

Dorota Jaśkiewicz-Nyckowska

**Ocena przydatności badania dermoskopowego
z użyciem różnych narzędzi w diagnostyce czerniaka
i raka podstawnokomórkowego skóry**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:
dr hab. med. Michał Sobjanek

Praca wykonana w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Katedry i Kliniki:
Prof. dr hab. med. Roman Nowicki

GDAŃSK 2017

Dziękuję

*Rodzicom za inspirację,
Promotorowi za motywację,
Mężowi i córkom za wsparcie.*

Pracę dedykuję mojemu Tacie

Spis treści

1. Wstęp	5
1.1 Ogólna charakterystyka złośliwych nowotworów skóry	5
1.2 Dermoskopia	8
1.3 Metody analizy obrazu dermoskopowego	10
1.4 Telemedycyna	13
1.5 Uzasadnienie podjęcia badania	14
2. Cele pracy	15
3. Materiał i metody	16
3.1 Grupa badana	16
3.2 Metodyka badania	18
3.3 Metody statystyczne	22
4. Wyniki	24
4.1 Czułość i swoistość badania dermoskopowego	24
4.2 Korelacja obrazów dermoskopowych z wybranymi cechami klinicznymi i histologicznymi w czerniaku skóry	24
4.2.1 Czerniak skóry tułowia, kończyn i skalpu	24
4.2.2 Czerniak skóry twarzy	45
4.3 Korelacja obrazów dermoskopowych z wybranymi cechami klinicznymi i histologicznymi w raku podstawnokomórkowym skóry	47
4.4 Teledermoskopia	58
4.5 Porównanie możliwości wizualizacji obrazów dermoskopowych przez różne narzędzia	62

5. Omówienie wyników	64
5.1 Czułość i swoistość badania dermoskopowego	64
5.2 Korelacja obrazów dermoskopowych z wybranymi cechami klinicznymi i histologicznymi w czerniaku skóry	68
5.2.1 Czerniak skóry tułowia, kończyn i skalpu	68
5.2.2 Czerniak skóry twarzy	73
5.3 Korelacja obrazów dermoskopowych z wybranymi cechami klinicznymi i histologicznymi w raku podstawnokomórkowym skóry	75
5.4 Teledermoskopia	81
5.5 Porównanie możliwości wizualizacji obrazów dermoskopowych przez różne narzędzia	83
6. Wnioski	85
7. Streszczenie	86
8. Piśmiennictwo	90

1. Wstęp

1.1 OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA ZŁOŚLIWYCH NOWOTWORÓW SKÓRY

Złośliwe nowotwory skóry, do których należą nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. *nonmelanoma skin cancers*, NMSC) oraz czerniak skóry (ang. *cutaneous melanoma*, CM) są najczęstszym problemem onkologicznym populacji kaukaskiej, a ich współczynniki zachorowalności charakteryzują się dynamicznym wzrostem. Częstość występowania oraz nakłady finansowe skierowane na leczenie sprawiają, że nowotwory skóry stanowią w Polsce istotny problem medyczny, społeczny oraz ekonomiczny.

Etiopatogeneza złośliwych nowotworów skóry jest złożona, wieloczynnikowa i nie w pełni poznana. Wiadomo, że jest ona zależna od czynników genetycznych, fenotypowych (fototyp skóry) oraz środowiskowych. Ze względu na mutagenne właściwości promieniowania ultrafioletowego, ekspozycja skóry na jego działanie (zarówno naturalne, jak i sztuczne) jest uznanym i kluczowym środowiskowym czynnikiem etiopatogenetycznym. Znamienny jest także wpływ jatrogennej immunosupresji (np. u pacjentów po przeszczepieniu narządów) [1,2]. Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych w tej grupie chorych zwiększa ryzyko wystąpienia raka skóry nawet 250-krotnie, natomiast czerniaka skóry do 12 razy [3].

Szacuje się, że w ciągu ostatnich trzech dekad liczba chorych z czerniakiem skóry wzrosła 5-krotnie [4]. Życiowe ryzyko zachorowania na ten nowotwór w Europie i Stanach Zjednoczonych wynosi obecnie około 1:100, podczas gdy w roku 1960 określano go na 1:600 [1]. W Polsce, w ostatnich latach liczba zachorowań na CM zwiększyła się niemal 3-krotnie. W 2014 roku zarejestrowano ponad 3000 nowych przypadków tego nowotworu. Mediana wieku zachorowania jest podobna u obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności wynoszą 2,3/100 000 dla mężczyzn i 1,5/100 000 dla kobiet, co przekłada się w ostatnich latach na odpowiednio około 700 i 630 zgonów rocznie [5,6]. W chwili rozpoznania u około 90% chorych czerniak skóry ma charakter zmiany miejscowej (rycina 1). Stadium regionalnego zaawansowania (rycina 2) i uogólnienia procesu chorobowego występuje pierwotnie u odpowiednio: 10% i mniej niż 5% chorych. Mimo postępu w leczeniu systemowym chorych z uogólnionym czerniakiem, wskaźniki przeżyć w tej grupie chorych są nadal niezadowalające. Kluczowe dla poprawy rokowania pozostaje wczesne rozpoznanie nowotworu. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach czerniaka 60–95%, w stadium regionalnego zaawansowania 20–70%, a w stadium uogólnienia 5–10% [6]. Należy zauważyć, że wskaźnik śmiertelności w CM wykazuje pewną stabilizację i jest to ściśle związane z wcześniejszym rozpoznawaniem choroby. Wpływ na to ma większa świadomość społeczna dotycząca profilaktyki nowotworów skóry oraz doskonalsze narzędzia diagnostyczne. Szacuje się, że ogólny współczynnik zachorowania na czerniaka może wzrosnąć nawet do 40-50/100 000 mieszkańców/rok, co oznacza że również w populacji polskiej problem czerniaka będzie narastał [4].



Rycina 1: Czerniak skóry o miejscowym zaawansowaniu. Czerniak szerzący się powierzchownie, Breslow 0,75 mm, T_{1b}N₀M₀.



2a)



2b)

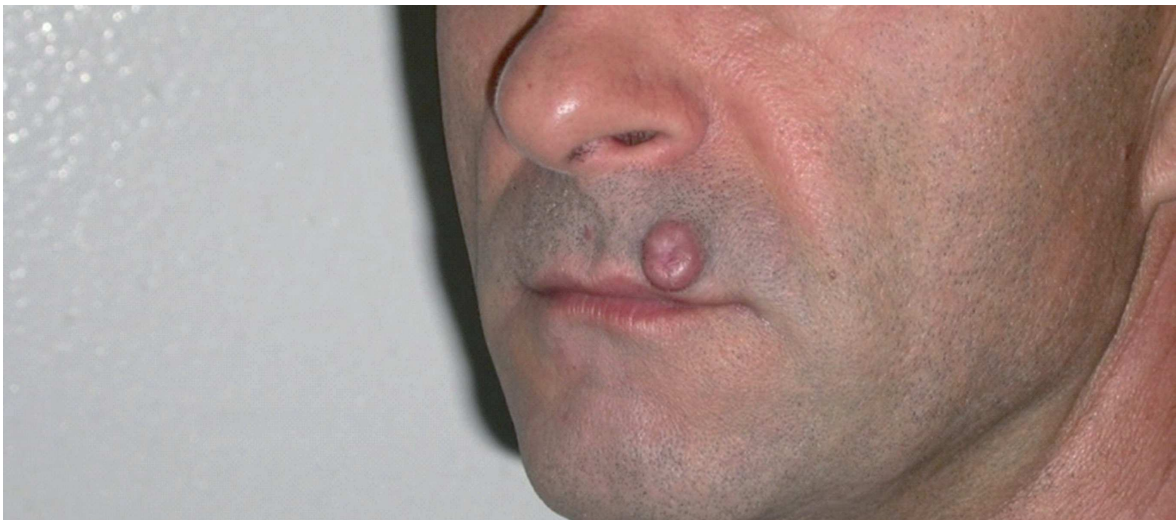
Rycina 2: Czerniak skóry w stadium regionalnego zaawansowania:

2a) Czerniak guzkowy, Breslow 16 mm, $T_{2a}N_1M_0$.

2b) Czerniak guzkowy akralny, Breslow 4,2 mm $T_{4b}N_1M_0$.

Nieczerniakowe nowotwory skóry, do których należą rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma*, BCC) oraz rak płaskonabłonkowy (rak kolczystokomórkowy, ang. *squamous cell carcinoma*, SCC) są najczęstszymi nowotworami w populacji kaukaskiej. Szacuje się, że zachorowalność na NMSC na świecie wzrasta o 10% rocznie. W Europie częstość zachorowań na te nowotwory ocenia się na 80–90 przypadków na 100 000 osób rocznie [7,8,9]. Uważa się, że wskaźniki zapadalności na nieczerniakowe nowotwory skóry są niedoszacowane, co wynika z braku rejestracji raków skóry w wielu krajach. NMSC stanowią znaczny problem społeczny i ekonomiczny, a ich diagnostyka i leczenie pochłania ogromne środki finansowe przeznaczone na ochronę zdrowia. Należą one do pięciu najbardziej kosztochłonnych nowotworów [10].

Raki skóry są bardzo zróżnicowane, zarówno pod względem klinicznym, histopatologicznym jak i biologicznym. Prawie 95% NMSC stanowią BCC i SCC. BCC jest nowotworem o lokalnej złośliwości, cechującym się powolnym, wieloletnim wzrostem z potencjałem naciekania skóry, tkanki podskórnej, mięśni i kości. Przerzuty tego nowotworu występują bardzo rzadko (0,0028–0,55%). Nowotwór ten charakteryzuje się heterogennym obrazem klinicznym i mikroskopowym (ryciny 3,4,5) [11,12].



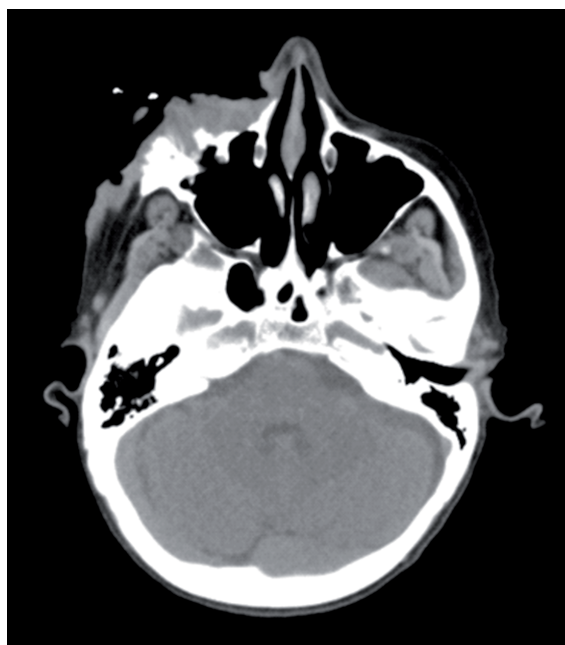
Rycina 3: Rak podstawnokomórkowy guzkowy, $T_1N_0M_0$.



Rycina 4: Rak podstawnokomórkowy wrzodziejący, $T_2N_0M_0$.



2a)



2b)

Rycina 5: Olbrzymi rak podstawnokomórkowy (olbrzymi BCC, ang. giant BCC) $T_3N_0M_0$:

5a) obraz kliniczny

5b) uwidoczniony w badaniu tomografii komputerowej nacieki struktur oczodołu.

scc w porównaniu do BCC cechuje się znacznie szybszym wzrostem, większą tendencją do infiltracji otaczających tkanek oraz znamienne większym potencjałem przerzutowania (5–10%) (rycina 6) [13].

Rak płaskonabłonkowy rozwija się najczęściej na skórze ekspozowanej na promieniowanie ultrafioletowe, na podłożu rogowacenia słonecznego (ang. *actinic keratosis*, AK), które obecnie traktowane jest jako najwcześniejsze stadium tego nowotworu (rycina 7).



Rycina 6: Olbrzymi rak płaskonabłonkowy (olbrzymi scc, ang. giant scc), $T_3N_1M_0$.



Rycina 7: Liczne ogniska rogowacenia słonecznego skalpu oraz pojedyncze ognisko raka płaskonabłonkowego (zaznaczone strzałką), $T_1N_0M_0$.

1.2 DERMOSKOPIA

Klasyczne metody diagnostyki czerniaka skóry oparte na analizie makroskopowej wykwitu według reguły ABCD (ang. *asymmetry, border, color, diameter*) i systemu Glasgow nie pozwalają na rozpoznanie nawet 50% czerniaków skóry (w szczególności jego wczesnych postaci) i mają obecnie znaczenie jedynie historyczne. Przez wiele lat poszukiwano nowych, doskonalszych narzędzi diagnostycznych. Przełomowe było wprowadzenie i rozpowszechnienie badania dermoskopowego.

Dermoskopia, nazywana również dermatoskopią (ang. *dermoscopy*, *dermatoscopy*) jest nieinwazyjnym, szybkim i niedrogim badaniem, wykonywanym z wykorzystaniem dermoskopu. Badanie to pozwala na uwidocznienie naskórka (jego koloru i struktury), granicy skórno-naskórkowej oraz warstwy brodawkowatej skóry właściwej [14].

Dermoskop to narzędzie składające się z soczewek powiększających, oświetlenia LED i płytki stykowej (rycina 8). Część z dostępnych urządzeń wykorzystuje filtry polaryzacyjne (dermoskop ze światłem spolaryzowanym), które pozwalają na eliminację odbicia powierzchniowego. W pozostałych przypadkach stosuje się w tym celu płyn kontaktowy aplikowany na badany wykwit (dermoskop imersyjny). Dzięki temu warstwa rogowa naskórka staje się przezroczysta i daje to możliwość uwidocznienia struktur położonych pod powierzchnią naskórka. Wraz z rozwojem nowych technologii wprowadzono także dermoskopy cyfrowe (wideodermoskopy), w których ręczny dermoskop podłączony jest do kamery cyfrowej i do monitora, na którym można obserwować obraz w czasie rzeczywistym, a także go archiwizować (rycina 9) [15].



Rycina 8: Klasyczne modele dermoskopów: dermoskop Heine Delta 20 Plus (większy) oraz DermLite II Fluid (mniejszy).



Rycina 9: Wideodermoskop FotoFinderVexia.

Po raz pierwszy pojęcie „dermoskopia” zostało wprowadzone przez niemieckiego dermatologa Johanna Saphiera w 1920 roku [16,17], jednak już w roku 1663 Johan Christophorus wykorzystywał mikroskop do oceny naczyń włosowatych wałów paznokciowych [18]. Początkowo badania skupiały się na kapilaroskopii oraz ocenie schorzeń zapalnych skóry (inflamoskopia). Pierwszą, pochodzącą z 1971 roku, publikację dotyczącą zastosowania dermoskopii w diagnostyce czerniaka skóry zawdzięcza się Rony MacKie [19]. Kolejne, autorstwa badaczy austriackich, Petera Fritsch i Raimunda Pechlaner dotyczyły cech różnicujących znamiona barwnikowe od czerniaka [20]. Dopiero w ostatnich dziesięcioleciach nastąpił rozkwit tej dziedziny, dzięki badaniom wybitnych dermatologów-dermoskopistów, takich jak Wilhelm Stolz, Giuseppe Argenziano, Scott Menzies, czy Peter Soyer [15].

1.3 METODY ANALIZY OBRAZU DERMOSKOPOWEGO

Obecnie znanych jest szereg algorytmów badania dermoskopowego, do których należą: klasyczna analiza wzorca wprowadzona w 1987 roku przez Pehambergera, Steinera i Wolffa, reguła ABCD Wilhelma Stolza (1991), 7-punktowa lista kontrolna zaproponowana przez Giuseppe Argenziano (1998), algorytm Menziesa (1996) oraz algorytm „chaos i wzory” oparty na analizie wzorca zaproponowany przez Harald Kitterla (2007) [15,24].

Reguła dermoskopowa ABCD polega na ocenie obecności czterech parametrów: asymetrii, brzegu, koloru oraz struktur dermoskopowych, które następnie są przemnażane przez stałe współczynniki i sumowane. Na tej podstawie obliczany jest wynik, pozwalający zakwalifikować zmianę jako łagodną, podejrzaną lub złośliwą [15,22].

Metoda Menziesa ocenia obecność kryteriów negatywnych (wykluczających rozpoznanie czerniaka) oraz pozytywnych (przemawiających za rozpoznaniem czerniaka). Zmianę podejrzaną o czerniaka klasyfikuje się jako nie posiadającą cech negatywnych, przy obecności co najmniej jednej cechy pozytywnej. Do kryteriów negatywnych zaliczamy: symetryczność oraz jednokolorowość wykwitów barwnikowych, natomiast kryteria pozytywne to: „niebiesko-biały welon” (zamglenie), liczne brązowe kropki, pseudopodia, odbarwienia bliznopodobne, obwodowo ułożone czarne kropki lub ciałka, pięć lub sześć kolorów, liczne niebiesko-szare kropki, promieniste poszerzenia barwnika oraz poszerzona siatka barwnikowa [23].

7-punktowa lista kontrolna dotyczy oceny wykwitów na podstawie siedmiu kryteriów: trzech głównych (obecność atypowej siatki barwnikowej, „niebiesko-białego welonu”, atypowego wzorca naczyńowego), którym przyznaje się po 2 punkty oraz czterech drugorzędnych (obecność nieregularnych smug, nieregularnych kropek/ciałek, nieregularnych „plam atramentu” oraz stref regresji), którym przyznaje się po 1 punkcie. Suma trzech lub więcej punktów przemawia za rozpoznaniem czerniaka [15,24].

Algorytm „chaos i wzory” opisuje wykwit, stosując pięć podstawowych struktur: linie, pseudopodia, koła, kropki i grudki. Każdy z tych elementów może stanowić element określonego wzorca. W metodzie tej opisywany jest najpierw wzorzec, następnie kolor oraz wzór [15].

W tabeli I przedstawiono własne zestawienie najczęściej występujących struktur dermoskopowych, wraz z ich definicją, korelacją histopatologiczną oraz znaczeniem diagnostycznym, zebrane w oparciu o prace Soyer H., Kittler H., Argenziano G. i wsp [14,15,24].

Tabela 1: Struktury dermoskopowe, ich definicja morfologiczna, korelacja z elementami histopatologicznymi oraz znaczenie diagnostyczne – własna modyfikacja.

STRUKTURA DERMOSKOPOWA	DEFINICJA MORFOLOGICZNA	KORELACJA HISTOPATOLOGICZNA	ROZPOZNANIE
<i>Siatka barwnikowa</i>	<i>Siatka brązowo zabarwionych, przecinających się linii na jasnobrązowym tle</i>	<i>Linie siatki barwnika to przebarwione sople naskórkowe (ang. rete ridges) między brodawkami skóry właściwej</i>	<i>Zmiana melanocytarna</i>
<i>Typowa siatka barwnikowa</i>	<i>Brązowa, regularna, wąsko rozstawiona siatka</i>	<i>Regularne i wydłużone sople naskórkowe</i>	<i>Łagodne znamię melanocytarne</i>
<i>Atypowa siatka barwnikowa</i>	<i>Czarna, brązowa lub szara nieregularna siatka z grubymi lub/i rozgałęzionymi liniami, czasem ostro odgraniczona na obwodzie</i>	<i>Nieregularne i poszerzone sople naskórkowe</i>	<i>Czerniak skóry</i>
<i>Kropki/globule</i>	<i>Czarne, brązowe lub szare struktury o kształcie od okrągłego do owalnego, o różnej wielkości i regularnym lub nieregularnym rozmieszczeniu wewnątrz zmiany</i>	<i>Melanina w naskórku lub w skórze właściwej (w melanocytach, w gniazdach melanocytów, w melanofagach, w skupiskach)</i>	<i>Regularne rozmieszczenie – łagodna zmiana melanocytarna Nieregularne rozmieszczenie – czerniak skóry</i>
<i>Pseudopodia/linie promieniste</i>	<i>Struktury linijne o zróżnicowanej grubości, występujące na obwodzie zmiany</i>	<i>Wiązki melanocytów szerzących się obwodowo na granicy skórno-naskórkowej</i>	<i>Regularne rozmieszczenie – barwnikowe znamię Spitz (znamię Reed) Nieregularne rozmieszczenie – czerniak skóry</i>

Szaro-niebieskie obszary (niebiesko-biały welon)	Nieregularne struktury o barwie szaro-niebieskiej do biało-niebieskiej	Hiperpigmentacja w obrębie wszystkich warstw naskórka i/lub górnych warstw skóry właściwej (związana z obecnością melanocytów lub melanofagów)	Czerniak skóry
Plamy	Czarne, brązowe lub/i szare obszary pigmentacji o regularnym lub nieregularnym kształcie lub/i rozmieszczeniu	Zwiększona zawartość melaniny w obrębie naskórka lub górnej warstwy skóry właściwej	Regularne rozmieszczenie – łagodna zmiana melanocytarna Nieregularne rozmieszczenie – czerniak skóry
Obszary regresji	Białe (przypominające bliznę) lub/i niebieskie obszary	Ścieńczała warstwa brodawkowata skóry właściwej z włóknieniem lub/i ze zmienną liczbą melanofagów	Czerniak skóry
Torbiele przypominające prosaki (pseudo cysty rogowe, ang. milia-like cysts)	Białe lub żółtawe okrągłe struktury	Śródskórkowe rogowe torbiele, zwane również pseudotorbielami rogowymi	Rogowacenie łojotokowe
Struktury przypominające zaskórniki (pseudomieszki, ang. comedo-like openings)	Brązowo-żółte ostro odgraniczone struktury o nieregularnym kształcie	Czopy z keratyny w obrębie rozszerzonych ujść przewodów wyprowadzających mieszków włosowych	Rogowacenie łojotokowe

<i>Struktury typu liścia klonu (ang. maple leaf-like areas)</i>	<i>Brązowo-szare do szaro-czarnych struktury układające się w kształt liścia klonu</i>	<i>Intensywnie zabarwione lite skupiska komórek podstawnych w obrębie warstwy brodawkowatej skóry właściwej</i>	<i>Rak podstawnokomórkowy</i>
<i>Czerwono-błękitne jeziorka naczyniowe</i>	<i>Ostro odgraniczone struktury o okrągłym lub owalnym kształcie o barwie czerwonej, czerwono-niebieskiej, ciemnoczerwonej lub czarnej</i>	<i>Rozszerzone przestrzenie naczyniowe umiejscowione w obrębie górnych warstw skóry właściwej</i>	<i>Zmiana naczyniowa</i>
<i>Struktury naczyniowe</i>	<i>Naczynia w kształcie przecinków</i>		<i>Łagodna zmiana melanocytarna</i>
	<i>Drzewkowato rozgałęziona naczynia</i>		<i>Rak podstawnokomórkowy</i>
	<i>Naczynia w kształcie główki szpilki do włosów</i>		<i>Rogowacenie łojotokowe</i>

1.4 TELEMEDYCYNĄ

Telemedycynę według Światowej Organizacji Zdrowia definiuje się jako wymianę informacji, w celu uzyskania rozpoznania na odległość, poprzez wykorzystanie technologii komunikacyjnej. Pierwsze udokumentowane przypadki wykorzystania telemedycyny pochodzą z początku XX wieku, jednak jej największy rozwój obserwowano w latach 60-tych, dzięki wykorzystaniu przez Narodową Agencję Aerodynamiki i Przestrzeni Kosmicznej (ang. *National Aeronautics and Space Administration, NASA*). Obecnie zyskuje ona zastosowanie w podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej, monitorowaniu parametrów życiowych (m.in. w ratownictwie medycznym i kardiologii), serwisach informacji medycznej oraz w edukacji.

Z uwagi na łatwość przesyłania obrazów klinicznych oraz dermoskopowych zmian skórnych, teledermatologia z teledermoskopia jest najczęściej wykorzystywaną gałęzią telemedycyny. Obecnie



Rycina 10: Narzędzia dermoskopowe kompatybilne z telefonem komórkowym: (Handyscope FotoFinder, Heine iC1).

na rynku dostępnych jest szereg dermoskopów połączonych z kamerą cyfrową i komputerem lub przenośnych dermoskopów kompatybilnych z telefonem komórkowym (rycina 10). Coraz większa precyzja narzędzi diagnostycznych oraz powszechność dostępu do sieci internetowej sprawia, że bardzo dobrej jakości obrazy kliniczne i dermoskopowe mogą zostać przesłane do innego, odległego ośrodka i tam poddane interpretacji.

1.5 UZASADNIENIE PODJĘCIA BADANIA

Wartość dermoskopii w diagnostyce czerniaka skóry jest obecnie niepodważalna i udokumentowana szeregiem dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych na dużych grupach chorych badań [23,24]. Znamienne mniej publikacji dotyczy nieczerniakowych nowotworów skóry. Odczuwalny jest brak oryginalnych publikacji polskich. Nowotwory skóry cechują się dużą, zależną od badanej populacji różnorodnością kliniczną i histopatologiczną, stąd podjęcie badań dotyczących zastosowania dermoskopii w ich diagnostyce w populacji polskiej jest zasadne.

W obliczu dużej różnorodności dostępnych na rynku dermoskopów, celowe wydaje się także porównanie wartości diagnostycznej uzyskiwanych za ich pomocą obrazów.

Problem nowotworów skóry dotyczy lekarzy praktycznie wszystkich specjalności, a nie tylko dermatologów, onkologów i chirurgów. Stąd badania dotyczące zastosowania dermoskopii i teledermoskopii w codziennej praktyce medycznej w populacji polskiej wydają się być niezbędne. Mogą one zaowocować szybszym i precyzyjniejszym rozpoznaniem, co poprzez implikacje terapeutyczne może przekładać się na poprawę rokowania, a także zmniejszenie nakładów finansowych na diagnostykę w tej populacji chorych.

2. Cele pracy

Zasadniczym celem pracy jest ocena przydatności badania dermoskopowego w codziennej diagnostyce czerniaka i raka podstawnokomórkowego skóry.

Szczegółowymi celami pracy są:

1. Ocena czułości i swoistości badania dermoskopowego z użyciem różnych narzędzi dermoskopowych w czerniaku i raku podstawnokomórkowym skóry.
2. Korelacja obrazów dermoskopowych z wybranymi cechami klinicznymi i histologicznymi raka podstawnokomórkowego i czerniaka skóry.
3. Analiza poprawności rozpoznań ustalanych za pomocą badania teledermoskopowego.
4. Porównanie możliwości wizualizacji określonych struktur za pomocą różnych narzędzi dermoskopowych.

3. Materiał i metody

3.1. GRUPA BADANA

Praca ma charakter badania prospektywnego, dwuśrodkowego, nierandomizowanego, które zostało przeprowadzone w latach 2012-2017 w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik: prof. dr hab. med. Roman Nowicki) oraz Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz). Projekt uzyskał pozytywną opinię Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/411/2012). Grupę badaną stanowiło 540 osób, u których stwierdzono łącznie 637 zmian skórnych wymagających diagnostyki. Wśród przebadanych było 301 kobiet (56%) i 239 mężczyzn (44%). Ich wiek wahał się od 3 do 96 lat, średnio wynosił 54,13 lat. W 28 przypadkach rozpoznano zmiany łagodne (brodawka łojotokowa-3, włókniak miękkki-2, znamię melanocytarne-23) jedynie na podstawie obrazu klinicznego oraz badania dermoskopowego. W pozostałych 609 przypadkach dokonano usunięcia zmian, celem weryfikacji histopatologicznej. W 319 przypadkach (52,3%) rozpoznano nowotwory złośliwe, pozostałe 290 zmian (47,6%) miało charakter łagodny. Podczas zbierania materiału rozpoznano 28 współistniejących ognisk raka podstawnkomórkowego oraz 5 raka płaskonabłonkowego, które towarzyszyły zmianie, z którą pacjent został skierowany. W tabeli II przedstawiono typy histologiczne rozpoznanych nowotworów łagodnych, w tabeli III nowotworów złośliwych.

