

Melanom Tanısı

Diagnosis of Melanoma

Fezal Özdemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Melanomun en erken, tedavi edilebilir dönemde tanınabilmesi, hasta yaşamı için en kritik noktadır. Günümüzde melanomun erken tanısında yardımcı in vivo yöntemler ve yeni teknolojik gelişmeler bireysel lezyon yada total vücut fotoğraflaması, dermoskopi, görüntü analizi ve bilgisayar yardımlı tanı, özellikle multispektral görüntüleme, konfokal tarayıcı lazer mikroskopisi, ultrason, optik koherens tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ve elektriksel direnç tarama sistemi şeklinde özetlenebilir. Bu yöntemlerin bazıları tek başına yada kombine bir biçimde, melanomu taklitçilerinden ayırt etmemizi kolaylaştıracaktır. Bu makalede melanomun in vivo tanısında yer alan bu güncel yöntem ve teknolojiler ele alınmıştır. (*Turkderm 2007; 41 Özel Sayı 2: 6-14*)

Anahtar Kelimeler: Melanom, tanı

Summary

The detection of cutaneous melanoma during the earliest, curable stages of its evolution is of critical importance to patient survival. The instruments and new technologies designed to facilitate the in vivo detection of early melanoma can be summarized as the use of individual or whole body photography, dermoscopy, image analysis and computer-assisted diagnosis, especially the multispectral imaging, confocal scanning laser microscopy, ultrasound, optical coherence tomography, magnetic resonance imaging and electrical impedance scanning. Some of these tools, alone or in combination, will improve our ability to differentiate, in vivo, melanoma from its simulators. This article reviews these current instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. (*Turkderm 2007; 41 Suppl 2: 6-14*)

Key Words: Melanoma, diagnosis

Melanom insidensi günümüzde hızla artmakta, her 10 yılda bir ikiye katlanmaktadır. Amerikan kanser derneğinin açıklamasına göre, 2007 yılında 59940 kişide melanom gelişeceği, 8110 kişinin de bu hastalıktan "ex" olacağı tahmin edilmektedir¹. Bilindiği üzere, melanom deri kanseri ölümlerinin ortalama dörtte üçünden sorumludur. Böyle bir hastalıkta tanı değil, erken tanı önemlidir.

Melanomun doğal gelişimi, nodular tip haricinde bifa-ziktir. Epidermal yüzey boyunca ilerleyen horizontal ya da radyal gelişim fazı, yani in situ melanom, erken tanı için zaman kazandırır. Eğer melanom bu dönemde tanınmazsa, ilerleyerek vertikal gelişim fazına geçer ve metastatik potansiyel kazanır. Önemli olan bu potansiyali kazanmadan, yani in situ dönemdeki tanı koyabilmektir.

Erken tanı için alınması gereken önlemlerden biri, hastanın hekime zamanında gelmesini sağlayabilmek için, hastaların eğitilmesidir. Örneğin kanser derneklerince hazırlanabilecek eğitici kitapçıklar, özellikle riskli hastaların, kendilerini periyodik olarak kontrol ederek, hastalıklarının zamanında farkına varabilmelerini sağlar.

Melanom tanısında kliniğe yardımcı yöntemler şöyle sıralanabilir:

- I. Fotoğraflama
- II. Dermoskopi
- III. Görüntü analizi ve bilgisayar yardımlı tanı
- IV. Multispektral görüntüleme ve otomatik tanı
- V. Konfokal tarayıcı lazer mikroskopisi
- VI. Radyolojik cihazlar
- VII. Elektriksel direnç tarama sistemi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fezal Özdemir, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: ozdemirfezal@hotmail.com

I. Fotoğraflama (Resim 1)

Melanomun erken tanısında yardımcı yöntemlerden biri bireysel lezyon yada total vücut fotoğraflamasıdır. Kuşku lu lezyonlarda alınan başlangıç fotoğrafları melanomun erken tanısına yardımcıdır²⁻⁴. Değişiklik göstermeyen, sabit lezyonların çoğu periodik olarak takip edilebilir. Buna karşılık belirgin değişiklik gösterenler veya riskli bir hastada yeni çıkan lezyonlar biopsi gerektirir³.

Günümüzde 3 adet dijital total vücut fotoğraflama sistemi mevcuttur (Tablo 1).



Resim 1. Displastik nevus sendromlu 9 yaşındaki bir çocuğun vücut fotoğraflaması (1999) ve 7 yıl sonraki görüntü (2006; riskli pek çok nevus eksize edilmiş). Aynı hastada bireysel lezyon takibine örnek; 1.5 senede dermoskopik yapılar kabaca aynı, ancak çapta artış nedeniyle eksize edilen lezyonun histopatolojik tanısı, displastik nevus

Ayrıca "yakın-plan klinik" ve dermoskopik görüntü kaydeden "bilgisayar-yardımlı tanı ve imge analiz sistemleri" adıyla bilinen görüntüleme sistemleri de mevcuttur (Tablo 2).

Hatta bazı sistemler (DermoGenius ve Fotofinder) bilgisayarın iki vücut görüntüsünü üst üste getirip, vücut pozisyonunu düzelttikten sonra, yeni beliren veya değişen lezyonları otomatik olarak hekime işaret edecek şekilde hazırlanmaya çalışılmaktadır. Son olarak, tüm deri yüzeyini 3-boyutlu deri görüntüleme ile, yeni ya da değişen lezyonları belirlemeyi hedefleyen otomatik sistemleri yaratma girişimleri de söz konusudur³.

II. Dermoskopi

Melanomun 4 ana klinik tipi olan yüzeysel yayılan melanom (%70), nodular melanom (%10-15), lentigo malin melanom (%5-15) ve akral lentiginöz melanom (%5)⁵ yanısıra atipik formları (verruköz tip, amelanotik melanom, desmoplastik melanom yada folliküler melanom) da mevcuttur. Klinik ABCDE'ye göre (**A**simetri, **B**order yani kenar düzensizliği, **C**olor yani renk alması, **D**iameter yani çapın 5mm'den büyük olması ve **E**volusyon) 3/5 pozitiflik, melanom kuşkusu oluşturur⁶ ve bunlardan en önemlisi de E kuralı yani lezyonun evolusyonudur. Evolusyon, pigmente lezyonun zaman içinde hacim, şekil, semptomlar (ör: kaşıntı, hassasiyet), yüzey (ör: kanama), veya renk tonlarında değişiklik göstermesidir. E kuralı, sıklıkla asimetri, kenar düzensizliği, renk alması, hatta 6 mm'den büyük çap göstermeyebilen nodular melanomlar için özellikle önem taşır. Yüz yirmi beş hastalık bir seride nodular melanomların %78'inde E kuralı pozitif bulunmuştur⁷.

ABCDE kuralı, melanom tiplerinin klinik karakteristik özellikleriyle birlikte, %75 oranında doğru tanıya götürür. Ancak bu sistemde 2 problem vardır. Birincisi 5mm'den küçük melanomlar tanınmayabilir, ayrıca çok erken dönemde melanom düzenli şekli ve homojen rengiyle gözden kaçabilir. İkincisi bazı benin melanositik lezyonlar klinik açıdan melanomu taklit ederek gereksiz eksizyonlara neden olabilir. İşte dermoskopi bu problemleri çözebilen, klinik tanıya yardımcı bir tanı yöntemidir⁸.

