

Zgodnje odkrivanje maligne alteracije pigmentnih znamenj* Early detection of pigmented nevi malignant alteration*

Peter Golmajer**

Ključne besede
svetlobno površinska mikroskopija
maligni melanom
nevusnocični nevus
atipični nevus

Key words
amplified surface microscopy
malignant melanoma
nevuscell nevus
atypical nevus

Izveček. Maligni melanom je zelo malign tumor, rezultati zdravljenja pa so slabi. Povsod po svetu je njegova pojavnost v porastu. Svetlobno površinska mikroskopija je nova, neinvazivna diagnostična metoda, ki omogoča razpoznavo atipičnih (displastičnih) nevusov, ki so pogosti prekursorji malignega melanoma, in znamenj, ki že kažejo najzgodnejše znake maligne alteracije mnogo prej kot običajni klinični pregled. Glavni namen raziskave je bil torej ugotoviti zanesljivost in natančnost svetlobno površinske mikroskopije v primerjavi z dosedanjim kliničnim pregledom. V raziskavo je bilo vključenih 41 preiskovancev, ki so izpolnjevali kriterije za klinično diagnozo atipični nevus, maligni melanom, ali pa je bil vsaj eden izmed kriterijev za atipični nevus močno izražen. Sumljiva znamenja smo pregledali nato še s površinskim svetlobnim mikroskopom in rezultate primerjali s histološkimi izvidi. Raziskava je pokazala, da je svetlobno površinska mikroskopija boljša in zanesljivejša metoda kot klinični pregled. To smo statistično potrdili z manj kot 1 % stopnjo tveganja.

Abstract. Malignant melanoma is a highly malignant tumor, and its response to treatment is poor. Its incidence is on an increase world-wide. Amplified surface microscopy is a new non-invasive diagnostic method enabling the detection of atypical (dysplastic) nevi, which are frequent precursors of malignant melanoma, as well as of signs that indicate the initial symptoms of malignant alteration much earlier than it used to be possible by a standard clinical examination. Therefore, our study was aimed at establishing the reliability and accuracy of amplified surface microscopy in comparison with standard clinical examination. The investigated group consisted of 41 individuals either meeting the criteria for clinical diagnosis of atypical nevus or malignant melanoma, or presenting with at least one clearly expressed indicator for atypical nevus. The suspicious nevi were afterwards also examined by amplified surface microscopy and the results compared to the histological findings. It has been found that amplified surface microscopy is better and more reliable than clinical examination. This finding has been statistically confirmed; the degree of risk was less than 1 %.

Uvod

Maligni melanom

Maligni melanom (MM) je zelo malign tumor, ki se v veliki večini primerov pojavi na koži (1, 2). Rezultati zdravljenja so slabi. Zdravljenje je uspešnejše, če MM diagnosticiramo v zelo zgodnji fazi razvoja, saj je petletno preživetje bolnikov, zdravljenih v zgodnji fazi razvoja, 70–80 %, tistih v pozni fazi pa 0 % (3).

Bolniki z MM predstavljajo v svetu približno 1 % vseh bolnikov z rakom. Največje število novoobolelih na 100.000 prebivalcev ugotavljajo v Avstraliji (Queensland), koeficient

* Delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1996.

**Peter Golmajer, štud. med., Katedra za dermatovenerologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana.

pojavnosti znaša tam kar 45,1 (4). V srednji Evropi poročajo o 4–8 novih primerih na 100.000 prebivalcev letno (5). Iz Slovenskega registra raka (poročilo 34 iz leta 1995) je razvidno, da v Sloveniji pojavnost ustreza gornjim vrednostim (ženske: 7,9 na 100.000 prebivalcev letno, moški: 6,5 na 100.000 prebivalcev letno) (6). Večina epidemiologov ugotavlja, da pojavnost hitro narašča, s podvojitvijo vsakih 6 do 10 let, vzporedno z njo pa narašča tudi umrljivost zaradi MM (7–9). V ZDA ugotavljajo letno 3 % porast smrti pri moških in 1 % porast smrti pri ženskah (10). Iz literature je razvidno tudi, da se izmed vseh rakavih bolezni prav pojavnost MM najhitreje povečuje (11, 12).

MM se največkrat pojavi na predhodno navidezno zdravi koži, v 10–30 % pa z maligno pretvorbo običajnih nevusoceličnih nevusov (13, 14). Pomembno vlogo kot prekurzorji MM pa imajo t. i. klinično atipični nevusi (displastični nevusi) (1, 2, 13, 15–18).

Pogosto se maligno spremenijo tudi prirojena melanocitna pigmentna znamenja, ki so v premeru večja od 20 cm. Verjetnost maligne pretvorbe takšnega znamenja skozi življenje je 6–7 %. Med dejavnike tveganja prištevamo tudi rdečkasto in svetlo barvo las, svetlo polt, ki jo sonce hitro opeče, in sončne žarke. Velikega pomena je tudi genetična dispozicija, na katero pa seveda nimamo nobenega vpliva (1).