Tabela II: Zestawienie 290 rozpoznanych zmian łagodnych z podziałem na typy histologiczne.

ROZPOZNANIE HISTOPATOLOGICZNE	BADANA GRUPA N=290
<i>Znamiona melanocytarne (suma):</i>	190 (65,5%)
– znamię łączące, złożone, skórne, płama soczewicowata	174 (60,0%)
– znamię błękitne	11 (3,8%)
– znamię typu Spitz	5 (1,7%)
<i>Brodawka łojotokowa</i>	29 (10,0%)
<i>Blizna, zwłóknienie</i>	22 (7,6%)
<i>Guz przydatkowy: łac. trichoblastoma</i>	10 (3,4%)
<i>Włókniak miękki, włókniak twardy</i>	7 (2,4%)
<i>Guz zapalny</i>	6 (2,1%)
<i>Guz naczyńniowy</i>	5 (1,7%)
<i>Guz przydatkowy: znamię łojowe, gruczolak łojowy, gruczolak potowy</i>	3 (1,0%)
<i>Rogowiak kolczystokomórkowy</i>	2 (0,7%)
<i>Inne zmiany łagodne</i>	16 (5,5%)

Tabela III: Zestawienie 319 rozpoznanych nowotworów złośliwych z podziałem na typy histologiczne.

ROZPOZNANIE HISTOPATOLOGICZNE	BADANA GRUPA N=319
<i>Rak podstawnokomórkowy</i>	215 (67,3%)
<i>Czerniak skóry</i>	49 (15,4%)
<i>Rak płaskonabłonkowy</i>	23 (7,2%)
<i>Rogowacenie słoneczne</i>	14 (4,4%)
<i>Choroba Bowena</i>	9 (2,8%)
<i>MELTUMP (ang. melanocytic tumor with uncertain malignant potential)</i>	5 (1,6%)
<i>Róg skórny</i>	1 (0,3%)
<i>Rak z komórek Merkla</i>	1 (0,3%)
<i>Guz przerzutowy</i>	1 (0,3%)
<i>Chłoniak</i>	1 (0,3%)

3.2 METODYKA BADANIA

Wszystkich pacjentów poddano szczegółowemu badaniu przedmiotowemu i podmiotowemu, ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka rozwoju złośliwych nowotworów skóry. Badanie fizykalne ukierunkowano na detekcję towarzyszących, niezależnych ognisk nowotworowych.

Badanie dermoskopowe wykonywano za pomocą różnych typów dermoskopu: ręcznego Heine Delta 20 Plus, Handyscope FotoFinder, Heine iC 1 oraz wideodermoskopu FotoFinder Vexia. Analiza obrazu dermoskopowego została przeprowadzona zgodnie z aktualnymi wytycznymi, w oparciu o trzystopniową skalę złośliwości, 7-punktową listę kontrolną oraz algorytm chaos i wzory [15,24].

Podjęte o utkanie nowotworowe zmiany skórne wycinano w znieczuleniu miejscowym ze standardowym marginesem resekcji w oparciu o aktualne wytyczne diagnostyczno – terapeutyczne [6,27,28]. Rozpoznanie ostateczne dotyczące złośliwych nowotworów zostały postawione na podstawie badania histopatologicznego. Wszystkie badania przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Biernat). 28 ostatecznych rozpoznań zmian łagodnych został ustalonych na podstawie niebudzącego wątpliwości typowego obrazu klinicznego i dermoskopowego. 164 zarchiwizowane za pomocą systemu Handyscope Foto-

Finder obrazy dermoskopowe zmian skórnych przesłano drogą elektroniczną wraz z podstawowymi danymi klinicznymi (wiek, płeć, fototyp skóry) do zewnętrznego dermatologa – dermoskopisty, celem oceny i postawienia rozpoznania. Wszystkie rozpoznania wstępne (kliniczne i dermoskopowe) skonfrontowano z ostatecznymi. Analizę występowania określonych struktur dermoskopowych czerniaka i raka podstawnokomórkowego a także porównanie możliwości wizualizacji struktur dermoskopowych przy zastosowaniu różnych narzędzi dokonało wspólnie trzech dermatologów – dermoskopistów.

W tabeli IV przedstawiono struktury dermoskopowe analizowane ogólnie w czerniaku skóry, wraz z ich korelacją z elementami histopatologicznymi – własna modyfikacja w oparciu o prace Kittler H., Argenziano G. i wsp. [15,29]. W tabeli V przedstawiono struktury dermoskopowe analizowane w czerniaku skóry twarzy, wraz z ich korelacją z elementami histopatologicznymi – własna modyfikacja w oparciu o prace Kitter H., Tschandl P., Pralong P., Cengiz F., Stolz W. i wsp. [15, 30–33]. W tabeli VI przedstawiono natomiast struktury dermoskopowe analizowane w raku podstawnokomórkowym, wraz z ich korelacją z elementami histopatologicznymi – własna modyfikacja w oparciu o prace Kittler H. i Lallas A. i wsp. [15,34].

Tabela IV: Przedstawiono struktury dermoskopowe analizowane w czerniaku skóry i ich korelacje z elementami histopatologicznymi – własna modyfikacja.

STRUKTURA DERMOSKOPOWA	KORELACJA HISTOPATOLOGICZNA
<i>Asymetria koloru/struktur w co najmniej jednej osi</i>	<i>Histologiczna asymetria strukturalna</i>
<i>Atypowa siatka barwnikowa</i>	<i>Nieregularne i poszerzone sople naskórkowe</i>
<i>Czarne kropki</i>	<i>Pagetoidalne (horyzontalne) szerzenie się atypowych melanocytów w warstwie rogowej naskórka</i>
<i>Pseudopodia/linie promieniste</i>	<i>Wiązki melanocytów szerzących się obwodowo na granicy skórno-naskórkowej</i>
<i>Asymetrycznie rozmieszczone brązowe grudnki o różnym kształcie i rozmiarze</i>	<i>Gniazda melanocytów nieregularnie rozmieszczonych w obrębie połączenia skórno-naskórkowego lub/i w warstwie brodawkowatej skóry właściwej</i>
<i>Szaro-niebieski obszar bezstrukturalny</i>	<i>Hiperpigmentacja w obrębie wszystkich warstw naskórka i/lub górnych warstw skóry właściwej (związana z obecnością melanocytów lub melanofagów)</i>
<i>Biały obszar bezstrukturalny</i>	<i>Obszary regresji i włóknienia</i>

<i>Szare kropki (obszar posypany pieprzem, ang. peppering)</i>	<i>Melanina/melanofagi skupione w drobne kropki przypominające ziarna pieprzu w obrębie górnej warstwy skóry właściwej</i>
<i>Polimorficzne naczynia: linijne (a), w kształcie kropek (b)</i>	<i>Neowaskularyzacja w obrębie (a) górnej warstwy skóry właściwej, (b) warstwy siateczkowej skóry właściwej</i>

Tabela v: Struktury dermoskopowe analizowane w czerniaku skóry twarzy i ich korelacja z elementami histopatologicznymi – własna modyfikacja.

KRYTERIUM	KORELACJA HISTOPATOLOGICZNA
<i>Wzorec „obrączkowato-ziarnisty” (ang. annular-granular pattern)</i>	<i>Szare lub brązowe kropki wokół ujść mieszków włosowych</i>
<i>Pseudosiatka</i>	<i>Grube linie siateczkowe, będące efektem hiperpigmentacji naskórka z ominięciem licznych ujść mieszków włosowych</i>
<i>Struktury romboidalne</i>	<i>Brązowa pigmentacja w obrębie ujść mieszków włosowych, o romboidalnym kształcie</i>
<i>Asymetryczna pigmentacja ujść mieszków włosowych</i>	<i>Zewnętrzna pigmentacja w obrębie mieszków włosowych</i>

Tabela vi: Struktury dermoskopowe analizowane w raku podstawnokomórkowym skóry, ich definicja morfologiczna oraz korelacja z elementami histopatologicznymi – własna modyfikacja.

KRYTERIUM	DEFINICJA MORFOLOGICZNA	KORELACJA HISTOPATOLOGICZNA
<i>Drzewkowato rozgałęzione naczynia</i>	<i>Naczynia o dużej średnicy, nieregularnie rozgałęziające się, o jasnoczerwonej barwie. Barwa naczyń jest bardzo wyraźna, z uwagi na położenie na powierzchni guza</i>	<i>Rozszerzone naczynia prezentujące wspomagającą neowaskularyzację komórek nowotworowych</i>

<i>Powierzchnowe teleangiektazje</i>	<i>Krótkie, linijne naczynia, z nielicznymi odgałęzieniami</i>	<i>Poszerzone drobne naczynia warstwy brodawkowej skóry właściwej</i>
<i>Szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja</i>	<i>Zbiór niebieskich lub szarych grudek o różnych rozmiarach, skupionych w grupki (gniazda)</i>	<i>Dobrze odgraniczone gniazda guza ze skupiskami barwnika naciekające skórę właściwą</i>
<i>Liczne szaro-niebieskie globule</i>	<i>Liczne, luźno rozmieszczone owalne lub okrągłe struktury, mniejsze niż gniazda</i>	<i>Drobne, okrągłe gniazda nowotworowe z centralnie zaznaczoną pigmentacją, zlokalizowane w obrębie warstwy brodawkowej lub/i siateczkowej skóry właściwej</i>
<i>Skupione szaro-niebieskie kropki</i>	<i>Luźno rozmieszczone, niewielkie, szare kropki</i>	<i>Melanina/melanofagi/ skupiska melanocytarnych komórek nowotworowych w obrębie połączenia skórno-naskórkowego lub skóry właściwej</i>
<i>Struktury typu liścia klonu</i>	<i>Linie promieniste połączone na wspólnej podstawie</i>	<i>Połączone ze sobą melanocytarne gniazda nowotworowe w obrębie naskórka lub warstwy brodawkowej skóry właściwej</i>
<i>Struktury typu koła ze szprychami</i>	<i>Linie promieniste zbiegające się w centralnym punkcie lub grudce</i>	<i>Gniazda nowotworowe wzrastające i połączone z naskórkiem, charakteryzujące się palczastym rozgałęzieniem i centralnie położoną pigmentacją</i>
<i>Koncentryczne struktury</i>	<i>Różnokolorowe, nieregularne struktury przypominające globule, z centralnym zaciemieniem, prawdopodobnie będące prekursorem struktur typu koła ze szprychami</i>	<i>Małe gniazda nowotworowe wzrastające i połączone z naskórkiem z centralnie zlokalizowaną pigmentacją</i>
<i>Owrzodzenie</i>	<i>Jedno lub więcej dużych bezstrukturalnych obszarów o barwie czerwonej lub czerwono-czarnej</i>	<i>Ubytek naskórka pokryty zazwyczaj poprzez krwiopochodne strupy</i>

<i>Liczne drobne nadżerki</i>	<i>Obecność drobnych brązowo-czerwonych oraz brązowo-żółtych strupów</i>	<i>Cienkie strupy pokrywające ubytki naskórka</i>
<i>Połyskujący biało-czerwony obszar bezstrukturalny</i>	<i>Przeświecający lub nieprzezroczysty obszar o barwie białej do czerwonej</i>	<i>Rozproszone włóknienie skórne lub zwłókniałe podścielisko guza</i>

Porównanie możliwości wizualizacji struktur dermoskopowych trzech narzędzi wykonano w oparciu o obraz 38 zmian skórnych (łagodnych i złośliwych). We wszystkich przypadkach przeprowadzono badanie z wykorzystaniem klasycznego dermoskopu Heine Delta 20 Plus, Handyscope FotoFinder oraz wideodermoskopu FotoFinder Vexia. Obrazy zostały zarchiwizowane, a następnie oceniono różnice w ilości wizualizowanych struktur dermoskopowych. W grupie badanej zdiagnozowano: 5 przypadków czerniaka, 10 przypadków raka podstawnokomórkowego, 15 znamion melanocytarnych (w tym 2 znamiona błękitne oraz 2 znamiona typu Spitz) oraz 8 brodawek łojotokowych.

W całym badaniu jako środka immersyjnego używano spirytusu, 0,9% NaCl lub żelu ultrasonograficznego. Badanie przeprowadzono także w świetle spolaryzowanym. Doboru metody dokonywano, celem najlepszej wizualizacji struktur. Obraz uzyskany za pomocą wideodermoskopu FotoFinder Vexia przyjęto jako referencyjny, z uwagi na jego najdoskonalszy układ optyczny.

3.3 METODY STATYSTYCZNE

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014). STATISTICA (DATA ANALYSIS SOFTWARE SYSTEM). version 12.0 WWW.STATSOFT.COM oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci oraz wartości procentowych.

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a). Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welch) lub testu U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochra, dokładny test Fishera). Do sprawdzenia zgodności wykorzystano współczynnik Kappa Cohena.

W celu stwierdzenia powiązania, siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona lub/i Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0,05$. Przyjmując zachorowalność roczną w Polsce na czerniaka na poziomie 3 000 osób, przy założeniu 95%CI oraz z 5% błędem minimalna liczność próby wynosi około 30 pacjentów. Przyjmując zachorowalność roczną w Polsce na raka podstawnokomórkowego skóry na poziomie 300 000 osób, przy założeniu 95%CI oraz z 5% błędem minimalna liczność próby wynosi około 30 pacjentów.

4. WYNIKI

4.1 CZUŁOŚĆ I SWOISTOŚĆ BADANIA DERMOSKOPOWEGO

Wartości czułości i swoistości badania dermoskopowego z użyciem różnych narzędzi (Heine Delta 20 Plus, Handyscope FotoFinder, wideodermoskop FotoFinder Vexia) w czerniaku skóry i raku podstawnocomórkowym przedstawiono w tabeli VII.

Tabela VII: Wartości czułości i swoistości badania dermoskopowego w czerniaku skóry i raku podstawnocomórkowym.

	CZUŁOŚĆ	SWOISTOŚĆ
CM (n=49)	97,5%	96,3%
BCC (n=215)	95,1%	92,3%

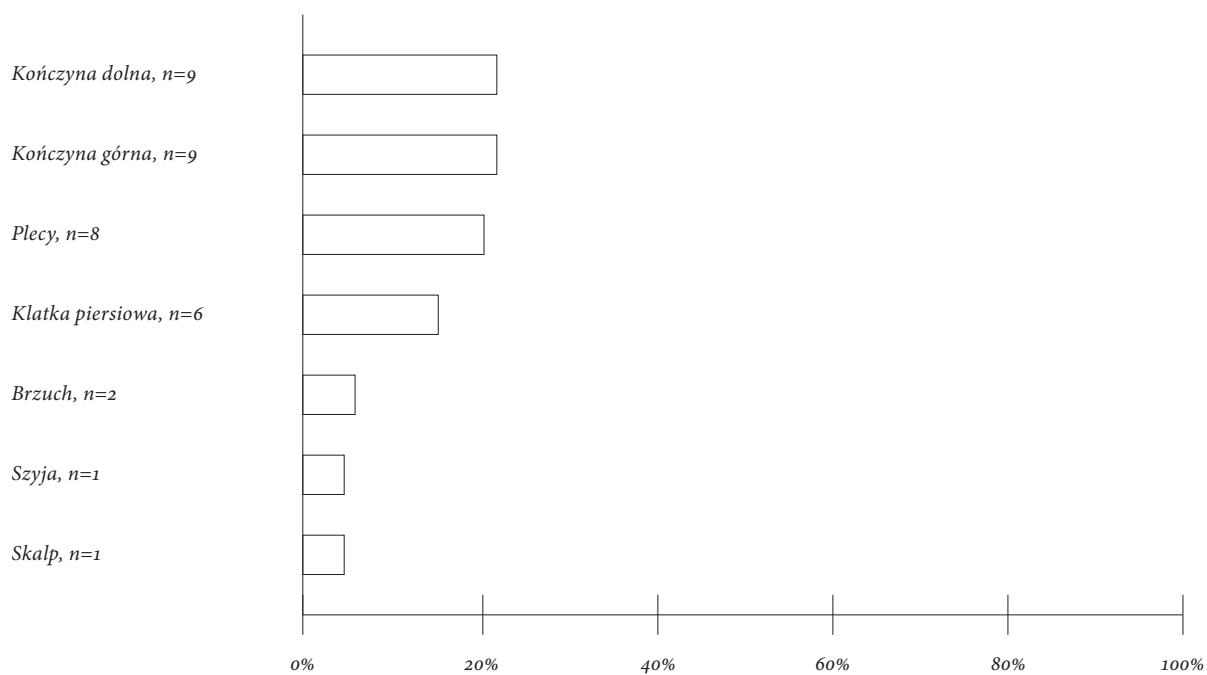
4.2 KORELACJA OBRAZÓW DERMOSKOPOWYCH Z WYBRANYMI CECHAMI KLINICZNYMI I HISTOLOGICZNYMI W CZERNIAKU SKÓRY

4.2.1 CZERNIAK SKÓRY TUŁOWIA, KOŃCZYN I SKALPU

Rozkład wieku i płci 39 chorych z czerniakiem skóry tułowia, kończyn i skalpu przedstawiono w tabeli VIII. Statystycznie najczęściej (74,1%) obserwowano w tej grupie chorych II fototyp skóry ($p=0,0001$). Na rycinie 11 przedstawiono rozkład lokalizacji 39 ognisk czerniaka. W badanej grupie wykazano najczęściej występujące typy kliniko-patologiczne nowotworu: czerniak szerzący się powierzchownie [$n=16$ (45,7%)], czerniak guzkowy [$n=12$ (36,4%)], czerniak wywodzący się ze znamienia [$n=9$ (27,3%)], czerniak amelanotyczny [$n=1$ (3,3%)], czerniak nieprzekraczający naskórka (łac. *in situ*), [$n=5$ (16,1%)].

Tabela VIII: Rozkład wieku i płci 39 chorych z czerniakiem skóry.

	BADANA GRUPA N=39
WIEK	
śr. (SD)	60,5 (19,4)
Zakres	2,0–88,0
Mediana	65,0
95%CI	[53,9;67,0]
PŁEĆ	
Kobieta	21 (55,3%)
Mężczyzna	17 (44,7%)



Rycina 11: Rozkład lokalizacji 39 ognisk czerniaka.

Średnia grubość nacieku nowotworu według Breslowa wynosiła 2,1 mm (zakres 0,05–12,5) (tabela IX), natomiast średnia wartość indeksu mitotycznego (IM) wynosiła 3,3 (zakres 0–19) (tabela X).

Tabela IX: Rozkład grubości nacieku nowotworu według Breslowa 39 ognisk czerniaka skóry.

	BADANA GRUPA N=39
SKALA BRESLOWA	
śr. (SD)	2,1 (2,6)
Zakres	0,05–12,5
Mediana	1,2
95%CI	[1,2;3,0]
SKALA BRESLOWA	
Stopień I – grubość nacieku $\leq 0,75$ mm	11 (32,4%)
Stopień II – grubość nacieku 0,76–1,5 mm	9 (26,5%)
Stopień III – grubość nacieku 1,51–3,99 mm	9 (26,5%)
Stopień IV – grubość nacieku ≥ 4 mm	5 (14,7%)
SKALA BRESLOWA	
<1 mm	17 (50,0%)
≥ 1 mm	17 (50,0%)

Tabela x: Rozkład wartości indeksu mitotycznego 39 ognisk czerniaka skóry.

	BADANA GRUPA N=39
INDEKS MITOTYCZNY	
śr. (SD)	3,3 (4,8)
Zakres	0-19
Mediana	1
95%CI	[1,5;5,1]
INDEKS MITOTYCZNY	
<1	18 (62,1%)
≥1	11 (37,9%)

Na rycinie 12 przedstawiono szczegółowy rozkład analizowanych struktur dermoskopowych.

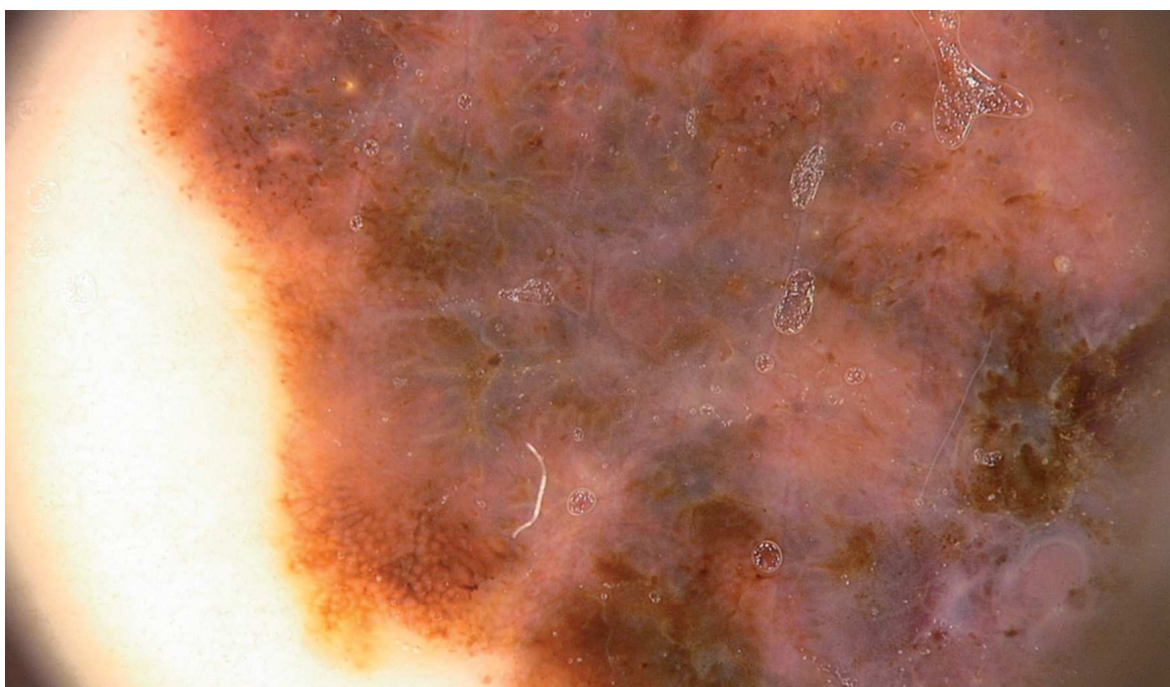
asymetria koloru/struktur w co najmniej jednej osi	100%
szaro-niebieskie obszary bezstrukturalne	92,3%
polimorficzne naczynia	71,8%
asymetrycznie rozmieszczone brązowe grudki o różnym kształcie i rozmiarze	66,7%
biały obszar bezstrukturalny	53,8%
szare kropki	51,3%
czarne kropki	43,6%
atypowa siatka barwnikowa (grube linie siateczkowate)	41,0%
pseudopodia/linie promieniste	33,3%

Rycina 12: Rozkład analizowanych struktur dermoskopowych w 39 ogniskach czerniaka.

We wszystkich badanych przypadkach występowała asymetria koloru/struktur w co najmniej jednej osi (rycina 13). Pozostałe najczęściej obserwowane struktury dermoskopowe to: szaro-niebieskie obszary bezstrukturalne (rycina 14), polimorficzne naczynia (rycina 15), asymetrycznie rozmieszczone brązowe grudki o różnym kształcie i rozmiarze (rycina 16), oraz biały obszar bezstrukturalny (rycina 17,18).



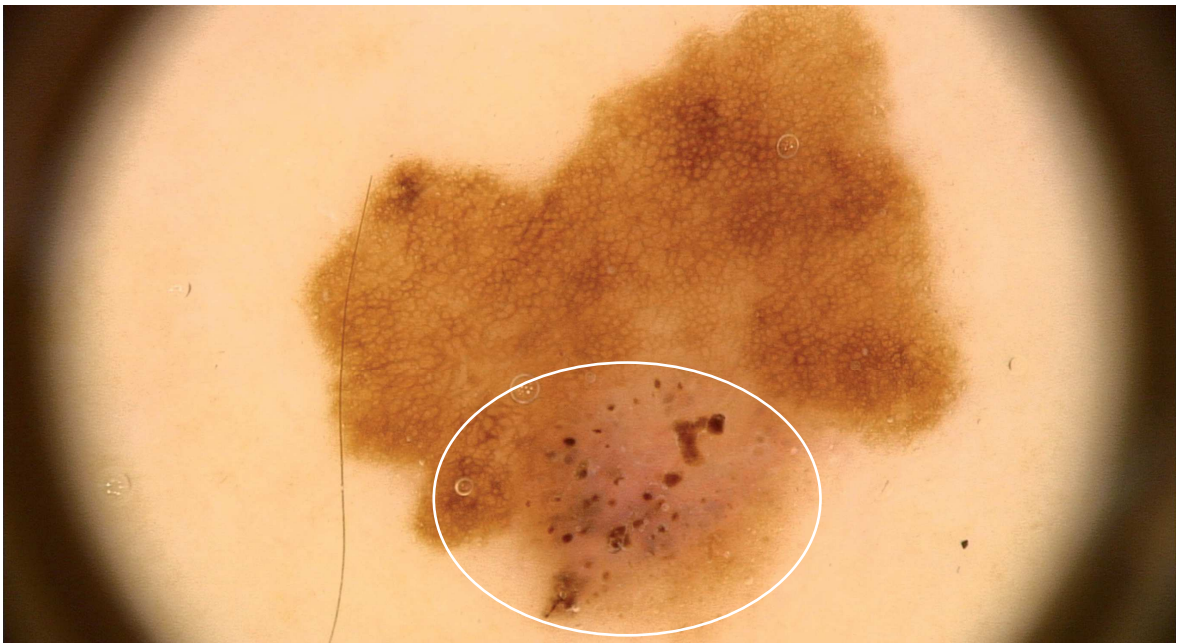
Rycina 13: Wyraźna asymetria koloru i struktur w dwóch osiach.
Czerniak *in situ*, IM 1, T₁N₀M₀.



Rycina 14: Widoczny szaro-niebieski obszar bezstrukturalny.
Czerniak szerzący się powierzchownie, Breslow 0,9 mm, IM 3, T_{1b}N₀M₀.



