

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PREVENTIVE MEDICINE

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.2.9

УДК 616.5+616.006

Соколова А.В.¹, Малишевская Н.П.²

КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ МИКРОСКОПИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ НЕВУСОВ КОЖИ

¹ Клиника «Уральская»

(620075, г. Екатеринбург, ул. Чекистов, 16, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение Свердловской области

«Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
(620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8, Россия)

В случаях сложной дифференциальной диагностики доброкачественных меланоцитарных новообразований, диспластических невусов и меланомы кожи клинический визуальный осмотр и поверхностная дерматоскопия не всегда позволяют поставить точный диагноз, что особенно важно в случаях, подозрительных на меланому кожи. В последние годы для неинвазивного обследования кожи стали применять метод конфокальной микроскопии. В рамках настоящего исследования методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии были обследованы 15 пациентов с подозрением на меланому кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики (всего 18 меланоцитарных новообразований). В 8 случаях меланоцитарных новообразований диагностированы диспластические невусы. У 10 пациентов была диагностирована меланома кожи, что в дальнейшем было подтверждено гистологическим исследованием материала, полученного после хирургической эксцизии. Проведение сравнительного анализа общей частоты встречаемости признаков диспластического невуса показало ненадёжность метода конфокальной микроскопии для дифференциальной диагностики диспластического невуса и меланомы кожи при ориентации только на конфокально-микроскопические признаки диспластического невуса. Для дифференциальной диагностики меланомы кожи достаточно наличия основных критериев злокачественности: клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и нарушения сосочковой архитектуры базального слоя. При выявлении хотя бы одного из этих критериев ставился диагноз меланомы кожи, что во всех случаях подтверждалось результатами гистологического исследования. Включение конфокальной микроскопии в диагностический алгоритм обследования пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи, подозрительными на меланому, даёт возможность улучшить диагностику меланомы на ранних стадиях, так как наибольшую сложность представляет собой дифференциальная диагностика диспластического невуса с ранней меланомой.

Ключевые слова: диспластические невусы, меланома кожи, диагностика меланомы, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

CONFOCAL LASER SCANNING MICROSCOPY FOR THE DIAGNOSIS OF DYSPLASTIC NEVUS OF THE SKIN

Sokolova A.V.¹, Malishevskaya N.P.²

¹ "Uralskaya" Clinic

(ul. Chekistov 16, Yekaterinburg 620075, Russian Federation)

² Ural Research Institute for Dermatovenerology and Immunopathology

(ul. Shcherbakova 8, Yekaterinburg 620076, Russian Federation)

In cases of complex differential diagnosis of benign melanocytic neoplasms, dysplastic nevi and skin melanoma, clinical visual inspection and superficial dermatoscopy do not always allow an accurate diagnosis, which is especially important in cases of suspected skin melanoma. In recent years, the method of confocal microscopy has been used for noninvasive skin examination. In the present study, 15 patients with suspected melanoma skin were examined by the method of confocal laser scanning microscopy in cases of complex differential diagnosis (18 melanocytic neoplasms in total). In 8 cases of melanocytic neoplasms, dysplastic nevus was diagnosed. In 10 patients, skin melanoma was diagnosed, which was subsequently confirmed by histological examination of the material obtained after surgical excision. Conducting a comparative analysis of the total incidence of signs of dysplastic nevus showed the unreliability of the confocal microscopy method for differential diagnosis of dysplastic nevus and skin melanoma with orientation only on confocal-microscopic signs of dysplastic nevus. For differential diagnosis of skin melanoma, the presence of the main criteria of malignancy is sufficient: cellular atypia at the site of the dermo-epidermal junction and the disturbance of the papillary architecture of the basal layer. At detection of at least one of these criteria, a diagnosis of skin melanoma was made, which in all cases was confirmed by the results of histological examination. The inclusion of confocal microscopy in the diagnostic algorithm for examining patients with melanocytic skin lesions suspected of melanoma makes it possible to improve the diagnosis of melanoma in the early stages, since the greatest difficulty is the differential diagnosis of dysplastic nevus with early melanoma.

Key words: dysplastic nevus, skin melanoma, melanoma diagnosis, confocal laser scanning microscopy

Меланоцитарные невусы имеют важное значение в качестве факультативных предикторов меланомы кожи. В повседневной практике принято считать, что большое число невусов помогает определить лиц с более высоким риском развития меланомы. Эпидемиологические исследования связи между невусами и меланомой кожи проводились неоднократно [4, 8, 12].