Tablo 1. Dijital total vücut fotoğraflama sistemi

Sistem	Üretici	Web Sitesi
DermAssist	Romedix (Israel)	www.romedix.com
Dermagraphix	Canfield Scientific (USA)	www.canfieldsci.com
Molemap	Molemap (New Zealand)	www.molemap.co.nz

Tablo 2. Bilgisayar-yardımlı tanı ve imge analiz sistemleri

Sistem	Üretici	Web Sitesi
DermoGenius Ultra	LINOS Photonics Inc	www.dermogenius.de
Fotofinder	Teachscreen GmbH	www.fotofinder.de
Molemax II	Derma Instruments L.P. (Austria)	www.derma.co.at
MicroDerm	VisioMED (Germany)	www.zn-ag.com
DB-Mips	Scientific Informations (Italy)	www.skinlesions.net
NevuScan	Romedix (Israel)	www.romedix.com
SolarScan	Sydney Melanoma Unit (Australia)	www.polartechnics.com.au
VideoCap 100	DS Medica (Italy)	www.dsmedigroup.it

Tablo 3. El dermoskop çeşitleri

Sistem	Üretici	Web Sitesi
DermLite Pro HR (polarize ışık)	3Gen. LLC (USA)	www.derm-lite.com
DermoGenius Basic	LINOS Photonics Inc (Germany)	www.dermogenius.de
Episcope	Welch Allyn (USA)	www.welchallyn.com
Dermatoscope	Heine (Germany)	www.heine.com

Dermoskopi, ışık ve büyütme sistemleri üzerine kurulmuş, non-invaziv bir tanı yöntemidir. Deri lezyonunu bitkisel yağ, alkol veya su ile kapladıktan sonra, lezyonu elde tutulan bir lens, gözlem aleti (dermatoskop), stereomikroskop, kamera veya dijital görüntüleme sistemi ile gözleme işlemidir. Bu çeşitli aletlerin büyütme kapasiteleri 6-40 hatta 100 misli olabilir. En sık kullanılan dermatoskop, pigmente deri lezyonlarının rutin bakışı için yeterli olan 10 misli büyütme sahiptir⁹. Lezyon yüzeyine yerleştirilen sıvı, yüzey yansımalarını yok eder, kornifiye tabakayı yarı şeffaf hale getirir ve böylece epidermis, dermo-epidermal bileşke ve yüzeysel dermisteki pigment anatomi yapıları daha iyi görmemizi sağlar. Ayrıca bu işlemle, yüzeysel vasküler şebekenin hacmi ve şekli kolayca görülebilir. Günümüzde lezyon yüzeyine sıvı uygulamasını gerektirmeyen polarize ışıklı dermoskoplar da mevcuttur⁸. Bunlardaki çapraz-polarize lensler ışığın yüzey yansımalarını emer ve ışığın bir plan içinde yayılımını sağlar. Aletin deriye temas etmemesi, potansiyel nasokomiyal infeksiyon kaynağını engeller. Ancak kontakt dermoskop ve nonkontakt dermoskopinin eşdeğer olmadığını da belirtmek gerekir³. Son sıralarda yapılan bir araştırmada immersiyon kontakt dermoskopi ve polarize ışık dermoskopisi kıyaslanmıştır. Dermoskopik paternlerde mükemmel bir uyum olduğu, dermoskopik renklerde mavi-beyaz ve pembe (kırmızı) renk haricinde orta derecede/mükemmel uyum bulunduğu, dermoskopik yapıların çoğunun da, milia-benzeri kistler haricinde, vasat/mükemmel uyumlu olduğu belirtilmiştir. Kalitatif incelemede polarize dermoskopide melanın daha koyu görüldüğü, blue nevusun mavi gölgelerinin daha çok fark edilebildiği ve damarların/kırmızı alanların daha iyi görüldüğü, buna karşılık milia-benzeri kistler ve komedon-benzeri açıklıkların non-polarize dermoskopide daha iyi seçildiği belirtilerek farklı dermoskopların kapasitelerinin eşdeğer olmadığı, ancak birbirlerini tamamladığı olduğu belirtilmiştir¹⁰. Çeşitli el dermoskopları mevcuttur (Tablo 3).

Dermoskopi melanomun bazı yapısal karakteristiklerinin daha erken tanınmasına yardımcı olur¹¹. Klinik tanıya kıyasla, dermoskopinin, melanom tanı duyarlılığını (%35'e kadar) ve özgünlüğünü artırdığı bildirilmiştir¹². Yanısıra, güncel araştırmalar dermoskopinin preoperatif melanom kalınlığının tahminindeki potansiyel rolünü değerlendirmektedir. Ayrıca, dermoskopi melanositik lezyonlar içinde gelişebilecek melanom kuşkulu odakları belirleyerek, patoloğun örneklem hatası sonucu oluşabilecek yanlış-negatif sonuçları en aza indirmeyi sağlamaktadır³.

Melanom tanısında dermoskopik özellikler şöyle özetlenebilir: Dermoskopiye YENİ BAŞLAYANLAR için geliştirilen, melanom tanısının kaçmasını önleyen, en kısa ve kolay yöntem "3-puan kontrol listesi"dir. Asimetri, atipik ağ yapısı ve mavi-beyaz yapı'dan oluşan bu listede, 2 kriterin varlığı büyük olasılıkla melanoma işaret eder ve lezyon eksize edilmelidir. Bu yeni ve basitleştirilmiş diagnostik algoritmin, tabiidir ki duyarlılığı özgünlüğünden çok daha yüksektir^{13,14}.

Melanomun dermoskopik tanısında USTALAR için, duyarlılığı ve özgünlüğü en yüksek olan algoritm, patern analizi yöntemidir. Melanom spesifik kriterler gövde/ekstremitte, yüz ve akral bölge şeklinde 3 ana anatomik sahaya göre farklılaşmaktadır¹⁵:
1. GÖVDE ve EKSTREMİTE yerleşimli melanom¹⁵: Melanomun global görünümü genellikle 3 yada daha fazla dermoskopik yapının birlikte bulunduğu multikomponent paterndir. Lokal özellikler ise şöyledir:

a. İn situ ve erken invaziv melanomlarda (Breslow <0.76mm)⁵ melanom spesifik lokal özellik araştırılır; atipik ağ yapısı, düzensiz ışınal yapı, düzensiz nokta/globul yapıları, düzensiz leke (blotch)-pigmentasyon yapısı ve mavi-beyaz yapıdan 1 yada 2 tanesinin varlığı histopatolojik incelemeyi hak eder.

b. "İntermediate" ve kalın melanomlarda (Breslow >0.76mm) aynı 5 melanom spesifik lokal özelliğe ilaveten neovaskülarizasyonu ifade eden atipik vasküler patern (lineer-irregüler yada noktamsı damarlar) görülebilir. Yine sütlü-kırmızı alanlar melanoma işaret eder. Ayrıca beyaz alanlar içinde görülen damarlar da regresif melanomda izlenebilir.

2. YÜZ YERLEŞİMLİ melanom¹⁶: Lentigo malina yani in situ melanomda global patern retiküler paterndir. Lokal özellikleri, atipik psödoag yapısı (annuler granuler yapılar, asimetrik pigmente foliküller, romboid yapılar, ve gri psödoag yapısı), düzensiz nokta/globul yapıları ve düzensiz pigmentasyon (blotch) şeklinde sıralanabilir. Pigmentasyonun farklı renk tonlarında ve asimetrik/düzensiz dağılımı önemlidir. Yüzde kalın melanomlara nadiren rastlanır. Eğer görülürse, bölgeye has dermoskopik özellikler bu ilerlemiş tümör tarafından destrükte edildiğinden, diğer vücut alanlarda görülen melanom spesifik kriterler kendini gösterir.