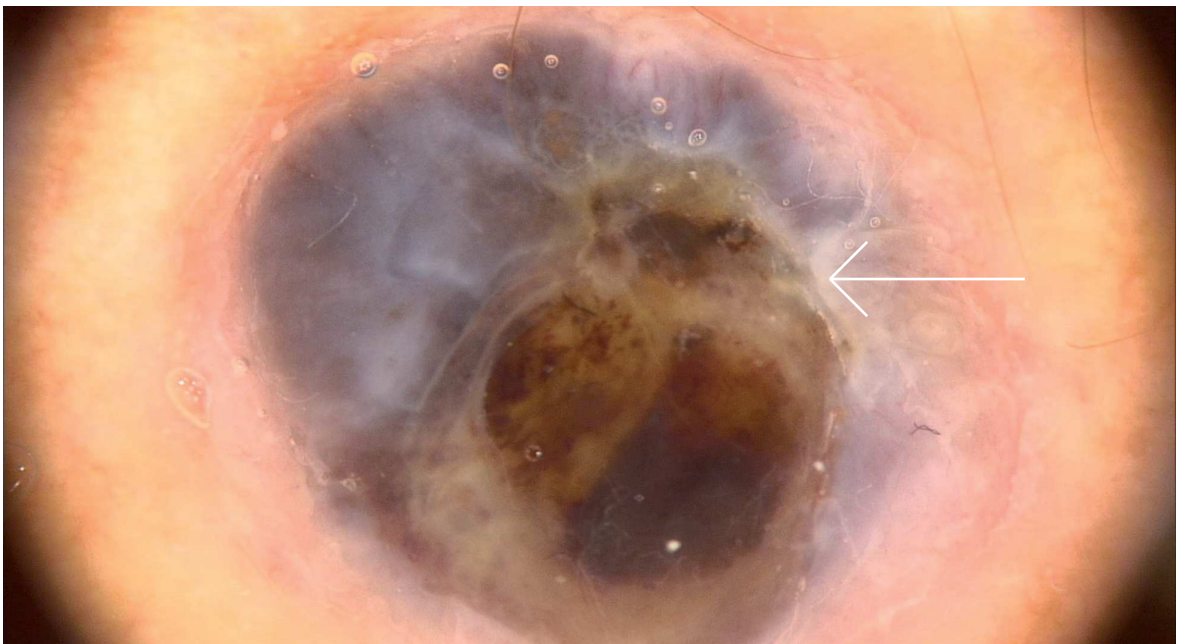
Rycina 15: Widoczny polimorficzny wzorec naczyniowy, przedstawiający naczynia o charakterze rozgałęzionym, zakrzywionym, serpentynowatym i w kształcie kropek (obszar zaznaczony). Czerniak guzkowy, Breslow 3,5 mm, IM 1, T_{3a}N₀M₀.



Rycina 16: Widoczne asymetrycznie rozmieszczone brązowe grudki o różnym kształcie i rozmiarze (obszar zaznaczony). Czerniak szerzący się powierzchownie, Breslow 0,5 mm, IM 1, T_{1b}N₀M₀.



Rycina 17: Widoczny biały obszar bezstrukturalny w postaci białych linii (strzałka). Czerniak wywodzący się ze znamienia, Breslow 12,5 mm, IM 1, T_{4a}N₀M₀.



Rycina 18: Widoczny biały obszar bezstrukturalny w postaci białych linii (strzałka). Czerniak guzkowy, Breslow 3,3 mm, IM 10, T_{3b}N₀M₀.

W tabeli XI przedstawiono zależność między grubością nacieku nowotworu według Breslowa, a występowaniem atypowej siatki barwnikowej.

Tabela XI: Rozkład występowania atypowej siatki barwnikowej w zależności od grubości nacieku nowotworu według Breslowa. Różnice istotne statystycznie.

	BRAK CECHY	CECHA	P-VALUE
SKALA BRESLOWA			
śr. (SD)	2,9 (3,0)	0,9 (0,8)	0,0219
Zakres	0,2-12,5	0,1-3,3	
Mediana	1,8	0,8	
95%CI	[1,5;4,3]	[0,5;1,4]	
SKALA BRESLOWA			0,0448
Stopień I – grubość nacieku $\leq 0,75$ mm	5 (25,0%)	6 (42,9%)	
Stopień II – grubość nacieku 0,76-1,5 mm	3 (15,0%)	6 (42,9%)	
Stopień III – grubość nacieku 1,51-3,99 mm	7 (35,0%)	2 (14,3%)	
Stopień IV – grubość nacieku ≥ 4 mm	5 (25,0%)	0 (0,0%)	
SKALA BRESLOWA			
<1 mm	6 (30,0%)	11 (78,6%) ¹	
≥ 1 mm	14 (70,0%) ²	3 (21,4%) ^{1,2}	¹ 0,00325 ² 0,0053

Pacjenci, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo obecność atypowej siatki barwnikowej (grube linie siateczkowate) mieli statystycznie istotnie częściej nowotwór o grubości nacieku <1 mm według Breslowa (78,6% vs. 21,4%, p=0,00325) (rycina 17).

Średnia grubość nacieku nowotworu według Breslowa w ogniskach czerniaka, w których stwierdzono dermoskopowo atypową siatkę barwnikową była statystycznie istotnie niższa, niż w guzach, w których ta cecha nie wystąpiła (0,9 vs. 2,9, $p=0,0219$).

Odsetek czerniaków z grubością nacieku nowotworu według Breslowa ≥ 1 mm był statystycznie istotnie mniejszy u pacjentów, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo atypową siatkę barwnikową (21,4% vs. 70%, $p=0,053$).

W tabeli XII przedstawiono zależność między grubością nacieku nowotworu według Breslowa, a występowaniem pseudopodiów/linii promienistych.

Tabela XII: Rozkład występowania pseudopodiów/linii promienistych w zależności od grubości nacieku nowotworu według Breslowa. Różnice istotne statystycznie.

	BRAK CECHY	CECHA	P-VALUE
SKALA BRESLOWA			
śr. (SD)	2,8 (2,9)	0,8 (0,5)	0,0089
Zakres	0,1-12,5	0,2-1,8	
Mediana	1,8	0,7	
95%CI	[1,5;4,1]	[0,5;1,1]	
SKALA BRESLOWA			0,0378
Stopień I – grubość nacieku $\leq 0,75$ mm	5 (22,7%)	6 (50,0%)	
Stopień II – grubość nacieku 0,76-1,5 mm	4 (18,2%)	5 (41,7%)	
Stopień III – grubość nacieku 1,51-3,99 mm	8 (36,4%)	1 (8,3%)	
Stopień IV – grubość nacieku ≥ 4 mm	5 (22,7%)	0 (0,0%)	

SKALA BRESLOWA			
<1 mm	7 (31,8%)	10 (83,3%) ¹	
≥1 mm	15 (68,2%) ²	2 (16,7%) ^{1,2}	¹ 0,0209 ² 0,0041

Pacjenci, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo pseudopodia/linie promieniste mieli statystycznie istotnie częściej nowotwór o grubości nacieku <1 mm według Breslowa (83,3% vs. 16,7%, p=0,0209).

Średnia grubość nacieku nowotworu według Breslowa w ogniskach czerniaka, w których stwierdzono dermoskopowo pseudopodia/linie promieniste była statystycznie istotnie niższa, niż w guzach, w których ta cecha nie wystąpiła (0,8 vs. 2,8, p=0,0089).

Odsetek przypadków z grubością nacieku nowotworu według Breslowa ≥1 mm był statystycznie istotnie mniejszy u pacjentów, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo pseudopodia/linie promieniste (16,7% vs. 68,2%, p=0,0041).

W tabeli XIII przedstawiono zależność między grubością nacieku nowotworu według Breslowa, a występowaniem asymetrycznie rozmieszczonych brązowych grudek o różnym kształcie i rozmiarze.

Tabela XIII: Rozkład występowania asymetrycznie rozmieszczonych brązowych grudek o różnym kształcie i rozmiarze w zależności od grubości nacieku nowotworu według Breslowa. Różnice istotnie statystycznie.

	BRAK CECHY	CECHA	P-VALUE
SKALA BRESLOWA			
śr. (SD)	3,9 (3,7)	1,2 (1,1)	0,0085
Zakres	0,5-12,5	0,1-4,5	
Mediana	3,3	0,9	
95%CI	[1,4;6,3]	[0,7;1,7]	

SKALA BRESLOWA			0,0478
Stopień I – grubość nacieku $\leq 0,75$ mm	1 (9,1%)	10 (43,5%)	
Stopień II – grubość nacieku 0,76-1,5 mm	3 (27,3%)	6 (26,1%)	
Stopień III – grubość nacieku 1,51-3,99 mm	3 (27,3%)	6 (26,1%)	
Stopień IV – grubość nacieku ≥ 4 mm	4 (36,4%)	1 (4,3%)	
SKALA BRESLOWA			
<1 mm	3 (27,3%)	14 (60,9%)	
≥ 1 mm	8 (72,7%)	9 (39,1%)	0,0468

Średnia grubość nacieku nowotworu według Breslawa w ogniskach czerniaka, w których stwierdzono dermoskopowo asymetrycznie rozmieszczone brązowe grudki o różnym kształcie i rozmiarze była statystycznie istotnie niższa, niż w guzach, w których ta cecha nie wystąpiła (1,2 vs. 3,9, $p=0,0085$).

Odsetek przypadków z grubością nacieku nowotworu według Breslawa ≥ 1 mm był istotnie mniejszy u pacjentów, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo asymetrycznie rozmieszczone grudki o różnym kształcie i rozmiarze (39,1% vs. 72,7%, $p=0,0468$).

W tabeli xiv przedstawiono zależność między grubością nacieku nowotworu według Breslawa, a występowaniem polimorficznych naczyń.

Tabela xiv: Rozkład występowania polimorficznych naczyń w zależności od grubości nacieku nowotworu według Breslawa. Różnice istotne statystycznie.

	BRAK CECHY	CECHA	P-VALUE
SKALA BRESLOWA			
śr. (SD)	0,6 (0,4)	2,6 (2,8)	0,0047
Zakres	0,1-1,5	0,2-12,5	

Mediana	0,6	1,7	
95%CI	[0,3;0,9]	[1,5;3,8]	
SKALA BRESLOWA			0,0212
Stopień I – grubość nacieku $\leq 0,75$ mm	6 (66,7%)	5 (20,0%)	
Stopień II – grubość nacieku 0,76-1,5 mm	3 (33,3%)	6 (24,0%)	
Stopień III – grubość nacieku 1,51-3,99 mm	0 (0,0%)	9 (36,0%)	
Stopień IV – grubość nacieku ≥ 4 mm	0 (0,0%)	5 (20,0%)	
SKALA BRESLOWA			
<1 mm	¹ 8 (88,9%)	9 (36,0%)	
≥ 1 mm	^{1,2} 1 (11,1%)	² 16 (64,0%)	¹ 0,0196 ² 0,0065

Pacjenci, u których w ogniskach czerniaka nie stwierdzono dermoskopowo obecności polimorficznych naczyń mieli statystycznie istotnie częściej nowotwór o grubości nacieku <1 mm według Breslowa (88,9% vs. 11,1%, $p=0,0196$).

Średnia grubość nacieku nowotworu według Breslowa w ogniskach czerniaka, w których stwierdzono polimorficzne naczyniami była statystycznie istotnie wyższa, niż w guzach, w których ta cecha nie wystąpiła (2,6 vs. 0,6, $p=0,0047$).

Odsetek przypadków z grubością nacieku nowotworu według Breslowa ≥ 1 mm był statystycznie istotnie większy u pacjentów, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo polimorficzne naczynia (64% vs. 11,1%, $p=0,0065$).

W tabeli xv przedstawiono zależność między grubością nacieku nowotworu według Breslowa, a występowaniem białego obszaru bezstrukturalnego.

Tabela xv: Rozkład występowania białego obszaru bezstrukturalnego w zależności od grubości nacieku nowotworu według Breslowa. Różnice istotne statystycznie.

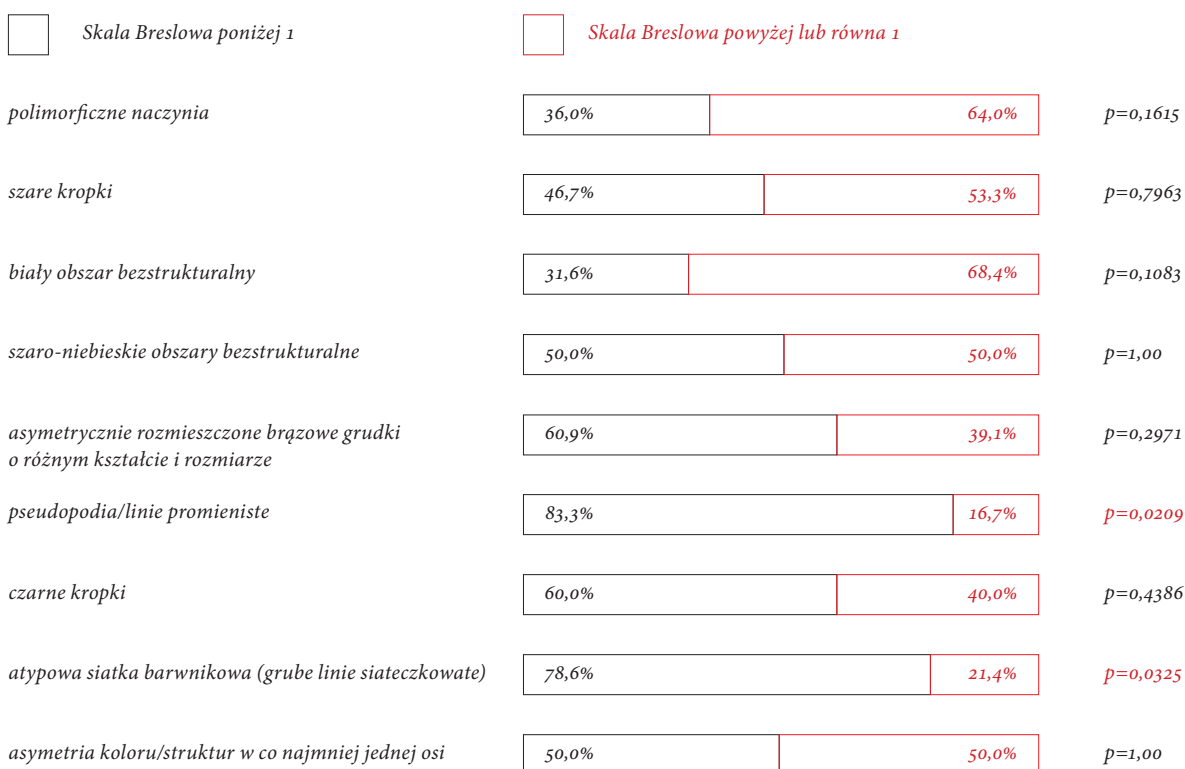
	BRAK CECHY	CECHA	P-VALUE
SKALA BRESLOWA			
śr. (SD)	1,2 (1,3)	2,8 (3,1)	0,0374
Zakres	0,1-4,5	0,2-12,5	
Mediana	0,8	1,7	
95%CI	[0,5;1,9]	[1,3;4,2]	
SKALA BRESLOWA			0,1641
Stopień I – grubość nacieku $\leq 0,75$ mm	7 (46,7%)	4 (21,1%)	
Stopień II – grubość nacieku 0,76-1,5 mm	5 (33,3%)	4 (21,1%)	
Stopień III – grubość nacieku 1,51-3,99 mm	2 (13,3%)	7 (36,8%)	
Stopień IV – grubość nacieku ≥ 4 mm	1 (6,7%)	4 (21,1%)	
SKALA BRESLOWA			
<1 mm	11 (73,3%)	6 (31,6%)	
≥ 1 mm	4 (26,7%)	13 (68,4%)	0,0156

Średnia grubość nacieku nowotworu według Breslowa w ogniskach czerniaka, w których stwierdzono dermoskopowo biały obszar bezstrukturalny była statystycznie istotnie wyższa, niż w guzach, w których ta cecha nie wystąpiła (2,8 vs. 1,2, $p=0,0374$).

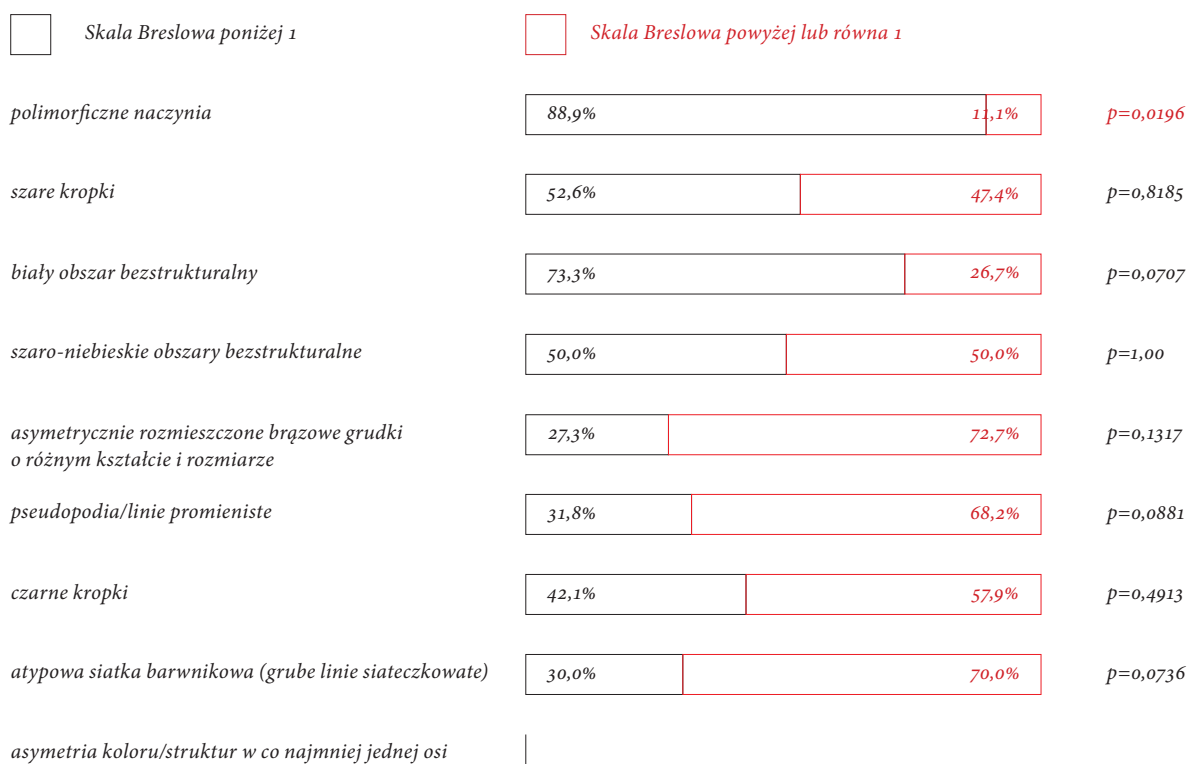
Odsetek przypadków z grubością nacieku nowotworu według Breslowa ≥ 1 mm był statystycznie istotnie większy u pacjentów, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo biały obszar bezstrukturalny (68,4% vs. 26,7, $p=0,0156$) (tabela xv).

Nie wykazano statystycznie istotnych zależności pomiędzy częstością występowania czarnych kropek ($p=0,3001$), szarych kropek ($p=0,7298$) i szaro-niebieskiego obszaru bezstrukturalnego ($p=1,0$), a grubością nacieku nowotworu według Breslowa (według podziału <1 i ≥ 1).

Na rycinie 19 przedstawiono procentowy rozkład występowania struktur dermoskopowych w zależności od grubości nacieku nowotworu według Breslowa. Na rycinie 20 przedstawiono procentowy rozkład niewystępowania struktur dermoskopowych w zależności od grubości nacieku nowotworu według Breslowa.



Rycina 19: Procentowy rozkład występowania struktur dermoskopowych w zależności od grubości nacieku nowotworu według Breslowa.



Rycina 20: Procentowy rozkład niewystępowania struktur dermoskopowych w zależności od grubości nacieku nowotworu według Breslowa.

U pacjentów z czerniakami, w których dermoskopowo stwierdzono obecność atypowej siatki barwnikowej (p=0,0209) lub pseudopodiów/linii promienistych (p=0,0325) lub nie stwierdzono obecności polimorficznych naczyń (p=0,0196) grubość nacieku nowotworu według Breslowa statystycznie istotnie częściej była <1 mm.

W tabeli XVI przedstawiono zależność między wartością indeksu mitotycznego, a występowaniem polimorficznych naczyń.

Tabela XVI: Rozkład występowania polimorficznych naczyń w zależności od wartości indeksu mitotycznego. Różnice istotne statystycznie.

	BRAK CECHY	CECHA	P-VALUE
INDEKS MITOTYCZNY			
<i>śr. (SD)</i>	0,3 (0,5)	4,4 (5,1)	0,0050
<i>zakres</i>	0,0-1,0	0,0-19,0	
<i>mediana</i>	0,0	2,0	
<i>95%CI</i>	[-0,1;0,6]	[2,1;6,8]	
INDEKS MITOTYCZNY			
<1	6 (75,0%)	¹ 4 (19,0%)	
≥1	² 2 (25,0%)	^{1,2} 17 (81,0%)	¹ 0,0046 ² 0,0046

Pacjenci, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo obecność polimorficznych naczyń mieli statystycznie istotnie rzadziej nowotwór o indeksie mitotycznym <1 (19,0% vs. 81,0%, p=0,0046).

Średnia wartość indeksu mitotycznego w ogniskach czerniaka w których stwierdzono dermoskopowo polimorficzne naczynia była statystycznie istotnie wyższa, niż w guzach w których ta cecha nie wystąpiła (4,4 vs. 0,3, p=0,0050).

Odsetek przypadków z wartością indeksu mitotycznego ≥1 był statystycznie istotnie wyższy u pacjentów, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo polimorficzne naczynia (81,0% vs. 25,0%, p=0,0046).

W tabeli xvii przedstawiono zależność między wartością indeksu mitotycznego, a występowaniem asymetrycznie rozmieszczonych grudek o różnym kształcie i rozmiarze.

Tabela xvii: Rozkład występowania asymetrycznie rozmieszczonych grudek o różnym kształcie i rozmiarze w zależności od wartości indeksu mitotycznego. Różnice istotne statystycznie.

	BRAK CECHY	CECHA	P-VALUE
INDEKS MITOTYCZNY			
<i>śr. (SD)</i>	5,6 (6,1)	1,8 (3,0)	0,0328
<i>zakres</i>	0,0-19,0	0,0-11,0	
<i>mediana</i>	2,0	0,5	
<i>95%CI</i>	[1,5;9,8]	[0,3;3,3]	
INDEKS MITOTYCZNY			
<1	¹ 1 (9,1%)	9 (50,0%)	
≥1	^{1,2} 0 (90,9%)	² 9 (50,0%)	¹ 0,0067 ² 0,0245

Pacjenci, u których w ogniskach czerniaka nie stwierdzono dermoskopowo asymetrycznie rozmieszczonych brązowych grudek o różnym kształcie i rozmiarze mieli statystycznie istotnie rzadziej nowotwór o wartości indeksu mitotycznego <1 (9,1% vs. 90,9%, p=0,0067).

Średnia wartość indeksu mitotycznego w ogniskach czerniaka, w których stwierdzono dermoskopowo asymetrycznie rozmieszczone grudki o różnym kształcie i rozmiarze była statystycznie istotnie niższa, niż w guzach, w których ta cecha nie wystąpiła (1,8 vs. 5,6, p=0,0328).

Odsetek przypadków z wartością indeksu mitotycznego ≥1 był statystycznie istotnie mniejszy u pacjentów, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo asymetrycznie rozmieszczone brązowe grudki o różnym kształcie i rozmiarze (50,0% vs. 90,9%, p=0,0245).

W tabeli XVIII przedstawiono zależność między wartością indeksu mitotycznego, a występowaniem białego obszaru bezstrukturalnego.

Tabela XVIII: Rozkład występowania białego obszaru bezstrukturalnego w zależności od wartości indeksu mitotycznego. Różnice istotne statystycznie.

	BRAK CECHY	CECHA	P-VALUE
INDEKS MITOTYCZNY			
<i>śr. (SD)</i>	1,0 (1,7)	4,9 (5,6)	0,0395
<i>zakres</i>	0,0-6,0	0,0-19,0	
<i>mediana</i>	0,5	3,0	
<i>95%CI</i>	[-0,1;2,1]	[2,0;7,7]	
INDEKS MITOTYCZNY			
<1	6 (50,0%)	¹ 4 (23,5%)	
≥1	² 6 (50,0%)	^{1,2} 16 (76,5%)	¹0,0291 ² 0,1400

Pacjenci, u których w ogniskach czerniaka stwierdzono dermoskopowo biały obszar bezstrukturalny mieli statystycznie istotnie rzadziej nowotwór o wartości indeksu mitotycznego <1 (23,5% vs. 76,5%, p=0,0291).

Średnia wartość indeksu mitotycznego w ogniskach czerniaka, w których stwierdzono dermoskopowo biały obszar bezstrukturalny była statystycznie istotnie wyższa, niż w guzach, w których ta cecha nie wystąpiła (4,9 vs. 1,0, p=0,0395).

W tabeli XIX przedstawiono zależność między wartością indeksu mitotycznego, a występowaniem pseudopodiów/linii promienistych.

Tabela XIX: Rozkład występowania pseudopodiów/linii promienistych w zależności od wartości indeksu mitotycznego. Różnice istotne statystycznie.

	BRAK CECHY	CECHA	P-VALUE
INDEKS MITOTYCZNY			
<i>śr. (SD)</i>	4,6 (5,4)	0,7 (0,9)	0,0459
<i>zakres</i>	0,0–19,0	0,0–3,0	
<i>mediana</i>	2,0	0,5	
<i>95%CI</i>	[2,0;7,2]	[0,0;1,4]	
INDEKS MITOTYCZNY			
<1	¹ 5 (26,3%)	5 (50,0%)	
≥1	¹ 14 (73,7%)	^{1,2} 5 (50,0%)	¹ 0,0389 ² 0,2022

Pacjenci, u których w ogniskach czerniaka nie stwierdzono dermoskopowo pseudopodiów/linii promienistych mieli statystycznie istotnie rzadziej nowotwór o wartości indeksu mitotycznego <1 (26,3% vs. 73,7%, p=0,0389).

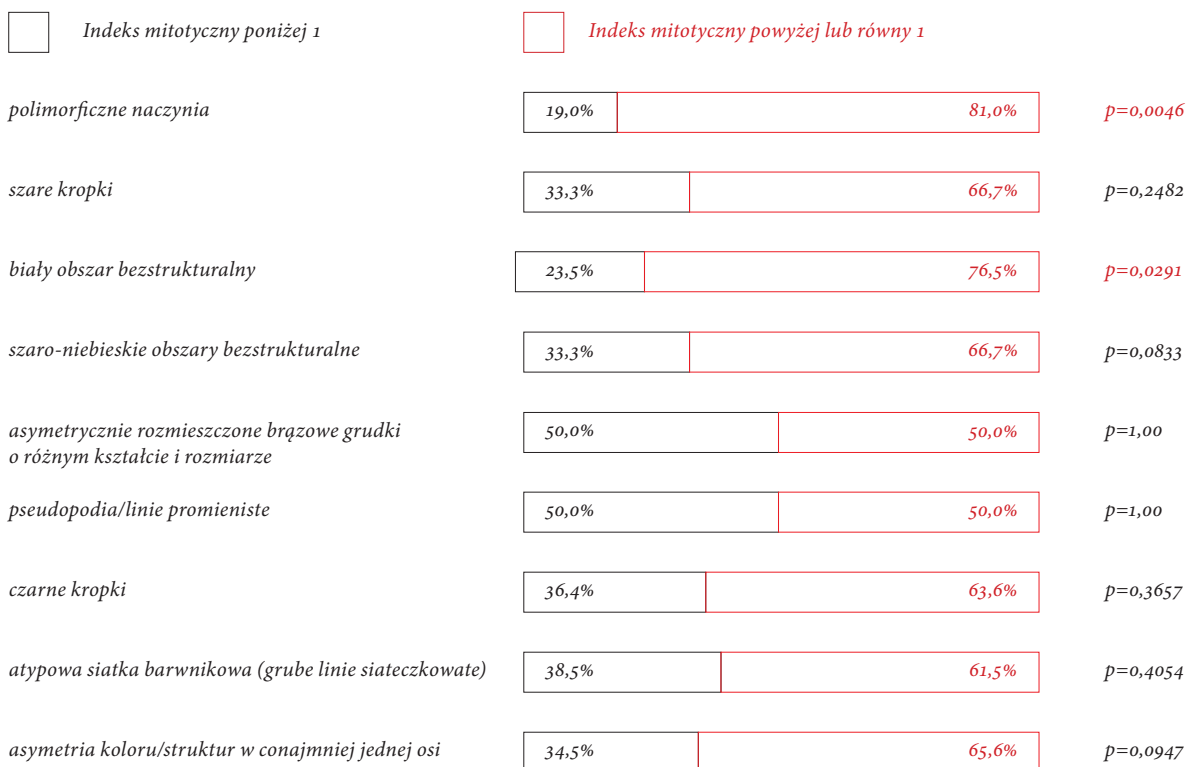
Średnia wartość indeksu mitotycznego w ogniskach czerniaka, w których stwierdzono dermoskopowo pseudopodia/linie promieniste była statystycznie istotnie niższa, niż w guzach, w których ta cecha nie wystąpiła (0,7 vs. 4,6, p=0,0459).

