

DERMATOSCOPIA ÎN DIAGNOSTICUL ȘI URMĂRIREA NEVILOR MELANOCITARI DISPLAZICI

DERMATOSCOPY NEVI IN DIAGNOSIS AND FOLLOW MELANOCYTC DISPLASIA

LOREDANA UNGUREANU, RODICA COSGAREA*

Cluj-Napoca

Rezumat

Melanomul cutanat (MC) reprezintă cancerul de piele cu prognosticul cel mai prost. Cu toate că nu se cunoaște cauza exactă de apariție a MC, numeroase studii au arătat faptul că prezența nevilor melanocitari displazici (NMD) este un factor important asociat cu un risc crescut de dezvoltare a melanomului. Atitudinea în fața prezenței NMD și mai ales a NMD multipli este controversată, excizia tuturor leziunilor atipice fiind impracticabilă, datorită asocierii cu desfigurare și creșterea morbidității. La acești pacienți, dermatoscopia, care oferă o imagine detaliată a structurilor de suprafață, crește sensibilitatea în diagnosticul melanomului și reduce numărul biopsiilor inutile din leziuni benigne, dovedindu-se o metodă eficientă de screening și supraveghere.

Cuvinte cheie: melanom, nev melanocitar displazic, dermatoscopie.

Summary

Cutaneous melanoma (CM) is the skin cancer type with the worse prognosis. Although the exact cause of CM is not fully understood, numerous studies indicate that the presence of melanocytic dysplastic nevi (MDN) is an important risk factor for melanoma development. The approach of MDN and of multiple MDN is controversial, as the excision of all atypical lesions is impracticable, due to disfiguring and increased morbidity. In the case of these patients, dermatoscopy, which offers a detailed image of surface structures, increases diagnostic sensibility and reduces the number of useless biopsies of benign lesions, being an efficient screening and surveillance method.

Key words: melanoma, melanocytic dysplastic nevi, dermoscopy.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 43-49

Introducere

Melanomul cutanat (MC) reprezintă cancerul de piele cu prognosticul cel mai prost. Cu toate că melanomul este responsabil de doar aproximativ 2% dintre tumorile maligne cutanate, el determină aproximativ 75% dintre decesele cauzate de acestea 1. Deși nu se cunoaște cauza exactă de apariție a MC, numeroase studii au arătat faptul că prezența nevilor melanocitari displazici (NMD) este un factor important asociat

Introduction

Cutaneous melanoma (CM) is the type of skin cancer with the worst prognosis. Melanoma is responsible for only 2 per cent of malign skin tumors but it determines around 75 per cent of the deaths they cause [1]. Although the exact cause of CM is not fully understood, numerous studies indicate that the presence of melanocytic dysplastic nevi (MDN) is an important risk factor for melanoma development 2.

* Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica Dermatologie, Cluj-Napoca.
Emergency Hospital, Dermatology Clinic, Cluj-Napoca

cu un risc crescut de dezvoltare al melanomului (2).

Importanța clinică a nevilor displazici rezidă din asocierea lor cu riscul de melanom. Riscul de melanom la pacienții cu nevi displazici crește odată cu numărul de nevi și cu prezența istoricului personal sau familial de melanom (2-6).

Pentru pacienții care dezvoltă multiple leziuni melanocitare este dificil de realizat o biopsie excizională pentru fiecare leziune. Dermatologii experimentați pot diagnostica majoritatea melanoamelor clinic. Totuși în cazurile mai puțin tipice sau în stadiile timpurii, diagnosticul clinic nu poate fi realizat cu certitudine (7) iar uneori este chiar imposibil.

Decizia de a biopsia o leziune melanocitară se bazează pe cunoașterea faptului că unele melanoame pot deveni rapid amenințătoare de viață, ceea ce duce la nevoia de a minimiza riscul de a rata un asemenea diagnostic. Ca urmare, se indică biopsia excizională în cazul leziunilor melanocitare care ridică suspiciunea clinică de melanom, pentru a exclude acest diagnostic. Ca o consecință, un mare număr de leziuni melanocitare biopsiate, se dovedesc a fi benigne (7).