3. PALMOPLANTER YERLEŞİMLİ melanom: Palmoplantar bölgenin dermoskopisi, bu bölgenin özel anatomisi nedeniyle özellik arz eder. Akral lezyonlara özel olan bu görüntü "paralel patern" adıyla tanımlanmıştır¹⁷. Akral melanomda "paralel ridge paterni" karakteristiktir. Yanısıra aşağıda sıralanan lokal kriterler görülebilir.

a. Paralel ridge paterni, akral melanomun maküler kısımlarında hakimdir. Bu patern in situ melanomlarda da gözlenir. Krista süperfisyalisler boyunca uzanan pigmentasyondur. Bu ridge'ler üzerindeki bant benzeri pigmentasyon ektrin duktus ağızlarını örter. Histopatolojik olarak melanositler krista intermedya etrafında dizilmişlerdir, böylece transepidermal melanın eliminasyonu da krista süperfisyalislere ve akrosiringium açıklıklarına doğru olur. Bu patern melanomların %98'inde görülen özel bir paterndir.



Resim 2. Sırtta renk varyasyonları gösteren düzensiz şekilli plak; dermoskopide multikomponent paterni, düzensiz ışınal yapıları (dikdörtgen), periferik düzensiz nokta ve globulleri (daire) ve mavi-beyaz regresyon yapılarıyla tipik bir melanom

b. Renk varyasyonları gösteren diffüz pigmentasyon: Ten renginden siyaha kadar değişen diffüz irregüler pigmentasyondur. Paralel ridge paternine göre daha ilerlemiş melanomlarda ama sıklıkla yine maküler alanlarda görülür. Histopatolojik olarak tüm epidermiste veya hatta üst dermiste yeni, atipik melanosit proliferasyonu gösterir.

c. Periferik nokta/globüller

d. Ani pigmentasyonla sonlanan kenar

e. Sütü kırmızı alanlar ve/veya çok sayıda polimorf damarlar ve periferde kahverengi pigmentasyon sahaları

Akral melanomda fibriler patern, hatta paralel oluk paterni gösteren olgular bulunmuşsa da, bu paternler lezyon içinde sadece fokal olarak görülürler¹⁸⁻²⁰.

Amelanotik melanom ve özelliksiz/yapısız melanomların varlığı



Resim 3. Sırtta hızla gelişen mavi-siyah, kubbe şekilli, nodüler lezyon; dermoskopide multikomponent paterni, düzensiz ışınal yapıları (beyaz daire), periferik düzensiz nokta yapıları (dikdörtgen) ve özellikle atipik vasküler patern (siyah daire) ve mavi-beyaz regresyon yapılarıyla kalın bir melanom



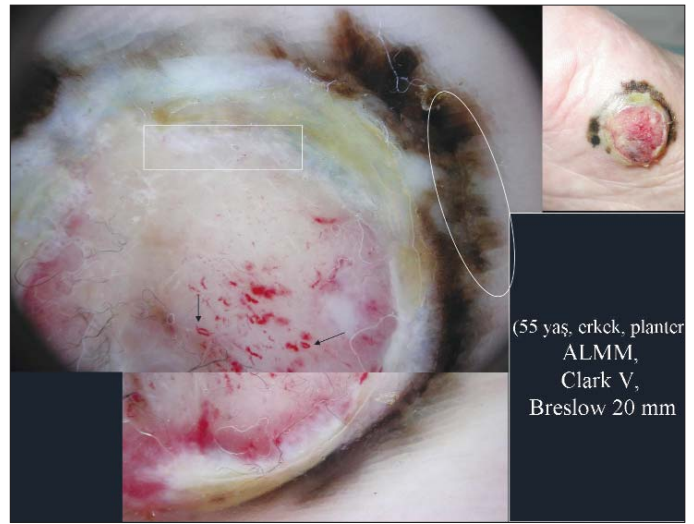
Resim 4. Yüzde 4 yıllık süreçte gelişen kahverengi-siyah deri kıvrımları kaybolmuş, mat bir maküler lezyon; dermoskopide atipik psödoag yapısı [asimetrik pigmente foliküller (beyaz daireler), romboid yapı (paralel kenar), gri pigment network (kırmızı sevizgen), hatta follikül obliterasyonları (sarı daireler)] ile tipik bir lentigo malina, in situ melanom

ğın dikkate alındığında, melanom tanısında dermoskopik bakıda şu sorular akılda tutulmalıdır:

- Açık olmasa da renk ve yapı asimetrisi var mı?
- Renk ve yapılar silik yada bulanık mı? Eğer öyleyse bu yüksek riskli bir lezyondur
- Melanom spesifik vasküler yapılar var mı?
- Beyaz renkte dikkat!
- Pembe renkte dikkat!

Melanoma ait dermoskopik özellikler, çeşitli klinik tiplerin örnekleriyle birlikte Resim 2'de gösterilmiştir.

Çocuklarda melanom tanısında dermoskopik özellikler aynı olup, klinik özelliklerde farklılıklar görülür. Çocuk melanomlarının %50'si öncül bir lezyondan (%30'u dev konjenital melanositik nevuslerden, %20'si edinsel melanositik nevusler veya küçük

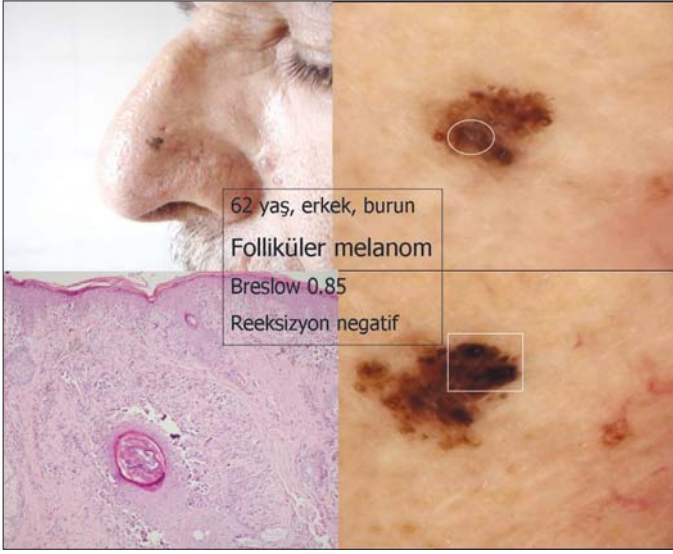


Resim 5. Tabanda kahve-siyah maküler komponenti ile birlikte olan invaziv tümör gelişimi; dermoskopide paralel ridge paterni (daire) ve firkete damarları (siyah oklar) ve beyaz regresyon alanı (dikdörtgen) ile tipik bir kalın melanom