По данным НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Россия), фоном для развития меланомы признаны следующие типы невусов: сложный (45 %), пограничный (34 %), интрадермальный (16 %), голубой (3,2 %), гигантский пигментированный (1,8–13 %). При этом примерно 70 % невусов расцениваются как врождённые, а 30 % – как при-

обретённые. Фактор множественности (диспластический невус-синдром) увеличивает риск развития меланомы [2, 3]. При этом общее число невусов у одного пациента, превышающее 50, более чем в три раза увеличивает риск развития злокачественных новообразований кожи [5]. Наличие атипичных невусов (с признаками клеточной дисплазии) также является существенным фактором риска малигнизации, при этом их распространённость среди белой расы у детей достигает 7 %, у взрослых – от 1,8 % до 5 % [12].

Всемирная ассоциация национальных институтов определила раннюю меланому или синдром множественных атипичных невусов (диспластический невус) как FAMM-синдром (Familial Atypic Mole



Рис. 1. Клиническое (а) и дерматоскопическое изображение (б) диспластического невуса кожи лба: клинически определяется визуальная однородность цвета (собственные наблюдения).

Fig. 1. Clinical (a) and dermatoscopic image (б) of the dysplastic nevus of the forehead skin: the visual uniformity of the color (own observations) is clinically determined.



Рис. 2. Клиническое (а) и дерматоскопическое (б) изображение меланомы кожи тыльной поверхности стопы, малый размер новообразования: клинически определяется визуальная однородность цвета; клинически и дерматоскопически определяются ровные и чёткие контуры (собственные наблюдения).

Fig. 2. Clinical (a) and dermatoscopic (б) image of melanoma of the skin on the dorsal surface of the foot, small size of the neoplasm: the visual uniformity of the color is clinically determined; Clinically and dermatoscopically, smooth and precise contours (own observations) are determined.

Melanoma Syndrome). По данным WHOMP (World Health Organization Melanoma Program), малигнизация невуса отмечается в 35 % случаев у пациентов с FAMM-синдромом и у 17 % со спорадическими диспластическими невусами [8].

В случаях сложной дифференциальной диагностики диспластических невусов, примеры которых представлены на рисунках 1 и 2, поверхностная дерматоскопия и спектрофотометрический интрадермальный анализ меланоцитарных новообразований кожи не всегда позволяют поставить точный диагноз, что особенно важно в случаях, подозрительных на меланому кожи.

Для изучения диагностической значимости новейших неинвазивных методов диагностики проводилась конфокальная лазерная сканирующая микроскопия меланоцитарных новообразований кожи, являющаяся прижизненным (in vivo) неинвазивным методом диагностики, позволяющим получить изображения эпидермиса и сосочкового слоя дермы с разрешением, приближенным к обычной световой микроскопии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность дифференциальной диагностики диспластических невусов при применении метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках настоящего исследования были обследованы 15 пациентов с подозрениями на меланому, которые было сложно отдифференцировать от диспластического невуса (всего 18 меланоцитарных новообразований).

Исследование проведено с помощью клинического конфокального микроскопа Vivascope 1500 (Lucid Inc., США) в режиме реального времени в Государственном бюджетном учреждении Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» (г. Екатеринбург, Россия). В приборе используется диодный лазер с длиной волны 830 нм и мощностью не более 35 мВт на поверхности кожи. В качестве иммерсионной среды между линзой объектива и адгезивным окошком использовали плотный гель для ультразвукового исследования (Германия). На изучаемое новообразование наносилось специальное косметическое масло (Contacting agent STS, Mavig, Германия) с оптимальным индексом рефракции. Данный микроскоп позволяет прижизненно сканировать кожу на глубину до 400 мкм, достигая сетчатого слоя дермы [1]. Сканирование происходит с помощью 30-кратного иммерсионного объектива с фокусным расстоянием 5,3 мм. Каждое полученное изображение соответствует горизонтальному срезу на выбранной глубине с полем наблюдения площадью 0,5 × 0,5 мм, поперечным разрешением 1,0 мкм и продольным разрешением 3–5 мкм [7]. Для каждого новообразования был получен массив изображений (конфокальные срезы), начиная с рогового и заканчивая сосочковым слоем кожи. В случае больших по размеру новообразований, которые не полностью попадали в поле наблюдения, сканирующее устройство перемещалось в несколько локализаций.

