledu jednotlivých melanocytů (45). Ne vždy navíc existuje korelace mezi klinickou a histologickou známkou atypie (46). Především celá řada klinicky atypických lézí vykazuje histologický nález odpovídající běžné névové afekci (47). Definicí potvrzující rozpaky je léta uznávané usnesení „The 1992 NIH Consensus Panel“, které označuje atypické melanocytové névy jako ty získané kožní afekce, jejichž vzhled je po stránce klinické a histopatologické odlišný od typických běžných melanocytových névů (48). Jednotlivá rozhodnutí jsou tedy výrazně subjektivní. Jednotná není ani představa o „chování“ atypických melanocytových névů a jejich roli při vzniku maligního melanomu (49). Někteří autoři považují sporadické i familiárně se vyskytující atypické névy za přímé prekuzory vznikajícího melanomu. Naopak se objevují i extrémní názory, uvádějící, že u řady dermatologických pacientů jsou léze, které mohou za určitých okolností splňovat kritéria atypického melanocytového névu, vůbec tím nejčastějším pigmentovým kožním projevem (50). Také histologické studie poukazující na průkaznou souvislost atypického névu s melanomem nejsou často přesvědčivé. Atypické melanocytové névy tak představují minimálně rizikový prognostický faktor - tzv. „marker ohrožení melanomem“ (51). To platí především tehdy, jsou-li přítomny ve větším počtu u jednoho pacienta nebo u osoby s pozitivní rodinnou anamnézou na melanom.

2.3. MALIGNÍ MELANOM

2.3.1. VÝSKYT, ETIOLOGIE

Maligní melanom je vysoce zhoubný kožní nádor s tendencí zakládat lokoregionální i vzdálené metastázy (52). Objevuje se především u dospělých pacientů obojího pohlaví, ženy jsou stále postiženy nepatrně častěji než muži. Melanom vzniká familiárně či sporadicky. Dle dostupných údajů se častěji vyvíjí na zdravé kůži de novo, méně často pak v preexistujícím melanocytovém névu jeho malignizací (53). Je příkladem nádorového onemocnění, které vzniká u geneticky predisponovaného jedince a je ovlivnitelné faktory zevního prostředí, především UV zářením (54,55).

Incidence maligního melanomu v druhé polovině 20. století výrazně stoupala, a to prakticky na celém světě (56). V Západní a Střední Evropě je v současné době uváděno ročně 10-14 nových případů na 100 000 obyvatel, tato čísla lze použít i pro Českou republiku (42,57). V nejrizikovějších oblastech, jako je např. Austrálie, je incidence maligního melanomu 40-50 případů/100 000 obyvatel/ 1 rok (58). Prevalence maligního melanomu je u lidí bílé rasy asi 1/100 – 1/200 (42). Odhaduje se, že v roce 2010 by v USA mohl melanomem onemocnět v průběhu života každý padesátý běloch (59). Podle našich zkušeností se přece jen nárůst nově diagnostikovaných případů v posledních letech přibrzdil, například v našem regionu s asi 860 000 obyvateli se ustálil na počtu přibližně 100 nových případů za rok (42).

2.3.2. PATOGENEZE, KLINICKÝ NÁLEZ

Maligní melanom je zhoubný nádor vznikající nahromaděním nádorových melanocytů (42). Pokud se tyto rozšíří v epidermis a nenajdou se pod bazální membránou, hovoříme o projevu charakteru melanoma in situ. K šíření nádorových melanocytů dochází nejprve horizontálně, později vertikálně. Posledním krokem

v progresi nádoru je vznik lymfogenních či hematogenních metastáz. Jednotlivým fázím vývoje odpovídají příslušné klinické obrazy. Rámcově a poněkud schematicky se melanom stále dělí podle Clarka na 4 základní klinické formy. Vedle in situ varianty způsobují diagnostické potíže při odlišení od melanocytových névů především časná stádia superficiálně se šířícího melanomu. Bohužel, klinické znaky nejsou v těchto obtížných případech poměrně často přesvědčivé. Nodulární variantu melanomu pak mohou napodobovat spíše některé dříve zmíněné nemelanocytové kožní afekce.

Klinická diagnóza maligního melanomu bývá spojována s tzv. „ABCD pravidlem“, kde „A“ (asymmetry) označuje asymetrii projevu, „B“ (border) jeho nepřesné ohraničení, „C“ (color) nepravidelné zbarvení a „D“ (diameter) větší velikost léze. Někdy bývá navíc přidáváno „E“ kritérium představující elevaci nebo lépe změnu projevu v čase (60). Tato diagnostická kritéria jsou jistě nápomocná pro rámcové vysvětlení klinického vzhledu většiny melanomů. Jednotlivé znaky jsou ale ryze subjektivní, navíc naprosto stejná kritéria používáme také při sledování vývoje melanocytových névů nebo dokonce pro stanovení klinické diagnózy névu atypického (50). S trochou nadsázky bychom mohli konstatovat, že klinický obraz atypického névu uvedený o několik řádek výše odpovídá také popisu většiny časných růstových forem superficiálního melanomu. V některých případech se dokonce liší částečně také kritéria pro histologické stanovení diagnózy melanoma in situ. Přesné a jednoznačné hranice mezi běžným melanocytovým névem, atypickým melanocytovým névem – tedy potenciálně rizikovým projevem a maligním melanomem neexistují na žádné diagnostické úrovni. Histopatologie představuje v současné době nejpřesnější vyšetřovací metodu a její výsledky s ohledem na stanovení definitivní diagnózy považujeme za základní.

2.3.3. PROGNÓZA, PREVENCE

Přestože maligní melanom představuje méně než 10% všech diagnostikovaných zhoubných kožních nádorů (některé práce hovoří dokonce o 2% z celkového počtu), je zodpovědný asi za 75% úmrtí z této příčiny. Pravidelně se melanom objevuje mezi těmi nádory dospělých, které způsobují vůbec největší věkový úbytek pacientů. Přes veškerou výzkumnou i klinickou aktivitu zůstává nadále prognóza pokročilých stádií tohoto nádorového onemocnění velice nepříznivá (61). Základním prognostickým ukazatelem je u maligního melanomu tloušťka nádoru měřená v milimetrech podle Breslowa. S jejím nárůstem výrazně klesá dlouhodobé přežívání pacientů.

Z hlediska redukce počtu pacientů s melanomem a zlepšení jejich prognózy jsou nejdůležitější preventivní opatření a snaha o včasné rozpoznání nádoru, po kterém následuje bezodkladná chirurgická léčba. Časná růstová stádia jsou i u vysoce zhoubného nádoru, jakým melanom beze sporu je, prognosticky příznivá. V souladu s těmito dobře známými fakty jsou ve většině zemí světa v posledních letech rozšiřovány edukační kampaně a osvětové programy s cílem zvýšit informovanost široké veřejnosti a docílit vyšší návštěvnosti melanomem ohrožených pacientů v ambulancích dermatologů (62). Příkladem dobře známým v naší republice je každoroční akce tohoto druhu s názvem „Melanoma Day“. Zároveň existuje snaha lékařů zkvalitnit prováděnou diagnostiku melanomu. Je pozitivním zjištěním, že nejvíce přibývá tenkých a v časně růstové fázi diagnostikovaných nádorů, proto incidence pacientů s melanomem roste rychleji než jejich mortalita.

2.4. DERMATOSKOPIE U MELANOCYTOVÝCH KOŽNÍCH PROJEVŮ

2.4.1. ZÁKLADNÍ PRINCIPY

Dermatoskopie se samozřejmě snaží přispět také k diferenciální diagnostice melanocytových kožních projevů (obr. 8-19). Melanocytový charakter vyšetřované léze potvrzuje dermatoskopický nález „pigmentové sítě“, seskupených „pigmentovaných globulí“ nebo „větvičích se proužků“ (17,18). Výjimku z tohoto pravidla představují histiocytomy a nadpočetné bradavky, u nichž běžně nacházíme pigmentovou síť. Modré névy, které jsou také melanocytovou afekcí, vykazují v dermatoskopu většinou pouze homogenní, bezstrukturní šedomodrou pigmentaci.

Pigmentová síť, kterou poprvé popsali v roce 1981 Fritsch a Pechlaner, je základní strukturální změnou pro většinu melanocytových projevů. V dermatoskopu připomíná plášt. Hnědé linie sítě odpovídají protaženým epidermálním čepům s větším množstvím melaninu v keratinocytech nad bazální membránou, jednotlivá oka sítě pak odpovídají papilárním výběžkům dermis. Tzv. větvičí se proužky („branched streaks“) jsou v podstatě atypickou variantou pigmentové sítě a z hlediska histologického odpovídají zbytkům dobře pigmentovaných epidermálních čepů a přemostění jednotlivých nestejně velkých, nerovnoměrně rozložených hnízd melanocytů. Pigmentované globule (nebo také hnědé globule) jsou vícečetné seskupené kruhovitě či oválně skvrny v různém odstínu hnědé barvy, mají histologický korelát v hnízdech dobře pigmentovaných melanocytů v bazální vrstvě epidermis či papilární dermis.

2.4.2. DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA MELANOCYTOVÝCH LÉZÍ

Běžné získané melanocytové névy jsou z hlediska dermatoskopického nálezu většinou homogenní, symetrické projevy, uniformního zbarvení a pravidelné

architektury. Pigmentová síť bývá jemná, pravidelná, postupně se vytrácí do periferie, globule jsou většinou uniformního zbarvení a velikosti, častým nálezem jsou bezstrukturní zóny homogenní pigmentace. Barevná a strukturální rozmanitost je u běžných melanocytových névů malá. Atypické melanocytové névy nemají jednoznačně stanovená diagnostická kritéria, jejich dermatoskopický nález je podle jednotlivých charakteristik většinou mezi běžnými névy a časnými superficiálními melanomy. U projevů charakteru melanoma in situ a časných forem superficiálních melanomů bývá nápadná strukturální i barevná rozmanitost a asymetrie. Pigmentová síť je hrubá, nepravidelná s větvičkami se proužky, na periferii léze nacházíme často pseudopodie. Pigmentované globule či menší černé tečky jsou většinou různě velké a nepravidelně rozložené především při okraji projevu. Velice časté jsou známky regresivních změn. Stejně jako je tomu v případě klinického vyšetření, působí největší problémy odlišení atypických melanocytových névů od tenkých melanomů.

2.4.3. DERMATOSKOPICKÉ ALGORITMY A KLASIFIKACE

K usnadnění rozhodnutí o charakteru vyšetřovaného projevu, obzvláště pak v obtížných případech, byly konstruovány diagnostické algoritmy opírající se o základy klasické dermatoskopie (26,27,28,29,30). Všechny v podstatě využívají sledování kombinace jednotlivých strukturálních a barevných dermatoskopických znaků, respektive jejich zastoupení či absence, a zároveň jim přiřkládají určitý význam pro odlišení melanomu od benigního melanocytového névu. Jedná se o důležité pomůcky dermatoskopie, které mají sloužit i méně zkušeným lékařům. Přesto je jejich zvládnutí a použití v praxi často náročné. V rámci „Consensus Net Meeting on Dermatoscopy“ byly v nedávné minulosti znovu vyhodnoceny a porovnány výsledky ověřených klasických dermatoskopických postupů,

tj. především modifikované „pattern analysis“, „ABCD pravidla dermatoskopie“, „7-point checklist“ a „Menziesovi metody 11 kritérií“. Senzitivita jednotlivých metod pro odlišení melanomů od benigních melanocytových névů se pohybovala v rozmezí 82,6-85,7%, specificita mezi 70,0-83,4%. „Pattern analysis“ poskytuje nejvyšší specificitu, v ostatních ohledech byly výsledky všech diagnostických algoritmů srovnatelné (63). Základem klasického hodnocení dermatoskopického obrazu tak zůstává především „pattern analysis“.

Hofmann-Wellenhof s kolektivem se pokusili v roce 2001 o zatím nejucelenější dermatoskopickou klasifikaci atypicky vyhlížejících melanocytových névů (64). Rozdělili jejich dermatoskopické nálezy podle zastoupení základních strukturálních změn, dále pak podle charakteru a rozložení pigmentace. Vycházejí tedy ze základních principů dermatoskopie. O nedlouho později se stejná skupina autorů pokusila o definici rozdílů vyplývajících z této klasifikace pro různé formy melanocytových lézí, a to včetně maligního melanomu (65).

2.4.4. DIGITÁLNÍ POČÍTAČOVÁ ANALÝZA

Digitální automatická analýza melanocytových projevů pracuje s kvalitními dermatoskopickými obrazy s minimem artefaktů. Ty by měly být pořízeny při zvětšení odpovídajícím velikosti a tvaru léze, které zároveň zajišťuje dostatečnou barevnou a strukturální rozlišovací schopnost. Klíčovým krokem v rámci automatické analýzy je přesné ohraničení vyšetřovaného projevu od okolní kůže. Následuje výpočet geometrických, barevných a strukturálních parametrů podle předem vestavěných algoritmů (například velikost, plocha, obvod, asymetrie tvaru a barev, barevná variabilita, kompaktnost projevu, jeho textura, rozložení jednotlivých strukturálních změn, aj.). Výsledky jsou prezentovány různou číselnou nebo

grafickou formou. Na základě výpočtu celkového skóre dermatoskopie podle fixních zadaných vzorců a srovnání s rozsáhlou databází dříve analyzovaných případů poskytují některé přístroje také návrh charakteru vyšetřovaného projevu (benigní, hraniční, maligní) nebo dokonce jeho nejpravděpodobnější diagnózu. V těchto případech hovoříme o počítačem asistované diagnostice. Diagnostická přesnost digitální automatické analýzy již byla opakovaně testována (66,67,68). Piccolo uvádí senzitivitu počítačové analýzy v diferenciální diagnostice melanocytových lézí jako srovnatelnou s uznávanými postupy klasické dermatoskopie v rukou zkušeného lékaře, specificita je u digitální automatické analýzy nižší (69). Ostatní studie dosahují podobných výsledků.

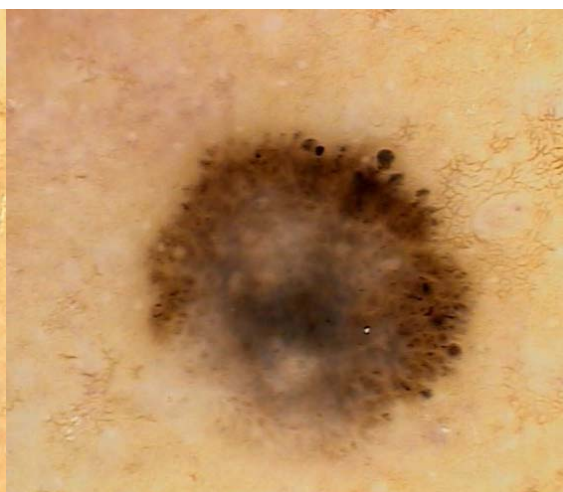
2.4.5. ZVLÁŠTNÍ A NEVHODNÉ MELANOCYTOVÉ PROJEVY S OHLEDEM NA DERMATOSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ

Obecně je známo, že existují projevy, které se nehodí k dermatoskopickému vyšetření nebo alespoň k použití digitální automatické analýzy pro diferenciálně diagnostické rozhodnutí. Tato omezení je potřeba respektovat. Jedná se například o silně vyvýšené projevy nerovného povrchu, výrazně exulcerované a krvácející léze, amelanotické či rozsáhle regredované melanocytové afekce, projevy v povrchních vrstvách epidermis silně difúzně pigmentované, aj. Zohlednit musíme také již zmíněné zvláštní lokalizace pigmentových afekcí z hlediska dermatoskopie. Projevy v těchto lokalizacích nebývají zahrnuty do srovnávacích studií porovnávajících maligní a benigní melanocytové léze. Zvláštní přístup se většinou týká také melanocytových projevů, které mají odlišný a mnohdy specifický dermatoskopický nález, tj. například solárního lentiga, modrého névu, névů Spitzové či Reedova, papilomatózních melanocytových névů.

