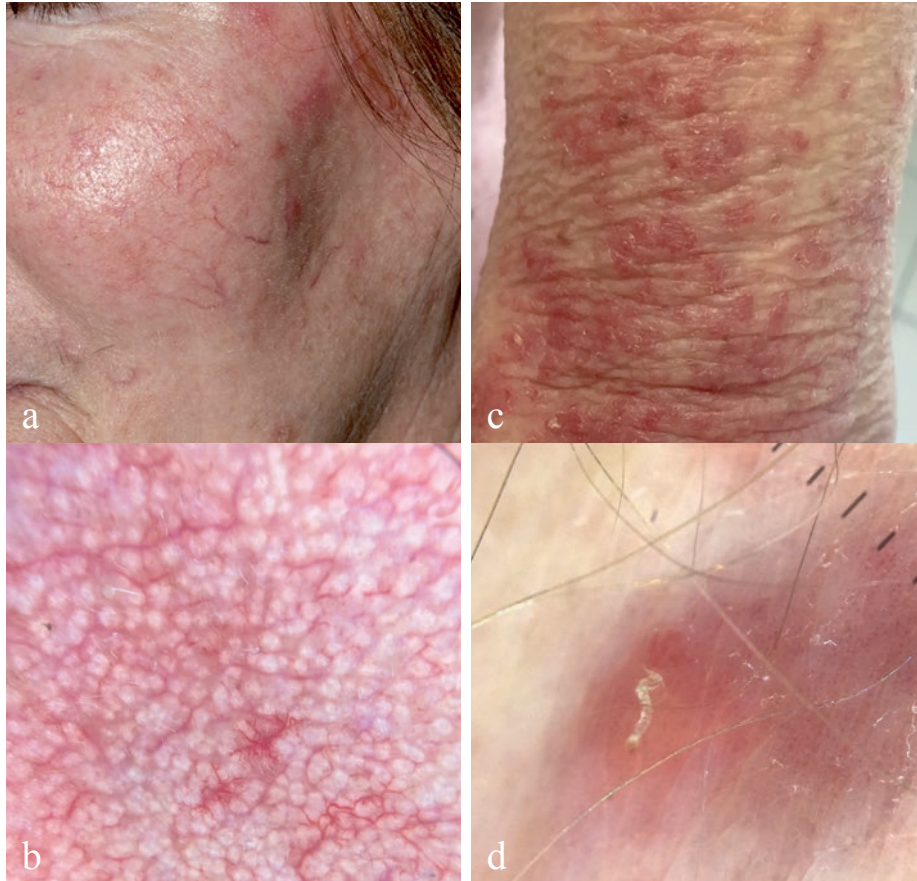


BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLÉ

98. ÉVFOLYAM • 2022. • 3. SZÁM



8. a, b, c, d ábra

Rosacea a: klinikai, b: dermoszkópos képe

Scabies c: klinikai, d: dermoszkópos képe a jellegzetes „jet with contrails” jellel

LENGYEL ZSUZSANNA DR., BALTÁS ESZTER DR., ÓCSAI HENRIETTE DR.,
SOMLAI BEÁTA DR., VARGA ERIKA DR., BATTYÁNI ZITA DR., OLÁH JUDIT DR.,
GYULAI ROLLAND DR., EMRI GABRIELLA DR.

A dermoszkópia alkalmazása nem-daganatos bőrgyógyászati kórképekben

**Fókuszban:
Új vizsgálómódszerek a bőrgyógyászatban**

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Schneider Imre dr.
Holló Péter dr.	Sárdy Miklós dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Vasas Lívia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

98. évf. 2022. 3. szám

<i>Varga Erika dr.:</i> Ajánlás	99
<i>Jobbágy Antal dr., Meznerics Fanni Adél dr., Farkas Klára dr., Plázár Dóra dr., Bozsányi Szabolcs dr., Fésűs Luca dr., Róbert Lili dr., Schweibert Ágnes dr., Kuzmanovszki Daniella dr., Szoldán Péter dr., Lőrincz Kende dr., Kiss Norbert dr., Wikonkál Norbert dr., Sárdy Miklós dr., Bánvölgyi András dr.:</i> Teledermatológia: a digitalizáció új korszaka a bőrgyógyászati betegellátásban	100
<i>Bognár Máté dr., Keresztes Dorottya dr., Nagy Géza Róbert dr., Szabó Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr., Gyulai Rolland dr.:</i> Modern technológiai eszközök (fényképezés, telefonos applikációk és mesterséges intelligencia) alkalmazása a bőrgyógyászatban ...	109
<i>Lengyel Zsuzsanna dr., Baltás Eszter dr., Ócsai Henriette dr., Somlai Beáta dr., Varga Erika dr., Battyáni Zita dr., Oláh Judit dr., Gyulai Rolland dr., Emri Gabriella dr.:</i> A dermatoszkópia alkalmazása nem-daganatos bőrgyógyászati kórképekben	116
<i>Szalai Klára dr., Farkas Klára dr., Gergely Hunor dr., Varga Noémi Nóra, Magyar Márton dr., Nagy Zoltán Zsolt dr., Fésűs Luca dr., Bozsányi Szabolcs dr., Jobbágy Antal dr., Medvecz Márta dr., Bánvölgyi András dr., Lőrincz Kende dr., Wikonkál Norbert dr., Kiss Norbert dr.:</i> Magas frekvenciájú ultrahang, optikai koherencia tomográfia és mágnesesrezonancia képalkotás alkalmazási lehetőségei a bőrgyógyászati gyakorlatban	125
<i>Fésűs Luca dr., Kiss Norbert dr., Jobbágy Antal dr., Farkas Klára dr., Meznerics Fanni dr., Bozsányi Szabolcs dr., Bánvölgyi András dr., Wikonkál Norbert dr., Lőrincz Kende dr.:</i> Innovatív <i>in vivo</i> képalkotó módszerek a bőrgyógyászatban	133
<i>Lengyel Zsuzsanna dr., Varga Erika dr.:</i> Konfokális mikroszkópia a bőrgyógyászati gyakorlatban: egyedülálló lehetőség szövettani szintű képalkotásra <i>in vivo</i> nem invazív módon	143
<i>Németh István Balázs dr., Szadai Leticia dr., Jánosi Ágnes dr., Újfaludi Zsuzsanna dr., Pankotai Tibor dr., Markó-Varga György dr., Kemény Lajos dr., Varga Erika dr.:</i> A molekuláris biológiai módszerek dermatopatológiai vonatkozásai	152
<i>Battyáni Zita dr.:</i> In memoriam Dr. Szepes Éva	159

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial board:

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	I. Schneider MD
P. Holló MD	M. Sárdy MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 98. No.3. 2022.

<i>Erika Varga:</i> Recommendation	99
<i>Antal Jobbágy, Fanni Adél Meznerics, Klára Farkas, Dóra Plázár, Szabolcs Bozsányi, Luca Fésűs, Lili Róbert, Ágnes Schweibert, Daniella Kuzmanovszki, Péter Szoldán, Kende Lőrincz, Norbert Kiss, Norbert Wikonkál, Miklós Sárdy, András Bánvölgyi:</i> Teledermatology: the new era of digitalization in dermatology care	100
<i>Máté Bognár, Dorottya Keresztes, Géza Róbert Nagy, Júlia Szabéni, Lajos Kemény, Rolland Gyulai:</i> Use of modern technological devices (photography, mobile phone applications and artificial intelligence) in dermatology	109
<i>Zsuzsanna Lengyel, Eszter Baltás, Henriette Ócsai, Beáta Somlai, Erika Varga, Zita Battyáni, Judit Oláh, Rolland Gyulai, Gabriella Emri:</i> Dermoscopy in non-neoplastic skin diseases	116
<i>Klára Szalai, Klára Farkas, Hunor Gergely, Noémi Nóra Varga, Márton Magyar, Zoltán Zsolt Nagy, Luca Fésűs, Szabolcs Bozsányi, Antal Jobbágy, Márta Medvecz, András Bánvölgyi, Kende Lőrincz, Norbert Wikonkál, Norbert Kiss:</i> Clinical application of high-frequency ultrasound, optical coherence tomography and magnetic resonance imaging in dermatology	125
<i>Luca Fésűs, Norbert Kiss, Antal Jobbágy, Klára Farkas, Fanni Meznerics, Szabolcs Bozsányi, András Bánvölgyi, Norbert Wikonkál, Kende Lőrincz:</i> Innovative <i>in vivo</i> imaging techniques in dermatology	133
<i>Zsuzsanna Lengyel, Erika Varga:</i> Confocal microscopy in dermatology practice: a unique opportunity for non-invasive <i>in vivo</i> imaging at histological level	143
<i>István Balázs Németh, Leticia Szadai, Ágnes Jánosi, Zsuzsanna Újfaludi, Tibor Pankotai, György Markó-Varga, Lajos Kemény, Erika Varga:</i> The influence of molecular biology in the dermatopathology	152
<i>Zita Battyáni:</i> In memoriam Éva Szepes	159

Új vizsgálómódszerek a bőrgyógyászatban

„Réges-régen, egy messzi-messzi galaxisban” Leia hercegnő egy robot, R2D2 által szállított, hologramként kivetített üzenetben kért segítséget a távoli Tatuin bolygón élő Obi-Wan Kenobitól. Ez a jelenet akkor, az 1970-es évek végén szinte hihetetlennek, a Csillagok háborúja elsőként elkészült részében felvonultatott számtalan filmes trükk egyikének látszott. Ugyanígy a science fiction kategóriába tartoztak megírásuk idején (1930-as évek) Superman emberfeletti látási képességei (rtg, hő, ultraibolya).

Tűnjön ez bármennyire „tudománytalannak”, mindkét popkultúrális utalás arra a vágyra mutat rá a mindennapok szintjén, hogy képesek legyünk nagy távolságokat áthidalva pontos képeket, kérdéseket küldeni valahová, ahol ezekre megoldás születik, vagy hogy láthassuk a szabad szemmel láthatatlan eltéréseket, változásokat, lehetőleg már in vivo módon.

Ami azonban annak idején még csak részben létező, de finom vizsgálatokra nem alkalmas módszer, vagy csak filmes trükkfelvétel volt, az mára már az egész életünket, és szűkebb tudományterületünket is átszövő valósággá vált.

A bőrgyógyászatban, a képalkotó módszerekben és a pathológiában van egy nagyon fontos közös pont: a morphologia. Ezekben a diszciplínákban a makromorphológiától a képalkotók adta speciális felvételeken átíelve egészen a mikroszkópos-molekuláris struktúrákig láthatók vagy láthatóvá tehetők az elváltozások. Ezek a tudományterületek a különböző képek ismeretén, felismerésén és leírásán alapulnak, és mindegyik célja a lehető legpontosabb diagnosztika. Ebben ma már a technikai fejlődés adta lehetőségeknek köszönhetően számos módszer, eszköz áll a rendelkezésünkre. A jelenlegi lapszám célja ezeknek a modern, új vizsgálómódszereknek az áttekintése.

A klinikum irányából indulva nagyon fontos, hogy rögzítsük a látott képeket, időben felfedezzük a változást, a kóros eltérést, és hogy ezek segítségével minden, ami sürgős beavatkozást igényel, időben ellátásra kerüljön.

Ezen a területen részben a teledermatológia ad korábban elképzelhetetlennek tűnő lehetőségeket. Sajnos egy világjárvány kellett hozzá, hogy a már meglévő mobil és internetes platformokat, applikációkat használva és fejlesztve olyan teledermatológiai ellátási lehetőségek jelenjenek meg, melyek segítségével szükség esetén akár a bőrgyógyászati megjelenések döntő többsége is ellátható, triázsolható legyen távgyógyászattal.

Ehhez ad, adhat még több segítséget a mesterséges intelligencia, a digitalizáció. Amellett, hogy egyes elemeket (fotodokumentáció, score rendszerek) már ma is rendszeresen használunk, folyamatosan új, képi adatbázisokon tanuló algoritmusok jelennek meg, elérve vagy meghaladva a bőrgyógyászok diagnosztikus pontosságát. Egyre szaporodnak közben a laikusok/betegek által elérhető, betegség útmutató applikációk is. A könnyen kivitelezhető digitalizáció kapcsán azonban számos új kihívás, megoldandó feladat merül fel, messze túlmutatva az „egyszerű” tárolási, továbbítási nehézségeken, hiszen komoly betegbiztonsági, jogi, illetve orvosszakmai elvárásoknak kell megfelelni.

A következő sarkalatos pont az, hogy a pontos klinikai diagnózishoz lehetőleg ne invazív módon lehessen hozzájutni, így lehetővé téve, hogy csak a legszükségesebb beavatkozásokat kelljen elvégezni. Az in vivo képalkotó eljárások robbanásszerű fejlődésének ezen a területen van szerepe. A változatos fizikai eljárásokon alapuló módszerek és eszközök megjelenésének, fejlődésének a fő célja már az „arany standard”-nak számító pathológiai vizsgálathoz közelítő, azzal összevethető képek létrehozása. Itt a már jól ismert dermatoszkópia és vizsgálótechnikák (UH, MRI) finomítása mellett számos új lehetőség jelent meg. Ilyen a konfokális mikroszkópia (RCM), az optikai koherencia tomográfia (OCT) és az új, még kevésbé általános, de rohamosan fejlődő in vivo képalkotási módszerek megjelenése (terahertzes képalkotás, fotoakusztikus technikák, autofluoreszcencia képalkotás, közel-infravörös spektroszkópia, nemlineáris optikai mikroszkópia).

Végül, de nem utolsó sorban, a makroszkópos irány felől a mikroszkópos méretek felé haladva, a fejlődés nem kerülte el a szövettani vizsgálatokat sem. A mikroszkópos képek elemzéséhez a már jól ismert, általánosan használt módszerek (pl. immunhistochemia) finomodása mellett prognosztikus jelentőségű, vagy terápiás döntésekhez szükséges új markerek jelentek meg. Térnyernek a DNS alapú mutációs vizsgálatok, mint pl. a BRAF V600E PCR alapú kimutatása, ami ma már a rutin dermatopathológiai diagnosztika része. Az RNS alapú transzkriptomikai és az ún. mély szekvenáláson alapuló protein vizsgálatokkal pedig egyre több potenciális prognosztikus és prediktív szöveti biomarker válik ismertté.

Az új módszerek új kihívásokat jelentenek mindannyiunknak, de megjelenésük, ismeretük és alkalmazásuk a napi diagnosztikában, a modern kezelések bevezetésében egyúttal új lehetőséget is teremt a betegek korszerű és eredményes ellátásában.

Dr. Varga Erika bőrgyógyász és pathologus
Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

Teledermatológia: a digitalizáció új korszaka a bőrgyógyászati betegellátásban

Teledermatology: the new era of digitalization in dermatology care

JOBBÁGY ANTAL DR.¹, MEZNERICS FANNI ADÉL DR.¹, FARKAS KLÁRA DR.¹,
PLÁZÁR DÓRA DR.¹, BOZSÁNYI SZABOLCS DR.¹, FÉSŰS LUCA DR.¹,
RÓBERT LILI DR.¹, SCHVEIBERT ÁGNES DR.², KUZMANOVSZKI DANIELLA DR.¹,
SZOLDÁN PÉTER³, LŐRINCZ KENDE DR.¹, KISS NORBERT DR.¹,
WIKONKÁL NORBERT DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.¹, BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest²
MedInnoScan Kutatás-fejlesztési Kft., Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A különféle kommunikációs és képalkotó eszközök fejlődésével párhuzamosan egyre nagyobb hangsúly helyeződik az egyes teledermatológiai modalitások alkalmazására a mindennapi betegellátásban. Különösen igaz ez a bőrgyógyászatra, ahol a COVID-19 járvány kitörését követően, azelőtt nem látott mértékben növekedett a teledermatológiai konzultációt biztosító egészségügyi ellátóhelyek száma. Az eddigi tapasztalatok alapján a teledermatológiai rendszerek használatával növelhető a bőrgyógyászati ellátáshoz való hozzáférés a lakosság körében, csökkenthető az azonnali ellátást igénylő esetek várakozási ideje, valamint gazdasági szempontból minimalizálhatóak az egészségügyi ellátórendszer kiadásai.

Kulcsszavak:

telemedicina – teledermatológia –
táv bőrgyógyászat – COVID-19 –
bőrrákszűrés – költséghatékonyság

SUMMARY

There is a growing scope of different telemedicine modalities in patient care, especially with the development of various communication and digital imaging devices. In dermatology, there has been an unprecedented increase in the number of healthcare facilities providing teledermatology consultations after the outbreak of the COVID-19 pandemic. Experiences have shown that the application of teledermatology systems can increase access to dermatology care for the population, reduce waiting time for cases requiring immediate face-to-face consultation and minimize costs for patients and, in the longer term, for healthcare systems as well.

Key words:

telemedicine – teledermatology –
telehealth – COVID-19 –
skin cancer screening – cost-effectiveness

Telemedicina alatt a betegellátás azon formáját értjük, amikor az egészségügyi szakszemélyzet és a beteg közötti konzultáció nem személyes jelenlét keretein belül, hanem valamilyen adatátviteli rendszeren keresztül valósul meg (1). A telemedicina kifejezés a görög „tele” szóból ered, melynek jelentése „távoli” (2). Napjainkban a telemedicina alkalmazása egyre nagyobb teret hódít a mindennapi betegellátásban a különféle digitális képalkotó eszközök fejlődésének és széles körben való használatának köszön-

hetően (3). A bőrgyógyászati kórképek ellátásával foglalkozó formáját távbőrgyógyászatnak vagy más szóval teledermatológiának nevezzük (4). A különféle teledermatológiai modalitásokat már a 2000-es évek közepe óta rutinszerűen alkalmazzák egyes nyugat-európai országokban (5, 6). Hollandia egyedüli országgént egységesen integrálta az egészségügyi ellátórendszerébe a bőrgyógyászati betegek online ellátását, míg más európai országokban eltérő mértékben használják az országok egyes régiói között (7).

Az Egyesült Királyságban 2006-ban 17% volt az aránya az aktívan teledermatológiával foglalkozó bőrgyógyászoknak, míg 2016-ra ez az arány 48%-ra emelkedett (6). A teledermatológiai ellátást biztosító állami intézmények száma Spanyolországban is számottevően emelkedik, a kórházak 25%-a biztosított bőrrákszűrést online formában a környező lakosság részére 2021-ben (5). Teledermatológiai rendszerek alkalmazása lehetőséget biztosít az idős és mozgáskorlátozott, valamint a bőrgyógyászati szakellátásban hiányt szenvedő területeken élő betegek vizsgálatára is (8). Az Amerikai Egyesült Államokban (USA) jelentős aránytalanság figyelhető meg az állami egészségügyi ellátórendszerben dolgozó bőrgyógyász szakorvosok számát tekintve az ország egyes régiói között. A nagyvárosokat figyelembe véve átlagosan 4,03 bőrgyógyász jut 100 000 lakosra, míg ez a szám 3,06-os értéket mutat a vidéki területeken. Itt az előregedő társadalomnak köszönhetően jelentős mértékben magasabb a bőrgyógyászati ellátásra szoruló idős betegek aránya is. Ebből adódóan az utóbbi években jelentős beruházások történtek teledermatológiai platformok kialakítására országszerte (9). 2016-ban 102 különböző teledermatológiai platform lett nyilvántartva, amely háromszor több mint 2011-ben volt (10).

A teledermatológia alkalmazása a mindennapi gyakorlatban többféle módon is elősegítheti az információ áramlását, megkönnyítve ezzel a betegek gondozását. Az egyik legerőteljesebb alkalmazási módja a triázsolás, amely során az adott eset sürgősségének és a személyes vizsgálat szükségességének megítélése zajlik az online térben. Ez olyan gyorsan meg tud történni a betegképek feltöltését követően, hogy még akut betegségek ellátása is időben elvégezhető. A betegek többféle módon juthatnak teledermatológiai ellátáshoz. A direkt konzultáció során a betegek saját maguk jelentkezik ellátásra és közvetlenül kommunikálnak az ellátást végző bőrgyógyással (11). Ezzel szemben az indirekt konzultáció során a beteg kezelőorvosa kommunikál a bőrgyógyással a beteg állapotáról (8). Az esetek referálása az országok többségben ennek megfelelően a körzeti háziorvosok által történik a bőrgyógyászok részére (11). A teledermatológia kiválóan használható a beteg utánkövetésére is, mely során a már korábban ellátott beteg állapotának és a terápia hatékonyságának figyelemmel követése zajlik. Ez jelentős mértékben megkönnyítheti a krónikus betegségben szenvedők esetében a kontrollvizsgálatok kivitelezését. Alkalmas lehet továbbá az elkészült labor, szövettani vagy mikrobiológiai vizsgálati leletek kézbesítésére is (8).

A teledermatológia formái

Technikai kivitelezés szempontjából a teledermatológia három eltérő formája közül az aszinkron forma képezi a teledermatológiai ellátások túlnyomó többségét napjainkban, amely során a felek közötti kommunikáció térben és időben elválasztott (12). A beteg vagy kezelőorvosa digitális fényképeket készít célzottan a bőrtünetekről, amelyet az írásos formában rögzített kórelőzménnyel, célzott kérdésekre adott válaszokkal együtt továbbít a bőr-

gyógyász felé. A távbőrgyógyászat kivitelezésének ezen módját a szakirodalomban „*store-and-forward*” formaként is nevezik (12-14). A napjainkban forgalomban lévő képalakító eszközök (digitális fényképezőgépek, mobiltelefonok, tabletek) által készített nagy felbontású fényképek jelentős mértékben segítik a felállított diagnózis pontosságát és lehetőséget biztosítanak a betegek számára, hogy ilyen módon közvetlenül forduljanak bőrgyógyászhoz. Az aszinkron ellátás során leggyakrabban felmerülő problémák közé sorolható a releváns anamnesztikus vagy egyéb jellegű információ hiánya. Ez olyan tényezők közül adódhat, mint a beküldött kórelőzmény hiányossága, a beteg irányába felmerülő releváns kérdések megválaszolásának elmaradása, rossz fotóminőség, illetve a fényképezőgép vagy a mobiltelefon használatának nehézségei egyes betegcsoportokban (13, 15).

A teledermatológia szinkron formája valós idejű kommunikációt biztosít a bőrgyógyász és a beteg vagy a kezelőorvos között, amely élő videókonferencia formájában valósul meg (16). Az érintett felek közötti kommunikáció térben és időben nem korlátozott, ezáltal lehetőség van részletesen felvenni a beteg anamnézisének, illetve részletesen megbeszélhetőek az aktuális tünetekkel kapcsolatban felmerülő kérdések. A teledermatológia szinkron formáját „*real-time*” formának is nevezik. A betegek azonnali válasza gyorsabbá és hatékonyabbá teheti a diagnózis felállítását, azonban az irreleváns információk mennyisége is megnövekedhet (17, 18). A szinkron formát tekintve a legnagyobb limitációt a felek korlátozott internethozzáférése jelentheti. A nagy sebességű internetkapcsolat hiányából adódóan ez a forma a fejlődő országokban nem elterjedt. További problémát jelenthet, hogy az élő videó gyengébb képminőségét tekintve kevésbé informatív, mint az előre beküldött fényképek. Ezenfelül a betegek jelentős része kellemetlennek érzi megmutatni bőrtüneteit a lokalizáció függvényében webkamerán keresztül (13, 14).

A hibrid forma a szinkron és az aszinkron teledermatológiai modalitások kombinációját jelenti. A beteg vagy a beutaló orvos fényképes dokumentációt, esetleg a beteg anamnézisének írásos formában továbbítja a bőrgyógyász felé, majd ezt követően telefon- vagy videóhívás formájában zajlik a konzultáció (19).

Teledermatológiai rendszerek hatékonysága

A szakirodalomban már a COVID-19 világjárvány kitörését megelőzően is jelentek meg kutatási eredmények, amelyek témáját a teledermatológia ellátás során felállított diagnózisok pontosságának vizsgálata képezi (20, 21). Ennek meghatározására szolgálnak az olyan statisztikai mutatók, mint a szenzitivitás, specificitás, prediktív értékek, valamint a pontosság (22). Kiemelendő továbbá a Cohen-féle kappa együttható, amely a leghitelesebb paraméterek közé sorolható teledermatológiai rendszerek diagnosztikus pontosságának meghatározásában. A Cohen-féle kappa együttható a teledermatológiai konzultáció során alkotott diagnózis és a konvencionális személyes orvosi vagy szövettani vizsgálat eredményeit összevetve a megfigyelők

közötti megbízhatóságot méri 0.000 és 1.000 közötti tartományban (22, 23). A tanulmányok többsége a teledermatológiai rendszereken keresztül meghatározott diagnózisok összesített pontosságát 70-90%-ban, míg a Cohen-féle kappa együtthatót 0.400 és 0.700 között határozta meg a konvencionális személyes orvosi vagy szövettani vizsgálat eredményéhez viszonyítva (14). Az egyes tanulmányokat tekintve rendkívül nagy heterogenitás figyelhető meg a vizsgálatba bevett betegek számában, életkorában, a fényképek elkészítésében és a szakmai vizsgálatra való referálás módjában, illetve az anamnesztikus adatok minőségében és mennyiségében (24). A magas diagnosztikus pontosságok ellenére, a tanulmányok átfogó többsége egyetért abban, hogy a teledermatológiai ellátás jelenleg nem alkalmas minden esetben a korrekt diagnózis felállítására (25). A különféle gyulladásos kórképek ellátása mellett a bőrdaganatok szűrése és a betegek mielőbbi személyes vizsgálatra irányítása képezi a teledermatológiai ellátás pontosságával kapcsolatos vizsgálatok jelentős részét (24, 26). A teledermatológiai rendszerek pontossága a bőrrákszűrés szempontjából 51-87% közé tehető, míg a Cohen-féle kappa érték 0.410 és 0.630 közé esett olyan korábbi tanulmányokban, amikor kizárólag a makroszkópos kép állt a bőrgyógyászok rendelkezésére (27). Nagy esetszámmal (n=1092) először egy Brazíliában zajló lakossági szűrésről közöltek adatokat a teledermatológia hatékonyságáról a bőrrákszűrés tekintetében, ahol a pontosság 81%, míg a Cohen-féle kappa érték 0.582 volt (28). Egyes észak-európai országokban, illetve Új-Zélandon és Ausztráliában házi orvosok vagy házi orvosi asszisztensek által készített dermatoszkópos képek referálására van mód, illetve egyre nagyobb számban jelennek meg vizsgálatok, ahol mobiltelefon kamerára illeszthető minidermatoszkóp segítségével közvetlenül a beteg küldhet be mikroszkópos képeket tumorgyanús elváltozásokról bőrgyógyászoknak (29-31). Az aszinkron teledermatológia ezen formáját teledermatoszkópiának nevezzük (32). Dermatológusok képek használatával, jelentősen magasabb diagnosztikus pontosság és Cohen-féle kappa érték érhető el a teledermatológiai ellátás során (24). A pontosság tekintetében egyre több publikáció jelenik meg a mesterséges intelligencia alkalmazásáról a különféle bőrbetegségek diagnosztikájában (33, 34). Várható, hogy a teledermatológiai rendszerekbe implementált mesterséges intelligencia alapú döntéstámogató rendszerek jelentősen javíthatják a diagnosztikus pontosságot, megkönnyítve ezzel a bőrgyógyászok munkáját (35, 36).

Teledermatológia alkalmazása a COVID-19 világjárvány idején

A COVID-19 világjárvány kitörését követően a telemedicina szerepe felértékelődött és használata széles körben elterjedt a különböző orvosi szakterületeken belül (37, 38). A rendkívüli helyzetre való tekintettel, új irányelvek és fejlesztési ajánlások kerültek kidolgozásra a teledermatológia implementálásával és használatával kapcsolatban az egészségügyi ellátórendszerekbe, minimalizálva

ezzel a víruskontamináció valószínűségét és biztosítva a betegek ellátását (38-40). Egy nemzetközi felmérés során több mint 700 bőrgyógyász véleményét elemezve azt találták, hogy a COVID-19 járvány első hulláma idején megháromszorozódott a teledermatológiát használó bőrgyógyászok száma a világjárványt megelőző időszakhoz képest. Összeségében 53%-kal csökkent a személyes konzultáció formájában rendelő orvosok száma, míg a megkérdezettek 15,6%-a teljesen szüneteltette a betegellátást (41). Az EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) által Európa szerte több országban végzett felmérés során 434 válaszadó közül 54,1% (n=235) használt teledermatológiát a világjárványt megelőzően, míg az orvosok 45,9%-ának (n=199) nem volt benne gyakorlata. A korábban tapasztalattal nem rendelkező bőrgyógyászok 72,9%-a (145/199) elsőként a járvány idején használta a teledermatológiát. A COVID-19 járvány első hulláma idején, leggyakrabban a különféle szociális célokra kifejlesztett platformokat (Skype, Zoom, WhatsApp) választották a bőrgyógyászok (49,0%), míg 39%-uk használt külön teledermatológiai ellátásra kialakított rendszert (42). Az USA egészségügyi ellátórendszerének egyes intézményeiben a napi betegforgalom 10%-át tették ki a teledermatológiai ellátásban részesült páciensek a járvány kitörése előtt, míg az első hullám tetőzésekor ez a szám közel 90%-ot ért el (9). A fejlődő országokban és az egyes fejlett országok vidéki területein a bőrgyógyászati ellátáshoz való hozzáférés rendkívül korlátozottnak minősült a világjárványt megelőzően, a lakosságra jutó bőrgyógyászok alacsony arányának, illetve a különféle teledermatológia platformok üzembe helyezésének hiánya miatt. A lezárások hatására azonban számos országban indult kezdeményezés távbőrgyógyászati rendszerek kialakítására (43). A világjárvány a betegellátás mellett jelentős hatást gyakorolt a rezidensek és szakorvosjelöltek oktatására is. A korlátozott betegforgalomnak köszönhetően a különféle oktatási tevékenységek is a virtuális térbe helyeződtek át (44).

A járvány során a járóbeteg ellátás minimalizálását követően világszerte megnövekedhetett a későn diagnosztizált bőrdaganatok száma. Ezt támasztja alá, hogy a korlátozások enyhítését követő időszakban több országban az újonnan diagnosztizált melanoma malignum bőrdaganatok Breslow-vastagságából számolt átlagokat összevetve az elmúlt évek ugyanazon időszakában mért adatokkal, szignifikánsan magasabb értékek voltak kimutathatók (45-47). Egyes tanulmányok kiemelik, hogy a teledermatológia szerepe a melanoma malignum korai felismerésében jelentősen felértékelődött a COVID-19 világjárvány idején (48, 49). A Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőr-onkológiai Klinikáján a COVID-19 járvány során üzembe helyezett aszinkron teledermatológiai rendszer (MedInoScan Kutatás-fejlesztési Kft., Budapest) lehetővé tette a különféle bőrelváltozások vizsgálatát országszerte, így többek között a bőrdaganatok szűrését is a korlátozások bevezetését követően. Klinikánkon folytatott teledermatológiai ellátás adatainak elemzése alapján egy tudományos közlemény született, a közép-európai régió országait tekintve az első, amely a teledermatológiai rendszeren ala-

puló ellátás hatékonyságát vizsgálta bőrrákszűrés céljából (27). A bőrdaganatok diagnosztikus pontossága 85,3% volt, míg a Cohen-féle kappa együttható 0,644-es értéket ért el. Összesen 121 beteg esetében igazolódott bőrrák a teledermatológiai konzultációt követő személyes vizsgálatot követően az első hullám ideje alatt. Ebből 15 esetben igazolódott melanoma malignum, 21 esetben laphámsejtes karcinóma, 78 esetben bazálsejtes karcinóma és 7 esetben egyéb malignitás. 31 esetben aktinikus keratózis került felismerésre (27). A rendszer használata során a betegek egy mobiltelefonos alkalmazáson keresztül küldhették be a bőrtünetekről készült fényképeket, továbbá az általános egészségi állapotukra és a bőrtünetekre vonatkozó célzott kérdésekre adott válaszokat, illetve egy rövid anamnézist. Ezen adatok és az előre elkészített válasz szövegsablonok használatával az ellátási idő jelentősen lerövidült a szokványos járóbeteg ellátáshoz képest. A lelet a betegek számára közvetlenül elérhető volt digitálisan, továbbá az ambuláns lap és a felírt recept az EESZT (Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térbe, <http://www.eeszt.gov.hu>) rendszerbe is felkerült. A rendszer lehetővé tette konzíliumok strukturált módon történő lebonyolítását, így az akár fizikailag távol lévő vezető beosztású orvosok ilyen módon is felügyelheték a beosztott orvosok által végzett munkát. Kiemelendő, hogy a COVID-19 járvány 1. hulláma idején a nyugdíjas korú kollégák munkavégzése a rendszer használatával biztosított volt. Ezek egységesen hozzájárultak egy gyors és hatékony strukturált távlelemező rendszer kialakításához.

Költségek

A teledermatológiai rendszereken alapuló ellátás kiépítése és üzemeltetése kezdetben költséges eljárás, amely magába foglalja a hardver működtetésének közvetlen kiadásait, mint például a technikai személyzet munkájának bérezése, valamint a szoftverszolgáltatások, az internetkapcsolat és az egészségbiztosítás közvetett költségeit is. Ugyanakkor fontos szempont, hogy az egészségügyi szolgáltató szempontjából a betegellátás ezen formája nem igényli asszisztensek jelenlétét (43). Kiemelendő továbbá, hogy a különféle képalkotó technikák és ezek megfelelő használata jelentős mértékben befolyásolja a betegekről készült fotó- vagy videódokumentáció minőségét. Ebből adódóan a megfelelő technológia és annak használatával kapcsolatos oktatás megvalósítása kritikus jelentőséggel bír az eredményes betegellátás és a költséghatékonyság szempontjából (50). A COVID-19 világjárvány kitörését megelőzően számos nemzetközi közleményben igazolták, hogy a személyes konzultációval összevetve a teledermatológiai betegellátás hosszabb távon költséghatékonynak bizonyult egyes országok egészségügyi ellátórendszereire nézve (51). Egy 2018-as tanulmány azt mutatta, hogy az aszinkron teledermatológiai rendszerek használata a mindennapi gyakorlatban 4502 személyes orvosi vizsgálat elkerülését tette lehetővé egy év alatt a spanyolországi Bages járásban. Ezáltal a rendszer alkalmazása valamivel több, mint 12 ezer USD-t takarított meg a spanyol egészségügyi

ségügyi ellátórendszer részére a személyes konzultációkhoz képest (52). *Livingstone és mtsai* megállapították a COVID-19 világjárvány előtt, hogy a kontrollvizsgálatok online térben történő lebonyolítása révén átlagosan 15 ezer USD megtakarításra volt képes 3 év alatt egy átlagos bőrgyógyászati szakrendelő London külvárosában (53). Egy Philadelphiában végzett tanulmány szerint éves szinten 27%-kal csökkent a személyes bőrgyógyászati vizsgálatra jelentkezők, míg 3,3%-kal a sürgősségi ellátóhelyekre jelentkezők száma a bevezetett aszinkron teledermatológiai ellátás hatására. A programnak köszönhetően konzultációnként 10-52 USD-t sikerült megtakarítani az egészségügyi ellátórendszer számára (54). Egyes tanulmányok ellenben költségesebbnek becsülték meg a teledermatológiai konzultációk kivitelezését, szemben az állami ellátásban zajló személyes bőrgyógyászati vizsgálattal (55). *Snowell és mtsai* meghatározták, hogy egy teledermatoszkópos vizsgálat kivitelezése 37 USD többletköltséggel jár a személyes dermatoszkópos vizsgálathoz viszonyítva az ausztrál állami egészségügyben. A teledermatológiai szolgáltatás keretein belül referált betegek esetében átlagosan 26 nappal korábban került felismerésre és eltávolításra egy bőrdaganat, mint azon betegek esetében, akik először a személyes járóbeteg ellátásban jelentkeztek kivizsgálásra. (56). A teledermatológiai rendszerek triázs eszközként történő alkalmazása továbbá csökkenti azon betegek számát a járóbeteg ellátásban, akik halasztható kórképekkel jelentkeznek bőrgyógyászati vizsgálatra. Ellenben a sürgős esetek tekintetében jelentősen javíthatja a személyes ellátáshoz való hozzáférést és hozzájárulhat a korai diagnózis felállításához (52, 54, 56). A lakosságot érintő indirekt kiadásokat tekintve a legtöbb tanulmány kiemelkedő költséghatékonyságról ír, amely főként az utazási költségek megtakarításának és a csökkent munkahelyi hiányzásoknak tudható be (50). A betegek online térben történő ellátása a COVID-19 fertőzésveszély megelőzésével szintén hatalmas többletkiadások, kapacitás lefoglalás és időráfordítás alól mentesítette az egészségügyi ellátórendszereket. A COVID-19 világjárvány idején a teledermatológia a járóbeteg forgalom mellett a védőfelszerelések költségeit is jelentősen enyhítette (7). Az 1. táblázat átfogó képet ad a teledermatológiai alkalmazás előnyeiről, illetve hátrányairól.

Adatvédelmi és jogi kérdések

Az Általános adatvédelmi rendelet (General Data Protection Regulation) értelmében kiemelt jelentőséggel bír a betegek személyes adatainak védelme a különféle telemedicinális modalitások alkalmazása során (57). Minden távlelemező rendszer esetében a szolgáltató köteles biztonságos hálózat kiépítésére a betegadatok (személyes adatok, képek) tárolása és az orvosi vélemény kiküldése szempontjából (50). A teledermatológia tárgykörén belül az orvosi-jogi kérdések megalkotása jelentős kihívást jelent. A teledermatológiát végző bőrgyógyászok jogi felelőssége helytelen diagnózis és kezelés esetén nem tisztázott (51, 58). Alapvető a beteg részletes tájékoztatása, hogy a

Előnyök	Hátrányok
Strukturált leletező rendszer - gyorsabb, fókuszált anamnézis felvétel	Téves diagnózis felállítása - nem releváns tünet beküldése, rossz képminőség, anamnézis hiányossága
Dokumentáció egyszerűbb - sablonok használata	Teljes fizikális vizsgálat/ tapintás hiánya
Tünet a legaktívabb időszakban referálható vizsgálatra	Komplex esetek ellátása nehezen kivitelezhető
Mozgáskorlátozott, ellátóhelytől távolabb élő betegek vizsgálata	Személyes vizsgálat egyes esetekben nélkülözhetetlen
Relatív alacsony eszköz költség, eszköz amortizáció minimális	Infrastruktúra költségei
Betegek utazási költségének mellőzése	További humán erőforrás szükségessége orvosi és technikai személyzet részről
Alacsonyabb szakdolgozói igény	Monoton munkavégzés
Otthoni munkavégzés lehetséges	
Oktatási célokra alkalmas	

1. táblázat

Aszinkron teledermatológiai rendszer alkalmazásának előnyei és hátrányai

magas színvonalú teledermatológiai ellátás ellenére a telemedicinális vizsgálat nem egyenértékű a személyes konzultációval. Egyelőre olyan tanulmányok nem készültek, amelyek a telemedicinális ellátásból adódó elégedetlenség következtében a betegek részéről benyújtott műhibaperek gyakoriságát elemzik (59). Azonban ezek megjelenése várható a jövőben (51, 58).