Рядом авторов описаны конфокально-микроскопические признаки, типичные для диспластических невусов, а именно: асимметричность структуры новообразования с плохо очерченными границами и одновременное присутствие участков кольцевидной и сетчатой структуры дермо-эпидермального соединения (первый признак), а также нерегулярные гнездовые скопления клеток (второй признак), короткие промежутки между гнездовыми скоплениями клеток (третий признак), единичные атипичные клетки (четвертый признак) [10], (рис. 3; собственные наблюдения).

Данное исследование не подтвердило возможность использования только признаков диспластических невусов с целью дифференциальной диагностики от меланомы кожи (табл. 1).

Таблица 1
Распространённость ряда признаков диспластических невусов при меланоцитарных новообразованиях кожи

Table 1
The prevalence of a number of signs of dysplastic nevus in melanocyte neoplasms of the skin

Новообразование	Наличие признаков диспластического невуса			
	первого, абс. (%)	второго, абс. (%)	третьего, абс. (%)	четвёртого, абс. (%)
Диспластический невус (n = 8)	3 (37,5)	4 (50)	2 (25)	6 (75)
Меланома (n = 10)	2 (20)	2 (20)	1 (10)	3 (30)

Примечания. Все различия не имели статистической значимости.

При проведении сравнительного анализа общей частоты встречаемости признаков диспластических невусов оказалось, что такой метод является абсолютно ненадёжным для дифференциальной диагностики диспластических невусов и меланомы кожи. При меланоме кожи первый и второй признаки, характерные для диспластических невусов, регистрировались в каждом пятом случае; четвёртый – в каждом третьем случае; третий признак регистрировался в одном случае из десяти. При меланомах также может быть обнаружено различное число признаков, характерных для диспластических невусов (рис. 4).

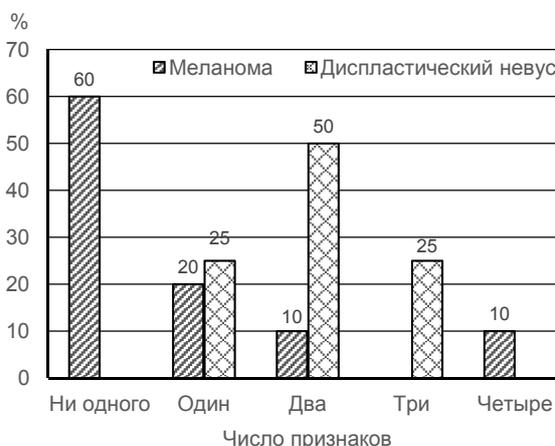


Рис. 4. Общее количество критериев диспластических невусов по данным конфокальной микроскопии.

Fig. 4. The total number of criteria for dysplastic nevi according to confocal microscopy.