Strategia de a biopsia leziunile suspecte este adecvată în cazul leziunilor individuale; totuși în cazul leziunilor multiple este practic imposibilă excizarea tuturor. Având în vedere că tocmai pacienții cu leziuni atipice multiple prezintă un risc crescut de a dezvolta melanom este general acceptată necesitatea unei examinări cutanate periodice (7). S-a recomandat inițial ca acești pacienți să-și examineze regulat pielea pentru a detecta modificarea nevilor lor, dar studiile arată că abilitatea pacienților de a identifica modificările sunt limitate. Se poate presupune că, excepând modificările dramatice, monitorizarea nevilor de către pacienți este inutilă în absența unui anumit tip de documentare (7).

Ca și metoda de documentare a fost propusă *fotografia digitală*, care are avantajul unei stocări ușoare și a posibilității de a compara imaginile leziunilor melanocitare în timp. Acest tip de documentare fotografică include și dermatoscopia, care oferă o imagine detaliată a structurilor de suprafață, detalii ce nu pot fi identificate prin fotografia digitală convențională. Având în vedere posibilitatea de a monitoriza modificările

The clinical importance of dysplastic nevi resides in their association with melanoma risk. In patients with dysplastic nevi the risk of melanoma increases with the number of nevi and with the presence of melanoma in their personal or family medical history [2-6]. Excision biopsy is hard to perform on each and every lesion in patients who develop multiple melanocytic lesions. Experienced dermatologists are able to clinically diagnose most melanomas. However, in cases less typical or in the early stages of the disease, clinical diagnosis cannot be accurately achieved [7], being even impossible sometimes. The decision to perform biopsy is based on the knowledge that some melanomas may quickly develop into life-menacing conditions, which leads to the necessity of minimizing the risk of missing such a diagnosis. Therefore, excision biopsy is an indication in melanocytic lesions that arise a clinical suspicion of melanoma, in order to exclude this diagnosis. In consequence, a large number of melanocytic lesions on which biopsy has been performed finally prove to be benign [7].

The strategy to biopsise suspected lesions is recommended in the case of individual lesions; however, in multiple lesions the excision of all lesions is practically impossible. But, as patients with multiple atypical lesions are precisely those with increased risk of melanoma development, a periodical cutaneous checking is a generally accepted procedure [7]. Initially, it has been suggested that patients should periodically examine their skin in order to detect nevi, but studies have demonstrated patients' limited capacity to identify such modifications. It can thus be presumed that, except for dramatic changes, nevi monitoring by patients is useless in the absence of adequate documenting [7].

As documenting method, *digital photography* has been suggested; this has the advantage of easy data stocking and the possibility of simultaneous comparison of melanocytic lesions images. This type of photographic documenting also includes dermatoscopy, which offers a detailed image of surface structures, such details being impossible to identify by conventional digital photography. Since structural modifications can thus be better monitored than by conventional photography, dermatoscopy

structurale mult mai bine decât prin fotografia convențională, dermatoscopia pare a fi de mare utilitate în îmbunătățirea monitorizării leziunilor melanocitare.

La pacienții cu nevi atipici multipli, această tehnică oferă două beneficii importante:

- a) crește sensibilitatea în diagnosticul melanoamelor incipiente prin identificarea modificărilor care apar în timp în leziunile melanocitare, modificări care sugerează fie prezența unui melanom incipient fie iminența apariției acestuia și
- b) reduce numărul biopsiilor inutile din leziuni benigne. Pe de altă parte, monitorizarea leziunilor melanocitare prin dermatoscopie este o tehnică consumatoare de timp care implică și riscuri, cum ar fi cel de a rata diagnosticul de melanom la prima vizită. Ca urmare, pentru unii, rămâne controversată utilizarea de rutină a dermatoscopiei în supravegherea pacienților cu NMD multipli (7).