Megbeszélés

A továbbiakban két eset ismertetése kerül bemutatásra, akik a COVID-19 világjárvány első hulláma idején jelentkeztek távkonzultációra a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán üzembe helyezett aszinkron teledermatológiai rendszeren keresztül. Az esetek súlyosságából adódóan, mindkét beteget sürgős triázs kategóriába soroltuk és a teledermatológiai ellátások az esetek beküldésének napján megtörténtek.

Esetismertetés

1. beteg: A 29 éves férfibeteg a bal lábszár hajlító felszínén található lézióval jelentkezett teledermatológiai konzultációra (1. ábra). A páciens leírása alapján évek óta meglévő képlet színe és mérete az utóbbi időben megváltozott, illetve növekedett. Az ellátást végző orvos az anamnesztikus adatok, valamint a mobiltelefonnal készített közeli, illetve távoli makroszkópos képek alapján melanoma malignum diagnózisát vetette fel. A beküldéstől számítva a beteg kiértesítése egy napon belül megtörtént, amely értelmében sürgős személyes vizsgálatra irányítottuk. A beteg három nap elteltével személyesen jelentkezett Klinikánk onkodermatológiai szakambulanciáján, ahol a dermatoszkópos kép alapján megerősítést nyert a teledermatológiai konzultáció során felmerülő iránydiagnózis. A szövettani vizsgálat alapján noduláris melanoma malignum igazolódott 3,0 mm-es Bres-

low-féle tumorvastagsággal, ulcerációval, pT3b stádiummal. A staging vizsgálatok metasztázist nem igazoltak. Sentinel nyirokcsomó vizsgálat negatív eredményt adott. A beteg onkodermatológiai gondozásba vétele megtörtént, 1 éves gondozás után panaszmentes, illetve metasztázis nem jelent meg.



1. ábra

1. beteg: 29 éves férfi beteg, bal vádli területén noduláris melanoma malignum

2. beteg: A 3 éves fiúgyermek gyulladt, érdemi panaszt nem okozó bőrtünetei a szülő leírása alapján a jobb fül körül 3 héttel a teledermatológiai ellátást megelőzően kezdődtek (2. a, b ábra). A betegnek a leírás alapján enyhe hőemelkedése volt a bőrtünetek megjelenésekor, továbbá torokgyulladás miatt diklofenak tartalmú készítményt kapott. A bőrtünetek enyhítésére kortikoszteroid tartalmú lokális készítményt próbáltak használni. Ezt követően a gyermek szemei körül és a bal lábán is megjelentek hasonló bőrtünetek, amely kezelésére szintén kortikoszteroid tartalmú externákat alkalmaztak. A bőrtünetek javulást nem mutattak, ezért fordult a szülő a teledermatológiai ellátáshoz. Az eset áttekintését követően telefonos egyeztetés zajlott a szülővel, aki jelezte, hogy az első gyulladt, bőrtünetcentrális feltisztulásával párhuzamosan jelentek meg a további bőrtünetek. A gyermek nem volt sem lázas, sem bágyadt, végtagjait nem fájlalta, normális aktivitását megtartotta. A teledermatológiai konzultáció során a torokfájdalom miatt egyrészt reumás láz kapcsán fellépő erythema marginatum merült fel, azonban erre az egyéb klinikai tünetek nem voltak típusosak. Másrészt a Lyme-kórban típusos erythema chronicum migrans lehetősége merült fel lehetséges diagnózisként. A gyermeket sürgős személyes vizsgálatra irányítottuk. A teledermatológiai konzultációt követő napon jelentkezett az édesanya gyermekével egy gyermekkorház sürgősségi betegellátó osztályán. A vizsgálat során Lyme szerológia történt, valamint 20 napos amoxicillin terápia indult, a kezelés hatására a bőrtünetek néhány nap alatt teljes mértékben szanálódtak. A szerológiai vizsgálat eredménye *Borrelia* IgG (>240 AU/ml) és IgA (>190 AU/ml) pozitivitást mutatott, így megerősítést nyert a Lyme-kór diagnózisa.

Összefoglalás

Az elmúlt évek során a telemedicinális modalitások elterjedése volt megfigyelhető a világ több országának egészségügyi ellátórendszereiben. Különösen igaz ez a bőrgyógyászatra, ahol túlnyomó többségben az aszinkron ellátási forma alkalmazása figyelhető meg (50). A teledermatológia használata lehetőséget nyújt az ellátásra jelentkező betegek triázsolására, a társszakmák közötti kommunikáció biztosítására, illetve egyes kórképek azonnali ellátására is. A COVID-19 világjárvány okozta korlátozások bevezetését követően a teledermatológia alkalmazása kiváló lehetőséget biztosított a világ egészségügyi ellátórendszereinek tehermentesítésére mind a humán, mind a gazdasági erőforrások minimalizálása szempontjából. Külön kiemelendő a bőrrákszűrésben való alkalmazása, amely hozzájárulhat a betegek időben történő ellátásához (43). Az eddigi tapasztalatok alapján a teledermatológiai rendszerek alkalmazása hosszú távon költséghatékony eljárásnak bizonyulhat, illetve a mesterséges intelligencián alapuló döntéstámogató rendszerek fejlesztésével a diagnosztikus pontosság jelentős javulása, a teledermatológiai ellátásra fordított idő további optimalizálása várható. A teledermatológia pontos helyének meghatározásához az egészségügyi ellátórendszerekben azonban további vizsgálatok szükségesek (51).



2. a, b ábra

2. beteg: 3 éves fiú beteg, szem körül, arcon fül előtt és felső végtagon erythema chronicum migrans (ECM) tünetei

Köszönetnyilvánítás: Köszönet illeti a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika valamennyi orvosát, akik áldozatos munkája nélkül nem valósulhatott volna meg a betegek teledermatológiai rendszeren keresztül történő ellátása a COVID-19 világjárvány első hulláma idején, illetve az elmúlt két év időszakában. Köszönet illeti továbbá a Heim Pál Gyermekkórház és egyéb intézmények bőrgyógyász szakorvosjelöltjeit, akik ezen időszakban a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán teljesítettek gyakorlatot, és akik áldozatos munkája nélkül nem valósulhatott volna meg a betegek a teledermatológiai ellátása a COVID-19 világjárvány első hulláma idején, illetve az elmúlt két év időszakában.

Külön köszönet illeti azokat a szakdolgozókat, akik a betegek személyes adatainak regisztrálásában segédkeztek a e-Medsolution rendszeren belül, jelentősen megkönnyítve ezzel az orvosok munkáját.

Köszönet illeti a MedInnoScan Kutatás-fejlesztési Kft.-t, akik biztosították a teledermatológiai rendszer használatát a betegek és orvosaink számára.

IRODALOM

- Mann D. M., Chen J., Chunara R. és mtsai.: COVID-19 transforms health care through telemedicine: Evidence from the field. *J Am Med Inform Assoc.* (2020) 27(7), 1132-1135.
- Kaliyadan F., Venkitakrishnan S.: Teledermatology: clinical case profiles and practical issues. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2009) 75(1), 32-35.
- Glines K. R., Haidari W., Ramani L. és mtsai.: Digital future of dermatology. *Dermatol Online J.* (2020) 26(10).
- Chuchvara N., Patel R., Srivastava R. és mtsai.: The growth of teledermatology: Expanding to reach the underserved. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 82(4), 1025-1033.
- Barros-Tornay R., Ferrándiz L., Martín-Gutiérrez F. J. és mtsai.: Feasibility and cost of a telemedicine-based short-term plan for initial access in general dermatology in Andalusia, Spain. *JAAD International.* (2021) 4, 52-57.
- Mehrtens S. H., Shall L., Halpern S. M.: A 14-year review of a UK teledermatology service: experience of over 40 000 teleconsultations. *Clin Exp Dermatol.* (2019) 44(8), 874-881.
- McKoy K., Halpern S., Mutyambizi K.: International Teledermatology Review. *Curr Dermatol Rep.* (2021) 10(3), 55-66.
- Pathipati A. S., Lee L., Armstrong A. W.: Health-care delivery methods in teledermatology: consultative, triage and direct-care models. *J Telemed Telecare.* (2011) 17(4), 214-216.
- Puri P., Yiannias J. A., Mangold A. R. és mtsai.: The policy dimensions, regulatory landscape, and market characteristics of teledermatology in the United States. *JAAD Int.* (2020) 1(2), 202-207.
- Yim K. M., Florek A. G., Oh D. H. és mtsai.: Teledermatology in the United States: An Update in a Dynamic Era. *Telemed J E Health.* (2018) 24(9), 691-697.
- Koch R., Polanc A., Haumann H. és mtsai.: Improving cooperation between general practitioners and dermatologists via telemedicine: study protocol of the cluster-randomized controlled TeleDerm study. *Trials.* (2018) 19(1), 583.
- López-Liria R., Valverde-Martínez M., López-Villegas A. és mtsai.: Teledermatology versus Face-to-Face Dermatology: An Analysis of Cost-Effectiveness from Eight Studies from Europe and the United States. *Int J Environ Res Public Health.* (2022) 19(5).
- Coates S. J., Kvedar J., Granstein R. D.: Teledermatology: from historical perspective to emerging techniques of the modern era: part I: History, rationale, and current practice. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 72(4), 563-574; quiz 575-566.
- Lee J. J., English J. C., 3rd: Teledermatology: A Review and Update. *Am J Clin Dermatol.* (2018) 19(2), 253-260.
- Pasquali P., Sonthalia S., Moreno-Ramírez D. és mtsai.: Teledermatology and its Current Perspective. *Indian Dermatol Online J.* (2020) 11(1), 12-20.
- Andrees V., Klein T. M., Augustin M. és mtsai.: Live interactive teledermatology compared to in-person care – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(4), 733-745.
- Pearlman R. L., Le P. B., Brodell R. T. és mtsai.: Evaluation of patient attitudes towards the technical experience of synchronous teledermatology in the era of COVID-19. *Arch Dermatol Res.* (2021) 313(9), 769-772.
- Brinker T. J., Hekler A., von Kalle C. és mtsai.: Teledermatology: Comparison of Store-and-Forward Versus Live Interactive Video Conferencing. *J Med Internet Res.* (2018) 20(10), e11871.
- Yi J. Z., Reynolds R. V., Olbricht S. M. és mtsai.: Moving forward with teledermatology: Operational challenges of a hybrid in-person and virtual practice. *Clin Dermatol.* (2021) 39(4), 707-709.
- Kroemer S., Frühauf J., Campbell T. M. és mtsai.: Mobile teledermatology for skin tumour screening: diagnostic accuracy of clinical and dermoscopic image tele-evaluation using cellular phones. *Br J Dermatol.* (2011) 164(5), 973-979.
- Moreno-Ramírez D., Ferrandiz L., Nieto-García A. és mtsai.: Store-and-forward teledermatology in skin cancer triage: experience and evaluation of 2009 teleconsultations. *Arch Dermatol.* (2007) 143(4), 479-484.
- Lamel S. A., Haldeman K. M., Ely H. és mtsai.: Application of mobile teledermatology for skin cancer screening. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 67(4), 576-581.
- Clarke E. L., Reichenberg J. S., Ahmed A. M. és mtsai.: The utility of teledermatology in the evaluation of skin lesions. *J Telemed Telecare.* (2021), 1357633x20987423.
- Chuchu N., Dinnes J., Takwoingi Y. és mtsai.: Teledermatology for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* (2018) 12(12), Cd013193.
- Rustad A. M., Lio P. A.: Pandemic Pressure: Teledermatology and Health Care Disparities. *J Patient Exp.* (2021) 8, 2374373521996982.
- Giavina-Bianchi M., Sousa R., Cordoli E.: Part I: Accuracy of Teledermatology in Inflammatory Dermatoses. *Frontiers in Medicine.* (2020) 7.
- Jobbágy A., Kiss N., Meznerics F. A. és mtsai.: Emergency Use and Efficacy of an Asynchronous Teledermatology System as a Novel Tool for Early Diagnosis of Skin Cancer during the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* (2022) 19(5).
- Giavina-Bianchi M., Azevedo M. F. D., Sousa R. M. és mtsai.: Part II: Accuracy of Teledermatology in Skin Neoplasms. *Frontiers in Medicine.* (2020) 7.
- Massone C., Maak D., Hofmann-Wellenhof R. és mtsai.: Teledermatology for skin cancer prevention: an experience on 690 Austrian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014) 28(8), 1103-1108.
- Congalton A. T., Oakley A. M., Rademaker M. és mtsai.: Successful melanoma triage by a virtual lesion clinic (teledermatoscopy). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29(12), 2423-2428.
- Manahan M. N., Soyer H. P., Loeschler L. J. és mtsai.: A pilot trial of mobile, patient-performed teledermoscopy. *Br J Dermatol.* (2015) 172(4), 1072-1080.
- Bruce A. F., Mallow J. A., Theeke L. A.: The use of teledermoscopy in the accurate identification of cancerous skin lesions in the adult population: A systematic review. *J Telemed Telecare.* (2018) 24(2), 75-83.
- Patel S., Wang J. V., Motaparathi K. és mtsai.: Artificial intelligence in dermatology for the clinician. *Clinics in Dermatology.* (2021) 39(4), 667-672.
- Jain A., Way D., Gupta V. és mtsai.: Development and Assessment of an Artificial Intelligence–Based Tool for Skin Condition

- Diagnosis by Primary Care Physicians and Nurse Practitioners in Teledermatology Practices. *JAMA Network Open*. (2021) 4(4), e217249-e217249.
35. Young A. T., Xiong M., Pfau J. és mtsai.: Artificial Intelligence in Dermatology: A Primer. *J Invest Dermatol*. (2020) 140(8), 1504-1512.
 36. Maier K., Zaniolo L., Marques O.: Image quality issues in teledermatology: A comparative analysis of artificial intelligence solutions. *J Am Acad Dermatol*. (2021).
 37. Valentino L. A., Skinner M. W., Pipe S. W.: The role of telemedicine in the delivery of health care in the COVID-19 pandemic. *Haemophilia*. (2020) 26(5), e230-e231.
 38. Patel S. Y., Mehrotra A., Huskamp H. A. és mtsai.: Trends in Outpatient Care Delivery and Telemedicine During the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Internal Medicine*. (2021) 181(3), 388-391.
 39. Dovigi E., Lee I., Tejasvi T.: Evaluation of Teledermatology Practice Guidelines and Recommendations for Improvement. *Telem J E Health*. (2022) 28(1), 115-120.
 40. Hincapié M. A., Gallego J. C., Gempeler A. és mtsai.: Implementation and Usefulness of Telemedicine During the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review. *J Prim Care Community Health*. (2020) 11, 2150132720980612.
 41. Bhargava S., McKeever C., Kroumpouzou G.: Impact of COVID-19 pandemic on dermatology practices: Results of a web-based, global survey. *International Journal of Women's Dermatology*. (2021) 7(2), 217-223.
 42. Moscarella E., Pasquali P., Cinotti E. és mtsai.: A survey on teledermatology use and doctors' perception in times of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2020) 34(12), e772-e773.
 43. Ibrahim A. E., Magdy M., Khalaf E. M. és mtsai.: Teledermatology in the time of COVID-19. *Int J Clin Pract*. (2021) 75(12), e15000.
 44. Svoboda S. A., Swigert A., Nielson C. B. és mtsai.: Inspired by COVID-19 isolation: Evolving educational techniques in dermatology residency programs. *Clin Dermatol*. (2021) 39(1), 41-44.
 45. Ricci F., Di Lella G., Fania L. és mtsai.: Primitive melanoma and covid-19: are we still paying the price of the pandemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2021).
 46. Weston G. K., Jeong H. S., Mu E. W. és mtsai.: Impact of COVID-19 on melanoma diagnosis. *Melanoma Res*. (2021) 31(3), 280-281.
 47. Gomolin T., Cline A., Handler M. Z.: The danger of neglecting melanoma during the COVID-19 pandemic. *J Dermatolog Treat*. (2020) 31(5), 444-445.
 48. Elliott L. G., Sharma M.: Teledermatology 2-week-wait skin cancer referrals during the COVID-19 pandemic: a service evaluation. *Clin Exp Dermatol*. (2022) 47(2), 458-459.
 49. Cariti C., Merli M., Avallone G. és mtsai.: Melanoma Management during the COVID-19 Pandemic Emergency: A Literature Review and Single-Center Experience. *Cancers (Basel)*. (2021) 13(23).
 50. Tensen E., van der Heijden J. P., Jaspers M. W. és mtsai.: Two Decades of Teledermatology: Current Status and Integration in National Healthcare Systems. *Curr Dermatol Rep*. (2016) 5, 96-104.
 51. Wang R. H., Barbieri J. S., Nguyen H. P. és mtsai.: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of teledermatology: Where are we now, and what are the barriers to adoption? *J Am Acad Dermatol*. (2020) 83(1), 299-307.
 52. Vidal-Alaball J., Garcia Domingo J. L., Garcia Cuyàs F. és mtsai.: A cost savings analysis of asynchronous teledermatology compared to face-to-face dermatology in Catalonia. *BMC Health Serv Res*. (2018) 18(1), 650.
 53. Livingstone J., Solomon J.: An assessment of the cost-effectiveness, safety of referral and patient satisfaction of a general practice teledermatology service. *London J Prim Care (Abingdon)*. (2015) 7(2), 31-35.
 54. Yang X., Barbieri J. S., Kovarik C. L.: Cost analysis of a store-and-forward teledermatology consult system in Philadelphia. *J Am Acad Dermatol*. (2019) 81(3), 758-764.
 55. Barbieri J. S., Yang X., Kovarik C. L.: Evaluating the cost-effectiveness of teledermatology. *J Am Acad Dermatol*. (2019) 81(3), 765-766.
 56. Snoswell C. L., Caffery L. J., Whitty J. A. és mtsai.: Cost-effectiveness of Skin Cancer Referral and Consultation Using Teledermoscopy in Australia. *JAMA Dermatol*. (2018) 154(6), 694-700.
 57. Crozier-Shaw G., Hughes A. J., Cashman J. és mtsai.: Instant messaging apps and data protection: combining to improve hip fracture care? *Ir J Med Sci*. (2021), 1-5.
 58. Arimany-Manso J., Pujol R. M., Garcia-Patos V. és mtsai.: Medicolegal Aspects of Teledermatology. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. (2020) 111(10), 815-821.
 59. Fogel A. L., Kvedar J. C.: Reported Cases of Medical Malpractice in Direct-to-Consumer Telemedicine. *JAMA*. (2019) 321(13), 1309-1310.

Érkezett: 2022.04.25.

Közlésre elfogadva: 2022. 05.09.

lettája áll rendelkezésünkre, az egyszerű automatikus beállítás eszközöktől a professzionális tükörreflexes gépekig. Az elmúlt években ugyanakkor a gyakorló orvos számára a **mobiltelefonok** (legtöbbször a mesterséges intelligencián alapuló képi optimalizálással kiegészítve) váltak a mindennapi dokumentáció eszközévé. Széles körű elérhetőségük miatt a mobiltelefonok látszólag egyszerű utat kínálnak az orvosi dokumentálás elvégzésére, ugyanakkor használatuk számos kérdést felvet, melyekre hazánkban átfogó szabályozás egyelőre nem alakult ki. Az Egyesült Királyságban megfogalmazott ajánlás (UK Guidance on the Use of Mobile Photographic Devices in Dermatology; <https://www.bad.org.uk>) kiváló iránymutató a gyakorló orvos számára, mely a mobil eszköz praxisban való alkalmazása során a betegbiztonság jogi és orvosszakmai aspektusait is tárgyalja.

Amennyiben a beteg fotó dokumentálása mellett döntünk fontos mérlegelni az ebből származó előnyöket, illetve ezzel járó esetleges veszélyeket. Az orvosi fotók készítése, továbbítása és tárolása során szigorú adatvédelmi szabályokat kell betartani.

Fényképezőgép

Bár a professzionális fényképezőgépek jobb képminőséget és szélesebb beállítási lehetőséget kínálnak, napjainkban leggyakrabban mobiltelefonokat alkalmaznak a bőrgyógyászati fotó dokumentáció során. Napjaink korszerű mobiltelefonjai általában több fényképezőgép lencsével felszereltek (rendelkeznek közeli/makró funkcióval is), lehetséges nem csak automatikus hanem manuális beállítások elvégzése is.

Beállítások

A fényképezés annál reprezentatívabb információval szolgálhat egy bőrbetegség tüneteiről, az alkalmazott terápia hatásosságáról, minél inkább megegyező, megismételhető beállításokkal (pl. fény, háttér és fényképezőgép beállítások) történik az eltérő időpontban rögzített képeken. Ezért az általában alkalmazott automata beállítás helyett célszerű manuális beállításokat (ISO, fohégyensúly, zárídó stb.) választani, és azokat ajánlott a beteg dokumentációjában is rögzíteni. A Hexsel és munkatársai által összefoglalt ajánlások sikerrel alkalmazhatóak praxisunkban is (1). Néhány egyszerű szabály szem előtt tartásával a képek minősége és értéke jelentősen javítható. *Háttérként* célszerű egyszínű anyagot választani – általában a fekete háttér használata ajánlott az árnyékok minimalizálása miatt. Egyéb színek használata is szóba jöhet, viszont a későbbi kontroll képeken árnyalatbéli eltérésekkel kell számolni. *Fényforrásként* csak mesterséges fény alkalmazható, természetes fény esetén számolni kell az időjárásból, napszakból eredő zavaró tényezőkkel. Különböző testtájak fényképezésénél más és más szögből érkező fény lehet optimális: teljes test esetében például a felülről történő megvilágítás segíthet a felszíni elváltozások detektálásában, horizontális fényfor-

rás esetén a bőrfelszín árnyékait redukálja, a besüppedt bőrterületek nehezebben észlelhetők. Vaku vagy egyéb speciális intenzív fényforrás használata nem javasolt; ráncok, redők, illetve fénykárosodás megítélését nehezíthetik. A *padlón jelöléssel* biztosíthatjuk a beteg azonos pozícióját a képeken, a falon elhelyezett jelölés segítheti a páciens azonos fejpozícióját, ha minden fotón erre a pontra fókuszál. A *beteg identifikálására* alkalmazhatunk számsorokat vagy egyéb kódokat (dátum, sorszám). Az elváltozás méretét mellé helyezett vonalzóval követhetjük. A beteg haját fekete vagy fehér hajhálóval javasolt fedni, alsónemű helyett fekete fürdőruha csökkentheti a képek közötti különbségeket.

A fotók tárolása

Tárolás szempontjából megkülönböztetünk helyi hardveres és online (pl. felhőalapú) tárolást. A képek helyi eszközökön (pl. merevlemez) való raktározása kevésbé kockázatos az egyre gyakoribb online támadásokkal szemben, azonban fokozott az illetéktelen kézbe kerülés, illetve fizikai ártalom rizikója az online szervereken való tárolással szemben. Mobil eszköz használata esetén a telefonon tárolt adatok sokszor automatikusan felhő alapú tárhelyre töltődnek fel, mely szintén igen kockázatos. Jogi szempontból a betegfotók mobiltelefonon történő tárolása rendkívül aggályos. Célszerű ezért az elkészült képeket minél hamarabb a végleges tárolóhelyre (pl. biztonságos szerver vagy felhő alapú tárhely) továbbítani, és a mobiltelefonról a képeket törölni.

Fotók továbbítása

A fotók továbbítása történhet közvetlenül fizikai kapcsolat létesítésével (pl. számítógépre letöltéssel) vagy az interneten keresztül. Utóbbi esetén (a gyakorlatban ez az elterjedtebb mobiltelefonoknál) az adatok a transzfer során is illetéktelen kezekbe kerülhetnek, ezért megfelelő szintű titkosítás szükséges az adatátvitelnél. Az orvosi dokumentáció továbbítására a divatos közösségi média platformok alkalmazása szigorúan ellenjavalt. Ugyancsak problémás lehet, és ezért nem javasolt a képek emailen való továbbítása. Számos applikáció segítheti a gyakorló orvost a képi dokumentációt biztonságos továbbításában (pl. Rxphoto). Ezen applikációk egy része a küldés után az információt nyom nélkül eltávolítják az okoseszköztől, ezzel is fokozva a beteg adatok védelmét.

Jogi szabályozás

A betegről készült fényképek, mint minden orvosi tevékenységgel kapcsolatos információ, érzékeny adatnak számítanak, ezért különös gondossággal kell eljárni a kezelésük során. Általános szabály, mint minden vizsgálat vagy beavatkozás előtt, hogy a beteg beleegyezését szükséges kérnünk a fotó készítéséhez, tárolásához és felhasználásához. Fontos a beleegyezés írásos dokumentálása, a páciens részletes informálását követően. A beteget tájékoztatni kell

arról, hogy mire használjuk fel a képeket: amennyiben például a későbbiekben előadásban vagy oktatási anyagokban tervezzük megjelenítésüket, kérjük a beteg hozzájárulását külön ehhez is. Informáljuk, hogy milyen előnyei származhatnak a képi dokumentálásból, illetve hátrányai, amennyiben az nem valósul meg. Mobileszköz használatkor a képek készítésekor egyéb metainformációk (pl. GPS koordináta) kapcsolódhatnak a dokumentációhoz, tovább megnehezítve az anonimitást; ezen rizikó csökkentésére számos szoftver áll rendelkezésre, melyekkel készített képek megfelelnek a külföldi biztonsági ajánlásoknak (pl. Picasafe, Medimage).

Fotózás során a megörökíteni kívánt testrész, elváltás jellege nagyban meghatározza a dokumentáció betegbiztonsági rizikóját. Alacsony kockázatot jelent, amennyiben közeli felvétel készül a testtájrról, nem látható a betegre jellemző egyedi információ (pl. tetoválás, jellegzetes anyajegy). Közepes kockázattal számolhatunk akkor, ha a testről közepes távolságból készül felvétel, de az arc vagy jellegzetes egyéni tényező nem látható. Amennyiben az arc, genitália, emlők vagy a betegre azonosítására alkalmas jellemzők láthatóak a képen, a dokumentáció adatvédelmi szempontból magas kockázatot jelent.

Applikációk a bőrgyógyászatban

A bőrgyógyászatban a digitalizáció, telemedicina és az informatika egyre jobban összefonódik, az okoseszközök a mindennapi betegellátás szerves részévé váltak; mind a fotódokumentálás (klinikai és dermatoszkópos), teledermatológia, betegoktatás, konzultáció, diagnosztika és a terápiákkal kapcsolatos információszerzések terén (2). Ezen változások még relevánsabbá váltak a COVID-19 pandémiát követően; számos pontozási és diagnosztikai kritérium rendszer már online és alkalmazások formájában is elérhető. Ezek az eszközök az egyszerű pontosszeadó kalkulátoroktól a gépi tanulással vagy akár mesterséges intelligenciával implementált alkalmazásokig terjednek, amelyek a kifinomultabb értékelésen túl egy újabb korszakot nyitnak a betegségek diagnosztikája és gondozása terén. Az applikációk kiválasztásában a betegpopuláció jellegén túl lényeges szempontot képez az app finansziális vonzata, a felhasználófelület egyszerűsége és az adatkezelési feltételek. Legszélesebb körben a betegség útmutató / önellenőrző alkalmazások, teledermatológiai, oktatási, valamint a gyakori és krónikus lefolyású kórképek esetében digitális pontozási/kritériumi appok érhetőek el.

Betegség útmutatók / önellenőrző appok

Az alkalmazások legnagyobb részét képező kategóriájának mondható. Elsősorban a laikusoknak készült appok tartoznak ide, melyek egy konkrét betegségre összpontosítanak, mint például az akné, ekcéma, psoriasis vagy a rozácea. Az adott betegséggel kapcsolatosan nyújtanak információt (etiológia, patogenezis, kezelések, bőrápo-

lási tanácsok) a páciensnek, illetve segít a betegség után követeésében, akár mit egy napló formájában (pl.: pollennaptár), ahol a beteg a provokáló tényezőket, szubjektív panaszokat és a kezelésekre adott válaszokat rögzíthetik. Egyes appoknál a fotó dokumentálás implementálásával és a mesterséges intelligencia segítségével kvantifikálhatóvá váltak bizonyos betegségek százalékos javulásainak kiszámolása is, illetve a naevusok makroszkópos után követeésé. Csupán elvétve találhatóak olyan alkalmazások, melyek a felhasználókat konkrétan a betegségükkel kapcsolatos szociális támogató csoportokkal kapcsolják össze; ezen lehetőségek egyelőre szeparáltak, a szociális médiában jellemzőek.

Teledermatológia

A második legnagyobb kategóriának mondható csoport, mely appok elsődleges célja a beteg és az orvos összekapcsolása egy virtuális platformon. Lehetőségek biztosítanak a felhasználóknak kérdések, képek beküldésére, valamint videós konzultáció létesítésére. A bőrgyógyász a rendelkezésre bocsájtott információk alapján állítják fel a diagnózisokat és adhatnak kezelési javaslatokat; gyógyszeres készítmények esetében elektronikus receptet írhatnak fel, melyet a páciens az ország területén bármely patikában rögtön ki tud váltani. Az elmúlt években egyre több olyan alkalmazás is kifejlesztésre került, melyek nemzetközi szinten nyújtanak teledermatológiai szolgáltatást.

Oktatási appok

Hasonlóan az előbbiekhöz, számos újabb app került publikálásra ezen kategóriában is, melyek elsődleges célja az orvosok továbbképzése, esetismertetésekkel, vetélkedőkkel és vizsgára felkészítő anyagokkal. Többüket játékszerűnek tervezték pontgyűjtésekkel, szintlépésekkel, ahol a felhasználók egy ranglistára kerülhetnek, illetve egyes appoknál akár továbbképzési kreditek is elszámolhatóak voltak. A legelterjedtebb oktatási appok a „Dermatoscopy Two Step Algorithm”, a „Top Derm”, a „Fitzpatrick’s Color Atlas” és az „UpToDate”.

Pontozási rendszerek

Elsősorban a klinikai orvosok mindennapi betegellátási tevékenységeit elősegítő applikációk sorolhatóak ebbe a kategóriába, melyek a harmadik legnagyobb csoportot képezik. A betegségek súlyosságán túlmenően akár a bőrreakció kialakulási kockázatának mértékét, a melanóma stádiumának és annak prognózisának meghatározásában tudnak segítségre lenni. Kéziratunkban csak pár, a klinikumban gyakran alkalmazott, összetettebb kiértékelési pontrendszert említünk meg, melyek digitalizált verziója nagyban segíti a betegellátás menetét. Ezen alkalmazások bővített listáját és elérhetőségeiket az *1. táblázatban* foglaljuk össze.

Applikáció neve	Betegség	Score	iOS	Android	Windows
DermaTools	Psoriasis	PASI NAPPA PGA	https://apps.apple.com/jo/app/derma-tools/id1263790851	https://play.google.com/store/apps/details?id=com.swiss4ward.etoools&hl=es_US	
	Életminőség	DLQI			
	Atópiás dermatitis	SCORAD EASI			
MDApp	Psoriasis	DAPSA			https://www.mdapp.co/disease-activity-in-psoriatic-arthritis-dapsa-calculator-612/
	Égés	Parkland formula			https://www.mdapp.co/parkland-formula-calculator-for-burns-104/
DLQI: The Official App	Életminőség	DLQI	https://apps.apple.com/ie/app/dlqi-the-official-app/id1576503015	https://play.google.com/store/apps/details?id=uk.ac.cardiff.dlqi&hl=hu&gl=US	
PASI Calculator	Psoriasis	PASI			http://pasi.corti.li
Skin Tools	Psoriasis	PASI			http://qldskin.com/
	Életminőség	DLQI			
	Atópiás dermatitis	EASI			
EASI SCORAD	Atópiás dermatitis	SCORAD EASI	https://apps.apple.com/hu/app/easi-scorad/id1440467378?l=hu	https://play.google.com/store/apps/details?id=com.sanofi.es.easiscorad	

1. táblázat

Applikációk a bőrbetegségek súlyosságának megítéléséhez és az életminőség felméréséhez

Psoriasis

A „psoriasis area severity index” (PASI) jelenleg is az arany standard a betegség aktivitásának utánkövetésében, ugyanakkor hátrányt képez, hogy a kiértékelés szubjektív (3). Több PASI kalkulátor is elérhető online (<http://pasi.corti.li>) vagy mobil applikáció formájában. Numerikus adatok rögzítésével a score kiszámolása automatikusan történik, így a betegség aktivitásának kiértékelése gyorsan és egyszerűen végezhető el.

Atópiás dermatitis

Az atópiás dermatitis súlyosságának méréséhez leggyakrabban alkalmazott pontozási rendszer a „severity scoring of atopic dermatitis” (SCORAD), melyet még

1993-ban fejlesztett ki a betegséggel foglalkozó európai munkacsoport (4). Az MD App által 2020-ban elkészített weboldal (<http://mdapp.co>) több pontozási rendszer digitalizált változatait biztosítja, köztük a SCORAD-ot is, mely nagyban meggyorsította a pontozás menetét.

Az „eczema area and severity index” (EASI) a mesterséges intelligencia implementálásának egyik korai példája, ahol klinikai képek segítségével volt meghatározható a pontszám (5). Ezáltal nemcsak időtakarékos megoldást nyújtott, hanem nagyban csökkentette a szubjektív értékelésből adódó eltéréseket is. A digitalizált klinikai képek használatával egy új kategóriát alapított a bőrgyógyászati alkalmazások fejlesztése területén. Az egyik ilyen elterjedt platform a DermaValue (<https://dermatools.net/>), ahol 15 fajta pontozási rendszer érhető el, iOS, Android és web-alapú verziókban is; a klinikai képek segédletével.

Életminőségi index

A „dermatology life quality index” (DLQI) egy bőrgyógyászati-specifikus, jól validált és számos betegségben használt mérőeszköz (6). Az adott betegség hatását méri fel a páciens szociális élete és a napi tevékenysége vonatkozásában. Orvosi szempontból lényeges információt ad a kezelés hatékonyságának megítélése során, így jelentős mérőszám a beteg utángondozása kapcsán. A Cardiff Egyetem által fejlesztett mobil applikáció (DLQI: The Official App) mind iOS és Android verzióban is elérhető, mely lehetővé teszi a korábban mért életminőségi indexek összehasonlítását.

A mesterséges intelligencia alkalmazása a bőrgyógyászatban

A mesterséges intelligencia (MI) tanulásra és alkalmazkodásra képes számítógépes rendszer, mely betanított információ, illetve meglévő adatok mintázata alapján hoz döntéseket. A program részét képezi egy adatbázis és egy algoritmus, ami állandó tanítás alatt áll. A rendszer eddig ismeretlen, vagy az ember számára túl bonyolult struktúrákat keres a vizsgált adathalmazon, majd a begyűjtött adatokból következtetést von le. Emberi beavatkozás nélkül, tanulás révén képes magát fejleszteni, ezzel egyre jobb eredményt létrehozni. Számos szférában elterjedt az MI használata, köztük az orvostudományban is (pl. diagnosztika). Alkalmazásával a betanított adatok mennyisége alapján, az adott elváltozáshoz köthető diagnózis bizonyos százalékkal prediktálható. A bőrgyógyászat területén az MI-t tekintve 2017-es évtől kezdve exponenciális növekedés figyelhető meg a publikált cikkek számában. A bőrgyógyászatban használt mesterséges intelligencia alapon működő rendszerek legismertebb felhasználási területe a képi adatok analízisa. Ugyanakkor napjainkra a mesterséges intelligencia alkalmazása jóval túlmutat a képfelismerés területén, így az MI használatával jelentős előnyre tehetünk szert a prevencióban, a beteg management, vagy akár a kozmetológia terén is.

Az MI alkalmazása bőrdaganatok diagnosztizálásában

Az MI alkalmazásának egyik első területét a bőrdaganatok felismerése jelentette. Klinikailag validált képfelismerő algoritmusok még nem terjedtek el a bőrgyógyászatban, azonban számos kutatás folyik napjainkban a rendszer fejlesztése érdekében. Egy 2017-ben végzett vizsgálat során számítógépes algoritmus felhasználásával dermatoszkópos képek osztályozása történt térfelosztás (szegmentális jellemzők), klinikai jellegzetesség (hálózat, negatív hálózat, csíkok, milia-szerű ciszta), illetve betegség csoportok (melanóma, naevus, seborrheás keratosis) alapján. Az eredményeket értékelve a melanóma és a jóindulatú anyajegyek egymástól való elkülönítésében 98% körüli pontosság volt elérhető (7).