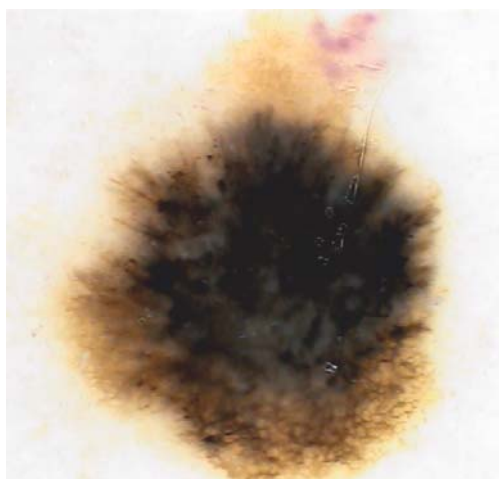
Dermatoskopické nálezy u vybraných melanocytových projevů (obr. 8-19):



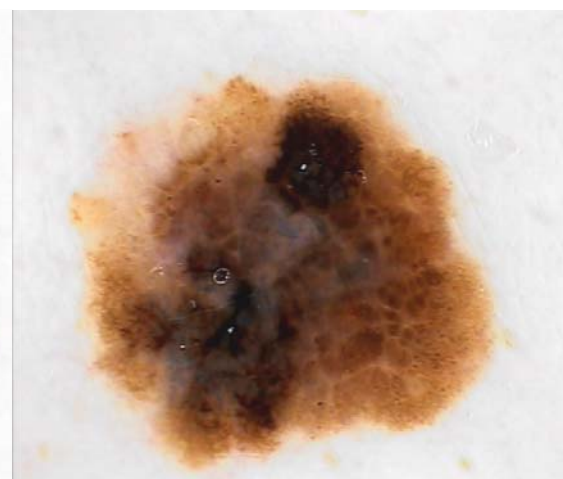
Obr. 8 Melanocytový névus compound



Obr. 9 Melanocytový névus atypický



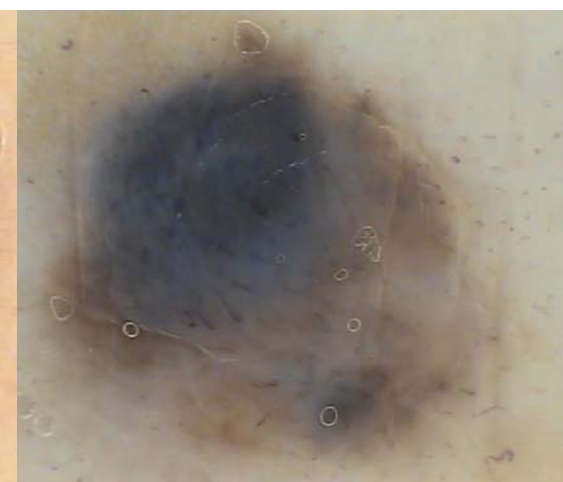
Obr. 10 Melanoma in situ



Obr. 11 Maligní melanom 0,4mm



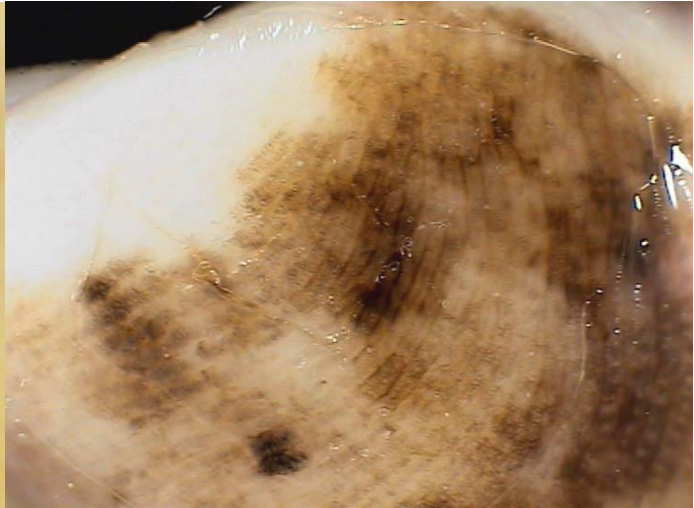
Obr. 12 Névus Spitzové.



Obr. 13 Névus modrý



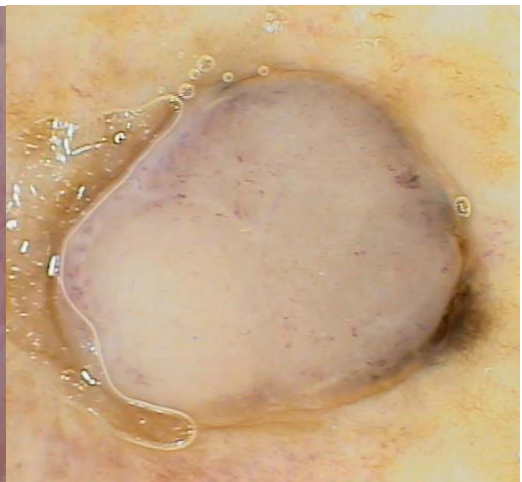
Obr. 14 Melanocytový névus – dlaň



Obr. 15 Melanom akrolentiginózní



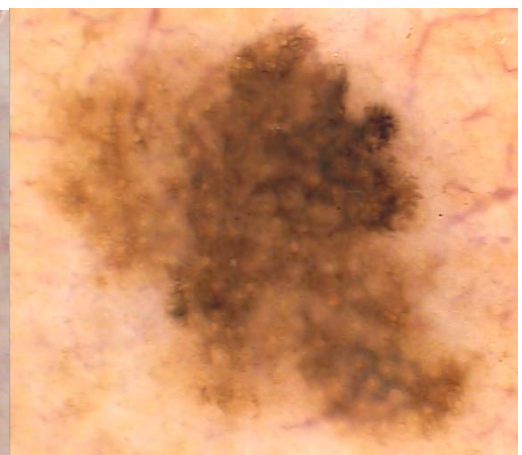
Obr. 16. Benigní melanocytová afekce – ret



Obr. 17 Melanom amelanotický



Obr. 18 Metastáza melanomu na kůži



Obr. 19 Lentigo maligna - obličej

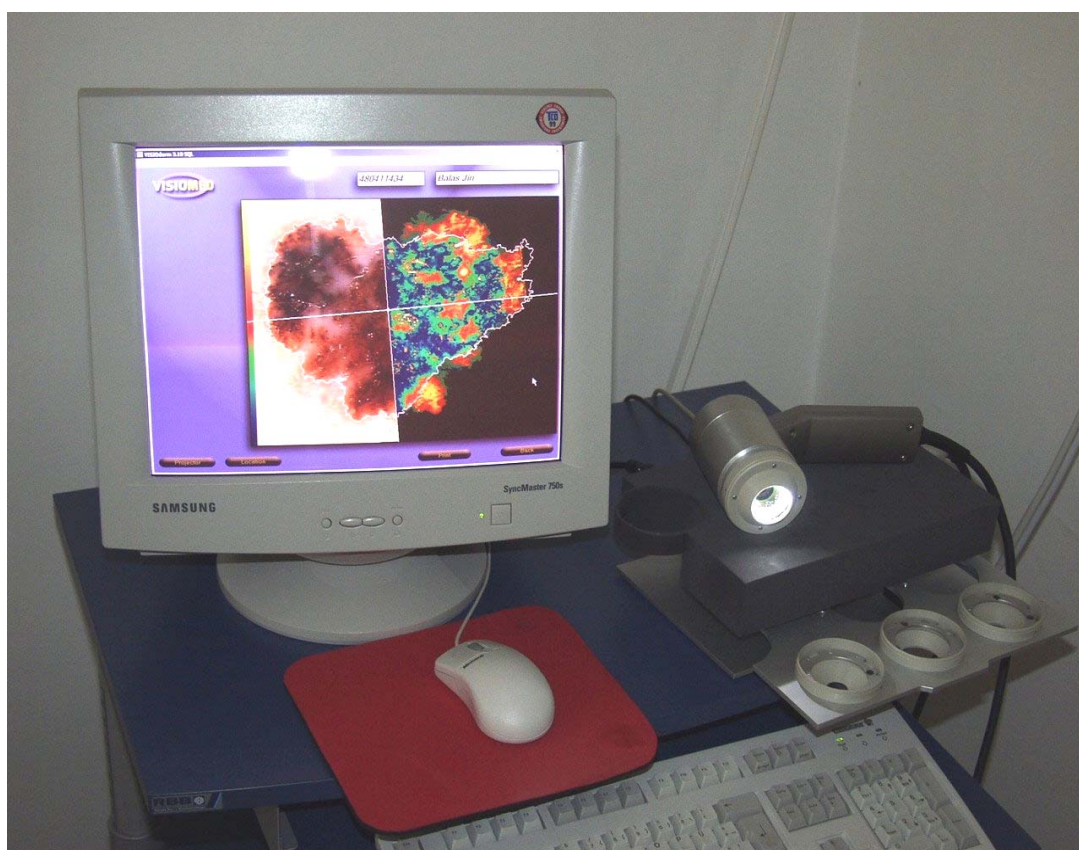
3. CÍLE DIZERTACE, PŘEDPOKLADY PRO JEJICH SPLNĚNÍ

Náplní tohoto postgraduálního studia v oboru dermatovenerologie je použití neinvazivních zobrazovacích diagnostických metod u dermatologických pacientů. Tématem vlastní dizertace je využití digitální dermatoskopie při vyšetřování pigmentových projevů na kůži se zaměřením na diferenciální diagnostiku melanocytových névů a maligního melanomu.

Kožní klinika FN v Plzni má k dispozici od roku 2001 digitální dermatoskopickou aparaturu (microDerm, Visiomed, Bochum, Německo), která bude popsána níže v rámci uvedené metodiky (obr. 20). Kromě kvalitního dermatoskopického vyšetřování umožňuje přístroj archivaci digitálních obrazů, následné porovnání a analýzu jednotlivých nálezů, hodnocení výsledků u většího souboru vyšetřených pacientů. Vyšetřování kožních nádorů má na Kožní klinice FN v Plzni dlouhou tradici, od roku 1960 zde funguje melanomová poradna zajišťující specializovanou péči pro pacienty ze západočeského regionu. Pracoviště je vybaveno k provádění chirurgických výkonů na kůži v lokální anestézii, zajišťuje hodnocení histopatologických nálezů u excidovaných projevů. Kožní klinika FN v Plzni poskytuje pacientům s pigmentovými kožními nádory moderní a komplexní péči.

Cílem doktorské dizertační práce je srovnání dermatoskopických nálezů u maligních melanomů a benigních melanocytových névů se zaměřením na obtížné případy z pohledu diferenciální diagnostiky. Úkolem bylo shromáždit dostatečně rozsáhlý a reprezentativní vzorek těchto afekcí, vyšetřit je klinicky a dermatoskopicky, v případě indikace chirurgicky odstranit a histologicky vyšetřit. U souboru časných forem melanomu a atypických melanocytových névů jsme se pokusili o porovnání celé řady sledovaných parametrů s využitím klasických postupů dermatoskopie i

digitální automatické analýzy. Rozdíly jsme statisticky zhodnotili a vyjádřili jsme se k jejich eventuálnímu významu pro diferenciální diagnostiku pigmentových kožních projevů v praxi. Podkladem pro vypracování dizertační práce jsou dvě studie, jež jsou prezentovány odděleně.



Obr. 20
Digitální dermatoskopický systém microDERM (Visiomed, Bochum, Německo).

4.1. STUDIE I

DERMATOSKOPICKÉ ROZDÍLY MEZI TENKÝMI MALIGNÍMI MELANOMY A ATYPICKÝMI MELANOCYTOVÝMI NÉVY. VYUŽITÍ KLASICKÉ METODY HODNOCENÍ DERMATOSKOPICKÉHO NÁLEZU.

4.1.1. PACIENTI A METODIKA

Pro účely studie jsme využili celkem 180 digitálních dermatoskopických nálezů melanocytových kožních afekcí s histologicky ověřenou diagnózou. Všechny sledované projevy jsme nejprve vyšetřili klinicky a dermatoskopicky, poté jsme je v místním znecitlivění chirurgicky odstranili pro in vivo podezření (klinické a/nebo dermatoskopické) z atypického melanocytového névu či maligního melanomu. Excidované projevy jsme histopatologicky vyšetřili a stanovili u nich definitivní diagnózu. S výjimkou několika málo případů chirurgicky léčených na oddělení plastické chirurgie naší nemocnice, jsme veškeré uvedené diagnostické i léčebné procedury provedli na Kožní klinice FN a LF UK v Plzni, a to v období leden 2002 - duben 2005. Pro zvláštnosti dermatoskopických nálezů, které vyplývají z anatomického podkladu, nebyly do studie zařazovány projevy lokalizované na obličeji, dlaních a ploskách, pod nehty, na sliznicích či kožně-slizničních přechodech. Jednotlivé případy jsme zaznamenávali postupně v běžném ambulancním provozu kliniky, používali jsme pouze uvedenou metodiku bez dalších výběrových kritérií.

Soubor sledovaných diferenciatně diagnosticky obtížných melanocytových projevů jsme na základě výsledků klinického a histopatologického vyšetření rozdělili do 4 následujících skupin. Jednotlivé léze jsme považovali za: 1/ klinicky atypické a histologicky běžné melanocytové névy, 2/ klinicky i histologicky atypické

melanocytové névy, 3/ projevy charakteru melanoma in situ, 4/ invazivní maligní melanomy o tloušťce 0,1 až 1,0 mm podle Breslowa. Všechny vyšetřené projevy byly ploché nebo jen nepatrně vyvýšené nad kůži, bezvlasé, velké minimálně 5mm v průměru. V rámci klinického vyšetření jsme melanocytový névus považovali za atypický, pokud byla navíc splněna alespoň dvě ze tří uvedených subjektivně hodnocených kritérií: asymetrie, nepřesné ohraničení, nerovnoměrné zbarvení projevu. Na základě histopatologického vyšetření jsme stanovili diagnózu atypického melanocytového névu, pokud projev vykazoval následující histologické ukazatele: 1/ atypická celková architektura projevu (periferní rozšíření junkční epidermální části), 2/ lentiginózní hyperplazie (proliferace melanocytů podél bazální vrstvy epidermis), 3/ cytologická atypie (některé buňky mají hyperchromatická jádra a výrazná jádérka), 4/ stromální odezva (fibroplazie papilární části dermis) (45). Pro odlišení benigního melanocytového névu a maligního melanomu jsme použili běžně zavedené metody hodnocení histopatologických obrazů melanocytových afekcí. Definitivní diagnóza melanoma in situ byla stanovena na základě těchto histopatologických vlastností projevu: 1/ jednotlivé melanocyty jsou větší než je běžné, jsou od sebe nestejně vzdálené, 2/ jednotlivé atypické melanocyty nejsou rozmístěny jen podél dermoepidermální junkce, ale také ve vyšších vrstvách epidermis, především ve stratum spinosum, 3/ pokud se melanocyty seskupují v hnízda, je jejich distribuce nepravidelná, jednotlivá hnízda se liší velikostí i tvarem (45). U invazivních maligních melanomů bylo součástí histopatologického vyšetření měření tloušťky nádoru podle Breslowa běžně zavedeným postupem. Maligní melanomy s hodnotou nad 1,0 mm dle Breslowa jsme do studie nezařazovali. Ke všem dermatoskopickým vyšetřením a archivaci jednotlivých nálezů jsme použili digitální dermatoskopický systém microDerm (společnost Visiomed, Bochum,

Německo). Přístroj se skládá z ruční pracovní hlavičky, svazku optických vláken, operační jednotky a počítače. Pracovní hlavička obsahuje miniaturizovanou CCD kameru, systém optických čoček, zdroj světla a ovládací panel. Osvětlení je zajišťováno cirkulárním systémem diod emitujících bílé světlo (LED). Jedná se o kontaktní typ digitálního dermatoskopu, při vyšetření používáme imerze.