Nevusocelični nevusi

Nevusocelični nevusi (NCN) so najpogostejša pigmentna znamenja kože. Tvorijo jih nevusne celice (nevociti), ki so sorodni melanocitom in tudi sintetizirajo melanin (13). Število NCN se skozi življenje spreminja. Ob rojstvu jih ni, pričnejo se pojavljati v zgodnjem otroštvu, kasneje se njihovo število povečuje in je največje v srednjih letih, nato pa se zmanjšuje. Večina odraslih belcev jih ima povprečno 10–40, odvisno od diagnostičnih kriterijev. Najpogosteje jih najdemo na soncu izpostavljeni koži nad pasom, redko se pojavljajo na lasišču in na dvojno pokriti koži (pod kopalniki) (19).

V svetu je bilo opravljenih precej raziskav, pri katerih so z gotovostjo ugotovili, da se MM veliko pogosteje pojavlja pri ljudeh z velikim številom NCN (16, 20–23). Menijo, da so ljudje, ki imajo na koži več kot 50 nad 2 mm velikih NCN v 4,8-krat večji nevarnosti, da bodo v svojem življenju zboleli za MM, kot pa tisti, ki imajo na koži manj kot 10 NCN (23).

Velika večina NCN je pigmentiranih, velikosti 2–5 mm v premeru. So homogene rjave barve, ki je lahko svetla, temnejša ali skoraj črna. Barvo jim daje pigment melanin. Ležijo praviloma v ravni koži, lahko so tudi neznatno dvignjeni. Oblike so praviloma okroglaste ali ovalne, omejitev pa je ostra (1, 13).

Atipični (displastični) nevusi

Atipične nevuse (AN) je prvi opisal v okviru *B-K mole syndroma* Clark, leta 1987 (24). Imenoval jih je displastični nevusi in ta izraz se je večinoma ohranil do danes. S kliničnega in histološkega stališča je primernejši izraz atipični nevus, saj so izdelani klinični kriteriji, po katerih jih ločimo od NCN (1).

Tudi histološko gre za področne melanocitne atipije in ne za displazijo (25). Atipični nevus je širši pojem, v katerem se lahko histološko skriva navaden NCN, t. i. displastični nevus ali celo maligni melanom *in situ* (14, 25).

AN so v beli populaciji prisotni v manj kot 10 % prebivalcev (11, 26–29). V slovenski študiji iz leta 1994 (1) je bilo ugotovljeno 11,7 % pojavljanje AN. Nekateri raziskovalci pa poročajo o 19 % (30) in 53 % (31) pojavljanju AN.

Za atipične nevuse je značilno, da se pojavljajo mnogo redkeje kot navadni NCN (1). Navadno se začnejo pojavljati v puberteti (19) in se za razliko od NCN lahko nato pojavljajo skozi vse življenje (32, 33). Od NCN pa se razlikujejo tudi morfološko. Displastične nevuse so klinično opredelili leta 1984 na konferenci National Institute of Health (14). Leta 1986 pa so klinične kriterije še dopolnili (34).

Izhodišča raziskave

Svetlobno površinska mikroskopija kože (SPM) je moderna diagnostična metoda. Aparaturo za SPM je dobila dermatološka klinika leta 1994 in je edina v Sloveniji. Zaradi prenavljanja prostorov so jo v vsakdanjo prakso vpeljali leta 1995, tako da v Sloveniji še ni bila opravljena raziskava, ki bi podala oceno in praktično vrednost nove aparature. Gre za neinvazivno diagnostično metodo, s pomočjo katere lahko mogoče odkrijemo morebitne atipične nevuse (prekurzorje MM) ali pigmentna znamenja, ki že kažejo najzgodnejše znake maligne alteracije veliko prej kot s samo klinično preiskavo.

Zavoljo aktualnosti predstavljene problematike se nam je zdela takšna raziskava nujna in potrebna, njeni rezultati pa naj bi pomembno vplivali na nadaljnji razvoj zgodnje diagnostike MM in klinično atipičnih nevusov kot prekurzorjev MM.

Cilji raziskave

Glavni cilj raziskave je bilo ugotoviti zanesljivost in natančnost SPM v primerjavi s kliničnim pregledom.

Ob tem pa smo poskušali še:

- proučiti pogostost pojavljanja MM glede na starost,
- ugotoviti povprečno število NCN v določenem starostnem obdobju in
- proučiti povezavo tipa kože s pojavljanjem NCN.

Hipoteza

Postavili smo sledečo hipotezo (H_1). Svetlobno površinska mikroskopija je boljše in zanesljivejša metoda in omogoča natančnejšo diagnozo atipičnih nevusov in zgodnejše odkrivanje malignega spreminjanja pigmentnih znamenj kot običajna klinična preiskava.

Tej hipotezi smo priredili ničelno hipotezo (H_0), ki pravi, da svetlobno površinska mikroskopija ni boljše niti zanesljivejša metoda in ne omogoča natančnejše diagnoze atipičnih nevusov niti zgodnejšega odkrivanja malignega spreminjanja pigmentnih znamenj kot običajna klinična preiskava.

Preiskovanci in metode dela

Preiskovanci

Raziskava je potekala od septembra leta 1995 do julija leta 1996. Vanjo je bilo vključenih 41 preiskovancev, ki so bili napoteni v ambulanto za pigmentna znamenja dermatološke klinike, deloma od lečečih zdravnikov, deloma pa iz drugih dermatoloških ambulant. V raziskavo smo vključili preiskovance z vsaj enim pigmentnim znamenjem, ki je izpolnjevalo kriterije za klinično atipični nevus (velikost nad 5 mm in vsaj še eden izmed kriterijev), ali pa je bil kateri izmed kriterijev močno izražen.