A melanóma MI-alapú felismerésében az első áttörést az International Skin Imaging Collaboration (ISIC) hozta 2017-ben. A kutatás során 129 450 klinikai képből álló adatbázison, mely egyaránt tartalmazott dermatoszkópos és nem dermatoszkópos képeket (carcinoma, seborrheás keratosis, melanóma, naevus) tesztelték az algoritmus és bőrgyógyászok teljesítményét. Az eredmények alapján az algoritmus a szakértőkkel egyenrangú teljesítményt nyújtott, így igazolták, hogy a CNN technológia bőrgyógyászhoz hasonló kompetenciával képes a bőrdaganatok osztályozására (8). Egy 2020-ban az ISIC által publikált cikkben újabb eredmények születtek a bőrtumorok képi felismeréséről. A vizsgálatban 23 algoritmus közül a legmagasabban rangsorolt algoritmus felhasználásával 2750 dermatoszkópos képet (521 melanóma, 1843 naevus, 386 seborrheás keratosis) analizáltak, majd az eredményeket összevetették a bőrgyógyászok (expert, rezidens) által nyújtott teljesítményével. Az osztályok megkülönböztetésére szolgáló ROC görbe, a szenzitivitás és specificitás alapján az algoritmus hatékonysága felülmúlta a bőrgyógyászok teljesítményét (9). Számos közelmúltban megjelent közlemény hasonlította össze a CNN algoritmus és bőrgyógyászok nem dermatoszkópos és dermatoszkópos képi felismerésben nyújtott teljesítményét malignus és benignus bőrelváltozás elkülönítésében, vagy melanóma és melanociter naevus differenciál diagnosztikájában. A vizsgálatokban a legtöbb esetben az algoritmus meghaladja a klinikus által nyújtott teljesítményt (Fujisawa et al; algoritmus illetve bőrgyógyász teljesítmény (accuracy/pontosság) – 92,4% illetve 85,3%, Brinkler et al; algoritmus illetve bőrgyógyász teljesítmény (specificitás) 68,2% illetve 64,4%) (10, 11). Ennek ellenére a bőrgyógyászok és a mesterséges intelligencia diagnosztikai képessége közötti viszonyt nehéz meghatározni, ugyanis a kutatások során csupán a fényképeken alapuló diagnosztikus képességet értékelték. Amennyiben a szakorvosok a képek mellé minimális páciens információt is kaptak (pl.: életkor, nem, testen való elhelyezkedés), a helyes diagnózisok száma megnőtt (12) Egy 2020-as cikk alapján Haenssle és munkatársai már 10 betegségcsoport elkülönítésére dolgoztak ki bőrgyógyászokkal megegyező sikerrel működő mesterséges intelligenciát. A rendszer szenzitivitása 95,0%, specificitása 80,4% volt a benignus illetve malignus léziók elkülönítésére a következő betegségeknel: nevus, angioma/angiokeratoma, seborrheás keratosis, dermatofibroma, szoláris lentigo, aktinikus keratosis, Bowen’s disease, melanóma, bazalióma és laphámrák. Ez a bőrgyógyászoknak 94,1% szenzitivitással és 80,4% specificitással sikerült (13). Összegzésként elmondható, hogy a konvolúciós neurális hálózat alkalmazása előnyt jelent mind a gyakorló bőrgyógyászok, mind pedig a bőrdaganattal diagnosztizált betegek számára, ugyanis a minél korábban felállított diagnózis a betegség kimenetelét és az egészségre vonatkoztatott életminőséget is nagymértékben befolyásolja. A számítógépes algoritmus egyedi jellegzetességek, mint alak, textúra, színbeli eltérés alapján képes diagnosztizálni a bőrelváltozásokat.

Az MI alkalmazása a prevencióban

Egy rizikófaktorok megbecslésén alapuló MI-algoritmus meghatározhatja, milyen valószínűséggel leszünk érintettek a vizsgált betegségekben, vagy a zavaró kozmetológiai eltérésekben, valamint személyre szabott ajánlásokat fogalmazhat meg a megelőzés tekintetében, figyelembe véve az aktuális irányelveket. Bár jelenleg a bőrgyógyászat területén még nincs a gyakorlatban is alkalmazott, mesterséges intelligencián alapuló, prevenció céljából fejlesztett algoritmus, egyéb szakterületeken, így például kardiológiában már láthatunk működő példát primer és szekunder prevenciót érintő fejlesztésekre (14). Egyre több a hiteles, prevenció illetve egészségügyi tanácsok adásával foglalkozó MI alapú chatbot fejlesztés a páciensek számára akár szenzitívebb területeken, például szexuálisan terjedő betegségekkel kapcsolatban is (15).

Az MI alkalmazása gyulladós bőrbetegségekben (poriasis, atopiás dermatitis, vitiligo, akne)

A helyes diagnózis felállítását követően elengedhetetlen az adott kórkép súlyosságának meghatározása (az akár meglévő súlyosságot mérő indexek alapján), az adekvát terápia személyre szabott megválasztása, valamint a terápiás válasz nyomon követése is. Az adott részfolyamatok költséghatékony és gyors megvalósításának érdekében számos algoritmus áll rendelkezésünkre. A psoriasis súlyosságát megítélő PASI-t számoló algoritmus fejlesztésére jelenleg több példát is hozhatunk, azonban a bőrvörösség, induráció és hámlás súlyosságának validált mérésére jelenleg még egyik sem képes (16, 17). Az akné felismerése mellett a betegség súlyosságának besorolásával is foglalkozik az akné súlyosságot Investigator's Global Assessment (IGA 0-4-ig meghatározó program (18, 19).

Vitiligóban az MI képes lehet felismerni a betegség által érintett területeket, így automatikus felmérni a betegség súlyosságát (20). Atopiás dermatitisben az MI alkalmazása még kevésbé előrehaladott, mint más gyulladós betegségekben. Az MI alkalmazásával lehetséges például az ekcémás és az egészséges bőrterületek egymástól történő megkülönböztetése, a jövőben pedig az MI segíthet a megfelelő terápia kiválasztásában vagy a terápiás válasz prediktálásában.

MI alkalmazása speciális területeken (haj, hajás fejbőr, köröm, ajak)

A bőreltérések felismerése mellett nem feledkezhetünk el a fejbőr és a haj diagnosztizálására automatizált programokról sem. Az E-shaver, vagy a DullRazor pigmentált léziók felismerését segítő program, ami a könnyű képfelismerést a hajszálak detektálására és a képből való eltávolítására használható (21). A különböző hajás fejbőrt érintő kórképek diagnosztizálására fejlesztett ScalpEye 97%-99%-os pontossággal tudja felismerni a folliculitist, hajhullást és a zsíros haját és a korpásodást (22). Az Automated Severity of Alopecia Tool (SALT) az alopeciás betegek hajhullás sú-

lyosságának felmérésére fejlesztett program, ami jelenleg 91%-os pontossággal képes elkülöníteni az egészséges és alopecia areatával élő páciensek fejbőrt (23).

A bőrgyógyászatban mesterséges intelligenciával működő algoritmusok közül a legelsőek között kezdtek fejleszteni a körömgomba és egészséges köröm elkülönítésére használatos algoritmusokat. Már 2018-ban bőrgyógyászokkal megegyező szenzitivitású és specificitású eredmények születtek a körömgombásodás felismerését illetően (24). Emellett rohamosan fejlődnek azok az algoritmusok is, melyek nagy hatékonysággal tudják diagnosztizálni a körömgombás, traumás és psoriasisos körömtüneteket is (25). A psoriasisos körömtünetek súlyosságának meghatározására és monitorozására is egyre modernebb rendszerek születnek (26).

Az MI alkalmazása a kozmetológiában

Személyre szabott bőrápolási rutin készítésére van lehetőségünk mesterséges intelligencián alapuló algoritmusokkal, amit egyre több nagy cég pl.: PROVEN, L'Oreal, vagy a Neutrogena tesz mindenki számára elérhetővé. Ezek a programok otthonról, a webes vagy telefonos applikáció keretein belül történő anamnesztikus adatok felvételének segítségével (pl.: életkor, bőrtípus, bőrbetegségek, folyadék fogyasztás, napon való tartózkodás mértéke, a lakóhely körül található víz keménysége stb.) ajánlanak hatóanyagokat, termék típusokat, végeredményben pedig konkrét termékeket is. A POVEN beauty 527 egyedi termék kombinációt ajánlhat a lehetséges válaszok alapján, és a termékekben több mint 50 megtalálható hatóanyagot vesz figyelembe. Az ún. Kiterjesztett valóság (augmented reality), azaz a virtuális valóságot a való világ vizuális elemeivel történő ötvözése is egyre gyakoribban alkalmazott, ennek segítségével a páciens maga döntheti el az egyes plasztikai műtétek megjósolt eredményei közül a neki szimpatikus, virtuálisan próbálhat fel sminktermékeket, vagy nézheti meg milyen lesz a bőre az ajánlott termékek használatával és anélkül meghatározott idő elteltével. Különböző programok validálása van folyamatban az egyes esztétikai beavatkozások, mint például lézer, vagy filler töltés pontos megtervezésére is (27).

Összefoglalás

Az okoseszközök életünk szerves részévé váltak, melyek újabb kihívásokat rejtenek mind az orvosok és a betegek számára. Kiemelten fontos a megfelelő tájékozottság, mely során a bőrgyógyász teljeskörű tájékoztatást tud nyújtani betegei számára, ezen lehetőségek előnyeiről és korlátairól. Az elmúlt években rohamosan nőtt az új apok, mesterséges intelligencián alapuló programok, algoritmusok száma, melynek növekvő tendenciája az elkövetkezendő években is várható. Fontos azonban tudnunk, hogy a technológia alkalmazása veszélyekkel is járhat, melyek ismerete alapvető a biztonságos betegellátás érdekében. Lényeges hangsúlyozni, hogy ezek a technikai újítások egyelőre a személyes megjelenést, vizsgálatot nem

helyettesíthetik, ugyanis ez a kialakult orvos beteg kapcsolat elidegenüléséhez vezethet. Az optimális elképzelés és a cél, hogy a mesterséges intelligencia és az applikációk egészítsék ki és segítsék a mindennapi beteggondozási tevékenységet, a lehető legmegfelelőbb ellátás érdekében.

IRODALOM

1. *Hexsel D, Hexsel CL, Dal'Forno T és mtsai.*: Standardized methods for photography in procedural dermatology using simple equipment. *Int J Dermatol* (2017) *56*, 444-451.
2. *El-Azhary RA*: The inevitability of change. *Clin Dermatol* (2019) *37*, 4-11.
3. *Langley RG, Ellis CN*: Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* (2004) *51*, 563-9.
4. *Duffy DL, Spelman LS, Martin NG*: Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* (1993) *29*, 428-434.
5. *Tremp M, Knafla I, Burg G és mtsai.*: 'EASIdig'--a digital tool to document disease activity in atopic dermatitis. *Dermatology* (2011) *223*, 68-73.
6. *Lewis V, Finlay AY*: 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol Symp Proc* (2004) *9*, 169-80.
7. *Codella N, Gutman D, Celebi ME és mtsai.*: Skin Lesion Analysis Toward Melanoma Detection: A Challenge at the 2017 International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), Hosted by the International Skin Imaging Collaboration (ISIC). (2017)
8. *Esteva A, Kuprel B, Novoa RA és mtsai.*: Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* (2017) *542*, 115-118.
9. *Marchetti MA, Liopyris K, Dusza SW és mtsai.*: Computer algorithms show potential for improving dermatologists' accuracy to diagnose cutaneous melanoma: Results of the International Skin Imaging Collaboration 2017. *J Am Acad Dermatol* (2020) *82*, 622-627.
10. *Fujisawa Y, Otomo Y, Ogata Y és mtsai.*: Deep-learning-based, computer-aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board-certified dermatologists in skin tumour diagnosis. *Br J Dermatol* (2019) *180*, 373-381.
11. *Kim HY, Baik SJ, Lee HA és mtsai.*: Relative fat mass at baseline and its early change may be a predictor of incident nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* (2020) *10*, 17491.
12. *Han SS, Park I, Eun Chang S és mtsai.*: Augmented Intelligence Dermatology: Deep Neural Networks Empower Medical Professionals in Diagnosing Skin Cancer and Predicting Treatment Options for 134 Skin Disorders. *J Invest Dermatol* (2020) *140*, 1753-1761.
13. *Haenssle HA, Fink C, Toberer F és mtsai.*: Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol* (2020) *31*, 137-143.
14. *Karunathilake SP, Ganegoda GU*: Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *BioMed Res Int* 2018; (2018), 5767864.
15. *Nadarzynski T, Bayley J, Llewellyn C és mtsai.*: Acceptability of artificial intelligence (AI)-enabled chatbots, video consultations and live webchats as online platforms for sexual health advice. *BMJ Sex Reprod Health* (2020) *46*, 210-217.
16. *Warren RB, Blauvelt A, Bagel J és mtsai.*: Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Eng J Med* (2021) *385*, 130-141.
17. *Shrivastava VK, Londhe ND, Sonawane RS és mtsai.*: A novel and robust Bayesian approach for segmentation of psoriasis lesions and its risk stratification. *Comput Methods Programs Biomed* (2017) *150*, 9-22.
18. *Melina A, Dinh NN, Tafuri B és mtsai.*: Artificial Intelligence for the Objective Evaluation of Acne Investigator Global Assessment. *J Drugs Dermatol* (2018) *17*, 1006-1009.
19. *Foley P, Gordon K, Griffiths CEM és mtsai.*: Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol* (2018) *154*, 676-683: 676-683.
20. *Li Y, Kong AW, Thng S*: Segmenting Vitiligo on Clinical Face Images Using CNN Trained on Synthetic and Internet Images. *IEEE J Biomed Health Inform* (2021) *25*, 3082-3093.
21. *Gupta AK, Ivanova IA, Renaud HJ*: How good is artificial intelligence (AI) at solving hairy problems? A review of AI applications in hair restoration and hair disorders. *Dermatol Ther* (2021) *34*, e14811.
22. *Chang WJ, Chen LB, Chen MC és mtsai.*: ScalpEye: A Deep Learning-Based Scalp Hair Inspection and Diagnosis System for Scalp Health. *IEEE Access* (2020) *8*, 134826-134837.
23. *Olsen EA, Canfield D*: SALT II: A new take on the Severity of Alopecia Tool (SALT) for determining percentage scalp hair loss. *J Am Acad Dermatol* (2016) *75*, 1268-1270.
24. *Han SS, Park GH, Lim W és mtsai.*: Deep neural networks show an equivalent and often superior performance to dermatologists in onychomycosis diagnosis: Automatic construction of onychomycosis datasets by region-based convolutional deep neural network. *PLoS One* (2018) *13*, e0191493.
25. *Zhu X, Zheng B, Cai W és mtsai.*: Deep learning-based diagnosis models for onychomycosis in dermoscopy. *Mycoses* (2022) *65*, 466-472.
26. *Hsieh KY, Chen HY, Kim SC és mtsai.*: A mask R-CNN based automatic assessment system for nail psoriasis severity. *Comp Biol Med* (2022) *143*, 105300.
27. *Elder A, Ring C, Heitmiller K és mtsai.*: The role of artificial intelligence in cosmetic dermatology--Current, upcoming, and future trends. *J Cosmet Dermatol* (2021) *20*, 48-52.

Érkezett: 2022.04.25.

Közlésre elfogadva: 2022. 05. 09.

A dermatoszkópia alkalmazása nem-daganatos bőrgyógyászati kórképekben

Dermoscopy in non-neoplastic skin diseases

LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹, BALTÁS ESZTER DR.², ÓCSAI HENRIETTE DR.²,
SOMLAI BEÁTA DR.³, VARGA ERIKA DR.², BATTYÁNI ZITA DR.¹,
OLÁH JUDIT DR.², GYULAI ROLLAND DR.², EMRI GABRIELLA DR.⁴

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika³

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

*A dermatoszkópot kezdetben elsősorban a pigmentált elváltozások diagnosztikájában, a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítésére alkalmazták a bőrgyógyászatban. Az elmúlt években egyre több közlemény foglalkozik a dermatoszkóp általános bőrbetegségeken történő alkalmazásával és a diagnosztikában való szerepével. A mindennapi gyakorlatban a nem-daganatos bőrbetegségeknél használata még kevésbé elterjedt, de a módszer standardizálásával ez nagy valószínűséggel a jövőben változni fog. Ebben az összefoglalóban a szerzők a nem-daganatos kórképek dermatoszkópos leírásában használatos nomenklaturát, vizsgálandó paramétereket foglalják össze példák-
kal, a Nemzetközi Dermatológus Társaság konszenzus közleményét alapul véve.*

Kulcsszavak:

**dermatoszkópia – dermatoszkópos
struktúrák – nem daganatos bőrbetegségek**

SUMMARY

Dermoscopy is a well-known method used in the diagnosis of pigmented lesions and in differentiating between benign and malignant tumors. Over the last years, numerous studies have addressed the use of the dermoscopy in general dermatology and its role in diagnostics. Although the use of dermoscopy in these conditions has not yet been incorporated into the daily routine. Efforts to standardize the method may change this in the future. In this review article, the authors summarize the terminology and parameters to be examined in the dermoscopic description of non-neoplastic skin disorders with examples, based on the consensus statement from the International Dermoscopy Society.

Key words:

**dermoscopy – dermoscopic structures –
non-neoplastic skin diseases**

A bőrgyógyászatban a dermatoszkópot közel három évtizede alkalmazzuk. Ez a vizsgálati módszer nem invazív, könnyen hozzáférhető, a vizsgálati idő rövid és a módszer költségghatékony. A dermatoszkópot kezdetben a pigmentált elváltozások diagnosztikájában, a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítésére alkalmazták. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a dermatoszkóp használatával a melanoma diagnosztikájának pontossága jelentősen nő (1). A proliferatív kórképek dermatoszkópos kép alapján

történő diagnózisának felállításához segítséget nyújthatnak a különböző algoritmusok, mint pl. a hét pontos csekklista, ABCD szabály, „chaos and clues” stb. (2, 3, 4, 5).

Az elmúlt két évtizedben a dermatoszkópos közlemények száma jelentősen emelkedett és a módszer alkalmazási területe is kiszélesedett. A jó- és rosszindulatú bőrtumorok differenciáldiagnózisán kívül alkalmazhatjuk fertőző kórképek vizsgálatánál (entomodermatoszkópia), a haj és a fejbőr vizsgálatánál (trichoszkópia), a kö-

röm (onychosopia) vagy a körömágy vizsgálatokor (kapillaroszkópia), valamint gyulladásos bőrbetegségeknél (inflammoszkópia). A dermatoszkóp nemcsak a diagnózis felállításában, hanem az alkalmazott terápia hatékonyságának megítélésében is segítséget nyújthat (6).

Tekintettel az említett nagyszámú közleményre elindult egy törekvés az irányban, hogy a dermatoszkópos leírások egységesek legyenek. 2015-ben a Nemzetközi Dermatoszkópos Társaság (International Dermoscopy Society –IDS) egy konszenzus közleményt jelentetett meg a proliferatív kórképek dermatoszkópos terminológiájának standardizálása céljából. Ez a közlemény a bőrtumorokban (jó- vagy rosszindulatú) előforduló struktúrák elnevezését egységesítette (mind a leíró és metaforikus nevét is) (7). A nem-daganatos bőrgyógyászati kórképek vizsgálatokor részben ugyanezen struktúrákat láthatjuk, de számos egyéb jelet is észlelhetünk. Az IDS az említett közleményhez hasonlóan az általános bőrgyógyászati kórképeknél (nem-neoplastikus kórképek) is javaslatot tett arra, hogy milyen dermatoszkópos terminológiát alkalmazzunk és mely alap dermatoszkópos paramétereket vegyük figyelembe a betegvizsgálat során (8).

Ebben az összefoglalóban a nem-daganatos kórképek dermatoszkópos leírásában használatos nomenklaturát, vizsgálandó paramétereket foglaljuk össze példákkal, a konszenzus közleményt alapul véve.

Nem-daganatos bőrbetegségek vizsgálata dermatoszkóppal – általános elvek

A nem-daganatos kórképeknél látható dermatoszkópos eltérések gyakran önmagukban kevésbé specifikusak, mint a tumoros elváltozásoknál. Például, ha lineáris ereket látunk egy elváltozásban, ez önmagában nem kórjelző egy betegségre, azonban ha dermatitis és mycosis fungoides merült fel klinikailag, akkor a dermatoszkópia segíti a diagnózisunk felállítását, mivel ez az érmintázat az utóbbinál fordul elő. Általános bőrbetegségeknél éppen ezért kiemelkedően fontos a klinikai kép megfigyelése, a lehet-

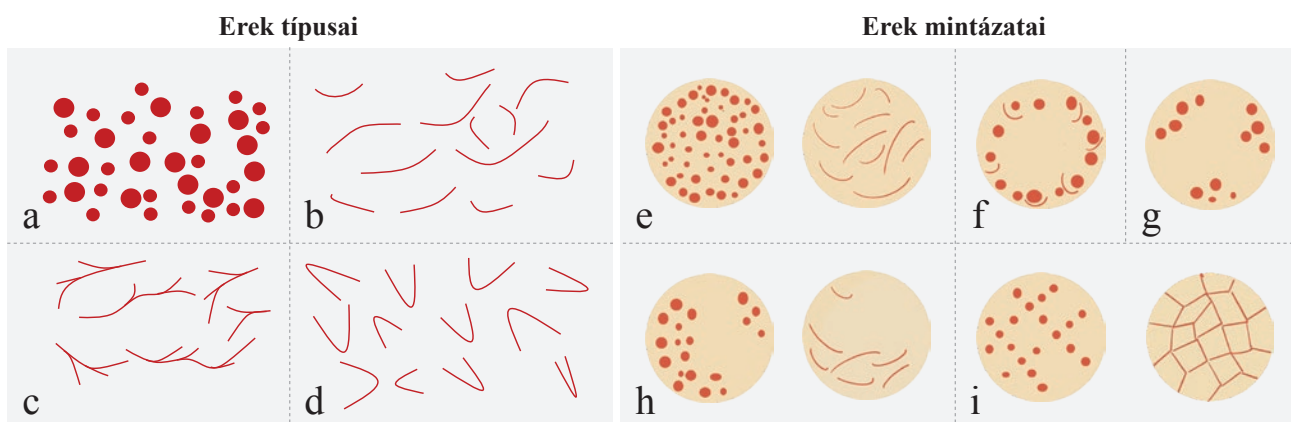
séges diagnózisok figyelembe vétele, majd ezt követően a dermatoszkópos vizsgálat („két-lépcsős” modell) (9). A dermatoszkópos vizsgálat során ne csak egy bőrléziót vizsgáljunk meg, mert elképzelhető, hogy így elmulasztunk egy-egy specifikus jelet (pl. scabies). A dermatoszkópos vizsgálatokor először immerziós folyadék nélkül vizsgálunk, mert így látható jól a hámlás és a pörk, folyadék alkalmazásakor ezek kevésbé szembeötlők lehetnek.

A 2019-es IDS konszenzus közlemény alapján a következő dermatoszkópos paramétereket kell értékelnünk általános bőrbetegségben: vaszkuláris struktúrák morfológiája és elrendeződése, hámlás (szín és eloszlás), folliculáris eltérések, egyéb struktúrák (nem erek, nem hámlás), specifikus (clue) jelek (8).

Vaszkuláris struktúrák

A konszenzus alapján a következő négy értípust keressük az elváltozásokban: pontozott, lineáris (hajlított és elágazódás nélküli), lineáris-elágazódó és hajlított-lineáris (1. a-d ábra). A pontozott erek bármely nagyságú kerek ereket jelenthetnek, ezek nagyságuk alapján lehetnek tűszúrásnyiak vagy globulárisak. Gyulladásos kórképekben az erek nagysága változatos, ezért az átmérő alapján történő további osztályozás nem indokolt, a diagnózis pontosításában nincs jelentősége. A pontozott erek szövettanilag a dermalis papillákban vertikálisan futó erek végeinek felelnek meg. Kórképek, melyekben ezeket láthatjuk: psoriasis, dermatitis, porokeratosis és lichen ruber planus.

A lineáris erek a bőrfelszínnel párhuzamos dermalis dilatált erek, melyeket mycosis fungoidesben, rosaceában vagy a krónikus napfény ártalomnak kitett bőrön észlelhetünk. Az elágazódó-lineáris erek rosszindulatú bőrtumorok esetében igen gyakoriak (pl. basalioma), míg az általános bőrbetegségeknél ez a típusú ér granulomatosus kórképekben vagy discoid lupus erythematosusban látható. A hajlított-lineáris erek (legalább egy kanyarulattal rendelkeznek) hisztológiai megfelelője a dermisben jelenlévő tekervényes ér, mely a következő betegségeknél fordulhat elő: granulomatosus kórképek, plazmasejtes balanitis és



1. a, b, c, d, e, f, g, h, i ábra

Erek típusai és mintázatai: a, pontozott; b, lineáris (hajlított és elágazódás nélküli); c, lineáris-elágazódó; d, hajlított-lineáris; e, egységes (uniform); f, csoportosan elhelyezkedő (clustered); g, perifériás; h, retikuláris; i, nem-specifikus (eredeti ábra (8) módosítása Lengyel által)

mycosis fungoides. A hajlított-lineáris erek közé tartozik a hajtókanyarszerű, vessző-, kehely alakú, csavarvonalas ér, azonban ezek további lebontása a diagnosztikus pontosságot nem növeli, ezért nem szükséges. Fontos megjegyezni, hogy az ereknek a típusa kevésbé jellegzetes egy adott kórképre, mint a malignus daganatoknál.

Az érmintázat másik paramétere, amit figyelembe kell vennünk a vizsgálatkor, az az erek eloszlása a tüneten belül. Itt öt fő mintázatot került meghatározásra: egységes (uniform), csoportosan elhelyezkedő (clustered), perifériás, retikuláris és nem-specifikus (1. e-i ábra). Az egységes mintázat esetében az erek az egész bőrlézióban egyenletes, homogén elrendeződést mutatnak, mint pl. psoriasisban. Kis csoportokba rendeződő ereket láthatunk pl. dermatitisben, ahol az erek dilatációja szövettanilag is észlelhető egy-egy papillában. A perifériás mintázatban az erek elsősorban a lézió szélén helyezkednek el, jellegzetesen azon kórképeknél, ahol jelentős epidermális változás a bőrlézióban centrálisan jön létre. Ilyen pl. a lichen planus

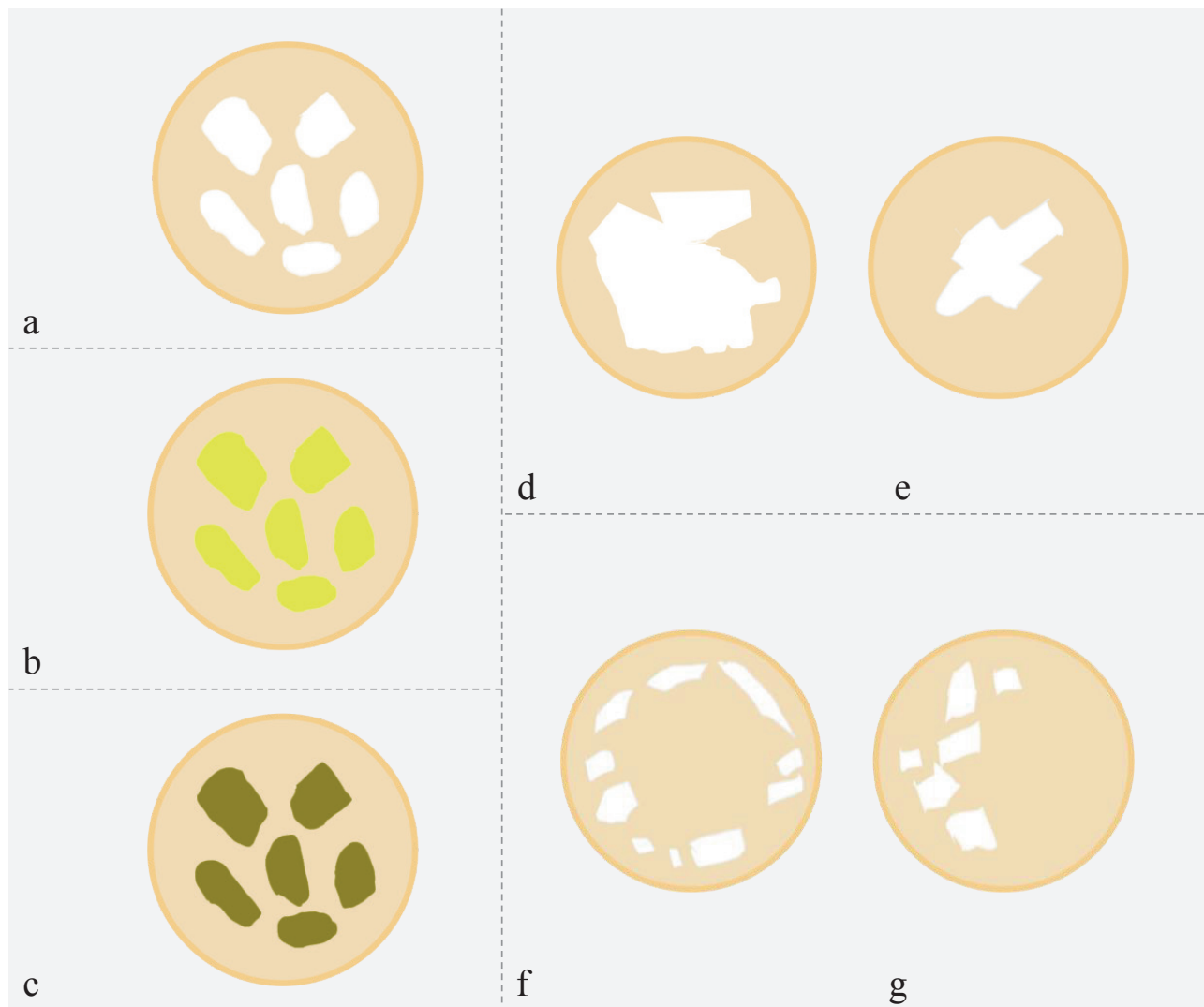
vagy a discoid lupus erythematosus. A retikuláris mintázat hálózatos elrendeződést jelent, rosacea (polygonalis) vagy psoriasis esetén fordul elő. A nem-specifikus mintázat minden olyan ér-elrendeződés, ami az előbb leírt mintázatokat nem követi és például dermatitis, pityriasis rosea vagy mycosis fungoides esetében észlelhető.

Hámlás

A legtöbb gyulladásos bőrgyógyászati megbetegedés valamilyen mértékű hámlással jár. A diagnózis pontosításában segíthet a hámlás színének és eloszlásának a meghatározása. A konszenzus alapján három szintet különböztünk meg, fehérét, sárgát és barnát (2. a-c ábra). Minden szín háttérben egy szövettani folyamat határozható meg. Fehér szint hyper-, vagy parakeratosis esetén láthatunk. Sárgás színű hámlás keratin jelenlétéből adódhat vagy exsudatio okozhatja, a háttérben spongiosis áll. A barnás szint akkor látjuk, ha a keratin endogén vagy exogén pigmenttel keveredik (1. táblázat).

Hámlás színei

Hámlás mintázatai



2. a, b, c, d, e, f, g ábra

Hámlás színei és mintázata a lézióon belül: a, fehér; b, sárga és c, barna hámlás; d, diffúz; e, centrális; f, foltos; és g, perifériás (eredeti ábra (8) módosítása Lengyel által)

Hámlás színe	Bőrbetegségek
Fehér	Psoriasis, pityriasis lichenoides chronica, mycosis fungoides, pityriasis rosea, tinea corporis, discoid lupus erythematosus
Sárga	Eczema, morbus Darier
Barna	Dermatitis neglecta

1. táblázat

Hámlás színe alapján csoportosított bőrbetegségek

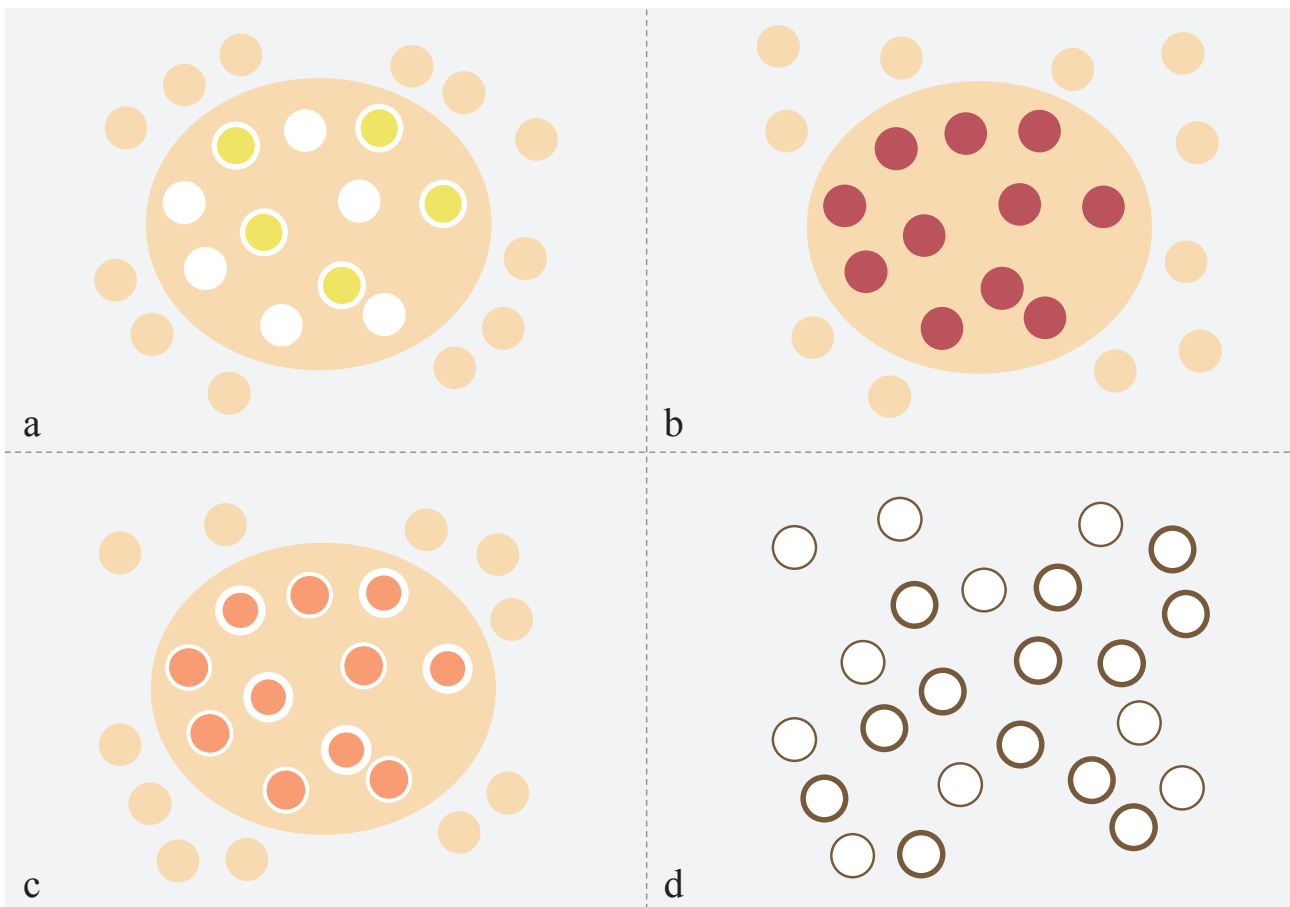
A hámlás mintázatait tekintve négyfélét különböztetünk meg, a diffúz, a centrális, a foltos vagy a bőrtünet széli részén elhelyezkedő, azaz perifériás hámlást (2. d-g ábra). A diffúz hámlás az egész bőrelváltozást érinti (pl. psoriasis). Centrális hámlás van jelen lichen ruber planusban, pityriasis lichenoides chronicában vagy discoid lupus erythematosusban. Perifériás hámlás esetében a lézió centrálisan megkímélt a hámlástól. Erre klaszszikus példa a pityriasis rosea, de hasonló széli hámlást észlelünk tinea corporis vagy erythema annulare centrifugum esetében is. A hámlás foltos elrendeződése eczémánál áll fenn.

Folikuláris képletek/struktúrák

Általános bőrbetegségek vizsgálatakor dermatoszkóppal a következő follikuláris jelek meglétét kell keresnünk: follikuláris dugó, follikuláris vörös pontok, perifollikuláris fehér szín és perifollikuláris pigmentáció (3.a-d ábra). A follikuláris dugó (FD) follikuláris hyperkeratosisra utal és gyakran láthatjuk cutan discoid lupus erythematosusban (CDLE) vagy lichen sclerosusban. A FD színe lehet fehér, sárga vagy ritkán barna is. Alkalmanként rosettákat (négy apró fehér pont, mely lóhere formában rendeződik) is láthatunk. A follikulárisan megjelenő vörös pontok a perifollikulárisan meglévő gyulladást jelzik, ezt láthatjuk korai CDLE-ben, valamint kevésbé gyakori bőrbetegségekben, mint pl. mycosis fungoidesben. A perifollikuláris fehér szín megléte jelezhet perifollikuláris fibrosist, epidermalis hyperplasiát vagy perifollikuláris depigmentációt is (pl.119CDLE, hypertrophias lichen, vitiligo). Perifollikuláris pigmentációt leggyakrabban vitiligo repigmentációjakor látunk, de egyéb pigmentációs zavarral társuló kórképekben is megtalálhatjuk.