Zhodnotili jsme jednotlivé archivované dermatoskopické nálezy a výsledky vyšetření jsme porovnávali pro zmíněné skupiny diferenciálně diagnosticky obtížných melanocytových afekcí. K vyhodnocení povšechného charakteru dermatoskopického obrazu jsme nejprve využili klasifikace podle Hofmanna-Wellenhofa (64). Na základě převládajícího dermatoskopického strukturálního nálezu (tedy identifikace pigmentové sítě/pigmentovaných globulí/okrsků homogenní pigmentace), jsme jednotlivé léze klasifikovali jako: 1/retikulární, 2/ globulární, 3/ homogenní, 4-6/ kombinace dvou strukturálních typů (tj. retikulární-globulární, retikulární-homogenní, globulární-homogenní) nebo 7/ tří-strukturální typ (retikulární-globulární-homogenní). Podle rozložení pigmentace v rámci dermatoskopického obrazu jsme vyšetřované projevy dále rozdělili na: 1/ uniformní, 2/ centrálně hyperpigmentované, 3/ periferně excentricky hyperpigmentované, 4/ centrálně hypopigmentované, 5/ periferně excentricky hypopigmentované, 6/ multifokální hyper/hypopigmentované. Detailní popis kritérií pro zařazení do jednotlivých skupin je uveden ve zmíněné práci Hofmanna-Wellenhofa a spol.(64).

Všechny dermatoskopické nálezy jsme rovněž hodnotili s ohledem na přítomnost či absenci některých definovaných dermatoskopických strukturálních a barevných změn, které jsou na základě „pattern analysis“ spojovány s diagnózou atypického melanocytového névu nebo maligního melanomu. Jednalo se především o „atypickou pigmentovou síť“, „blue-white structures“, při periférii léze nepravidelně uspořádané

„černé tečky“ a/nebo „pigmentované globule“, asymetrii dermatoskopického nálezu a mnohočetné zastoupení barev dermatoskopického obrazu. Pokud jsme zaznamenali výrazně zesílené nepravidelné linie, přítomnost „větvičích se proužků“ a/nebo „pseudopodií“ (tj. nepravidelných, většinou zesílených a náhle ukončených výběžků pigmentové sítě do okolní kůže na periferii léze), považovali jsme pigmentovou síť za atypickou (17,70). Takto je definována na základě posledních modifikací „pattern analysis“. Pátrali jsme po eventuální přítomnosti tzv. „blue-white structures“ v dermatoskopickém nálezu (např. „white scar-like areas“, „blue-gray hue“, „peppering“, „blue-whitish veil“), jak je popisují ve své práci Zaloudek a spol. (71). Hodnotili jsme výraznou asymetrii projevu podle alespoň jedné z hlavních os symetrie (dvě na sebe kolmé osy podle nichž je projev nejvíce symetrický), a to v zastoupení jednotlivých struktur a barev dermatoskopického obrazu, dále asymetrii celkového tvaru léze. Podle počtu barev, které tvoří dermatoskopický nálezn, jsme projevy klasifikovali jako ty se zastoupením: a/ 1-2 barev, b/ 3 barev, c/ 4-6 barev. Jednotlivé barvy, resp. jejich celkový počet, byly hodnoceny podle definice Stolze a kolektivu jako světle hnědá, tmavě hnědá, černá, šedomodrá, bílá a červená (17). Výsledky analýzy dermatoskopických nálezů u atypických melanocytových névů a maligních melanomů jsme statisticky zhodnotili. Použili jsme metodu chi-kvadrát testu pro kontingenční tabulky, srovnávali jsme skupiny všech histologicky benigních vs. histologicky maligních melanocytových afekcí.

4.1.2. VÝSLEDKY

Studovali jsme celkem 180 melanocytových projevů u 161 pacientů naší kliniky, z toho 79 mužů (49%) a 82 žen (51%). Věk námi sledovaných pacientů se pohyboval mezi 14 a 82 lety. Z celkového počtu 180 lézí bylo na základě histopatologického

vyšetření 120 (67,7%) klasifikováno jako benigních, zbylých 60 (33,3%) jako maligních. V 67 případech (37,2% z celkového počtu) jsme stanovili definitivní diagnózu běžného melanocytového névu, v 53 případech (29,4%) atypického melanocytového névu, u 20 lézí (11,1%) se jednalo o melanoma in situ a u zbývajících 40 (22,2%) o invazivní maligní melanom o tloušťce nádoru 0,1-1,0 mm podle Breslowa (průměrná hodnota Breslow 0,47mm).

Nejprve jsme rozdělili všechny projevy podle převládajícího dermatoskopického strukturálního nálezu (tab. 2,3). Mezi melanomy byl nejčastěji zastoupen 3-strukturální typ (66,7% všech melanomů vs. 15% všech melanocytových névů), a to především mezi invazivními tumory (80% invazivních vs. 40% in situ forem melanomu). Mezi projevy charakteru melanoma in situ byl nejčastější typ retikulární-homogenní (55%). Pouze u 2 maligních melanomů z celého souboru (3,3%) jsme zaznamenali některý z dalších strukturálních typů. Rozložení jednotlivých variant dermatoskopických nálezů bylo poměrně rovnoměrné ve skupině benigních melanocytových névů, jen globulární typ byl vzácný (2 případy). Nejčastější byl typ retikulární-homogenní (32,5% všech melanocytových névů; 26,4 % atypických névů a 37,3% běžných névů). Všechny vyšetřené projevy jsme klasifikovali a rozdělili také podle distribuce pigmentace v rámci dermatoskopického nálezu (tab. 2,3). Multifokální hyper/hypopigmentovaný typ byl nejčastější mezi maligními melanomy (60% všech melanomů vs. 16,7% všech névů), následován byl periferně excentricky hyperpigmentovaným typem léze (28,3% všech melanomů vs. 12,5% všech névů). Jen 11,6% všech melanomů vykazovalo jinou variantu distribuce pigmentace. Typ centrálně hyperpigmentovaný byl nejčastěji zjištěn mezi benigními melanocytovými névy (33,3% všech névů; 30,2% atypických névů a 35,8% běžných névů), naproti tomu jsme jej pozorovali jen u 1 případu maligního melanomu. Zastoupení

jednotlivých variant dermatoskopických nálezů bylo i v tomto ohledu poměrně rovnoměrné ve skupině melanocytových nálezů, distribuce pigmentace typické především pro melanomy (multifokální či periferně excentricky hyperpigmentovaný typ) jsme častěji pozorovali u nálezů histologicky atypických nežli běžných.

Dermatoskopické typy melanocytových projevů				
- Strukturální varianty	Melanomy invazivní počet (%)	Melanoma in situ počet (%)	Histologicky atypické névy počet (%)	Histologicky běžné névy počet (%)
Retikulární	0 (0%)	1 (5,0%)	9 (17,0%)	8 (11,9%)
Globulární	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,0%)
Homogenní	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,7%)	4 (6,0%)
Retikulární-globulární	0 (0%)	0 (0%)	10 (18,9%)	10 (14,9%)
Retikulární-homogenní	7 (17,5%)	11 (55,0%)	14 (26,4%)	25 (37,3%)
Globulární-homogenní	1 (2,5%)	0 (0%)	8 (15,1%)	9 (13,4%)
3-strukturální (ret-glo-hom)	32 (80,0%)	8 (40,0%)	9 (17,0%)	9 (13,4%)
- Charakter pigmentace	Melanomy invazivní počet (%)	Melanoma in situ počet (%)	Histologicky atypické névy počet (%)	Histologicky běžné névy počet (%)
Uniformní	2 (5,0%)	1 (5,0%)	8 (15,1%)	13 (19,4%)
Centrálně hyperpigment.	1 (2,5%)	0 (0%)	16 (30,2%)	24 (35,8%)
Excentricky periferně hyperpigment.	12 (30,0%)	5 (25,0%)	8 (15,1%)	7 (10,4%)
Centrálně hypopigment.	0 (0%)	2 (10,0%)	6 (11,3%)	6 (9,0%)
Excentricky periferně hypopigment.	1 (2,5%)	0 (0%)	4 (7,5%)	8 (11,9%)
Multifokální hyper/hypopigment.	24 (60,0%)	12 (60,0%)	11 (20,8%)	9 (13,4%)

Tab. 2 Rozdělení dermatoskopických nálezů u melanocytových lézí podle strukturálního typu, charakteru a rozložení pigmentace.

Dermatoskopické typy melanocytových projevů		
* Strukturální varianty	Všechny maligní melanomy počet (%)	Všechny 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 (1,7%)	17 (14,2%)
3-strukturální (ret-glo-hom)	40 (66,7%)	18 (15,0%)
* Charakter pigmentace	Všechny maligní melanomy počet (%)	Všechny melanocytové névy počet (%)
Uniformní	3 (5,0%)	21 (17,5%)
Centrálně hyperpigmentovaná	1 (1,7%)	40 (33,3%)
Excentricky periferně hyperpigmentovaná	17 (28,3%)	15 (12,5%)
Centrálně hypopigmentovaná	2 (3,3%)	12 (10,0%)
Excentricky periferně hypopigmentovaná	1 (1,7%)	12 (10,0%)
Multifokální hyper/hypopigmentovaná	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. 3 Porovnání dermatoskopických nálezů (strukturální typ, charakter a rozložení pigmentace) u všech melanomů a atypických melanocytových névů souboru.

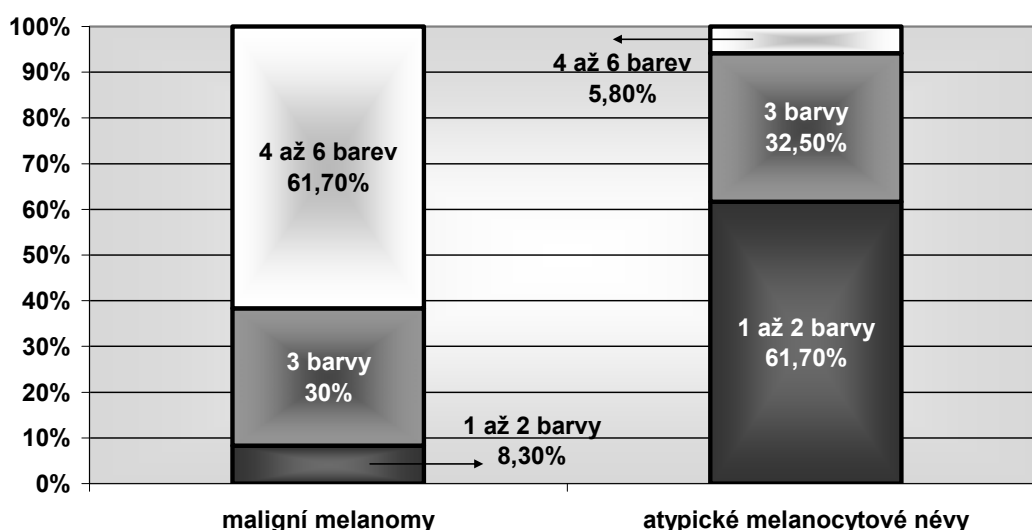
Výsledky analýzy zastoupení jednotlivých dermatoskopických struktur a barev, asymetrie projevu jsou shrnuty v tab. 4 a 5. U 100% maligních melanomů s přítomnou retikulární komponentou jsme pigmentovou síť hodnotily jako atypickou (98,3% všech melanomů). Atypickou pigmentovou síť jsme identifikovali také u 50% všech vyšetřených melanocytových névů (60,4% histologicky atypických, 41,8% histologicky běžných névů). „Blue-white structures“ byly poměrně častou součástí dermatoskopického nálezu u námi sledovaných melanocytových afekcí (90% invazivních melanomů, 85% melanoma in situ, 58,5% atypických névů a jen 19,4% běžných melanocytových névů). V dermatoskopických obrazech maligních melanomů pokrývaly „blue-white structures“ větší procento celkové plochy vyšetřované afekce v porovnání s benigními případy. Nepravidelně rozložené černé tečky a/nebo pigmentované hnědé globule jsme pozorovali u 53,3% případů maligního melanomu a 21,7% melanocytových névů.

Maligní projevy vykazovaly v porovnání s benigními podstatně větší barevnou rozmanitost (graf 1). Dermatoskopický obraz se 4-6 barvami jsme registrovali u většiny invazivních melanomů a jen vyjíměčně u melanocytových névů (75% invazivních melanomů, 35% melanoma in situ, jen 9,4% atypických névů a 3% běžných névů). Tříbarevný typ nálezu byl běžný především u in situ forem melanomů (50% in situ forem vs. 20% invazivních melanomů) a histologicky atypických melanocytových névů (52,8% atypických vs. 16,4% běžných névů). Dermatoskopický obraz s 1-2 barvami byl vzácným nálezem u melanomů (8,3%), naopak velice častým u histologicky běžných forem melanocytových névů (80,6%). Pro maligní melanomy obecně byl významný nález tří nebo více barev v dermatoskopickém obraze. Když použijeme tzv. „3-colour test“ k odlišení maligních melanomů od atypických melanocytových névů našeho souboru

(tj. 1-2 barvy = benigní charakter, 3-6 barev = maligní charakter vyšetřeného projevu), dosáhneme senzitivity 91,7% a specifcity 61,7%. Pokud bychom za hranici maligního charakteru projevu zvolili přítomnost alespoň 4 barev v dermatoskopickém obrazu, poklesla by senzitivita testu na 61,7% (nediagnostikovali bychom takto 50% projevů charakteru melanomy in situ) a specifcita by se výrazně zvýšila na 94,2%.

U 98,3% melanomů a 47,5% melanocytových névů z celkového počtu jsme zaznamenali asymetrii strukturální, u 95% melanomů a 43,3% névů asymetrii barevnou. Oba typy asymetrie zároveň, strukturální i barevnou, jsme pozorovali u 93,3% melanomů a jen u 30,8% melanocytových névů. Méně nápadné, přesto stále statisticky významné rozdíly jsme zaznamenali v asymetrii celkového tvaru vyšetřované léze. I v tomto ohledu byly maligní projevy více asymetrické.

Počet barev v dermatoskopickém obrazu diferenciálně diagnosticky obtížných melanocytových projevů



Graf 1 Hodnocení počtu barev v rámci dermatoskopického nálezu u vyšetřených melanocytových lézí.