Vsem preiskovancem smo svetovali operativno odstranitev pigmentnega znamenja. Vsa operativno odstranjena pigmentna znamenja smo poslali na histološki pregled, katerega rezultat je pomenil dokončno diagnozo.

6 preiskovancev se na predlagano operativno odstranitev ni odzvalo, zato smo jih iz nadaljnje obravnave izločili. Raziskavo je zaključilo 35 preiskovancev (21 moških in 14 žensk), starosti med 17 in 80 let (povprečna starost je bila 37,5 let). Štirim med njimi smo operativno odstranili po dve pigmentni znamenji, ostalim pa po eno. Preiskali smo torej 39 pigmentnih znamenj.

Pigmentnih znamenj, manjših od 5 mm, preiskava ni zajela, razen če ni bil kateri od kriterijev za klinično atipični nevus izredno močno izražen. Klinično smo takšna znamenja vseeno ocenili z NCN. Običajni klinični pregled smo pri nevusih, ki so vsaj neznatno odstopali od navadnih NCN, dopolnili s svetlobno površinsko mikroskopijo pod 50-kratno povečavo.

Ker je svetlobno površinska mikroskopija mlada diagnostična metoda in zaradi tega s samo aparaturo še nismo imeli veliko izkušenj, smo zaradi varnosti preiskovancev (možnost spregleda nevarnega pigmentnega znamenja) v raziskavo vključili tudi dermatoskopski pregled. V ta namen smo uporabili dermatoskop Heine Delta 10, ki ob uporabi imerzijske tekočine omogoča 10-kratno povečavo in natančno klinično diagnozo vseh pigmentnih sprememb kože (35–37). Kasneje smo dermatoskopski pregled opustili.

Svetlobno površinska mikroskopija

SPM je moderna, neinvazivna diagnostična metoda, ki zdravniku omogoča razlikovanje med melanocitnimi in nemelanocitnimi kožnimi spremembami, predvsem pa omogoča zgodnje odkrivanje MM.

Svetlobno površinski mikroskop sestavlja optična kamera s sistemom leč, ki omogočajo povečave od 10- do 400-krat (38). Kontaktni objektiv tega mikroskopa pritisnemo na opazovano pigmentno kožno spremembo. Do 8-krat povečana slika se preko posebnega optičnega kabla prenese v elektronski ojačevalnik, kjer sledi njeno elektronsko povečanje. Vse to je povezano z računalnikom, ki omogoča spremljanje in shranjevanje povečane digitalizirane slike na ekranu, s pomočjo barvnega tiskalnika pa lahko le-to natisnemo in arhiviramo (39). Ob ponovni kontroli lahko tako primerjamo že majhne spremembe v strukturi opazovanega predela.

Opazovanju dosegljive so samo nekatere kožne strukture, tiste, ki so blizu površini. Preiskujemo lahko: površino kože, epidermis, dermoepidermalno mejo in zgornji del papilarnega dermisa.

S SPM opazujemo tri komponente kože (40):

- roženi sloj,
- barvne odtenke in strukturne značilnosti kožnih pigmentov,
- kapilare.

Najpomembnejši del je analiza pigmentnih sprememb:

- barva pigmentne spremembe je lahko enakomerna ali pa zelo heterogena. Barvni ton je odvisen od tega, v kateri plasti in v kolikšni koncentraciji se opazovani pigment nahaja (41). Barva opazovanega predela ne zadošča za postavitve diagnoze, pripomore pa k njeni dokončni opredelitvi, saj je lega pigmenta za nekatere spremembe značilna (pigment v vseh plasteh epidermisa je značilen za MM);
- pigmentna mreža je pri temneje pigmentiranih ljudeh vedno vidna. Na mestih kožnih pigmentacij je ta mreža posebno močno izražena. Vidna je samo v primerih, ko so bazalna membrana in dermalne papile ohranjene, kar je značilno za nenevarna epidermokorialna pigmentna znamenja (42). Pomeni torej zanesljiv znak nenevarnosti opazovane spremembe;
- globularne strukture vidimo pri NCN. Za ta pigmentna znamenja so namreč značilna »gnezda«
nevusnih celic, ki ležijo pretežno v zgornjem papilarnem dermisu (40, 43). Te strukture vidimo kot 0,05–0,1 mm velike okrogle enakomerne rjave lise. Dovoljujejo nam postavitve diagnoze NCN;
- kadar gre za difuzno pigmentiranost, ne razločujemo pigmentne mreže na nobenem delu opazovane spremembe. Pri melanocitnih pigmentacijah jo vidimo redko. Takrat gre navadno za destruktivno rastoči MM (43);
- psevdopodiji so pigmentne strukture, ki so znak destruktivne rasti tumorja na periferiji in jih opažamo pri MM (43, 44). Navadno so črne barve in se prstasto širijo v zdravo kožo (45);
- melanofagi so z melaninom izpolnjeni makrofagi. Vidimo jih kot sivkasta polja znotraj pigmentne strukture. Epidermis nad njimi je svetel zaradi regresivnih sprememb, ki so značilne za MM (40). Posledica aktivnosti melanofagov je izguba pigmenta znotraj znamenja, kar je tudi značilno za MM (43). Na teh predelih velikokrat vidimo kapilare.