Dermatoscopia

Dermatoscopia, cunoscută și ca dermoscopie sau epiluminescență microscopică, este o tehnică in vivo, non-invazivă, al cărei scop este de a obține vizualizarea unor structuri morfologice, invizibile cu ochiul liber, ceea ce îmbunătățește diagnosticul clinic al leziunilor pigmentare. Aceste caracteristici morfologice au corespondente histopatologice bine definite.

În evaluarea dermatoscopică a leziunilor pigmentare primul pas care trebuie realizat este reprezentat de stabilirea naturii melanocitare sau non-melanocitare a leziunii, urmând ulterior să se stabilească potențialul malign al celor melanocitare, putându-se utiliza în acest scop diferiți algoritmi de diagnostic (8, 9).

Modele de modificare dermatoscopică în melanoamele incipiente, nevii atipici și nevii comuni

Numeroase studii au arătat că dermatoscopia crește sensibilitatea și specificitatea diagnostică a leziunilor cutanate pigmentate. Totuși, în ceea ce privește diagnosticul incipient al melanomului,

seems to be of great use in improving melanocytic lesions surveillance.

This technique proves to be beneficial to patients with multiple atypical nevi in two ways:

- a) it increases diagnostic sensibility in early melanomas by identifying changes that develop in time in melanocytic lesions and which suggest either the presence or the imminence of a melanoma;
- b) it reduces the number of useless biopsies of benign lesions. On the other hand, surveillance of melanocytic lesions by means of dermatoscopy is a time-consuming method that implies some risks, such as missing melanoma diagnosis in the first doctor's call. This is why some experts still consider routine use of dermatoscopy in the surveillance of MDN patients a controversial matter [7].

Dermatoscopy

Dermatoscopy, also known as dermoscopy or epiluminescence microscopy, is an in-vivo, non-invasive technique whose aim is to obtain visualization of an otherwise invisible morphological structure, which can improve the clinical diagnosis of pigmentary lesions. These morphological characteristics have well defined histopathological correspondents.

In the dermatoscopic evaluation of pigmentary lesions, the first step should be stating the melanocytic or non-melanocytic nature of the lesion; subsequently, the malign potential of melanocytic lesions is to be established by using various diagnosis algorithms 8, 9.

Models of dermatoscopic modifications in early melanomas, atypical nevi and common nevi

Numerous studies have shown that dermatoscopy increases diagnostic sensibility and specificity in pigmented cutaneous lesions. Nevertheless, in the diagnosis of early stages in melanoma, dermatoscopy sensibility does not attain a 100 per cent rate 10, 11.

Atypical nevi present dermatoscopic features common with early melanomas, so that an adequate diagnosis is not always possible. In

sensibilitatea dermatoscopiei nu atinge 100% (10, 11).

Nevii atipici prezintă unele caracteristici dermatoscopice comune cu melanoamele incipiente, astfel încât un diagnostic corect nu este întotdeauna posibil. În evaluarea pacienților cu NMD multipli, decizia de excizie respectiv de expectativă este una crucială. Nu există dubii privind necesitatea exciziei leziunilor pigmentare care prezintă semne dermatoscopice de malignitate în vederea excluderii melanomului. Totuși, excizia poate să nu fie justificată în cazul leziunilor cu semne moderate sau minime de atipie (12).

Kittler și colab. au evidențiat faptul că dermatoscopia permite identificarea unor modele de modificare în timp compatibile cu melanoamele incipiente (12). Aceste modificări observate în melanom includ *creșterea focală asociată cu o schimbare a formei*, la fel ca și apariția unor structuri dermatoscopice caracteristice melanomului: *puncte negre distribuite neregulat, pseudopode, rețea pigmentară neregulată sau proeminentă*. Aceste modificări nu sunt vizibile prin fotografia convențională fără dermatoscopie. Toate melanoamele identificate în acest studiu aveau o grosime mai mică de 0.75 mm și majoritatea erau in situ, fiind asociate astfel cu un prognostic excelent. Nu se poate preciza cu siguranță dacă aceste melanoame incipiente au fost inițial nevi atipici care au progresat în melanom sau au fost de la început melanoame (12).