Přítomnost/absence dermatoskopických strukturálních změn				
Strukturální změna	Invazivní melanomy ano/ne (%)	In situ melanomy ano/ne (%)	Atypické névy ano/ne (%)	Běžné névy ano/ne (%)
Atypická pigmentová síť	39/1 (97,5/2,5%)	20/0 (100,0/0%)	32/21 (60,4/39,6%)	28/39 (41,8/58,2%)
”Blue-white structures “	36/4 (90,0/10,0%)	17/3 (85,0/15,0%)	31/22 (58,5/41,5%)	13/54 (19,4/80,6%)
<i>(0-25%)</i>	5	7	18	12
<i>(25-50%)</i>	18	6	12	1
<i>(50-100%)</i>	13	4	1	0
Nepřavidelné tečky/globule	26/14 (60,0/40,0%)	6/14 (30,0/70,0%)	16/37 (30,2/69,8%)	10/57 (14,9/85,1%)
Barva dermatoskopických nálezů melanocytových projevů				
Počet barev	Invazivní melanomy počet (%)	In situ melanomy počet (%)	Atypické névy počet (%)	Běžné névy počet (%)
1-2	2 (5,0%)	3 (15,0%)	20 (37,7%)	54 (80,6%)
3	8 (20,0%)	10 (50,0%)	28 (52,8%)	11 (16,4%)
4-6	30 (75,0%)	7 (35,0%)	5 (9,4%)	2 (3,0%)
Asymetrie dermatoskopických nálezů melanocytových projevů				
Asymetrie	Invazivní melanomy ano/ne (%)	In situ melanomy ano/ne (%)	Atypické névy ano/ne (%)	Běžné névy ano/ne (%)
Strukturální	40/0 (100,0/0%)	19/1 (95,0/5,0%)	36/17 (67,9/32,1%)	21/46 (31,3/68,7%)
Barevná	39/1 (97,5/2,5%)	18/2 (90,0/10,0%)	23/30 (43,4/56,6%)	29/38 (43,3/56,7%)
Strukturální i barevná	39/1 (97,5/2,5%)	18/2 (90,0/10,0%)	18/35 (34,0/66,0%)	19/48 (28,4/71,6%)
Povšechného tvaru	21/19 (52,5/47,5%)	10/10 (50,0/50,0%)	17/36 (32,1/67,9%)	17/50 (25,4/74,6%)

Tab. 4 Sledování přítomnosti/absence jednotlivých strukturálních změn, počtu barev a asymetrie dermatoskopických nálezů u melanocytových lézí.

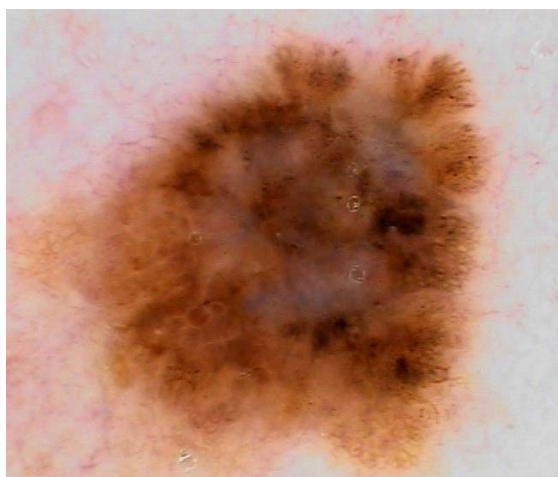
Přítomnost/absence dermatoskopických strukturálních změn		
Strukturální změna	Všechny melanomy ano/ne (%)	Všechny névy ano/ne (%)
* Atypická pigmentová síť	59/1 (98,3/1,7%)	60/60 (50,0/50,0%)
* "Blue-white structures"	53/7 (88,3/11,7%)	44/76 (36,7/63,3%)
(0-25%)	12 případů	40 případů
(25-50%)	24 případů	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	Všechny melanomy počet (%)	Všechny 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 dermatoskopických nálezů melanocytových projevů		
Asymetrie	Všechny melanomy ano/ne (%)	Všechny 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)

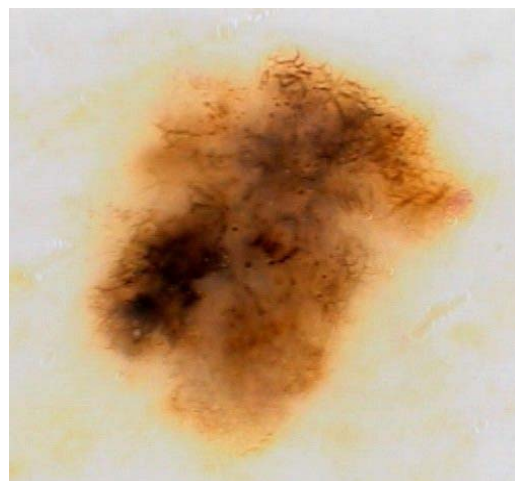
Tab. 5 Porovnání dermatoskopických nálezů (přítomnost/absence jednotlivých strukturálních změn, počet barev, asymetrie) u všech melanomů a atypických melanocytových névů souboru.

Všechny prezentované rozdíly dermatoskopických nálezů se liší mezi skupinou analyzovaných maligních melanomů a klinicky atypických melanocytových névů na hladině významnosti 1 promile ($p < 0,001$), jen pro asymetrii tvaru platí hladina statistické významnosti 1 procento ($p < 0,01$). Výsledky statistické analýzy pro jednotlivé sledované parametry jsou uvedeny rovněž v tab. 3 a 5.

Přestože cílem studie nebylo ověřovat diagnostickou přesnost dermatoskopie při stanovení předoperační diagnózy, uvádíme naše výsledky také v tomto ohledu. V 53 případech z celkového počtu 60 histologicky ověřených zhoubných nádorů jsme maligní melanom očekávali jako nejpravděpodobnější diagnózu na základě klinického a dermatoskopického vyšetření. Ve zbývajících 7 případech byla předoperačně uvedena jako první diagnóza atypického melanocytového névu. U všech těchto lézí jsme o melanomu uvažovali v rámci diferenciální diagnózy, proto jsme i tyto afekce chirurgicky odstranili. Naopak u 10 projevů diagnostikovaných na základě histopatologického vyšetření jako atypické melanocytové névy byl první in vivo očekávanou diagnózou maligní melanom. Zaznamenali jsme tedy 11,7% falešně negativních případů maligního melanomu (7 z 60 melanomů) a 18,9% in vivo falešně pozitivně diagnostikovaných lézí (10 z 53 atypických melanocytových névů). Příklady několika dermatoskopických nálezů u melanocytových projevů hodnocených v rámci studie, a to s výsledky ve všech sledovaných parametrech podle výše uvedené metodiky, jsou uvedeny na obr. 21-24.



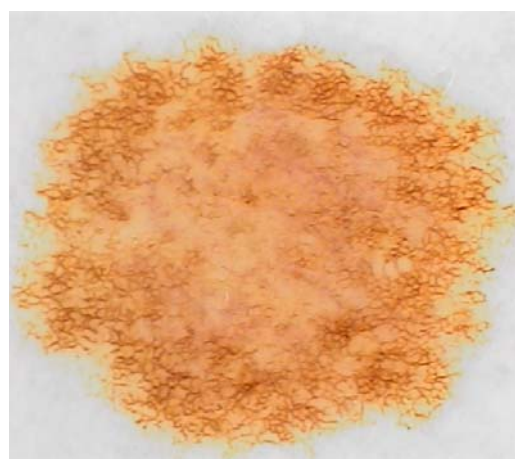
Obr.21



Obr. 22



Obr.23



Obr. 24

Obr. 21. Maligní melanom 0,1mm.

Tří-strukturální, multifokální hyper/hypopigmentovaný typ. Atypická pigment. síť +, „blue-white structures“ +, nepravidelné tečky/globule +. Počet barev: 4-6. Asymetrie (alespoň 1 osa): strukturální +, barevná +, tvaru +.

Obr. 22. Melanoma in situ.

Tří-strukturální, excentricky periferně hyperpigmentovaný typ. Atypická pigment. síť +, „blue-white structures“ +, nepravidelné tečky/globule +. Počet barev: 4-6. Asymetrie (alespoň 1 osa): strukturální +, barevná +, tvaru +.

Obr. 23. Melanocytový névus (klinicky i histologicky atypický).

Retikulární-homogenní, excentricky periferně hyperpigmentovaný typ. Atypická pigment. síť +, „blue-white structures“ -, nepravidelné tečky/globule -. Počet barev: 3. Asymetrie (alespoň 1 osa): strukturální +, barevná +, tvaru +.

Obr. 24. Melanocytový névus (klinicky atypický, histologicky běžný).

Retikulární-homogenní, centrálně hypopigmentovaný typ. Atypická pigment. síť +, „blue-white structures“ -, nepravidelné tečky/globule -. Počet barev: 1-2. Asymetrie (alespoň 1 osa): strukturální -, barevná -, tvaru -.

4.1.3. DISKUSE

Cílem práce bylo porovnat výsledky dermatoskopického vyšetření těch melanocytových kožních projevů, které působí z hlediska prováděné diferenciální diagnostiky nejvíce potíží. Proto jsme se zaměřili pouze na klinicky obtížné případy. Časně růstové fáze maligního melanomu (melanoma in situ a superficiální melanomy s tloušťkou nádoru maximálně 1,0 mm dle Breslowa) jsme srovnávali s klinicky atypickými melanocytovými névy. Soustředili jsme se na celou řadu strukturálních a barevných aspektů dermatoskopického obrazu melanocytových afekcí. Používali jsme klasických metod hodnocení dermatoskopického nálezu, které vycházejí především z již několikrát citované „pattern analysis“. Pokusili jsme se rovněž ověřit klinickou využitelnost zatím jediné akceptované dermatoskopické klasifikace atypických melanocytových lézí. Naší snahou bylo popsat rozdíly mezi diagnosticky obtížnými případy, eventuálně zhodnotit jejich význam pro prováděnou diferenciální diagnostiku. Nesnažili jsme se úmyslně o konstrukci nového diagnostického modelu či algoritmu, jichž se v zahraniční literatuře objevuje v posledních letech celá řada a většinou nepřinášejí lepší výsledky než postupná a systematická inovace již léta zavedených postupů.

Dermatoskopickou klasifikaci melanocytových projevů publikovanou poprvé Hofmannem-Wellenhofem jsme shledali jako poměrně snadno použitelnou a reprodukovatelnou metodu, a to i v běžné klinické praxi (64). Vzhledem k subjektivnímu charakteru hodnocení dermatoskopických obrazů jsou to důležité aspekty jejího využití. Klasifikace dermatoskopických nálezů melanocytových lézí je významná pro diferenciální diagnostiku, sledování s časovým odstupem (follow-up), komunikaci mezi lékaři, studium a prezentaci jednotlivých případů, jejich vzájemné porovnávání. Považujeme tuto klasifikaci rovněž za využitelnou pro rozlišení

benigních a maligních melanocytových afekcí, respektive pro identifikaci rizikových melanocytových projevů in vivo. V minulosti byl tento fakt již jedenkrát publikován Blumem a spol., nám se jej podařilo ověřit také na souboru porovnávacím pouze klinicky obtížné případy (65). S ohledem na uváděnou klasifikaci byla z hlediska strukturálního pro invazivní melanomy typická především současná přítomnost všech tří základních strukturálních znaků v dermatoskopickém nálezu (pigmentová síť, pigmentované globule, homogenní pigmentace). Kromě dvou případů navíc celá skupina maligních melanomů našeho souboru vykazovala pouze dva různé strukturální typy podle uvedené klasifikace. Z pohledu distribuce pigmentace byly statisticky významně častější mezi melanomy než mezi atypickými melanocytovými névy především typy multifokální hyper/hypopigmentovaný a periferně excentricky hyperpigmentovaný. Naše výsledky jsou především s ohledem na strukturální uspořádání velice podobné těm, které publikovali Blum a spol. Co se distribuce pigmentace týče, je u našeho souboru procentuálně ještě výraznější převaha typu multifokálního hyper/hypopigmentovaného ve skupině maligních melanomů. Stejně jako Blum jsme nepoužívali skupinu neklasifikovatelných projevů, která byla součástí původní práce Hofmanna-Wellenhofa. Došli jsme k závěru, že hodnotit správně projev jako neklasifikovatelný může být podobně složité jako se jej pokusit řádně klasifikovat. Vysoké procento neklasifikovatelných nálezů by navíc pravděpodobně snížilo hodnotu předkládaných výsledků.

Pigmentová síť je základní strukturální změnou identifikující melanocytové projevy. Může být diskrétní, prominující, pravidelná či nepravidelná, jednotlivé linie sítě mohou být úzké, rozšířené, více či méně zřetelně ohraničené. Toto hodnocení je velice subjektivní a těžko reprodukovatelné. Proto se podle posledních modifikací „pattern analysis“ hovoří většinou pouze o typické nebo atypické pigmentové síti.

U atypické sítě dochází nejprve k zesílení jednotlivých linií, které postupně výrazněji prominují, její struktura se stává nepravidelnou. Nakonec části sítě chybí, jednotlivá oka jsou nestejněměrná a jakoby potrhána, linie pak hrubé, zesílené a nepravidelně se větví – vznikají tzv. větvící se proužky („branched streaks“). Je důležitým zjištěním, že pigmentová síť všech maligních melanomů s retikulární komponentou byla v rámci našeho souboru hodnocena jako atypická. Tento nález byl nápadný také u projevů charakteru melanoma in situ, jejichž dermatoskopický nález obsahoval ve 100% případů souboru dobře zřetelnou pigmentovou síť. Atypická pigmentová síť je ale poměrně častým nálezem rovněž mezi atypickými melanocytovými névy, a proto sama o sobě není dostatečně průkazná pro stanovení maligního charakteru vyšetřované léze. Totéž lze konstatovat také o nálezu nepravidelně uspořádaných pigmentovaných globulí a/nebo černých teček v dermatoskopickém obrazu melanocytové afekce. Zde jsou navíc zanedbatelné procentuální rozdíly mezi námi sledovanými projevy charakteru melanoma in situ a histologicky atypickými névy. Tzv. „blue-white structures“ odpovídají histologicky především regresivním změnám, četným melanofágům a fibrotizaci léze. V našem souboru jsme častěji než je obvyklé zaznamenali jejich přítomnost v dermatoskopickém nálezu sledovaných afekcí. Důvodem je nejspíše skutečnost, že jako benigní projevy byly do naší studie zařazeny pouze klinicky atypické melanocytové névy. Zjištění, že „blue-white structures“ jsou poměrně vzácné u histologicky běžných melanocytových névů našeho souboru tuto domněnku jen podporuje. Doplněním klinicky běžných a zjevně benigních névů do sledované skupiny bychom se pravděpodobně dostali k nižším procentuálním hodnotám. Můžeme li kromě vlastní přítomnosti „blue-white structures“ v dermatoskopickém obrazu konstatovat také jejich výrazný plošný rozsah, zvyšuje se význam kritéria pro označení rizikové či maligní léze.

Podstatnou součástí hodnocení dermatoskopických nálezů je sledování charakteru a rozložení jednotlivých barev. Tři a více barev v dermatoskopickém obrazu jsme zjistili u absolutní většiny maligních melanomů. Uvedli jsme vysokou senzitivitu „3-colour testu“ pro odlišení melanomů našeho souboru od atypických melanocytových névů, specificita metody je podstatně nižší. Naše výsledky jsou v tomto ohledu spíše srovnatelné s původní prací Mackie a spol. publikovanou na toto téma nežli s revizí metody „3-colour testu“ provedenou Blumem (72,73). Dosáhli jsme nižší specificity než Blum opět pravděpodobně proto, že jsme pracovali jen s atypickými melanocytovými névy jako benigními projevy. Také barevná asymetrie je důležitým ukazatelem. Především spojení strukturální a barevné asymetrie zároveň v dermatoskopickém obrazu je významným indikátorem potenciálně maligního charakteru vyšetřované melanocytové afekce, možná dokonce jedním z nejdůležitějších. Z pohledu klasického hodnocení dermatoskopických nálezů vnímáme asymetrii struktur a barev jako důležitější pro diferenciální diagnostiku než asymetrii tvaru (74). To je v souladu s názorem, že asymetrie zaznamenaná běžným klinickým vyšetřením je ovlivněna především charakterem a rozložením pigmentace, povšechný tvar projevu hraje méně významnou roli.