Nie wykazano statystycznie istotnych zależności pomiędzy częstością występowania atypowej siatki barwnikowej (p=0,6845), czarnych kropek (p=0,8677), szarych kropek (p=0,9129) oraz szaro-niebieskiego obszaru strukturalnego (p=0,1400), a indeksem mitotycznym (według podziału <1 i >1).

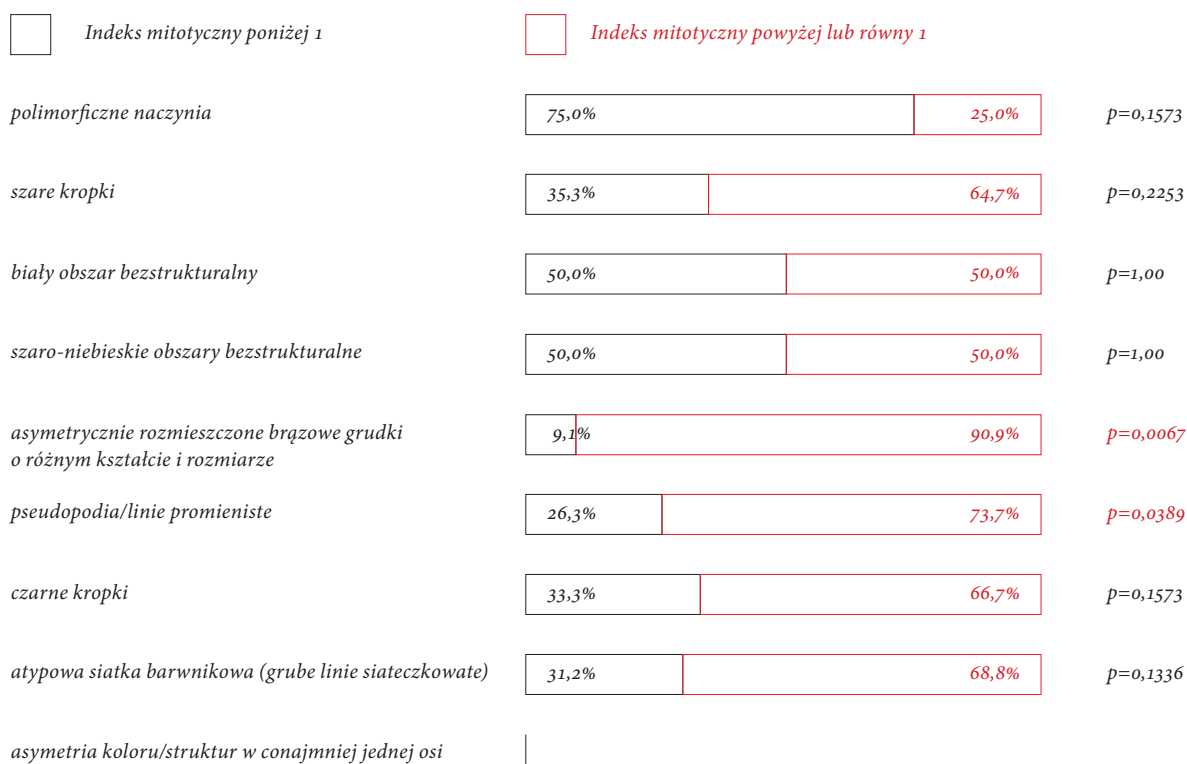
Nie wykazano istotnych z punktu widzenia klinicznego korelacji między częstością występowania struktur dermoskopowych, a cechami klinicznymi.

Na rycinie 21 przedstawiono procentowy rozkład występowania struktur dermoskopowych w zależności od wartości indeksu mitotycznego. Na rycinie 22 przedstawiono procentowy rozkład niewystępowania struktur dermoskopowych w zależności od wartości indeksu mitotycznego.

Rycina 21: Procentowy rozkład występowania struktur dermoskopowych w zależności od wartości indeksu mitotycznego.



Rycina 21: Procentowy rozkład występowania struktur dermoskopowych w zależności od wartości indeksu mitotycznego.



Rycina 22: Procentowy rozkład niewystępowania struktur dermoskopowych w zależności od wartości indeksu mitotycznego.

U pacjentów z czerniakami, w których dermoskopowo stwierdzono obecność polimorficznych naczyń ($p=0,0046$) lub białego obszaru bezstrukturalnego ($p=0,0291$) lub nie stwierdzono obecności asymetrycznie rozmieszczonych brązowych grudek o różnym kształcie i rozmiarze ($p=0,0067$), ani pseudopodiów/linii promienistych ($p=0,0389$) wartość indeksu mitotycznego statystycznie istotnie częściej była <1 .

W analizie regresji występowania struktur dermoskopowych w stosunku do grubości nacieku według Breslowa oraz wartości indeksu mitotycznego nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

4.2.2 CZERNIAK SKÓRY TWARZY

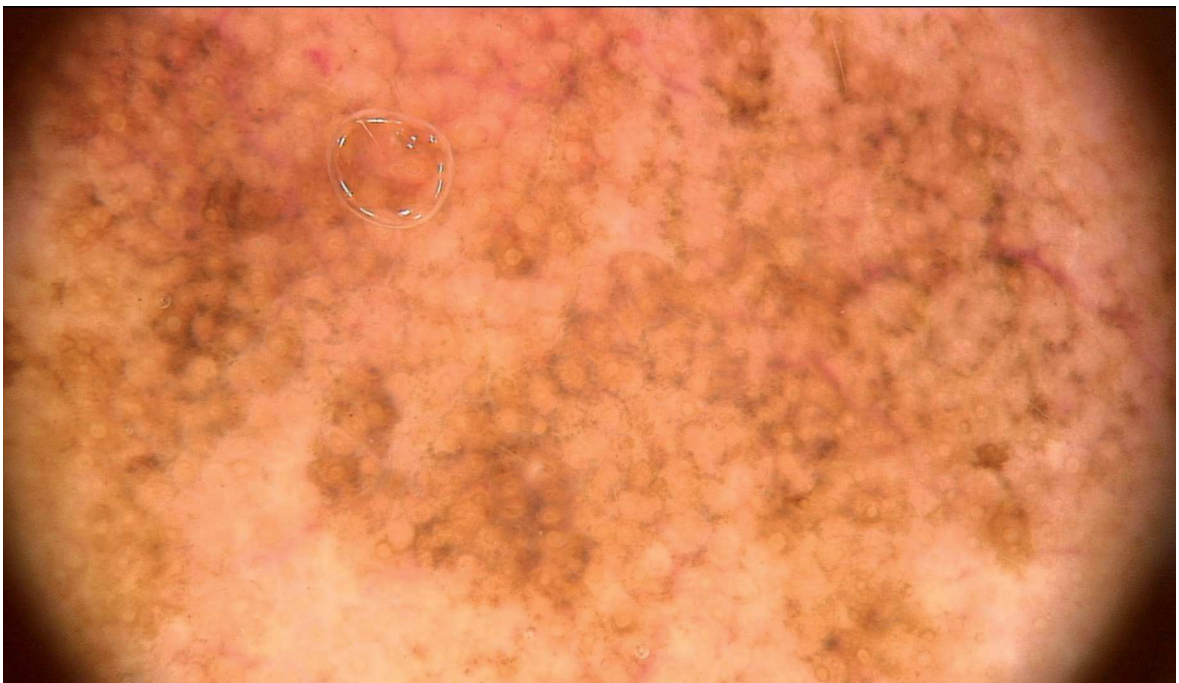
Analizę przypadków czerniaka skóry twarzy przeprowadzono na 9 przypadkach tego nowotworu, rozpoznanego u 5 kobiet (55,5%) i 4 mężczyzn (44,4%), o średniej wieku 72,8 lat (od 60 do 95 lat). Średni naciek nowotworu według Breslowa wynosił 2,2 (zakres 0,3–3,7), natomiast średnia wartość indeksu mitotycznego wynosiła 3,5 (zakres 0–7). Czułość badania dermoskopowego w tej grupie chorych wynosiła 100%, a swoistość 69,23%. W tabeli xx przedstawiono częstość występowania analizowanych struktur dermoskopowych (rycina 23,24).

Tabela xx: Częstość występowania analizowanych struktur dermoskopowych w 9 ogniskach czerniaka skóry twarzy.

STRUKTURA DERMOSKOPOWA	BADANA GRUPA N=9
<i>Asymetria koloru/struktur w co najmniej jednej osi</i>	9 (100,0%)
<i>Atypowa siatka barwnikowa</i>	0 (0,0%)
<i>Czarne kropki</i>	4 (44,4%)
<i>Pseudopodia/linie promieniste</i>	3 (33,3%)
<i>Asymetrycznie rozmieszczone brązowe grudki o różnym kształcie i rozmiarze</i>	6 (66,6%)
<i>Szaro-niebieski obszar bezstrukturalny</i>	6 (66,6%)
<i>Szare kropki</i>	3 (33,3%)
<i>Polimorficzne naczynia</i>	4 (44,4%)
<i>Biały obszar bezstrukturalny</i>	6 (33,3%)
<i>Wzorzec „obrączkowato-ziarnisty”</i>	3 (33,3%)
<i>Pseudosiatka</i>	6 (66,6%)
<i>Struktury romboidalne</i>	4 (44,4%)
<i>Asymetryczna pigmentacja ujść mieszków włosowych</i>	3 (33,3%)



Rycina 23: Czerniak skóry twarzy z typowymi strukturami dermoskopowymi. Czerniak z plamy soczewicowatej, Breslow 0,9 mm, IM 7, T_{1b}N₀M₀.



Rycina 24: Czerniak skóry twarzy z typowymi strukturami dermoskopowymi. Czerniak z plamy soczewicowatej, Breslow 0,7 mm, IM 0, T_{1a}N₀M₀.

4.3 KORELACJA OBRAZÓW DERMOSKOPOWYCH Z WYBRANYMI CECHAMI KLINICZNYMI I HISTOLOGICZNYMI W RAKU PODSTAWNOKOMÓRKOWYM SKÓRY

Rozkład wieku i płci 73 chorych z rakiem podstawnokomórkowym skóry o typie guzkowym, naciekającym i powierzchniowym przedstawiono w tabeli XXI.

Tabela XXI: Rozkład wieku i płci 73 chorych z rakiem podstawnokomórkowym.

	BADANA GRUPA N=73
WIEK	
<i>śr. (SD)</i>	69,5 (13,9)
<i>zakres</i>	20,0-93,0
<i>mediana</i>	73,0
<i>95%CI</i>	[66,2;72,7]
PŁEĆ	
<i>kobieta</i>	43 (58,9%)
<i>mężczyzna</i>	30 (41,1%)

Najczęściej występującym fototypem skóry badanej grupy był fototyp II ($p=0,0001$). Najczęściej występującą lokalizacją BCC była skóra twarzoczaszki [$n=63$ (86,3%)], następnie kończyn dolnych [$n=5$ (6,8%)], klatki piersiowej [$n=3$ (4,1%)] oraz pleców [$n=1$ (1,4%)] i kończyn górnych [$n=1$ (1,4%)]. Rozkład lokalizacji różnił się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0001$). Najczęstszym podtypem histologicznym raka podstawnokomórkowego był typ naciekający [$n=36$ (49,3%)], następnie guzkowy [$n=24$ (32,9%)] i powierzchniowy [$n=13$ (17,8%)].

W tabeli xxii przedstawiono procentowy rozkład stopnia pigmentacji 26 przypadków BCC (rycina 25–29).

Tabela xxii: Rozkład procentowy stopnia pigmentacji 26 przypadków raka podstawnokomórkowego.

	BADANA GRUPA N=26
Pigmentacja ogółem	26 (100%)
<25%	18 (69,2%)
25-50%	4 (15,4%)
>50%	4 (15,4%)

Dermoskopowo pigmentację wykazano w 26 przypadkach BCC (35,6%).

Odsetek BCC z pigmentacją w podtypie guzkowym wynosił 41,7%, w podtypie naciekającym 27,8% oraz w podtypie powierzchniowym 46,2%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pigmentacji od podtypu histologicznego ($p=0,3721$).

W tabeli xxiii przedstawiono rozkład wieku chorych w zależności od podtypu histologicznego BCC.

Tabela xxiii: Rozkład wieku chorych w zależności od podtypu histologicznego raka podstawnokomórkowego.

	GUZKOWY N=24	NACIEKAJĄCY N=36	POWIERZCHOWNY N=13	P-VALUE
WIEK				
śr. (SD)	74,9 (11,7)	67,0 (14,4)	66,5 (14,6)	0,0327
zakres	51,0-89,0	20,0-93,0	34,0-82,0	
mediana	78,0 ¹	68,0 ¹	69,0	¹ 0,0400
95%CI	[69,9;79,8]	[62,1;71,8]	[57,6;75,3]	

Pacjenci o podtypie guzkowym BCC byli istotnie statystycznie starsi, niż pacjenci z podtypem naciekającym ($p=0,0400$).

W tabeli xxiv przedstawiono rozkład wykazanych struktur dermoskopowych w 73 przypadkach BCC.

Tabela xxiv: Procentowy rozkład wykazanych struktur dermoskopowych w 73 przypadkach raka podstawnocomórkowego

	N=73
<i>Drzewkowato rozgałęzione naczynia</i>	53 (72,6%)
<i>Powierzchnowe teleangiektazje</i>	69 (94,5%)
<i>Połyaskujący biało-czerwony obszar bezstrukturalny</i>	66 (90,4%)
<i>Owrzodzenie</i>	36 (49,3%)
<i>Liczne drobne nadżerki</i>	20 (27,4%)

W badanej grupie (N=73) najczęściej występującą strukturą dermoskopową były powierzchowne teleangiektazje (94,5%), następnie połyaskujący biało-czerwony obszar bezstrukturalny (90,4%), drzewkowato rozgałęzione naczynia (72,6%) oraz owrzodzenie (49,3%) (rycina 30). Rozkład cech dermoskopowych różnił się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0001$).

W tabeli xxv przedstawiono rozkład wykazanych struktur dermoskopowych w 26 przypadkach BCC z pigmentacją.

Tabela xxv: Procentowy rozkład wykazanych struktur dermoskopowych w 26 przypadkach raka podstawnocomórkowego z pigmentacją.

	BADANA GRUPA N=26*
<i>Szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja</i>	14 (53,8%)
<i>Liczne szaro-niebieskie globule</i>	8 (30,8%)
<i>Skupione szaro-niebieskie kropki</i>	11 (42,3%)
<i>Struktury typu liścia klonu</i>	3 (11,5%)
<i>Koncentryczne struktury</i>	6 (23,1%)
<i>Struktury typu koła ze szprychami</i>	2 (7,7%)

W grupie BCC z pigmentacją (n=26) najczęściej występującą strukturą dermoskopową były szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja (53,8%), skupione szaro-niebieskie kropki (42,3%), liczne szaro-niebieskie globule (30,8%) oraz koncentryczne struktury (23,1%) (rycina 31). Rozkład cech dermoskopowych różnił się w sposób istotny statystycznie (p=0,0001).

W tabeli xxvi przedstawiono rozkład struktur dermoskopowych w zależności od podtypu histologicznego w 26 przypadkach BCC z pigmentacją.

Tabela xxvi: Procentowy rozkład struktur dermoskopowych w zależności od podtypu histologicznego w 26 przypadkach raka podstawnokomórkowego z pigmentacją. Różnice istotne statystycznie.

	GUZKOWY N=10	NACIEKAJĄCY N=10	POWIERZ- CHOWNY N=6	P-VALUE
<i>Szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja</i>	7 (70,0%)	3 (30,0%)	4 (66,7%)	0,0671
<i>Liczne szaro-niebieskie globule</i>	3 (30,0%)	3 (30,0%)	2 (33,3%)	0,7506
<i>Skupione szaro-niebieskie kropki</i>	3 (30,0%)	5 (50,0%)	3 (50,0%)	0,6655
<i>Struktury typu liścia klonu</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (50,0%)	0,0007
<i>Koncentryczne struktury</i>	3 (30,0%)	0 (0,0%)	3 (50,0%)	0,0223
<i>Struktury typu koła ze szprychami</i>	1 (10,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0,3021

Struktury typu liścia klonu statystycznie istotnie częściej występowały w BCC o podtypie powierzchniowym (p=0,0007). Struktury koncentryczne zaś statystycznie istotnie rzadziej występowały w BCC o podtypie naciekającym (p=0,0223).

W tabeli xxvii przedstawiono procentowy rozkład struktur dermoskopowych w zależności od podtypu histologicznego BCC.

Tabela xxvii: Procentowy rozkład struktur dermoskopowych w zależności od podtypu histologicznego w 76 przypadkach raka podstawnokomórkowego. Różnice istotne statystycznie.

	GUZKOWY N=24	NACIEKAJĄCY N=36	POWIERZ- CHOWNY N=13	P-VALUE
<i>Drzewkowato rozgałęzione naczynia</i>	21 (87,5%)	28 (77,8%)	4 (30,8%)	0,0007
<i>Powierzchnowe teleangiektazje</i>	23 (95,8%)	34 (94,4%)	12 (92,3%)	0,9034
<i>Półyskujący biało-czerwony obszar bezstrukturalny</i>	23 (95,8%)	32 (88,9%)	11 (84,6%)	0,4932
<i>Owrzodzenie</i>	8 (33,3%)	26 (72,2%)	2 (15,4%)	0,0003
<i>Liczne drobne nadżerki</i>	5 (20,8%)	7 (19,4%)	8 (61,5%)	0,0097

Drzewkowato rozgałęzione naczynia statystycznie istotnie rzadziej występowały w BCC o podtypie powierzchniowym ($p=0,0007$). Owrzodzenie statystycznie istotnie rzadziej występowało w BCC o podtypie powierzchniowym ($p=0,0003$). Liczne drobne nadżerki statystycznie istotnie rzadziej występowały w BCC o podtypie naciekającym ($p=0,0097$).

W tabeli xxviii przedstawiono zależność liczby nadżerek od typu histologicznego BCC.

Tabela xxviii: Zależności liczby nadżerek od typu histopatologicznego raka podstawnokomórkowego.

	GUZKOWY N=5	NACIEKAJĄCY N=7	POWIERZ- CHOWNY N=8	P-VALUE
LICZBA NADŻEREK				0,0382
<i>śr. (SD)</i>	1,6 (0,9)	2,9 (1,7)	8,4 (8,9)	
<i>Zakres</i>	1,0-3,0	1,0-5,0	1,0-25,0	
<i>Mediana</i>	1,0 [†]	3,0	5,0 [†]	[†] 0,0429
<i>95%CI</i>	[0,5;2,7]	[1,3;4,4]	[0,9;15,8]	

W BCC o podtypie powierzchniowym występowało statystycznie istotnie więcej nadżerek, niż w podtypie guzkowym ($p=0,0429$).

W tabeli xxix przedstawiono wyniki analizy regresji dla cech dermoskopowych występujących w BCC o podtypie guzkowym.

Tabela xxix: Wyniki analizy regresji oraz iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) dla cech dermoskopowych występujących w raku podstawnokomórkowym o podtypie guzkowym.

STRUKTURA DERMOSKOPOWA	P-VALUE	ILORAZ SZANS (ANG. ODDS RATIO, OR)
<i>Szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja</i>	0,3220	2,11
<i>Liczne szaro-niebieskie globule</i>	0,2650	3,78
<i>Skupione szaro-niebieskie kropki</i>	0,4700	0,40
<i>Struktury typu liścia klonu</i>	0,9980	0,00
<i>Koncentryczne struktury</i>	0,9980	>10 ⁴
<i>Struktury typu koła ze szprychami</i>	1,0000	0,37
<i>Drzewkowato rozgałęziona naczynia</i>	0,2910	2,40
<i>Powierzchnowe teleangiektazje</i>	0,9040	1,18
<i>Połykający biało-czerwony obszar bezstrukturalny</i>	0,2950	3,73
<i>Owrzodzenie</i>	0,0221	0,25
<i>Liczne drobne nadżerki</i>	0,4090	0,52

Podtyp guzkowy BCC występował statystycznie istotnie częściej w przypadkach nie stwierdzenia owrzodzenia (OR=0,25, $p=0,0221$) (rycina 32).

W tabeli xxx przedstawiono wyniki analizy regresji dla cech dermoskopowych występujących w BCC o podtypie naciekającym.

Tabela xxx: Analiza regresji oraz iloraz szans dla cech dermoskopowych występujących w raku podstawnokomórkowym o podtypie naciekającym.

STRUKTURA DERMOSKOPOWA	P-VALUE	ILORAZ SZANS
<i>Szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja</i>	0,4370	0,11
<i>Liczne szaro-niebieskie globule</i>	0,2930	0,27
<i>Skupione szaro-niebieskie kropki</i>	0,4200	2,76
<i>Struktury typu liścia klonu</i>	1,0000	0,12
<i>Koncentryczne struktury</i>	0,9980	0,00
<i>Struktury typu koła ze szprychami</i>	1,0000	4,44
<i>Drzewkowato rozgałęziona naczynia</i>	0,7310	1,32
<i>Powierzchowne teleangiektazje</i>	0,3830	0,29
<i>Połykający biało-czerwony obszar bezstrukturalny</i>	0,0690	0,08
<i>Owrzodzenie</i>	0,0001	8,05
<i>Liczne drobne nadżerki</i>	0,2790	0,43

Podtyp naciekający BCC występował statystycznie istotnie częściej w przypadkach stwierdzenia owrzodzenia (OR=8,05, p=0,0001) (rycina 33).

W tabeli xxxi przedstawiono wyniki analizy regresji dla cech dermoskopowych występujących w BCC o podtypie powierzchniowym.

Tabela xxxi: Analiza regresji oraz iloraz szans dla cech dermoskopowych występujących w raku podstawnokomórkowym o podtypie powierzchniowym.

STRUKTURA DERMOSKOPOWA	P-VALUE	ILORAZ SZANS
Szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja	0,3390	3,18
Liczne szaro-niebieskie globule	0,9980	0,00
Skupione szaro-niebieskie kropki	0,9980	0,00
Struktury typu liścia klonu	0,9960	
Koncentryczne struktury	0,9990	0,00
Struktury typu koła ze szprychami		0,02
<i>Drzewkowato rozgałęzione naczynia</i>	<i>0,0010</i>	<i>0,16</i>
Powierzchowne teleangiektazje		>10 ⁴
Połyskujący biało-czerwony obszar bezstrukturalny		>10 ⁴
<i>Owrzodzenie</i>	<i>0,0116</i>	<i>0,28</i>
Liczne drobne nadżerki	0,1890	4,18

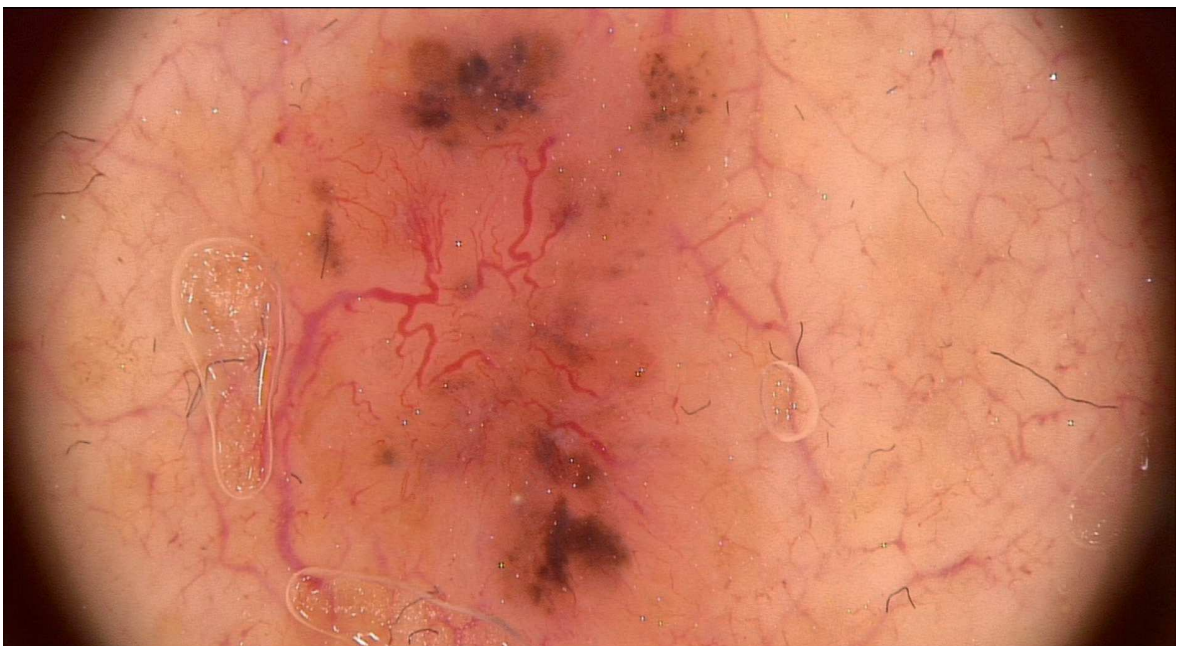
Podtyp powierzchniowy BCC występował statystycznie istotnie częściej w przypadkach nie stwierdzenia drzewkowato rozgałęzionych naczyń (OR=0,16, p=0,0010) oraz owrzodzenia (OR=0,28, p=0,0116) (rycina 34).



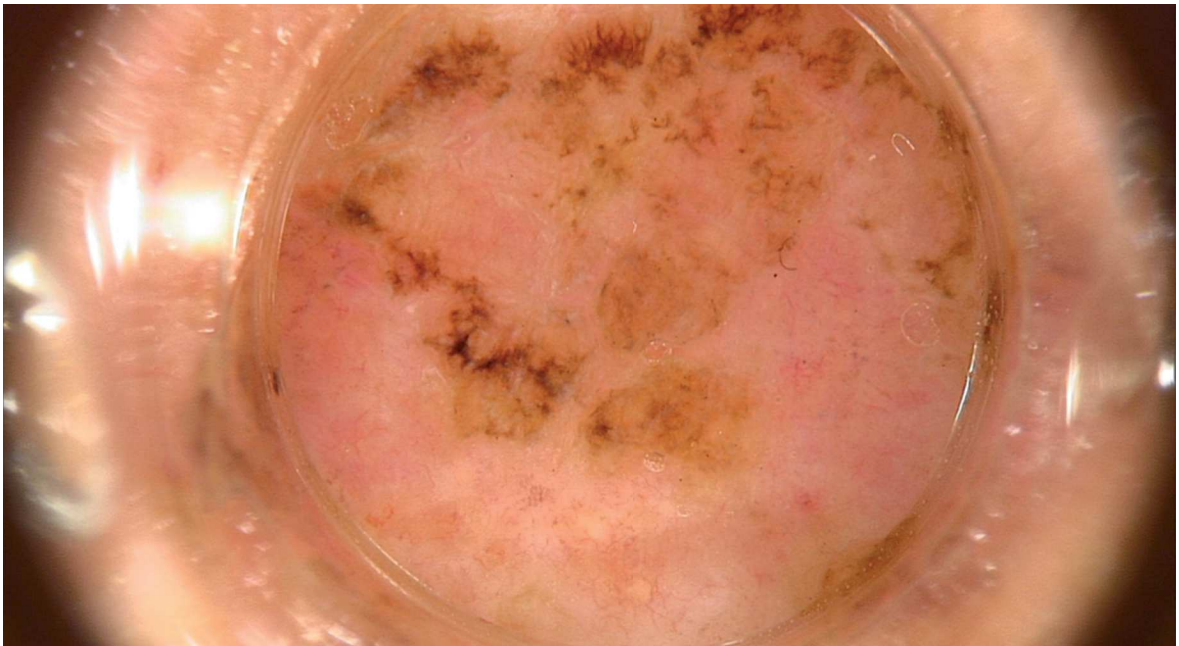
Rycina 25: Rak podstawnokomórkowy pozbawiony pigmentacji.