További struktúrák

Ide tartozik minden, az előbbiekhöz nem sorolható dermatoszkópos struktúra. Hátterükben különböző szövettani eltérések állhatnak, mint pl. sejtes beszűrődés vagy a

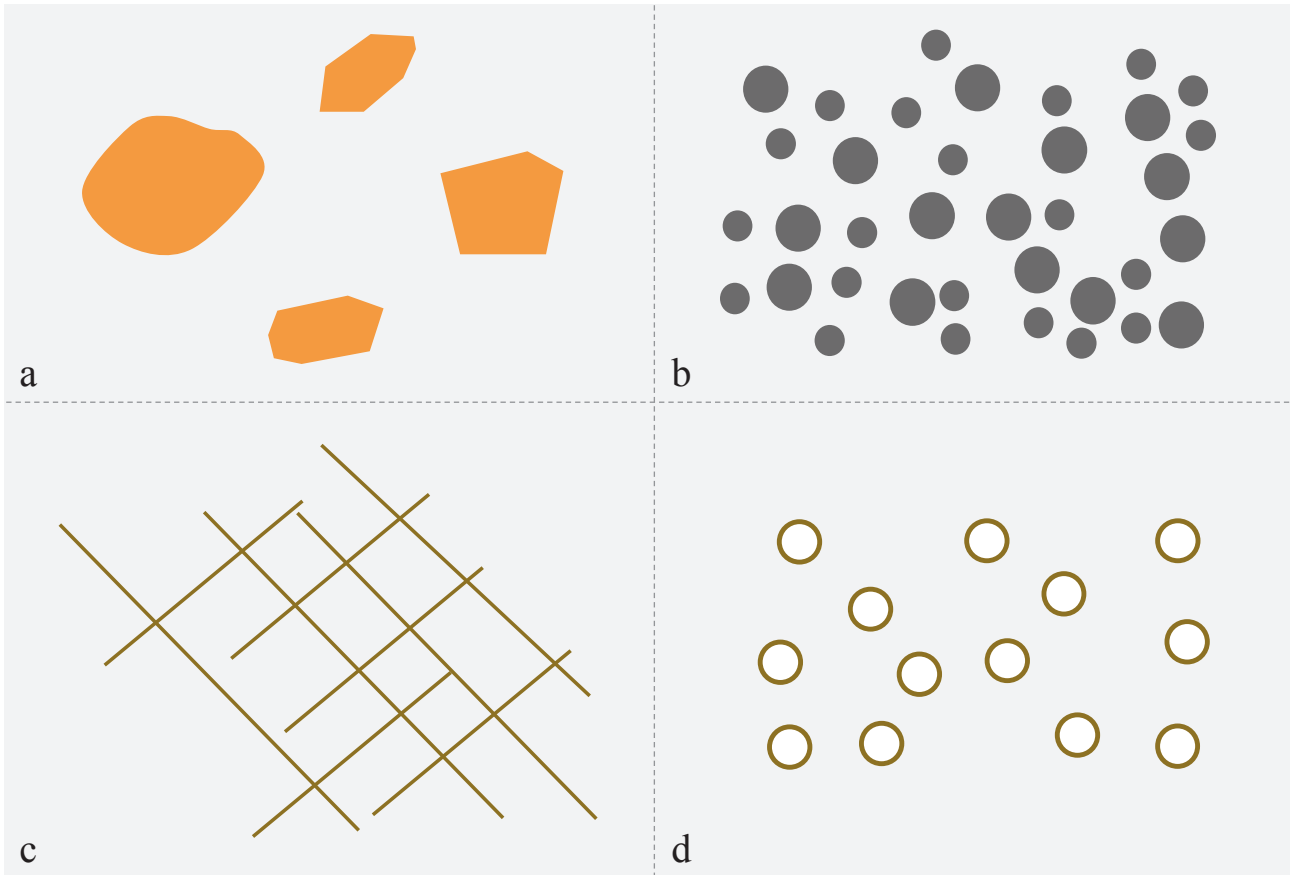


3. a, b, c, d ábra

Folikuláris jelek: a, follikuláris dugó; b, follikuláris vörös pontok; c, perifollikuláris fehér szín; d, perifollikuláris pigmentáció (eredeti ábra (8) módosítása Lengyel által)

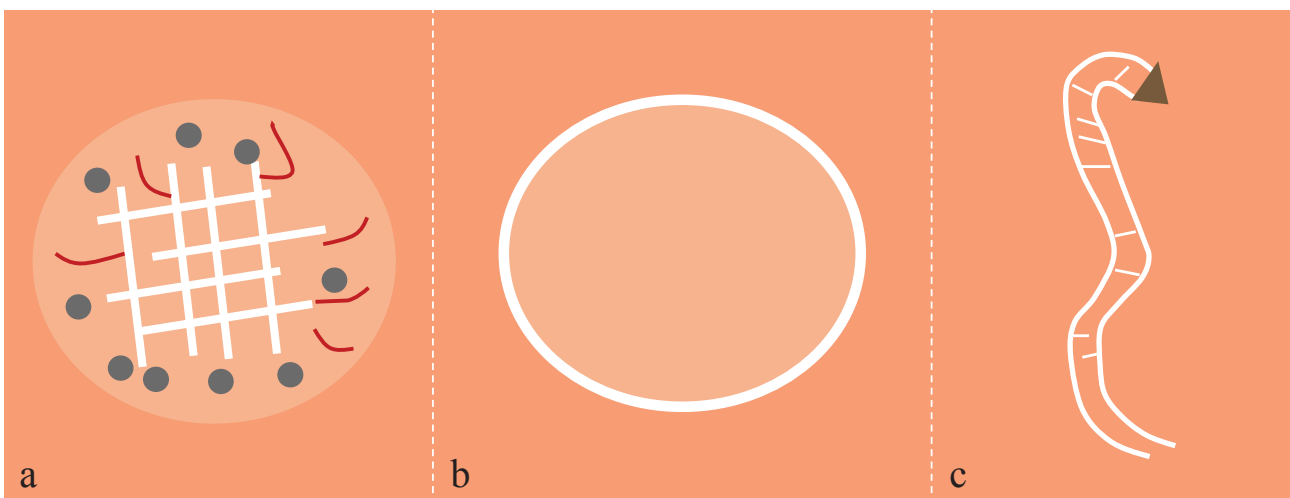
melanin lerakódása. A konszenzus alapján ezeket a struktúrákat a színük és morfológiájuk alapján kell csoportosítani. Hét szín került megkülönböztetésre (fehér, barna, szürke, kék, narancssárga, sárga és lila). Bizonyos színek megléte specifikus lehet egy-egy kórképre, például granu-

lomatosus betegségekben jellegzetes a narancssárga szín. Morfológiát tekintve a vizsgálat során a következő négy típust keressük: struktúra mentes terület, pontok vagy globulusok, vonalak (lehet parallel, angulált, függőleges vagy nem-specifikus elrendezésű) és körök (4. a-d ábra).



4. a, b, c, d ábra

Egyéb struktúrák, jelek: a, fokális struktúra mentes területek; b, pontok; c, vonalak; és d, körök (eredeti ábra (8) módosítása Lengyel által)



5. a, b, c ábra

Specifikus jelek például: a, Wickham striae (lichen planus); b, kondenzációs hűző repülőgépre emlékeztető struktúra (scabies); c, fehér keratotikus szél, mely mindkét oldalon szabad (porokeratosis), (eredeti ábra (8) módosítása Lengyel által)

Specifikus kritériumok

Vannak úgynevezett specifikus jelek, melyek megléte igen jellemző egy adott kórképre. Ilyen a Wickham striae lichen planus esetében, mely szövettanilag hypergranulosisnak felel meg. Porokeratosisban cornoid lamella látható, scabiesben pedig olyan struktúra, amely kondenzcsíkot húzó repülőgépre emlékeztet (jet with contrail) (5. a-c ábra).

A 2. táblázatban láthatóak a gyakoribb nem daganatos bőrbetegségek dermatoszkópos jellegzetességei és ezek közül a továbbiakban részletesebben ismertettünk néhányat.

Psoriasis

Ez a leginkább tanulmányozott nem-daganatos bőrbetegség. Jellegzetes dermatoszkópos képe a lézió belüli egyenletes eloszlást mutató pontozott/globuláris erek megléte és a diffúz fehér hámlás (6. a, b ábra). A dermatoszkóp specificitása és szenzitivitása plakkos psoriasisban magas (specificitás 88%, szenzitivitás 84,9%) (10). Kiszámú plakk esetén differenciáldiagnózisként szóba jön a Bowen kór, de az itt látható glomeruláris erek általában nagyobb átmérőjűek, emellett a superficiális basalioma, ahol azonban a lineáris erek dominálnak. A psoriasis különböző típusainak dermatoszkópos képei között jelentős eltérést nem írtak le (11). Dermatoszkóppal nyomon követhetjük a lokális vagy szisztémás kezelés ha-

tékonyágát is. Elsősorban az erek kanyargósságának és átmérőjének változása szembeötlő. Szűk spektrumú UVB fényterápia mellett megjelenő glomeruláris ér negatív prediktív faktor, míg a hemorrhagiás pontok képződése biológiai terápia mellett pozitív prediktív faktor (12, 13).

Lichen ruber planus

Dermatoszkópos jellemzője a Wickham striae, mely egymást keresztező fehér vonalakkól formált hálózat képében jelenik meg (6. c, d ábra). Morfológiáját tekintve lehet retikuláris, radiális, kör alakú, falevél mintázatú vagy fehér pontokból is állhat (starry sky). Fontos megjegyezni, hogy a Wickham striaehez hasonló fehér hálózatos struktúrákat láthatunk (pseudo-Wickham striae) több, hegeseddel vagy regresszív bőrléziókkal járó kórképekben, mint például discoid lupus erythematosusban, noduláris scabiesben vagy prurigo nodularisban (14). Ezen esetekben a dermatoszkópos kép hisztológiailag dermális fibrosisnak felel meg és Wickham striaetől történő elkülönítésben az erek mintázata segíthet, lichenben a kevésbé dilatált erek dominálnak.

Lichen ruber planus esetében további jellegzetes struktúrák a pontszerű/lineáris erek a periférián, fehér/sárga pontok, valamint pigmentált struktúrák (pontok, globulusok, felhő-szerű területek). A dermatoszkópos képet befolyásolja a lézió időbeni fennállása, korai lichen esetében a

Kórkép	Fő dermatoszkópos jellemzők	Ábra	Irodalom
Psoriasis	Pontozott erek egyenletes eloszlásban, diffúz fehér hámlás	6. a-b	10,11,12,13
Lichen ruber planus	Wickham striae, pontozott/lineáris erek a periférián	6. c-d	14, 15
Dermatitis	Pontszerű erek csoportos elrendeződésben, sárgás- fehér hámlás	7. a-b	11
Pityriasis rubra pilaris	Fehér keratotikus dugók, lineáris/pontozott erek, sárgás háttér		11
Scabies	„Repülő kondenzcsíkkal” jel	8. c-d	18
Rosacea	Lineáris erek polygonális elrendeződésben	8. a-b	17
Discoid lupus erythematosus	Korai stádium: perifollikuláris fehér halo, follikuláris dugó, fehér hámlás	9. a-b	19
	Késő stádium: teleangiectasia, pigmentáció, fehér struktúramentes területek		
Morphea	Lineáris erek, nem élesen körülhatárolt fakó fehér globulusok		20
Lichen sclerosus	Fehér-sárgás struktúramentes terület. Extragenitális esetben keratotikus dugó, erythaemas haloval		20
	Genitális régióban gyakran lineáris erek		
Pigmentált purpurás dermatosis	Purpurás pontok vagy globulusok, narancssárga-barna területek		21
Necrobiosis lipoidica	Sárga struktúramentes terület, lineáris erek elágazódással, fehér lineáris csíkok		22
Mycosis fungoides	Rövid lineáris erek, barázdákban fehér hámlás, sárga-narancssárga területek		23

2. táblázat

GYAKORI NEM-DAGANATOS BŐRBETEGSÉGEK DERMATOSZKÓPOS JELLEMZŐI



6. a, b, c, d, e, f, g, h ábra

Psoriasis klinikai (a) és dermatoszkópos képe (b); Lichen ruber planus klinikai (c) és dermatoszkópos képe (d); Hypertrophiás lichen klinikai (e) és dermatoszkópos képe (f); Pityriasis rosea klinikai (g) és dermatoszkópos képe (h)

Wickham striae kevésbé látható, krónikus formában a pigmentált struktúrák előfordulása a legjellemzőbb. Hypertrophiás lichen esetében a Wickham striae gyakran nem látható, mert a hyperkeratosis elfedi, ennél a formánál gyakori a folliculáris keratotikus dugó jelenléte (15) (6. e, f ábra).

Pityriasis rosea

Jellegzetes a bőrtünetek széli részén látható fehér hámlás (collarette jel). A léziókban pontozott ereket láthatunk, de nem homogén elrendeződésben, mint psoriasisban, hanem foltokban. Alkalmanként diffúz vagy lokalizált sárgás struktúramentes területek is észlelhetők (16) (6. g, h ábra).

Eczema/dermatitis

Az eczémának számos fajtája ismert, közös bennük, hogy szövettanilag spongiosis van jelen. A fő dermatoszkópos jellegzetesség a pontozott erek csoportba vagy nem-specifikus mintázatba történő rendeződése, a sárgás hámlás és a serosus crusta megléte. Haemorrhagiás crusta is előfordulhat a fokozott viszketés miatt. Ezt a dermatoszkópos képet elsősorban eczema akut szakaszában láthatjuk, krónikus folyamat esetében a pontozott erek körüli fehér halo megjelenését észleljük. Némely altípusban további érdekes struktúrák láthatóak, mint pl. asteatotikus

eczémában a fehér hámlás, melynek két szabad széle van, vasúti sint utánozva („rail-like”) (11) (7. a, b ábra).

Rosacea

A rosacea klinikai formái közül leginkább az erythema-teleangiectasias forma dermatoszkópos képe tanulmányozott. Jellemző a lineáris erekből álló polygonális hálózat (8. a-b ábra). A közlemények további struktúrák előfordulásáról tesznek említést, mint rozetta, fehéres-sárgás hámlás, tágult folliculus, azonban meglétük nem specifikus (17).

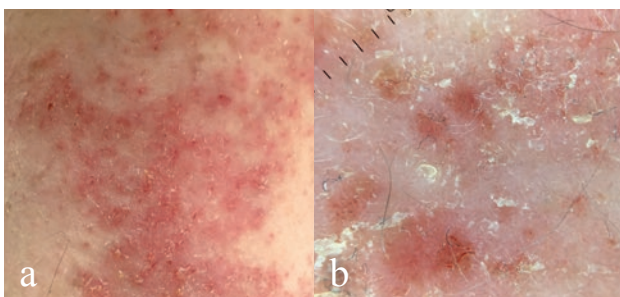
Scabies

Dermatoszkóppal a bőrlézióban egy apró barna háromszöget keresünk, mely fehér struktúramentes csík (hullámos vagy lineáris) végén helyezkedik el, ami megjelenésében hasonlít a repülőgép által húzott kondenzcsíkhöz (jet with contrails) (8. c, d ábra). Ennek megléte specifikus scabiesre. A barna háromszög a kórokozó elülső felének felel meg, a kondenzcsík az élősködő által vájt járatnak. A dermatoszkóp alkalmazható rühesség elleni terápia hatékonyságának monitorizálására is, sikeres kezeléskor az említett specifikus jel nem detektálható (18).

Összefoglalás

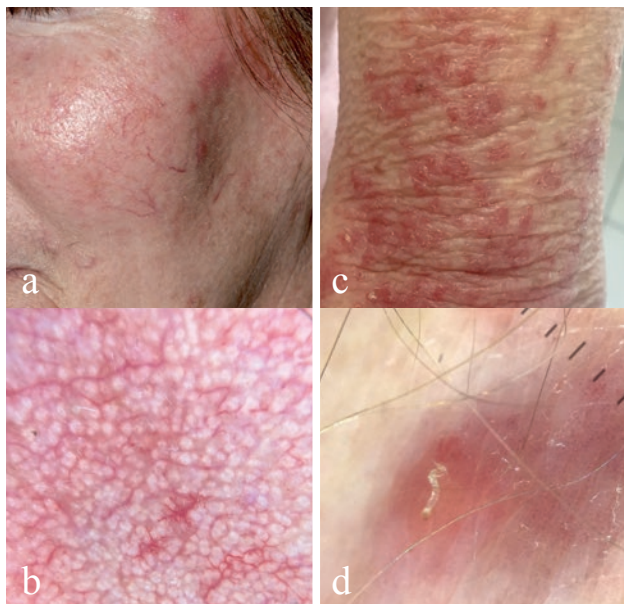
A dermatoszkóp általános bőrbetegségeknél történő alkalmazásakor számos olyan információt nyerhetünk, mely segíthet a diagnózis felállításában vagy a differenciáldiagnózisok leszűkítésében. Az általános bőrbetegségek dermatoszkópos leírásának egységesítése céljából megjelent közlemény nagy segítséget nyújt abban, hogy strukturáltan tudjuk a kórképeket elemezni, továbbá a jövőben megjelenő tudományos közlemények az azonos dermatoszkópos nyelvezet használatával könnyebben összehasonlíthatóak lesznek.

A gyulladásoz, infiltratív és fertőző bőrbetegségek vizsgálatakor azonban mindig szem előtt kell tartani, hogy az ismertetett dermatoszkópos paraméterek kevésbé speci-



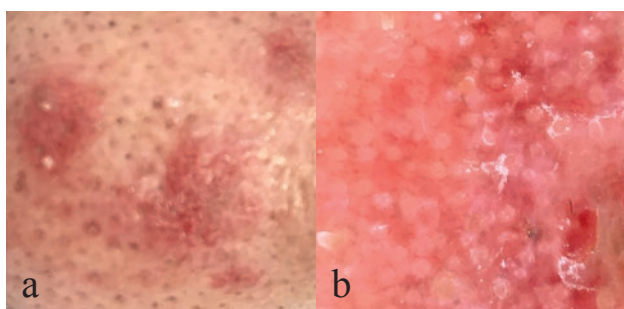
7. a, b ábra

Eczema klinikai (a) és dermatoszkópos képe (b)



8. a, b, c, d ábra

Rosacea klinikai (a) és dermatoszkópos képe (b);
Scabies klinikai (c) és dermatoszkópos képe (d)
a jellegzetes „jet with contrails” jellel



9. a, b ábra

Discoid lupus erythematosus klinikai (a) és
dermatoszkópos képe (b), ahol perifollikuláris fehér halo,
follikuláris dugó, fehér hámlás észlelhető (2. táblázat)

fikusak egy adott betegségre, mint a daganatos elváltozásoknál. A dermatoszkópos vizsgálatot mindig egy részletes klinikai vizsgálatot követően végezzük el („két-lépcsős” modell).

Összefoglalva, a dermatoszkóp a bőrgyógyász „szetoszkópja”. Az elmúlt időben megjelenő számos közlemény és a terminológia standardizálása mind arra mutatnak, hogy a dermatoszkópiára a diagnózis felállításának releváns részeként kell gondolnunk általános bőrgyógyászati kórképekben is.

IRODALOM

1. Kittler H., Pehamberger H., Wolff K. és mtsai.: Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* (2002) 3, 159-165.
2. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P. és mtsai.: Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol.* (1998) 134, 1563-1570.
3. Nachbar F., Stolz W., Merkle T. és mtsai.: The ABCD rule of dermoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* (1994) 30, 551-559.

4. Rosendahl C., Cameron A., McColl I. és mtsai.: Dermatoscopy in routine practice – ‘chaos and clues’. *Aust Fam Physician.* (2012) 41, 482-487.
5. Unlu E., Akay BN., Cengizhan Erdem C. és mtsai.: Comparison of dermoscopic diagnostic algorithms based on calculation: The ABCD rule of dermoscopy, the seven-point checklist, the three-point checklist and the CASH algorithm in dermoscopic evaluation of melanocytic lesions. *Journal of Dermatology.* (2014) 41, 598-603.
6. Errichetti E., Stinco G.: The practical usefulness of dermoscopy in general dermatology. *G Ital Dermatol Venereol.* (2015) 150, 533-546.
7. Kittler H., Marghoob AA., Argenziano G. és mtsai.: Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* (2016) 74, 1093-1106.
8. Errichetti E., Zalaudek I., Kittler H. és mtsai.: Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): an expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol.* (2020) 182, 454-467.
9. Errichetti E.: Dermoscopy in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): pitfalls and tips. *Int J Dermatol.* (2021) 60, 653-660.
10. Lallas A., Kyrgidis A., Tzellos TG. és mtsai.: Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* (2012) 166, 1198-1205.
11. Errichetti E.: Dermoscopy of Inflammatory Dermatoses (Inflammomicroscopy): An Up-to-Date Overview. *Dermatol Pract Concept.* (2019) 31, 169-180.
12. Errichetti E., Stinco G.: Clinical and dermoscopic response predictors in psoriatic patients undergoing narrowband ultraviolet B phototherapy: results from a prospective study. *Int J Dermatol.* (2018) 57, 681-686.
13. Lallas A., Argenziano G., Zalaudek I. és mtsai.: Dermoscopy hemorrhagic dots: an early predictor of response of psoriasis to biologic agents. *Dermatol Pract Concept.* (2016) 6, 7-12.
14. Güngör S., Topal IO., Göncü EK.: Dermoscopy patterns in active and regressive lichen planus and lichen planus variants: a morphological study. *Dermatol Pract Concept.* (2015) 5, 45-53.
15. Ankad BS, Beergouder SL.: Hypertrophic lichen planus versus prurigo nodularis: a dermoscopic perspective. *Dermatol Pract Concept.* (2016) 6, 9-15.
16. Lallas A., Kyrgidis A., Tzellos TG. és mtsai.: Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* (2012) 166, 1198-1205.
17. Lallas A., Argenziano G., Longo C. és mtsai.: Polygonal vessels of rosacea are highlighted by dermoscopy. *Int J Dermatol.* (2014) 53, 325-327.
18. Argenziano G., Fabbrocini G., Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol.* (1997) 133, 751-753.
19. Lallas A., Apalla Z., Lefaki I. és mtsai.: Dermoscopy of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* (2013) 168, 284-288.
20. Errichetti E., Lallas A., Apalla Z. és mtsai.: Dermoscopy of morphea and cutaneous lichen sclerosis: clinicopathological correlation study and comparative analysis. *Dermatology.* (2017) 233, 462-470.
21. Zaballos P., Puig S., Malveyh J.: Dermoscopy of pigmented purpuric dermatoses (lichen aureus): a useful tool for clinical diagnosis. *Arch Dermatol.* (2004) 140, 1290-1291.
22. Pellicano R., Caldarola G., Filabozzi P. és mtsai.: Dermoscopy of necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Dermatology.* (2013) 226, 319-323.
23. Errichetti E., Apalla Z., Geller S., és mtsai.: Dermoscopy spectrum of mycosis fungoides: a retrospective observational study by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Mar 14. doi: 10.1111/jdv.18078.

Érkezett: 2022.04.19.

Közlésre elfogadva: 2022. 05.02.

Magas frekvenciájú ultrahang, optikai koherencia tomográfia és mágnesesrezonancia képalkotás alkalmazási lehetőségei a bőrgyógyászati gyakorlatban

Clinical application of high-frequency ultrasound, optical coherence tomography and magnetic resonance imaging in dermatology

SZALAI KLÁRA DR.¹, FARKAS KLÁRA DR.¹, GERGELY HUNOR DR.¹,
VARGA NOÉMI NÓRA¹, MAGYAR MÁRTON DR.², NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.²,
FÉSŰS LUCA DR.¹, BOZSÁNYI SZABOLCS DR.¹, JOBBÁGY ANTAL DR.¹,
MEDVECZ MÁRTA DR.¹, BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.¹, LŐRINCZ KENDE DR.¹,
WIKONKÁL NORBERT DR.^{1*}, KISS NORBERT DR.^{1*}

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani
és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A dermatoszkópia a legelterjedtebb noninvazív vizsgáló módszer a bőrelváltozások analizésére, azonban a bőrgyógyászati in vivo képalkotás jelentős fejlődést mutatott az elmúlt években. Megjelentek új, noninvazív képalkotó modalitások, melyek lehetővé teszik a bőr részletgazdagabb megjelenítését. A szerzők összefoglalják a korszerű diagnosztikai képalkotó módszerek közül az ultrahang, az optikai koherencia tomográfia és a mágnesesrezonancia képalkotó eljárások bőrgyógyászati klinikai alkalmazásának lehetőségeit, eddigi eredményeket. Céljuk, hogy a bemutatott eszközök és a bőrgyógyászok széles ismeretei által megvalósuljon a bőrbetegségek korai felismerése, valamint az új képalkotó modalitások alkalmazásával a terápia hatékonyságának követése.

Kulcsszavak:

képalkotás – ultrahang – magas frekvenciájú ultrahang – optikai koherencia tomográfia – mágnesesrezonancia képalkotás

SUMMARY

Dermoscopy is the most widely used noninvasive imaging method for the assessment of skin lesions. However, in recent years various other in vivo imaging modalities have made remarkable development. With the use of these novel methods, it is possible to provide a more detailed visualization of the skin. The authors summarize the possible clinical uses of novel imaging tools including ultrasound, optical coherence tomography, and magnetic resonance imaging. It is also aimed to summarize the use of new imaging modalities in the early diagnosis of a variety of skin diseases and their role to monitor treatment efficacy.

Key words:

imaging – ultrasound – high-frequency ultrasound – optical coherence tomography – magnetic resonance imaging

A bőrgyógyászati diagnosztika „gold standard” technikája a dermatoszkópia, amely azonban komoly limitációkkal bír. Ezen módszer mellett különböző nemzetközi munkacsoportok több noninvazív, *in vivo* technikát is kidolgoztak, bevezettek. A legfontosabb ok, hogy az epidermisenél mélyebbre lássunk be a bőrbe és a dermis valamennyi rétegé-

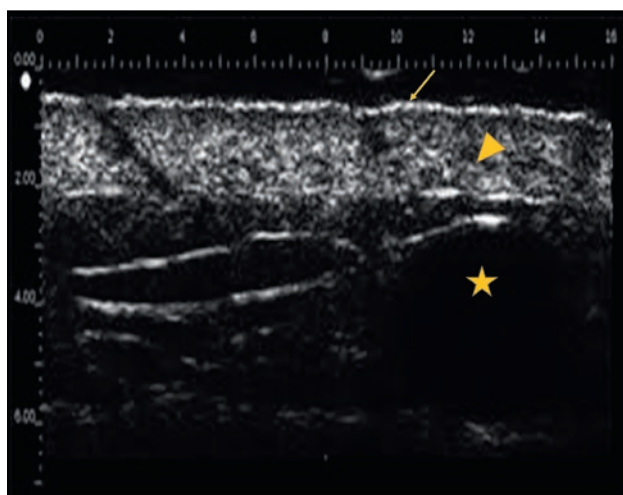
ről értékelhető információt kapjunk. Az egyik ilyen eszköz a reflektancia konfokális mikroszkópia, amely már szöveti szintű felbontást tesz lehetővé (Bővebben: „*Dr. Lengyel Zsuzsanna és Dr. Varga Erika – Konfokális mikroszkópia*”). További klinikailag nagy jelentőségű eszköz a magas frekvenciájú HD ultrahang (high-frequency ultrasound, HFUS),

az orvoslás számos területén széles körben elterjedt diagnosztikus technika, valamint az optikai koherencia tomográfia (optical coherence tomography, OCT), melyet kezdetben a szemészeti gyakorlatban alkalmaztak, azonban mostanra a medicina több ágazatában is teret hódított. A mágneses-rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging, MRI), komputertomográfia (computed tomography, CT) és pozitronemissziós tomográfia (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) egyre nagyobb jelentőségű a bőronkológia területén. Azonban ezen utóbbi képi diagnosztikus módszerek a direkt cután folyamatok megítélésében, leírásában alulmaradnak.

Magas frekvenciájú ultrahang (HFUS)

A bőrgyógyászati gyakorlatban elterjedt ultrahang (UH) alapú vizsgálómódszerek széles sávú magas multi-frekvenciához kötöttek, 15-22 Mhz, a vizsgálófejek lehetnek lineárisak, vagy a görbületeket követő /hockey stick/ transzducerek. Előnyös, ha gélpárnával ellátott transzducert sikerül választani a vizsgálathoz, mellyel a zselé által okozott artefactumok kiszűrhetők. A real-time ultrahang technika, a fine flow és color Doppler módszer, valamint a share wave szöveti elasztográfia már nagyon pontos morfológiai leírást nyújt a dermalis folyamatokról. A multi-frekvencia teszi lehetővé, hogy szükség szerint változtatva az érzékenységet a bőr elváltozásait differenciálni tudjuk.

A bőrgyógyászatan az ultrahang egyik legelső alkalmazása az egészséges bőr vastagságának a vizsgálata volt. Ezekből a kutatásokból kiderült, hogy a bőr három fő rétege különböző echogenitással bír (1. ábra). Az epidermis főleg keratinból áll, ami erősen visszaveri az UH hullámokat, ezért hyperechogén vonalként ábrázolódik. A dermis egy echodús sáv, a magas kollagéntartalom miatt, azonban kevésbé világos, mint az epidermis, benne a szőrtüszők, faggyúmirigyek jól elkülönülnek, az érgomolyagok is jól láthatók. A subcutis hypoechogén sávként ábrázolódik a



1. ábra

Egészséges, ép bőr ultrahang képe.

A bőr rétegei különböző echogenitással ábrázolódnak: epidermis (nyíl), dermis (nyílhegy), subcutan zsír (csillag).

Frekvencia [MHz]	Penetráció [mm]	Vizsgálható
7,5	>40	Mélyen elhelyezkedő szövetek, nyirokcsomók
10	35	Epidermis, dermis, subcutis
20	10	Epidermis és dermis – a subcutis részei
50	3–4	Epidermis és dermis
75	3	Epidermis és a dermis bizonyos részei
100	1,5	Csak az epidermis

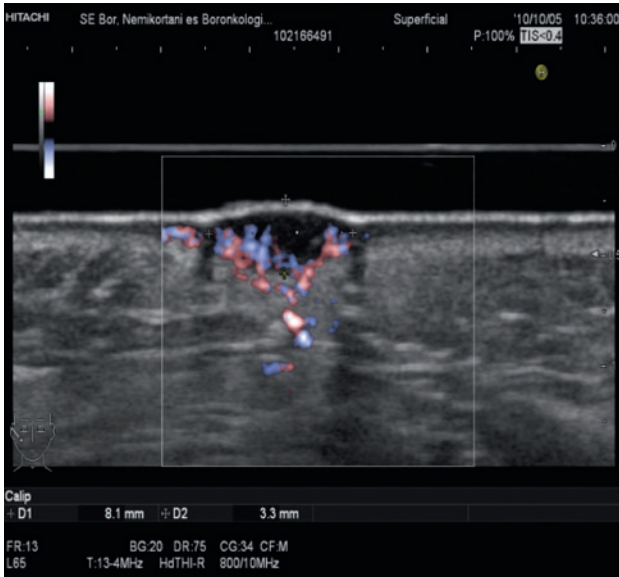
1. táblázat

A frekvencia változás szerepe a bőr elemzésében

subcutan szírszövet miatt, amelyben hosszanti echodús fibrózus szeptumok futnak (1). A real-time alkalmazott magas frekvencia a hullámhossztól függően elemzi a bőr rétegeit, melyet a vizsgálat során szükség szerint tudunk változtatni. Minél magasabb a képalkotás során alkalmazott frekvencia, annál kisebb a behatolási mélység és annál nagyobb a felbontóképesség. 7 MHz-nél nagyobb frekvenciájú ultrahang már lehetővé teszi a bőr rétegeinek, a bőrfüggeléknek és a subcutan szöveteknek a vizualizációját, míg 10 MHz-nél nagyobb frekvenciájú ultrahang alkalmazásával már képesek vagyunk elkülöníteni a bőr különböző rétegeit is. A leggyakrabban alkalmazott 20 MHz körüli frekvenciával 6-7 mm behatolási mélységet és 50-200 µm-es felbontást érhetünk el (1. táblázat) (2).

Kihasználva a HD ultrahang technika fent említett lehetőségeit a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiaia Klinikáján 2010 óta a mindennapi gyakorlat részét képezi ezen kiegészítő, diagnosztikus módszer, melyet a malignus és benignus kórképekben egyaránt alkalmazunk. A technikának vitathatatlan szerepe van a malignus bőrdaganatok, melanomák, laphámrákok, lymphomák, dermatosarcomák diagnosztikájában, stagingjében, hangsúlyozva azonban, hogy a dermatoszkópia nélkülözhetetlen eszköze a diagnosztikának.

A melanoma malignum esetében a legfontosabb prognosztikai faktor a Breslow-féle tumorvastagság, amely meghatározza a beteg túlélését, a TNM stádiumbesorolást (staging) és a sebészi ellátás során az operációs szegély nagyságát, a szatellita folyamatok jelenlétét (2. ábra). Az ultrahanggal végzett tumorvastagság mérések a korábbi kutatásunk szerint a szövettani tumorvastagság mérési eredményekkel összehasonlítva szignifikáns korrelációt mutattak Breslow szerint (3. ábra) (3). A preoperatív UH vizsgálat a sebész számára a biztonsági zóna pontos értékét megadja, mely a páciens számára kedvezőbb prognózist jelent a betegség lefolyását illetően. A preoperatív UH vizsgálat elvégzését a bőrgyógyászati szakmai irányelvek is szükségesnek tartják (4), mely a kiemelt onkodermatológiai központokban hozzáférhető, így valamennyi egyetemi

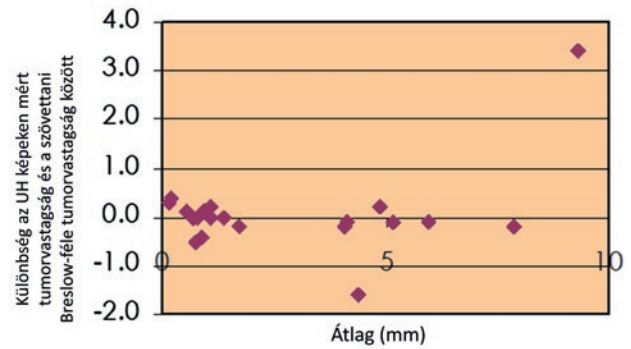


2. ábra

Melanoma malignum hypervascularizált forma ultrahang képe. Staging: T3; Breslow: 3,3 mm

klinika rendelkezik megfelelő eszközzel. Korábbi tanulmányok alapján a bőrtumorok vastagságának megítélése sok esetben 10–20 Mhz felbontású ultrahanggal történik, mely a legtöbb helyen hozzáférhető (5). A módszer azonban nem alkalmazható melanocytás naevus és melanoma malignum differenciáldiagnosztikájára, mivel mindkettő jól körülhatárolt, homogén, hypoechogén területként jelenik meg.

Basalioma esetében a magas frekvenciának köszönhetően több altípus elkülöníthető, mely a sebész számára szintén fontos, mert így a biztonsági zónát jól megválasztva kisebb az esély a betegség recidivájára. Ezen túl, ha

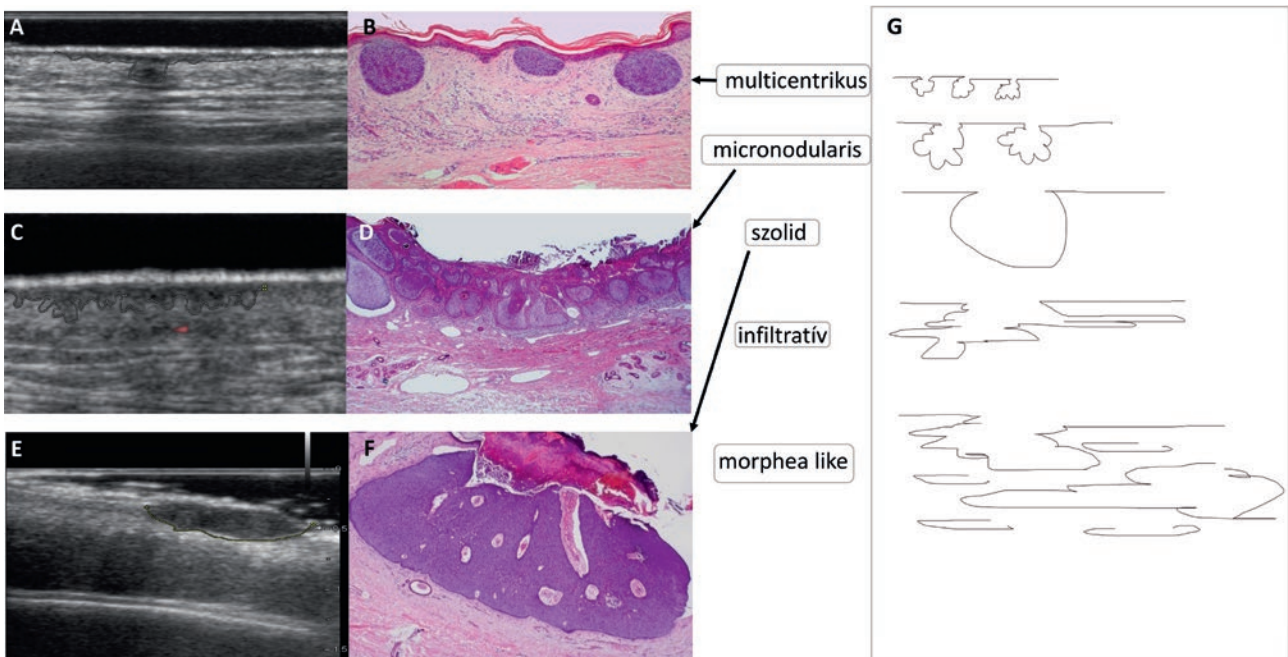


3. ábra

Összefüggés a Breslow-vastagság és az UH által mért tumor mélység között (3)

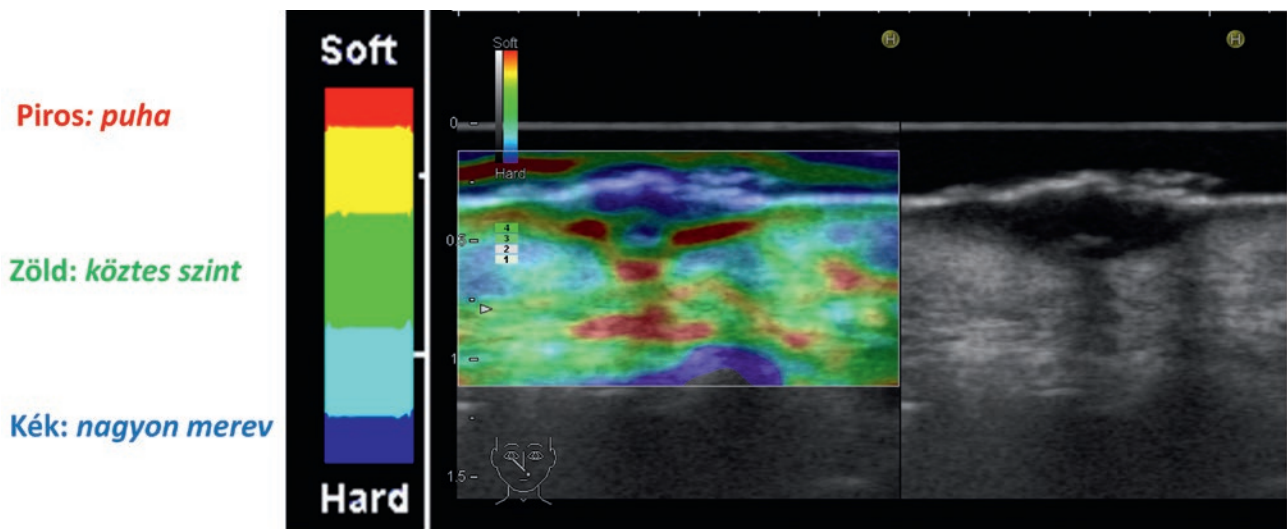
nem sebészi terápiát választunk, a terápia alatti és utáni követésben lesz jelentősége (4. ábra). Cutan lymphomák esetében is hasonlóan a diagnosztikában és a követésben van fontos szerepe az UH technikának.