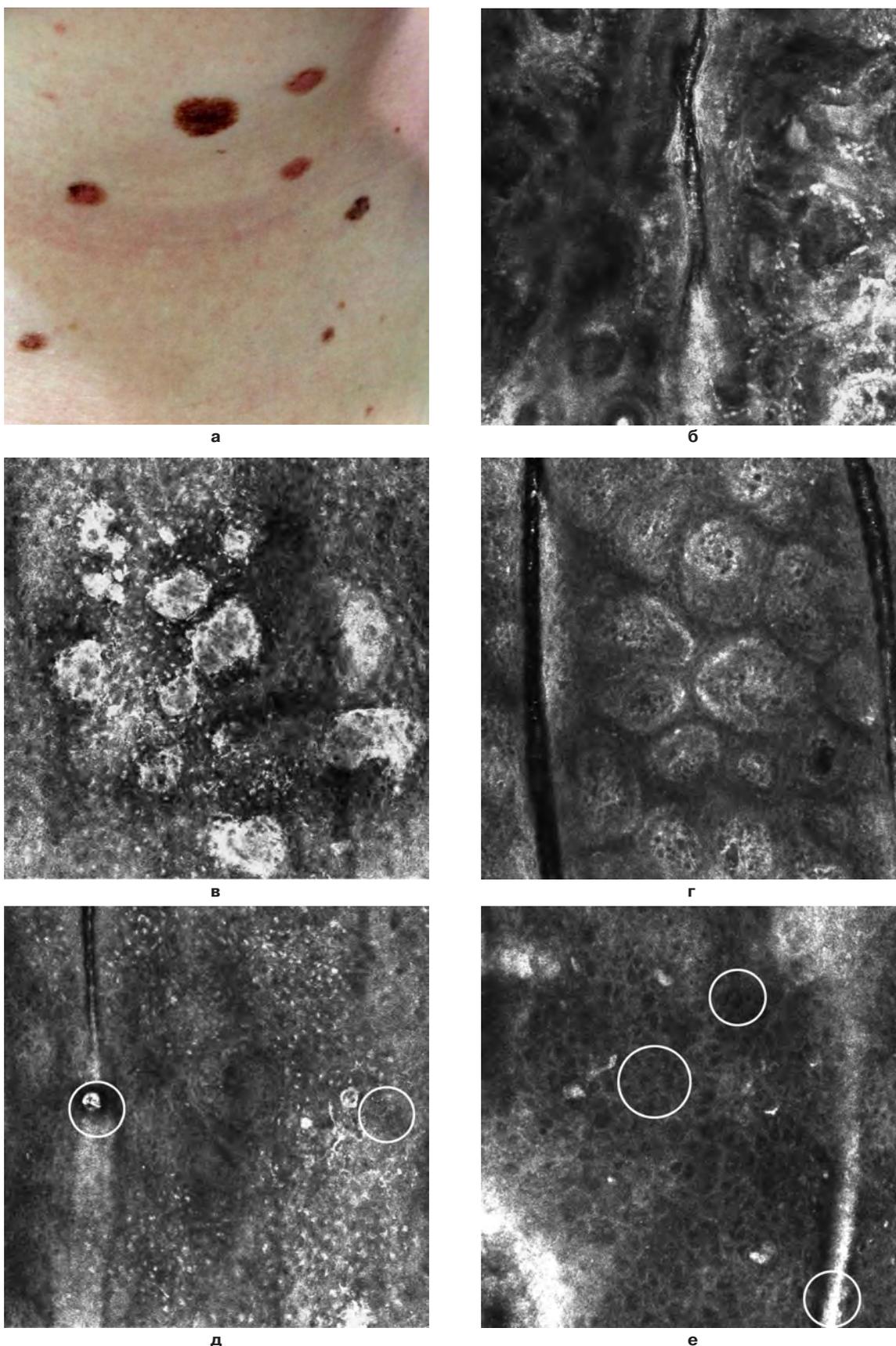


Рис. 3. Больная Г., 30 лет, синдром множественных диспластических невусов: **а** – клиническая фотография; **б** – конфокальная микроскопия диспластических невусов (асимметричность структуры новообразования с плохо очерченными границами); **в** – нерегулярные гнездовые скопления клеток; **г** – короткие промежутки между гнездовыми скоплениями клеток; **д, е** – единичные атипичные клетки.

Fig. 3. Patient G., 30 years old, multiple dysplastic nevus syndrome: **a** – clinical picture; **б** – confocal microscopy of dysplastic nevi (asymmetry of the structure of the tumor with poorly delineated boundaries); **в** – irregular clusters of cells; **г** – short intervals between nodular clusters of cells; **д, е** – single atypical cells.