Rycina 26: Rak podstawnokomórkowy z pojedynczymi strukturami pigmentacyjnymi (<25%).



Rycina 27: Rak podstawnokomórkowy z wyraźnie zaznaczonymi strukturami pigmentacyjnymi (25-50%).



Rycina 28: Rak podstawnokomórkowy z wyraźnie zaznaczonymi strukturami pigmentacyjnymi (>50%).



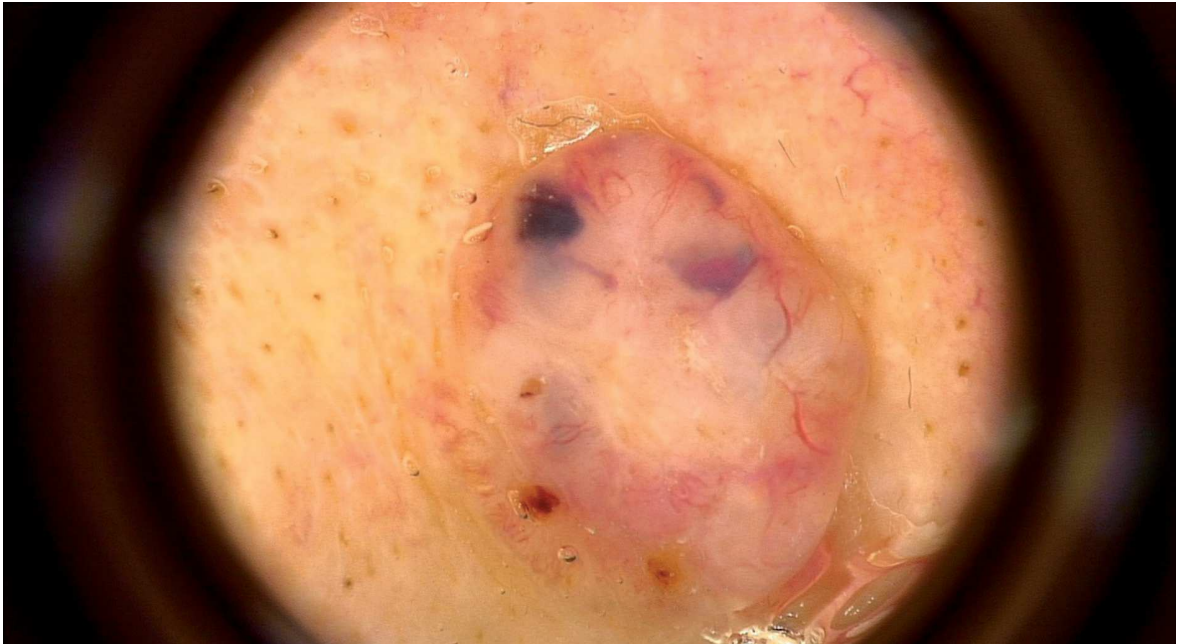
Rycina 29: Rak podstawnokomórkowy z wyraźnie zaznaczonymi strukturami pigmentacyjnymi (prawie 100%).



Rycina 30: Rak podstawnokomórkowy, z widocznymi najczęstszymi strukturami dermoskopowymi: powierzchowne teleangiektazje, połyskujący obszar biało-czerwony, drzewkowato rozgałęzione naczynia, owrzodzenie.



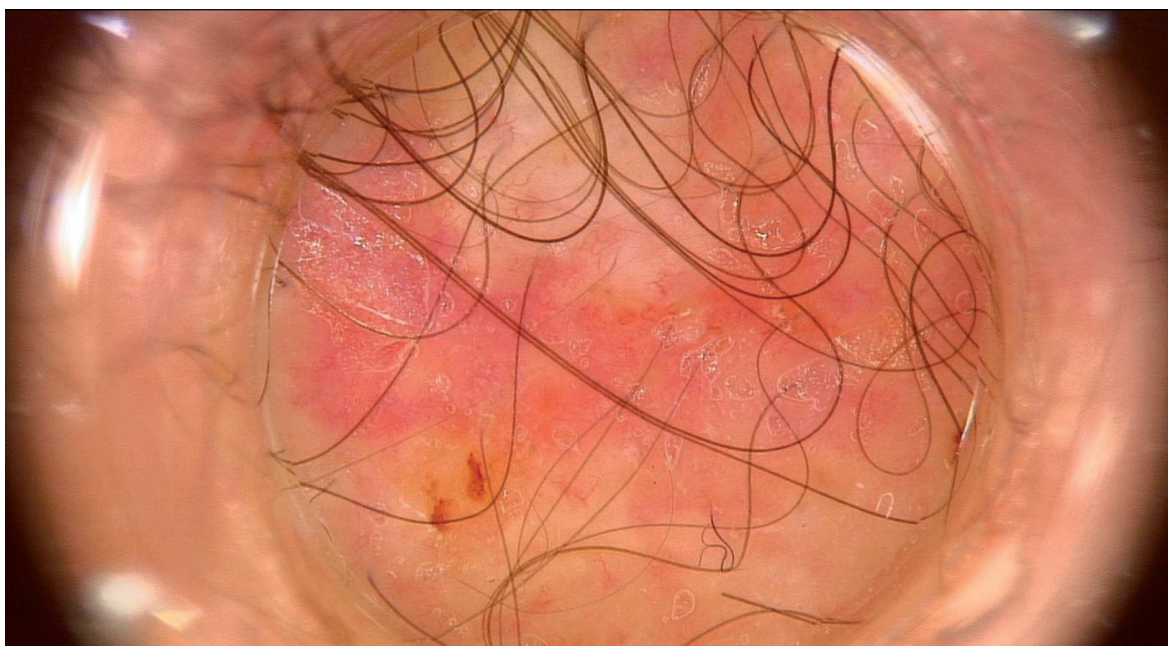
Rycina 31: Rak podstawnokomórkowy z widocznymi najczęstszymi strukturami pigmentacyjnymi: szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja, skupione szaro-niebieskie kropki, szaro-niebieskie globule, koncentryczne struktury.



Rycina 32: Rak podstawnokomórkowy o typie guzkowym, bez obecności owrzodzenia.



Rycina 33: Rak podstawnokomórkowy o typie naciekającym, z obecnością owrzodzenia (obszar zaznaczony).



Rycina 34: Rak podstawokomórkowy o typie powierzchniowym, bez obecności drzewkowato rozgałęzionych naczyń oraz bez owrzodzenia.

4.4 TELEDERMOSKOPIA

Analizę poprawności rozpoznań postawionych z wykorzystaniem teledermoskopii przeprowadzono w oparciu o 164 zmiany, zdiagnozowane u 125 osób. Rozkład wieku płci tej grupy przedstawiono w tabeli xxxii.

Tabela xxxii: Rozkład wieku i płci 125 chorych.

	BADANA GRUPA N=125
WIEK	
śr. (SD)	44,8 (18,6)
zakres	3,0-88,0
mediana	39,5
95%CI	[41,9;47,7]

PŁEĆ	
<i>kobieta</i>	83 (66,4%)
<i>mężczyzna</i>	42 (33,6%)

Wszystkie obrazy do oceny teledermoskopowej zostały wykonane z wykorzystaniem dermoskopu Handyscope FotoFinder i przesłane drogą internetową do wykwalifikowanego dermatologa – dermosopisty (rycina 35).

Czułość badania teledermoskopowego w raku podstawnokomórkowym (n=17) oraz czerniaku skóry (n=24) przedstawiono w tabeli xxxiii, natomiast czułość badania w zmianach łagodnych przedstawiono w tabeli xxxiv.

Tabela xxxiii: Czułość badania teledermoskopowego w czerniaku i raku podstawnokomórkowym.

	CZUŁOŚĆ
<i>CM</i>	100,0%
<i>BCC</i>	54,5%

Tabela xxxiv: Czułość badania teledermoskopowego w zmianach łagodnych.

	CZUŁOŚĆ
<i>Rogowacenie łojotokowe</i>	68,8%
<i>Znamię</i>	75,9%
<i>Rogowacenie słoneczne</i>	100%
<i>Włókniak miękki</i>	18,2%

W tabeli xxxv przedstawiono porównanie czułości badania teledermoskopowego w czerniaku skóry oraz raku podstawnokomórkowym z badaniem klinicznym (oceną makroskopową) oraz klasycznym badaniem dermoskopowym.

Tabela xxxv: Porównanie wartości czułości oceny trzech metod badawczych w raku podstawnokomórkowym i czerniaku.

	BADANIE KLINICZNE	BADANIE DERMOSKOPOWE	BADANIE TELEDERMO- SKOPOWE	P-VALUE		
CM (N=17)	69,2% ^{1,2}	92,3% ^{1,3}	100,0% ^{2,3}	¹ 0,1355	² 0,0297	³ 0,3078
BCC (N=24)	36,4% ^{1,2}	89,4% ^{1,3}	54,5% ^{2,3}	¹ 0,001	² 0,001	³ 0,001

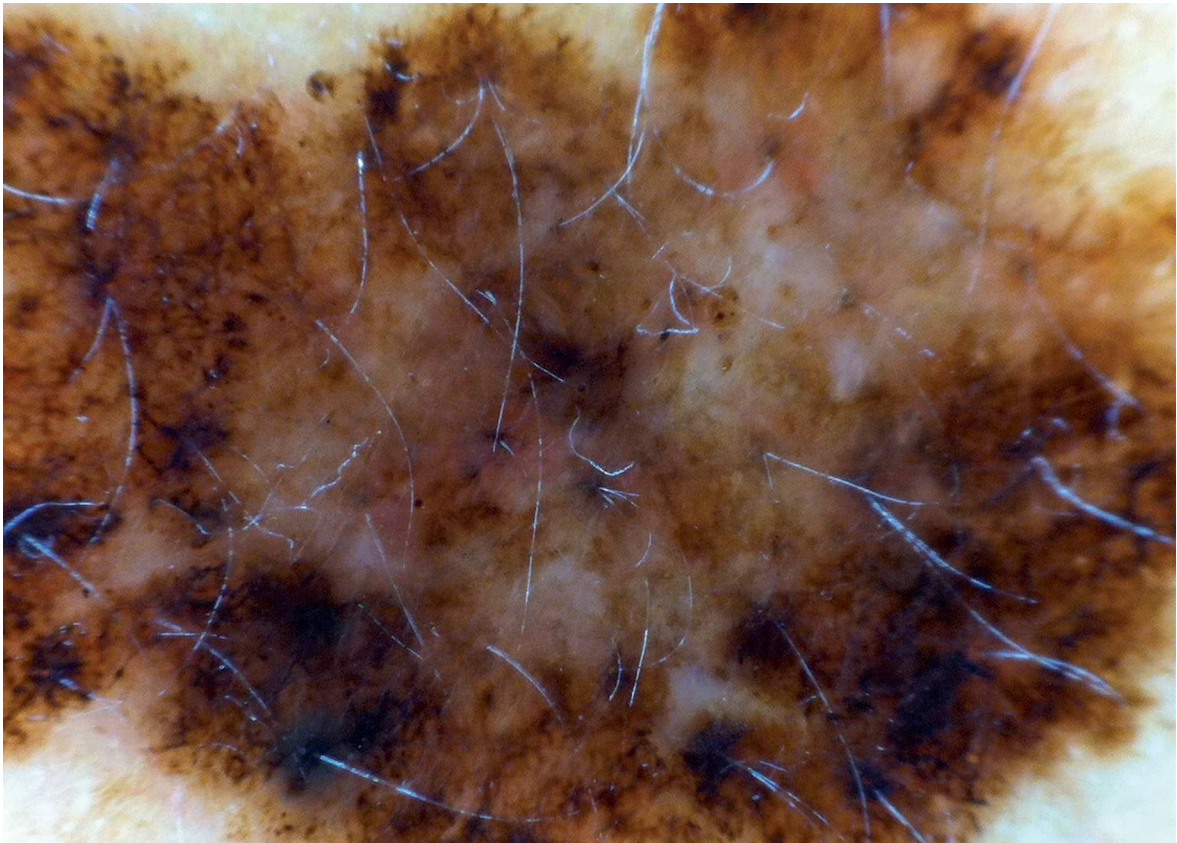
Badanie teledermoskopowe było istotnie statystycznie bardziej czułe, niż badanie kliniczne w czerniaku skóry (100% vs. 69,2%, $p=0,0297$). Badanie teledermoskopowe było istotnie statystycznie mniej czułe w stosunku do klasycznego badania dermoskopowego (54,5% vs. 89,4%, $p=0,001$) oraz istotnie statystycznie bardziej czułe w stosunku do badania klinicznego (54,5% vs. 36,5%, $p=0,001$) w raku podstawnokomórkowym. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

W tabeli xxvi przedstawiono zgodność między w/w ocenami w CM i BCC

Tabela xxvi: Współczynnik zgodności Kappa Cohena porównujący badanie kliniczne, badanie dermoskopowe i badanie teledermoskopowe dla czerniaka i raka podstawnokomórkowego.

	Kappa Cohena
badanie kliniczne vs. badanie dermoskopowe	0,91
badanie kliniczne vs. badanie teledermoskopowe	0,85
badanie dermoskopowe vs. badanie teledermoskopowe	1,00

Najmniejszą zgodność otrzymano porównując ocenę kliniczną z teledermoskopową, gdzie współczynnik Kappa Cohena wynosił 0,85. Największą zgodność otrzymano porównując klasyczne badanie dermoskopowe z teledermoskopowym, gdzie współczynnik Kappa Cohena wynosił 1,0.



Rycina 35: Obraz dermoskopowy wykonany aparaturą Handyscope FotoFinder. Czerniak guzkowy, Breslow 1,7 mm, T_{2b}N₀M₀.

4.5 PORÓWNANIE MOŻLIWOŚCI WIZUALIZACJI OBRAZÓW DERMOSKOPOWYCH PRZEZ RÓŻNE NARZĘDZIA

W tabeli xxxvii przedstawiono analizowane struktury dermoskopowe oraz ich uwidocznienie przez odpowiednie narzędzia diagnostyczne w 38 wykwitach. Nie obserwowano różnic istotnych statystycznie.

Tabela xxxvii: Rozkład analizowanych struktur dermoskopowych wraz z uwidocznieniem przez odpowiednie narzędzia diagnostyczne.

STRUKTURA DERMOSKOPOWA	KLASYCZNY DERMOSKOP	HANDYSCOPE FOTOFINDER	WIDEODERMOSKOP FOTOFINDER VEXIA
<i>Atypowa siatka barwnikowa</i>	10	10	10
<i>Typowa siatka barwnikowa</i>	7	7	7
<i>Szaro-niebieski obszar bezstrukturalny</i>	8	8	5
<i>Biały obszar bezstrukturalny</i>	4	4	4
<i>Kropki/globule</i>	13	13	13
<i>Pseudopodia/linie promieniste</i>	6	6	6
<i>Struktury typu liścia klonu</i>	3	3	3
<i>Naczynia krwionośne</i>	11	11	13
<i>Torbiele przypominające prosaki</i>	8	8	8
<i>Struktury przypominające zaskórniki</i>	7	7	7

5. Omówienie wyników

5.1 CZUŁOŚĆ I SWOISTOŚĆ BADANIA DERMOSKOPOWEGO

Niniejsze badanie jest pierwszą przeprowadzoną na populacji polskiej analizą czułości i swoistości badania dermoskopowego w czerniaku i raku podstawnocomórkowym. Niewątpliwą jego zaletą i nowatorstwem jest użycie różnych narzędzi dermoskopowych oraz wkomponowanie go w standardowy proces diagnostyczno – terapeutyczny przeprowadzany w obu klinikach zajmujących się chorymi z nowotworami skóry. Sprawia to, że uzyskane wyniki można bezpośrednio przełożyć na polskie realia medyczne.

Uzyskane wartości wysokiej czułości w czerniaku (95,1%) mieszczą się w wartościach (89-95%) podawanych przez innych badaczy [35,36,37]. Wyników badań nie można bezpośrednio porównywać. Po pierwsze, przeprowadzane były na różnych grupach chorych oraz porównywały różne algorytmy demoskopowe. W niniejszej analizie obrazy dermoskopowe rozważano w oparciu o trzystopniową skalę złośliwości, 7-punktową listę kontrolną oraz algorytm chaos i wzory. Dwa ostatnie algorytmy uważane są za najbardziej czułe, ale zarazem skomplikowane i wymagające największego doświadczenia klinicznego. Należy także podkreślić, że w badanym materiale nie znalazły się czerniaki akralne, których dermoskopowa detekcja jest trudna.

Swoistość demoskopii w czerniaku oceniana jest w literaturze na 27–84% [35,36,37]. Stąd też do uzyskanego przeze mnie wyniku wynoszącego 96,3% należy podejść nieco krytycznie. Podczas zbierania materiału znaczącą część wykwitów podejrzanych o utkanie czerniaka określano w dokumentacji medycznej jako znamię lub guz atypowy. Są to często stosowane w obu ośrodkach rozpoznania kliniczne zwracające uwagę na konieczność wycięcia diagnostycznego, ale nie wzbudzające niepokoju chorych. Najczęstsze wyniki fałszywie dodatnie otrzymano dla znamion błękitnych (rycina 36), znamion Spitz (rycina 37), znamion melanocytarnych (rycina 38), rzadziej dla guzów przydatkowych (rycina 39) Są to obserwacje spójne z wynikami innych badań [38].

Znacząco mniej jest doniesień dotyczących czułości i swoistości badania dermoskopowego w raku podstawnocomórkowym. W badanym materiale parametry te wynosiły odpowiednio 95,1% i 92,3%. Wyniki te są zgodne z obserwacjami Altamura D., Rosendahl C., Zalaudek I. i wsp [39,40,41]. Wyniki fałszywie dodatnie dotyczyły najczęściej znamion skórnych (rycina 40), guzów przydatkowych (rycina 39) oraz rógowacenia słonecznego (rycina 41). Obraz kliniczny oraz dermoskopowy BCC wydaje się być specyficzny, jednak konieczna jest znajomość szerokiego spektrum morfologicznego tego nowotworu. Badanie demoskopowe pozwala zatem z dużym prawdopodobieństwem na ustalenie rozpoznania BCC i uniknięcie biopsji diagnostycznej (implikacje ekonomiczne).

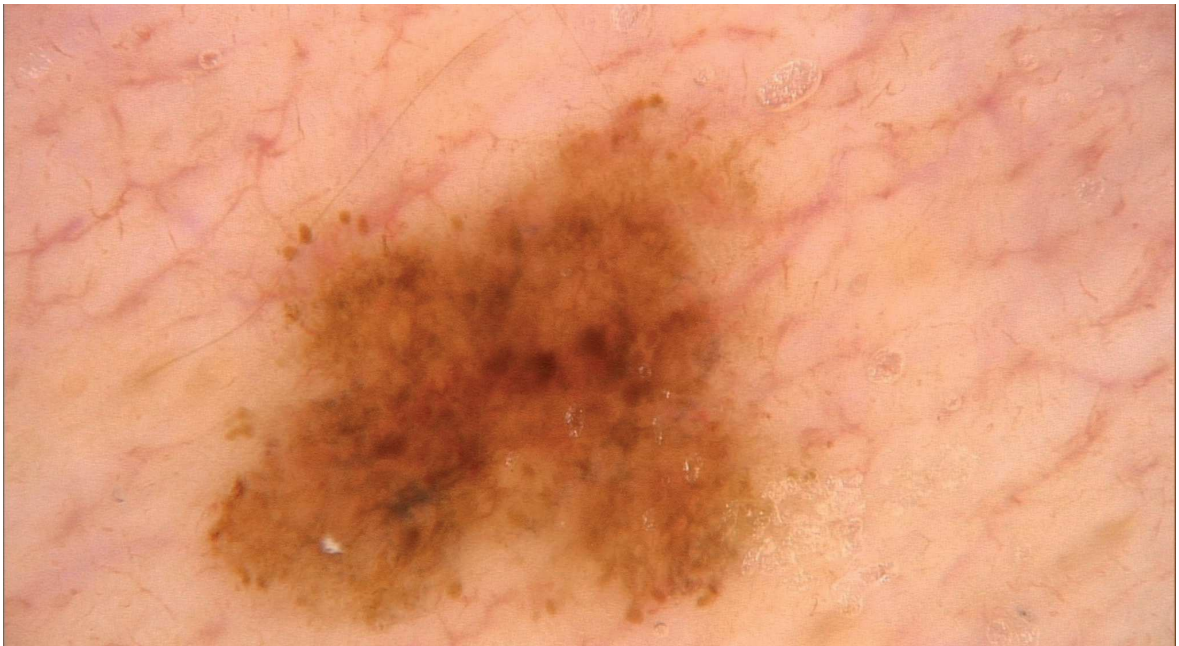
Uzyskane rezultaty potwierdzają dane literaturowe wskazujące na istotne znaczenie badania dermoskopowego w codziennej diagnostyce czerniaka i raka podstawnocomórkowego. Badanie to wymaga dużego doświadczenia, nie jest natomiast znacząco czasochłonne i kosztochłonne. Poza wymiarem medycznym, kluczowe jest jego znaczenie ekonomiczne. Po pierwsze, pozwala na wykrycie nowotworu na wcześniejszym etapie jego zaawansowania, co przekłada się na koszt leczenia. Po drugie, pozwala na znaczącą redukcję wycięć diagnostycznych.



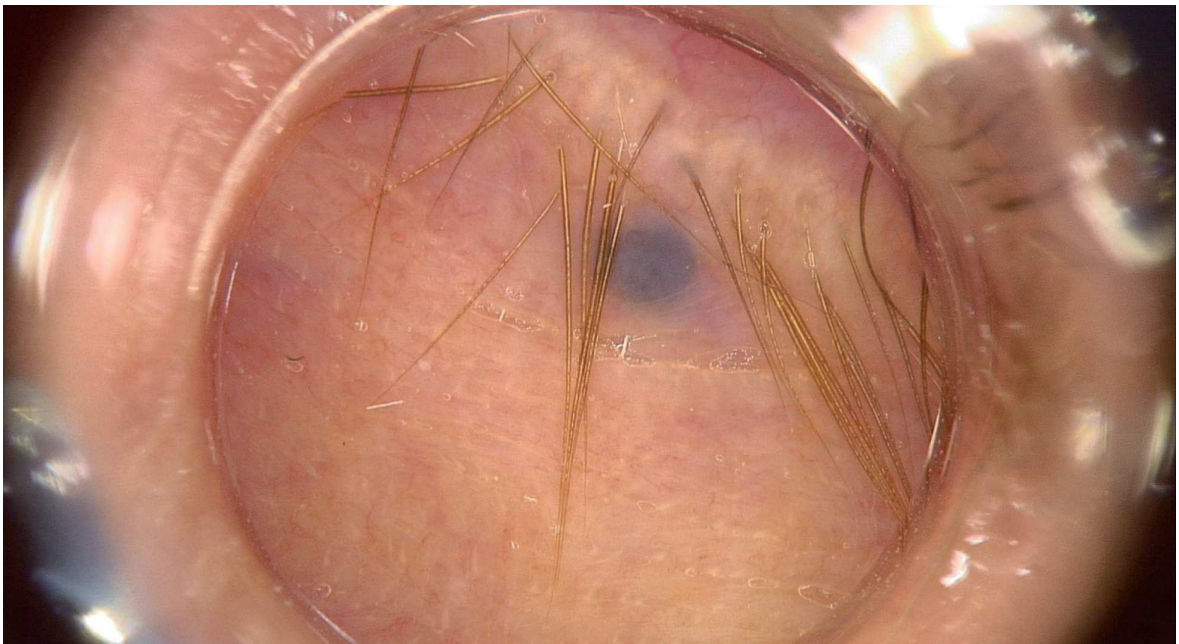
Rycina 36: Znamię błękitne o obrazie dermoskopowym wymagającym różnicowania z czerniakiem skóry (asymetria koloru i struktur, szaro-niebieskie obszary bezstrukturalne).



Rycina 37: Znamię Spitz o obrazie dermoskopowym wymagającym różnicowania z czerniakiem skóry (asymetria koloru i struktur, asymetrycznie rozmieszczone brązowe grudki o różnym kształcie i rozmiarze).



Rycina 38: Znamię melanocytarne o obrazie dermoskopowym wymagającym różnicowania z czerniakiem skóry (asymetria koloru i struktur, asymetrycznie rozmieszczone brązowe grudki o różnym kształcie i rozmiarze, szaro-niebieski obszar bezstrukturalny).



Rycina 39: Gruczolak potowy (łac. hidradenoma) o obrazie dermoskopowym wymagającym różnicowania z czerniakiem skóry i postacią barwnikową raka podstawnkomórkowego (szaro-niebieski obszar bezstrukturalny).



Rycina 40: Znamię skórne o obrazie dermoskopowym wymagającym różnicowania z rakiem podstawnkomórkowym (drzewkowato rozgałęzione naczynia, liczne, drobne nadżerki).



Rycina 41: Ognisko rogowacenia słonecznego o obrazie dermoskopowym wymagającym różnicowania z rakiem podstawnkomórkowym (liczne drobne nadżerki, drzewkowato rozgałęzione naczynia).

5.2 KORELACJA OBRAZÓW DERMOSKOPOWYCH Z WYBRANYMI CECHAMI KLINICZNYMI I HISTOLOGICZNYMI W CZERNIAKU SKÓRY

5.2.1 CZERNIAK SKÓRY TUŁOWIA, KOŃCZYN I SKALPU

Niniejsza praca jest jedną z pierwszych polskich prób oceny częstości występowania oraz analizą znaczenia określonych wzorców dermoskopowych w czerniaku. Badanie przeprowadzono na stosunkowo małej grupie, ale zróżnicowanej i o liczebności umożliwiającej wnioskowanie statystyczne.

Wszystkie analizowane przypadki cechowały się asymetrią koloru lub/i struktur w co najmniej jednej osi. Nieobecność tej cechy według metody Menziesia uważana jest za kryterium wykluczające rozpoznanie czerniaka, nie powinna być jednak traktowana jako warunek bezwzględny [24]. Dotyczy to w szczególności postaci guzkowych i bezbarwnikowych CM. Należy podkreślić ponadto jej niską swoistość w czerniaku. Asymetria koloru lub/i struktur w co najmniej jednej osi była najczęstszą cechą dermoskopową u pacjentów z melanocytarnymi zmianami łagodnymi kierowanymi do obu klinik jako podejrzenie czerniaka. Obserwacje własne są zatem zgodne z Annessi i wsp., jakoby asymetria koloru lub/i struktur była głównym czynnikiem dermoskopowym wpływającym na wyniki fałszywie dodatnie w czerniaku [42].