Některá prezentovaná dermatoskopická kritéria či dermatoskopický charakter jednotlivých nálezů jsou důležité pro identifikaci rizikových nebo dokonce přímo maligních melanocytových projevů in vivo. To platí především, jsou-li vhodně kombinována. Všechny prezentované rozdíly mezi maligními melanomy a atypickými melanocytovými névy byly testovány jako statisticky věrohodné a významné. Většina falešně negativních melanomů našeho souboru, které jsme nebyli schopni in vivo spolehlivě diagnostikovat, vykazuje podobné charakteristiky. V 5 z celkem 7 případů se jednalo o periferně excentricky hyperpigmentované léze,

6 ze 7 projevů měřilo v průměru maximálně 8 mm, u všech falešně negativních případů jsme zaznamenali maximálně 3 uvedené barvy dermatoskopického obrazu. Lze předpokládat, že takto lze popsat dermatoskopické parametry těch diagnosticky vůbec nejobtížnějších projevů. Je zajímavé, že také u 5 z celkového počtu 10 falešně pozitivně diagnostikovaných melanocytových névů se jednalo o malé periferně excentricky hyperpigmentované léze. Dovolujeme si proto doporučit indikaci k chirurgickému odstranění a následnému histopatologickému vyšetření u periferně excentricky hyperpigmentovaných melanocytových projevů v nejasných či klinicky obtížných situacích.

Je vhodné uvést také některé limity či diskutabilní parametry naší studie. Klinická i histologická kategorizace melanocytových lézí je problematická; neexistuje například žádný standard pro stanovení diagnózy atypického melanocytového névu. Také histologické stanovení diagnózy může být v některých případech melanocytových projevů nesmírně obtížné a lze předpokládat, že ve zcela ojedinělých případech se mohou diagnózy atypického melanocytového névu a melanoma in situ dokonce jistým způsobem překrývat. Přesto považujeme histopatologické vyšetření za klíčové pro stanovení definitivní diagnózy. Právě proto jsme se opírali při rozdělení jednotlivých případů studie vedle klinického vyšetření obzvláště o výsledky histopatologické a studovali jsme jen excidované atypické melanocytové projevy. Do studie jsme úmyslně zahrnuli i melanocytové névy klinicky atypické, ale z pohledu histologického běžné. Podle našeho názoru se jedná z hlediska praktického využití klasických postupů dermatoskopie o důležitou skupinu obtížně klasifikovatelných afekcí. Pouze u 44% projevů ze skupiny klinicky atypických névů jsme stanovili také histologickou diagnózu atypického melanocytového névu. Zbylých 56% případů vykazovalo histologické známky běžné

névové afekce. To je v souladu s již dříve publikovanými údaji. Přes snahu o maximální objektivitu je nutné přiznat, že dermatoskopické hodnocení nálezu klasickými postupy je metodou subjektivní, proto jistě ne stoprocentně reprodukovatelnou. Dále jsme vzhledem k námi uvedené definici klinického obrazu atypického melanocytového névu nepracovali s projevy menšími než 5 mm. Jedná se v odborné literatuře o běžně používané kritérium atypických melanocytových afekcí. Takto malé melanomy se velice špatně identifikují, ale jejich podíl na celkovém počtu nádorů tohoto typu je podle našich zkušeností minimální.

4.2. STUDIE II

DIGITÁLNÍ AUTOMATICKÁ ANALÝZA DERMATOSKOPICKÝCH NÁLEZŮ U MALIGNÍCH MELANOMŮ A MELANOCYTOVÝCH NÉVŮ.

4.2.1. PACIENTI A METODIKA

Pro účely studie jsme použili celkem 305 digitálních dermatoskopických obrazů melanocytových kožních afekcí. Všechny tyto projevy jsme vyšetřili běžným klinickým postupem a digitálním dermatoskopickým systémem. Sto osmdesát z nich jsme v místním znecitlivění chirurgicky odstranili pro klinický a/nebo dermatoskopický nález podezřelý z atypického melanocytového névu či maligního melanomu. Všechny excidované léze jsme histopatologicky vyšetřili a takto jsme stanovili definitivní diagnózu. Zbýlých 125 projevů zařazených do studie tvořily neexcidované benigní melanocytové névy bez jakéhokoliv klinického a/nebo dermatoskopického podezření z malignity. Tyto projevy jsme vyšetřovali u pacientů sledovaných pravidelně na našem pracovišti pro mnohočetné melanocytové névy. Všechny uvedené diagnostické a léčebné postupy absolvovali pacienti na Kožní klinice FN a LF UK v Plzni, a to v období leden 2002 – prosinec 2004. Pro zvláštnosti dermatoskopických nálezů, které vyplývají z anatomické lokalizace, nebyly opět do studie zařazovány projevy na obličeji, dlaních a ploskách, pod nehty, na sliznicích či kožně-slizničních přechodech. Nezařazovali jsme rovněž amelanotické, výrazně regredované či exulcerované projevy. Jednotlivé případy jsme zaznamenávali postupně v ambulantním provozu kliniky.

Soubor sledovaných melanocytových projevů jsme na základě výsledků klinického a event. provedeného histopatologického vyšetření rozdělili do 4 následujících skupin. Jednotlivé léze jsme považovali za: 1/ klinicky atypické a histologicky běžné

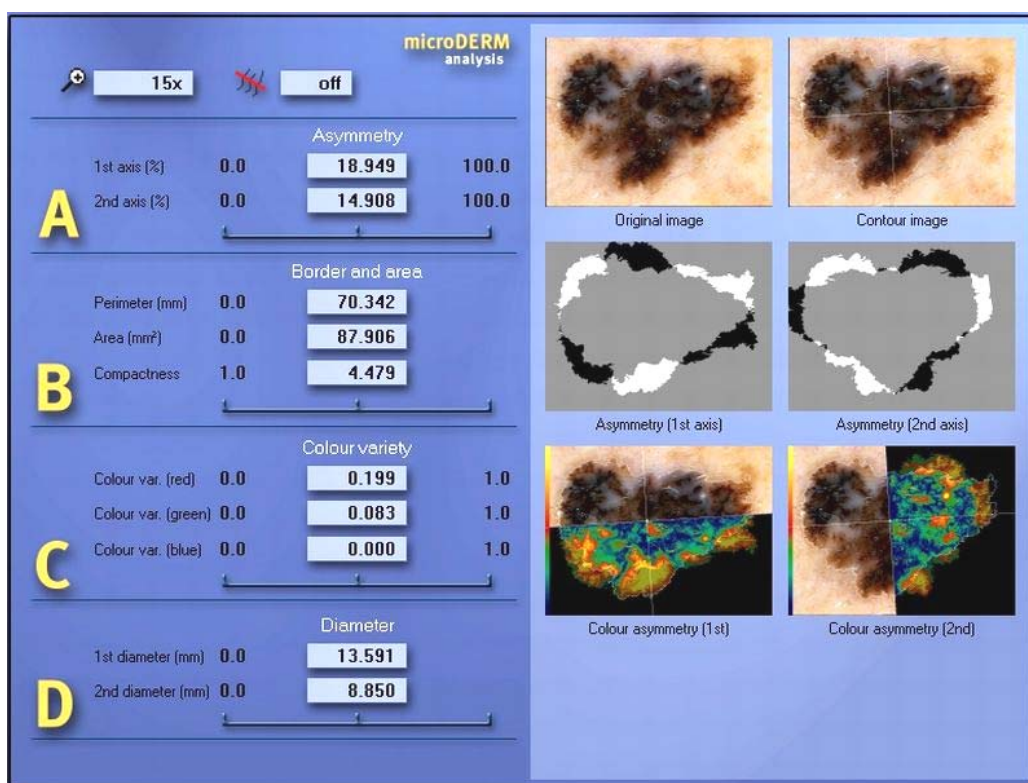
melanocytové névy, 2/ klinicky i histologicky atypické melanocytové névy, 3/ maligní melanomy 4/ neexcidované běžné melanocytové névy. Všechny vyšetřené projevy byly ploché nebo jen nepatrně vyvýšené nad kůži, bezvlasé, velké 2,5 až 14,5 mm v průměru. Při digitálním dermatoskopickém vyšetření bylo možné vždy hodnotit na monitoru počítače naráz celou vyšetřovanou afekci. V rámci klinického vyšetření jsme melanocytový névus považovali za atypický, pokud byla splněna navíc alespoň dvě ze tří uvedených subjektivně hodnocených kritérií: asymetrie, nepřesné ohraničení, nerovnoměrné zbarvení projevu. Za běžné melanocytové névy jsme považovali na základě klinického vyšetření ty afekce, které tato kritéria nesplňovaly. Pro odlišení melanocytového névu a maligního melanomu jsme použili běžně zavedené metody hodnocení histopatologických obrazů melanocytových lézí. U invazivních maligních melanomů bylo součástí histopatologického vyšetření měření tloušťky nádoru podle Breslowa. Pro stanovení histologické diagnózy atypického melanocytového névu a melanoma in situ jsme použili kritéria definovaná přesně v předchozí prezentované studii.

K dermatoskopickým vyšetřením jsme použili digitální dermatoskopický systém microDerm (společnost Visiomed, Bochum, Německo), jehož popis byl rovněž uveden v předchozí studii. Všechny sledované projevy jsme zaznamenali kontaktním způsobem dermatoskopického vyšetření s použitím imerze, a to za standardních podmínek při zvětšení, které nejlépe odpovídalo jejich velikosti a tvaru (15ti – 50ti násobek reálného obrazu). Výsledky jednotlivých vyšetření jsme uložili v databázi a následně analyzovali s pomocí softwaru, který je součástí přístroje a využívá analytický systém na podkladě tzv. „neural network“ (75). Vlastní proces začíná segmentací digitálního obrazu, jejímž cílem je co nejpřesněji ohraničit vyšetřovaný projev od jeho okolí. Zároveň jsou nalezeny 2 hlavní osy symetrie. Segmentaci

digitálního obrazu je nutné vizuálně kontrolovat a vyhodnotit její správné provedení. K nalezení okrajů vyšetřované afekce používá přístroj hybridní metodu kombinující statistické seskupování barevných prostorů (bodů) a algoritmu hierarchického regionálního růstu. Po dokončení procesu segmentace se výpočet jednotlivých charakteristik týká již pouze definované, tedy správně ohraničené části digitálního obrazu. K dispozici máme „analytickou verzi“ softwaru, která prezentuje výsledky digitální automatické analýzy jednotlivě v číselné i grafické podobě a třídí je podle známého „ABCD“ schématu (obr.5).

V oblasti označené „A“ se nachází dva parametry označující v procentech asymetrii tvaru vyšetřované kožní afekce. Tato čísla udávají procentuální podíl té části plochy projevu, která přesahuje hranice vyšetřované léze při imaginárním přeložení celého obrazu podél příslušné osy (jedná se vždy o jednu ze dvou hlavních os symetrie léze). Jako A1 jsme označili tu osu, podle níž byl projev více asymetrický. Zbývající osu jsme označili jako A2. Místa, která jsou zdrojem asymetrie, zvyrazňuje software navíc graficky. V oblasti „B“ je prezentován přesný výpočet obvodu (mm), plochy (mm^2) a tzv. indexu kompaktnosti projevu. Kompaktnost popisuje odchylku tvaru vyšetřované léze od ideálního kruhu. Ideální tvar má index kompaktnosti roven 1,0. Čím je hodnota tohoto parametru vyšší, tím je odchylka tvaru větší a projev je považován za méně kompaktní. Na základě vlastních zkušeností s hodnocením dermatoskopických nálezů jsme provedli výpočet parametru, který jsme označili jako „perimeter/area ratio“ (1/mm). Dospěli jsme k němu jednoduchým výpočtem podílu obvodu a plochy vyšetřovaného projevu a považujeme jej za údaj informující o charakteru uspořádání vlastního ohraničení léze oproti zdravé okolní kůži. Oblast „C“ obsahuje tři parametry vztahující se k barevnému složení melanocytové afekce. Jedná se o variační koeficienty pro červenou, zelenou a modrou barvu

dermatoskopického obrazu. Hraniční hodnoty těchto parametrů jsou 0 – 1 (min. – max.). Čím jsou hodnoty parametrů vyšší, tím je projev barevně rozmanitější. Výsledek barevné asymetrie projevu podle obou na sebe kolmých os je prezentován pouze v grafické podobě pomocí barevné stupnice. Porovnávány jsou barevné rozdíly těch bodů dermatoskopického obrazu, které spolu prostorově korespondují při imaginárním zrcadlení podle zvolené osy. Světlé teplejší barvy označují ve výsledném obrazu místa, která jsou v rámci vyšetřené léze zdrojem barevné asymetrie (tzv. „hot spots“). Oblast výsledků „D“ udává poloměry (mm) projevu měřené na obou osách symetrie.



Obr. 5 Číselná a grafická prezentace výsledků digitální automatické analýzy systémem microDERM na příkladu náhodně vybraného maligního melanomu.

Výsledky digitální automatické analýzy dermatoskopických obrazů jsme porovnávali pro výše uvedené kategorie melanocytových afekcí. Sledovali jsme také rozdíly v jednotlivých parametrech mezi maligními melanomy a všemi vyšetřenými benigními melanocytovými névy, resp. všemi klinicky atypickými melanocytovými névy (potenciálně obtížná in vivo diferenciální diagnostika). Pro jednotlivé kategorie melanocytových projevů souboru jsme vypočetli průměrné hodnoty všech sledovaných parametrů a směrodatné odchylky. Prezentované výsledky jsme statisticky ověřili. Pro kritérium barevné asymetrie jsme použili metody chi-kvadrát testu, u všech ostatních parametrů jsme využili monofaktoriální porovnání výsledků pomocí nepárového Wilcoxonova testu. Statistické zhodnocení výsledků jsme doplnili o provedení multifaktoriální analýzy dat pomocí logistické „step-wise“ regrese.

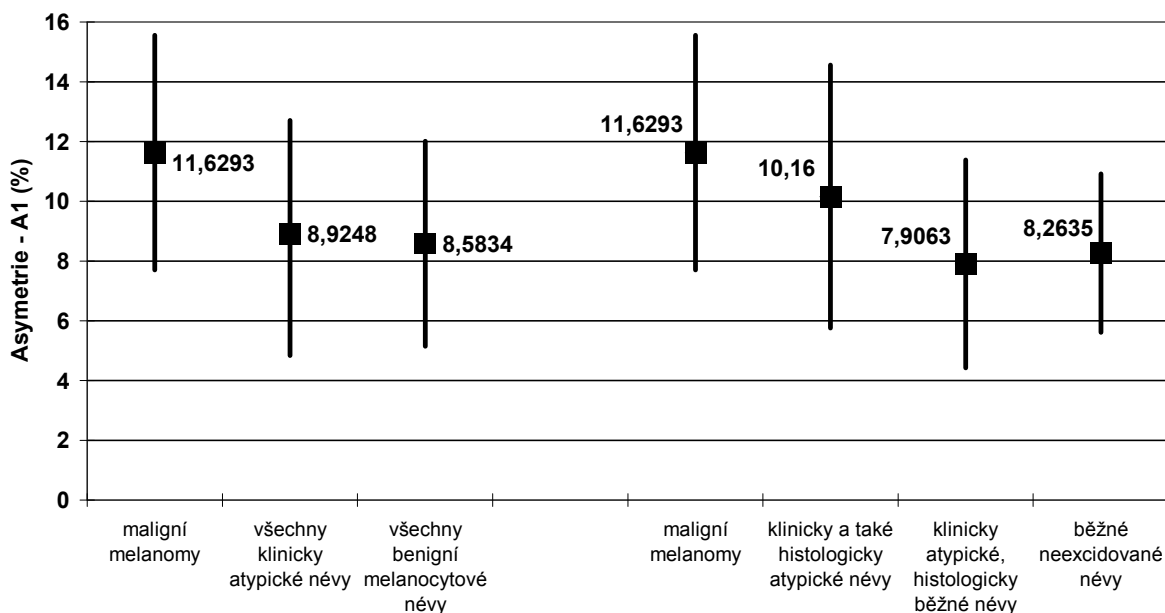
4.2.2. VÝSLEDKY

Výsledky digitální analýzy dermatoskopického obrazu celkem 45 projevů byly vyřazeny ze studie (9 maligních melanomů, 8 histologicky atypických melanocytových névů, 13 histologicky běžných melanocytových névů, 15 neexcidovaných melanocytových névů). Důvodem bylo chybné dokončení procesu segmentace digitálního obrazu a nepřesné ohraničení léze od okolní kůže. Systém microDerm nenabízí variantu manuální korekce ohraničení sledované oblasti. Digitální automatická analýza zbývajících 260 melanocytových projevů (150 excidovaných a 110 neexcidovaných) byla úspěšně dokončena a tyto případy jsme zahrnuli do vlastní srovnávací studie. Z celkového počtu 150 chirurgicky odstraněných a následně histologicky vyšetřených lézí jsme ve 46 případech stanovili diagnózu maligního melanomu (13x melanoma in situ a 33x invazivní maligní

melanom s průměrnou tloušťkou nádoru 0,77 mm dle Breslowa), 47 projevů bylo hodnoceno jako klinicky i histologicky atypický melanocytový névus a 57 projevů jako klinicky atypický a histologicky běžný melanocytový névus. Zbývajících 110 úspěšně analyzovaných projevů bylo ponecháno in situ bez excize s diagnózou klinicky běžného melanocytového névu.