Kriteriji za postavitve diagnoze

Klinični kriteriji

Pri raziskavi smo uporabili sledeče klinične kriterije:

- velikost več kot 5 mm,
- nepravilna oblika,
- neostra omejitev,
- policiklična omejitev in
- nehomogena pigmentacija.

Za postavitev diagnoze AN je zadostovala velikost več kot 5 mm in še eden izmed ostalih kriterijev. Za postavitev diagnoze MM pa je morala biti prisotna še črna obarvanost.

Ti kriteriji so primerljivi s kriteriji, ki so bili postavljeni drugod po svetu (11, 14, 16, 19, 26, 34, 46).

Kriteriji za svetlobno površinsko mikroskopijo

Prisotnost vsakega posameznega kriterija smo ovrednotili z določenim številom točk (tabela 1) in glede na zbrano število točk postavili svetlobno površinsko mikroskopsko diagnozo:

- do 5 točk nevusocelični nevus,
- 6–14 točk atipični nevus in
- 15 točk in več maligni melanom.

Kriteriji in njihovo točkovanje je primerljivo s podatki iz literature (35, 43).

Tabela 1. Kriteriji za svetlobno površinsko mikroskopijo.

Kriterij	Število točk
Neppravilna pigmentna mreža	1
Nenadna prekinitvev pigmenta	1
Radialni podaljški pigmenta	3
Znaki centralne regresije	10
Kopičenje pigmenta na periferiji	3
Mestoma sivo obarvanje znamenja	3
Prisotnost psevdopodijev	10
Prisotnost melanofagov	6
Kapilare	1
Več komponent	1

Statistična obdelava podatkov

Pri statistični obdelavi podatkov smo uporabili metode, ki so v knjigi »Osnovne statistične metode« (47) navedene kot primerne za tovrstne statistične obdelave.

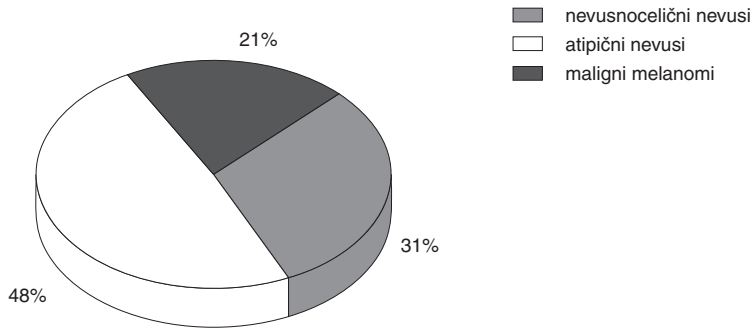
Hipotezo smo preverjali z dvema postopkoma, v obeh primerih z manj kot 1 % stopnjo tveganja.

V prvem primeru smo med seboj primerjali zanesljivost kliničnega pregleda v primerjavi s SPM na celotnem vzorcu (tabela 2, tabela 3). Uporabili smo metodo hi-kvadrat.

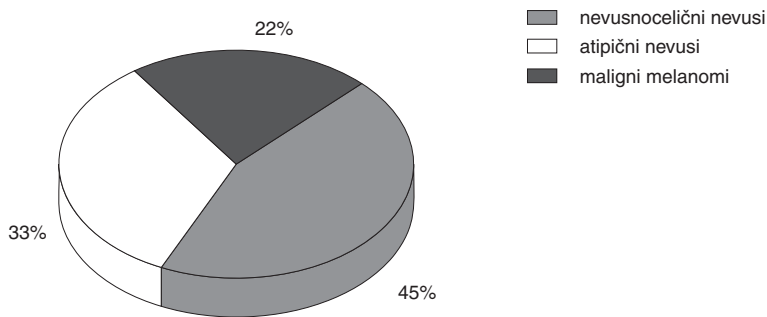
V drugem primeru smo med seboj primerjali zanesljivost kliničnega pregleda v primerjavi s SPM za posamezno pigmentno znamenje (upoštevani so bili samo primeri, kjer je bila ena izmed metod uspešnejša) (tabela 4). Tudi tu smo uporabili metodo hi-kvadrat. Izračun smo potrdili še s testom predznaka (angl. *Sign test*) za majhne vzorce in preverili z izračunom v Rosenbaumovem monogramu.

Rezultati

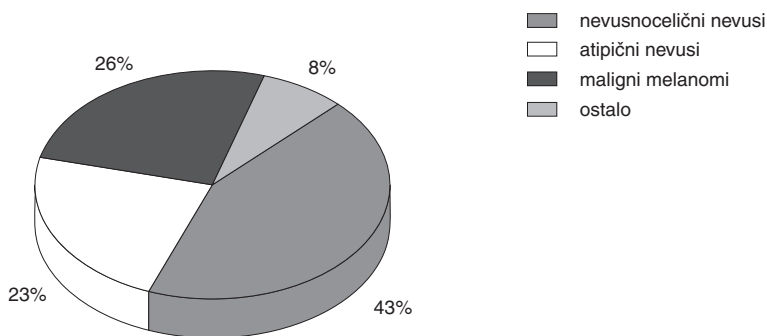
Preiskovanci



Slika 1. Rezultati kliničnega pregleda preiskovancev, vključenih v raziskavo.



Slika 2. Rezultati preiskovancev, vključenih v raziskavo, pri svetlobno površinski mikroskopiji.