Számos kötőszöveti betegségben, mint scleroderma vagy SLE, megváltozik a bőr összetétele és rugalmassága, fibrotikus szövet alakul ki, amelynek mechanikai tulajdonságai ultrahang elasztográfiával (UE) jól vizsgálhatók (6). Sclerodermában UE segítségével a patológiás kollagén depozitumok számának gyarapodásával elkülöníthetővé válik a kezdeti gyulladásos és a késői, a bőr megkeményedésével és dermális megvastagodással járó fázis (1). Ezeket soft elasztográfia esetében egy lágy-kemény együtthatóval, share wave elasztográfia esetében kPa-ban megadva jelezzük (5. ábra). Ez a technika alkalmas a kezelés hatékonyságának mérésére is (6. ábra). Bizonyos kórképeknél a kezelésben alkalmazott szerek májra kifejtett hatásának követésében is alkalmazható, a fibrózis mértékének mérésére.



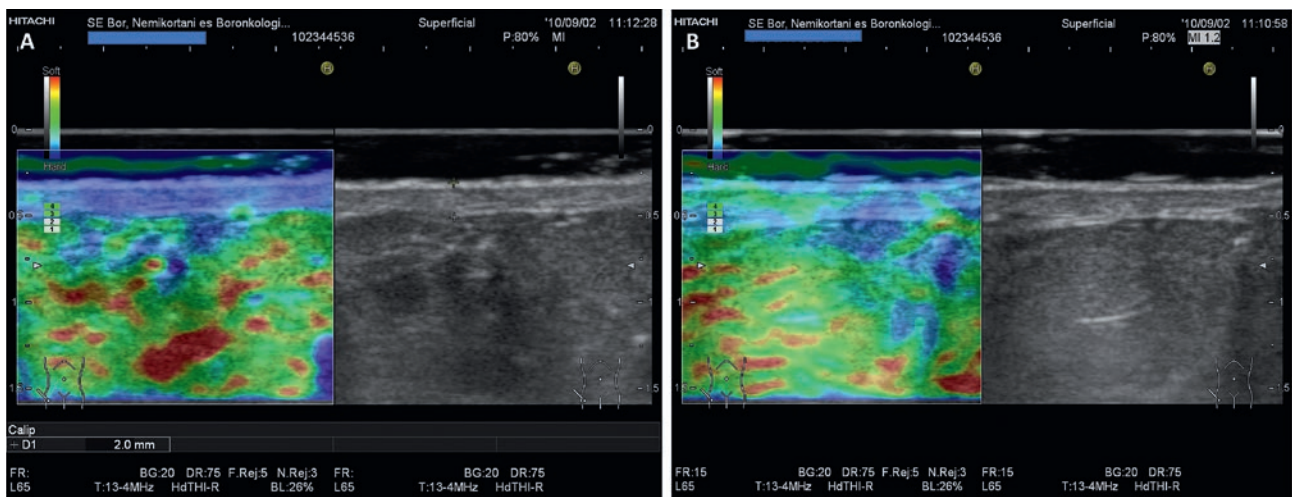
4. ábra

A basaliomák morfológiai elkülönítése ultrahang és szövettan szerint



5. ábra

Real-time elasztográfia „strain imaging”. Az elasztogram – B képre vetített színekódolás ábrázolódik



6. ábra

A szöveti elasztogram változás lichen esetében kezelés hatására

A gyulladáshoz hasonló bőrbetegségekben, bár számos különböző kórkepet foglalnak magukba, mégis jellegzetes közös UH morfológiai eltérések mutatkoznak. Ezekben a kórképekben az epidermis alatti területen hypoechogén sáv ábrázolódik, melyre a nemzetközi szakirodalomban SLEB (subepidermal low echogenic band) rövidítéssel hivatkoznak, color Dopplerrel továbbá fokozott véráramlás mutatkozik (7). Egyes betegségekben további specifikus jelek figyelhetők meg. Psoriasisban az érintett bőrterületeken a SLEB réteg megjelenésén és a fokozott véráramláson túl az epidermis és a dermis megvastagodása, valamint a dermis echogenitásának csökkenése látható (8). Atópiás dermatitisben SLEB réteg a klinikailag aktív területen kívül a látszólag nyugalomban lévő bőrön is kimutatható, bár a gyulladt területhez képest vékonyabb rétegben (9). *Po-lanska és mtsai* korrelációt mutattak ki az HFUS-al ábrázolódó SLEB réteg vastagsága, a szövettanilag észlelt oedema és a gyulladáshoz infiltrátum kiterjedésével, valamint az EASI-score-al értékelt betegségaktivitással (10). Pso-

riasis-hoz hasonlóan atópiás dermatitisben az UH vizsgálat a betegség aktivitásának, valamint a terápia hatékonyságának követésében tölthet be szerepet.

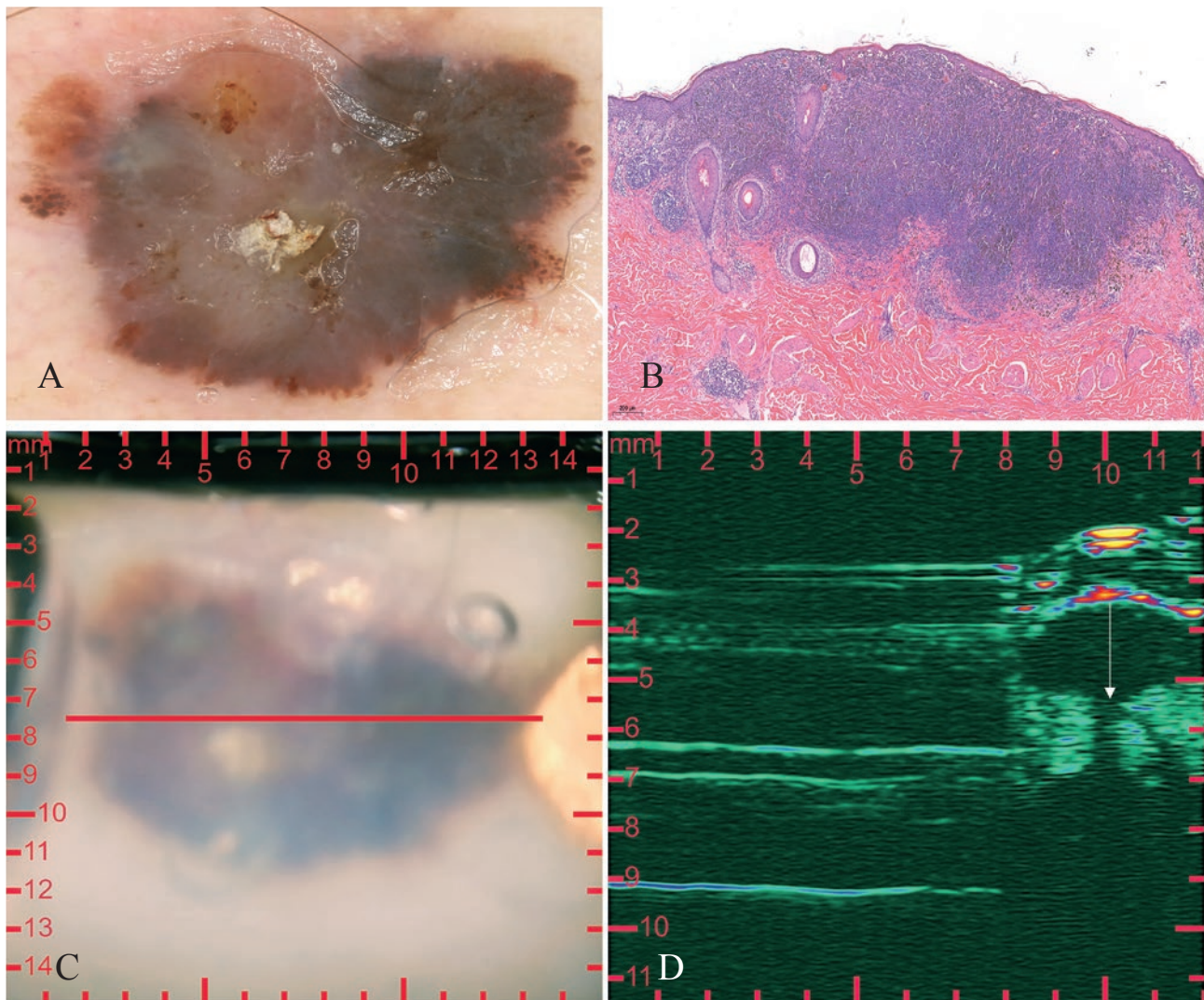
A 2021-es European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) ajánlásában a szerzők teljes egyetértésben erős ajánlást fogalmaztak meg a bőr ultrahang hidradenitis suppurativában (HS) történő alkalmazásáról. Javasolt HS-ben a bőr UH vizsgálata a diagnózis megerősítéséhez, a klinikai stádium meghatározásához, valamint a terápia hatékonyságának követésében (7). *Wortsman* HS-ben számos UH vizsgálattal kimutatható jellegzetességet írt le. Ezek a szőrtüszők kiszélesedése, a dermis megvastagodása vagy abnormális echogenitása, dermális pseudocisztás nodulusok láthatóvá válása (kerek vagy ovális alakú echoszegény ill echomentes nodularis képletek), folyadékgyülemek megjelenése (echomentes vagy echoszegény folyadék depositumok a dermisben vagy a kiszélesedett szőrtüszők tövéhez kapcsolódóan), valamint a sipoly járatok ábrázolódása (echomentes vagy

echoszegény sávserű struktúrák a bőr rétegein átívelően a kiszélesedett szőrtüszők tövéhez kapcsolódóan). Fontos jellegetesség a color Dopplerrel kimutatható fokozott áramlás az előbb felsorolt struktúrákhoz kapcsolódóan, mely a gyulladás aktivitásával mutat korrelációt (11). A microcirkuláció mérésével szintén fontos differenciáldiagnosztikai lehetőséget rejt a color Doppler UH technika, mely a Raynaud szindróma diagnosztikájában segít (12).

Az UH technikákat fejlesztve 2014-től klinikánk együtt kutatott a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Bionika Karával, célul tűzve ki egy olyan készülék létrehozását, mely mobilis, kis méretű magas frekvenciás ultrahang berendezés. Ezen rendszer meghatározott feladatául tűztük ki a malignus bőrfolyamatok preoperatív diagnosztikáját, mely alkalmassá válhat arra, hogy valamennyi bőrgyógyász megtanulva a használatát, a malignus melanomák időben kerüljenek ellátásra. Az eszköz bemérését jelenleg is klinikánk munkacsoportja végzi, mely közben továbbfejlesztett változatával végzik a méréseket. Az eszköz beépített magas frekvenciás (33Mhz) egy szálal piezoelekt-

romos kristály mellett egy optikai tükröt dermatoszkópként használ. Ez fontos a bőrgyógyász kezében, mint biztonsági mankó, mely segíti az ultrahangkép biztosabb elemzésében (13). A kutatás egy további célja a melanoma szövettanának és ultrahang képének digitális elemzése, mely felhasználásával az ultrahangtechnika feleletet tud mondani a lymphaticus terjedésről, mely prognosztikai faktora a betegségnek (7. ábra).

Az ultrahangot már több mint 40 éve használják a bőrgyógyászatban, és indikációs köre folyamatosan bővül a technikai fejlesztések hatására (1). Előnyei közé tartozik, hogy nem használ ionizáló sugárzást a képkészítéshez, ezért nincs kontraindikációja, könnyen használható, relatíve olcsó, és valós idejű vizsgálatot eredményez. A legfőbb limitáló tényezője, hogy korlátozott felbontóképességgel rendelkezik és a kontrasztfelbontás hiánya miatt nehézséget jelent a számos hypoechogén területként megjelenő struktúra azonosítása (pl. tumor, subcutan zsír, gyulladásos szövet). Ezen hátrányok azonban az UH kontrasztanyagot technikával kiküszöbölhetők, a malignus folyamatok érzé-



7. ábra

Melanoma malignum A) dermatoszkópos képe B) szövettani képe (Breslow: 2,29 mm) C) kézi, magas frekvenciájú ultrahang eszköz optikai képe és D) ultrahang képe (mért tumorvastagság: 2,09 mm)

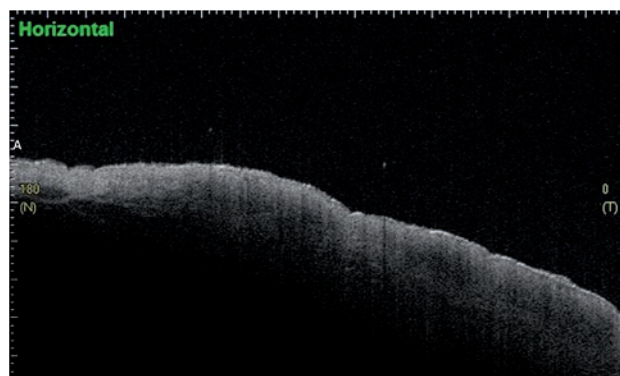
kenysége révén. A fentiekén túl fontos szempont azonban, hogy az UH képalkotás egy rendkívül vizsgálófüggő eljárás, amelynek klinikai haszna függ a vizsgáló szakmai jártasságától (13).

Optikai koherencia tomográfia (OCT)

Bőrbetegségek optikai koherencia tomográfiával történő vizsgálatáról a '90-es évek végén számoltak be (14). Hazánkban első sikeres klinikai alkalmazása szemészetben történt 1998-ban (15). Azóta a szemészeti gyakorlatban rutin vizsgálatként alkalmazzák, sok esetben a diagnosztika alapját képezi.

Az OCT használata során az ultrahanggal szemben nem hanghullámokat alkalmazunk, hanem rövidebb hullámhosszú fényforrást (infravörös (infrared, IR) vagy közel-infravörös (near-infrared, NIR) sugárzást), mely lehetővé teszi a nagyobb felbontást (3 μm), azonban a leképzett terület és mélység elmarad az ultrahanghoz képest. Az OCT működése az alacsony koherenciájú interferometria elvén alapul. A kibocsátott fény egy része interferál egy ismert, referencia fénnyel, másik része a mintára irányul. Majd a visszaverődő fénysugarak egyesülnek, melyet egy detektor érzékel és keletkező interferenciaminta alapján meghatározható a vizsgált terület mélysége. Újabb OCT-berendezések a keresztmetszeti kép mellett horizontális metszetek felvételére és 3D képrekonstrukcióra is alkalmasak. 2 mm behatolási mélységet biztosít, mely lehetővé teszi az epidermis és a dermis vizsgálatát, a bőrfüggelék és erek megjelenítését. Az OCT alkalmas lehet a melanoma és nem-melanoma bőrtumorok (non-melanoma skin cancer, NMSC) diagnosztizására és tumor széleinek megállapítására. Egyes tanulmányok megkísérelték a melanomára jellegzetes OCT kép pontos leírását magas felbontású OCT-vel (high definition OCT, HD-OCT), amely lehetővé teszi a celluláris struktúrák vizsgálatát, illetve SV-OCT-vel (speckle variance OCT), mellyel a szabálytalan elrendeződésű ereket mutatták ki (16). A basalioma diagnosztikájában az OCT szignifikánsan magasabb szenzitivitást és specificitást tesz lehetővé összehasonlítva a klinikai vagy dermatoszkópos vizsgálaton alapuló diagnózis felállításával (17-19). A basaliomában azonosítható jellegzetes struktúrákat kis esetszámú tanulmányban 3 dimenziós rekonstrukciót lehetővé tevő line-field-OCT-vel határozták meg (20). Az OCT segítséget nyújthat a sebészi szélek preoperatív tervezése során (21), továbbá az aktinikus keratosis (AK), laphámrák és Bowen-kór elkülönítésére, valamint AK-ban a terápia hatásosságának követésére is alkalmazható lehet (22-24). OCT használatával sikeresen vizsgáltak körömbetegségeket (köröm psoriasis, onychomycosis), gyulladásoos bőrbetegségeket (kontakt dermatitis, seborrhoeás dermatitis), autoimmun hólyagos bőrbetegségeket, ér eredetű léziókat (nevus flammeus, hemangioma), akne-t és rosacea-t, valamint fibrósissal járó bőrelváltozásokat is (szisztémás sclerosis, heg) (25,26).

Psoriasisban az OCT kép jellemzői közé tartozik a hiperkeratosis, acanthosis és a papilláris dermisben kitágult kapilláris hurkok, az úgynevezett „tüskék” (27) (8. ábra).



8. ábra

OCT alkalmazása bőrgyógyászatban. Psoriasisos beteg kézfejen elhelyezkedő plakkról készült felvétel, ahol az epidermis egyenetlensége ábrázolódik. Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika képanyaga

A psoriasis lokális és szisztémás terápia hatékonyságának monitorozására is alkalmazták (28,29).

Az egyes léziók mélysége körülbelül 1,5 mm vastagságig határozható meg hagyományos OCT-szkennerekkel. Gyulladásos infiltrátum jelenlétekor túlbecsülhetjük a mélységet. Basalioma és AK vastagságának meghatározása OCT-vel pontosabbnak bizonyult HFUS-al szemben. 2 mm-nél vékonyabb NMSC léziók esetében az OCT, de különösen a HFUS, hajlamos túlbecsülni a daganat mélységi kiterjedését (30).

Reflektancia konfokális mikroszkópiához (RCM) képest az új-generációs OCT berendezésekkel nagyobb látómezőt jeleníthetünk meg, mélyebb szöveti behatolást biztosítanak és 3D móddal is rendelkeznek. Ezen felül a LC-OCT (line-field confocal) magasabb felbontást (7.5–10 μm) is lehetővé teszi (31).

Mágnesesrezonancia képalkotás (MRI)

Már az 1990-es évek elején több tanulmányban beszámoltak az MRI klinikai jelentőségéről a bőrgyógyászat területén. A laphámrák, dermatofibroma, és primer cutan B-sejtes lymphoma mellett a Breslow-tumorvastagságot is sikerrel vizsgálták (32,33). Olykor egy test MRI vizsgálat során véletlenszerűen kerülhet felismerésre a bőr és a subcutan szövetekben észlelhető kóros folyamat. *Becker-Wiedman és mtsai* összefoglalták bizonyos benignus és malignus bőrgyógyászati kórképek MR-en megjelenő jellegzetességeit (34).

Az MRI-t több mint egy évtizede használják a súlyos anogenitális HS kezelése során. Crohn-betegségben megjelenő anogenitális tünetek és anogenitális HS elkülönítésére alkalmazható. Tekintettel az MRI magas költségére és a felületes elváltozások kimutatásának korlátozott képességére, az MR képalkotást elsősorban kiterjedt HS esetek műtét előtti tervezésében használják (35).

Ennél a technikánál meg kell jegyezni, hogy valamilyen fent jelzett vizsgálathoz (végbél, bőr) más-más diagnosztikai tekercsre van szükség, így a technika rendkívül költséges, de a hasznossága igen jelentős.

Bőrgyógyászati onkológiában a távoli metasztázisok feltérképezésére az agyi MR mellett teljes test CT vagy PET-CT vizsgálat lehet indokolt. Ezen képalkotó vizsgálatok elvégzése javasolt a melanoma IIC stádiumában (36). Használatuk gyakorlati jelentősége abban rejlik, hogy a távoli metasztázis esetén minden esetben szisztémás terápia szükséges. Új terápiás lehetőségek, a célzott terápia és immunterápia fejlődése következtében a képalkotók szerepe méginkább felértékelődik, az onkológiában kitüntetett szereppel bíró diagnosztikus algoritmusok szerint (37).

Összefoglalás

A technika fejlődése következtében a dermatoszkópia mellett új *in vivo* képalkotó eszközök jelentek meg a bőrgyógyászati gyakorlatban, melyek klinikai alkalmazásai egyre szélesebb körben elterjednek. Az UH és OCT számos bőrbetegségben használható, melyekkel lehetőség nyílik a diagnózis felállítására, emellett a pontosabb stádium meghatározása által az adekvát terápiás döntésben is segítséget nyújthatnak. Sikerral követhetjük egyes betegségek regresszióját, progresszióját, valamint lehetőség nyílik a terápiák eredményességének és a folyamatosan megjelenő, új terápiás lehetőségek hatásosságának objektív monitorozására is.

Köszönetnyilvánítás: Dr. Kuroli Enikőnek köszönjük, hogy a szövettani felvételeket rendelkezésünkre bocsátotta. Köszönjük Dr. Csákány Béla munkáját az OCT felvételek elkészítésében. Köszönjük a Dermus Kft. munkatársainak, köztük Dr. Gyöngy Miklósnak és Dr. Csány Gergelynek, hogy Dermus Skinscanner portábilis, optikailag vezérelt HFUS eszközöket a klinikán rendelkezésünkre bocsátottak, valamint folyamatos szakmai támogatást biztosítottak számunkra.

IRODALOM

- Levy J., Barrett D.L., Harris N. és mtsai. High-frequency ultrasound in clinical dermatology: A review. In *Ultrasound J*, (2021) 13, 24.
- Schneider S.L., Kohli I., Hamzavi I.H. és mtsai.: Emerging imaging technologies in dermatology: Part i: Basic principles. *J Am Acad Dermatol*. (2019) 80, 1114-1120.
- Szalai K., Hatvani Z., Somlai B. és mtsai. Staging melanoma malignum using resolution ultrasound technique. In Proceedings of 6th EADO Congress 2010, 16th-19th June, 2010 Athens, Greece.
- Wortsman X., Alfageme F., Roustan G. és mtsai.: Guidelines for performing dermatologic ultrasound examinations by the dermatologist group. *J Ultrasound Med*. (2016) 35, 577-580.
- Csernus A.E., Lengyel Z., Ferencz J. és mtsai.: Melanoma malignum in vivo mélységi terjedésének meghatározása nagyfelbontású ultrahanggal (18-, 22 mhz). *BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE*. (2012) 88.1, pp. 11–18,
- DeJong H.M., Abbott S., Zelesco M. és mtsai.: The validity and reliability of using ultrasound elastography to measure cutaneous stiffness, a systematic review. *Int J Burns Trauma*. (2017) 7, 124-141.
- Alfageme F., Wortsman X., Catalano O. és mtsai.: European federation of societies for ultrasound in medicine and biology (efsumb) position statement on dermatologic ultrasound. *Ultrasound Med*. (2021) 42, 39-47.
- Wortsman X., Jemec G. *Dermatologic ultrasound with clinical and histologic correlations*; Springer Science & Business Media: 2013.
- Sabău M., Boca A.N., Ilies R.F. és mtsai.: Potential of high-frequency ultrasonography in the management of atopic dermatitis. *Exp Ther Med*. (2019) 17, 1073-1077.
- Polańska A., Dańczak-Pazdrowska A., Silny W. és mtsai.: Comparison between high-frequency ultrasonography (dermascan c, version 3) and histopathology in atopic dermatitis. *Skin Res Technol*. (2013) 19, 432-437.
- Wortsman X. *Atlas of dermatologic ultrasound*; Springer: 2018.
- Cazalets C., Cador B., Rolland Y. és mtsai.: [digital flow exploration by color doppler ultrasound in patients with raynaud's disease or systemic sclerosis]. *J Mal Vasc*. (2004) 29, 12-20.
- Csány G., Gergely L.H., Szalai K. és mtsai.: First clinical experience with a novel optical-ultrasound imaging device on various skin pathologies. medRxiv. (2021),
- Welzel J., Lankenau E., Birngruber R. és mtsai.: Optical coherence tomography of the human skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. (1997) 37, 958-963.
- Békési L., Biró A., Berta A.: Ophthalmic application of optical coherence tomography. [az optikai koherencia tomográfia szemészeti alkalmazásáról.] *Szemészet*. (1998) 135(3), 173–177,
- Rajabi-Estarabadi A., Bittar J.M., Zheng C. és mtsai.: Optical coherence tomography imaging of melanoma skin cancer. *Lasers Med Sci*. (2019) 34, 411-420.
- Markowitz O., Schwartz M., Feldman E. és mtsai.: Evaluation of optical coherence tomography as a means of identifying earlier stage basal cell carcinomas while reducing the use of diagnostic biopsy. *J Clin Aesthet Dermatol*. (2015) 8, 14-20.
- Ulrich M., von Braunmühl T., Kurzen H. és mtsai.: The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: An observational study. *Br J Dermatol*. (2015) 173, 428-435.
- Cheng H.M., Lo S., Scolyer R. és mtsai.: Accuracy of optical coherence tomography for the diagnosis of superficial basal cell carcinoma: A prospective, consecutive, cohort study of 168 cases. *Br J Dermatol*. (2016) 175, 1290-1300.
- Cappilli S., Cinotti E., Lenoir C. és mtsai.: Line-field confocal optical coherence tomography of basosquamous carcinoma: A case series with histopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2022) 10.1111/jdv.18038,
- De Carvalho N., Schuh S., Kindermann N. és mtsai.: Optical coherence tomography for margin definition of basal cell carcinoma before micrographic surgery-recommendations regarding the marking and scanning technique. *Skin Res Technol*. (2018) 24, 145-151.
- Ruini C., Hartmann D., Bastian M. és mtsai.: Non-invasive monitoring of subclinical and clinical actinic keratosis of face and scalp under topical treatment with ingenol mebutate gel 150 mcg/g by means of reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography: New perspectives and comparison of diagnostic techniques. *J Biophotonics*. (2019) 12, e201800391.
- Ulrich M., Themstrup L., de Carvalho N. és mtsai.: Dynamic optical coherence tomography in dermatology. *Dermatology*. (2016) 232, 298-311.
- Olsen J., Themstrup L., De Carvalho N. és mtsai.: Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in actinic keratosis and basal cell carcinoma. Photodiagnosis and photodynamic therapy. (2016) 16, 44-49.
- Pomadakis C.E., Marghoob N., Bleicher B. és mtsai.: Optical coherence tomography. *Clin Dermatol*. (2021) 39, 624-634.
- Rajabi-Estarabadi A., Vasquez-Herrera N., Martinez-Velasco M. és mtsai.: Optical coherence tomography in diagnosis of inflammatory scalp disorders. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. (2020) 34, 2147-2151.
- Ruini C., Daxenberger F., Gust C. és mtsai.: [advances in optical coherence tomography]. *Hautarzt*. (2021) 72, 1048-1057.

28. *Yélamos O., Alejo B., Ertekin S.S. és mtsai.*: Non-invasive clinical and microscopic evaluation of the response to treatment with clobetasol cream vs. Calcipotriol/betamethasone dipropionate foam in mild to moderate plaque psoriasis: An investigator-initiated, phase iv, unicentric, open, randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) *35*, 143-149.
 29. *Odorici G., Losi A., Ciardo S. és mtsai.*: Non-invasive evaluation of secukinumab efficacy in severe plaque psoriasis with confocal microscopy and optical coherence tomography: A case report. *Skin Research and Technology.* (2018) *24*, 160-162.
 30. *Gambichler T., Pljakic A., Schmitz L.*: Recent advances in clinical application of optical coherence tomography of human skin. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology.* (2015) *8*, 345-354.
 31. *Gust C., Schuh S., Welzel J. és mtsai.*: Line-field confocal optical coherence tomography increases the diagnostic accuracy and confidence for basal cell carcinoma in equivocal lesions: A prospective study. *Cancers (Basel).* (2022) *14*,
 32. *Zemtsov A., Lorig R., Ng T.C. és mtsai.*: Magnetic resonance imaging of cutaneous neoplasms: Clinicopathologic correlation. *J Dermatol Surg Oncol.* (1991) *17*, 416-422.
 33. *Park J.i., Kim J.W.*: Mr imaging features of primary cutaneous diffuse large b-cell lymphoma: A case report. *JKSR.* (2011) *64*, 249-252.
 34. *Becker-Weidman D., Mhuircheartaigh J.N., Mortelet K.J.*: The skinny on skin: Mri features of cutaneous and subcutaneous lesions detected on body mri studies. *Abdom Radiol (NY).* (2018) *43*, 2823-2850.
 35. *Elkin K., Daveluy S., Avnaki K.*: Review of imaging technologies used in hidradenitis suppurativa. *Skin Res Technol.* (2020) *26*, 3-10.
 36. *Garbe C., Amaral T., Peris K. és mtsai.*: European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – update 2019. *Eur J Cancer.* (2020) *126*, 141-158.
 37. *Garbe C., Amaral T., Peris K. és mtsai.*: European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – update 2019. *Eur J Cancer.* (2020) *126*, 159-177.
- Érkezett: 2022.04.12.
Közlésre elfogadva: 2022.05.02.

Innovatív *in vivo* képalkotó módszerek a bőrgyógyászatban

Innovative *in vivo* imaging techniques in dermatology

FÉSŰS LUCA DR., KISS NORBERT DR., JOBBÁGY ANTAL DR., FARKAS KLÁRA DR.,
MEZNERICS FANNI DR., BOZSÁNYI SZABOLCS DR., BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.,
WIKONKÁL NORBERT DR*, LŐRINCZ KENDE DR.*

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Az orvosi képalkotás fejlődésének vívmányai révén a XXI. századi bőrgyógyászati képalkotás eszköztára jelentősen bővült. A jelenleg a diagnosztikában gold standardnak számító szövettani vizsgálat mellett az utóbbi évtizedekben számos noninvazív képalkotási került a klinikai és preklinikai gyakorlatba. A kereskedelmi forgalomban is megjelenő eszközök révén számos bőrgyógyászati kórkép jellemzői leírásra kerültek *in vivo* vizsgálatok során. A szerzők összefoglalják a terahertzes képalkotás, a fotoakusztikus képalkotás, a reflektancia és autofluoreszcencia képalkotás, a közeli-infravörös spektroszkópia, valamint a nemlineáris mikroszkópia működéseit elvét, valamint az eddigi *in vivo* bőrgyógyászati eredményeket és ezen modalitások klinikai alkalmazásának lehetőségeit.

Kulcsszavak:

**orvosi képalkotás – terahertzes
képalkotás – fotoakusztikus technikák
– autofluoreszcencia képalkotás –
közel-infravörös spektroszkópia –
nemlineáris optikai mikroszkópia**

SUMMARY

As a result of advances in the development of medical imaging, the toolbox of dermatological imaging in the XXI. century expanded considerably. In addition to the histological examination that is currently the gold standard in diagnostics, a number of noninvasive imaging methods have emerged in recent decades that have become part of the clinical and preclinical practice. The characteristics of many dermatological diseases have been described *in vivo* studies with commercially available devices. The authors summarize the principles of terahertz imaging, photoacoustic imaging, reflectance and autofluorescence imaging, near-infrared spectroscopy, and nonlinear microscopy, as well as the *in vivo* dermatological results and clinical applications of these modalities.

Key words:

**medical imaging – terahertz imaging –
photoacoustic techniques – autofluorescence
imaging – near-infrared spectroscopy –
nonlinear optical microscopy**

A bőrgyógyászatban *in vivo* is alkalmazható képalkotó módszerek palettájának nagyfokú bővülése jellemző a XX. század közepe – a dermatoszkópia rutinszerűvé válása óta (1). Számos esetben a dermatoszkópos vizsgálaton túli karakterizálására van szükség, és folyamatos a törekvés arra, hogy a szövettani vizsgálatot noninvazív módszerekkel helyettesítsük. Az 1980-as években kezdett elterjedni a magas frekvenciájú ultrahang (2), majd a nagyobb laterális és axiális felbontást adó optikai koherencia tomográfia, illetve a fénymikroszkóp felbontásával megegyező részletességet biztosító reflektancia konfokális mikroszkópia is elérhetővé vált a klinikusok számára (3). Ez utóbbi módszerek részletezésére Szalai Klára és mtsai, valamint Lengyel Zsuzsanna és Varga Erika közleményeiben kerül sor, jelenleg

a XXI. században elterjed, egyéb *in vivo* képalkotást lehetővé tévő eszközöket, módszereket tekintjük át. Az újgenerációs képalkotó eljárások által hozott legnagyobb áttörés a felbontóképesség megsokszorozódása, mely révén a jövőben alkalmasak lehetnek akár a rutin szövettani vizsgálat alternatívájaként *in vivo* diagnosztizálásra (4).

Terahertzes képalkotás

A terahertzes (THz) sugárzás elektromágneses hullám, hullámhosszát tekintve az infravörös és a rádióhullámok közé esik, frekvencia tartománya 0,1-10 THz (5). Az alacsony frekvencia alacsonyabb fotonenergiákat jelent, szövetkárosító hatása, valamint járulékos hőhatása minimális,

in vivo alkalmazása során igazolták biztonságosságát (5, 6). A THz sugárnyaláb impulzus üzemmódban működő femotszekundumos lézerek generálják, majd a reflektált sugárzás intenzitását és a refraktív indexet detektálják (6).

A THz sugárzásra poláris molekulák érzékenyek, ilyen az élő szövetekben a vízmolekula, mely érzékennyé teszi a non-kontakt módszert szövetek víztartalmának monitorozására (7). Ugyanakkor, a magas abszorpció miatt a penetráció 100-150 μm behatolási mélységben limitált (5), így leginkább a stratum corneum vizsgálatára alkalmas (8). Továbbá, a reflektált THz jelet, illetve a refraktív indexet nagyban befolyásolja a bőrfelületre gyakorolt nyomás mértéke, valamint az esetleges okklúzió (9). Bár a külső behatások standardizálására protokoll is született, egyelőre a kereskedelmi forgalomban nem érhető el ilyen eszköz (10). Lateralis és axialis felbontása 350 μm , illetve 40 μm körüli (5). A bőrgyógyászatban *in vivo* alkalmazták hegek karakterizálására, valamint diabetezes mikroangiopátia korai detektálására (11, 12).

Fotoakusztikus képalkotás

A fotoakusztikus képalkotás (PAI) a fényrel történő gerjesztés és ultrahang detektálás ötvözése. Az anyagot fényrel megvilágítva hőhatás jön létre, az anyag rá jellemző módon tágulni kezd, nyomáshullámokat generál, mely transzducer segítségével detektálható. A gerjesztő fény hullámhossza a vizsgálandó anyag abszorpciós spektrumához igazítható, így a keltett fotoakusztikus hatás is nagyobb lesz (13, 14). Így gerjeszthetők a bőr endogén kromofórai mint a hemoglobin, a melanin vagy a lipidek (15). Fotoakusztikus képalkotás során nano-méretű kontrasztanyagok is alkalmazhatók, melyek *in vivo* detektálhatók (16). Fényforrásként napjainkban nanoszekundumos impulzusüzemű lézereket alkalmaznak (13). Az utóbbi években a fotoakusztikus tomográfia fejlesztésével vált elérhetővé az 1 cm-es képalkotási mélység $\sim 100 \mu\text{m}$ -es laterális felbontás mellett (16). A PAI alkalmasnak bizonyult gyulladáshoz vagy angiogenezishez köthető funkcionális biomarkerek vizsgálatára (17). Továbbá, *in vivo* multispektrális PAI-t sikerrel alkalmazták melanoma vastagság noninvazív meghatározására és a sebési szélek kijelölésére (1. a, b, c, d ábra) (18). Melanoma, valamint bazálsejtes carcinoma érhálózatának és daganatos szöveteknek PAI során megjelenő jellegzetességeit szintén leírták (19). Kereskedelmi forgalomban kapható eszköz a több hullámhosszon is operáló Vevo Lazr-X (FUJIFILM Visualsonics), mely kombinálja a magasfrekvenciájú ultrahang és a PAI nyújtotta

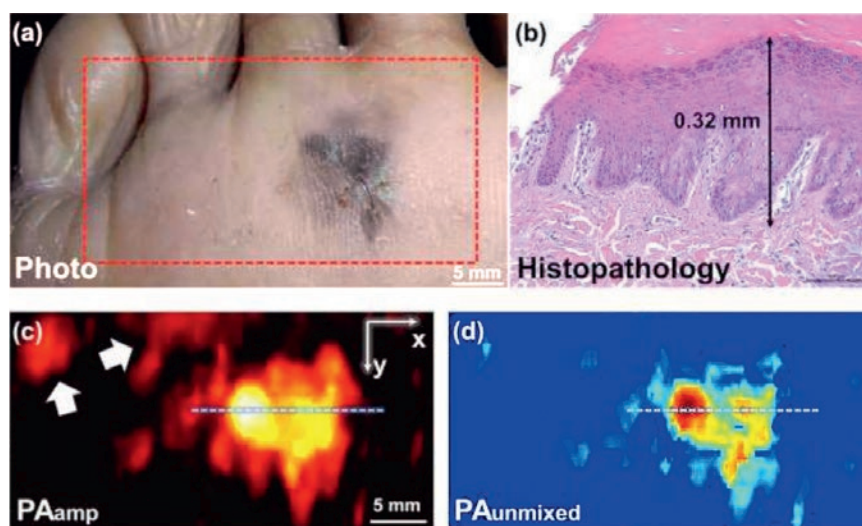
előnyöket és lehetőséget nyújt *in vivo* kontrasztanyagok, méretek és térfogatok, a véráramlás, perfúzió, valamint oxigén-szaturáció mérésére. *In vivo* alkalmazták már pigmentált léziók tumorvastagságának, valamint a környező érhálózatnak a vizsgálatára (20). Az utóbbi évek eredménye a preklinikai gyakorlatban is megjelenő, kézben tartható fotoakusztikus képalkotó eszköz, mely várhatóan a melanoma diagnosztikájában fog elterjedni (21, 22).

Közel-infravörös spektroszkópia

A közel-infravörös (NIR) spektroszkópia elve, hogy a különböző molekulák a NIR eltérő tartományában mutatnak magasabb fényabszorpciót (23). Az alacsony energiájú fotonok révén noninvazív, real-time képalkotást tesz lehetővé, mely különösen a vizsgált régió biokémiai változásaira érzékeny. Jelenleg psoriasis és vitiligo súlyosságának, valamint aktivitásának *in vivo* vizsgálatáról állnak rendelkezésre eredmények (24, 25). A kereskedelmi forgalomban emellett számos NIR fényforráson alapuló kompakt érzekennyer érhető el, penetrációs mélységük 10-15 mm. A hemoglobin detektálásán keresztül az érkepleteket teszik láthatóvá, és néhány másodperc alatt elkészíthető különböző régiók kétdimenziós értékepe (26, 27). Kozmetológiai beavatkozások, pl. botulinum toxin vagy hialuronsav injektálás előtt elterjedt az alkalmazásuk a vaszkuláris szövődmények elkerülésére (28).