W analizowanym materiale częściej (71,8%), w porównaniu do danych literaturowych wykazywano obecność polimorficznych naczyń krwionośnych (naczynia o charakterze rozgałęzionym, zakrzywionym, serpentynowatym i w kształcie kropek). Odsetek ten w materiale Emiroglu N. i wsp. analizującym 72 przypadki CM wynosił 29,6% [43]. Częstość występowania atypowej siatki barwnikowej była natomiast niższa w stosunku do innych doniesień. Rozkład częstości występowania pozostałych struktur (szaro-niebieskie obszary bezstrukturalne, polimorficzne naczynia, asymetrycznie rozmieszczone grudki o różnym kształcie i rozmiarze oraz biały obszar bezstrukturalny) nie odbiegała znacząco od danych literaturowych [43]. Rozbieżności wynikają prawdopodobnie z niewielkiej liczebności grupy badanej i wymagają dalszej analizy.

Jednym z najważniejszych aspektów pracy była próba korelacji wzorców dermoskopowych ze stopniem zaawansowania histopatologicznego czerniaka. W tym celu posłużono się skalą Breslawa, oceniającą grubość nacieku guza w milimetrach oraz indeksem mitotycznym, wykazującym liczbę figur podziału w 1 mm² nowotworu. Jako punkt odcięcia przyjęto grubość nacieku nowotworu według Breslawa większą lub równą 1 mm oraz wartość indeksu mitotycznego większą lub równą 1. Przyjęty na tej podstawie podział na guzy „wczesne” i „zaawansowane” związany był ze wskazaniem do wykonania biopsji węzła wartownika, rokowaniem oraz możliwościami wnioskowania statystycznego [6].

Analizując uzyskane wyniki, stwierdzono że dermoskopowymi parametrami przemawiającymi za rozpoznaniem czerniaka „wczesnego” o grubości nacieku według Breslawa <1 mm były: obecność atypowej siatki barwnikowej lub pseudopodiów/linii promienistych lub nie stwierdzenie obecności polimorficznych naczyń (rycina 42). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w częstości i jakości cech dermoskopowych występujących w czerniaku „zaawansowanym” o grubości nacieku ≥1 mm. Pierwsze, pochodzące z 1995 roku doniesienie dotyczące zależności obrazu dermoskopowego od głębokości nacieku guza zawdzięczamy Dummer i wsp [44]. Badania przeprowa-

dzone przez Argenziano i wsp. na grupie 122 chorych z czerniakiem wskazują, że na podstawie wzorców dermoskopowych możliwe jest prognozowanie grubości nacieku nowotworu według Breslowa (w skali dwustopniowej) z dokładnością nawet do 80% [45]. W swoich dwóch publikacjach Argenziano G. i wsp. wykazali na łącznej grupie 194 pacjentów z czerniakiem zależność między występowaniem atypowej siatki barwnikowej, a grubością nacieku według Breslowa $<0,75$ mm oraz obecnością polimorficznych naczyń i struktur szaro-niebieskich, a grubością nacieku według Breslowa $\geq 0,75$ mm [45,46].

Opierając się na wynikach własnych oraz piśmiennictwie atypowa siatka barwnikowa, będąca odzwierciedleniem nieregularnych i poszerzonych soplei naskórkowych między brodawkami skórnymi widoczna jest we wczesnych fazach rozwoju czerniaka, jak również w części przypadków czerniaka o większej grubości nacieku. Moje obserwacje wskazują, że jej obecności nie stwierdza się w 30% przypadkach czerniaka o nacieku <1 mm. Statystycznie istotnie częściej nie stwierdzono jej obecności w czerniakach o nacieku ≥ 1 mm. Uzyskane przeze mnie wyniki są spójne z obserwacjami Argenziano i wsp., przeprowadzonymi na większych grupach chorych [45,46]

Jednocześnie w uzyskanych wynikach zaobserwowano odwrotną zależność między stopniem głębokości nacieku guza (skala czterostopniowa), a odsetkiem występowania przypadków obecności atypowej siatki barwnikowej. Fenomen ten na poziomie histologicznym tłumaczy się tym, iż wraz ze zwiększaniem głębokości nacieku dochodzi do zanikania soplei naskórkowych, a zatem i siatki barwnikowej [46].

W badaniu własnym zaobserwowano także, iż pseudopodia oraz linie promieniste istotnie statystycznie częściej stwierdzane są w czerniaku o nacieku <1 mm w porównaniu do guzów z naciekiem ≥ 1 mm (83,3% vs. 16,7%). Są to struktury związane z wzrostem horyzontalnym zmiany. Badanie Argenziano i wsp. także przedstawia taką zależność, jednak jest ona mniej wyraźna, niż ta wykazana przeze mnie (83% vs. 71%) [46].

Cechą dermoskopową korelującą z głębokością nacieku jest także obecność polimorficznych naczyń (w formie kropek, nieregularnych linii, obszarów zabarwionych na kolor mlecznoczerowny). W badaniu własnym wykazano, ich nieobecność statystycznie częściej w czerniakach o nacieku <1 mm według Breslowa. Według danych literaturowych obecność tej struktury może przemawiać za rozpoznaniem czerniaka zaawansowanego [46].

Większość danych literaturowych wskazuje na szaro-niebieskie obszary, jako czynniki przemawiające za rozpoznaniem czerniaka o głębokim nacieku, co nie uzyskało potwierdzenia we własnej analizie [45,46]. Prawdopodobnie jest to związane ze zbyt małą grupą badaną.

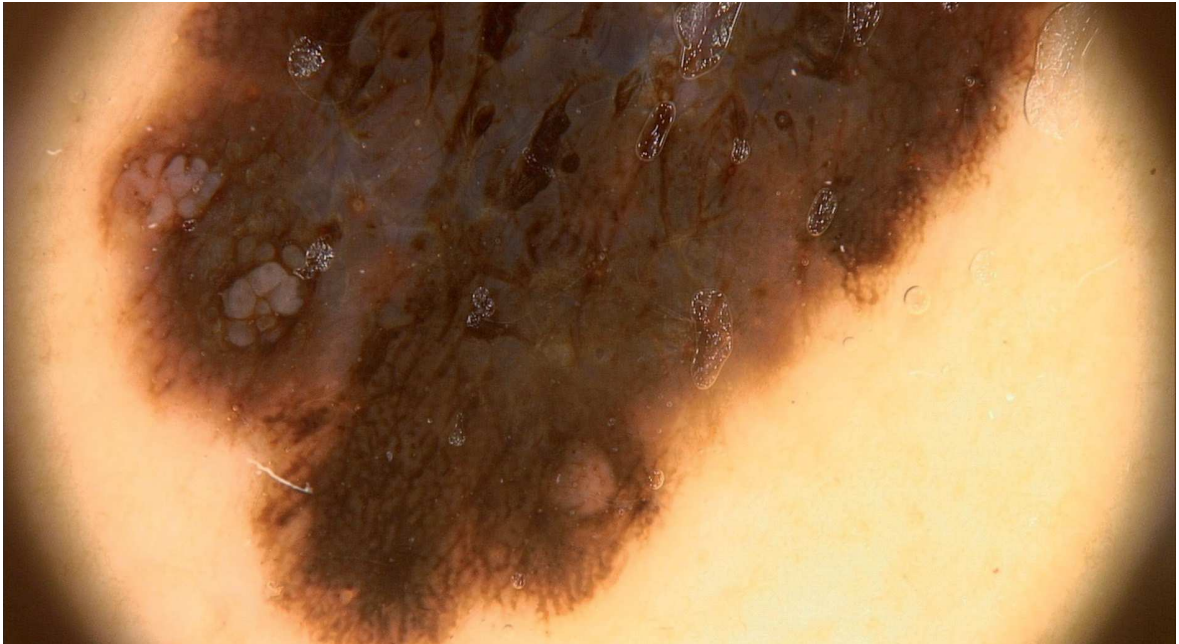
Analizując pozostałe cechy dermoskopowe wykazano, że brązowe grudki występowały częściej w czerniakach „wczesnych”. Nie były to różnice istotne statystycznie i nie znalazło to potwierdzenia w literaturze. Biały obszar bezstrukturalny częściej obserwowany był natomiast w przypadkach czerniaków o głębszym nacieku (rycina 43). Nie były to różnice istotne statystycznie, jednakże taka tendencja także zyskuje potwierdzenie w danych literaturowych [46].

Dotychczas opublikowano znamienne mniej doniesień dokumentujących zależność między cechami dermoskopowymi, w czerniaku a indeksem mitotycznym [47,48]. Potwierdzona została wyraźna korelacja między wzrostem indeksu mitotycznego, a spadkiem przeżywalności pacjentów z CM [48]. Sugeruje się większe znaczenie prognostyczne indeksu mitotycznego w porównaniu do głębokości nacieku guza i histologicznej obecności owrzodzenia [50,51]. Shen i wsp., wskazali, że guzy o bardzo dużej aktywności mitotycznej ($>10/\text{mm}^2$), to najczęściej czerniaki o głębokim nacieku i histologicznej obecności owrzodzenia [52].

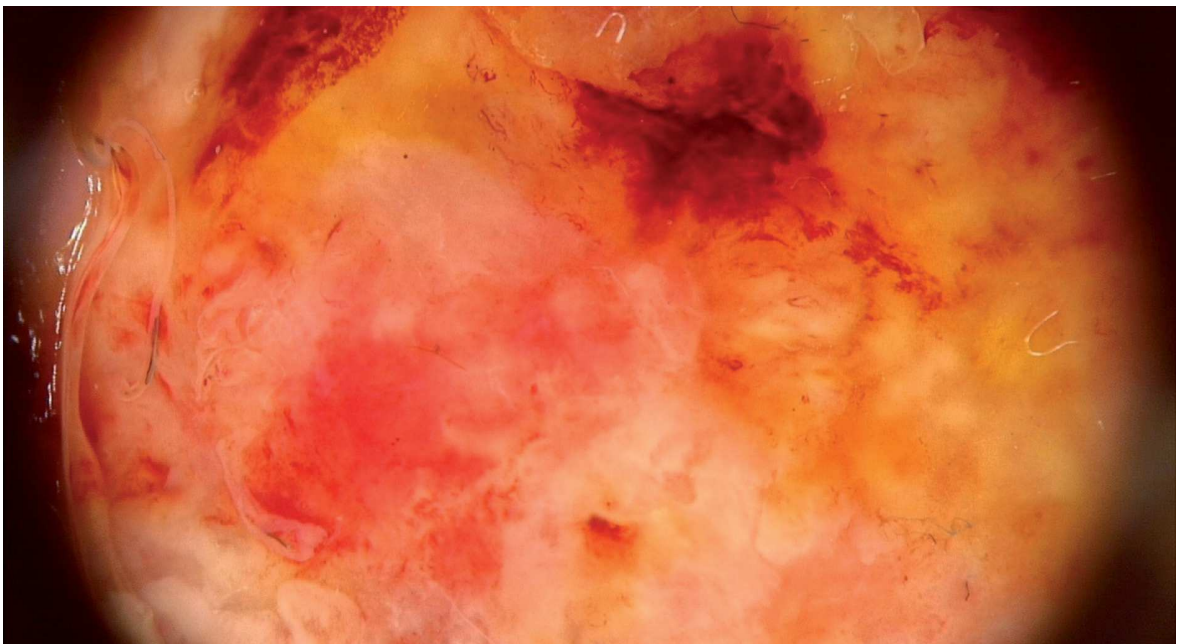
W badaniu własnym wykazałam, że cechami dermoskopowymi przemawiającymi za rozpoznaniem czerniaka z indeksem mitotycznym ≥ 1 były: polimorficzne naczynia lub biały obszar bezstrukturalny lub nie stwierdzenie obecności asymetrycznie rozmieszczonych brązowych grudek o różnym kształcie i rozmiarze lub pseudopodiów/linii promienistych (rycina 44). Odnosząc te wyniki do danych literaturowych wykazano pewną zgodność. W publikacji Deinlein i wsp. opartej na analizie 559 czerniaków wykazano, że białe obszary bezstrukturalne oraz obszary mleczno-czerwone, stanowiące element polimorficznych struktur naczyniowych są cechami przemawiającymi za indeksem mitotycznym ≥ 1 . Obserwacje pochodzące z tej publikacji podkreślają także taką rolę dla struktur w kolorze szaro-niebieskim, co widoczne było w badaniu własnym, jednak nie na poziomie istotności statystycznej [48]. W swojej pracy wykazałam także zależność między nieobecnością asymetrycznie rozmieszczonych brązowych grudek o różnym kształcie i rozmiarze i pseudopodiów/linii promienistych, a indeksem mitotycznym ≥ 1 , co tylko częściowo potwierdził Ribero i wsp., wskazując na struktury w kolorze brązowym jako te, związane z indeksem mitotycznym < 1 [47].

Powszechnie w literaturze można odnaleźć publikacje dotyczące oceny klinicznej, głównie wykorzystującej badanie palpacyjne, jako narzędzia pozwalającego przewidzieć głębokość nacieku guza [45,46], jednak późniejsze badania nie potwierdziły wiarygodności takiej oceny [53]. Uzyskane przeze mnie wyniki, w większości spójne z danymi literaturowymi wskazują jednoznacznie na możliwość prognozowania grubości nacieku nowotworu i jego wartości indeksu mitotycznego na podstawie obrazu dermoskopowego. Aktualne doniesienia literaturowe sugerują, iż pozwala ona także przewidzieć obecność histologiczną owrzodzenia. Znajomość tych cech pozwoliłaby na odpowiednie zaplanowanie leczenia oraz dokładniejsze przewidzenie rokowania [49].

W badaniu wyodrębniono jeden przypadek czerniaka skóry skalpu, ze względu na jego rzadkie występowanie oraz gorsze rokowanie, w porównaniu z czerniakiem w innych lokalizacjach [54,55]. W literaturze brakuje jednolitych schematów dermoskopowych odnoszących się do tej rzadkiej lokalizacji czerniaka. Analizowany w materiale własnym przypadek dotyczył mężczyzny w wieku 88 lat. W obrazie dermoskopowym uwidoczniono asymetrię koloru i struktury, atypową siatkę barwnikową, wyraźnie zaznaczony szaro-niebieski oraz biały obszar bezstrukturalny (rycina 45). Nie zaobserwowano cech dermoskopowych typowych dla czerniaka skóry twarzy. Powyższe obserwacje są zgodne z tezą prezentowaną przez Zalaudek I. i wsp., iż struktury dermoskopowe obserwowane w czerniaku skalpu są zbliżone do tych widocznych w przypadkach zlokalizowanych na tułowiu i znacząco odbiegają od wzorca dermoskopowego czerniaka skóry twarzy [56].



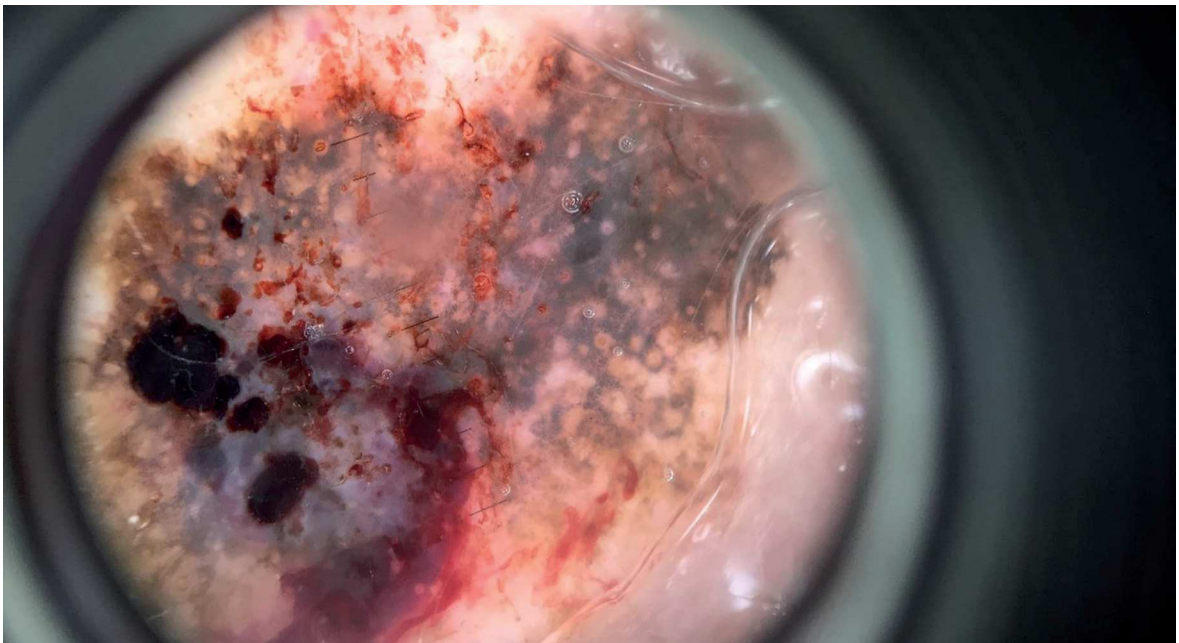
Rycina 42: Widoczna atypowa siatka barwnikowa oraz pseudopodia. Czerniak szerzący się powierzchownie, Breslow 0,3 mm, IM 0, T_{1a}N₀M₀.



Rycina 43: Widoczny biały obszar bezstrukturalny. Czerniak guzkowy, Breslow 4,2 mm, IM 19, T_{4b}N₀M₀.



Rycina 44: Widoczny polimorficzny wzorec naczyniowy oraz biały obszar bezstrukturalny. Czerniak amelanotyczny, Breslow 4,2 mm, IM 19, T_{3b}N₁M₀.



Rycina 45: Czerniak skalpu. Czerniak szerzący się powierzchownie, Breslow 1,5 mm, IM 0, T_{2b}N₀M₀.

5.2.2 CZERNIAK SKÓRY TWARZY

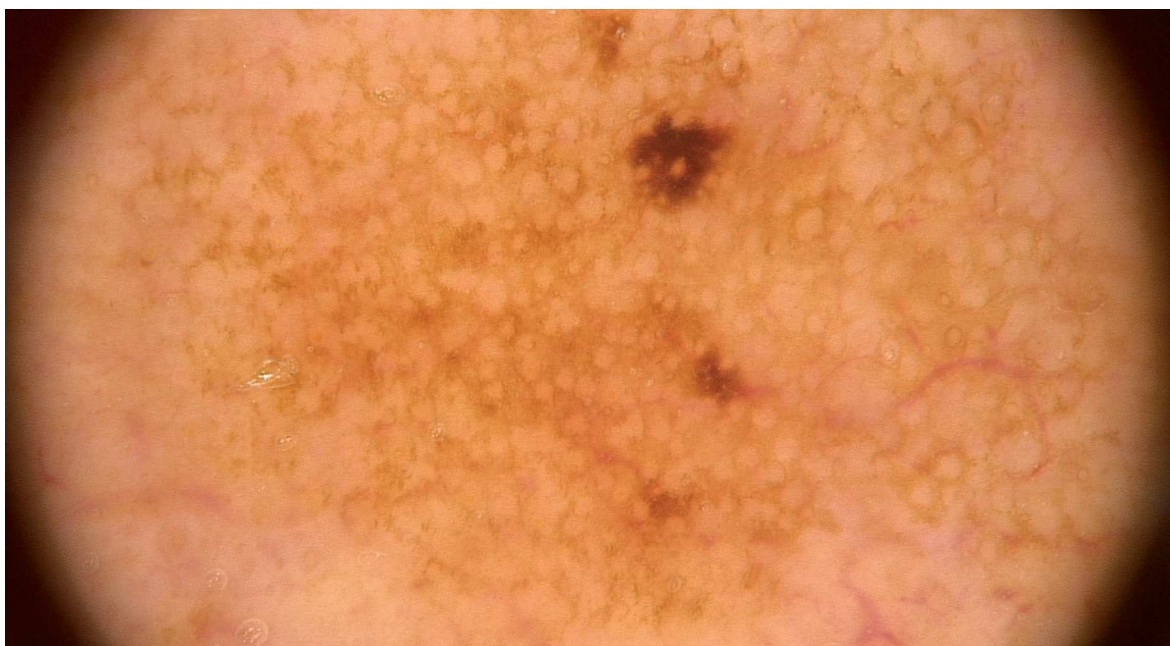
Zmiany barwnikowe zlokalizowane na twarzy charakteryzują się odmiennym w porównaniu do innych okolic obrazem dermoskopowym. Specyficzne, opisane przez Stoltz i wsp. w 2002 roku wzorce dermoskopowe uwarunkowane są budową skóry twarzy (dużą gęstością gruczołów łojowych) [57]. na”Konieczne było zatem ich wyodrębnienie i niezależna analiza.

Wykazałam wysoką czułość (100%) i swoistość (69,23%) badania dermoskopowego dla czerniaka skóry twarzy. Jego diagnostyka różnicowa uwzględnia postać barwnikową BCC, postać barwnikową rogowacenia słonecznego, plamy soczewicowate oraz brodawki łojotokowe. W badanym materiale zmianami fałszywie kwalifikowanymi jako czerniak były plamy soczewicowate (rycina 46), BCC oraz postać barwnikowa rogowacenia słonecznego (rycina 47).

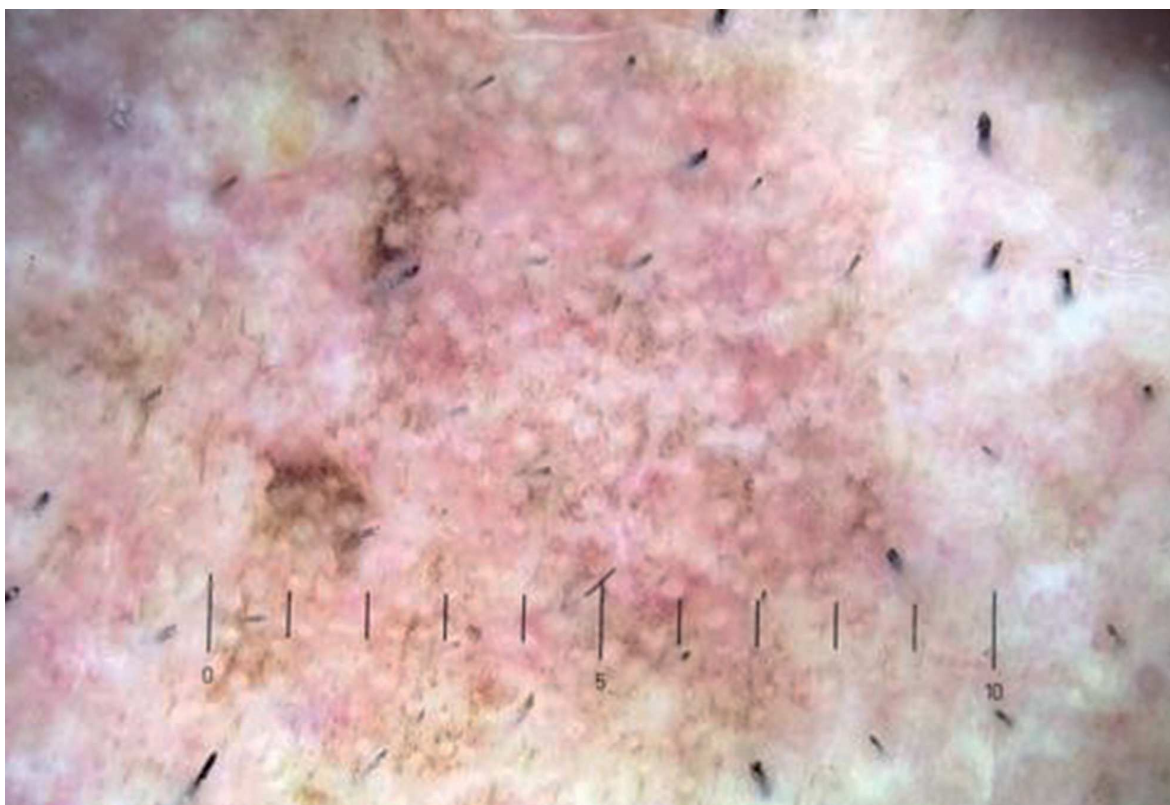
W analizowanym materiale nie obserwowano klasycznej siatki barwnikowej, natomiast zgodnie z innymi doniesieniami tzw. pseudosiatkę (66%). Struktura ta występuje zarówno w zmianach melanocytarnych, jak i niemelanocytarnych. Nie pozwala zatem na ich zróżnicowanie. Obserwowano także typowe dla czerniaka skóry twarzy struktury dermoskopowe zaproponowane przez Stolz i wsp.: struktury romboidalne, ciemnoszare kropki i globule, tworzące wzór obrączkowato-ziarnisty (objaw Cognetty) oraz asymetrycznie zabarwione ujścia mieszków włosowych [57]. W analizowanym materiale struktury romboidalne występowały w 44% czerniaków. Odsetek ten był niższy, aniżeli w materiale Pralong i wsp. (69%, n=125) oraz wyższy w porównaniu do materiału Cengiz i wsp. (29%, n=108) [58,59]. Wzorzec „obrączkowato-ziarnisty” obserwowano w 33% guzów, co jest wartością pośrednią w stosunku do wyżej cytowanych badaczy (42% i 18%) [58,59].

Przedstawione wyniki, mimo, że oparte na małej grupie potwierdzają wartość diagnostyczną klasycznych kryteriów Stoltz i wsp. [57]. W prezentowanym materiale nie wykazano obecności struktur opisanych przez Pralong i wsp. w 2012 roku tj: czerwonych struktur romboidalnych, struktur przypominających tarczę strzelniczą (ang. *target-like pattern*), zaciemnienia obrazu dermoskopowego (ang. *darkening at dermoscopic examination*), ani zwiększonej gęstości siatki naczyń (ang. *increased density of the vascular network*) [58].

Ze względu na małą ilość materiału (n=9) nie podjęto próby korelacji częstości występowania określonych struktur dermoskopowych z grubością nacieku nowotworu według Breslowa. Obserwacje własne, są natomiast spójne z badaczami francuskimi, tureckimi i austriackimi wg. których duża liczba kolorów (powyżej 5), struktury romboidalne oraz mieszki włosowe ulegające obliteracji można uznać za dermoskopowe wykładniki inwazyjności czerniaka [57,58,59].



Rycina 46: Plama soczewicowata wraz z ogniskiem brodawki łojotokowej o obrazie dermoskopowym wymagającym różnicowania z czerniakiem skóry (asymetria koloru i struktury, pseudosiatka).



Rycina 47: Postać barwnikowa rogowacenia słonecznego o obrazie dermoskopowym wymagającym różnicowania z czerniakiem skóry (asymetria koloru i struktury, pseudosiatka).

5.3 KORELACJA OBRAZÓW DERMOSKOPOWYCH Z WYBRANYMI CECHAMI KLINICZNYMI I HISTOLOGICZNYMI W RAKU PODSTAWNOKOMÓRKOWYM SKÓRY

Współczesna dermatologia dysponuje niezwykle szerokim wachlarzem metod leczenia BCC. Od substancji aplikowanych miejscowo, terapię fotodynamiczną, poprzez liczne procedury ablacyjne, rentgenoterapię, aż do leczenia chirurgicznego z jego najbardziej wysublimowaną formą jaką jest chirurgia mikrograficzna Mohsa. Wybór metody leczenia zależy od szeregu czynników klinicznych i histologicznych, przy czym dla nowotworów „wysokiego ryzyka” rezerwuje się prawie zawsze postępowanie chirurgiczne [56].