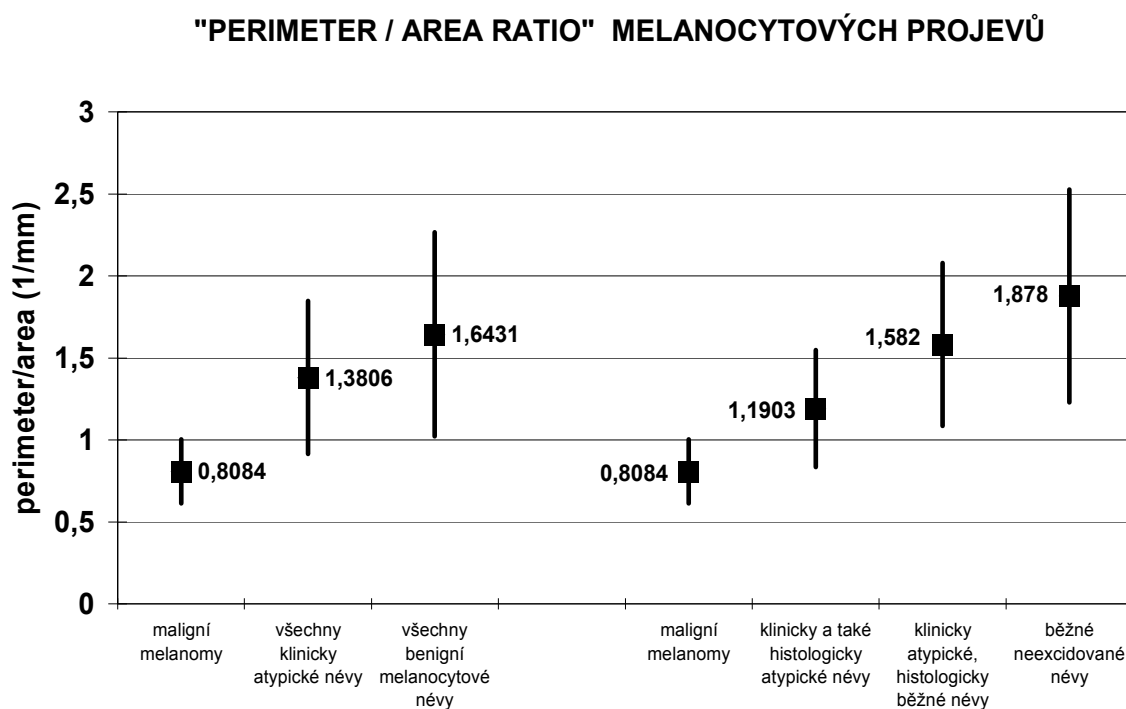
Všechny důležité výsledky digitální počítačové analýzy jsou shrnuty v tab. 6 a 7. Maligní melanomy (A1-11,6293%, A2-8,5699%) byly tvarově více asymetrické než benigní melanocytové névy (A1-8,6000%, A2-6,8063%), atypické névy byly více asymetrické nežli névy běžné (graf 2). Veškeré parametry udávající velikost vyšetřené afekce byly větší u melanomů (obvod 43,8029, plocha 56,5362, maximální průměr 9,2418) než u melanocytových névů (obvod 29,1390, plocha 21,6806, maximální průměr 5,6566). Atypické melanocytové névy byly opět větší než névy běžné.

ASYMETRIE TVARU MELANOCYTOVÝCH PROJEVŮ



Graf 2. Porovnání asymetrie tvaru vyšetřené melanocytové léze podle osy A1 (výsledek digitální automatické analýzy).

Jako parametr charakterizující ohraničení analyzovaných projevů jsme vypočetli „perimeter/area ratio“. Zaznamenali jsme důležité rozdíly porovnáním hodnot maligních a benigních lézí (graf 3). Průměrná hodnota „perimeter/area ratio“ pro skupinu melanomů byla 0,8084 (min. 0,4833 – max. 1,4088) oproti průměrné hodnotě 1,6431 (min. 0,5330 – max. 3,9623) pro skupinu všech benigních projevů; histologicky atypické melanocytové névy 1,1903 (0,5330 – 2,2660), histologicky běžné melanocytové névy 1,5820 (0,9279 – 3,2325), neexcidované klinicky běžné melanocytové névy 1,8780 (1,0009 – 3,9623). Uvádíme rozdíly v hodnotách „perimeter/area ratio“ také mezi klinicky obtížnými diferenciací diagnostickými případy; maligní melanomy 0,8084 (min. 0,4833 – max. 1,4088) vs. pouze klinicky atypické melanocytové névy 1,3806 (0,5330 to 2,3653).



Graf 3 Porovnání hodnot „perimeter/area ratio“ pro jednotlivé typy melanocytových lézí (výpočet na základě digitální automatické analýzy dermatoskopických nálezů).

Pokud použijeme hodnotu „perimeter/area ratio“ do 1,0 jako určující pro maligní a hodnotu nad 1,0 jako určující pro benigní melanocytové projevy, dosáhneme senzitivity 91,3% a specificity 90,7% při odlišení maligních melanomů našeho souboru od všech benigních melanocytových névů. Když budeme za benigní projevy považovat jen klinicky atypické névy, tedy potenciálně obtížné projevy z pohledu in vivo diagnostiky, poklesne specificita pro odlišení od melanomů na základě tohoto kritéria na hodnotu 80,8% při stejné senzitivitě 91,3%. Hodnotu „perimeter/area ratio“ nad 1,0 jsme zaznamenali pouze u 4 maligních melanomů oproti celkem 194 benigním melanocytovým névům. Mezi 20 případy tzv. „falešně pozitivních melanomů“ je 5 histologicky běžných névů, 15 histologicky atypických névů a není zde žádný klinicky běžný névus ponechaný bez excize.

Kompaktnost tvaru jsme neshledali jako důležitou charakteristiku pro odlišení benigních a maligních melanocytových afekcí. Průměrná hodnota indexu kompaktnosti byla dokonce vyšší (tedy označující větší odchylku od ideálního tvaru) u benigních melanocytových névů našeho souboru (3,6052) než u maligních melanomů (2,8378). Rozdíly hodnot variačních indexů 3 základních barev digitálního obrazu nepovažujeme u námi sledované skupiny projevů za podstatné pro odlišení maligních a benigních lézí, především těch atypických. Průměrná hodnota indexu červené byla nepříliš významně vyšší u melanomů (0,2371) než u melanocytových névů (0,2237), průměrné hodnoty indexů zelené a modré byly dokonce vyšší u névů než u melanomů. Je poměrně obtížné objektivně a statisticky věrohodně zhodnotit graficky prezentované rozdíly v barevné asymetrii léze. Sledovali jsme přítomnost či nepřítomnost zmiňovaných „hot spots“ jako zdroje barevné asymetrie při analýze podle 2 na sebe kolmých os. Přítomnost „hot spots“ jsme zaznamenali u 95,7% melanomů (69,6% podél obou os symetrie, 26,1% podél

jedné osy), pouze 2 případy maligního melanomu byly shledány jako kompletně barevně symetrické. Naproti tomu jsme zaznamenali přítomnost významné barevné asymetrie jen ve 48,6% případech melanocytových névů (22,4% podél obou os symetrie, 26,2% podél jedné osy) a 51,4% všech névů bylo barevně zcela symetrických.

Digitální automatická analýza dermatoskopických nálezů u melanocytových kožních projevů				
	Maligní melanomy	Klinicky atypické melanocytové névy		Běžné neexcidované melanocytové névy
		Histologicky atypické névy	Histologicky běžné névy	
Asymetrie tvaru (%) A1 osa	11,6293 (SD±3,9287)	10,1600 (SD±4,3967)	7,9063 (SD±3,4804)	8,2635 (SD±2,6533)
A2 osa	8,5699 (SD±3,4425)	7,4683 (SD±3,0360)	6,6194 (SD±3,1031)	6,6495 (SD±2,2583)
Obvod (mm)	43,8029 (SD±11,1392)	35,6288 (SD±13,9660)	25,4469 (SD±11,2312)	27,6129 (SD±14,6400)
Plocha (mm²)	56,5362 (SD±21,4963)	33,8018 (SD±19,3548)	18,0159 (SD±10,9245)	17,4272 (SD±13,0806)
“Perimeter/area ratio” (1/mm)	0,8084 (SD±0,1950)	1,1903 (SD±0,3569)	1,5820 (SD±0,4965)	1,8780 (SD±0,6486)
Index kompaktnosti	2,8378 (SD±0,7554)	3,2655 (SD±1,3608)	3,1306 (SD±1,3926)	3,9555 (SD±1,7312)
Index variance barev:				
červená	0.2371 (±0,1152)	0.2172 (±0,1122)	0.2498 (±0,1098)	0.2111 (±0,0949)
zelená	0.1134 (±0,0818)	0.1181 (±0,0815)	0.1611 (±0,1025)	0.1723 (±0,0832)
modrá	0.0247 (±0,0493)	0.0313 (±0,0453)	0.0491 (±0,0697)	0.0622 (±0,1276)
Barevná asymetrie “hot spots” případů (%)				
obě osy pozitivní	32 př. (69,6%)	17 př. (36,2%)	16 př. (28,1%)	15 př. (13,6%)
jedna osa pozitivní	12 př. (26,1%)	20 př. (42,6%)	17 př. (29,8%)	19 př. (17,3%)
obě osy negativní	2 př. (4,3%)	10 př. (21,3%)	24 př. (42,1%)	76 př. (69,1%)
Maximální průměr (mm)	9,2418 (SD±2,0211)	7,0212 (SD±2,1533)	5,4102 (SD±1,6759)	5,0871 (SD±1,8956)

Tab. 6 Výsledky digitální automatické analýzy u všech sledovaných skupin melanocytových lézí souboru.

Digitální automatická analýza dermatoskopických nálezů u melanocytových kožních projevů

	Maligní melanomy	Klinicky atypické melanocytové névy	Všechny melanocytové névy
Asymetrie tvaru (%) A1 osa	11,6293 (SD±3,9287)	*8,9248 (SD±4,0783)	*8,5834 (SD±3,4336)
A2 osa	8,5699 (SD±3,4425)	**7,0030 (SD±3,1018)	**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	0,2371 (±0,1152)	#0,2361 (±0,1119)	#0,2237 (±0,1041)
zelená	0,1134 (±0,0818)	#0,1420 (±0,0959)	**0,1758 (±0,0832)
modrá	0,0247 (±0,0493)	#0,0409 (±0,0606)	***0,0516 (±0,1014)
Barevná asymetrie “hot spots” případů (%)		(*p<0.001)	(*p<0.001)
obě osy pozitivní	32 případů (69,6%)	33 případů (31,7%)	48 případů (22,4%)
jedna osa pozitivní	12 případů (26,1%)	37 případů (35,6%)	56 případů (26,2%)
obě osy negativní	2 případů (4,3%)	34 případů (32,7%)	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

Tab. 7 Porovnání výsledků digitální počítačové automatické analýzy dermatoskopických nálezů u skupin maligních melanomů, atypických melanocytových névů a všech melanocytových névů souboru.

Všechny prezentované výsledky jsme statisticky ověřili. Následující kritéria - asymetrie tvaru podle A1 osy, obvod, plocha, „perimeter/area ratio“, maximální poloměr a barevná asymetrie se liší na hladině statistické významnosti 1 promile ($p < 0,001$, nepárový Wilcoxonův test nebo chi-kvadrát test) při rozlišení mezi maligními melanomy a atypickými, resp. také všemi benigními melanocytovými névy. Výsledky asymetrie tvaru podle osy A2 se při uváděné diferenciální diagnostice liší na hladině významnosti 1 procento ($p < 0,01$, nepárový Wilcoxonův test). Statistické hodnocení výsledků studie jsme doplnili provedením multifaktoriální analýzy dat. Metoda „step-wise“ regrese identifikovala dva námi sledované číselné parametry, a to „perimeter/area ratio“ a asymetrii tvaru podle osy A1, jako zásadní pro odlišení maligních melanomů od atypických, resp. také všech benigních melanocytových névů. Multifaktoriální analýza dat umožnila konstrukci ✓ *formule pro výpočet pravděpodobnosti maligního charakteru každé vyšetřené melanocytové léze s využitím právě těchto dvou sledovaných parametrů. Platnost formule byla ověřena na celém prezentovaném souboru melanocytových projevů pozitivní predikcí správně stanovené diagnózy v 84,7% případů při porovnání maligních melanomů a klinicky atypických melanocytových névů, resp. pozitivní predikcí správně stanovené diagnózy v 89,3% případů při porovnání maligních melanomů a všech analyzovaných melanocytových névů.*

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

p = pravděpodobnost maligního charakteru analyzovaného melanocytového projevu

RATIO = hodnota „perimeter/area ratio“ analyzovaného projevu (1/mm)

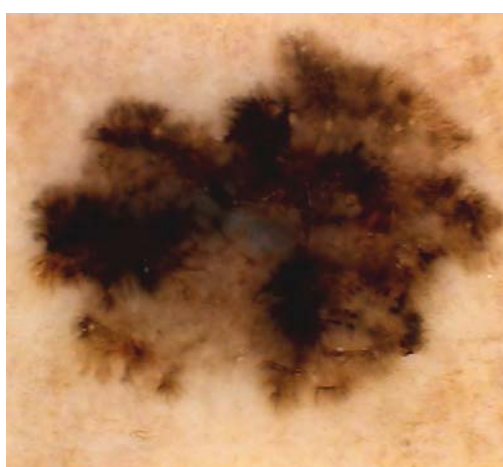
ASYM1 = hodnota asymetrie tvaru analyzovaného projevu podle A1 osy (%)

4.2.3. DISKUSE

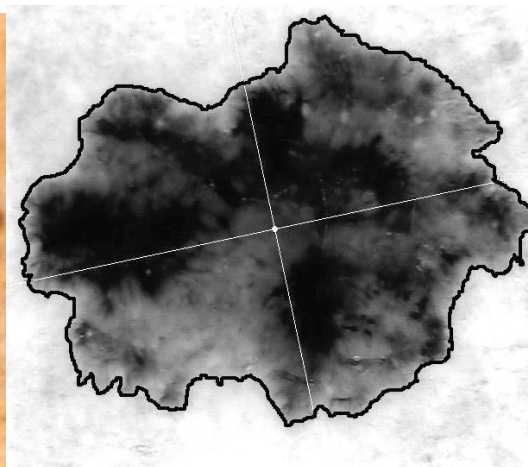
Cílem této části práce bylo zhodnotit objektivně měřitelné parametry dermatoskopických nálezů melanocytových lézí, a to s využitím digitální automatické analýzy. Jelikož pracujeme s analytickou verzí softwaru, netestovali jsme přímo schopnost počítače stanovit správnou diagnózu vyšetřeného projevu. Porovnávali jsme u různých typů melanocytových projevů tzv. „ABCD kritéria“, která jsou běžně používána pro popis klinického obrazu melanomu nebo přímo pro stanovení jeho diagnózy. Zaznamenali jsme statisticky významné rozdíly ve velikosti (obvod, plocha, maximální průměr) vyšetřované afekce, v asymetrii tvaru a barev porovnáním výsledků u maligních melanomů a klinicky atypických, resp. všech vyšetřených benigních melanocytových névů souboru.