Nevii atipici care cresc în dimensiune, prezintă în general o creștere simetrică care nu determină schimbări structurale substanțiale. Cu toate acestea, au fost raportate și cazuri de melanoame care au respectat modelul de creștere caracteristic nevilor atipici (12). Ca urmare, este recomandată excizia tuturor nevilor atipici care se modifică substanțial în timp. În contrast, creșterea simetrică observată în nevi melancitari comuni, la persoane tinere, nu indică malignitate iminentă sau incipientă. Kittler și colab. confirmă astfel observațiile altor studii, care au inclus doar nevi tipici din punct de vedere clinic (13). Creșterea în dimensiuni, chiar simetrică, cu globuli în periferie, la persoane cu vârsta peste 50 de ani, reprezintă indicație de excizie.

assessing multiple MDN patients, deciding whether to excise or wait is of vital importance. There are no doubts as to the necessity of excision in pigmentary lesions with dermatoscopic signs of malignity, in order to exclude melanoma. However, excision may prove unnecessary in lesions with moderate or minimal atypical symptoms (12).

Kittler and al. have shown that dermatoscopy allows identification of modification models in time compatible with early melanomas [12]. These changes noted in melanoma include *focal increase associated with shape modification*, as well as the development of some dermatoscopic structures specific to melanoma: *irregularly spread black spots, pseudopods, irregular or elevated pigmentary network*. These changes are not visible by conventional photography. All melanomas included in our study were thinner than 0.75 mm and most of them were localised in situ, being thus associated with an excellent prognosis. It cannot be fully ascertained whether these early melanomas have initially been atypical nevi that have developed into melanomas or have started as melanomas properly [12].

Atypical nevi that increase in size generally present a symmetrical growth that does not determine substantial structural changes. Nevertheless, cases have been reported when melanomas have observed the growth model specific to atypical nevi [12]. Therefore, it is recommended that excision should be performed on all atypical nevi that change significantly in time. By contrast, symmetrical growth noticed in common melanocytic nevi, in young patients, does not suggest imminent or incipient malignity. Kittler and al. thus confirm conclusions drawn in other studies that have only included clinically typical nevi [13]. The growth in size, even though symmetrical, with globules in the peripheral area, in persons over 50 years of age, represents an indication for excision.

Colour intensification in melanocytic lesions is a well known effect of ultraviolet rays, being noted in almost 10 per cent of surveilled lesions [14, 15]. In the absence of such modifications, colour intensification cannot be considered a significant change. As a result of UV rays exposure, structural dermatoscopic modifications such as black spots can also occur. These are

Accentuarea culorii leziunilor melanocitare este un efect bine cunoscut al radiațiilor ultraviolete, fiind observat în aproape 10% dintre leziunile evaluate (14, 15). În absența altor modificări, accentuarea culorii nu poate fi considerată o modificare substanțială. Ca urmare a expunerii la radiații ultraviolete pot să apară și modificări dermatoscopice structurale, cum ar fi apariția de puncte negre. Aceste modificări sunt complet reversibile (16). Ca urmare, în cazul unei expunerii extensive la radiații ultraviolete, este utilă o urmărire dermatoscopică la interval scurt de timp pentru a evalua reversibilitatea modificărilor.

Dermatoscopia este, deci, utilă pentru a identifica chiar și modificări structurale subtile ce apar în timp. Identificarea acestor modificări în timp ajută la diferențierea leziunilor melanocitare maligne de cele benigne. Dermatoscopia îmbunătățește astfel urmărirea pacienților cu NMD multipli.