Obrazy dermoskopowe BCC były zróżnicowane. Najczęściej obserwowanymi strukturami były: powierzchowne teleangiektazje, połyskujący biało-czerwony obszar bezstrukturalny, drzewkowato rozgałęzione naczynia, owrzodzenie oraz wśród struktur pigmentacyjnych szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja. Obserwacje własne potwierdzają wyniki innych badaczy, którzy wskazują na drzewkowate naczynia, owrzodzenie oraz szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja jako najczęstsze dermoskopowe struktury występujące w BCC [60,61,62] (rycina 48).

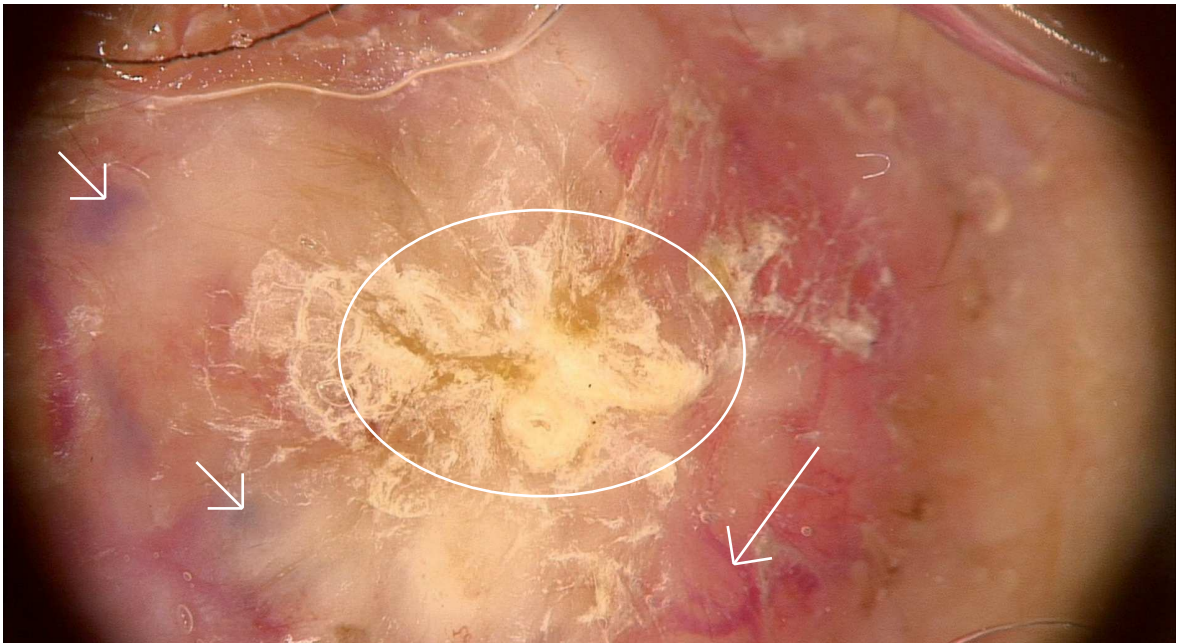
Mimo, że kryteria dermoskopowe raka podstawnokomórkowego zostały dość dobrze zgłębiane, to rola dermoskopii w detekcji konkretnego podtypu histologicznego tego nowotworu pozostaje nieokreślona. Ich odróżnienie już na etapie badania dermoskopowego byłoby bardzo przydatne w doborze odpowiedniego leczenia dla pacjenta, a także ustaleniu postępowania po zabiegu. Wybór trzech najczęściej występujących postaci raka (guzkowej, powierzchownej i naciekającej) podyktowany był ich odmiennymi cechami klinicznymi oraz realnością oceny statystycznej. Z klinicznego punktu widzenia najistotniejsze jest odróżnienie powierzchownego BCC od pozostałych podtypów tego nowotworu. Powierzchny BCC charakteryzuje się stosunkowo łagodnym przebiegiem, a ze względu na zajmowane przez niego duże powierzchnie skóry, leczenie operacyjne wydaje się być zbyt okaleczające i niewspółmiernie radykalne do jego złośliwości biologicznej [63,64]. W gdańskiej klinice dermatologicznej, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, w przypadku powierzchownego podtypu raka podstawnokomórkowego preferowane jest leczenie nieablacyjne, najczęściej z wykorzystaniem miejscowym 5-fluorouracylu, rzadziej (ze względów farmakoekonomicznych) imikwimodu oraz terapii fotodynamicznej. Z metod ablacyjnych preferowana jest kriodestrukcja lub waporyzacja laserem CO₂ [34,63,64].

Otrzymane wyniki sugerują możliwość rozpoznania podtypu powierzchownego BCC na podstawie badania dermoskopowego. Analizując struktury pigmentacyjne zaobserwowano, że struktury typu liścia klonu istotnie statystycznie częściej występowały w podtypie powierzchownym BCC. Za jego rozpoznaniem powierzchownego BCC przemawiało także nie stwierdzenie obecności rozgałęzionych naczyń oraz owrzodzenia, (rycina 49). Zaobserwowano także, że w tym podtypie raka podstawnokomórkowego stwierdza się więcej nadżerek, niż w pozostałych podtypach tego nowotworu (rycina 50). Zbliżone wyniki otrzymali Lallas i wsp. na grupie 335 BCC [34]. Do cech przemawiających za rozpoznaniem powierzchownego BCC autorzy zaliczyli struktury typu liścia klonu i liczne nadżerki, teleangiektazje połyskujący obszar biało-czerwony, a poza nieobecnością naczyń i owrzodzeń także nie stwierdzenie szaro-niebieskich gniazd w kształcie jaja [34].

Leczeniem z wyboru guzkowego BCC ze względu na rozmiary i dobre odgraniczenie od skóry zdrowej jest wycięcie chirurgiczne ze standardowym marginesem [34,65,66]. Podtyp naciekający zaliczany jest do BCC „wysokiego ryzyka”, ze względu na niewyraźne odgraniczenie, charakter wzrostu i potencjał naciekania okolicznych tkanek. Guzy te należy wycinać chirurgicznie, przy czym margines resekcji winien być kontrolowany śródoperacyjnie [34,65]. W badaniu własnym wykazano odmienności w obrazie dermoskopowym guzkowego BCC. W podtypie tym, istotnie statystycznie rzadziej stwierdzono obecność owrzodzeń. Obserwacja ta wymaga jednak dalszych obserwacji, ze względu na brak spójności z danymi literaturowymi. Pozostałe wyniki są zgodne z dotychczasowymi doniesieniami, jednak w materiale własnym nie były one obserwowane na poziomie istotności statystycznej. Wśród cech częściej występujących w tym podtypie nowotworu obserwowano drzewkowato rozgałęzione naczynia oraz szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaj w postaci barwnikowej (rycina 51). Oryginalną, pierwszą w świecie obserwacją jest obecność owrzodzenia jako wzorca typowego dla naciekającego BCC (rycina 52).

Ważnym elementem oceny dermoskopowej BCC jest analiza pigmentacji guza i ogólna detekcja struktur barwnikowych. Obecność pigmentacji wykazano demoskopowo w 35% analizowanych BCC. Jest to informacja klinicznie ważna w przypadku planowanej terapii fotodynamicznej. Szereg badań potwierdziło, iż obecność pigmentacji wpływa negatywnie na wyniki leczenia tą metodą, dając gorszą odpowiedź w stosunku do odmian bezbarwnikowych BCC (14% vs 62–100%) [66,67,68].

Wyniki mojej pracy jednoznacznie potwierdziły istotność badania dermoskopowego w diagnostyce raka podstawnokomórkowego, a także jego użyteczność w określaniu jego podtypu histologicznego. W literaturze światowej doniesień takich jest stosunkowo niewiele. Analizując uzyskane wyniki zaobserwowano także zależność między podtypem BCC, a wiekiem pacjenta. Najniższą średnią wieku posiadali pacjenci o podtypem powierzchniowym BCC, co jest zgodne z danymi literaturowymi [69,70]. W pracy nie poruszono szeregu innych wykorzystywanych w praktyce codziennej zastosowań dermoskopii tj: określanie granicy guza, kontrolowanej dermoskopowo biopsji oraz możliwości kontroli blizn po leczeniu.



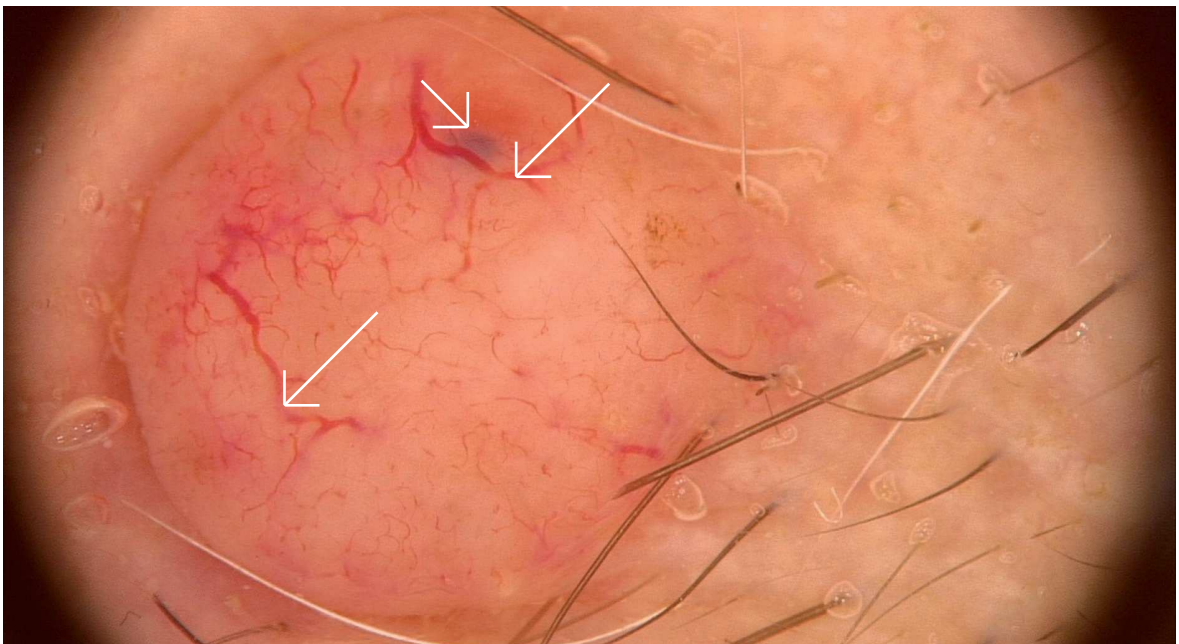
Rycina 48: Rak podstawnocomórkowy, z widocznymi najczęstszymi strukturami dermoskopowymi: owrzodzenie (obszar zaznaczony), szaro-niebieskie gniazda w kształcie jaja (krótkie strzałki), drzewkowato rozgałęzione naczynia (długie strzałki).



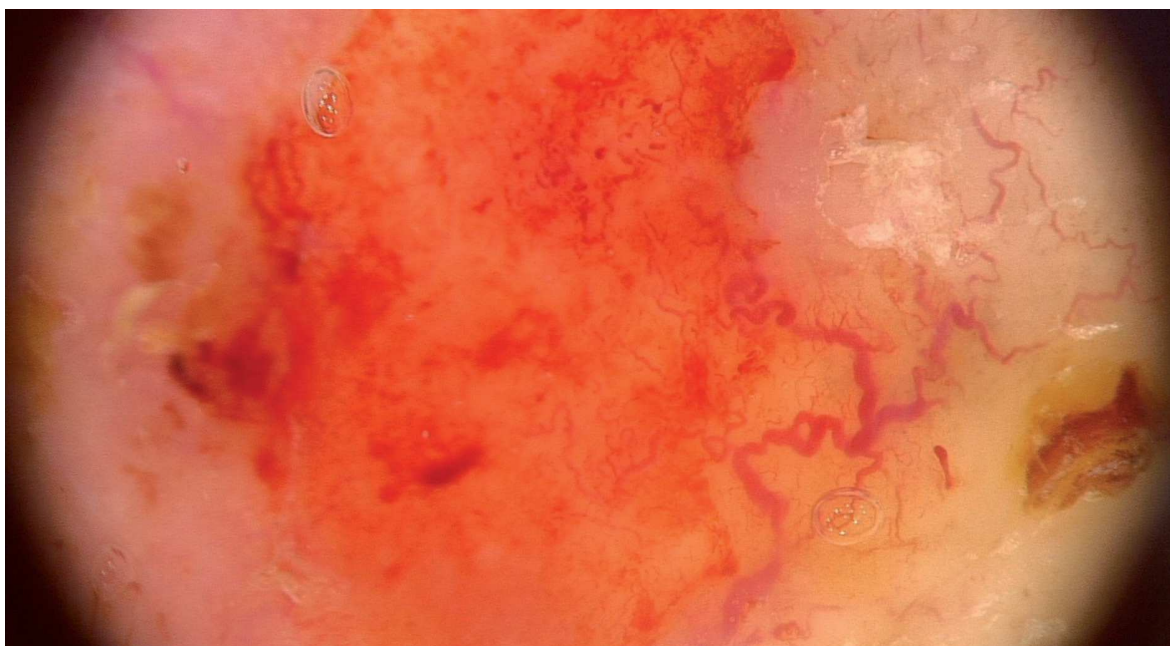
Rycina 49: Rak podstawnocomórkowy o typie powierzchownym, z obecnością struktury typu liść klonu (strzałka, powiększony obraz), bez obecności polimorficznych naczyń oraz owrzodzenia



Rycina 50: Rak podstawnokomórkowy o typie powierzchniowym, z widocznymi licznymi nadżerkami (strzałki).



Rycina 51: Rak podstawnokomórkowy o typie guzkowym, z widocznymi drzewkowato rozgałęzionymi naczyniami (krótkie sztrzałki) oraz szaro-niebieskimi gniazdami w kształcie jaja (długie strzałki), bez obecności owrzodzenia.

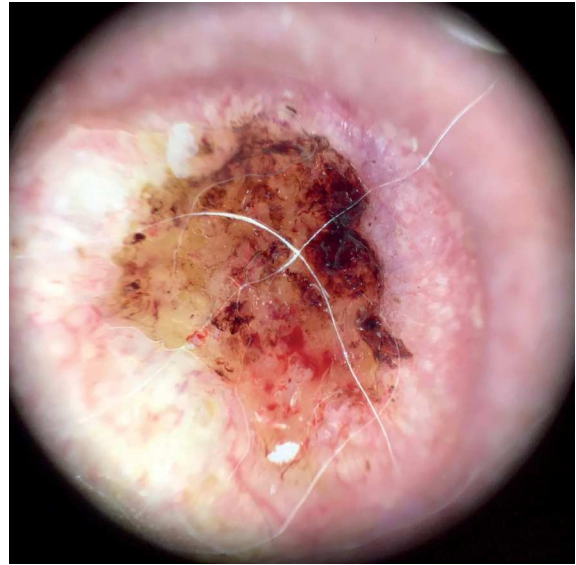


Rycina 52: Rak podstawnokomórkowy o typie naciekającym, z wyraźnie widocznym owrzodzeniem w centrum zmiany.

scc stanowił 7,9% rozpoznanych nowotworów złośliwych skóry. Obrazy dermoskopowe scc były analizowane i archiwizowane, natomiast nie zostały włączone do badania. Stosunkowo mała ilość guzów w zebranych materiale utrudniałaby wnioskowanie statystyczne, tym bardziej, że w części przypadków (guzy bujające, hiperkeratotyczne) specyficzny i reprezentatywny obraz dermoskopowy jest bardzo trudny do uzyskania. Niemniej jednak obserwacje własne są zbieżne z danymi literaturowymi dotyczącymi polimorfizmu naczyniowego jako najbardziej charakterystycznej cechy inwazyjnego scc. W 25–38% guzów stwierdza się obecność naczyń typu spinka, ponadto naczyń w kształcie kropek (3,3–86,6%) lub kłębuszków (42–90%). Innymi obserwowanymi, aczkolwiek mało specyficznymi strukturami są: owrzodzenie (17,9–28,6%), centralny strup keratynowy, powierzchowne złuszczenie (43–90%), białe koła wokół mieszków włosowych, a także białe obszary bezstrukturalne [71–73]. Obserwacje własne, potwierdziły ponadto niemożność dermoskopowego różnicowania rogowiaaka kolczystokomórkowego od scc przypominającego rogowiaaka kolczystokomórkowego (scc *kerathoacanthoma-like*), (rycina 53,54).



53a)

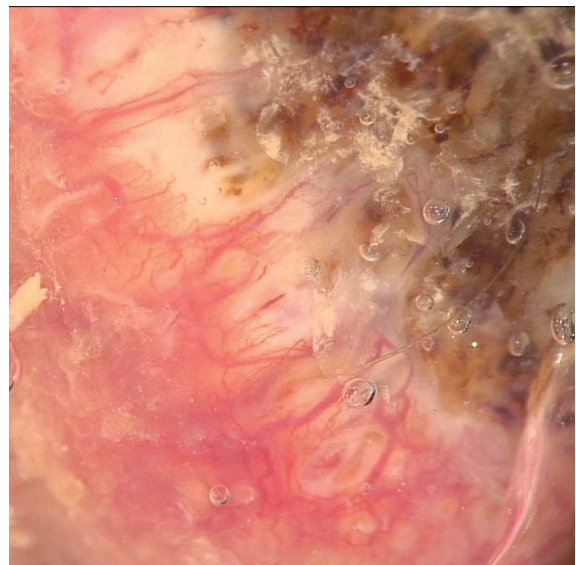


53b)

Rycina 53: Rak płaskonabłonkowy o typie keratoacanthomama-like:
53a) obraz makroskopowy
53b) obraz dermoskopowy



54a)



54b)

Rycina 54: Rogowiak kolczystokomórkowy
54a) obraz makroskopowy
54b) obraz dermoskopowy

5.4 TELEDERMOSKOPIA

Rozwój technologiczny pozwala na coraz większy dostęp do teledermoskopii, będącej jedną z dziedzin dynamicznie rozwijającej się w ostatnich latach telemedycyny. Najszybszą drogę do jej wykorzystania stanowią nowoczesne dermoskopy kompatybilne z telefonem komórkowym, zapewniające możliwość natychmiastowego przesłania obrazu drogą internetową, a także szeroko wykorzystywane wideodermoskopy połączone z komputerem. W swojej pracy posłużyłam się typem dermoskopu Handyscope marki Fotofinder, przyłączonego do telefonu Iphone marki Apple. Dermoskop ten zapewnia 20-krotne powiększenie badanej zmiany oraz zastosowanie światła spolaryzowanego lub bezpośrednio badanie z użyciem środka immersyjnego. Teledermoskopia posiada wiele atutów, ale wiąże się też z pewnymi ograniczeniami. Oceniając zalety tej metody należy przede wszystkim zwrócić uwagę na to, iż dzięki jej wykorzystaniu obraz dermoskopowy może być obserwowany niemal równolegle w różnych miejscach i przez kilku dermoskopistów. Zapewnia to pacjentowi szybszą dostępność do specjalistycznej konsultacji [74]. Wootton i wsp. podkreślają w swojej pracy, że dzięki teledermatologii aż u 43% chorych udaje się uniknąć konieczności osobistego zgłoszenia się do specjalisty [75]. Poprzez zmniejszenie liczby wizyt w przychodni uzyskuje się także redukcję kosztów opieki zdrowotnej. Dane przedstawione przez Lim i wsp. pokazują, iż teledermoskopia umożliwia 14% redukcję ogólnych kosztów oraz skrócenie czasu postawienia ostatecznej diagnozy o 2/3 w stosunku do konwencjonalnego badania [76]. Telemedycyna stanowi także przydatne rozwiązanie dla osób, które ze względów geograficznych nie mają stałego dostępu do opieki medycznej. Teledermoskopia z jednoczasową archiwizacją obrazu stanowi również bardzo korzystną alternatywę dla chorych obciążonych zespołem znamion dysplastycznych, którzy wymagają regularnego porównywania ich ewolucji w czasie. Wykorzystanie tych narzędzi daje także pacjentom szansę na udział w badaniu poprzez obserwację obrazu na ekranie, a także możliwość otrzymania drukowanej dokumentacji zdjęciowej. Podczas realizowania powyższej pracy wielokrotnie spotkałam się prośbą chorych o przesłanie obrazu badanej zmiany drogą internetową.

Istotnym elementem pracy była ocena przydatności teledermoskopii w codziennej diagnostyce nowotworów skóry. Zagadnienie to w warunkach polskiej opieki medycznej nie było dotychczas analizowane. Czułość badania teledermoskopowego oceniano w grupie 125 osób ze zmianami łagodnymi oraz złośliwymi nowotworami skóry (czerniak i rak podstawnocomórkowy). W pracy wykazano wysoką (100%) czułość metody w stosunku do czerniaka, zdecydowanie niższą (54,5%) w BCC. Czułość badania teledermoskopowego w stosunku do czerniaka była statystycznie istotnie wyższa (100% vs 69,2%, $p=0,0297$) w porównaniu do badania okiem nieuzbrojonym w dermoskop (ocena makroskopowa). Różnicy takiej w stosunku do klasycznego badania dermoskopowego nie wykazano (92,2% vs 100%, $p=0,3078$). Otrzymane wyniki nie odbiegają od danych literaturowych, gdzie czułość badania teledermoskopowego w stosunku do czerniaka oceniana jest na 86% do 100% [77,78]. Zaprezentowane wyniki pierwszego w Polsce badania, mimo że przeprowadzone na stosunkowo małej grupie ($n=13$) potwierdzają przydatność badania teledermoskopowego w diagnostyce czerniaka skóry. Interesujące z praktycznego punktu widzenia są wyniki dotyczące czułości badania teledermoskopowego w BCC. Parametr ten był znamienne niższy (54,5% vs 100%, $p=0,0063$) w porównaniu do czerniaka. Co istotne, czułość badania teledermoskopowego w BCC była statystycznie istotnie niższa (54,5% vs 89,4%, $p=0,001$) w porównaniu z klasyczną dermoskopią. Wyniki te doskonale obrazują jedną z istotnych wad teledermoskopii, jaką jest niemożność oceny palpacyjnej wykwitów. Rak podstawnocomórkowy charakteryzuje się większą aniżeli zdrowa skóra spoistością. W gdańskiej klinice dermatologicznej

w jego diagnostyce stosuje się ponadto „test pocierania” polegający na delikatnym potarciu wykwitów oraz otaczającej go skóry niezmienionej suchym gazikiem, celem wywołania typowych dla tego nowotworu mikroowrzodzeń i mikronadżerek, widocznych w badaniu dermoskopowym. Kolejnym czynnikiem mogącym wpływać na niską czułość teledermoskopii w BCC jest wykazany w pracy gorszy potencjał wizualizacji aparatem HandyScope FotoFinder struktur naczyniowych. Czułość na poziomie 50% z punktu widzenia klinicznego jest niezadowalająca, stąd potrzebne są badania na zdecydowanie większej grupie aby ocenić ostatecznie przydatność badania teledermoskopowego w codziennej diagnostyce raka podstawnokomórkowego.

Przeprowadzone badanie obnażyło pewne wady i ograniczenia teledermoskopii w codziennej diagnostyce nowotworów skóry. Po pierwsze, niemożność badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta wpływa na ograniczenie zastosowania metody w codziennej diagnostyce, szczególnie BCC. Pomimo wykazanej wysokiej czułości teledermoskopii w czerniaku, należy zauważyć, że przy analizie zmian pojedynczych (najczęściej stosowany typ teledermoskopii) istnieje możliwość popełnienia błędu polegającego na złej selekcji zmian. Z uwagi na kluczowe znaczenia dla poprawnego rozpoznania jakości obrazu dermoskopowego, osoba wykonująca badanie musi znać podstawowe struktury dermoskopowe i umiejętnie je wizualizować (dobór immersji, źródła światła, nacisku). Stąd, badanie to powinno być przeprowadzane przez lekarza z pewnym doświadczeniem klinicznym umiejętnie „przesiewającym” zmiany nie budzące wątpliwości klinicznych oraz archiwizującym materiał. W warunkach polskiej opieki zdrowotnej, badanie to wykonywane jest przede wszystkim przez specjalistów dermatologów. W bardzo ciekawy sposób aspekt ten został przedstawiony w pracy van der Heijden i wsp., w której analizowano zgodność diagnostyczną między rozpoznaniami postawionymi przez specjalistów dermatologii na podstawie zdjęć wykonanych przez lekarzy pierwszego kontaktu oraz samodzielnie przeprowadzonego badania dermoskopowego. Uzyskano zgodność 0,61 (współczynnik Kappa Cohena) względem diagnozy oraz 0,23 względem planu leczenia. Jakość obrazów oceniono w 36% jako złą, w 28% jako akceptowalną i tylko w 36% jako dobrą. Zgodność diagnostyczna wzrosła do 0,66 (współczynnik Kappa Cohena) przy ocenie jedynie obrazów o dobrej jakości, co potwierdza nie tylko zależność diagnozy od doboru odpowiedniej zmiany, ale także od jakości wykonanego zdjęcia [79].

Analizując własne wyniki oceniające współczynniki zgodności statystycznej w ocenie zmian o wysokim stopniu złośliwości wykazano wysoką zgodność między klasycznym badaniem dermoskopowym, a badaniem teledermoskopowym (współczynnik Kappa Cohena wynosił 1,0). Podobne doniesienia można odnaleźć także analizując prace innych autorów [80-83]. Nawiązując do pracy Congalton A.T. i wsp., przeprowadzonej na grupie 310 osób z 48 potwierdzonymi histopatologicznie czerniakami, teledermoskopia okazała się mieć wysoki poziom zgodności diagnostycznej z dermoskopią w rozpoznawaniu tego nowotworu, zmniejszając także wskaźnik łagodnych zmian, które zostały zakwalifikowane do usunięcia na podstawie bezpośredniego badania lekarskiego [80]. Podsumowując, ze względu na wysoką czułość diagnostyczną, teledermoskopia przeprowadzona przez osobę o odpowiednim przeszkoleniu może stanowić dobrą alternatywę dla konwencjonalnego badania lekarskiego w przypadku podejrzenia czerniaka, w sytuacji gdy szybki dostęp do specjalisty w zakresie dermoskopii jest utrudniony. W pozostałych sytuacjach powinna być traktowana jako uzupełnienie rutynowego badania dermoskopowego, celem zasięgnięcia ewentualnej drugiej opinii lub wykorzystania możliwości archiwizacji obrazu i przekazania go pacjentowi.