Diffúz reflektancia és autofluoreszcencia képalkotás

A noninvazív tumordiagnosztika fontos szereplői a kereskedelmi forgalomban elérhető, subcelluláris felbontást



1. a, b, c, d ábra

Tumorvastagság mérése fotoakusztikus (PAI) technikával *in situ* melanoma esetén. a: klinikai kép. b: vertikális szövettani metszet, hematoxylin-eozin festés. c: Horizontális síkban készült *in vivo* PAI maximum intensity projection eredeti felvételen és d: spektrális dekompozíció után az a képen piros által kijelölt területen. A színek alapján lehet következtetni a Breslow-tumorvastagságra (18).

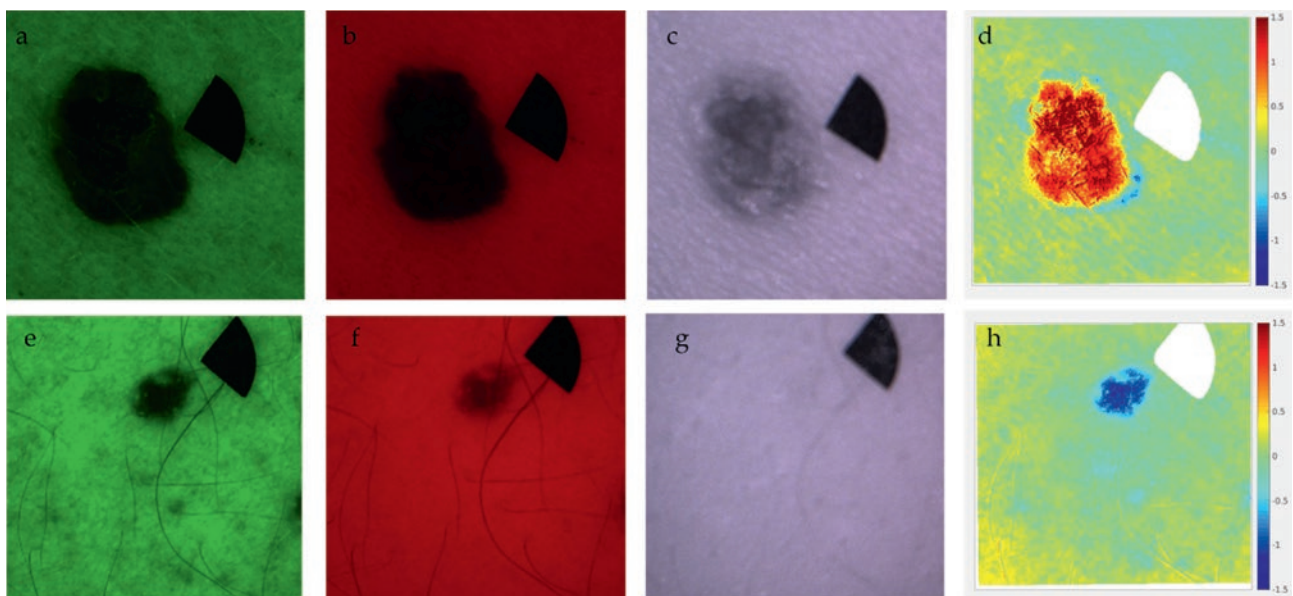
© 2020 European Academy of Dermatology and Venereology

biztosító költséges berendezéseknél olcsóbb, multispektrális reflektancia vagy fluoreszcencia elven működő eszközök. Ilyenek a *MelaFind*, *SLAScope*, *Velscope*, azonban egyelőre alacsony specificitásuk miatt ezek rutin klinikai használata nem terjedt el (29). Kísérletes körülmények között 405 nm-es LED megvilágítást alkalmazva egy kisebb elemszámú vizsgálatban azt találták, hogy az emittált autofluoreszcens jel alapján a seborrheás keratosis közel 100%-os szenzitivitással és specificitással különíthető el basaliomától, pigmentált naevustól és melanomától (30). Munkacsoportunk is alkalmaz multispektrális LED megvilágítással működő kézben tartható eszközt, mely a reflektancia és autofluoreszcencia detektálásán keresztül alkalmazható különböző léziók vizsgálatára. Eredményeink alapján a seborrheás keratosis 91.9% szenzitivitással és 57% specificitással különíthető el a melanomától (31), a nevusok 89.6% szenzitivitással és 88.1% specificitással különülnek el a melanomától, valamint a melanomák szövettani analízise alapján meghatározott Breslow-vastagság *in vivo* becslésére 78% szenzitivitással és 89% specificitással bír (2. a, b, c, d, e, f, g, h ábra) (32). Mivel akár okostelefonra is applikálható, kisméretű, egyszerű LED fényforrással működő eszközökről van szó, fejlesztésük is gyors, költséghatékony, és kifizetődő (30).

Nemlineáris mikroszkópia

A kétfoton excitációs fluoreszcencia (TPEF) mikroszkópia (33), másod- és harmadharmonikus keltés (SHG,

THG) (34), illetve koherens anti- Stokes Raman szórás (CARS) (35) olyan nemlineáris képalkotási módszerek, melyek során a vizsgálni kívánt molekulák gerjesztése hoz létre detektálható jelet, így lehetővé téve bizonyos szövetek *in vivo*, festékjelölés nélküli leképezését. A nemlineáris mikroszkópia (NLM) elnevezés onnan származik, hogy a gerjesztő, tipikusan infravörös hullámhosszon emittáló lézernyalábok által megfelelően nagy fotonstípuság létrehozásakor a fény polarizációja nemlineáris függést mutat az elektromos térerőtől (36). Egyszerre több, alacsonyabb energiájú foton vesz részt a kontraszt előállításában, így multifoton képalkotásnak, illetve multifoton mikroszkópiának is nevezik (37). A képalkotás során a felszínnel párhuzamosan két dimenzióban (2D) történik a képalkotás. *In vivo* vagy biopsziás szövetminta vizsgálatokor a hagyományos szövettani képek elemzésétől eltérően itt nem vertikális, hanem horizontális síkban történik a képalkotás, mely miatt kissé szokatlan lehet ezeknek a képeknek az elemzése. Az objektív segítségével változtatható a lézernyalábok fókuszja, így a felszínnel párhuzamos, horizontális síkú „optikai szeletek” is készíthetők különböző mélységekben, melyek összeillesztésével akár 3D képet is alkothatunk a mintáról. Emellett hangsúlyos előnye az NLM-nek, hogy a fókuszált lézernyalábok egy pontban gerjesztik a mintát, így a vizsgálat szubmikronos térbeli felbontást biztosít. Az egyes sejtek, rostnyalábok is láthatóvá, elkülöníthetővé válnak, és a sejt szintű felbontás segít az elkészült képek értelmezésében. Egy képkocka felvétel felbontástól füg-



2. a, b, c, d, e, f, g, h ábra

Pigmentált naevus és melanoma elkülönítése kompakt LED autofluoreszcencia eszközzel *in vivo*. Felső sor: superficialisan terjedő melanoma, Breslow: 1.02, Clark: IV, pT2a. Alsó sor: pigmentált naevus. a, e: 525 nm, b, f: 660 nm és c, g: 940 nm gerjesztési hullámhossz mellett felvett képek horizontális síkban. Az a, g: intenzitás térképek alapján kalkulált d, h: hőterképeken a vörös szín melanomát, a kék szín naevust valószínűsít (32).

Author: Szabolcs Bozsányi, Noémi Nóra Varga, Klára Farkas, András Bánvölgyi, Kende Lőrincz, Ilze Lihacova, Alexey Lihachev, Emilija Vija Plorina, Áron Bartha, Antal Jobbágy, Enikő Kuroli, György Paragh, Péter Holló, Márta Medvecz, Norbert Kiss and Norbert M. Wikonkál

Source: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/1/189>

License: CC BY 4.0

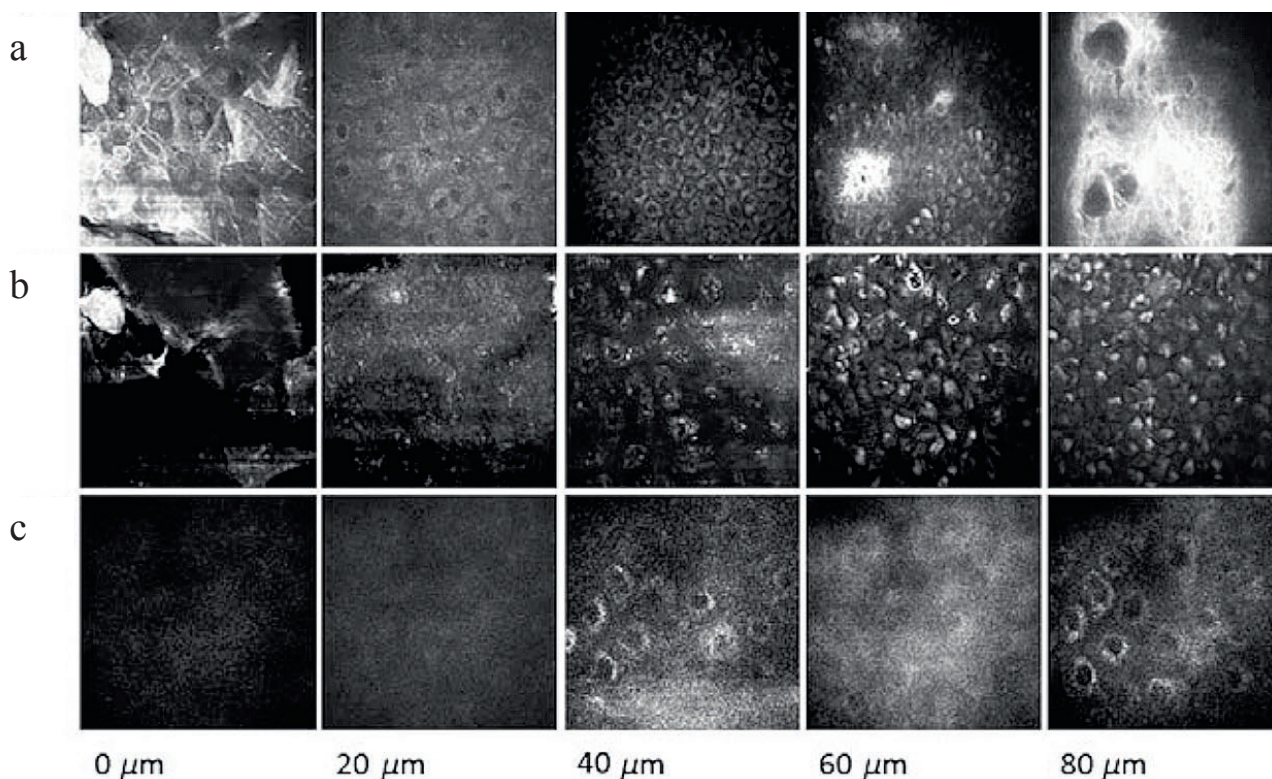
gően néhány másodperc, így a magas időbeli felbontás révén akár élettani folyamatok követésére is lehetőséget ad. Az NLM további előnye a nagyfelbontás mellett a mélyebb penetráció, mely az 1 mm-t is elérheti (53). Mivel az alkalmazott lézertényforrás impulzus üzemmódban működik, a termikus károsodás mértéke alacsony (38).

Kétfoton excitációs fluoreszcencia (TPEF) során két alacsony energiájú foton gerjeszt egy molekulát, majd az emittált jelet detektáljuk (37). A bőrben számos molekula viselkedik endogén kromofórként – ilyenek a keratin, melanin, elasztin, kollagén, FAD, NADH (39). A gerjesztő hullámhossz hangolásával növelhető a TPEF jel intenzitása, mivel a kromofórok a többsége 720 és 840 nm közötti abszorpciós maximummal rendelkezik (39). Az első TPEF mikroszkóp az 1990-es években piacra került, azonban mivel inkább az alaputatásban alkalmazzák, a humánban *in vivo* végzett vizsgálatok száma még alacsonyabb (40). *In vivo* alkalmasnak találták spinalioma és aktinikus keratosis diagnosztikájára és elkülönítésére (3. a, b, c ábra) (41). Melanoma *in vivo* diagnosztikájában nagyobb betegpopulációt vizsgálva átlagos szenzitivitása 75% és specificitása 80% volt (42). Basalioma *in vivo* vizsgálata során a basaloid sejtfészkek és a palisszádállású sejtek szintén felismerhetőek voltak az NLM képeken, bár a 200-300 µm mélységben már jelentősen csökkent jel/zaj arány egy limitáló tényező, mely különösen invazív basalioma esetén lehet gátja a klinikai alkalmazásnak (43). A daganatokon

kívül leírták a naevusok, lentigo, seborrhoeás keratosis, psoriasis, atopiás és seborrhoeás dermatitis, autoimmun hólyagos bőrbetegségek és kötőszöveti átépüléssel járó betegségek nemlineáris mikroszkópos jellemzőit (44-46).

Szintén a bőr endogen fluorofórajának vizsgálata történik a fluoreszcencia élettartam képalkotás (FLIM) során. Impulzus üzemmódban működő lézerforrás gerjeszti a mintát, a képalkotás alapja a fluoreszcens jel csökkenésének a mértéke (47). A FLIM-et alkalmasnak találták *in vivo* vizsgálatok során az egészséges bőr és basalioma elkülönítésére, valamint a tumorhatár meghatározására (4. ábra) (48). Adatok vannak hízósejtek *in vivo* detektálásáról is, ahol mastocytosisban, valamint atopiás dermatitisben szenvedő betegek, valamint egészséges páciensek között FLIM segítségével 80%-ot meghaladó szenzitivitással és specificitással lehetett elkülöníteni az aktivált hízósejteket (49).

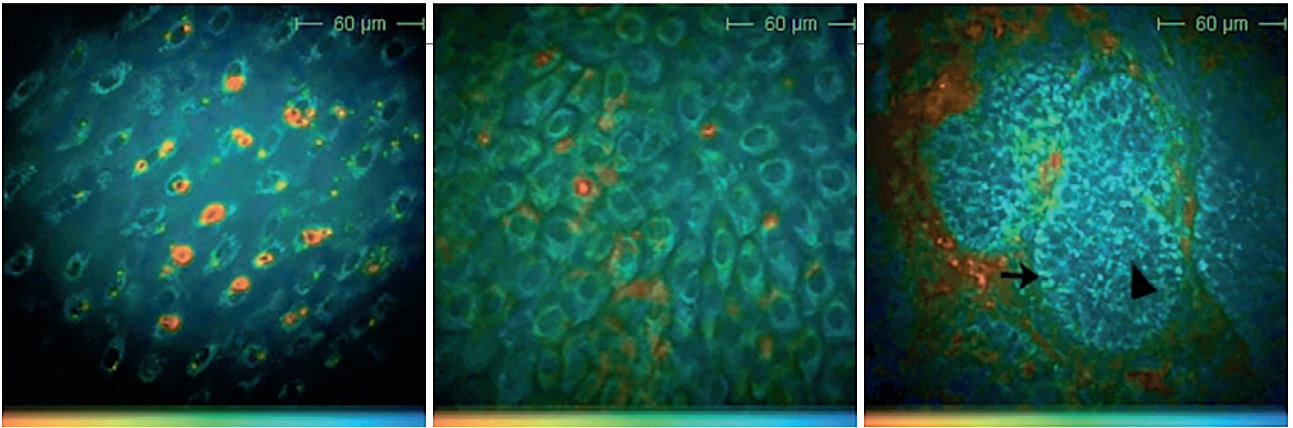
A másodharmonikus keltés (SHG) során a nem centroszimmetrikus molekulák hoznak létre jelet mint a bőrben a kollagén (50). A kollagénrostok nagy térbeli rendezettségük miatt erős SHG jelet generálnak, így egy rendkívül specifikus képalkotási technikáról beszélhetünk, mely főként a kollagén szerkezeti változásaival járó betegségeknél hasznosítható (51, 52). *In vivo* vizsgálatokat közöltek a bőr öregedése során, valamint napfénykárosodás hatására a dermis kollagéntartalmának változásáról (5. a, b ábra) (53, 54), obezitás, valamint a lokális szteroidkezelés ha-



3. a, b, c, ábra

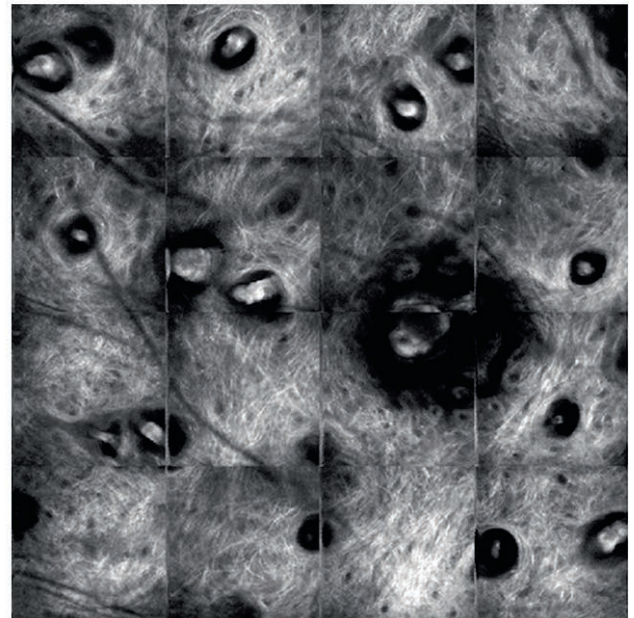
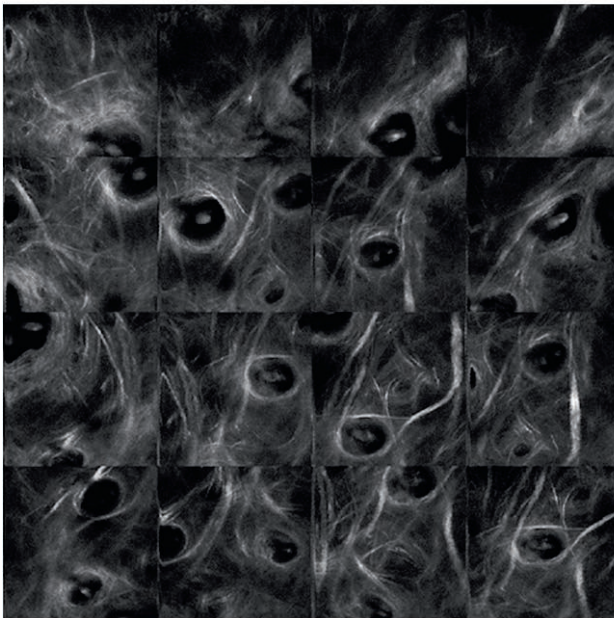
Kétfoton excitációs fluoreszcencia képek horizontális síkban, a felszínnel párhuzamosan különböző mélységben a: egészséges bőr, b: actinikus keratosis és c: laphámcarcinoma esetén *in vivo*. A sejtek morfológiája és az intenzitásbeli különbségek az *in vivo* differenciáldiagnózis alapja (41).

© 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.



4. ábra

Fluoreszcencia élettartam képalkotás bazálsejtes carcinomáról. *In vivo* horizontális síkú képalkotás. A színekódolás az 500-2000 ps fluoreszcencia élettartamot jelzi. A képeken jól megfigyelhetők a rendezett elongált keratinocyták, valamint a palisszád jelenség (48). © 2012 John Wiley & Sons A/S.



a

b

5. a, b ábra

Napfényexpozíció kollagénszerkezetre gyakorolt hatásának vizsgálata másodharmonikus keltéssel (SHG) a bőrfelszínnel párhuzamos síkban *in vivo* a: kifejezett napfényexpozíció b: mérsékelt napfényexpozíció hatása 50-es éveiben járó személyek arcbőrét vizsgálva. A kollagénrost nyálábok akár egyénileg is vizsgálhatók a felvett SHG képeken (54).

Title: Comparison of photographs of the cheek skin and large-area SHG images between subjects in their 50s with and without a recent life history of excessive sun exposure. (a) Subject J with excessive sun exposure and (b) subject K with moderate sun exposure. Author: Takeshi Yasui, Makoto Yonetsu, Ryosuke Tanaka, Yuji Tanaka, Shu-ichiro Fukushima, Toyonobu Yamashita, Yuki Ogura, Tetsuji Hirao, Hiroyuki Murota, Tsutomu Araki

Source: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-biomedical-optics/volume-18/issue-03/031108/In-vivo-observation-of-age-related-structural-changes-of-dermal/10.1117/1.JBO.18.3.031108.full>

License: CC BY 3.0

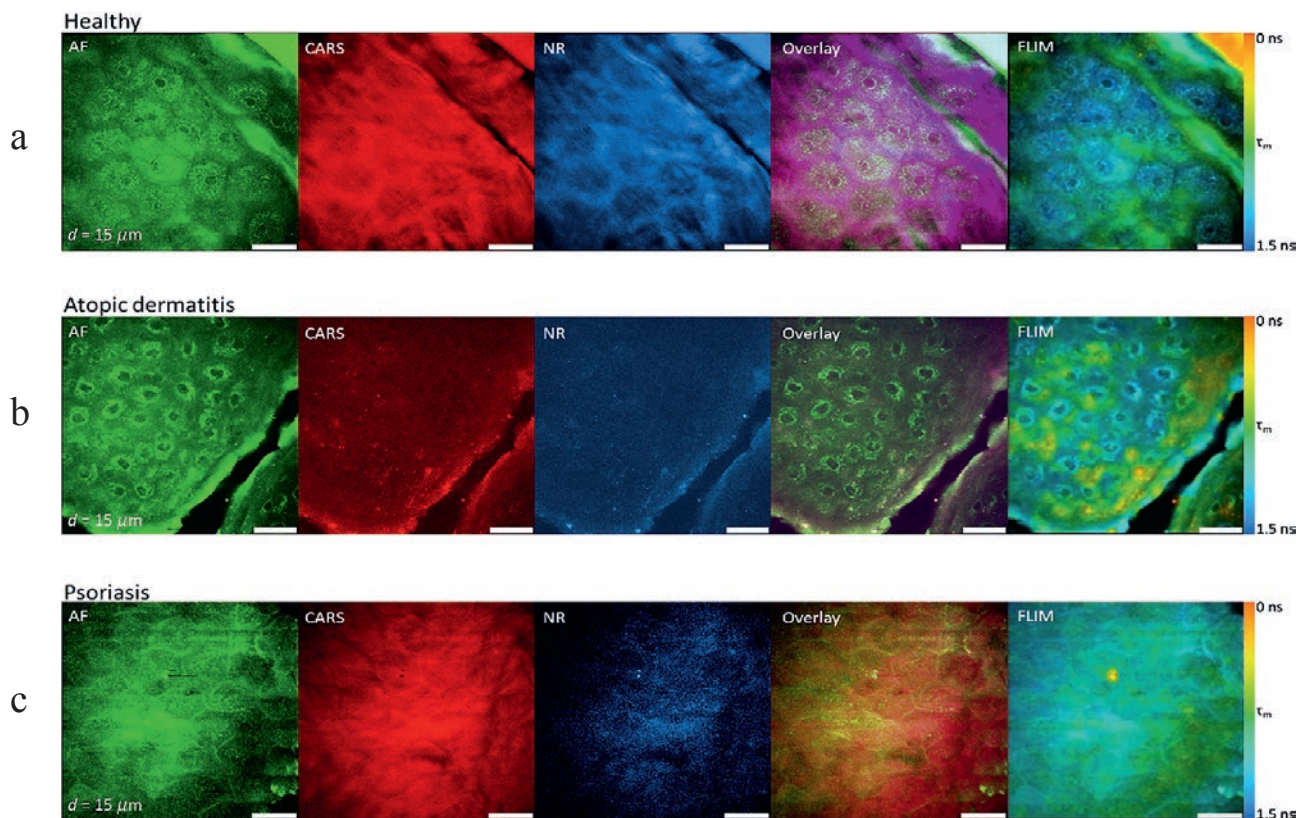
tására a bőr kollagéntartalmának károsodásáról (55, 56), illetve a testsúlycsökkenés és testmozgás kollagénstruktúrára gyakorolt jótékony hatásáról *in vivo* (57).

A harmadharmonikus keltés (THG) három gerjesztő foton révén strukturális határfelületeken keltődik, ahol a közeg törésmutatójában változás következik be. Így jól vizsgálható a bőrben sejtmembrán, valamint a kollagénrostok határa (36). Mivel a THG jel előállításához magasabb lézertulajdonságokat használunk, a szöveti károsodás mértéke az SHG-hoz képest még alacsonyabb (58).

Koherens anti-Stokes Raman szórás (CARS) során két eltérő hullámhosszon operáló pumpa, illetve Stokes-lézer gerjeszti a mintát, melynek hatására anti-Stokes jel keletkezik (59). Ezzel a módszerrel kémiai kötések gerjeszthetők, és a kötés vibrációs frekvenciájának megfelelően kell beállítani a hangolható pumpa lézer és a Stokes lézer hullámhosszát (39, 58). A CARS tehát molekuláris/kémiai információt is nyújt az anyagról. *In vivo* vizsgálatok során a nemrezonáns háttérből fakadó zajjal is kell számolni, mely élő szövetekben jelen levő vízmolekulákból származik (59). Az epidermális lipidek vagy a subcutan zsírszövet kiválóan vizsgálható CARS technikával a lipidekben nagymennyiségben jelenlévő metilkötések révén (60).

A közelmúltban atópiás dermatitisben, valamint psoriasisban szenvedő betegek *in vivo* CARS képalkotás során detektálható jelei kerültek bemutatásra (6. a, b, c ábra) (61).

Munkacsoportunk a Wigner Fizikai Kutatóközpont Femtoszekundumos Lézerek a Nemlineáris 3D Mikroszkópiában laboratóriumával kooperációban foglalkozott az elhízás, valamint testmozgása kötőszövetre gyakorolt hatásának vizsgálatával *in vivo* egérmodellel (7. ábra) (57, 62, 63), valamint bazálsejtes carcinoma és ritka genetikai eredetű betegségek *ex vivo* vizsgálatával (64-67). A különböző NLM módszerek egymással kombinálhatók, így multimodális képalkotásra nyílik lehetőség, és a különböző szöveti alkotók egyidejűleg jeleníthetők meg. A klinikai kutatások során leggyakrabban a TPEF és SHG kombinációja a jellemző, mellyel a keratinocyták, valamint az elasztikus és kollagén rostok együttesen vizsgálhatók (68, 69). Továbbá, az NLM módszerek több hullámhosszon való működtetése és a különböző szövetek spektroszkópos adatainak meghatározása az ismeretlen típusú, dignitású szövetek spektroszkópiai alapon történő identifikálásának alapjait képezi (70). Az első CE-jelzésű multifoton rendszer a DermalInspect volt 2003-ban (JenLab GmbH, Germany), mely TPEF és SHG képalkotásra képes (71). A kö-



6. a, b, c ábra

MPT-CARS eszközzel készített *in vivo* autofluoreszcencia, CARS, közel infravörös (NR) és FLIM képek a: egészséges kontrollok, b: atópiás dermatitisben, valamint c: psoriasisban szenvedő betegek esetén. Horizontális síkú képalkotás.

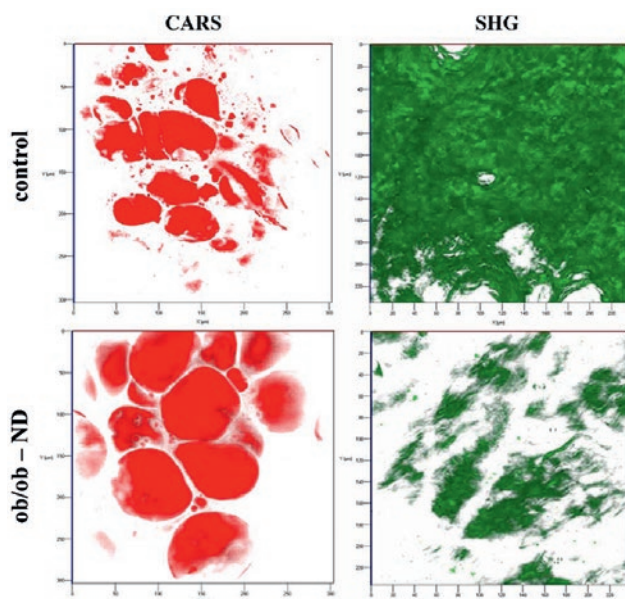
A sejtek jelenléte, mérete és alakja jól kivehető a különböző képalkotási mélységekben (61).

Authors: Karsten König, Hans Georg Breunig, Ana Batista, Andeas Schindele, Michael Zieger, Martin Kaatz

Source: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-biomedical-optics/volume-25/issue-01/014515/>

Translation-of-two-photon-microscopy-to-the-clinic--multimodal/10.1117/1.JBO.25.1.014515.full?SSO=1

License: CC BY 4.0



7. ábra

Elhízás hatásának a bőr szerkezetére gyakorolt hatásának vizsgálata *in vivo* egérmodellen. A kontrol (control) és az ad libitum táplált ob/ob egerekről (ob/ob-ND, no diet) 30 hét után *ex vivo* CARS és *in vivo* SHG képeket készítettünk. A különböző mélységben felvett 2-dimenziós (2D) képeket összeillesztve 3D-ben ábrázoltuk. Az ob/ob-ND egerek bőrében megnagyobbodott zsírszövet látszanak CARS technikával (piros szín). A kollagén struktúra denzitásának csökkenésére az alacsonyabb SHG jel (zöld szín) utal (63).

vetkező előrelépés 2009-ben történt, amikor megjelent az első száloptikás technikán alapuló TPEF, SHG és CARS képalkotására egyaránt alkalmas kombinált mikroszkóprendszer (72). A száloptikás technika nagy előnye, hogy a korábban asztalhoz rögzített bonyolult tükör és lencse-rendszerek helyett hajlékony optikai szálakon keresztül is vezethető a lézernyaláb és a visszaérkező optikai információ, mely lehetővé teszi a betegágy melletti vizsgálatot, és akár az endoszkopos jellegű felhasználást is (73). 2010-ben a JenLab megalkotta a flexibilis vizsgálófejjel rendelkező MPTflex multifoton tomográfias eszközt, majd a közelmúltban bemutatásra került a CARS képalkotásra is alkalmas MPTflex-CARS rendszer (61). Bár a multifoton mikroszkópiás eszközök sokoldalúan alkalmazhatók a bőrgyógyászatban, a hasonló felbontást biztosító reflektancia konfokális mikroszkópokhoz képest magas bekerülési és fenntartási költségük késlelteti megjelenésüket a klinikai gyakorlatban (74).

Összefoglalás

Az *in vivo* is alkalmazható képalkotó technikák fejlődésének a bőrgyógyászatban különös jelentősége van. Mivel a bőrünk noninvazív módon, könnyen hozzáférhető, az új eszközök preklinikai vizsgálata egyszerűen kivitelezhető, a klinikai gyakorlatba ezáltal hamarabb bekerülnek. A szabad szemmel, illetve dermatoszkóppal

történő vizsgálatot kiegészítve számos előnyt nyújtanak a felbontóképeséget tekintve, illetve számos minőségi információval szolgálnak. A differenciáldiagnózis alapját képező sejtmorfológiai, spektroszkópos és egyéb paraméterek meghatározása alapján ezeknek a módszereknek a jövőben nagy szerepük lehet automatizált diagnosztikus algoritmusok kifejlesztésében (75). A növekvő beteganyag az ellátó rendszereket jelentősen terheli, melyhez alkalmazkodni kell olyan eszközökkel, melyek a betegellátás folyamatát gyorsítják. A XXI. században a páciensek oldaláról az is elvárás, hogy a diagnózishoz szükséges invazív beavatkozások számát csökkentjük. A bemutatott modalitások *in vivo*, festékjelölés nélkül is információval szolgálnak, és a hagyományos szövettani vizsgálattal ellentétben néhány percen belül képet adnak. Bár a fénymikroszkópos vizsgálathoz hasonló felbontást adó technikák penetrációs mélysége többnyire nem fedi le a bőr teljes keresztmetszetét, a bőrfelszínnel párhuzamosan, különböző mélységekben felvett „optikai szeletek” a felszíni eltérések noninvazív biopsziáját teszik lehetővé (19, 61). A jövőben számos technika mobiltelefonba történő integrálása várható, így a személyre szabott orvoslás fontos részévé válhatnak (76). Amennyiben a biztonságtechnikai vizsgálatok – melyek elsősorban a lézeres fényforrással működő eszközöknél esszenciálisak – alkalmasnak találják a készülékeket, a klinikumban várható, hogy a neminvazív diagnosztikus eszköztárunkat bővítse. A bemutatott módszerek közül néhány alkalmazása a kutatásban terjedt el magas költségvonzatuk, valamint a berendezések üzemeltetése, a képalkotás kivitelezése és a kiértékeléshez szükséges képzettség miatt. A különböző technikák egymással való ötvözése révén multimodális képalkotásra lesz lehetőség, így optimalizálható a költség-haszon arány.

IRODALOM

1. Buch J., Criton S.: Dermoscopy Saga – A Tale of 5 Centuries. *Indian J Dermatol.* (2021) 66(2), 174-8.
2. Barcaui E. d. O., Carvalho A. C. P., Lopes F. P. P. L., mtsai.: High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* (2016) 91(3), 262-73.
3. Sattler E., Kastle R., Welzel J.: Optical coherence tomography in dermatology. *Journal of biomedical optics.* (2013) 18(6), 061224.
4. Hibler B. P., Qi Q., Rossi A. M.: Current state of imaging in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* (2016) 35(1), 2-8.
5. Woodward R. M., Cole B. E., Wallace V. P., mtsai.: Terahertz pulse imaging in reflection geometry of human skin cancer and skin tissue. *Phys Med Biol.* (2002) 47(21), 3853-63.
6. Yu C., Fan S., Sun Y., mtsai.: The potential of terahertz imaging for cancer diagnosis: A review of investigations to date. *Quantitative imaging in medicine and surgery.* (2012) 2(1), 33-45.
7. Wallace V. P., Fitzgerald A. J., Pickwell E., mtsai.: Terahertz pulsed spectroscopy of human Basal cell carcinoma. *Applied spectroscopy.* (2006) 60(10), 1127-33.
8. Cole B., Woodward R., Crawley D., mtsai.: Terahertz imaging and spectroscopy of human skin *in vivo*. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering.* (2001) 4276.
9. Wang J., Stantchev R. I., Sun Q., mtsai.: THz *in vivo* measurements: the effects of pressure on skin reflectivity. *Biomed Opt Express.* (2018) 9(12), 6467-76.