Slika 3. Histološki izvidi preiskovancev, vključenih v raziskavo.

Iz grafov (slika 1, slika 2 in slika 3) se vidi za raziskavo pomembna ugotovitev, da smo s SPM diagnosticirali manj AN kot z običajnim kliničnim pregledom, kar je potrdila tudi histološka preiskava. V večini primerov je šlo za NCN. To bo v prihodnosti lahko zmanjšalo število nepotrebnih operacij.

Preverjanje hipoteze

Za oceno zanesljivosti SPM smo upoštevali 36 pigmentnih sprememb. Iz obravnave smo izločili 3 pigmentne spremembe, ki bi lahko navidezno zmanjšale vrednost SPM. Šlo je za močno razvit, destruktivno rastoč nodularni MM, ki ga s SPM resda nismo pravilno diagnosticirali (zamenjava z AN), vendar pa je bila klinična diagnoza popolnoma jasna. Navedena zmeta ni nič čudnega, saj razvit in destruktivno rastoč MM povzroča difuzno pigmentiranost in popolno izgubo pigmentne mreže, kar onemogoči natančno SPM (43).

Tabela 2. Zanesljivost kliničnega pregleda (klinična diagnoza v primerjavi s histološko diagnozo).

	KLINIČNI PREGLED	
	Število	%
Pravilna napoved	19	48,7
Napačna napoved	20	51,3
Skupaj	39	100

Tabela 3. Zanesljivost metode svetlobno površinske mikroskopije (diagnoza metode svetlobno površinske mikroskopije v primerjavi s histološko diagnozo).

	SVETLOBNO POVRŠINSKI MIKROSKOPSKI PREGLED	
	Število	%
Pravilna napoved	28	77,8
Napačna napoved	8	22,2
Skupaj	36	100

Statistično, z uporabo metode hi-kvadrat, potrdimo osnovno hipotezo H_1 , ki trdi, da je svetlobno površinska mikroskopija boljša in zanesljivejša metoda in omogoča natančnejšo diagnozo atipičnih nevusov in zgodnejše odkrivanje malignega spreminjanja pigmentnih znamenj kot običajna klinična preiskava ($\chi^2 = 11,1$, $p < 0,01$).

Tudi v tem primeru (tabela 4) statistično, z uporabo metode hi-kvadrat, potrdimo osnovno hipotezo H_1 , ki trdi, da je svetlobno površinska mikroskopija boljša in zanesljivejša metoda in omogoča natančnejšo diagnozo atipičnih nevusov in zgodnejše odkrivanje malignega spreminjanja pigmentnih znamenj kot običajna klinična preiskava ($\chi^2 = 7,56$, $p < 0,01$).

Hipotezo H_1 dodatno preverimo in potrdimo še s testom predznaka (angl. *Sign test*) za majhne vzorce ($n = 16$, $x_1 = 2$, $p < 0,01$) in jo preverimo z izračunom v Rosenbaumovem monogramu ($p < 0,01$).

Tabela 4. Primerjava zanesljivosti metode svetlobno površinske mikroskopije in kliničnega pregleda pri posameznem pigmentnem znamenju.

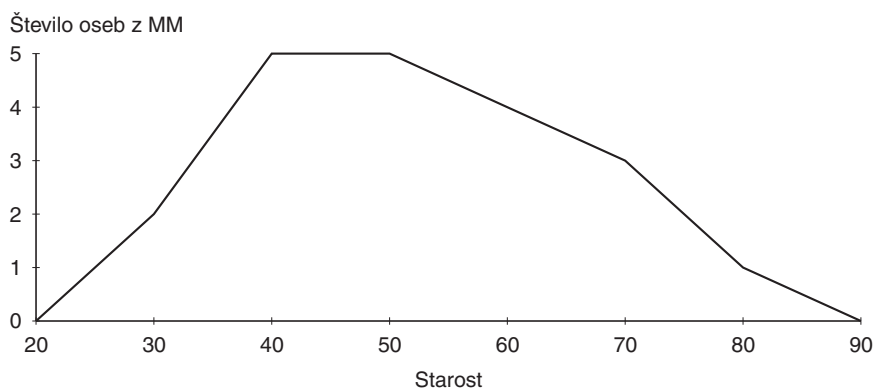
	število	%
Svetlobno površinski mikroskopski pregled pravilno, klinični pregled nepravilno	14	38,9
Klinični pregled pravilno, svetlobno površinski mikroskopski pregled nepravilno	2	5,5
Obe metodi pravilno	14	38,9
Obe metodi nepravilno	6	16,7
Skupaj	36	100

Ostale ugotovitve

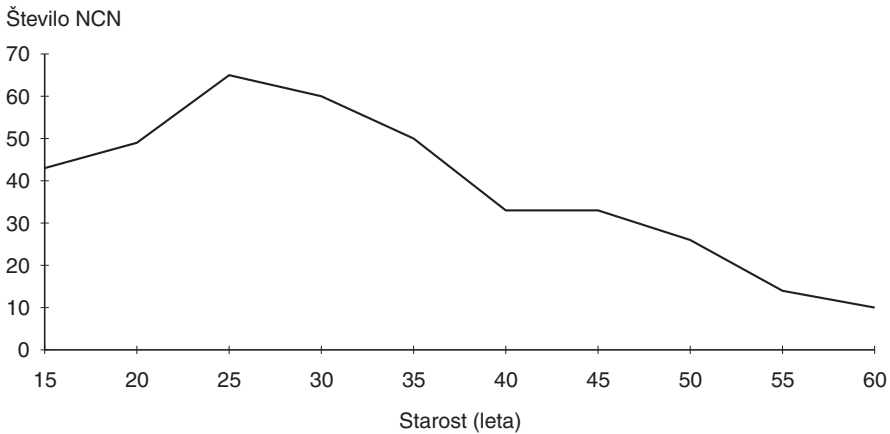
Pri našem vzorcu (slika 4) je bil vrh pojavljanja MM med 40. in 50. letom starosti.