Mai multe studii au investigat utilizarea dermatoscopiei în urmărirea pe termen lung a tumorilor melanocitare (17-20). Aproape toate studiile au arătat o incidență a MC sub 1%, variind între zero și 0.6% (17-20). Proportia leziunilor care s-au modificat în timp a variat în limite mai largi, fiind cuprinsă între 3.8% și 69%. Această variație poate fi explicată prin perioada diferită de urmărire care a variat între 6 luni și 36 de luni. Se poate presupune că într-o perioadă mai lungă de urmărire mai multe leziuni se modifică și se dezvoltă mai multe melanoame. Totuși, doar perioada diferită de urmărire nu poate explica diferențele raportate (20). Un factor deosebit de important este reprezentat de modul în care se definește modificarea în timp. Unele studii iau în considerare doar modificările substanțiale (12), în timp ce altele se referă atât la accentuarea pigmentației fără modificări arhitecturale cât și la modificări ale dimensiunii sau arhitecturii (17). Totuși, modificările uniforme de pigmentație corespund cel mai probabil variațiilor sezoniere. Un alt studiu, care a urmărit exclusiv nevi melanocitari comuni a evidențiat faptul că, creșterea în dimensiune este în relație inversă cu vârsta și nu a detectat nici un MC (13).

totally reversible modifications [16]. Consequently, in case of prolonged exposure to UV radiations, dermatoscopic surveillance at short intervals in order to assess modification reversibility is considered useful.

Therefore, dermatoscopy is useful in identifying even subtle structural modifications that develop in time. Identification of these modifications in due time helps differentiate malignant melanocytic lesions from benign ones. In this way, dermatoscopy contributes to the improvement of multiple MDN patients surveillance.

Several studies have investigated the use of dermatoscopy in long-term follow-ups of melanocytic tumors [17-20]. Most have shown a CM incidence below one per cent (varying in between zero and 0.6 per cent) [17-20]. The proportion of lesions that changed in time has varied within larger limits, more precisely between 3.8 and 69 per cent. This variation can be explained by the differences in follow-up periods, which ranged from 6 to 36 months. It can be presumed that more lesions modify, developing into melanomas when surveilled over a longer period of time. Still, different surveillance periods alone cannot account for the differences reported [20]. A significantly important factor is the way modification in time is defined. Some studies only take into account substantial modifications [12], while others refer to pigmentation intensification without structural modifications as well as to changes in size and structure [17]. Still, uniform pigmentation modifications most probably correspond to seasonal variations. Another study, conducted exclusively on common melanocytic nevi, has shown that size growth is inversely proportional with age while no CM has been detected [13].

Conclusions:

By way of conclusion, dermatoscopy has proven useful in the surveillance of nevi in patients with high risk of CM development. For a good surveillance it is useful to adopt an attitude that combines excision of pigmentary excisions with increased malignancy suspicion level, surveillance at short intervals of 3-6 months of strongly atypical MDN's that do not present malignancy symptoms, in which case excision

Concluzii

Ca urmare, dermatoscopia este utilă în supravegherea nevilor la pacienții cu risc crescut de dezvoltare al MC. Pentru o bună supraveghere este utilă o atitudine combinată care îmbină excizia leziunilor pigmentare cu un grad crescut de suspiciune de malignitate, urmărirea la intervale scurte de 3-6 luni a NMD cu atipie marcată dar fără semne de malignitate la care excizia nu ar fi justificată și urmărirea anuală a NMD cu atipie moderată. Pentru succesul acestei atitudini, importantă este complianța pacientului, care trebuie să fie conștient de faptul că vizitele regulate de urmărire sunt mandatate. În cazul în care nu este asigurată colaborarea pacientului, este preferabilă excizia leziunilor cu (atipie crescută) modificări clinice și dermatoscopice.