Dobře známým a velice prostým kritériem, ve kterém se maligní a benigní melanocytové léze často liší, je velikost projevu. Sami jsme na základě získaných vlastních výsledků konstruovali nový, jednoduchý a dosud nepublikovaný parametr, který jsme označili jako „perimeter/area ratio“. Zjistili jsme vysokou senzitivitu a specificitu tohoto kritéria pro odlišení melanomů od benigních melanocytových névů. Prezentované statistické výsledky jsou srovnatelné s některými zažitými a uznávanými diagnostickými postupy. V rámci této studie se jedná o statisticky nejdůležitější testovaný parametr. Případů falešně negativních melanomů je minimum. Falešně pozitivní případy tvoří převážně melanocytové névy vykazující výrazné klinické i histologické známky atypie. Jedná se tedy o projevy, které nejsou v žádném případě zbytečně chirurgicky odstraněny, dokonce to můžeme považovat za žádoucí postup. Rozdíly mezi maligními a benigními melanocytovými projevy v naměřené hodnotě „perimeter/area ratio“ mají své opodstatnění, a to především u projevů s pigmentovou sítí jako součástí dermatoskopického nálezu. Je dobře známo,

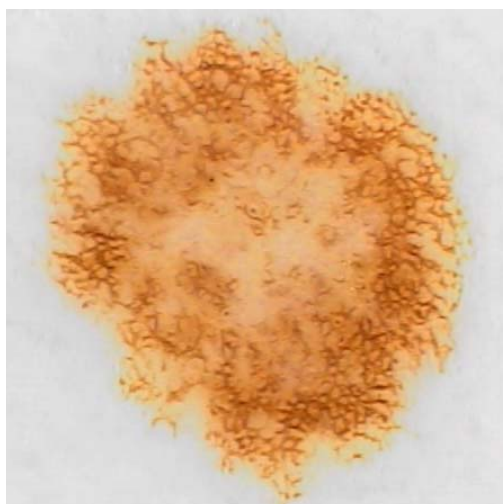
že pigmentová síť běžného melanocytového névu se v dermatoskopickém obrazu postupně vytrácí směrem do periferie a vysílá řadu tenkých a pravidelných výběžků do okolní kůže (obr. 26). Naproti tomu superficiálně se šířící maligní melanomy s retikulární komponentou v dermatoskopickém obrazu mají na periferii často pseudopodie či náhle ukončené a zesílené nepravidelné výběžky pigmentové sítě (obr. 25). Proto dochází u většiny melanomů k redukci obvodu při zachování celkové plochy léze v porovnání s melanocytovými névy.



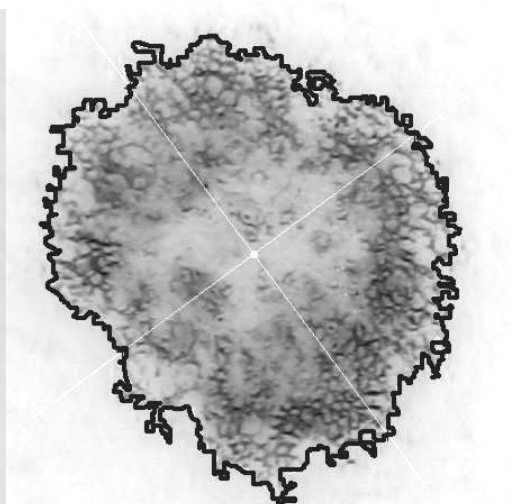
Obr. 25a



Obr. 25b



Obr. 26a



Obr. 26b

Obr. 25. Melanoma in situ.

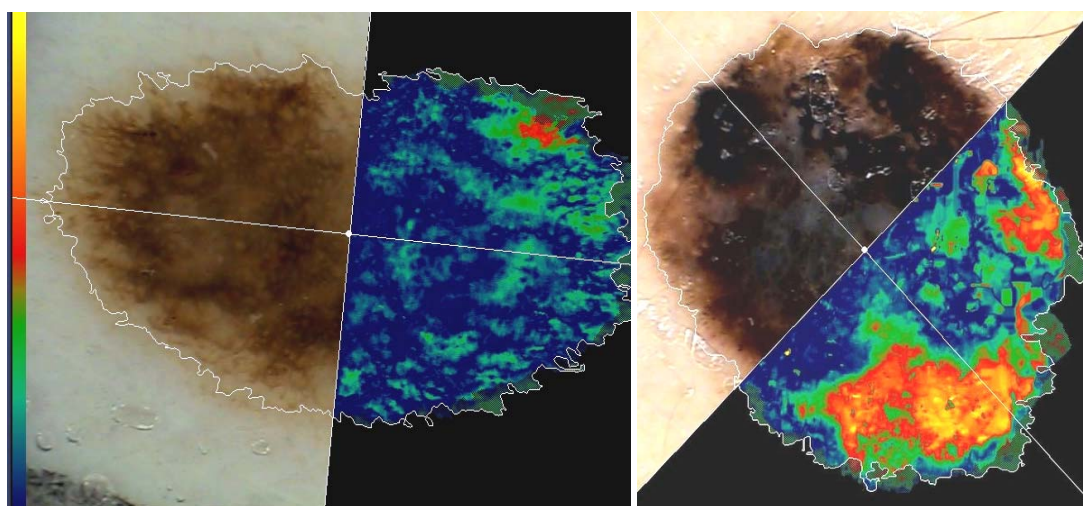
Perimeter 35,822 mm, area 44,915 mm², perimeter/area ratio 0,7976.

Obr. 26. Atypický melanocytový névus.

Perimeter 43,052 mm, area 24,850 mm², perimeter/area ratio 1,7325.

a - dermatoskopické nálezy, b- ohraničení projevu digitální analýzou

Dalším významným kritériem pro rozhodnutí o charakteru melanocytové afekce je její asymetrie. To jsme potvrdili také objektivní počítačovou analýzou. Parametr udávající maximální naměřenou asymetrii tvaru vyšetřeného projevu byl sledán statisticky významným, stejně jako graficky prezentovaná barevná asymetrie léze. Místa, která jsou označena jako zdroje barevné asymetrie projevu („hot spots“ či někdy také „islands of colors“), by se měla stát středem zájmu lékaře při hodnocení dermatoskopického obrazu (obr. 27). Často totiž nalézáme v těchto oblastech vyšetřované afekce také důležité strukturální změny. Jak jsme již upozornili v předchozí studii, pozorujeme u maligních melanomů většinou zároveň barevnou i strukturální asymetrii.



Melanocytový névus compound

Maligní melanom

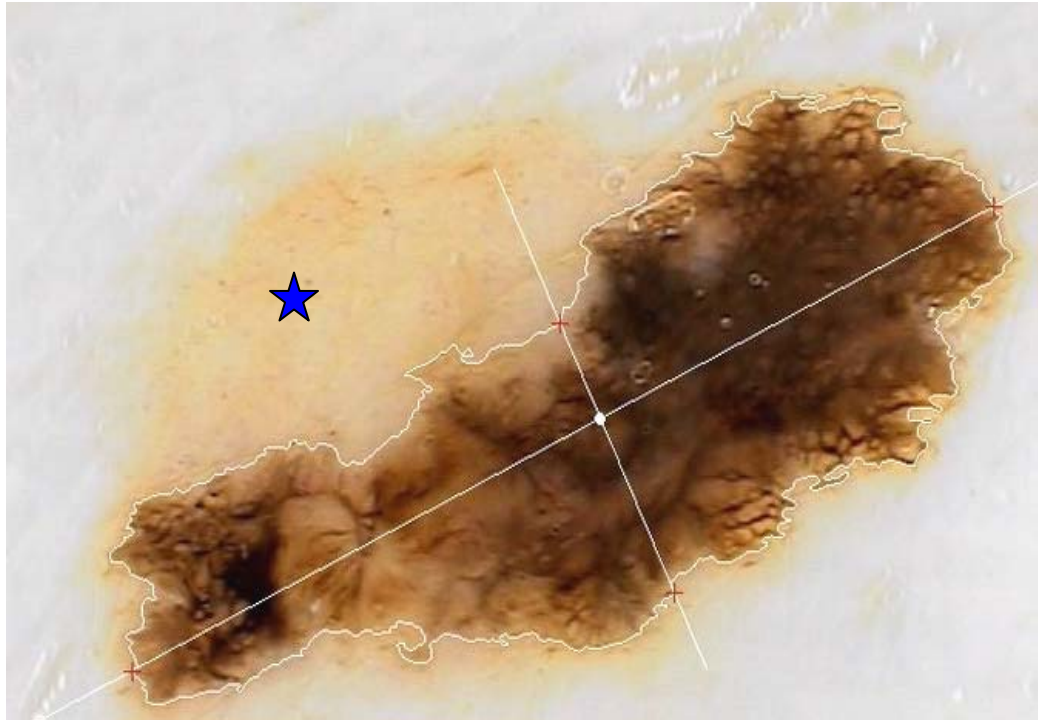
Obr. 27. Digitální automatická analýza dermatoskopických nálezů, grafické zobrazení výsledků pro barevnou asymetrii projevu („hot spots“- teplé barvy).

Naproti tomu kompaktnost projevu, tedy tvarová odchylka od ideálního kruhu, a jednotlivé barevné variační koeficienty se ukázaly u našeho souboru jako relativně nevýznamné pro sledovanou diferenciální diagnostiku.

Prezentované výsledky jsme podložili kvalitním statistickým ověřením. Na jeho základě se nám rovněž podařilo vyjádřit formuli pro výpočet pravděpodobnosti maligního charakteru každého vyšetřeného projevu s využitím 2 objektivně sledovaných parametrů, které byly multifaktoriální analýzou dat identifikovány jako nejdůležitější. Ač to nebylo původním záměrem, je formulace tohoto matematického vzorce jednoznačně pozitivním výstupem naší studie.

Za důležité považujeme na tomto místě komentovat poměrně vysoké procento selhání procesu segmentace digitálního obrazu, což bylo ve 45 případech našeho souboru důvodem k vyřazení ze srovnávací studie. Tyto projevy, respektive chyby počítačové analýzy, jsme záměrně uvedli jako součást textu. Pro věrohodnost uváděných dat v rámci jednotlivých studií jsou kontrola správného ohraničení projevu a vyřazení všech chybných případů nesmírně důležité. Nesprávné ohraničení vyšetřované léze je poměrně časté především u periferně hypopigmentovaných nebo výrazně regredovaných melanocytových projevů (obr. 28). Detekce 10-15% významných chyb v procesu segmentace je především u klinicky obtížných případů běžná a naše čísla tudíž nejsou neobvyklá. Limitem studie může být opět zmiňovaná obtížná kategorizace melanocytových projevů a eventuálně také nižší procentuální zastoupení maligních melanomů v celém analyzovaném souboru vzhledem k jeho rozsahu. Regresivní změny jsou u časných forem superficiálního melanomu natolik časté, že poměrně vysoké procento vyšetřovaných projevů nemohlo být do studie zařazeno nebo u některých zařazených afekcí počítačová analýza selhala.

U prezentovaných případů můžeme naměřené výsledky v případě digitální analýzy dat považovat za objektivní.



**Obr. 28 Maligní melanom, částečně regredovaný.
Příklad selhání procesu segmentace digitálního dermatoskopického obrazu.
★ - špatné ohrazení projevu, analýzou chybně abstrahovaná zóna regrese**

Dospěli jsme principiálně k podobným výsledkům jako při použití klasických postupů hodnocení dermatoskopického nálezu. Některé námi sledované parametry jsou pro odlišení maligního melanomu od benigních melanocytových projevů důležité, a to především nacházíme-li jejich vzájemnou kombinaci v rámci dermatoskopického obrazu jedné vyšetřené afekce. Maximální naměřená asymetrie tvaru vyšetřené léze se jeví při použití digitální analýzy jako staticky významnější parametr, nežli tomu bylo při klasickém hodnocení dermatoskopických nálezů. To může být způsobeno výrazně přesnějším charakterem výpočtu při použití počítačové techniky.

5. ZÁVĚR

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 v průběhu posledních let důležitou součástí dermatologické praxe jako nadstavbová vyšetřovací metoda, a to ve spojení s běžným klinickým vyšetřením pacienta. Digitální varianta rozšiřuje možnosti klasické dermatoskopie.

Náplní postgraduálního studia bylo zvládnutí dermatoskopického vyšetřování pigmentových kožních projevů (včetně digitální varianty), širší zavedení tohoto typu vyšetření do klinické praxe na našem pracovišti, analýza výsledků u souboru vhodných pacientů a jejich prezentace. Cílem vlastní dizertační práce pak bylo porovnat výsledky dermatoskopického vyšetření především u diferenciatně diagnosticky obtížných melanocytových afekcí.

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. Zabývali jsme se mimo jiné také studiem a shromažďováním jednotlivých typů dermatoskopických nálezů u často vyšetřovaných nemelanocytových projevů. Jejich odlišení od maligního melanomu je při použití dermatoskopie mnohdy elegantní a pro další léčebný postup určující. Podařilo se nám pozorovat veškeré dosud publikované základní varianty dermatoskopického obrazu u těchto diagnóz, včetně všech diagnosticky důležitých

strukturálních a barevných změn. Jejich stručný přehled jsme publikovali v Čs. Dermatologii.

Především jsme pak v období zhruba čtyř let 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 znovu zdůraznit fakt, že se jedná téměř výhradně o atypické melanocytové névy a časně růstové fáze melanomu, tedy o projevy, které způsobují největší diagnostické rozpaky. Navíc jsme na našem pracovišti prováděli veškeré popisované vyšetřovací a léčebné postupy, včetně digitálního dermatoskopického a histopatologického vyšetření, chirurgického odstranění nádoru.

V první části práce jsme hodnotili dermatoskopické obrazy klinicky obtížných melanocytových projevů klasickými uznávanými postupy. Využili jsme již dříve publikovaných klasifikací a metod hodnocení dermatoskopického nálezu. Prezentujeme podle našeho názoru poměrně významnou srovnávací studii s ohledem na množství detailně sledovaných parametrů u jednoho souboru a charakter vyšetřených projevů. Zdůraznili jsme nejdůležitější pozorované strukturální a barevné změny dermatoskopických nálezů a jejich význam pro diferenciální diagnostiku časných růstových forem maligního melanomu a atypických melanocytových névů. Předkládané výsledky jsou hodnoceny jako statisticky významné. Upozornili jsme na charakter dermatoskopického nálezu u melanomů, které jsme nebyli schopni diagnostikovat s jistotou in vivo, tyto projevy doporučujeme v praxi chirurgicky odstraňovat. Práce byla publikována v Melanoma Research 2006.

Dále jsme provedli digitální automatickou analýzu dermatoskopických nálezů u rozsáhlého souboru melanocytových projevů. Zhodnotili jsme význam objektivně měřených kritérií pro uváděnou diferenciální diagnostiku. Zaznamenali jsme podstatné rozdíly ve využitelnosti jednotlivých parametrů u souboru námi vyšetřených afekcí. Sestrojili jsme „perimeter/area ratio“ jako nové a dosud nepublikované jednoduché kritérium pro odlišení melanomů od melanocytových névů. Tento parametr se stal statisticky nejvýznamnějším ze všech sledovaných, a to i v diagnosticky obtížných případech. Prezentované výsledky jsou i v tomto ohledu hodnoceny jako statisticky významné. Navíc se nám na základě multifaktoriální analýzy dat podařilo sestavit formuli pro výpočet pravděpodobnosti maligního charakteru každého vyšetřeného projevu našeho souboru. Upozorňujeme rovněž na možné selhání počítačové analýzy a uvádíme námi sledované důvody, které mohou být jeho příčinou. Práce je přijata k tisku v *Journal of the European Academy of Dermatology*.