Število NCN se povečuje do 25. leta starosti, med 25. in 30. letom doseže svoj vrh, nato pa se počasi zmanjšuje (slika 5).

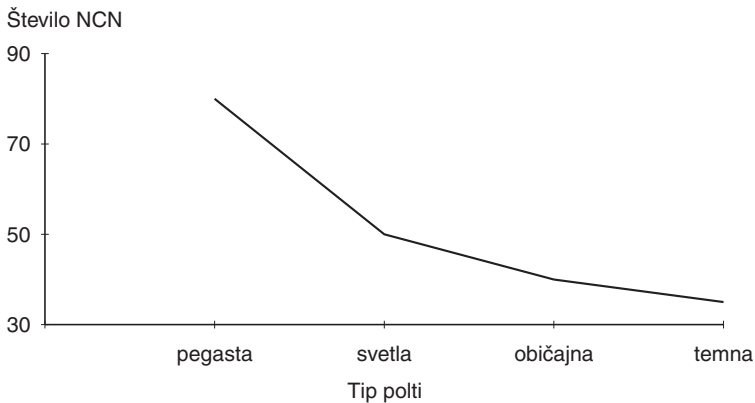
Največ NCN smo opazili pri ljudeh, ki imajo pegasto polt. Pri ostalih tipih polti smo opazili znatno manj NCN (slika 6).



Slika 4. Pojavljanje malignega melanoma z ozirom na starost.



Slika 5. Povprečno število nevusnoceličnih nevusov v določenem starostnem obdobju.



Slika 6. Povprečno število nevusnoceličnih nevusov glede na polt.

Razprava

Ocena svetlobno površinske mikroskopije

SPM kože pod 50-kratno povečavo se je izkazala kot boljša in zanesljivejša metoda od običajnega kliničnega pregleda. Že v samem začetku raziskave smo opazili, da metoda ni primerna za odkrivanje že razvitih MM, pri katerih pa je bila klinična diagnoza popolnoma jasna. V vseh primerih je šlo za nodularni tip MM z destruktivno rastjo. V tem primeru gre za difuzno pigmentiranost in popolno izgubo pigmentne mreže (43), kar onemogoči natančno SPM. Pri oceni SPM zatorej treh primerov razvitega, destruktivno rastočega, nodularnega MM nismo upoštevali, saj bi upoštevanje teh MM spremenilo rezultate

raziskave. SPM je le dodatna diagnostična metoda, ki ob dobrem kliničnem pregledu izkušenemu zdravniku omogoča predvsem odkrivanje začetnih stopenj MM in iskanje morebitnih prekurzorjev.

Metoda SPM je bila v naši raziskavi uspešna v 77,8 % (tabela 3). Vendar tudi ta rezultat ne kaže v celoti prave vrednosti SPM. V skoraj vseh primerih je šlo za preveč kritično diagnozo AN ali pa za zamenjavo s prav tako nenevarno, atipičnemu nevusu močno podobno, nemelanocitno pigmentno spremembo (seboroično keratozo, melanoakantom, fibroma durum). Pri prestrogi diagnozi gre verjetno za preveč ostro postavljene kriterije za oceno pigmentne spremembe pri SPM, kar je posledica majhnega števila raziskav na tem področju in velikega strahu pred MM. Zadnje je verjetno tudi vzrok za zamenjavo AN z nemelanocitno pigmentno spremembo. Verjetno bodo v prihodnje odkrili še nove diagnostične kriterije, ki bodo podobne zamenjave zmanjšali na najmanjšo možno mero.

Kljub očitno prestrogim kriterijem pa smo vseeno precej AN ocenili kot NCN, katerih operativno zdravljenje praviloma ni potrebno. Zaupanje v metodo SPM bo v prihodnosti gotovo zmanjšalo število pogostih nepotrebnih operativnih odstranitvev pigmentnih sprememb.

Ob upoštevanju zgoraj naštetih ugotovitev naša raziskava dosega rezultate, primerljive z onimi v drugih študijah (35, 38, 43).

Pogostost pojavljanja malignega melanoma glede na starost

Pri MM je pogostost pojavljanja v odvisnosti od starosti drugačna kot pri mnogih drugih vrstah rakavih obolenj. Njen vrh je namreč v srednjem starostnem obdobju (med 30. in 60. letom starosti) (2–4, 7, 8, 13), kar je pokazala tudi naša raziskava (slika 4).

Povprečno število nevusoceličnih nevusov v določenem obdobju

NCN se pojavijo v zgodnjem otroštvu, nato se njihovo število povečuje in je največje v srednjih letih, v starosti pa se zmanjšuje (2, 19). Do enakih ugotovitev smo prišli tudi sami (slika 5).