10. Lindley-Hatcher H., Hernández Serrano A., Sun S., *mtsai.*: A Robust Protocol for In Vivo THz Skin Measurements. *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves.* (2019) 40.
11. Fan S., Ung B. S. Y., Parrott E. P. J., *mtsai.*: In vivo terahertz reflection imaging of human scars during and after the healing process. *J Biophotonics.* (2017) 10(9), 1143-51.
12. Hernandez-Cardoso G. G., Rojas-Landeros S. C., Alfaro-Gomez M., *mtsai.*: Terahertz imaging for early screening of diabetic foot syndrome: A proof of concept. *Sci Rep.* (2017) 7, 42124.
13. Valluru K. S., Wilson K. E., Willmann J. K.: Photoacoustic Imaging in Oncology: Translational Preclinical and Early Clinical Experience. *Radiology.* (2016) 280(2), 332-49.
14. Bayer C. L., Luke G. P., Emelianov S. Y.: PHOTOACOUSTIC IMAGING FOR MEDICAL DIAGNOSTICS. *Acoustics today.* (2012) 8(4), 15-23.
15. Li D., Humayun L., Vienneau E., *mtsai.*: Seeing through the Skin: Photoacoustic Tomography of Skin Vasculature and Beyond. *JID Innovations.* (2021) 1(3), 100039.
16. Weber J., Beard P. C., Bohndiek S. E.: Contrast agents for molecular photoacoustic imaging. *Nat Methods.* (2016) 13(8), 639-50.
17. Deán-Ben X. L., Razansky D.: Optoacoustic imaging of the skin. *Experimental Dermatology.* (2021) 30(11), 1598-609.
18. Park B., Bang C. H., Lee C., *mtsai.*: 3D wide-field multispectral photoacoustic imaging of human melanomas in vivo: a pilot study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* (2021) 35(3), 669-76.
19. Zhou W., Chen Z., Yang S., *mtsai.*: Optical biopsy approach to basal cell carcinoma and melanoma based on all-optically integrated photoacoustic and optical coherence tomography. *Opt Lett.* (2017) 42(11), 2145-8.
20. Breathnach A., Concannon L., Aalto L., *mtsai.* 2015. *Assessment of cutaneous melanoma and pigmented skin lesions with photoacoustic imaging.* pp PWB. SPIE
21. Mercep E., Dean-Ben X. L., Razansky D.: Combined Pulse-Echo Ultrasound and Multispectral Optoacoustic Tomography With a Multi-Segment Detector Array. *IEEE Trans Med Imaging.* (2017) 36(10), 2129-37.
22. Schellenberg M. W., Hunt H. K.: Hand-held optoacoustic imaging: A review. *Photoacoustics.* (2018) 11, 14-27.
23. De Bruyne S., Van Dorpe J., Himpe J., *mtsai.*: Detection and Characterization of a Biochemical Signature Associated with Diabetic Nephropathy Using Near-infrared Spectroscopy on Tissue Sections. *Journal of clinical medicine.* (2019) 8(7), 1022.
24. Greve T. M., Kamp S., Jemec G.: Disease quantification in dermatology: *<i>in vivo</i>* near-infrared spectroscopy measures correlate strongly with the clinical assessment of psoriasis severity. *Journal of Biomedical Optics.* (2013) 18(3), 037006.
25. De Bruyne S., Speeckaert R., Himpe J., *mtsai.*: Near-infrared spectroscopy as a potential non-invasive tool in the assessment of disease activity in vitiligo patients. *Experimental Dermatology.* (2020) 29(6), 570-4.
26. Vi G.: A novel design proposal for low-cost vein-viewer for medical and non-contact biometric applications using NIR imaging. *J Med Eng Technol.* (2021) 45(4), 303-12.
27. De Bruyne S., Speeckaert R., Boelens J., *mtsai.*: Infrared spectroscopy as a novel tool to diagnose onychomycosis. *Br J Dermatol.* (2019) 180(3), 637-46.
28. Huang Y. L., Chang S. L., Cheng C. Y.: Two-step, imaging-device-guided, precise filler-injection technique. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83(2), e119-e20.
29. Ganga R. S., Gundre D., Bansal S., *mtsai.*: Evaluation of the diagnostic efficacy and spectrum of autofluorescence of benign, dysplastic and malignant lesions of the oral cavity using VELscope. *Oral Oncol.* (2017) 75, 67-74.
30. Lihachev A., Lihacova I., Plorina E. V., *mtsai.*: Differentiation of seborrheic keratosis from basal cell carcinoma, nevi and melanoma by RGB autofluorescence imaging. *Biomedical optics express.* (2018) 9(4), 1852-8.
31. Bozsányi S., Farkas K., Bánvölgyi A., *mtsai.*: Quantitative Multispectral Imaging Differentiates Melanoma from Seborrheic Keratosis. *Diagnostics (Basel).* (2021) 11(8).
32. Bozsányi S., Varga N. N., Farkas K., *mtsai.*: Multispectral Imaging Algorithm Predicts Breslow Thickness of Melanoma. *J Clin Med.* (2021) 11(1).
33. Denk W., Strickler J. H., Webb W. W.: Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science (New York, N.Y.).* (1990) 248(4951), 73-6.
34. Han M., Giese G., Bille J.: Second harmonic generation imaging of collagen fibrils in cornea and sclera. *Optics express.* (2005) 13(15), 5791-7.
35. Evans C. L., Xie X. S.: Coherent anti-stokes Raman scattering microscopy: chemical imaging for biology and medicine. *Annual review of analytical chemistry (Palo Alto, Calif.).* (2008) 1, 883-909.
36. Tong L., Cheng J.-X.: Label-free imaging through nonlinear optical signals. *Materials Today.* (2011) 14(6), 264-73.
37. Ustione A., Piston D. W.: A simple introduction to multiphoton microscopy. *Journal of microscopy.* (2011) 243(3), 221-6.
38. Mayer E. J., Mobius J., Euteneuer A., *mtsai.*: Ultrabroadband chirped mirrors for femtosecond lasers. *Optics letters.* (1997) 22(8), 528-30.
39. Hanson K. M., Bardeen C. J.: Application of nonlinear optical microscopy for imaging skin. *Photochem Photobiol.* (2009) 85(1), 33-44.
40. Zipfel W. R., Williams R. M., Webb W. W.: Nonlinear magic: multiphoton microscopy in the biosciences. *Nature biotechnology.* (2003) 21(11), 1369-77.
41. Klemp M., Meinke M. C., Weinigel M., *mtsai.*: Comparison of morphologic criteria for actinic keratosis and squamous cell carcinoma using in vivo multiphoton tomography. *Exp Dermatol.* (2016) 25(3), 218-22.
42. Dimitrow E., Ziemer M., Koehler M. J., *mtsai.*: Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma. *J Invest Dermatol.* (2009) 129(7), 1752-8.
43. Balu M., Zachary C. B., Harris R. M., *mtsai.*: In Vivo Multiphoton Microscopy of Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* (2015) 151(10), 1068-74.
44. Yew E., Rowlands C., So P. T.: Application of Multiphoton Microscopy in Dermatological Studies: a Mini-Review. *J Innov Opt Health Sci.* (2014) 7(5), 1330010.
45. Zieger M., Springer S., Koehler M. J., *mtsai.*: [Multiphoton tomography]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.* (2015) 66(7), 511-21.
46. Koehler M. J., Speicher M., Lange-Asschenfeldt S., *mtsai.*: Clinical application of multiphoton tomography in combination with confocal laser scanning microscopy for in vivo evaluation of skin diseases. *Exp Dermatol.* (2011) 20(7), 589-94.
47. Benati E., Bellini V., Borsari S., *mtsai.*: Quantitative evaluation of healthy epidermis by means of multiphoton microscopy and fluorescence lifetime imaging microscopy. *Skin Res Technol.* (2011) 17(3), 295-303.
48. Manfredini M., Arginelli F., Dunsby C., *mtsai.*: High-resolution imaging of basal cell carcinoma: a comparison between multiphoton microscopy with fluorescence lifetime imaging and reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol.* (2013) 19(1), e433-43.
49. Kröger M., Scheffel J., Nikolaev V. V., *mtsai.*: In vivo non-invasive staining-free visualization of dermal mast cells in healthy, allergy and mastocytosis humans using two-photon fluorescence lifetime imaging. *Scientific Reports.* (2020) 10(1), 14930.
50. Freund I., Deutsch M., Sprecher A.: Connective tissue polarity. Optical second-harmonic microscopy, crossed-beam summation, and small-angle scattering in rat-tail tendon. *Biophysical journal.* (1986) 50(4), 693-712.
51. Haluszka D., Lorincz K., Molnar G., *mtsai.*: In vivo second-harmonic generation and ex vivo coherent anti-stokes raman scat-

- tering microscopy to study the effect of obesity to fibroblast cell function using an Yb-fiber laser-based CARS extension unit. *Microsc Res Tech.* (2015) 78(9), 823-30.
52. Chen X., Nadiarynkh O., Plotnikov S., mtsai.: Second harmonic generation microscopy for quantitative analysis of collagen fibrillar structure. *Nat Protoc.* (2012) 7(4), 654-69.
 53. Koehler M. J., Hahn S., Preller A., mtsai.: Morphological skin ageing criteria by multiphoton laser scanning tomography: non-invasive in vivo scoring of the dermal fibre network. *Experimental dermatology.* (2008) 17(6), 519-23.
 54. Yasui T., Yonetsu M., Tanaka R., mtsai.: In vivo observation of age-related structural changes of dermal collagen in human facial skin using collagen-sensitive second harmonic generation microscope equipped with 1250-nm mode-locked Cr:Forsterite laser. *Journal of Biomedical Optics.* (2012) 18(3), 031108. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.18.3.031108>
 55. Haluszka D., Lőrincz K., Kiss N., mtsai.: Diet-induced obesity skin changes monitored by in vivo SHG and ex vivo CARS microscopy. *Biomedical optics express.* (2016) 7(11), 4480-9.
 56. El Madani H. A., Tancrede-Bohin E., Bensussan A., mtsai.: In vivo multiphoton imaging of human skin: assessment of topical corticosteroid-induced epidermis atrophy and depigmentation. *J Biomed Opt.* (2012) 17(2), 026009.
 57. Lorincz K., Haluszka D., Kiss N., mtsai.: Voluntary exercise improves murine dermal connective tissue status in high-fat diet-induced obesity. *Arch Dermatol Res.* (2017) 309(3), 209-15.
 58. Weigel B., Bakker G. J., Friedl P.: Third harmonic generation microscopy of cells and tissue organization. *Journal of cell science.* (2016) 129(2), 245-55.
 59. Yue S., Slipchenko M. N., Cheng J. X.: Multimodal Nonlinear Optical Microscopy. *Laser & photonics reviews.* (2011) 5(4).
 60. Hellerer T., Axang C., Brackmann C., mtsai.: Monitoring of lipid storage in *Caenorhabditis elegans* using coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS) microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* (2007) 104(37), 14658-63.
 61. König K., Breunig H. G., Batista A., mtsai.: Translation of two-photon microscopy to the clinic: multimodal multiphoton CARS tomography of in vivo human skin. *J Biomed Opt.* (2020) 25(1), 1-12, 014515. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.1.014515>.
 62. Haluszka D., Lorincz K., Kiss N., mtsai.: Diet-induced obesity skin changes monitored by in vivo SHG and ex vivo CARS microscopy. *Biomed Opt Express.* (2016) 7(11), 4480-9.
 63. Lorincz K.: Az elhízás és a testmozgás általi súlycsökkenés bőr kötőszövetre gyakorolt hatásainak vizsgálata in vivo nemlineáris mikroszkópiával egér modellen. *Disszertáció.* (2017)
 64. Anker P., Fésűs L., Kiss N., mtsai.: Visualization of Keratin with Diffuse Reflectance and Autofluorescence Imaging and Nonlinear Optical Microscopy in a Rare Keratinopathic Ichthyosis. *Sensors (Basel, Switzerland).* (2021) 21(4), 1105.
 65. Fésűs L., Krolopp Á., Molnár G., mtsai.: A 20 MHz, sub ps, Tunable Ti:sapphire Laser System for Real Time, Stain Free, High Contrast Histology of the Skin. *Proc. Biophotonics Congress: Biomedical Optics 2020 (Translational, Microscopy, OCT, OTS, BRAIN), Washington, DC, 2020:MTh3A.4:* Optica Publishing Group
 66. Kiss N., Fesus L., Bozsanyi S., mtsai.: Nonlinear optical microscopy is a novel tool for the analysis of cutaneous alterations in pseudoxanthoma elasticum. *Lasers Med Sci.* (2020) 35(8), 1821-30.
 67. Kiss N., Haluszka D., Lorincz K., mtsai.: Ex vivo nonlinear microscopy imaging of Ehlers-Danlos syndrome-affected skin. *Arch Dermatol Res.* (2018) 310(5), 463-73.
 68. Mansfield J., Yu J., Attenburrow D., mtsai.: The elastin network: its relationship with collagen and cells in articular cartilage as visualized by multiphoton microscopy. *Journal of Anatomy.* (2009) 215(6), 682-91.
 69. Sugata K., Osanai O., Sano T., mtsai.: Evaluation of photoaging in facial skin by multiphoton laser scanning microscopy. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI).* (2011) 17(1), 1-3.
 70. Shenson J. A., Liu G. S., Farrell J., mtsai.: Multispectral Imaging for Automated Tissue Identification of Normal Human Surgical Specimens. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (2021) 164(2), 328-35.
 71. König K., Weinigel M., Breunig H. G., mtsai.: 2010. *Current developments in clinical multiphoton tomography.* pp PWB. SPIE
 72. Pegoraro A. F., Ridsdale A., Moffatt D. J., mtsai.: All-fiber CARS microscopy of live cells. *Optics express.* (2009) 17(23), 20700-6.
 73. Saar B. G., Johnston R. S., Freudiger C. W., mtsai.: Coherent Raman scanning fiber endoscopy. *Optics letters.* (2011) 36(13), 2396-8.
 74. Fink C., Haenssle H. A.: Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol.* (2016).
 75. Patalay R., Talbot C., Alexandrov Y., mtsai.: Multiphoton multispectral fluorescence lifetime tomography for the evaluation of basal cell carcinomas. *PLoS One.* (2012) 7(9), e43460.
 76. De Bruyne S., Speeckaert M. M., Delanghe J. R.: Applications of mid-infrared spectroscopy in the clinical laboratory setting. *Crit Rev Clin Lab Sci.* (2018) 55(1), 1-20.

Érkezett: 2022.04.11.

Közlésre elfogadva: 2022.05.09.

Konfokális mikroszkópia a bőrgyógyászati gyakorlatban: egyedülálló lehetőség szövettani szintű képalkotásra in vivo nem invazív módon

Confocal microscopy in dermatology practice: a unique opportunity for non-invasive in vivo imaging at histological level

LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹, VARGA ERIKA DR.²

Pécsi Tudományegyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika¹,

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Bőrgyógyászati és Allergológiai klinika²

ÖSSZEFOGLALÁS

A dermatológiában használt nem invazív, in vivo vizsgáló eljárások közül jelenleg a reflektációs konfokális mikroszkóp (RCM) a leginkább elterjedt. Az in vivo RCM képek a dermatoszkóphoz hasonlóan horizontálisak, és a szövettani vizsgálattal közel megegyező sejt- és szövetszintű elemzésre alkalmasak.

A vizsgálat elsősorban a klinikailag és dermatoszkóppal kérdéses elváltozások esetében javasolt, de alkalmas műtét előtt daganatok határának kijelölésére, nem-invazív terápiák eredményeinek ellenőrzésére, rekuráló daganatok felismerésére, gyulladós bőrbetegségek diagnosztikájára. In vivo konfokális mikroszkóp a SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján és a PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán működik.

Kulcsszavak:

dermatológia – konfokális mikroszkópia – dermatoszkópia – szövettan

SUMMARY

Among non-invasive in vivo techniques the use of reflectance mode confocal microscopy (RCM) is the most common. In vivo RCM images are horizontal ones similar to dermatoscopy and allow tissue and cellular level analysis almost identical to routine histopathology.

In vivo RCM is recommended mainly for the examination of clinically and dermatoscopically equivocal lesions and it can be used to delineate-demarc tumor borders prior to surgery, to monitor the results of non-invasive therapies, and to detect recurrent tumors and to diagnose inflammatory skin diseases. In vivo confocal microscopy examination is available at the Department of Dermatology and Allergology of Albert Szent-Györgyi Health Center, University of Szeged and at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology Medical School, University of Pécs.

Key words:

dermatology – confocal microscopy – dermoscopy – histology

A dermatológiában használt nem invazív, in vivo vizsgáló eljárások célja a bőrelváltozások lehető legpontosabb diagnosztikája annak megítélésére, hogy melyik elváltozás eltávolítása szükséges. A ma már létező többféle nem invazív eljárás között (ultrahang, optical coherence tomography-OCT, MRI, valamint a különféle spektroszkópián alapuló módszerek – két foton, Raman, multimodális, melyekről részletesen Szalai Klára és mtsai valamint Fésüs Luca és mtsai közleményeiben olvashatnak) a reflektációs konfokális mikroszkóp (reflectance mode confocal microscopy-RCM) használata a leginkább elterjedt jelenleg a klinikai gyakorlatban. A módszer a benignus,

valamint a malignus elváltozások elkülönítésében IIA, IIB és Ib szintű evidenciákkal rendelkezik (7).

Mindenképpen törekedni kell a malignus daganatok felismerésére, és az in vivo diagnosztika segítségével csökkenthető a szükségtelen beavatkozások száma. Annak meghatározására, hogy hány elváltozást kell eltávolítani ahhoz, hogy a melanómákat is biztosan eltávolítsuk a number needed to excise / number needed to treat (NNE vagy NNT) hányadost alkalmazzuk. Ennek értékét irodalmi adatok alapján szignifikánsan csökkenti az RCM (14,6-ről 6,8-ra) illetve a dermatoszkóp és az RCM együttes használata (3,7-ről 2,9-re) (1,7-9).

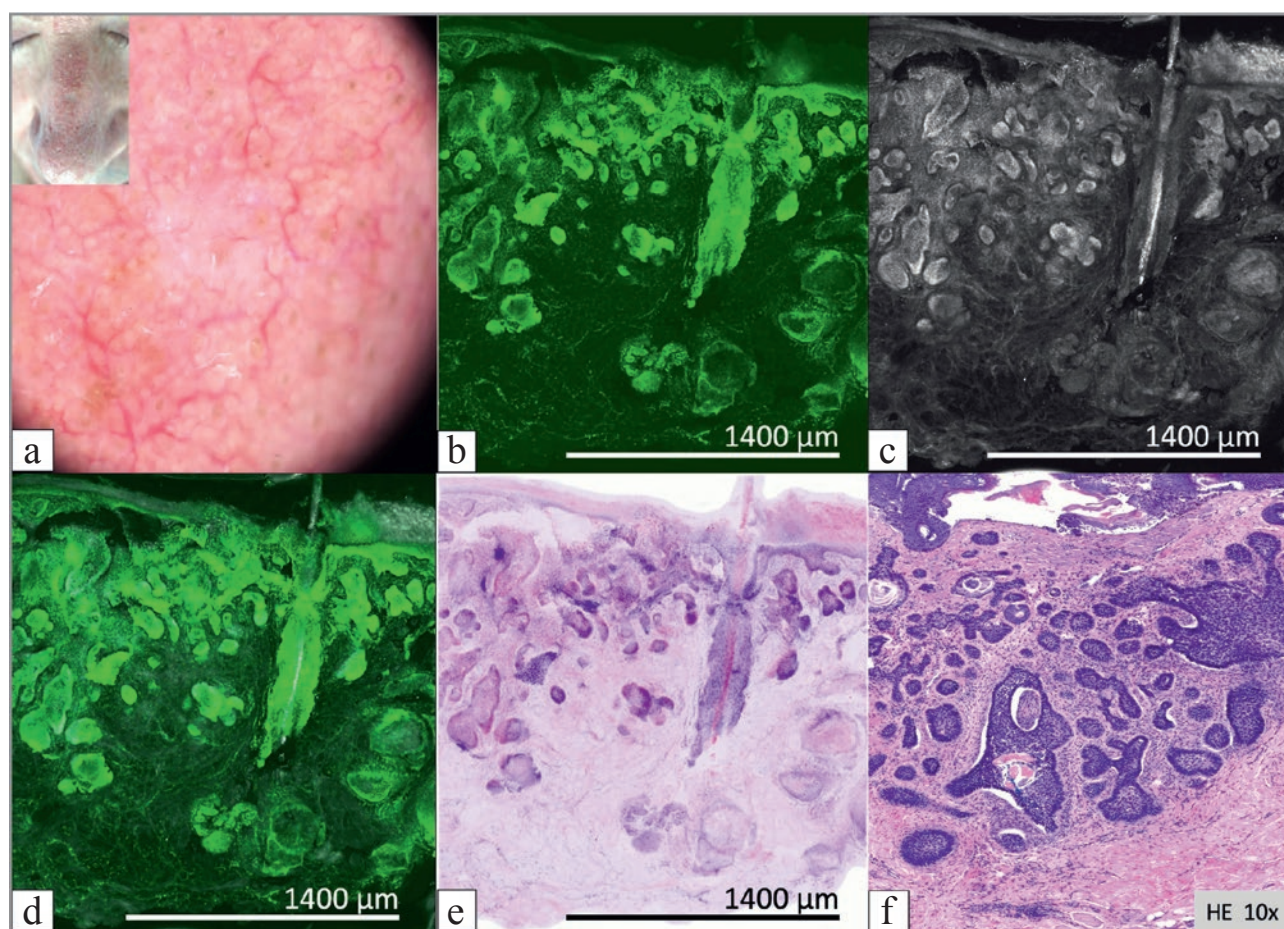
A konfokális mikroszkópia alapja, működése

A konfokális lézer szkennelő mikroszkóp elvét 1955-ben *Marvin Minsky* írta le először (3,4), de a mai formában ismert konfokális mikroszkópiát az 1990-es években *Rajadhyaksha és munkatársai* dolgozták ki (3-5,10). Az RCM infravörös közeli, alacsony energiájú, 830 nm-es dióda lézer által kibocsátott koherens, monokromatikus fényvel működik. A kibocsátott fény tükrök és lencsék segítségével egy pontra vetül a bőrben, és az innen visszavert fény egy tűszúrásnyi lyukon keresztül éri el a detektort. Az egyéb, szórt fényt kiszűri a rendszer, így csak a fókuszban lévő egy pontról visszaverődő fényt detektálja a gép, ami lehetővé teszi a részletgazdag képalkotást. Az így nyert képek szürke skálán ábrázolódnak attól függően, hogy milyenek az adott szöveti elemek törésmutatói. Ez minél magasabb, annál fényesebb lesz az adott terület. A magas törésmutatóval rendelkező melanin a legfényesebb, de szintén jól látható a keratin, a kollagén és a hemoglobin is (1, 3, 7).

Két különböző területen használható refleksiós konfokális mikroszkóp ismert. Az egyik az in vivo berendezés,

melynek segítségével a betegek bőrén lévő elváltozások valós időben vizsgálhatók, illetve az így készült felvételek rögzíthetők. Az in vivo konfokális képek a dermatoszkóphoz hasonlóan horizontális felvételek, ugyanakkor a nagy felbontásnak köszönhetően már a szövettani vizsgálathoz hasonló sejt- és szövetszintű elemzést tesznek lehetővé. Ezek a felvételek a továbbiakban részletesen elemezhetők, és róluk a mikroszkópos leíráshoz hasonló leletek készíthetők (1, 3, 6).

A másik típus az ex vivo készülék, mely a már a sebészileg eltávolított szövetek vizsgálatára szolgál. Az ilyen készülékkel a frissen eltávolított elváltozások vizsgálhatók rövid időn belül, a szövettani metszetekhez hasonlóan anélkül, hogy ez a vizsgálat a későbbi szövetfeldolgozást és festéseket, pathológiai értékelést befolyásolná. Megfelelő, rövid preparálás, festés után a kimetszett elváltozásokról refleksiós és fluorescens módban is készülnek képek, melyek digitálisan ötvözhetők. Ezt követően pedig digitális hematoxilin-eozin „festés” is készül, ami a képet a hagyományos metszetekkel teljesen összevethetővé teszi. Az ex vivo módszert a bőrgyógyászatban elsősorban



1. a, b, c, d, e, f ábra

Ex vivo konfokális mikroszkópia (VivaScope 2500M-G4):

- a: klinikai és dermatoszkópos kép;
- b: fluoreszcens konfokális kép;
- c: refleksiós konfokális kép;
- d: fúziós (fluoreszcens + refleksiós) konfokális kép;
- e: hematoxilin-eozin (HE) festésnek megfelelően digitálisan színezett fúziós kép;
- f: a hagyományos szövettani kép (HE) (Malveyh et al. Br J Dermatol 2020) (11)

hám-daganatok (főként basalioma, laphámrák) esetében alkalmazzák, a Mohs technika alternatívájaként gyors, intraoperatív diagnosztikára, a rezekciós szélek megítélésére. (1. a, b, c, d, e, f ábra) Napjainkban egyre több vizsgálat igazolja, hogy a módszer jól alkalmazható dermatofibrosarcoma protuberans, melanocyter daganatok, gyulladásos bőrbetegségek esetében is, valamint a bőrön kívül már más szervekből származó szövetminták vizsgálatára is alkalmas (11).

Az in vivo konfokális mikroszkópia

Az in vivo készülékeknek több formája ismert. 830 nm-es hullámhosszon működik a széles fejú és a kézi készülék (VivaScope® 1500 és 3000, Caliber Imaging & Diagnostics, Inc. USA), melyeket jelenleg a klinikai gyakorlatban használnak. Ezek külön-külön és kombinált formában is elérhetők.

Korábban forgalomban volt a 3 különböző hullámhosszal dolgozó (785, 658, 488 nm VivaScope® 1500 Multilaser), szintén széles fejú eszköz. Ennek 785 nm-es lézere gyakorlatilag a 830 nm-es, jelenlegi standard készülékkel összevethető képalkotásra képes (2. a, b ábra).

A SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai klinikáján 2011 óta ez a Multilaser készülék működik. Rutinszerűen 2012 óta végzünk vele vizsgálatokat, ez idő alatt mintegy ezer elváltozást vizsgáltunk, melyek döntő többsége valamilyen bőrdaganat volt.

A PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán szintén VivaScope® 1500 Multilaser típusú gép került beüzemelésre 2016-ban.

Minden VivaScope® 1500-as géphez tartozik egy professzionális digitális dermatoszkóp (VivaCam®), melynek képminősége a teljes HD felbontásnál jobb.



2. a, b ábra

In vivo konfokális mikroszkópok
(VivaScope® 1500 Multilaser):

a: SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
Szeged;

b: PTE Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika,
Pécs

A készülékkel az epidermistől a dermis felső részéig (papillaris dermis) terjedő terület vizsgálható, az anatómiai régiótól függően 100-200 µm-ig terjedően. A szövettani metszetekkel összevethető „vastagságú”, 2-5 µm optikai metszetek készülnek 0,5-1,0 µm-es felbontással. A széles fejú készülék 0,5x0,5 mm-es képeket készít egymás után, sakkárta szerűen, így a maximális vizsgálható látótér egy 8x8 mm-es mozaik kép (Vivablock®). Ezek a mozaik képek különböző mélységekben készíthetők. A vizsgálatkor általában 3 síkban készülnek képek: egy a stratum granulosum-stratum spinosum határán, egy a dermo-epidermalis junctio (DEJ) mentén és egy a papillaris dermis szintjében. Ezen kívül a 0,5 mm-es látómezőnek megfelelően egymás alatti képek is készíthetők (Vivastack®) optikai punch biopsziát képezve (1, 3, 7, 10).

A kézi készülékkel mozaik képeket nem lehet készíteni, viszont 0,75x0,75 mm-es látótérrel rendelkezik, és ilyen területű egymás alatti részletek (Vivastack®) vizsgálhatók (1).

A konfokális mikroszkópos képek leírása, nomenklatúrája

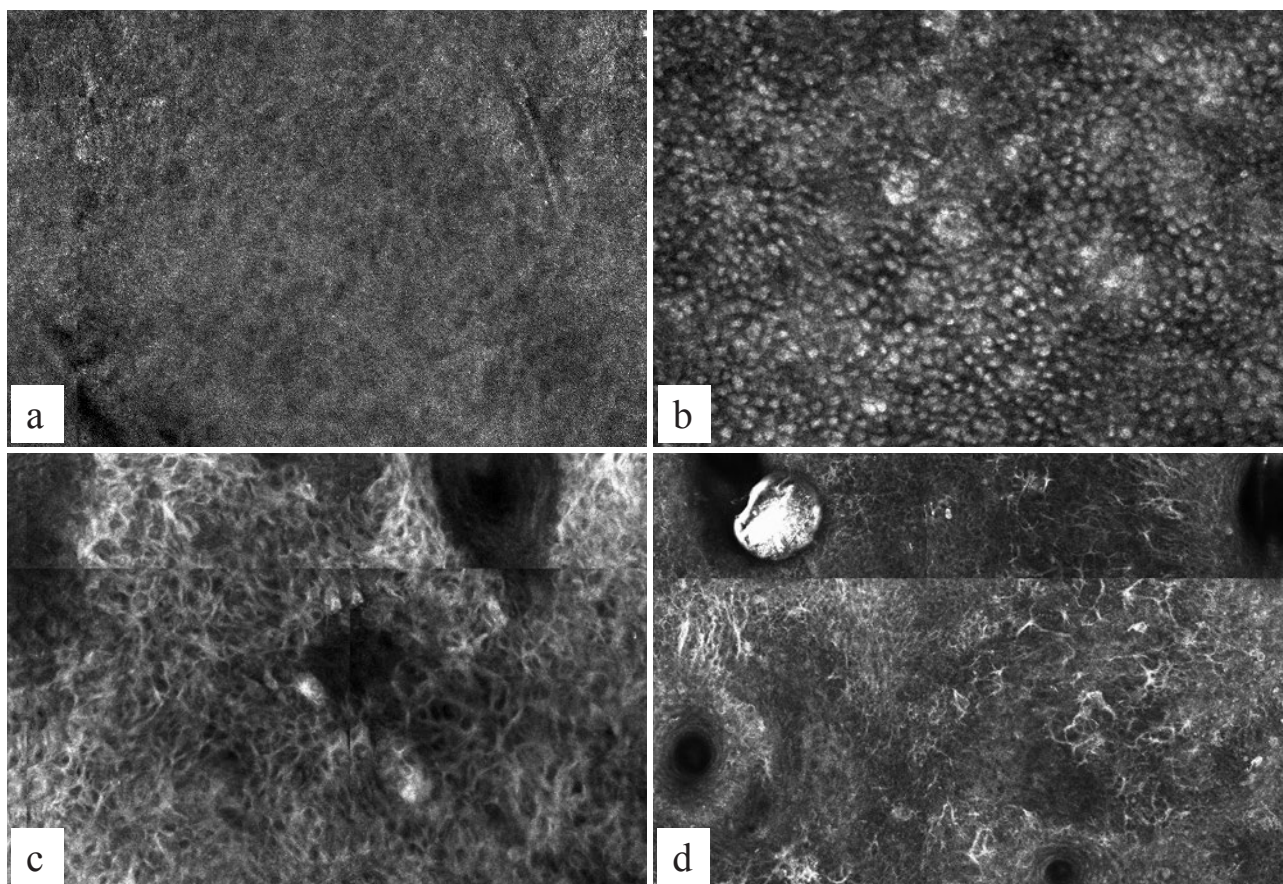
Az RCM vizsgálathoz mind a normál bőr, mind pedig a különböző melanocytás és nem melanocytás tumorok, illetve gyulladásos elváltozások leírására alkalmas nomenklatúrát és algoritmusokat használnak. Ez utóbbiak, hasonlóan a dermatoszkópos módszerekhez, egyes struktúrák meglétének vagy hiányának, illetve az ezek alapján létrehozott score-on alapulnak, és segítenek elkülöníteni a melanocytás-nem melanocytás elváltozásokat (2, 6, 7, 10).

A normál bőr és az egyes elváltozásokra jellemző konfokális mikroszkópos képek leírása a vizsgált rétegekre, struktúrákra, sejtekre jellemző megjelenés, mintázat alapján történik. Ez mind a dermatoszkópos, mint a szövettani megjelenéssel szoros korrelációt mutat, azoknak megfelelően (10).

Így a legfelső rétegben, az epidermisz superficialis területén a normál struktúra a szabályos lépesmészzerű megjelenés, ahol a hámsejtek körvonalainak megfelelően (sejthatárok, cytoplasma) figyelhető meg reflexió (világosabb rész), míg a centrális sejtmag sötét.

Ha a hámsejtekben van melanin tartalom, akkor a sejtek az erős reflexió miatt világosak lesznek, ez a szabályos utcaköszéri mintázat. Ilyen látható pl. naevusok feletti hámiban, de lehet pigmentált seborrhoeás keratosisban is. Ha a hámiban dysplasia jön létre, akkor szabálytalan alakú keratinocyták láthatók, pl. solaris keratosisban vagy laphámcarcinómában (3. a, b, c ábra). Hám- vagy melanocyter eredetű daganatoknál a hám lehet teljesen rendezetlen is, váltakozó reflexióval az esetleges melanin tartalommal összefüggésben, basaliomában pedig elongált, polarizált hámsejtkötegek jelennek meg. A hám felső részén látott kerek, polygonalis, orsó alakú vagy pleiomorph sejtek pagetoid terjedésre utalnak, ami melanómára jellemző (3. d ábra).

A következő szinten, a DEJ mentén alapvetően az ún. gyűrűs szerkezet jellemző, ami a hám- és kötőszöveti pap-



3. a, b, c, d ábra

Jellegzetes szerkezetek és eltérések az epidermisben:

a: szabályos lépesmészzerű, b: szabályos utacakőszerű,
c: szabálytalan keratinocyták, rendezetlen szerkezet, d: dendriticus pagetoid sejtek

illák harántmetszetének felel meg. (4. a, b ábra) Itt a basalis keratinocyták melanin tartalma miatt látszik világos gyűrű a hám határán, középen pedig a halványabb reflektációt mutató kollagénrostok és a sötét erek helyezkednek el a dermalis papillákban centrálisan. Ez a szerkezet azonban testtájanként változhat, pl. az arcon, főként fénykárosodott bőrön a papillaris szerkezet elsimul. Naevusokban a lentiginosus, junctionalis területen szintén gyűrűs szerkezet látszik, csak itt a magasabb melanin tartalom miatt általában világosabbak a sejtek, illetve megjelennek sejtűszek is. Amikor a DEJ mentén elongált sejtűszek helyezkednek el, mint pl. dysplasticus naevusokban, akkor hálózatos struktúra figyelhető meg, míg a kerekded naevussejtűszek rögzös szerkezetet alkotnak. (4. c, d ábra) Melanoma esetén, ahogyan dermatoszkóppal és később szövettanilag is, a konfokális képeken szintén a szerkezet szabálytalanná válása vagy eltűnése és atypusos sejtek, sejtűszek (cerebriform űszek, vagy lapszerű struktúrák) megjelenése látszik. (5. a ábra)

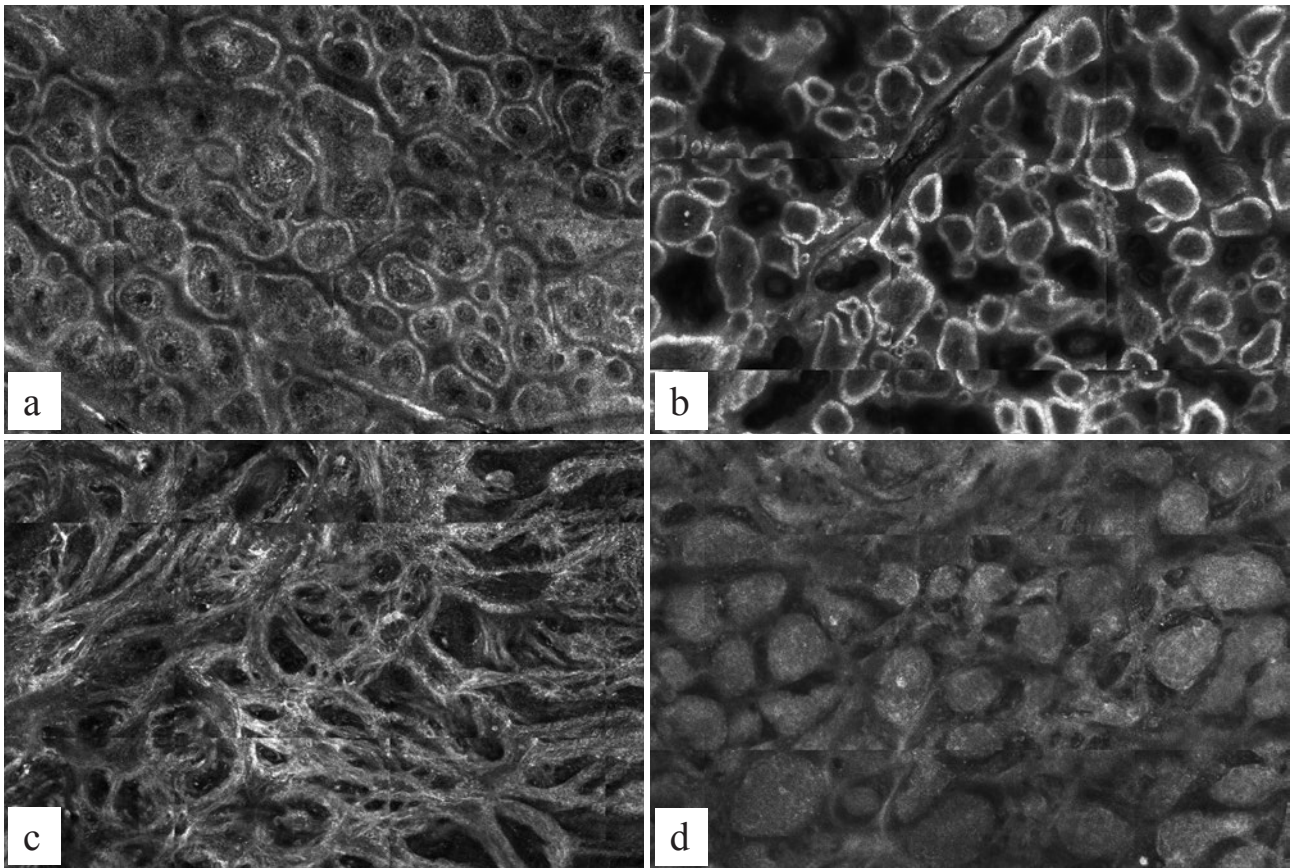
Jellegzetes megjelenést mutatnak konfokális vizsgálattal a basaliomák is: kötegszerű, nodularis struktúrák paliszád sejtekkel, valamint sötét sziluettek láthatók. Pigmentált formáknál a dendriticus melanocyták is szembeűnnek a tumoros sejtűszkekben. (5. b ábra) Szintén típusos a seborrheás keratosisok és a solaris lentigok konfokális

megjelenése. Ezekben a képletekben polycyclicus papillaris kontúrok és/vagy megnagyobbodott interpapillaris területek észlelhetők éles papillákkal (5. c, d ábra).

Végűl a legmélyebb, megítélhető rétegben a papillaris irhában a kollagén és elasticus rostok mellett az erezttség és az esetlegesen jelen lévő gyulladós sejtek és melanophagok láthatók. Az utóbbiak fényes sejtűszekként vagy szemcsékűként ábrázolódnak (6. a, b, c, d ábra) (10).