5.5 PORÓWNANIE MOŻLIWOŚCI WIZUALIZACJI OBRAZÓW DERMOSKOPOWYCH PRZEZ RÓŻNE NARZĘDZIA

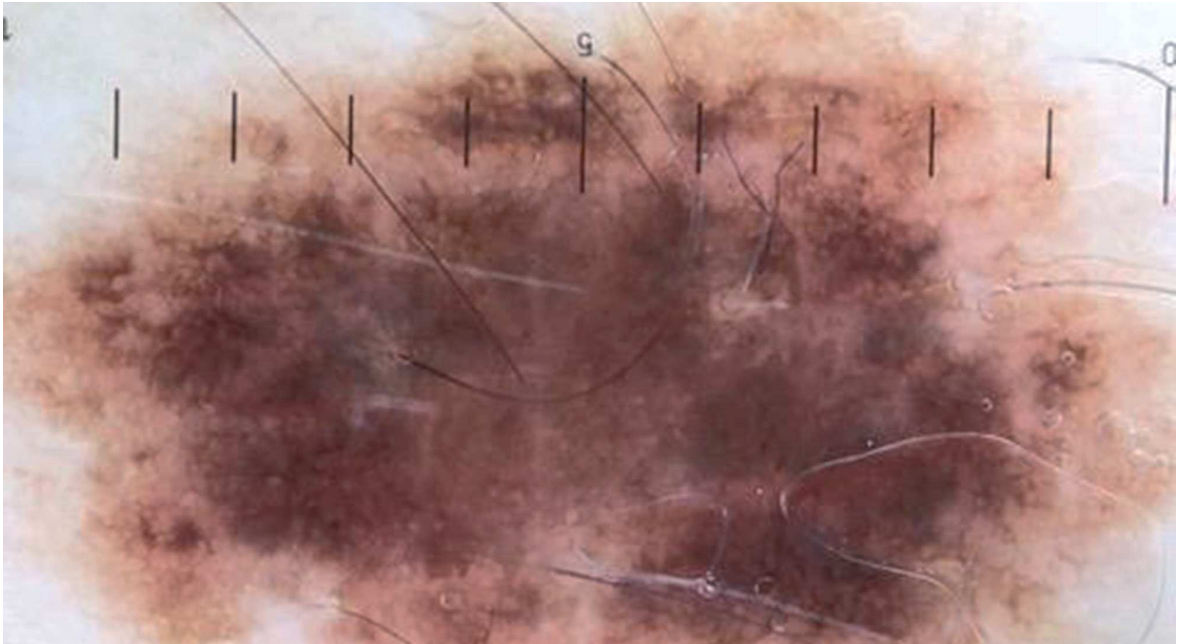
W związku z dostępnością na polskim rynku szeregu rodzajów dermoskopów celowe moim zdaniem wydało się porównanie możliwości wizualizacji przez nie struktur dermoskopowych. Nie było możliwe porównanie poprawności stawianych za ich pomocą rozpoznań, z uwagi na fakt używania przez jednego badającego *a priori* jednego z trzech aparatów lub wszystkich jednocześnie w zależności od miejsca wykonywania badania oraz lokalizacji zmiany.

Postanowiłam sprawdzić, czy każde ze stosowanych urządzeń pozwala na jednakową detekcję struktur kluczowych w rozpoznaniu czerniaka, raka podstawnokomórkowego oraz zmian łagodnych. Jako obrazy referencyjne przyjąłłam te uzyskane za pomocą wideodermoskopu, z uwagi na jego najdoskonalszy system optyczny.

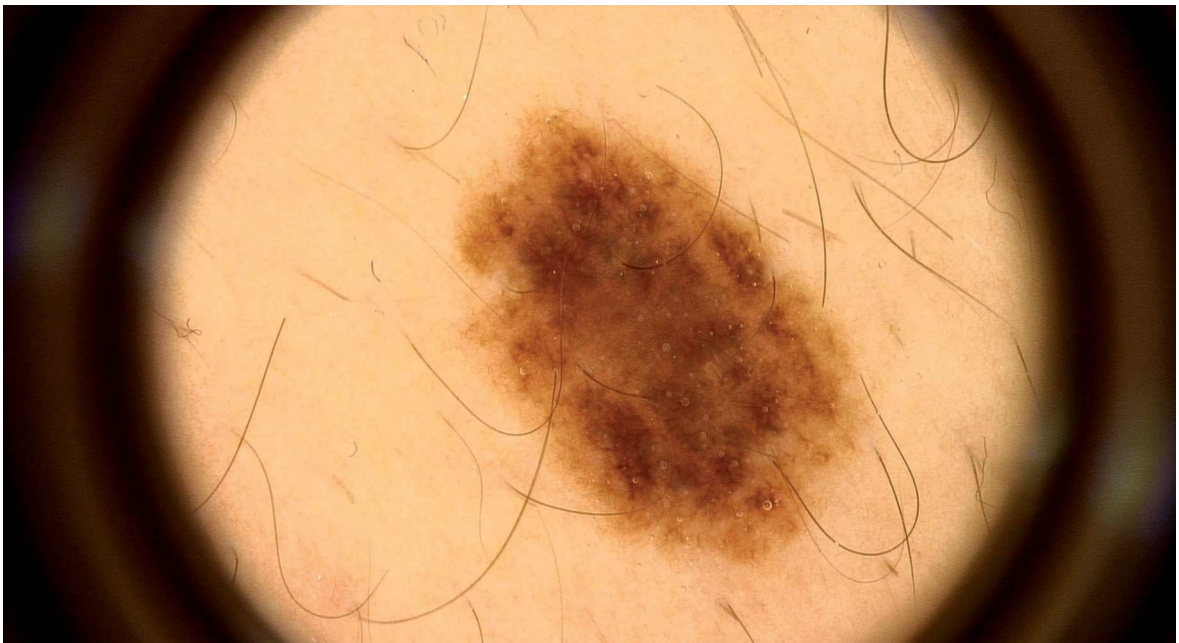
Nie wykazałam różnic w ilości i jakości wizualizowanych struktur w obu badanych dermoskopach ręcznych. Porównując zaś obrazy uzyskiwane za pomocą dermoskopów ręcznych i wideodermoskopu stwierdziłam różnice, aczkolwiek nieistotne statystycznie. Dermoskopy ręczne częściej, niż wideodermoskop ($p=0,76$) uwidaczniały w łagodnych znamionach melanocytarnych obszary szaro-niebieskie, mogące zostać błędnie zakwalifikowane jako bezstrukturalne obszary szaro-niebieskie (rycina 55,56).

W dwóch przypadkach zmian łagodnych dermoskopy ręczne nie pozwoliły na uwidocznienie dyskretnych naczyń krwionośnych, które widoczne było podczas badania wideodermoskopem ($p=0,81$). Co istotne, pozwoliły one na detekcję struktur naczyńowych zarówno w CM, jak i BCC.

Obserwacje te mają charakter nowatorski z uwagi na brak w literaturze światowej podobnych doniesień. Wykazane różnice nie były istotne statystycznie i nie wydaje się, aby wpływały znacząco na poprawność rozpoznań. Obrazy uzyskiwane za pomocą dermoskopów ręcznych mogą być uznane za „bardziej niepokojące”, co z punktu widzenia wczesnej diagnostyki nowotworów skóry może wpływać jedynie na ilość rozpoznań fałszywie dodatnich. Przypadki wątpliwe można rozstrzygać badaniem wideodermoskopowym, co jednak ze względu na małą dostępność urządzeń może być bardziej kłopotliwe i kosztochłonne, aniżeli diagnostyczne wycięcie budzącego wątpliwości wykwit.



Rycina 55: Obraz znamienia melanocytarnego wykonany przez ręczny dermoskop Handyscope FotoFinder. Widoczny obszar o szaro-niebieskim zabarwieniu.



Rycina 56: Obraz tego samego znamienia melanocytarnego wykonany przez wideodermoskop FotoFinder Vexia. Nie stwierdza się obszaru o szaro-niebieskim zabarwieniu.

6. WNIOSKI

1. Badanie dermoskopowe charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością w diagnostyce czerniaka i raka podstawnokomórkowego i jest użyteczne w codziennej diagnostyce tych nowotworów.
2. Analiza wzorców dermoskopowych pozwala na domniemanie grubości nacieku i wartości indeksu mitotycznego w czerniaku oraz podtypu histologicznego w raku podstawnokomórkowym.
3. Badanie teledermoskopowe charakteryzuje się wysoką czułością w czerniaku skóry, natomiast znacznie niższą w raku podstawnokomórkowym. Teledermoskopia jest użyteczna w diagnostyce czerniaka a jej znaczenie w rozpoznawaniu raka podstawnokomórkowego skóry wymaga dalszych badań.
4. Wszystkie badane narzędzia charakteryzują się dobrą możliwością wizualizacji struktur dermoskopowych, a wykazane różnice nie wydają się być istotne z punktu widzenia klinicznego.

7. STRESZCZENIE

WSTĘP.

Złośliwe nowotwory skóry są najczęstszym problemem onkologicznym w populacji kaukaskiej. Dermoskopia ma ugruntowaną pozycję w diagnostyce czerniaka skóry. Mniej doniesień poświęconych jest natomiast jej znaczeniu w diagnostyce nieczerniakowych nowotworów skóry. Nie przeprowadzono także dotychczas w populacji polskiej badań zastosowania dermoskopii, widerodermoskopii i teledermoskopii w diagnostyce tej grupy nowotworów.

CELE PRACY.

Ocena czułości i swoistości badania dermoskopowego w czerniaku i raku podstawnocomórkowym. Korelacja obrazów dermoskopowych z cechami klinicznymi i histopatologicznymi w tych nowotworach. Analiza poprawności rozpoznań stawianych za pomocą badania teledermoskopowego. Porównanie możliwości wizualizacji określonych struktur dermoskopowych za pomocą różnych narzędzi.

MATERIAŁ I METODY.

Grupę badaną stanowiło 540 osób, które zgłosiły się do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Kliniki Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu 637 podejrzanych nowotworowo zmian skórnych. Ich wiek wahał się od 3 do 96 lat, średnio wynosił 54,13 lat. W 28 przypadkach postawiono rozpoznanie zmiany łagodnej jedynie na podstawie obrazu klinicznego oraz badania dermoskopowego. W pozostałych przypadkach dokonano usunięcia zmian, celem weryfikacji histopatologicznej. Korelacji zostały poddane cechy kliniczne, dermoskopowe i histologiczne zmian. Ponadto skonfrontowane zostały rozpoznania postawione na podstawie obrazu klinicznego, dermoskopowego i teledermoskopowego.

WYNIKI.

Czułość badania dermoskopowego w czerniaku wynosi 97,5%, natomiast w raku podstawnocomórkowym 95,1%. Swoistość badania dermoskopowego w czerniaku wynosi 96,3%, natomiast w raku podstawnocomórkowym 92,3%. U pacjentów z czerniakami, w których dermoskopowo stwierdzono obecność atypowej siatki barwnikowej lub pseudopodiów/linii promienistych lub nie stwierdzono obecności polimorficznych naczyń grubość nacieku nowotworu według Bresłowa statystycznie istotnie częściej była <1 mm. U pacjentów z czerniakami, w których dermoskopowo stwierdzono obecność polimorficznych naczyń lub białego obszaru bezstrukturalnego lub nie stwierdzono obecności asymetrycznie rozmieszczonych brązowych grudek o różnym kształcie i rozmiarze, ani pseudopodiów/linii promienistych wartość indeksu mitotycznego statystycznie istotnie częściej była <1 . Podtyp naciekający BCC występował statystycznie istotnie częściej w przypadkach stwierdzenia owrzodzenia, podtyp guzkowy BCC występował statystycznie istotnie częściej w przypadkach nie stwierdzenia owrzodzenia, natomiast podtyp powierzchniowy BCC występował statystycznie istotnie częściej w przypadkach nie stwierdzenia drzewkowato rozgałęzionych naczyń oraz owrzodzenia. Czułość badania teledermoskopowego w czerniaku wynosi 100%, natomiast w raku podstawnocomórkowym 54,5%. Dermoskopy ręczne częściej, niż wideodermoskopy uwidaczniają w zmianach łagodnych obszary szaro-niebieskie, mogące wpływać na zwiększenie odsetka wyników fałszywie dodatnich. Gorzej natomiast, niż wideodermoskop obrazują struktury naczyniowe.

WNIOSKI.

Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką czułość i swoistość badania dermoskopowego w diagnostyce czerniaka i raka podstawnocomórkowego, a także możliwość domniemania na jego podstawie grubości nacieku i wartości indeksu mitotycznego w czerniaku i podtypu histologicznego w raku podstawnocomórkowym. Badanie teledermoskopowe cechuje się wysoką czułością w czerniaku i znacznie niższą w raku podstawnocomórkowym. Wszystkie badane narzędzia charakteryzują się dobrą możliwością wizualizacji struktur dermoskopowych, a wykazane różnice nie wydają się być istotne z punktu widzenia klinicznego.

SUMMARY

INTRODUCTION.

Malignant skin cancers are the most common oncological problem in the Caucasian population. Dermoscopy has a well-established position in the diagnosis of skin melanoma. Less reports are devoted to its importance in the diagnosis of non-melanoma skin cancer. There have also been no studies on the Polish population about the role of dermoscopy, videodermoscopy and teledermoscopy in the diagnosis of this group of cancers.

AIM OF THE STUDY.

Evaluation of sensitivity and specificity of dermoscopic examination in melanoma and basal cell carcinoma. Correlation of dermoscopic images with clinical and histopathological features in these cancers. Analysis of the teledermoscopic diagnostic accuracy. Comparison of the ability to visualize specific dermoscopic structures using various tools.

MATERIAL AND METHODS.

The study group consisted of 540 people admitted to the Department of Dermatology, Venerology and Allergology at Medical University of Gdańsk and the Department of Surgical Oncology at Medical University of Gdańsk because of 637 oncologically suspicious lesions. Their age ranged from 3 to 96 years, on average 54.13 years. 28 cases were diagnosed with benign lesions only on the basis of a clinical picture and a dermoscopic examination. In other cases, the lesions were excised for histopathological verification. Clinical, dermoscopic and histological correlations were analyzed. In addition, diagnosis based on clinical, dermoscopic and teledermoscopic images were verified.

RESULTS.

The sensitivity of dermoscopic examination in melanoma is 97.5%, while in basal cell carcinoma it is 95.1%. The specificity of the dermoscopic examination in melanoma is 96.3%, while in the basal cell carcinoma it is 92.3%. Patients with melanomas presenting in dermoscopy atypical pigmented network or pseudopods/radial streaming or no polymorphic vessels, statistically more often had CM with tumor infiltration <1 mm according to Breslow. Patients with melanomas presenting in dermoscopy polymorphic vessels or white regression structures or no asymmetrically distributed brown globules of various shapes and sizes nor pseudopods/radial streaming, statistically more often had CM with mitotic index <1. Infiltrative BCC subtype was statistically significantly more common in cases with ulceration, nodular BCC subtype was statistically more frequent in cases without ulceration, whereas superficial BCC subtype was statistically significantly more common in cases without arborizing vessels and ulceration. The sensitivity of teledermoscopic examination in melanoma is 100%, while in basal cell carcinoma it is 54.5%. Manual dermoscopes more often show gray-blue areas in the benign lesions, which may have an effect on increasing the rate of false positive results. Vascular structures are better visualized by a videodermoscope, than by manual dermoscopes.

CONCLUSIONS.

The obtained results confirmed the high sensitivity and specificity of dermoscopic diagnosis in melanoma and basal cell carcinoma as well as the possibility of presumption of the thickness of the infiltration and the value of mitotic index in melanoma and histological subtype in basal cell carcinoma, based on dermoscopy. Teledermoscopic examination is characterized by high sensitivity in melanoma and significantly lower in basal cell carcinoma. All examined tools have good visualization capabilities for dermoscopic structures, and the differences observed do not appear to be clinically relevant.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Roesch A., Volkendandt M.: Czerniak [w]: Braun-Falco Dermatologia. Gliński W., Czarnecka-Operacz M., Krasowska D., Serwin A., Wolska H. [red.]. Wydawnictwo Czelej. Lublin. 2011; 1442-59
2. Said C., Azoury S., Lange J.: Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma. *Surg Clin North Am* 2014; 94(5): 945-62
3. Cegielska A., Imko-Walczuk B.: Czerniak w populacji chorych po przeszczepieniu narządów [w]: Problemy dermatologiczne chorych po przeszczepieniu narządów., Imko-Walczuk B., Dębska-Ślizień A., Szepietowski J., Rutkowski B. [red.]. Cornetis. Wrocław. 2014; 154-64
4. Letter U., Eigentler T., Garbe C.: Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014; 810: 120-40
5. Wojciechowska U., Olasek P., Czuderna K.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa. 2016
6. Rutkowski P., Wysocki P., Nasierowska-Guttmejer A. I wsp.: Cutaneous melanoma- diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 216-31
7. Reifemberger J., Ruzicka T.: Rak podstawnokomórkowy (BCC) [w]: Braun-Falco Dermatologia. Gliński W., Czarnecka-Operacz M., Krasowska D., Serwin AB, Wolska H. [red.]. Wydawnictwo Czelej. Lublin. 2011; 1372-80
8. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F.: A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1069-80
9. Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp.: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
10. Housman T., Feldman S., Williford P. i wsp.: Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 425-29
11. Snow S., Sahl W., Lo J. i wsp.: Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer* 1994; 73: 328-33
12. Pabiańczyk R., Cieślik K., Tuleja T.: Metody leczenia raka podstawnokomórkowego skóry. *Chir Pol* 2011; 13(I): 48-58
13. Bieniek A., Cisko M., Jankowska-Konsur A.: Rozrosty pochodzenia naskórkowego [w]: Nowotwory skóry, klinika, patologia leczenie. Baran E., Bieniek A., Cisko M., Jankowska-Konsur A. [red.]. Galaktyka. Łódź. 2008; 31-93

14. Soyer H., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R. i wsp.: *Dermatoskopia*. Wrocław. 2012
15. Kittler H., Rosendahl C., Cameron A. i wsp.: *Dermatoskopia. Algorytmiczna metoda oparta na analizie wzorca*. Gdańsk. 2012
16. Alekseenko A., Duliban M., Lazar K.: *Dermoskopia w praktyce*. Med. Rodz 2009; 3; 61-9
17. Saphier J.: *Die Dermatoskopie*. Archiv fur Dermatologie und Syphilis 1920; 128: 1-19
18. Rudnicka L., Olszewska M., Majsterek M.: *Presence and future of dermoscopy*. Expert Review of Dermatol 2006; 1(6): 769-77
19. MacKie R.: *An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin*. Br J Dermatol 1971; 85: 232-238
20. Fritsch P., Pechlaner R.: *Differentiation of benign from malignant melanocytic lesions using incident light microscopy [w]: Pathology of Malignant Melanoma*. Ackerman A. [red.]. Masson. Nowy Jork. 301-312
21. Pehamberger H., Steiner A., Wolff K.: *In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesion*. J Am Acad Dermatol 1987; 17(4): 571-83
22. Stolz W., Riemann A., Cognett A. I wsp.: *ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma*. Eur J Dermatol 2014; 4: 521
23. Menzies S., Ingvar C., Mc Carthy W.: *A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma*. Melanoma Res 1996; 6(1): 55-62
24. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P. I wsp.: *Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and the 7-point checklist based on pattern analysis*. Arch Dermatol 1998; 134: 1564-70
25. Carrera C., Merchetti M., Dusza S. i wsp.: *Validity and Reliability of Dermoscopic Criteria Used to Differentiate Nevi From Melanoma: A Web-Based International Dermoscopy Society Study*. JAMA Dermatol 2016; 152(7): 798-806
26. Forsea A., Tschandl P., Zalaudek I. i wsp.: *The impact of dermoscopy on melanoma detection in the practice of dermatologists in Europe: results of a pan-European survey*. J Eur Acad Dermatol Venerol 2017; 21: doi: 10.1111/jdv.14129
27. Telfer N., Colver G., Morton C.: *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol 2008, 159(1): 35-48
28. Włodarkiewicz A.: *Raki skóry*. w: *Dermatochirurgia*, 2009, Cornetis, 132-146

29. Argenziano G., Soyer H.P.: Dermoscopy of pigmented lesions- a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet Oncol* 2001; 2(7): 443-9
30. Tschandl P., Rosendahl C., Kittler H.: Dermoscopy of flat pigmented facial lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(1): 120-7
31. Pralong P., Bethelier E., Dalle S.: Dermatoscopy of lentigomaligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol* 2012; 167(2): 280-7
32. Cengiz F., Cengiz A., Emiroglu N.: Dermoscopic and clinical features of head and neck melanoma. *An Bras Dermatol* 2015, 90(4): 488-93
33. Stolz W., Schiffner R., Burgdorf W.: Dermoscopy for facial pigmented skin lesions. *Clin Dermatol* 2002; 20 (3): 276-8
34. Lallas A., Apalla Z., Argenziano G.: The dermoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept* 2014; 4(3): 11-24
35. Alarcon I., Carrera C., Palou J. I wsp.: Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol* 2014; 170: 802-8
36. Guitera P., Pellacani G., Longo C. I wsp.: In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evolution of melanocytic lesions. *J Investing Dermatol* 2009; 129: 131-8
37. Langley R., Walsh N., Sutherland A.: The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatology* 2007; 215: 365-71
38. Carrera C., Marghoob A.: Discriminating Nevi from Melanomas: Clues and Pitfalls. *Dermatol Clin* 2016; 34 (4): 395-409
39. Altamura D., Menzies S., Argenziano G.: Dermoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62 (1): 67-75
40. Rosendahl C., Tschandl P., Cameron A. i wsp.: Diagnostic accuracy of dermoscopy for melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:1068-73
41. Zalaudek I., Kreusch J., Giacomel J. i wsp.: How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy, part II: nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 377-86

42. Annessi G., Bono R., Sampogna G.: Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(5): 759-67
43. Emiroglu N., Cengiz F., Hofmann-Wellenhof R.: Dermoscopic and clinical features of trunk melanomas. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31(6): 362-7
44. Dummer W., Blaheta H., Bastian B. i wsp.: Preoperative characterization of pigmented skin lesions by epiluminescence microscopy and high-frequency ultrasound. *Arch Dermatol* 1995; 131: 279-85
45. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P.: Clinical and dermoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (1): 61-8
46. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P.: Epiluminescence microscopy: criteria of cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 (1): 68-74
47. Ribero S., Argenziano G., Lallas A.: Dermoscopic features predicting the presence of mitoses in thin melanoma. *J DermatolSci* 2017; 86 (2): 158-61
48. Deinlein T., Arzberger E., Zalaudek I.: Dermoscopic characteristics of melanoma according to the criteria "ulceration" and "mitotic rate" of the AJCC 2009 staging system for melanoma. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0174871
49. Balch C., Gershenwald J., Soong S., Thompson J. i wsp.: Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clin Oncol* 2009; 27:6199-205
50. Barnhill R., Katzen J., Spatz A. i wsp.: The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005; 32(4): 268-73
51. Azzota M., Shaw H., Thompson J.: Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2003; 97 (6): 1488-98
52. Shen S., Wolfe R., Mc Lean C.: Characteristic and associations of high-mitotic rate melanoma. *JAMA* 2014; 150(10): 1048-55
53. O'Donnell B., Marsden J., O'Donnell C. i wsp.: Does palpability of cutaneous melanoma predict dermal invasion? *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 632-7
54. Garbe C., Buttner P., Bertz J. i wsp.: Primary cutaneous melanoma: prognostic classification of anatomic location. *Cancer*. 1995;75:2492-8

55. Ringborg U., Afzelius L., Lagerlof B.: Cutaneous malignant melanoma of the head and neck: analysis of treatment results and prognostic factors in 581 patients; a report from the Swedish melanoma study group. *Cancer* 1993; 71: 751-8
56. Zalaudek I., Leinweber B., Soyer H.P. i wsp.: Dermoscopic features of melanoma in the scalp. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 88-90
57. Stolz W., Schiffner R., Burgdorf W.: Dermatoscopy for facial pigmented skin lesions. *Clin Dermatol.* 2002; 20: 276-8
58. Pralong P., Bathelier E., Dalle S. i wsp.: Dermoscopy of lentigo malignant melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol* 2012; 167: 280-7
59. Cengiz F., Cengiz A., Emiroglu N. i wsp.: Dermoscopic and clinical features of head and neck melanoma. *An Bras Dermatol* 2015; 90(4): 488-93
60. Włodarkiewicz A.: Rak skóry [w]: *Dermatochirurgia*. Włodarkiewicz A. [red]. Cornetis. Wrocław. 2009; 132-46
61. Lallas A., Tzello T., Kyrgidis A. i wsp.: Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):303-11
62. Altamura D., Menzies S.W., Argenziano G. i wsp.: Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 67-75
63. Kellner S., Smeets N., Mosterd K. i wsp.: Treatment of low-risk basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2017; 137(3): 539-40
64. Telfer N., Colver G., Morton C.: British Association of Dermatologists Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008; 159: 35-48
65. Smeets N., Krekels G., Ostertag J. i wsp.: Surgical excision vs Mohs's micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1766-72
66. Rhodes L., de Rie M., Enstrom Y. i wsp.: Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17-23
67. Vantuchová Y., Čuřík R.: Histological types of basal cell carcinoma. *Scripta Medica (Brno)* 2006;79 (5-6): 261-70
68. Christensen E., Warloe T., Kroon S. i wsp.: Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 505-12

69. Ferreira F., Pevide B., Rodriguez R i wsp.: Differences in age and topographic distribution of the different histological subtypes of basal cell carcinoma. Taubte (SP), Brazil. *An Bras Dermatol* 2013; 88(5): 726-30
70. Pyne J., Myint E., Barr E. i wsp.: Superficial Basal Cell Carcinoma: a comparison of Superficial only Subtype wit Superficial combined with other Subtypes by Age, Sex and Anatomic Site in 3,150 case. *J Cutan Pathol* 2017 [Epub ahead of print]
71. Warszawik-Hendzel O., Olszewska M., Maj M. i wsp.: Non-invasive diagnostic techniques in the diagnosis of squamous cell carcinoma. *J Dermatol Case Rep* 2015, 31; 9(4): 89-97
72. Rosendahl C., Cameron A., Argenziano G.: Dermoscopy of squamous cell carcinoma and kerathoacanthoma. *Dermatol Pract Concept* 2012, 148: 9-15
73. Deinlen T., Richtig G., Schwab C. iwsp.: The use of dermoscopy in diagnosis and therapy of nonmelanocytic skin cancer. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016, 14(2): 144
74. Lim D., Oakley A.M., Rademaker M.: Better, sooner, more convenient: a successful teledermoscopy service. *Australas J Dermatol* 2012; 53: 22-25
75. Wootton R, Bahaadinbeigy K, Hailey D: Estimating travel reduction associated with the use of telemedicine by patients and healthcare professionals: proposal for quantitative synthesis in systematic review. *BMC Health Serv Res* 2011;11: 185
76. Lim D, Oakley AM, Rademaker M: Better, sooner, more convenient: a successful teledermatoscopy service. *Australas J Dermatol* 2012; 53(1): 22-5
77. Fabbrocini G., De Vita V., Pastore F. i wsp.: Teledermatology: From Prevention to Diagnosis of Nonmelanoma and Melanoma Skin Cancer. *Int J Telemed Appl* 2011; 2011: 125762
78. Caras B., Glaessl A., Kinateder J. i wsp.: Teledermoscopy in Daily Rutine- Results of the first 100 cases. [w]: *Telemedicine and Teledermatology*. Burg G. (red). Karger. Zurich. 2003: 207-12
79. van der Heijden J.P., Thijssing L., Witkamp L. i wsp.: Accuracy and reliability of teledermatoscopy with images taken by general practitioners durning everyday practice. *J Telem Telecare* 2013;19(6): 320-5
80. Congalton A.T., Oakley A.M. Rademaker M. i wsp.: Successful melanoma triage by a virtual lesion clinic (teledermatoscopy). *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29(12): 2423-9
81. Warshaw E., Lederle F., Grill J. i wsp.: Accuracy of teledermatology for pigmented neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2009, 753-65

82. Di Stefani A., Zalaudek I., Argenziano G. i wsp.: Feasibility of a two-step teledermatologic approach for the management of patients with multiple pigmented skin lesions. *Dermatol Surg* 2007; 33(6): 686-92

83. Kroemer S., Fruhauf J., Campbell T.M. i wsp: Mobile teledermatology for skin tumor screening: diagnostic accuracy of clinical and dermoscopic image tele-evaluation using cellular phones. *Br J Dermatol* 2011; 164(5): 973-9