Intrat în redacție: 22.11.2010

should not be justified, as well as annual surveillance of moderately atypical MDN's. In order to successfully proceed, patient's compliance is extremely important – he or she should be made aware of the fact that regular calls on the doctor are mandatory. If patient's collaboration is not ensured, it is preferable to excise highly atypical lesions with clinical and dermatoscopic modifications.

Received: 22.11.2010

Bibliografie/Bibliography

1. GREENLEE R.T., MURRAY T., BOLDEN S., et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
2. RIGEL D.S., RIVERS J.K., KOPF A.W., et al. Dysplastic nevi: markers of increased risk for melanoma. *Cancer* 1989; 63: 386-9.
3. TIERSTEN A.D., GRIN C.M., KOPF A.W., et al. Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical-mole syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 44-8.
4. HALPERN A.C., GUERRY D. I.V., ELDER D.E., et al. A cohort study of melanoma in patients with dysplastic nevi. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 346S-349S.
5. MACKIE R.M., MCHENRY P., HOLE D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. *Lancet* 1993; 341: 1618-20.
6. MARGHOUB A.A., KOPF A.W., RIGEL D.S., et al. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with classic atypical-mole syndrome: a case-control study. *Arch Dermatol* 1994; 130: 993-8.
7. KITTLER H. Use of digital dermoscopy to monitor melanocytic lesions: risks and benefits – Skin Cancer Foundation Update. *J Drugs Dermatol* 2003; 2 (3): 309-11.
8. STOLZ W., SEMMELMAYER U., JOHOW K., et al. Principles of Dermatoscopy of Pigmented Skin Lesions. *Seminars in Cutaneous medicine and Surgery*, Vol 22, No 1, 2003: 9-20.
9. MALVEHY J., PUIG S, ARGENZIANO G., et al. Dermoscopy report: Proposal for standardization. *J Am Acad Dermatol*, Vol 57, No 1, 2007: 84-93.
10. ARGENZIANO G., FABBROCINI G., CARLI P., et al. Clinical and dermatoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 61-8.
11. STANGANELLI I., SERAFINI M., CAINELLI T., et al. Accuracy of epiluminescence microscopy among practical dermatologists: a study from the Emilia-Romagna region of Italy. *Tumori* 1998; 84: 701-5.
12. KITTLER H., PEHAMBERGER H., WOLFF K. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: Patterns of modification observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 467-76.
13. KITTLER H., SELTENHEIM M., DAWID M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2000; 136: 16-20.
14. HOFMANN W.R., WOLF P., SMOLLE J., et al. Influence of UVB therapy on dermoscopic features of acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 559-63.

15. STANGANELLI I., RAFANELLI S., BUCCHI L. Seasonal prevalence of digital epiluminescence microscopy patterns in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 460-4.
16. HOFMANN W.R., SOYER H.P., WOLF I.H., et al. Ultraviolet irradiation of melanocytic nevi: a dermoscopic study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 845-50.
17. BRAUN R.P., LEMONNIER E., GUILLOD J. et al. Two types of pattern modification detected on the follow-up of benign melanocytic skin lesions by digitized epiluminescence microscopy. *Melanoma res* 1998; 8: 431-7
18. SCHIFFNER R., SCHIFFNER-ROHE J., LANDTHALER M. et al. Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi; clinical outcome and patient compliance. *Br J Dermatol* 2003; 149: 79-86
19. HAENSSLE H.A., VENTE C., BERTSCH H.P. et al. Result of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 133-8.
20. BAUER J., BLUM A., STROHHACKER U. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 2005; 152: 87-92
21. MENZIES S.W., GUTENEV A., AVRAMIDIS M. et al. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1583-9.

Adresă de corespondență:
Correspondence adress:

Dr. Loredana Ungureanu
Str. Clinicilor nr. 3-5
Clinica de Dermatologie
40006, Cluj-Napoca
Tel: 0740961845
E-mail: danaszent@yahoo.com