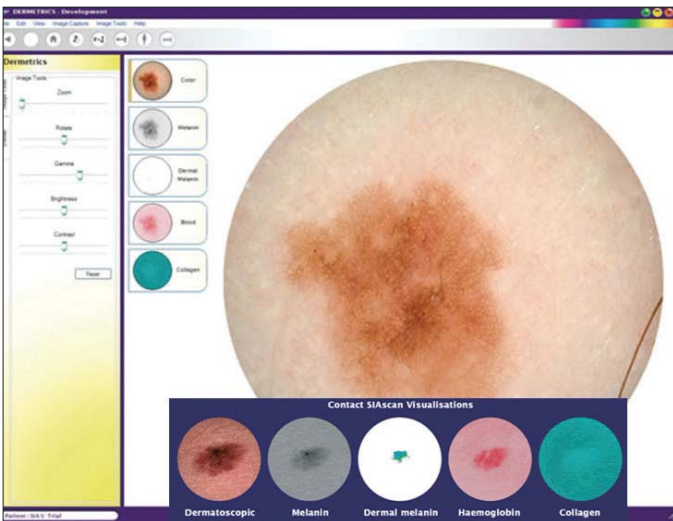


Resim 6. Tüm melanomların %2-8'ini oluşturan apigmente melanom, primer yada melanom rekürrensi yada melanom metastazı yada desmoplastik melanom şeklinde karşımıza çıkar. Klinikman ekzema, rozase, aktinik keratoz, apigmente Bowen ve BCC ile karışabilen apigmente melanom, bu olguda boyunda, 9 ay önce, 0.5X1cm çaplarında eritematöz bir makül olarak başlayıp 3 ay önce papuler karakter almış. Basıncsız dermoskopik bakıda tek ipucu, noktamsı damarlar.

ve orta çaplı konjenital melanositik nevuslerden), %50'si de de novo gelişir. Yani nodular tipler daha sıktır. Bunlar atipik klinik özelliklere sahip amelanotik ve kabarık, veruka yada piyojenik granulom benzeri görüntüler sergiler, histolojik olarak da kalın lezyonlardır. Üstelik aile anamnezi ve öncül lezyon da olmayabilir. İşte bu olgularda klinik ABCD kuralı da yarasız hatta yanıltıcı olabilir. Bu nedenle çocuklarda pigmente lezyonlar atipik morfolojideyse, hızlı gelişiyor, yada değişiyorsa yada apigmente ve noduler ise eksizyonel biopsi yapılmalıdır²¹.



Resim 7. Melanomun nadir ve özel bir presentasyonu olan folliküler melanomun, klinik tanısı zor olup komedon yada pigmente kist sanılabilir. Genellikle simetrik ve 0.5cm'den küçüktür. 6 ay-1.5 sene gibi kısa sürede invaziv faza geçer. Özellikle aktinik hasarlı yüz ve boyun derisinde yerleşir. İnisiyal olarak bir tek alanda rhomboid yapı (daire) gösteren bu lezyon, follikül obliterasyonlarıyla (dikdörtgen) kısa sürede ilerliyor. Lentigo malin melanom ile histolojik ayırımında epidermal tutulumun olmaması yada her iki yana olan epidermal tutulumun follikül derinliğini aşmaması dikkate alınır. Buradaki örnek, folliküler melanomun klinik, dermoskopik ve histopatolojik karakteristiklerini taşımaktadır



Resim 8. ("www.astronclinica.com/products/contact-siascopy.htm" sayfasından indirilerek hazırlanmıştır): Deri kromoforlarını görüntüleyen SIA sistemi; dermoskopik görüntü yanında 4 siyagraf (total melanin, dermal melanin, hemoglobin ve kollajen) hekim değerlendirmesine sunulmuş

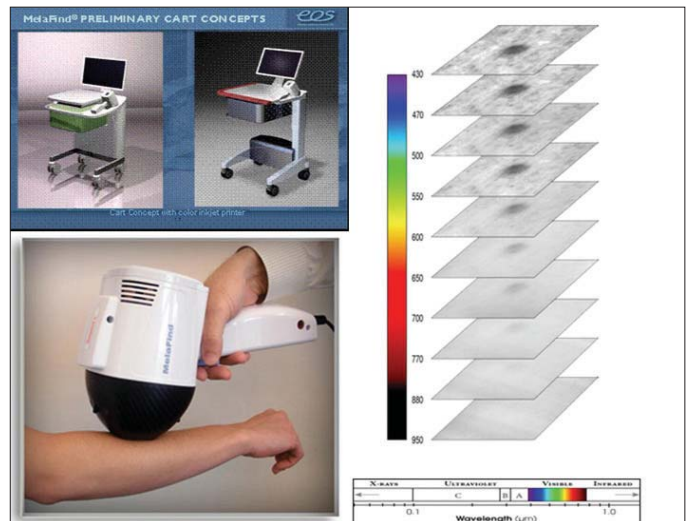
III. Görüntü Analizi ve Bilgisayar Yardımlı Tanı

Pigmente deri lezyonlarının değerlendirilmesinde ilerleyen bilgisayar teknolojisi ve programlama ve dijital görüntüleme teknikleri kullanılarak elde edilmiş sistemlerdir³. Bu karmaşık programlarda lezyon segmentasyonu (lezyonu normal deriden ayırma sınırlar)²² ardından lezyon özellikleri (renk sayısı ve tonu, yapı, asimetri derecesi, sınır düzensizlik derecesi, çap, lineer boyutlar, çevre uzunluğu, alan) belirlenir³. Bu otomatik ölçümler tanı için supoptimal seviyede olup, uzman bir dermatoloğun tanı doğruluğunun üstüne geçememiştir²³. Bu sistemlerin bazıları da "artifisyal nöral ağ" özelliği ile lezyonları değerlendirebilir^{24,25}. Bunlar pigmente lezyonlara ait çok geniş bilgi bankalarını kullanarak öğrenirler, ezberlerler ve bilgiler arası ilişkileri kurarak yeni bir lezyonda bu bilgiyi kullanarak otomatik bir tanıya ulaşırlar²⁶. Bazı araştırmacılar melanomun tam otomatik tanısını hedefleyen, % 93 gibi yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip olabilecek, klasik dermoskopi tekniklerine eşit yada üstün olabilen sistemler için ciddi girişimlerde bulunmaktadır^{25,27}. Günümüzde 2 adet tam otomatik sistem araştırılmaktadır. Bunlardan biri polarize ışıkla alınan dermoskopik görüntüleri inceleyerek tanıya giden "DB-Mips"^{28,29} ve diğeri de multispektral görüntüleme tekniğini kullanan "MelaFind"³.

IV. Multispektral Görüntüleme ve Otomatik Tanı

Işığın farklı dalga boyları, derinin farklı derinliklerine ulaşır. Bu nedenle pigmente lezyonlar kızılötesi (infraruj) – morötesi'ne yakın (ultraviyoleye yakın) arası ışık dalga boylarıyla incelenmektedir³. Işığın farklı dalga boylarında alınan seri görüntülerine "multispektral görüntüleme" denir. Günümüzde multispektral dermoskopi görüntülerini bilgisayar analizi için girdi olarak kullanan 2 sistem vardır³:

1. SIA sistemi (spektrofotometrik intrakutanöz analiz) = SIAscope; tanı için hekim değerlendirmesi gereken grafi ve imgeler oluşturur.
2. MelaFind: Tam otomatik tanı kullanır.