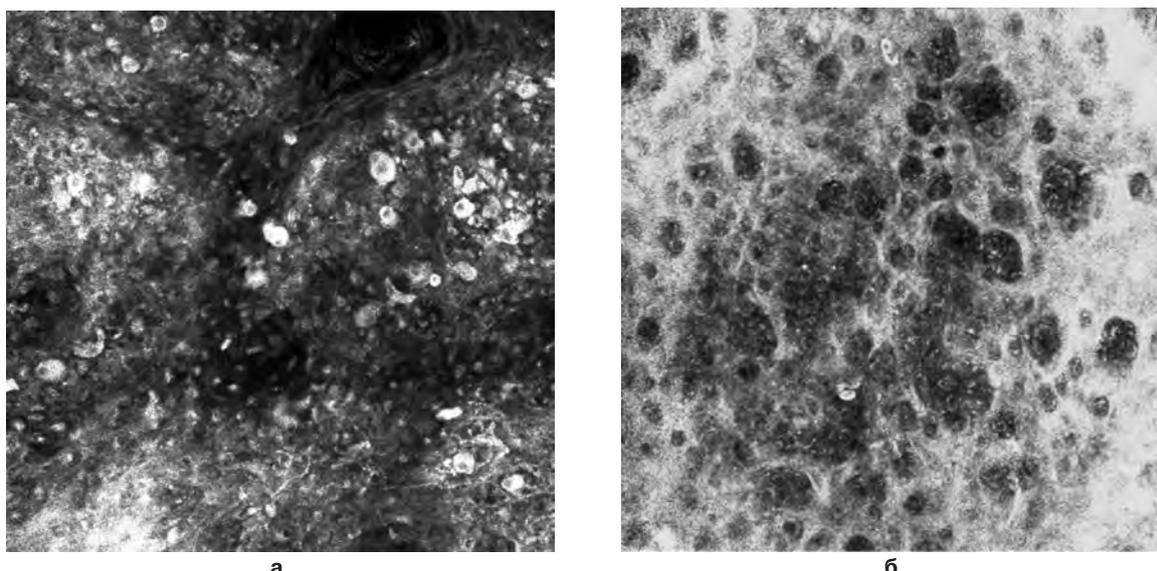


Рис. 5. Конфокальная микроскопия меланомы кожи (собственные наблюдения): клеточная атипия в области дермо-эпидермального соединения (а) и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя (б).
Fig. 5. Confocal microscopy of skin melanoma (own observations): cellular atypia in the region of the dermo-epidermal junction (a) and the disturbance of papillary architecture of the basal layer (b).

Для дифференциальной диагностики диспластических невусов и меланомы кожи на втором этапе исследования были использованы основные и дополнительные конфокально-микроскопические критерии МК, предложенные зарубежными авторами [6, 9, 11]. К основным критериям злокачественности меланоцитарного новообразования относили: клеточную атипию в месте дермо-эпидермального соединения (первый критерий) и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя (второй критерий) (рис. 5).

Распространённость основных критериев среди исследуемой группы пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2
Распространённость основных критериев диагностики меланомы кожи по данным лазерной конфокальной микроскопии

Table 2
The prevalence of the main criteria for the diagnosis of skin melanoma from laser confocal microscopy

Новообразование	Наличие только первого критерия, абс. (%)	Наличие только второго критерия, абс. (%)	Наличие обоих критериев одновременно, абс. (%)
Диспластический невус (n = 8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Меланома (n = 10)	1 (10)	1 (10)	8 (80)

Основные критерии меланомы кожи были выявлены только у 10 больных с подозрением на меланому кожи. Больные были направлены в ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» для хирургического лечения с последующим патоморфологическим исследованием. У остальных 5 пациентов (8 меланоцитарных новообразований кожи, подозрительных на меланому кожи) ни один из основных критериев не был выявлен.

Таким образом, выявление хотя бы одного из основных критериев может свидетельствовать о меланоме кожи, при этом наличие основных критериев диагностики меланомы кожи не зависит от выраженности пигментации новообразования. В случаях двух клинически беспигментных меланом кожи также удалось выявить наличие обоих основных критериев диагностики.

Таким образом, в случае дифференциальной диагностики диспластических невусов и ранней меланомы кожи, в том числе и беспигментных форм, с помощью лазерной конфокальной микроскопии диагностика возможна исключительно по наличию двух основных критериев злокачественности (конфокально-микроскопические признаки МК): клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и нарушению сосочковой архитектуры базального слоя. При наличии хотя бы одного из этих критериев ставился диагноз меланомы кожи. В нашем исследовании в 100 % случаев меланом выявлено наличие хотя бы одного из основных критериев меланомы, при диспластических невусах ни один из этих критериев обнаружен не был (табл. 3).

Таблица 3
Удельный вес основных критериев диспластических невусов и меланомы при конфокальной микроскопии меланоцитарных новообразований кожи

Table 3
Proportion of the main criteria of dysplastic nevi and melanoma in confocal microscopy of melanocytic neoplasms of the skin

Новообразование	Наличие основных критериев злокачественности (%)		Наличие критериев диспластического невуса (%)	
	одного	двух	менее трёх	трёх и более
Диспластический невус (n = 8)	0	0	75	25
Меланома кожи (n = 10)	100	90	90	10

Из 18 случаев по результатам конфокальной микроскопии у 10 пациентов была диагностирована меланома кожи различной локализации, в том числе две беспигментные, которые в дальнейшем были подтверждены патоморфологическим исследованием материала, полученного после хирургической экцизии. У 5 пациентов, имевших 8 меланоцитарных новообразований, по результатам конфокальной микроскопии поставлен диагноз диспластического невуса, что во всех случаях подтверждено последующим гистологическим исследованием материала.