Večina odraslih belcev ima povprečno 10–40 NCN (1, 2, 13, 19). V Angliji so v študiji, ki je zajela 345 belcev z Otoka, ugotovili, da je povprečno število NCN v 1. desetletju 4, 18 v 2. desetletju, 30 v 3. desetletju in 2 v 9. desetletju življenja (48). V naši raziskavi je bilo število NCN precej večje (slika 5), kar je posledica izbire našega vzorca, ki ni naključen vzorec populacije, pač pa so v vzorcu preiskovanci, ki so prišli v ambulanto zaradi težav s pigmentnimi znamenji. Znano je namreč, da se MM znatno pogosteje pojavlja pri ljudeh z velikim številom NCN (16, 20–23).

Pojavljanje nevusoceličnih nevusov na različnih tipih polti

Ta parameter sem zasledil v samo eni meni dostopni raziskavi. Leta 1994 je Bartenjev (1) ugotovil močno povezanost števila NCN s tipom kože. Statistično značilno več NCN imajo na koži preiskovanci, ki so pegasti ali belopolti, kot tisti s temnejšo poltjo. Tudi mi smo prišli do podobnih zaključkov (slika 6).

Zaključek

SPM je v tem trenutku gotovo najsodobnejša metoda v neinvazivni diagnostiki pigmentnih sprememb na koži. Za bolnika je popolnoma nenevarna in je neprecenljive vrednosti predvsem pri odkrivanju zgodnjih MM in AN kot prekurzorjev MM. Njena velika prednost pred drugimi kliničnimi metodami je v shranjevanju povečane slike in torej v možnosti primerjave stanja med dvema pregledoma.

Metoda pa ima tudi svoje pomanjkljivosti, saj je precej zamudna, ocena pigmentne spremembe je deloma subjektivna, za delo s svetlobno površinskim mikroskopom so potrebne tudi osebne izkušnje zdravnika. Tu pa je neprecenljive vrednosti povratna informacija s strani histologa. Metoda tudi ni primerna za odkrivanje že razvitih, destruktivno rastočih MM, predvsem nodularnega tipa, katerih diagnoza je jasna in povsem zanesljiva že s samim kliničnim pregledom.

Kljub temu metodo ocenjujemo kot velik napredek v boju z MM, pri katerem le zgodnja diagnostika in operativno zdravljenje omogočata preživetje bolnika.

SPM pa ne more in ne sme nadomestiti kliničnega pregleda in histološke diagnoze.

Zahvala

Iskrena hvala mentorici doc. dr. Mileni Kocijančič, dr. med., ki je kljub težki bolezni sprejela mentorstvo, me uvedla v raziskovalno delo in postavila temelje pričujoči nalogi.

Mentorju as. mag. Igorju Bartenjevu, dr. med., se zahvaljujem za požrtvovalno in spodbudno vodenje ter izčrpno strokovno pomoč pri nastajanju naloge. Vseskozi mi je stal ob strani in me kljub težavam, ki so me spremljale, pripeljal do zelenega cilja.

Osebjdu dermatološke klinike se zahvaljujem za prijetno vzdušje in vsestransko pomoč pri raziskavi.

Gospe Mileni Podgoršek se zahvaljujem za pomoč pri zbiranju in urejanju literature.

Najlepša hvala prijatelju Miranu za pomoč pri delu z računalnikom.

Literatura

1. Bartenjev I. *Analiza nekaterih možnih prekurzorjev malignega melanoma pri zdravih mladih ljudeh*. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1994: 61.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders, 1992: 212–5.
3. Braun - Falco O, Plewig G, Wolff MM, Winkelmann RK. *Dermatology*. Berlin: Springer, 1991:1036–45.
4. Rudolf Z. Maligni melanom. In: Fras AP. *Onkologija*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1994: 156–64.
5. Voigt H. *150 Fragen und Antworten zum Malignen Melanom*. Muenchen: W Zuckschwerdt Verlag, 1989: 1–2.
6. Incidenca raka v Sloveniji 1992. Ljubljana: Onkološki inštitut, *Register raka za Slovenijo, 1995; 31 (Poročilo RR št. 34)*.
7. Balch CM, Houghton A, Peters L. Cutaneous melanoma. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1989: 1449–542.
8. Roš Opaškar T. *Preživetje in boleznini prosti interval pri bolnikih z malignim melanomom kože v odvisnosti od prognostičnih dejavnikov*. Magistrsko delo. Zagreb: Med. fak. Sveučilišta Zagreb, 1990: 54.

9. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Reinard H. *Trends in cancer incidence and mortality*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1993: 379–410.
10. Lee JAH. The rising incidence of cutaneous malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 1985; *Suppl. 7*: 35–9.
11. Slade J, Ashfaq A, Marghob MD, et al. Atypical mole syndrome: risk factors for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J Am Acad Dermatol* 1995; *32*: 479–94.
12. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, et al. *Cancer statistics review 1973–1988*. Bethesda, Md: National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data base. NIH Publ No. 91–2789, 1991.
13. Betteto M, Fettich J. *Mala dermatovenerologija*. Ljubljana: Mihelač, 1993: 269–76.
14. Worret WI, Watzig V. *Pigmentnavi und Melanome. Gesichertes und Hypothetisches*. Erlangen: Permed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, 1991: 9–26.
15. Elder DE, Greene DE, Bondi EE, Clark WH. *Acquired melanocytic nevi and melanoma: the dysplastic nevus syndrome*. In: Ackerman AB. Pathology of malignant melanoma. New York, Masson: 1981: 185–214.
16. Augustsson A, Stierner U, Rosdahl I, Suurkula M. Common and dysplastic naevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Swedish population. *Acta Derm Venereol* 1990; *71*: 518–24.
17. Halpern AC, Guerry DP, Elder DE et al. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. *Arch Dermatol* 1991; *127*: 995–9.
18. Worret WI. *Der »dysplastische« Naevus*. München: Technische Universität, 1988: 36–49.
19. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA, et al. Acquired precursors of cutaneous malignant melanoma: the familial dysplastic nevus syndrome. *N Engl J Med* 1985; *312*: 91–7.
20. Welkovich B, Landthaler M, Schmoekel Ch, Braun-Falco O. Anzahl und Verteilung von Navuszellnavi bei Patienten mit malignem Melanom. *Hautarzt* 1989; *40*: 630–5.
21. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989; *26*: 487–91.
22. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, et al. Benign naevi associated with high risk of melanoma. *Lancet* 1984; *21*: 168.
23. Weis J, Garbe C, Bertz J et al. Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome in der Bundesrepublik Deutschland. *Hautarzt* 1990; *41*: 309–13.
24. Clark WH Jr, Reimer RR, Greene MH, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 1978; *114*: 733–6.
25. Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW. Fokale melanocytäre Atypien in dysplastischen Navuszellnavi. *Hautarzt* 1989; *40*: 701–7.
26. Nordlung JJ, Kirkwood J, Forget BM, et al. Dermographic study of clinically atypical (dysplastic) nevi in patients with melanoma and comparison subjects. *Cancer Res* 1985; *45*: 1855–61.
27. Crutcher WA, Sagebiel RW. Prevalence of dysplastic naevi in a community practice. *Lancet* 1984; *31*: 729.
28. Lee G, Massa MC, Welykyj S, et al. Yield from total skin examination and effectiveness of skin cancer awareness program: findings in 874 new dermatology patients. *Cancer* 1991; *67*: 202–5.
29. Sander C, Tschokochei H, Hagedorn M. Zur epidemiologie des dysplastischen Navus. *Hautarzt* 1989; *40*: 758–60.
30. Newton JA, Bataille V, Griffiths K, et al. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1993; *29*: 989–96.
31. Piepkorn MW, Meyer LJ, Goldgar D, et al. The dysplastic melanocytic nevus: a prevalent lesion that correlates poorly with clinical phenotype. *J Am Acad Dermatol* 1989; *20*: 407–15.
32. Greene MH, Clark WH Jr, et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 1985; *102*: 458–65.
33. Consensus conference on precursors to malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; *11*: 537–42.
34. Stroebel W, Hoedt B, Undeutsch W, Rassner G, Breuninger H. Charakterisierung klinisch atypischer Pigmentveränderungen anhand klinischer und histologischer Kriterien. *Akt Dermatol* 1986; *12*: 1–4.
35. Braun – Falco O, Stolz W, Bilek P, Merkle T, Landthaler M. Das dermatoskop: Eine Vereinfachung der Auflichtmikroskopie von pigmentierten Hautveränderungen. *Hautarzt* 1990; *41*: 131–6.
36. Cuncliffe WJ, Forster RA, Williams M. A Surface microscope for clinical and laboratory use. *Br J Dermatol* 1974; *90*: 619–22.

37. Knoth W, Boepple D, Lang WH. Differentialdiagnostische Untersuchungen mit dem Dermatoskop bei ausgewählten Erkrankungen. *Hautarzt* 1979; 30: 7–11.
38. Puppin D, Sambmon D, Saurat JH. Amplified surface microscopy: preliminary evaluation of a 400-fold magnification in the surface microscopy of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 923–27.
39. Remy W, Doehnel KA. Das flexible elektronische Mikroskop. *Dtsch Dermatol* 1991; 39: 65–7.
40. Kreusch J, Rassner G. Struktur analyse melanozytischer Pigmentmale durch Auflichtmikroskopie. *Hautarzt* 1990; 41: 27–33.
41. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmentet skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 584–91.
42. Haas N. Mikrotopographie der Hautoberfläche und des Pigmentnetzes. *Arztl kosmetol* 1988; 18: 137–47.
43. Kreusch J, Rassner G. *Auflichtmikroskopie pigmentierter Hauttumoren: Ein Bildatlas*. Stuttgart: Thieme Med Pubs, 1991.
44. Haas N, Stuttgen EG. Fruhdiagnose und differenzierung von melanozytaren Lasionen durch intravitale Makrophotographie. *Akt Dermatol* 1984; 10: 156–8.
45. Pehamberger H, Binder M, et al. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Derm* 1993; 100: 356–62.
46. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. *Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self examination of the skin*. Ca 1985; 35: 130–51.
47. Petz B. *Osnovne statističke metode*. Zagreb: Liber, 1981.
48. Fitzsimons CP. A study of the total number and distribution of melanocytic nevi in a British population. *Br J Dermatol* 1984; 111: Suppl 26: 9–16

Prispelo 9. 5. 1997