Resim 9. ("www.eosciences.com" sayfasından indirilerek hazırlanmıştır): MelaFind; özelleştirilmiş görüntüleme probu (sol-alt) ile 10 farklı dalga boyunda ışık kullanarak, aldığı farklı derinliklerdeki görüntüleri bilgisayar algoritmi ile değerlendiren, operatör gerektirmeyen otomatik bir sistem

1. SIA sistemi: (www.siascope.com)

Deri kromoforlarını görüntüleyen sistem olarak tanımlanabilen SIA sistemi, in vivo olarak 12mm çaplı deri alanını, 400-1000 nm dalga boyu arasındaki 4 farklı görüntü ile inceler³¹⁻³³. Bu görüntüler deri kromoforlarının, melanin ve hemoglobinin ve kollajenin konsantrasyonu, dağılımı ve pozisyonu hakkında bilgi verir. Önce infrared ışığı ile papiller dermisteki kollajen miktarını belirler. Ardından epidermal ve/veya dermal melanin dağılımını, damar dağılımını ve dermo-epidermal bileşkenin topografisini belirler. Sonunda da bu bilgiler farklı siagraf ve karşıt görüntülerine çevrilerek hekim değerlendirmesine hazır edilir (Resim 8).

Moncrieff ve ark. bu sistemi melanom örneğinde, %83 duyarlılık ve %80 özgünlük oranında eksizyonel biyopsiyeye götürdüğünü bildirmişlerdir³² Sonuç olarak SIA sistemi melanomun in vivo tanısında yardımcıdır ve melanom kalınlığını da belirleyebilir^{31,32}. Multispektral görüntüleme ile melanom kalınlığının ölçülmesi hususunda güzel çalışmalar sürmektedir³⁴.

2. MelaFind: (www.eosciences.com)

MelaFind, 10 farklı dalga boyunda (infraruj-görünür ışık) ışık kullanarak, aldığı görüntülerle lezyonun farklı derinliklerini belirleyerek lezyonun bordür, çap, morfolojisini belirleyen diğer bir multispektral görüntüleme sistemidir. Özelleştirilmiş görüntüleme probu, ışıklandırma, dijital görüntüleme ve bunları işlemek için bilgisayara gönderme işlemlerini 3 saniyede gerçekleştirir (Resim 9)³⁵. Bu cihazın arkasındaki araştırmacılar melanom tanısında objektif ölçümleri olan, operatör gerektirmeyen, tam otomatik bir sistemi hedeflemektedir³⁶. Bu sistem benin pigment lezyonlar ile melanom ayırımını sağlayan öğretici bilgisayar algoritmelerini kullanmaktadır. In situ melanomu, invaziv melanomdan ayırt edebilmeyi ve invaziv melanomda Breslow kalınlığını belirlemeyi hedeflemektedir³⁶. Bugüne kadar yapılan çalışmalar % 95-100 oranında duyarlılık ve %68-85 arası özgünlüğe ulaşabilmiştir³⁷.

V. Konfokal Tarayıcı (Scanning) Lazer Mikroskopisi (CSLM)

Epidermis ve papiller dermisi, histolojik detaya yaklaşan bir çözünürlükte, in vivo olarak inceleyen noninvaziv bir görüntüleme sistemidir^{3,8,38-40}.



Resim 10. (www.nhm.ac.uk/research-curation/projects/CSLM/clsm2.html ve www.lucid-tech.com/medical-imagers sayfalarından indirilerek hazırlanmıştır): Epidermis ve papiller dermisi, histolojik detaya yaklaşan bir çözünürlükte, in vivo olarak inceleyen konfokal tarayıcı lazer mikroskopisi; solda konfokal prensibi, ortada "vivaScope 1500" konfokal görüntüleyici, sağda "vivaScope 3000"; dünyanın ilk elde-tutulabilir, yansıma modunda çalışan konfokal mikroskopu. Burun çevresi, kulak gibi daha küçük alanlara da rahatça girebilen ve vivaScope-1500'deki görüntü kalitesini aynen koruyabilmiş bir sistem

CSLM düşük-güçlü bir lazer hüzmesini (830 nm) (görünür yada infraruj yakın dalga boyulu), deri üzerindeki spesifik bir noktaya odaklayarak ve sadece, bu fokal noktadan iğne deliği-büyükteki üç boyutlu bir filtre boyunca yansıyan ışığı belirlemek suretiyle çalışır (Resim 10). Daha sonra bu ışık, yatay bir mikroskopik kesit elde etmek üzere, 2-boyutlu bir ızgara üzerinde yatay bir şekilde taranır. Işık hüzmesinin uzunluğu ayarlanarak horizontal planda alınan seri görüntüler 2-5 mikrometre aralıkta olup, aynı histolojik kesitler gibi incelenebilmektedir. Normal bir deride görüntü derinliği 200-300 mikrometre, yani papiller dermis seviyesi ile sınırlıdır^{38,39}. Derinlik kapasitesi, daha uzun dalga boyları kullanıldıkça artar. CSLM'nin çözünürlük gücü çoğunlukla hücresel yapıları (melanosit, keratinosit) belirleyebilirse de arasıra subselüler yapılar (melanozom, melanin, nukleolus gibi) da görülebilir³⁹.

Fiberoptik konfokal görüntüleme, lazer ışığını hem aydınlatma hem de dedektör deliği yerine kendi başına keşfetme yeteneğine sahip olan tek bir optik fiber (telcik) kullanan, yeni bir CSLM uygulamasıdır⁴¹. Fiberoptik yaklaşım, konfokal tarayıcıyı minyatürize ederek, in vivo kullanım için daha uygun olan esnek, elde tutulabilir bir cihaza dönüştürmüştür.

In vivo CSLM, deneyimli araştırmacıların ellerinde, deriye ait bazı anatomik yapıları tanımda kolaylık sağlar. Normal bir deride, özellikle str. korneumun hücre sınırları, balpeteği paterni sergileyen canlı keratinositlerin dizilimi, pigment bazal hücreler, dermal papilla ve dermal kapiller kıvrımlar ayırt edilebilir⁴².

CSLM günümüzde 2 farklı ticari sistemle yapılabilmektedir. Bunlar yansıma modunda çalışan "reflectance microscope" (VivaScope, Lucid Inc., Rochester, MN, USA) (Resim 10) ve floresans modunda çalışan "fluorescence microscope" (Stratum, Optiscan Pty Ltd, Melbourne, Australia)'tur⁴³.

Yansıma modu yapıların yansımasındaki doğal farklılıklara dayanır. Sitoplazmadaki serbest melanin, pigmente yada nonpigmente melanozomlar, infrared lazer ışık kaynağına karşı güçlü bir kontrast oluştururlar^{38,44}. Bu nedenle pigmente veya amelanotik melanomların sitoplazmasında varolan melanositler, melanozomların varlığı nedeniyle, CSLM'de parlak olarak görünürler ve böylece kolayca tanınırlar^{40,44,45}. CSLM ile incelenen in situ melanomun özellikleri, melanomun histolojik kriterleri ile korele edilmiş ve böylece melanomun in vivo tanısına yol göstermiştir⁴⁶.

CSLM'nin floresans modu farklı dağılımdaki endojen yada eksojen floresans moleküllerinin (fluorofor) dokularda kontrast oluşturmaya dayanmaktadır⁴¹. Uygun dalga boyundaki lazer ışık kaynağı, fluoroforu uyarmakta kullanılır. Uyarılmış fluorofor daha uzun bir dalga boyunda floresans sinyali yayar, bu sinyal de daha sonra, floresans yoğunluğuna göre belirlenip, gri bir skala üzerinde gösterilir. Çeşitli ışık dalgaboyu kombinasyonları ve fluoroforlar kullanılarak, spesifik subselüler yapıları yada istenen proteinlerin hedef alınabilmesi bu sistemin en önemli potansiyelidir³.