Таким образом, на этой выборке пациентов в случае сложной дифференциальной диагностики меланомы кожи чувствительность и специфичность метода конфокальной микроскопии для дифференциальной диагностики меланомы кожи составили 100 %.

Возможность включения в диагностический алгоритм подозрительных на меланому кожи меланоцитарных новообразований в сложных случаях дифференциальной диагностики конфокальной микроскопии является приоритетной и перспективной для улучшения диагностики меланомы кожи, в том числе её беспигментных форм.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Лукашева Н.Н., Овчинникова А.Ю., Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б. Параметрическая оценка здоровой кожи методом прижизненной сканирующей конфокальной лазерной микроскопии // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 3. – С. 12–19.

Lukasheva NN, Ovchinnikova AY, Potekayev NN, Tkachenko SB. (2008). Parametrical assessment of healthy skin by method of the lifetime scanning confocal laser microscopy [Parametricheskaya otsenka zdorovoy kozhi metodom prizhiznennoy skaniruyushchey konfokal'noy lazernoy mikroskopii]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, (3), 12-19.

2. Сергеев Ю.В., Ильина Е.Э., Червонная Л.В. Диспластический невус, как предшественник меланомы. Пути его исследования и диагностики [Электронный ресурс] // Тезисы 3 Форума Медицины и Красоты НАДК. – М., 2010. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/collections/displasticheskii-nevus-kak-predshestvennik-melanomy-puti-ego-issledovaniya-i-dagnostiki>.

Sergeev YuV, Ilyina EE, Chervonnaya LV. (2010). Dysplastic nevus, as a precursor of melanoma. The ways of its

diagnosis [Displasticheskii nevus, kak predshestvennik melanomy. Puti ego issledovaniya i diagnostiki]. *Tezisy 3 Foruma Meditsiny i Krasoty NADK*. Moskva. Available at: <http://www.dermatology.ru/collections/displasticheskii-nevus-kak-predshestvennik-melanomy-puti-ego-issledovaniya-i-dagnostiki>.

3. Римдёнок Г.В., Шаповал Е.В. Меланома кожи – проблемы диагностики // Медицинская панорама. – 2002. – № 1.

Rimdenok GV, Shapoval EV. (2002). Skin melanoma - diagnostic problems [Melanoma kozhi – problemy diagnostiki]. *Meditsinskaya panorama*, (1).

4. Bauer J, Garbe C. (2003). Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res*, 16 (3), 297-306.

5. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F. (1994). Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*, 102 (5), 695-699.

6. Gerger A, Koller S, Kern T, Massone C, Steiger R, Richtig E. (2005). Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol*, 124, 493-498.

7. Guitera P, Longo C, Seidenari S, Avramidis M, Menzies SW. (2009). In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J Invest Dermatol*, 129 (1), 131-138.

8. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. (2006). Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*, 155 (1), 139-144.

9. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. (2005). Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions – improvement in melanoma diagnostic specificity. *J Am Acad Dermatol*, 53, 979-985.

10. Pellacani G, Longo C, Ferrara G, Cesinaro AM, Casari A. (2011). In vivo confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 66, 109-112.

11. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvehi J. (2009). Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*, 61, 216-229.

12. Witt C, Krengel S. (2010). Clinical and epidemiological aspects of subtypes of melanocytic nevi (Flat nevi, Miescher nevi, Unna nevi). *Dermatol Online J*, 16 (1), 1.

Сведения об авторах Information about the authors

Соколова Анна Викторовна – кандидат медицинских наук, дерматовенеролог, Клиника «Уральская» (620075, г. Екатеринбург, ул. Чекистов, 16; e-mail: baden-ekb@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-7029-6597>

Sokolova Anna Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Dermatologist, “Uralskaya” Clinic (620075, Yekaterinburg, ul. Chekistov, 16; e-mail: baden-ekb@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-7029-6597>

Малишевская Нина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-образовательного отдела, Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» (620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8)  <http://orcid.org/0000-0003-1915-335X>

Malishevskaya Nina Petrovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific and Educational Department, Ural Research Institute for Dermatovenerology and Immunopathology (620076, Yekaterinburg, ul. Shcherbakova, 8)  <http://orcid.org/0000-0003-1915-335X>