V obou studiích jsme dospěli v podstatě k podobným závěrům. Na jejich podkladě lze konstatovat, že diferenciální diagnostika melanocytových kožních projevů zůstává v ojedinělých případech obtížná i s využitím dermatoskopie v kterékoliv její podobě. Se současnými možnostmi nejsme ani přes rozvíjející se technické vybavení schopni jednoznačně odlišit in vivo všechny atypicky vyhlížející melanocytové névy od časných růstových forem maligního melanomu (76). Mezi jednotlivými typy melanocytových projevů neexistují jasné hranice. Klasifikace klinických i dermatoskopických nálezů je poměrně problematická. 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 klinické praxi u obtížných případů kombinovat. Doufáme, že v tomto ohledu jsme naší prací přispěli ke kvalitě dermatoskopického vyšetřování melanocytových kožních afekcí.

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 k opakovanému vyšetřování, tedy 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. Podobně jako je tomu u klinického vyšetřování, sehrává také v případě dermatoskopie podstatnou roli zkušenost lékaře.

Výhodou digitální dermatoskopie je možnost uchovávat jednotlivé nálezy v digitální podobě, poskytovat zcela 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 především otázku, do jaké míry je možné přenechat odpovědnost za stanovení diagnózy na stále se zdokonalujícím technickém vybavení. Zastáváme názor, že výsledky počítačové analýzy prezentované v jakékoliv podobě jsou jen dalším kritériem do mozaiky jednotlivých nálezů a neměly by být využívány izolovaně bez souvislosti s ostatními. Výsledné rozhodnutí

o charakteru projevu a odpovědnost za stanovení diagnózy, resp. vyšetřovacího či léčebného postupu by měly zůstat v rukou specialisty dermatologa. Záleží pouze na něm, nakolik digitální analýzu ke svému závěru využije.

Další důležitou možností využití digitální dermatoskopie je sledování rizikových projevů a pacientů. Tento follow-up se zdá být výhodný především u pacientů s mnohočetnými, často navíc atypickými melanocytovými névy. U nich lze předpokládat vyšší riziko vzniku maligního melanomu v průběhu života, rozhodnutí o charakteru a případném chirurgickém odstranění jednotlivých projevů je navíc nesmírně obtížné. Pravděpodobně lze u pacientů s mnohočetnými névy takto omezit dříve často prováděné a kosmeticky devastující opakované „preventivní“ excize jednotlivých afekcí. Tímto směrem rozšiřujeme v současné době využití digitální dermatoskopie v praxi i v oblasti klinického výzkumu.

6. SEZNAM LITERATURY

1. PIZINGER K. – FIKRLE T.: Benigní kožní pigmentové projevy, jejich diferenciální diagnostika a možnosti vyšetření. *Praktický lékař*, 85, 2005, s.202-206.
2. WOLF I.H – SMOLLE J. – SOYER H.P. aj.: Sensitivity in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Melanoma Res*, 8, 1998, s.425-429
3. MORTON C. - MACKIE R.M.: Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*, 138, 1998, s.283-287.
4. CARLI P. – DE GIORGI V. – SOYER P. aj.: Epiluminiscence microscopy in the management of pigmented skin lesions. *Int J Immunopathol*, 4, 2000, s.185-200.
5. KENET R.O. – KANG S. – KENET B.J. aj.: Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminiscence microscopy. *Arch Dermatol*, 129, 1993, s.157-174.
6. SERRONE I. – SOLIVETTI F.M. – THOREL M.F. aj.: High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res*, 12, 2002, s.187-290.
7. BESSOUND B. – LASSAU N. – KOSCIELNY S. aj: High-frequency sonography and color doppler in the management of pigmented skin lesions. *Ultrasound Med Biol*, 29, 2003, s.875-879.
8. PELLACANI G. – SEIDENARI S.: Preoperative melanoma thickness determination by 20-MHz sonography and digital videomicroscopy in combination. *Arch Dermatol*, 139, 2003, s.293-298.
9. PELLACANI G. – CESINARO A.M. – SEIDENARI S.: Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions – improvement in melanoma diagnostic specificity. *J Am Acad Dermatol*, 53, 2005, s. 979-985.

10. BONO A. – TOMATIS S. – BARTOLI C. aj.: The ABCD system of melanoma detection: a spectrophotometric analysis of the asymmetry, border, color, and dimension. *Cancer*, 85, 1999, s.72-77.
11. WOLF I.H. – KERL H. – SOYER H.P. aj.: Epiluminiszenzmikroskopie zur Diagnose pigmentierter Hauttumoren. *Hautarzt*, 48, 1997, s. 353-362.
12. PEHAMBERGER H. - STEINER A. - WOLFF K.: In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analyses of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*, 17, 1987, s.571-583.
13. STEINER A. - PEHAMBERGER H. - WOLFF K.: In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 17, 1987, s.584-591.
14. 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.
15. SEIDENARI S. - PELLACANI G. - PEPE P.: Digital videomicroscopy improves diagnostic accuracy for melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 39, 1998, s.175-181.
16. BAHMER F.A. – FRITSCH P. – KREUSCH J. aj.: Terminology in surface microscopy. *J Am Acad Dermatol*, 23, 1990, s.1159-1162.
17. STOLZ W. - BRAUN-FALCO O. - BILEK P. aj.: Color atlas of dermoscopy. Berlin, Blackwell publishing, 2nd enlarged and completely revise edition, 2002.
18. POCK L. – ZLOSKÝ P.: *Dermatoskopický atlas*, Praha, Phlebomedica, 1995.
19. BRAUN R. - RABINOVITZ H. - OLIVIERO M. aj.: Dermoscopic diagnosis of seborrheic keratosis. *Clin in Dermatol*, 2002, 20, s.270-272.

20. MENZIES S.W. - WESTERHOFF K. - RABINOVITZ H. aj.: Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. Arch Dermatol, 136, 2000, s.1012-1016.
21. OGUCHI S. - SAIDA T. - KOGANEHIRA Y. aj.: Characteristic epiluminescent microscopic features of early malignant melanoma on glabrous skin. Arch Dermatol 134, 1998, s.563-568.
22. SAIDA T. – OGUCHI S. - ISHIHARA Y. aj.: In vivo observation of magnified features of pigmented lesions on volar skin using video macroscope. Usefulness of epiluminescence techniques in clinical diagnosis. Arch Dermatol 131, 1995, s.298-304.
23. SCHIFFNER R. - SCHIFFNER-ROHE J. - VOGT T. aj.: Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. J Am Acad Dermatol 42, 2000, s.25-32.
24. RONGER S. - TOUZET S. - LIGERON C. aj: Dermoscopic examination of nail pigmentation. Arch Dermatol, 138, 2002, s.1327-1333.
25. BLUM A.: Diagnostisch-dermatoskopische Algorithmen. Hautarzt, 56, 2005, s.81-95.
26. NACHBAR F. - STOLZ W. - MERKLE T. aj.: The ABCD rule of dermatoscopy. J Am Acad Dermatol, 30, 1994, s.551-559.
27. ARGENZIANO G. - FABBROCINI G. - CARLI P. aj.: Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Arch Dermatol, 134, 1998, s.1563-1570.
28. MENZIES S.W. - INGVAR C. - McCARTHY W.H.: A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. Melanoma Res, 6, 1996, s.55-62.

29. DAL POZZO V. - BENELLI C. - ROSCETTI E.: The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma. *Eur J Dermatol*, 9, 1999, s.303-308.
30. SOYER H.P. - ARGENZIANO G. - ZALAUDEK I. aj.: Three-point checklist of dermatoscopy. *Dermatology*, 208, 2004, s.27-31.
31. MENZIES S.W. – BISCHOF L. – TALBOT H. aj: The performance of SolarScan: an automated dermoscopy image analysis instrument for the diagnosis of primary melanoma. *Arch Dermatol*, 141, 2005, s.1388-1396.
32. BLUM A. - LUEDTKE H. - ELLWANGER U. aj.: Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Br J Dermatol*, 151, 2004, s.1029-1038.
33. MAYER J.: systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust*, 167, 1997, s.206-210.
34. KITTLER H. – PEHAMBERGER H. – WOLFF K. aj.: Diagnostic accuracy of dermatoscopy. *Lancet Oncol*, 3, 2002, s.159-165.
35. 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.
36. ASCIERTO P.A. - PALMIERI G. - CELENTANO E. aj.: Sensitivity and specificity of epiluminescence microscopy: evaluation on a sample of 2731 excised cutaneous pigmented lesions. The melanoma cooperative study. *Br J Dermatol* 142, 2000, s.893-898.

37. SOYER H.P. - KENET R.O. - WOLF I.H. aj.: Clinicopathological correlation of pigmented skin lesions using dermoscopy. *Eur J Dermatol*, 10, 2000, s. 22-28.
38. KITTLER H. - PEHAMBERGER H. - WOLFF K. - BINDER M.: Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminiscence microscopy: Patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol*, 43, 2000, s.467-476.
39. MENZIES S.W. - GUTENEV A. - AVRAMIDIS M. aj.: Digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol*, 137, 2001, s.1583-1589.
40. PICCOLO D. - SMOLLE J. - ARGENZIANO G. aj.: Teledermoscopy - results of a multicentre study on 43 pigment skin lesions. *J Telemed Telecare*, 6, 2000, s.132-137.
41. MICALI G. – LACARRUBBA F.: Possible applications of videodermoscopy beyond pigmented lesions. *Int J Dermatol*, 42, 2003, s.430-433.
42. PIZINGER K.: *Kožní pigmentové projevy*. Praha, Grada, 2003.
43. CLARK W.H. Jr. – REIMER R.R. – GREENE M.: Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesion. The B-K mole syndrome. *Arch Dermatol*, 114, 1978, s.732-738.
44. KELLY J.W. – CRUTCHER W.A. – SAGEBIEL R.W.: Clinical diagnosis of dysplastic melanocytic nevi. A clinicopathological correlation. *J Am Acad Dermatol*, 14, 1986, s.1044-1052.
45. WEEDON D.: *Skin Pathology*. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 2nd edition, 2002.
46. ROUSH G.C. - DUBIN N. – BARNHILL R.L.: Prediction of histologic melanocytic dysplasia from clinical observation. *J Am Acad Dermatol*, 29, 1993, s. 555-562.

47. ANNESI G. – CATTARUZZA M.S. – ABENI D. aj.: Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*, 45, 2001, s.77-85.
48. NIH CONSENSUS CONFERENCE: Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA*, 268, 1992, s.1314.
49. TRIPP J.M. – KOPF A.W. – MARGHOOB A.A. aj.: Management of dysplastic nevi: A survey of fellows of the American academy of dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 46, 2002, s.674-682.
50. ACKERMAN A.B: “Dysplastic nevus” syndrome: does a survey make it real? *J Am Acad Dermatol* 48, 2003, s.461-463.
51. KANG S. - BARNHILL R.L. - MIHM M.C. Jr. aj.: Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol*, 130, 1994, s.999-1001.
52. THOMPSON J.F. – SCOLYER R.A. – KEFFORD R.F.: Cutaneous melanoma. *Lancet*, 365, 2005, s. 687-701.
53. TSAO H. – BEVONA C. – GOGGINS W. aj.: The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*, 139, 2003, s. 282-288.
54. RIVERS J.K.: Is there more than one road to melanoma? *Lancet* 363, 2004, s.728-730.
55. KATSAMBAS A. – NICOLAIDOU E.: Cutaneous malignant melanoma and sun exposure. *Arch Dermatol*, 132, 1996, s. 444-450.
56. MARKS R.: Epidemiology of melanoma. *Clin and Exp Dermatol*, 25, 2000, s.459-463.
57. GARDE C.: Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garde C. - Dummer R. - Kaufmann R. aj.: *Dermatologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1997.
58. ROSSI C.R. – FOLETTO M. – VECCHIATO A. aj.: Management of cutaneous melanoma M0: State of the art and trends. *Eur J Cancer*, 33, 1997, s.2302-2312.

59. RIGEL D.S.: Melanoma update: 2001. *Skin Cancer Found J*, 19, 2001, s.13.
60. THOMAS L. – TRANCHAND P. – BERARD F. aj.: Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology*, 197, 1998, s. 11-17.
61. KOPF A. - GROSS D.F. - ROGERS G.S. aj.: Prognostic index for malignant melanoma. *Cancer*, 59, 1987, s.1236-1241.
62. KOH H.K. – GELLER A.C. – MILLER D.R. aj.: Prevention and early detection strategies for melanoma and skin cancer. *Arch Dermatol*, 132, 1996, s. 436-443.
63. 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.
64. HOFMANN-WELLENHOF R. - BLUM A. - WOLF I.H., aj.: Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol*, 137, 2001, s.1575-1580.
65. 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.
66. ROSADO B. - MENZIES S. - HARBAUER A. aj.: Accuracy of computer diagnosis of melanoma: a quantitative meta-analysis. *Arch Dermatol*, 139, 2003, s.361-367.
67. BAUER P. - CRISTOFOLINI P. - BOI S. aj.: Epiluminescence microscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmentary lesions. A statistical comparison between visual and computer inspection. *Melanoma Res*, 10, 2000, s.345-349.

68. JAMORA M.J. - WAINWRIGHT B.R. - MEEHAN S.A. aj.: Improved identification of potentially dangerous pigmented skin lesions by computerized image analysis. Arch Dermatol, 139, 2003, s.195-198.
69. PICCOLO D. - FERRARI A. - PERIS K. aj.: Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. Br J Dermatol, 147, 2002, s.481-486.
70. MENZIES S.W. - CROTTY K.A. – McCARTHY W.H.: The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. Arch Dermatol, 131, 1995, s.436-440.
71. 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.
72. 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.
73. BLUM A. - CLEMENS J. - ARGENZIANO G.: Three-colour test in dermatoscopy: a re-evaluation. Br J Dermatol, 150, 2004, s.1040.
74. LORENTZEN H.F. - WEISMANN K. – GRONHOJ-LARSEN F.: Structural asymmetry as a dermatoscopic indicator of malignant melanoma – a latent class analysis of sensitivity and classification errors. Melanoma Res, 11, 2001, s.495-501.
75. HOFFMANN K. - GAMBICHLER T. - RICK A. aj.: Diagnostic and neural analysis of skin cancer (DANAOS). A multicentre study for collection and computer-aided analysis of data from pigmented skin lesions using digital dermoscopy. Br J Dermatol, 149, 2003, s.801-09.

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

7. PODĚKOVÁNÍ

Děkuji doc. MUDr. K. Pizingerovi, CSc., zástupci přednosta Kožní kliniky FN a LF UK v Plzni, za spolupráci na prezentovaných studiích včetně publikace našich výsledků, dále za odečítání histologických preparátů, za odborné vedení a cenné připomínky v průběhu celého studia i při přípravě vlastní dizertační práce.

Děkuji prof. MUDr. V. Reslovi, CSc, svému školiteli a přednostovi Kožní kliniky FN a LF UK v Plzni, za odborné vedení v průběhu postgraduálního studia, za pomoc při přípravě dizertační práce.

Děkuji RNDr. F. Šefnovi za statistické vyhodnocení výsledků prezentovaných studií.

Děkuji ostatním spolupracovníkům, lékařům i sestřám Kožní kliniky FN a LF UK v Plzni, za pomoc a spolupráci při sběru dat nezbytných pro vypracování dizertační práce.

Děkuji MUDr. E. Fikrlové za cenné rady v průběhu studia a za připomínky při přípravě dizertační práce.