CSLM ile yapılan, 90 benin nevus ve 27 melanomu kapsayan ilk duyarlılık ve özgünlük çalışması, bu yöntemin melanositik deri tümörleri konusunda klinisyene yeni ve faydalı bilgiler sağladığını göstermiştir⁴⁷. CSLM uygulamasının melanomun tanı duyarlılığını artırdığı, cerrahi yaklaşımında ve preoperatif cerrahi sınırlarının belirlenmesinde yardımcı olduğu da demonstre edilmiştir⁴⁸. Örneğin LMM'da, cerrahi sınırların daha doğru bir biçimde belirlenmesinde, CSLM kullanılmıştır⁴⁹. Yine melanomun

konfokal mikroskopik özelliklerinin karakterizasyonu, tanısı güç melanositik lezyonların tanı doğruluğunu artırmıştır⁵⁰. Sonuç olarak deri lezyonlarının selüler bileşenlerine, histolojiye yaklaşan bir detayla noninvaziv bir şekilde değerlendirilen bu sistemin ana avantajları, bir lezyonda melanom özelliklerinin olup olmadığı istendiği dakikada incelenebilmesi⁴⁶, histolojik konfirmasyonlu melanomlarda cerrahi sınır derecesini tespit etmede kullanılabilirliği^{45,48,49}, lezyon takip incelemelerinde yararlı olması, aynı ofis ziyaretinde multipl lezyonların histolojik detayda incelenebilmesi (ör: displastik nevus sendromu), telepatoloji yardımıyla, görüntülerin klinisyen ve patolog tarafından aynı anda görülebilmesi ve böylece biopsi, takip yada eksizyon şeklindeki karar verme sürecinin kolaylaşması^{45,51} şeklinde sıralanabilir.

Günümüzde DERMOSKOPI-CSLM korelasyonu mümkün olup, bu yöndeki çalışmalar dermoskopik sınıflandırmaların mükemmelleştirilmesinde ve özellikle konfokal mikroskopik uygulamaların, klinik kullanımdaki potansiyel yararlarının anlaşılmasında gerekli adımlardır⁵²⁻⁵⁷.

VI. Radyolojik Cihazlar

Ultrason

Ultrasonda görüntüler, dokuların farklı akustik özelliklerine bağlı oluşur. Yüksek frekanstaki ses impulsları deriye iletilir ve doku ara yüzü farklı akustik direnç ile karşılaştığında yansır, açıyla geri döner yada eğilir⁵⁸. Derinin farklı derinliklerindeki yansımaların yoğunluk amplitüdü, ekrana 1-boyutlu grafik (A-modunda tarama) vermek üzere yansıtılır. B-modu taraması (2-boyutlu tarama) ve C-modu, bilgisayarlı tarama (3-boyutlu) da söz konusudur³. Deri tabakalarına uygulanan dermatolojik ultrason, keskin odaklamaya ayarlanmış, 20–50 MHz'lik yüksek-frekanstaki tarayıcılar ile yapılır³. Düşük-frekanstaki 3-10 MHz'lik tarayıcılar da subkutanöz yada lenf nodu incelemesinde kullanılırlar⁵⁹, 7.5-15 MHz'lik orta-frekanstaki ultrasonlar, dermatolojik onkolojide hem preoperatif evreleme hem de melanom hastalarının takibinde yaygın bir biçimde kullanılırlar⁵⁹. Melanomlar ultrasonda genellikle solid, homojen, hipoekoik lezyonlar şeklinde görülür³. Ultrason melanom tanısında değil, maksimum melanom kalınlığını, volümünü, vaskülaritesini veya bunların kombinasyonunu belirlemede kullanılarak, operasyonu planlama evresinde rehber olur. Ultrason benin nevüsler ve melanom arasında tek başına ayırım yapamaz³. Güncel teknoloji sadece preoperatif tahminde kantitatif bilgi almada yararlı olur^{3,58}.

Preoperatif tümör kalınlığının belirlenmesinde yeni bir yaklaşım da ultrason ölçümü ve klinik ve dermoskopik değerlendirmeyi birlikte kapsayan, 2-basamaklı bir algoritmdir. Birinci basamak tümör kalınlığının ekografik olarak değerlendirilmesidir. Eğer bu ölçüm 1mm'den küçükse, bu lezyonun ince bir melanom olduğuna karar verilir. Eğer 1mm'den büyükse, 2. basamağa geçilerek klinik ve dermoskopik değerlendirme yapılır. Buna göre klinikman nonpalpabl olması, dermoskopik olarak da merkezi yerleşimli pigment ağı ve kahverengi globüllerin varlığı ve blotch/leke yapısının bulunması ince melanoma, klinikman regresyonun bulunması ve dermoskopik olarak da lokalize ve periferik ağ yapısı, peçe yapısı, grimsi poligonal alanlar ve kan damarları kalın melanoma işaret eder. Bu metod ile ince melanomların tamamında, kalınların da %90'ında doğru sınıflama yapılabilmektedir⁶⁰.

Optik Koherens Tomografi

Ultrasonun B imgelemesine yani vertikal kesit alan tipine analogtur; ancak ses dalgaları yerine ışık kaynağı kullanır⁶¹. Ultrason ve CSLM arasında "intermediate yani ara" bir görüntü cihazı olarak tanımlanmıştır⁶². Belirleme derinliği 1-1.5 mm yada retiküler dermis seviyesidir⁶³. Lateral rezolusyonu 10-15 mikron olan konvansiyonel optik koherens tomografi ile palmoplantar derinin korneal tabakası, epidermis, dermis, deri ekleri ve kan damarları tanımlanabilir⁶⁴. Derinin melanositik tümörleri, diğer tümörler gibi, daha homojen bir sinyal dağılımı ve artan bir ışık yansımaları gösterir. Ancak rezolusyondaki sınırlamalar benin ve malin lezyonlar arasında ayırıcı tanı yapamaz. İnvazyon derinliği de CSLM'den daha iyi olsa bile, 1mm ile sınırlıdır⁶⁵. Tümör tanısında daha çok morfolojik bilgilenme için kullanılabilir³.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Pigmente deri lezyonlarının incelenmesinde deneysel olarak kullanılmıştır. 66 MRG'nin dermatolojide kullanımı, daha yüksek çözünürlük sağlayan özel yüzey bobinlerinin kullanımı ile pratik hale gelmiştir³. MRG'nin prensibi, dokunun güçlü magnetik alanla karşılaştığında, doku protonlarından gelen radyo dalgalarının emilimi ve yeniden yayımı esasına dayanır⁶⁷. Ancak bugün için MRG'nin benin-malin melanositik lezyonları ayırt etmesi mümkün değildir⁶⁸. Ancak alttaki tutulan dokunun derinlik ve derecesi açısından bilgi verir ve böylece melanomun preoperatif tahmininde faydalı olabilir³.

VII. Elektriksel Direnç Tarama Sistemi

Elektriksel direnç tarama sistemi preoperative deri kanseri değerlendirilmesi için geliştirilen, yeni, noninvaziv bir teknolojidir. Bu yaklaşım benin ve malin dokular arasındaki elektriksel direnç farklılığının demonstre edilmesiyle başlamıştır⁶⁹. Normal deri, benin deri lezyonları ve bazal hücreli karsinomda elektriksel direnç tarama çalışmaları, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir⁷⁰. Sistem sağlıklı dokunun elektriksel direnç göstermesi, malin dokunun ise iletken oluşu prensibine dayanır⁶⁹.

2003 yılında yapılan preliminer bir çalışmayla, melanom tanısında elektriksel direnç tarama sisteminin kullanılabilirliği demonstre edilmiştir⁷¹. 2005'de yapılan ve bu sistemin melanom tanısında geçerliliğini araştıran çalışmada da gövde ve ekstremitelerde lokalizasyonlu melanomların, özellikle ince ve in situ tiplerin belirlenmesinde değerli olduğu ispatlanmıştır. Melanom tanısında duyarlılık %91, özgünlük %64 bulunmuştur. İnsitu ve ince melanom tanısında ise duyarlılık %100'e yükselmiş, yalnızca klinik gözlem ile tanı %67 oranında kalmıştır. Buna karşılık kalın melanomda klinik tanı oranı %96 bulunmuş, elektriksel direnç tarama sisteminde ise duyarlılık %81'e varabilmiştir. Bu sisteme eklenen görüntü analizinin de destekleyici bir işlem olduğu gösterilmiştir. Görüntü analizi ile kombine olduğunda, özgünlük yine aynı kalmak üzere hem ince hem kalın melanomda duyarlılık %100' bulunmuştur. Baş/boyun ile vücudun arasındaki elektriksel farklılık nedeniyle, bilinen elektriksel direnç tarama parametreleri, baş-boyun melanomlarının tanısı için yeterli olmamıştır⁶⁹. Sonuç olarak elektriksel direnç tarama sistemi, özellikle insitu ve ince melanom tanısında, çok başarılı noninvaziv bir yöntemdir.

Sonuç

Melanomda önemli olan erken tanıyı koyabilmek için, yeni teknikler, cihazlar ve teknolojiler gereklidir. Günümüzde melanomun erken tanısına yardımcı yöntemler fotoğraflama, dermoskopi, görüntü analizi ve bilgisayar yardımı tanı, multispektral görüntüleme ve otomatik tanı, konfokal tarayıcı lazer mikroskopisi, radyolojik cihazlar ve elektriksel direnç tarama sistemi şeklinde özetlenebilir. Erken melanom tanısında aralıklarla lezyon takibinin önemi de hatırlanmalıdır. Günümüzde biyolojik olarak "sessiz melanomlar" ile agresif melanomların ayırt edilmesi konusunda araştırmalar sürmektedir. Dolayısıyla melanom tanısında yaklaşımlar değişime açıktır. Yukarıda sıralanan in vivo tekniklere gelince, her birinin kendine özgü avantajları, fakat kısıtlamaları da vardır. Görüntüleme en iyi in vivo alet, farklı tekniklerin kombinasyonunu kullanan cihaz olabilir, ancak bu tekniğin seçiminde ve lezyonların seçiminde klinik deneyimin yerine geçecek bir alternatif yoktur.

Kaynaklar

1. Cancer Facts and Figures 2007. An annual publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia; p. 19. (www.cancer.org /downloads /STT /CAFF2007PWSecured. pdf)
2. Nehal KS, Oliveria SA, Marghoob AA, Christos PS, Dusza S, Tromberg JS, et al. Use of and beliefs about baseline photography in the management of patients with pigmented lesions: a survey of dermatology residency programs in the United States. *Melanoma Res* 2002;12:161-7.
3. Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZM, Sanches Negron FA, Slue B, Halpern AC, et al. Instruments and new Technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:777-97.
4. Halpern AC. The use of whole body photography in a pigmented lesion clinic. *Dermatol Surg* 2000;26:1175-80.
5. McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo Maligna/Lentigo Maligna Melanoma: Current State of Diagnosis and Treatment. *Dermatol Surg* 2006;32:493-504.
6. Bergman W, van Voorst Vader PC, Ruiter DJ. Dysplastic nevi and the risk of melanoma: a guideline for patient care. *Nederlandshe Melanoom Werkgroep van de Vereniging voor Integrale Kankercentra. Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:2010-4.
7. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;292:2771-6.
8. Ruocco E, Argenziano G, Pellacani G, Seidenari S. Noninvasive imaging of skin tumors. *Dermatol Surg* 2004;30: 301-10.
9. Zalaudek I, Ferrara G, Argenziano G, Ruocco V, Soyer HP. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: a practical guide. *SKINmed* 2003;2:20-31.
10. Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Agero AL, Scope A, Rajadhyaksha M, Halpern AC, Marghoob AA. Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions. *Arch Dermatol* 2007;143:329-38.
11. Rubegni P, Burrioni M, Andreassi A, Fimiani M. The role of dermoscopy and digital dermoscopy analysis in the diagnosis of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 2005;141:1444-6.
12. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-65.
13. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, Corona R, Sera F, Blum A, et al. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *Br J Dermatol* 2006;154:431-7.
14. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al. Three-point checklist of dermoscopy: a new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology* 2004;208:27-31.
15. Argenziano G, Soyer HP, De Giorgi V, Piccolo D, Carli P, Delfino M, et al. *Dermoscopy a tutorial*, 1st ed. Milan, Edra, 2000, p 101-104.
16. Stolz W, Schiffner R, Burgdorf WHC. *Dermatoscopy for facial pigmented skin lesions*. *Clin Dermatol* 2002;20:276-8.
17. Saida T, Oguchi S, Ishihara Y. In vivo observation of magnified features of pigmented lesions on volar skin using video macroscopy. Usefulness of epiluminescence techniques in clinical diagnosis. *Arch Dermatol* 1995;131:298-304.
18. Oguchi S, Saida T, Koganehira Y, et al. Characteristic epiluminescent microscopic features of early malignant melanoma on glabrous skin. A videomicroscopic analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:563-8.
19. Saida T, Oguchi S, Miyazaki A. *Dermoscopy for acral pigmented skin lesions*. *Clin Dermatol* 2002;20:279-85.
20. Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, et al. Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol* 2004;140:1233-8.
21. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. Childhood melanoma: update and treatment. *Int J Dermatol* 2005;44:715-23.
22. Schindewolf T, Schiffner R, Stolz W, Albert R, Abmayr W, Harms H. Evaluation of different image acquisition techniques for a computer vision system in the diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:33-41.
23. Rosado B, Menzies S, Harbauer A, Pehamberger H, Wolff K, Binder M, et al. Accuracy of computer diagnosis of melanoma: a quantitative meta-analysis. *Arch Dermatol* 2003;139:361-7.
24. Binder M, Kittler H, Dreiseitl S, Ganster H, Wolff K, Pehamberger H. Computer-aided epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions: the value of clinical data for the classification process. *Melanoma Res* 2000;10:556-61.
25. Rubegni P, Burrioni M, Cevenini G, Perotti R, Dell'Eva G, Barbini P, et al. Digital dermoscopy analysis and artificial neural network for the differentiation of clinically atypical pigmented skin lesions: a retrospective study. *J Invest Dermatol* 2002;119:471-4.
26. Baxt WG. Application of artificial neural networks to clinical medicine. *Lancet* 1995;28:1135-8.
27. Rubegni P, Cevenini G, Burrioni M, Perotti R, Dell'Eva G, Sbrano P, et al. Automated diagnosis of pigmented skin lesions. *Int J Cancer* 2002;101:576-80.
28. Burrioni M, Corona R, Dell'Eva G, Sera F, Bono R, Puddu P, et al. Melanoma computer-aided diagnosis: reliability and feasibility study. *Clin Cancer Res* 2004;15:1881-6.
29. Wollina U, Burrioni M, Torricelli R, Gilardi S, Dell'Eva G, Helm C et al. Digital dermoscopy in clinical practice: a three-centre analysis. *Skin Res Technol* 2007;13:133-42.
30. Lualdi M, Bartoli C, Bono A, Colombo A, Tomatis S, Tragni G, et al. Reflectance spectroscopy in melanoma diagnosis. *Melanoma Res* 2001;11:97.
31. Cotton S, Moncrieff M, Claridge E, Hall P. The theory of SIAscopy. *Melanoma Res* 2001;11:98.
32. Moncrieff M, Cotton S, Claridge E, Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analyses: a new technique for imaging pigmented skin lesions. *Br J Dermatol* 2002;146:448-57.
33. Lepski U, Schiffner R, Moncrieff M, Cotton S. SIAscope as a possible adjunct to dermoscopy. *Melanoma Res* 2001;11:179.
34. Marchesini R, Bono A, Tomatis S, Bartoli C, Colombo A, Lualdi M, et al. In vivo evaluation of melanoma thickness by multispectral imaging and an artificial neural network. A retrospective study on 250 cases of cutaneous melanoma. *Tumori* 2007;93:170-7.
35. Gutkowitz-Krusin D, Elbaum M, Jacobs A, Keem S, Kopf AW, Kamino H, et al. Precision of automatic measurements of pigmented skin lesion parameters with a MelaFind multispectral digital dermoscope. *Melanoma Res* 2000;10:563-70.
36. Elbaum M. Computer-aided melanoma diagnosis. *Dermatol Clin* 2002;20:735-47.
37. Elbaum M, Kopf AW, Rabinovitz HS, Langley RG, Kamino H, Mihm MC Jr, et al. Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:207-18.
38. Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Anderson RR. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol* 1995;104:946-52.

39. Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan JM, Anderson RR, Web RH. In vivo confocal laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol* 1999;113:293-303.
40. Busam KJ, Charles C, Lee G, Halpern AC. Morphologic features of melanocytes, pigmented keratinocytes, and melanophages by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Mod Pathol* 2001;14:862-8.
41. Delaney PM, Haris MR, King RG. A fibre optic laser scanning confocal microscope suitable for fluorescence imaging. *Appl Opt* 1994;33:573-7.
42. Gruber MJ, Wackernagel A, Richtig E, Koller S, Kerl H, Smolle J. Digital image enhancement for in vivo laser scanning microscopy. *Skin Res Tech* 2005;11:248-53.
43. Suihko C, Swindle LD, Thomas SG, Serup J. Fluorescence fibre-optic confocal microscopy of skin in vivo: microscope and fluorophores. *Skin Res Tech* 2005;11:254-67.
44. Langley RG, Rajadyaska M, Dwyer PJ, Sober AJ, Flotte TJ, Anderson RR. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:365-76.
45. Busam KJ, Hester K, Charles C, Sachs DL, Antonescu CR, Gonzalez S, et al. Detection of clinically amelanotic malignant melanoma and assesment of its margins by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Arch Dermatol* 2001;137:923-9.
46. Busam KJ, Charles C, Lohmann CM, Marghoob A, Goldgeiger M, Halpern AC. Detection of intraepidermal malignant melanoma in vivo by confocal scanning laser microscopy. *Melanoma Res* 2002;12:349-55.
47. Gerger A, Koller S, Kern T, Massone C, Steiger K, Richtig E, et al. Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol* 2005;124:493-8.
48. Curiel-Lewandrowski C, Williams CM, Swindells KJ, Tahan SR, Astner S, Frankenthaler RA, et al. Use of in vivo confocal microscopy in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 2004;140:1127-1132.
49. Chen C-SJ, Elias M, Busam K, Rajadhyaksha M, Marghoob AA. Multimodel in vivo optical imaging, including confocal microscopy, facilitates presurgical margin mapping for clinically complex lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 2005;153:1031-1036.
50. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions-improvement in melanoma diagnostic spesificity. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:979-85.
51. Charles CA, Lee G, Marghoob AA, Busam KJ, Halpern AC. In vivo confocal scanning laser microscopy of congenital melanocytic nevi that are suspicious for having developed malignant melanoma. *Melanoma Arch* 2001;11:183.
52. Charles CA, Marghoob AA, Busam KJ, Clark-Loeser L, Halpern AC. Melanoma or pigmented basal cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation with dermoscopy, in vivo confocal scanning laser microscopy, and routine histology. *Skin Res Tech* 2002;8:282-287.
53. Pellacani G, Cesinaro AM, Grana C, Seidenari S. In-vivo confocal scanning laser microscopy of pigmented Spitz nevi: comparasion of in-vivo confocal images with dermoscopy and routine histopathology. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:371-6.
54. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. In-vivo assessment of melanocytic nests in nevi and melanomas by reflectance confocal microscopy. *Mod Pathol* 2005;18:469-74.
55. Pellacani G, Cesinaro AM, Longo C, Grana C, Seidenari S. Microscopic in vivo description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas. *Arch Dermatol* 2005;141:147-54.
56. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Halpern AC, Gonzalez S, Marghoob AA. Correlation of dermoscopic structures of melanocytic lesions to reflectance confocal microscopy. *Arch Dermatol* 2007;143:176-85.
57. Scope A, Gill M, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Halpern AC, Gonzalez S, Marghoob AA. Correlation of dermoscopy with in vivo reflectance confocal microscopy of streaks in melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2007;143:727-734.
58. Jemec GB, Gniadecka M, Ulrich J. Ultrasound in dermatology: part I, high frequency ultrasound. *Eur J Dermatol* 2000;6:492-7.
59. Dill-Müller D, Maschke J. Ultrasonography in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:689-707.
60. Pellacani G, Seidenari S. Pre-operative melanoma thickness determination by 20MHz sonography and digital videomicroscopy in combination. *Arch Dermatol* 2003;139:293-8.
61. Marchesini R, Bono A, Bartoli C, Lualdi M, Tomatis S, Cascinelli N. Optical imaging and automated melanoma detection: questions and answers. *Melanoma Res* 2002;12:279-86.
62. Knuettel A, Bonev S, Hoepfner A, Kugler C. Sub-surface skin imaging by optical coherence tomography (OCT): state of the art. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:42.
63. Tadrous PJ. Methods for imaging the structure and function of living tissues and cells: optical coherence tomography. *J Pathol* 2000;191:115-9.
64. Gambichler T, Moussa G, Sand M, Sand D, Altmeyer P, Hoffmann K. Applications of optical coherence tomography in dermatology. *J Dermatol Sci* 2005;40:85-94.
65. Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol* 2001;7:1-9.
66. Takahashi M, Kohda H. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging in malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:51-4.
67. Caldemeyer KS, Buckwalter KA. The basic principles of computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:768-71.
68. Maurer J, Knollmann FD, Schlums D, Garbe C, Vogl TJ, Bier J, et al. Role of high-resolution magnetic resonance imaging for differentiating melanin-containing tumors. *Invest Radiol* 1995;30:638-43.
69. Har-Shai Y, Glickman YA, Siller G, McLeod R, Topoz M, Howe C et al. Electrical impedance scanning for melanoma diagnosis: a validation study. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:782-90.
70. Aberg P, Nicander I, Holmgren U, Geladi P, Ollmar S. Assessment of skin lesions and skin cancer using simple electrical impedance indices. *Skin Res Technol* 2003;9:257-61.
71. Glickman YA, Filo O, David M, Yayon A, Topaz M, Zamir B et al. Electrical impedance scanning: a new approach to skin cancer diagnosis. *Skin Res Technol* 2003;9:262-8.