Esetismertetések

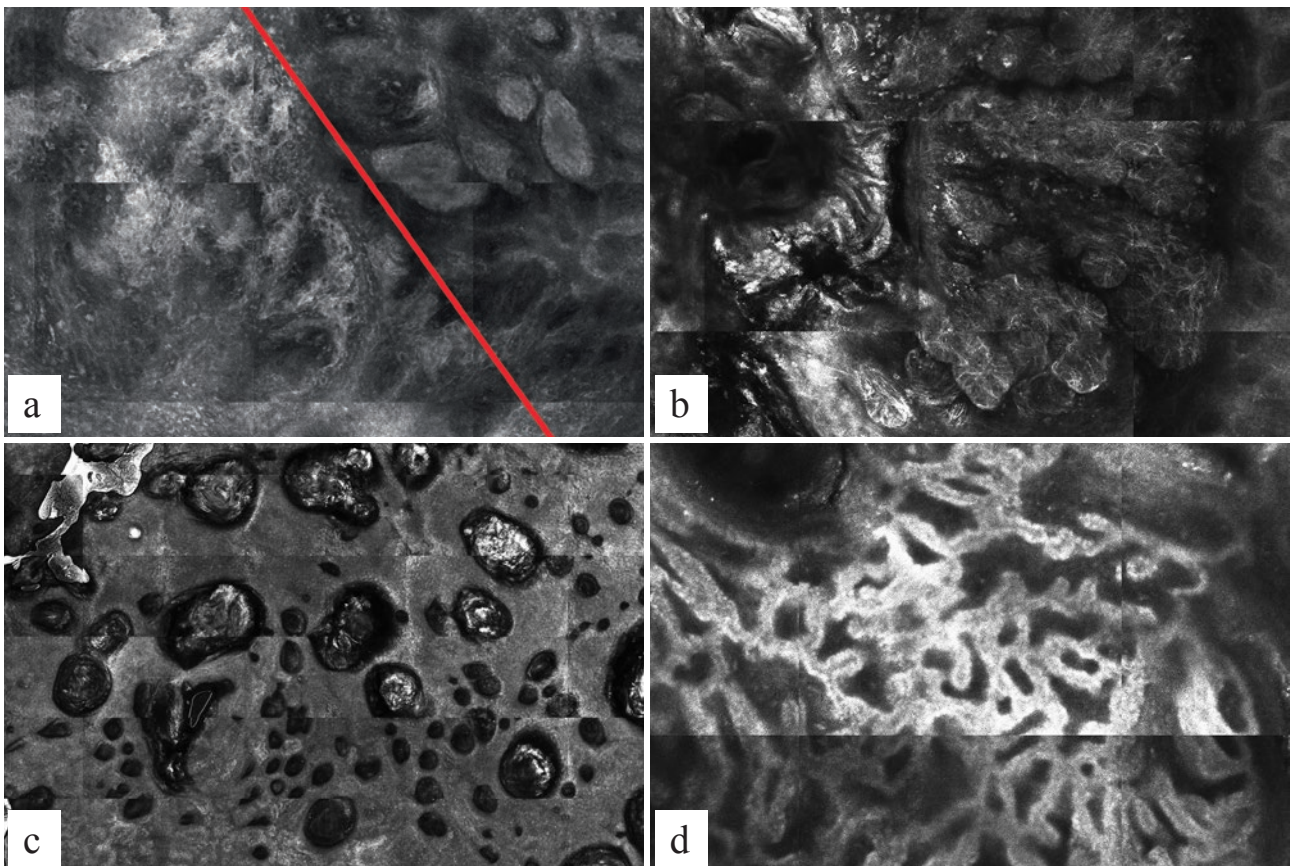
1. A 69 éves, vesetranszplantált férfibeteg mellkasáról másfél évvel korábban laphámcarcinoma eltávolítása történt. A heg mellett jelent meg egy lapos, erythemás, erezett, erodált papula, ami recidíva lehetőségét vetette fel. A konfokális mikroszkópos vizsgálat erosio mellett szabálytalan alakú keratinocytákat, rendezetlen epidermalis szerkezetet igazolt elmosódott, irreguláris papillaris kontúrokkal, számos gyulladós sejtűl az irhában. A vizsgálat alapján az in situ carcinoma (solaris keratosis) látzott és az is felmerűlt, hogy már valódi infiltráció (laphámcarcinoma) is kialakulhatott. A papulát Plasztikai sebészetiűnkön eltávolították. Szövettanilag a konfokális mikroszkóppal vizsgált területen az in situ carcinoma (proliferatív és bowenoid solaris keratosis) igazolóódott kifejezett gyulladással, mélyre nyűló hámcsapokkal (6. a, b, c, d ábra).



4. a, b, c, d ábra

Jellegzetes mintázatok és szerkezetek a DEJ mentén:

- a: normál bőr gyűrűs szerkezettel, éles papillaris kontúrokkal,
 b: gyűrűs szerkezet éles papillákkal lentiginosusan megnyúlt hyperpigmentált basalis hám esetén,
 c: hálózatos szerkezet, d: rögös szerkezet

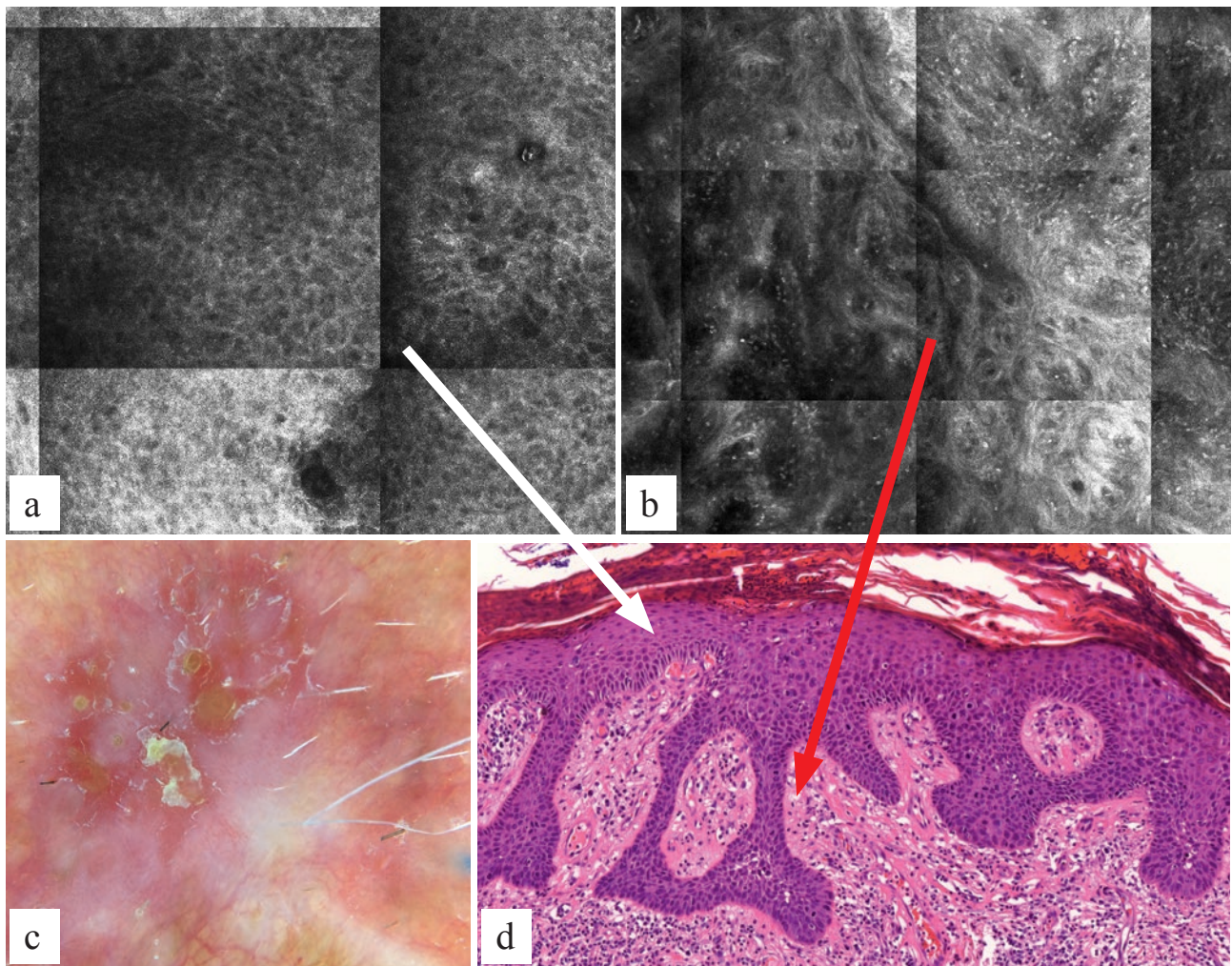


5. a, b, c, d ábra

a: Naevus talaján kialakult melanoma malignum, a szabályos és atypusos terület határa.

b: Pigmentált carcinoma basocellulare: nodularis struktúrák paliszád sejtekkel, dendriticus melanocytákkal.

c-d: Seborrhoeás keratosis/solaris lentigo: megnagyobbodott interpapillaris területek és polycyclicus papillaris kontúrok éles papillákkal.



6. a, b, c, d ábra

Konfokális képek és a megfelelő szövettani eltérések:

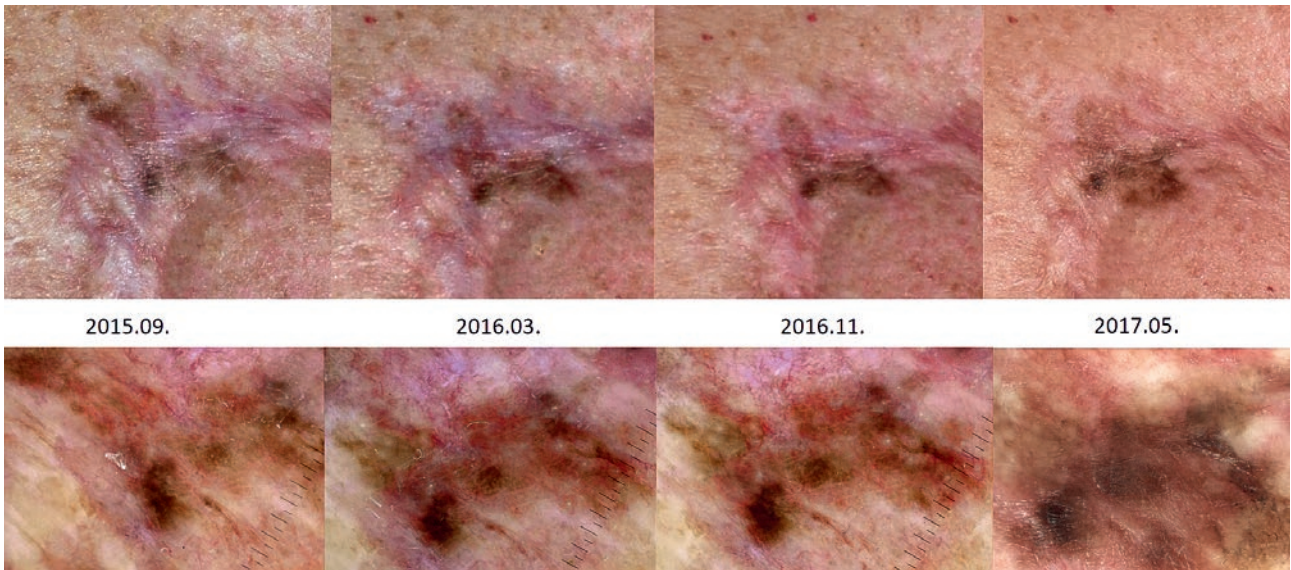
- a: szabálytalan keratinocyták az epidermisben (fehér nyíl), b: szabálytalan gyűrűs és hálózatos szerkezet, elmosódott papillaris kontúrok, atypusos sejtek, számtalan gyulladásos sejtnek megfelelő fénylő szemcse (vörös nyíl), c: dermatoszkópos kép, d: a lobos solaris keratosis szövettani képe

2. A 73 éves férfibetegnél a hát területéről 2002 szeptemberében egy Breslow 0,5 mm-es szuperficialisan terjedő melanoma (SSM) került eltávolításra (pT1a). Reexcízió történt megfelelő biztonsági zónával, majd 2012 decemberben a korábbi heg alatti területéről egy melanocyter elváltozás kimetszése történt. A szövettani lelet SSM-et igazolt, Breslow 0,8 mm, ulceráció nélkül. 2015 szeptemberében ellenőrző vizsgálat során pigmentációt észleltünk a korábbi heg területén, melyből biopsziát végeztünk. Malignitás nem igazolódott. 2016-ban a pigmentáció növekedését észleltük, majd 2017-ben a dermatoszkópos kép is jelentős változást mutatott és recidíva lehetőségét vetette fel (7. ábra). A konfokális mikroszkópos vizsgálat során a rendezetlen epidermalis szerkezet mellett számos nagyméretű pagetoid sejt volt jelen. A DEJ szintjének megfelelően atypusos hálózat, kiszélesedett interpapillaris térrel volt látható, egy-egy papillát *Demodex* atka töltött ki. A recidív melanoma gyanús terület excíziója megtörtént és a szövettan de novo in situ melanomát igazolt, melyben centralisan ascensio is megfigyelhető volt, kifejezett cytológiai atypiával (8. a, b ábra).

Megbeszélés

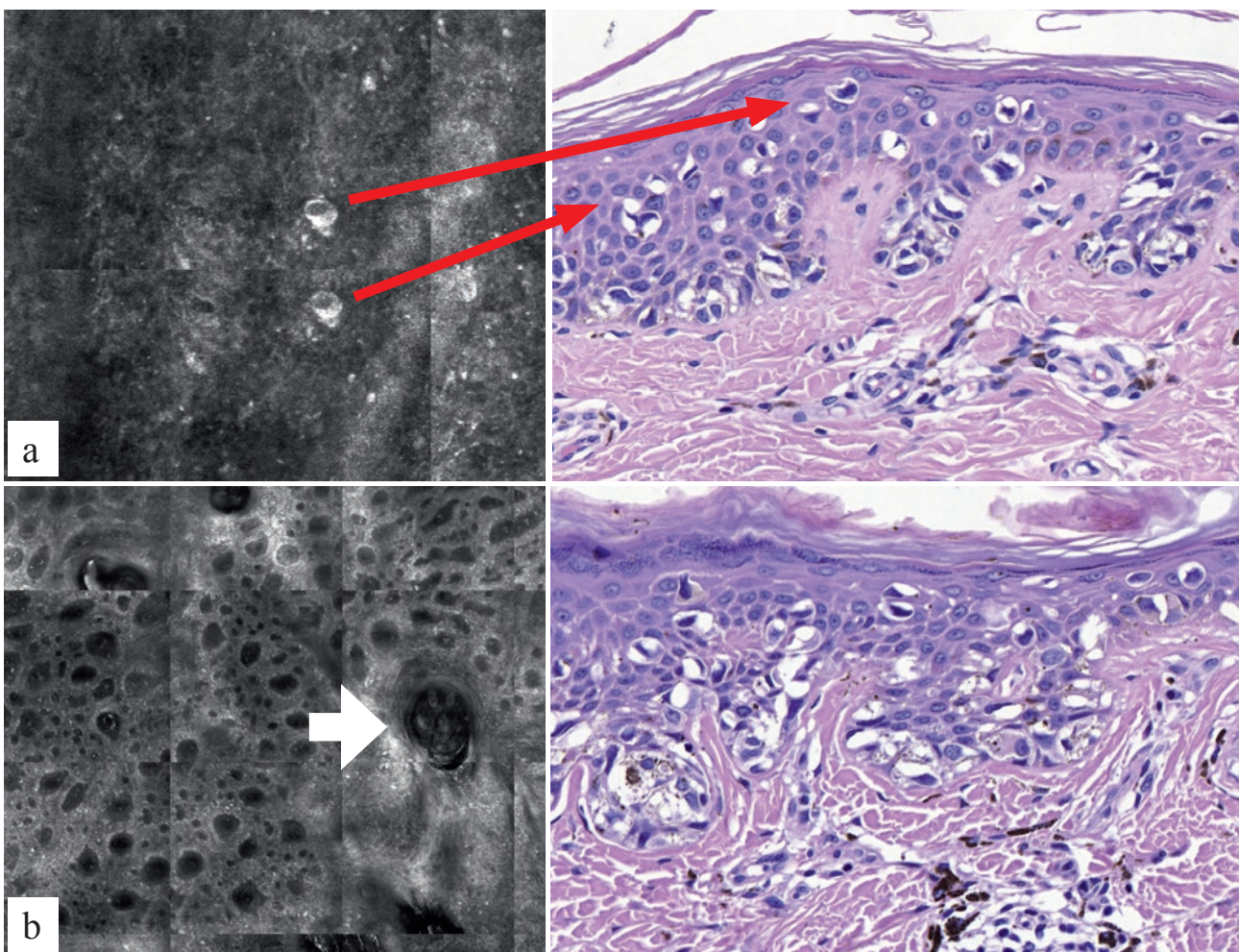
Az RCM vizsgálat fő indikációs területe a különböző bőrdaganatok in vivo diagnosztikája. Elsősorban a klinikailag és dermatoszkóppal kérdéses elváltozások vizsgálata javasolt a diagnosztikus pontosság emelésére, javítására. A pusztán diagnosztikán túl azonban több lehetőség rejlik az RCM használatában. Fontos szerephez juthat műtét előtt az egyes daganatok határának kijelölésében, valamint segítségével követhetők az ablatív és nem-invazív terápiaik eredményei. Ugyancsak alkalmazható a vizsgálat rekuráló daganatok felismerésére. Az RCM vizsgálat használható még a gyulladásos bőrbetegségek diagnosztikájában is (pl. psoriasis, lupus erythematosus, kontakt dermatitis), valamint alkalmazható különböző lokális készítmények hatékonyságának megítélésére (pl. melasma) (1, 12).

Számos tanulmány (prospektív, retrospektív vizsgálatok, metaanalízisek) alapján az RCM vizsgálat szenzitivitása a melanocyter elváltozások esetében 67–100%, spe-



7. ábra

A melanocyter elváltozás klinikai és dermoszkópos képe időrendben



8. ábra

Konfokális képek és szövettani eltérések:

- a: Rendezetlen epidermalis szerkezet, számos nagyméretű pagetoid sejttel (vörös nyíl) ascensiot mutatva,
 b: DEJ-nek megfelelően atípusos hálózat, kiszélesedett interpapillaris tér, Demodex atka a papillában (fehér nyíl)

cificitása pedig 84–88%, míg a nem melanocytás léziók, főként basalioma esetében ezek 92-100% és 38-97% (1, 7). Különösen hasznos lehet a vizsgálat a kevés melanint tartalmazó elváltozások esetében.

Az RCM vizsgálat (önmagában vagy leletezéssel együtt) a világon már több helyen beavatkozási kóddal ellátott, egyes területeken finanszírozott ellátás, az USA-ban 2016 óta. A kódolás elváltozásonként történik és finanszírozása a szövettani vizsgálatokéval összemérhető (1, 6, 7).

Természetesen a RCM vizsgálatnak is vannak határai, korlátozó körülményei. A limitációk közé tartozik, hogy a bőr mélyebb rétegeiben (mintegy 200-250 µm maximális mélység) a visszavert fény elvész. Ez a mélység elegendő a legfontosabb felszínes területek (hám, DEJ, papillaris irha felső része) megítéléséhez, de az elváltozások vastagságát nem lehet pontosan megadni. Szintén korlátozza a módszert, hogy csak egy hullámhosszú endogén fényvisszaverésen alapul, ami szürke skálán látható, és nem specifikus a kiváltó mikrostruktúrára. Így nehéz, vagy nem mindig lehet elkülöníteni pl. a Langerhans sejteket a melanocytáktól vagy a melanophagokat és a gyulladásozó sejteket, vagy a melanin és a keratin által okozott reflektivitást (1, 7). A vizsgálandó léziók szempontjából a lokalizáció (pl. tenyér, talp, nem hozzáférhető terület), a nodularis jelleg, esetleg a felszínen lévő másodlagos jelenség (erosio, ulceratio, keratosis, pörk) okozhat nehézséget (1). A készülékek elterjedésének, gyakori használatának még gátat szab a magas ár, a vizsgálati idő hossza, sok országban a finanszírozás hiánya, valamint az, hogy gyakorlott személyzetet igényel a képek elkészítése, értékelése.

Összevetve azonban a vizsgálat lehetőségeit és esetleges korlátait, fontos hangsúlyozni, hogy az in vivo RCM vizsgálat megfelelően megválasztott léziók esetében, gyakorlott szakember kezében felbecsülhetetlen értékű segítséget nyújt a klinikailag nehezen megítélhető elváltozások diagnosztikájában.

IRODALOM

1. *Shahriari N., Grant-Kels J., Rabinovitz H. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy: Principles, basic terminology, clinical indications, limitations, and practical considerations. *J Am Acad Dermatol.* (2021) *84*, 1-14.
2. *Shahriari N., Grant-Kels J., Rabinovitz H. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy: Diagnostic criteria of common benign and malignant neoplasms, dermoscopic and histopathologic correlates of key confocal criteria, and diagnostic algorithms. *J Am Acad Dermatol.* (2021) *84*, 17-31.
3. *Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S.*: In vivo confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application. *J Biomed Opt.* (2013) *18*(6), 061212.
4. *Minsky M.*: Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning.* (1988) *10*(4), 128–138.
5. *Rajadhyaksha M., Grossman M., Esterowitz D., mtsai.*: In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol.* (1995) *104*(6), 946–952.
6. *Gronbeck C., Grant-Kels JM. és mtsai.*: Trends in utilization of reflectance confocal microscopy in the United States, 2017-2019. *J Am Acad Dermatol.* (2021) Article in press Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.104>
7. *Rajadhyaksha M., Marghoob A., Rossi A. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: from bench to bedside. *Lasers Surg Med.* (2017) *49*(1), 7–19.
8. *Pellacani G., Pepe P., Casari A. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol.* (2014) *171*, 1044-1051.
9. *Alarcon I., Carrera C., Palou J. és mtsai.*: Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol.* (2014) *170*, 802-808.
10. *Hofmann-Wellenhof R., Pellacani G., Malvehy J. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy for skin diseases. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; (2012)
11. *Malvehy J., Perez-Anker J., Toll A. és mtsai.*: Ex vivo confocal microscopy: revolution in fast pathology in dermatology. *Br J Dermatol.* (2020) *183*, 1011–1025.
12. *Agozzino M., Licata G., Giorgio CMR. és mtsai.*: Reflectance confocal microscopy assessment of the depigmenting agents complex for melasma treatment. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2020) *13*(9), 41-44.

Érkezett: 2022.04.12.

Közlésre elfogadva: 2022.05.02.

A molekuláris biológiai módszerek dermatopatológiai vonatkozásai

The influence of molecular biology in the dermatopathology

NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.¹, SZADAI LETÍCIA DR.¹, JÁNOSI ÁGNES DR.¹,
ÚJFALUDI ZSUZSANNA DR.², PANKOTAI TIBOR DR.², MARKÓ-VARGA GYÖRGY DR.⁴,
KEMÉNY LAJOS DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹

SZTE, SZAOK, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged¹

SZTE, SZAOK, Pathológiai Intézet, Szeged²

SZTE, SZAOK, Onkoterápiás Klinika, Szeged³

Clinical Protein Science and Imaging, Biomedical Centre, Department of Biomedical Engineering,
Lund University, Lund, Sweden⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A molekuláris biológiai vizsgálómódszerek fejlődése a rutin dermatopatológiai diagnosztikára is nagy hatást gyakorol, elsősorban a melanoma malignum esetében. A melanoma genetikájának megismerésével számos olyan patogenetikai útvonal került felderítésre, amely prognosztikus, vagy prediktív markerként a szövetekben is kimutathatóvá vált. A genetikai vizsgálómódszerek mellett a fehérje alapú nagy felbontású analízisek révén az OMIC stratégia a patológiai laborok kapuján kopogtat. A közlemény összefoglalja az elmúlt években vizsgált molekuláris markerek dermato-onkopatológiai vonatkozásait.

Kulcsszavak:

dermatopatológia – molekuláris patológia –
célzott terápia – immunterápia – OMIC

SUMMARY

The recent advantages of the molecular biologic methods have a deep influence on the routine dermatopathology, especially in case of melanoma. The molecular fingerprint of melanoma has resulted in the tissue validation of potential prognostic and predictive biomarkers. In addition to the DNA-, and RNA-based techniques, deep protein sequencing contributes to the OMIC strategy, affecting the dermatopathology labs. The paper summarizes the recent molecular biological aspects on diagnostic dermatopathology.

Key words:

dermatopathology – molecular pathology –
targeted therapy – immunotherapy – OMIC

A molekuláris biológiai módszerek fejlődésével természetesen megnyílik a lehetőség, hogy a DNS mutációs-, RNS alapú transzkriptomikai-, vagy a fehérje alapú proteomikai eredmények a rutin szövettani diagnosztikában is utat találjanak, hiszen ezek a vizsgálatok alapjai is döntően a kimetszett szövetek. A fenti vizsgálatok számos új eredményt hoznak, új aspektusokat nyitnak meg a még inkább személyre szabott kezelés irányában.

A szövettani diagnosztikában alapvetően három típusú biomarkert különböztetünk meg: 1. a kórisméhez szükséges *diagnosztikus*-, 2. a folyamat biológia viselkedését megbeccsülő *prognosztikus*-, és 3. a terápiára adott válaszkésztséget megítélő *prediktív* biomarkereket (1). Bár a molekuláris biológiai revolúció érinti a biológia minden ágát, a frontvonalban mégis leginkább az onkológiai diagnosztika áll. A fenti integrált molekuláris biológiai vizsgálómódszerek

együttesét OMIC stratégiának (*genomic*, *transcriptomic*, *proteomic*) nevezzük (2). Az stratégia egyik fő kihívása a nagy áttétképző potenciállal, magas mortalitással rendelkező melanoma malignum, amelyről jelenleg a legtöbb adattal rendelkezünk, és a kutatások frontvonalában áll. A mai szöveti alapú diagnosztikában alapvető jelentőségű, hogy az integrált patológiai platformmal nyert, lényegében kutatási adatokat minél hamarabb a betegek szolgálatába állítsuk a transzlációs medicina alapelvei szerint.

Standard bőrpatólógiai vizsgálat melanomában

A melanoma rutin patológiai diagnosztikájában még mindig a legfontosabb prognosztikus markereknek számítanak a Breslow féle abszolút tumorvastagság meg-

határozása és az őrszem nyirokcsomó érintettségének kimutatása. A jelenlegi patológiai stádium meghatározás az AJCC8 kritérium rendszer szerint történik (3). Az ulceráció meglehetősen fontos ún. „upstaging” faktor, emellett a dermális mitotikus aktivitás is önálló prognosztikus marker (4). Vékony melanómák esetében a kiterjedt (>75%) regressziót is érdemes figyelembe venni (5). A vasculáris inváziót, neurotropizmust, a dezmozplasztikus komponenst, a lymphoid védekező reakciót, mikroszatellitákat, meglévő nevust és reszekciós szélek érintettségét is szükséges a dermatopatológiai leletben szerepeltetni (4)

Molekuláris melanoma szubtypusok és szignalizációs utak megjelenése a diagnosztikában

Az elmúlt évek molekuláris biológiai eredményei alapján a melanómák már leírt szubtypusai új megvilágításba kerültek. Így az UV (ultraviola) érintettség alapján a superficiálisan terjedő melanoma (SSM) alacsony UV/CSD (cumulative sun damage); a lentigo maligna melanoma és a dezmozplasztikus melanoma magas UV/CSD kategóriába; a kék naevus típusú melanoma, a Spitz tumorok, ill. az akrális-mukozális melanómák a döntően nem UV-függő csoportokba sorolódtak (6, 7, 8). A melanoma molekuláris ujjlenyomatának feltérképezésével (9, 10) pedig ismertté váltak azok a jelátviteli útvonalak, amelyek fontos diagnosztikus, prognosztikus és prediktív szöveti markereket szolgáltathatnak (11, 12, 13).

A MAPK/ERK jelátviteli útvonalban a két leggyakrabban aktiválódott onkogén a BRAF és az NRAS, amelyekben több mutációs forráspontot azonosítottak, melyek relevánsak a terápiás eljárás kiválasztása során. Például csak a BRAFV600E-mutáns melanómás betegek számára előnyös a BRAF/mitogén által aktivált célzott terápiás protein kináz (MEK) gátlók alkalmazása, míg a BRAFK601E-positív melanoma csak részlegesen reagál az ilyen típusú kezelésre (14, 15). Nem csak terápiás, hanem diagnosztikai szempontból is fontos, hogy a melanotikus tumorokban a fentebb említett MAPK/ERK útvonal mutációi fordulnak elő leggyakrabban. A BRAF és NRAS génekben kialakuló mutációk kimutathatóak, jelen vannak jóindulatú és rosszindulatú elváltozásokban egyaránt. Ezek érintettsége előre vetítheti a melanoma kialakulását, hiszen abban kiemelt fontosságúak, de egy agresszív melanoma kialakulásához további mutációk megjelenése is szükséges. A PI3K/AKT szignalizációs útvonal résztvevői szintén gyakran szenvednek el mutációt melanotikus tumorokban, elsősorban az NRAS és az NF1 mutációi vannak hatással a tumor progressziójára. A PTEN inaktivációja is bekövetkezhet, amely megakadályozza az AKT direkt aktiválását. Hasonló tendencia figyelhető meg a RAC1 esetében is, valamint az AKT3, PREX2 és AKT1 mutációi is gyakoriak. Továbbá a MET, ALK, RET, NTRK1 és NTRK3 fehérjék mutációi szintén elősegítik a metasztatikus kialakulásának valószínűségét, például MET direkt módon serkenti az MMP2 expresszióját, amely nagyobb metasztatikus kockázatot

okoz és rosszabb túlélési prognózist eredményezhet (16). A CDKN2A inaktiválása a melanómák akár 90%-ában kialakul, elsősorban akkor, amikor a melanoma invazív válik. A p14ARF és a p16INK4A a CDKN2A által kódolt két izoforma, melyből a p14 közvetve részt vesz a p53 gátlásában, ami alap esetben gátolja a sejtciklus progresszióját. A p16 a ciklin-függő kináz inhibitor, és a CDK4-CDK6 gátlása révén részt vesz a sejtciklus progressziójában (12, 17). Ezek inaktivációja tehát elementáris hatással lehet a sejtciklus szabályozásának felborulására. A melanoma fejlődése szempontjából fontos még a TERT, telomeráz gén aktiváló mutációja, valamint a BAP1 DNS hibajavító faktor érintettsége (18, 19, 20).

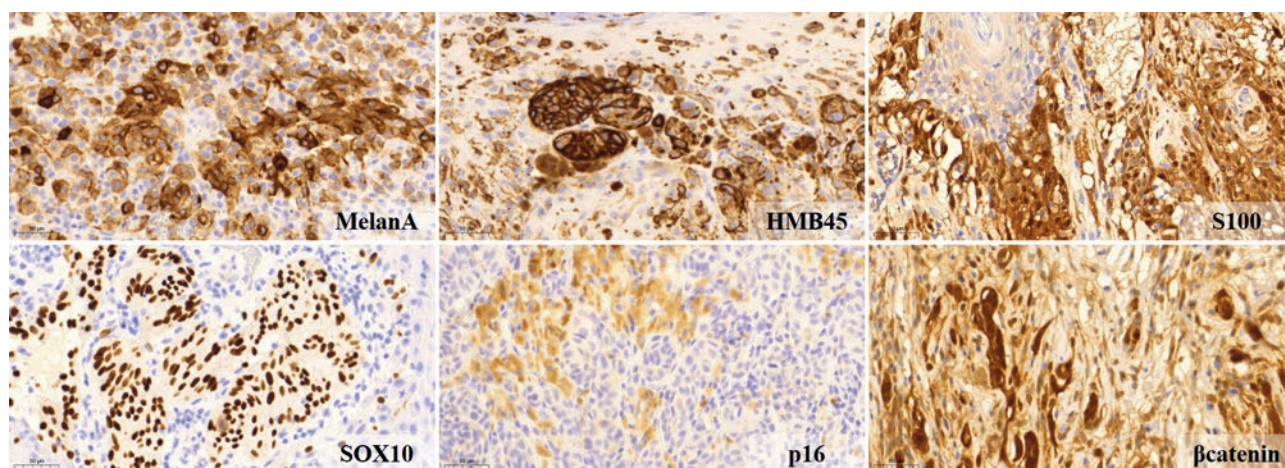
Az intermittáló (alacsony CSD) UV ártalom kiváltotta SSM-ben a MAPK jelátviteli útvonal fő eltérése a BRAF gén V600E jellegű aktiváló mutációja, a CDKN2A (p16) inaktiváló mutációjával, továbbá eltérés lehet az NRAS, TP53, PTEN, ill. TERT génekben is (13). A magas CSD kiváltotta melanómákban NRAS, NF1, CDKN2A, TP53 és TERT mutációk is lehetnek. A döntően nem UV-asszociált melanocyter tumorokban KIT, NRAS, GNA mutációk, továbbá főleg a Spitz tumorokban ALK, NTRK1-3, RAF és RAS fúziós eltérések, ill. BAP-1 inaktiváció alakulhat ki (13).

Immunhisztokémiai vizsgálmódszerek

Rutin MelanA/HMB45/S100/SOX10/Ki67 marker szett és a kiegészítő szöveti markerek

A rutin dermatopatológiai diagnosztikában alapvető immunhisztokémiai markernek számít a MelanA, amely dignitástól függetlenül általában diffúz pozitivitást mutat a melanocyter tumorokban. A HMB45 marker jóindulatú elváltozásokban dermoepidermális junkció-közeli festődést hordoz, a mélyebb dermalis nevussejtek negativitása mellett. Melanomában a dermális területen is megjelenhet, azonban diffúz festődése észlelhető Spitz-, és kék nevus típusú léziókban. Az S100 marker általában diffúz festődést mutat a melanociter tumorokban, még akkor is, ha dedifferenciált, vagy dezmozplasztikus melanómában a többi marker (MelanA, HMB45) elveszett, azonban egyéb (makrofág, idegi eredetű) léziókban is expresszáldhat. Hasonlóan korai melanociter differenciációs nukleáris marker a SOX10 is, azonban ez sem specifikus; neurális eredetű tumorokban, sőt a verejtékmirigy duktusokban is expresszáldhat. A fenti marker-szett (MelanA/HMB45/S100/SOX10) alkalmazható kettős jelölés formájában is, továbbá a Ki67 proliferációs markerrel is kiegészíthető. Az *1. ábra* a rutinban használt immunhisztokémiai markerek közül néhány példát szemléltet.

A molekuláris biológiai eredmények alapján több olyan géneltérés és derivát fehérje is szöveti validálásra került és beépült a rutin patológia kelléktárába. Így a p16 fehérje kiesett expressziója fontos dignitást meghatározó faktor a transzformált tumorban, de a BAP-1 kiesés Spitz tumorban, ill. malignizálódott kék naevusban is jelen lehet (21, 22). A PRAME fehérje 75%-os cutoff érték



1. ábra

Rutin paraffinos szöveten alkalmazható immunhisztokémiai festések (eredeti nagyítás 112x, skála: 50µm)

mellett differenciál nevus-melanoma relációban, emellett potenciális targetként vizsgálják immunterápiában (11, 23, 24, 25). A MITF nukleáris marker csökkent kifejeződése a melanoma dedifferenciációjára, így rosszabb prognózisra utal (11, 26). D2-40 és CD31 markerekkel az érinvázio látható, míg a Spitz tumorokban gyakran előforduló fúziós génelterések immunhisztokémiai is vizualizálhatók (NTRK, ROS1, ALK) (11, 21). A βcatenin fehérje nukleáris transzlokációja ún. mélyen penetráló, ill. kombinált anyajegyekben mutatható ki (27). A MAPK útvonal fő eltérése, a BRAFV600E mutáció immunhisztokémiai kimutatása jól reprodukálható protein szinten is (28), az NRAS Q61R esetében is van lehetőség a szöveti kimutatásra (11, 29). Acralis-mucosalis melanomák esetében a CKIT fehérje immunhisztokémiai is vizualizálható, kombinálva genetikai vizsgálattal (30). A forradalminak számító anti-PD-1 immunterápia jelentősen megváltoztatta a disszeminált melanomás betegek kezelhetőségét, azonban a PD-1 ligand immunhisztokémiai kimutatása variabilis prediktív információt melanomában (31), így ez ebben a tumortípusban egyelőre nem képezi a rutint. Ezzel szemben nem melanoma típusú (laphámkarzinómás) bőrrákos betegek esetében a PD-1 ligand expressziójának immunhisztokémiai kimutatása a patológiai rutin része.

BRAFV600E mutált fehérje immunhisztokémiai kimutatása

A fő szignalizációs utak kimutatására ma már jól alkalmazható immunhisztokémiai módszerrel rendelkezünk, így a mutált BRAFV600E fehérje vizualizálására alkalmazott VE-1 klón használata már a rutin diagnosztikában kopogtat (32). A melanoma malignumban található a legtöbb szomatikus mutáció az összes tumortípus közül és ezek kialakulásáért 90%-ban a MAPK (mitogén aktivált protein kináz) jelút aberráns aktivációja felel (33). A jelút egyik génjében a BR (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) missense mutációja 80-90%-ban a 600. kodonnál, a valin-glutamát aminosav cseréje történik (V600E), amely patogenetikai faktorként, terápiás

targetként és patológiai szempontból talán a legfontosabb prediktív markerként is szolgál. A klinikumban jelenleg a metasztatikus melanomás betegek target terápiájának megválasztása előtt PCR alapú BRAF mutáció meghatározást végzünk. A vizsgálatkor a DNS izolálás a paraffinba ágyazott tumor mintából történik. Jelenleg a „gold standard” technika a BRAF mutáció azonosítására a DNS alapú analízis, de feltörekvően vannak más megközelítések is, mint a mutált Braf-kináz fehérje immunhisztokémiai validációja, amelynél a mutált fehérje expressziója rutin fénymikroszkóp használatával kerül meghatározásra. A vizsgálat során a mutált fehérje kimutatása az antigén-antitest kapcsolódáson alapszik egy jelölő anyag segítségével. A festődésnél pozitív és negatív kontrollok is használhatók (34). A BRAF V600E mutált fehérje esetében egy mutáció-specifikus, monoklonális antitestet (VE1 klón) alkalmazunk, amely a BRAFV600E epitópot detektálja ignorálva a vad típusú Braf fehérjét (35). A BRAF mutáció immunhisztokémiai vizsgálata formalin-fixált és paraffinba ágyazott mintákból történik. Ez a vizsgálati módszer már a vastagbélrák és pajzsmirigyák esetében is alkalmazható (36). Az eljárás a PCR technikához képest költséghatékonyabb, könnyebben elérhető és alkalmas kisebb szövettani minta vagy alacsony tumortartalom vizsgálatára is (37). Számos tanulmány alátámasztotta, hogy a BRAF pozitivitás jobban detektálható, mint a DNS alapú technika, mert sok esetben a fehérje jobban konzerválódik, mint a DNS és ezért több információ nyerhető (38).

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika évek óta vizsgálja a két technika eredményeit és viszonyát. Ezek alapján a diffúz, erős immunhisztokémiai festődést adó esetek megfelelően prediktálják a BRAF-gátló terápiát, azonban fokálisan pozitív és kétes esetekben a genetikai mutáció kimutatása elengedhetetlen. Bár hazánkban a BRAFV600E immunhisztokémiai kimutatása még nem terjedt el, a BRAF-gátló terápia a mutált fehérjét célozza, így a mutált fehérje kimutatása sokkal betegágy-közeli módszernek tekinthető, mindazonáltal további gyakorlat szükséges széleskörű használatához.

DNS-, és RNS alapú vizsgálómódszerek

A klasszikus hisztopatológiai eljárások mellett a daganatok klasszifikációja során egyre nagyobb hangsúly kerül a tumorszövetek molekuláris elváltozásait azonosító eljárásokra. Egyrészt ezek a vizsgálatok ugyan költséges eljárások, ám az elmúlt pár évben bevezetett legújabb NGS (next-generation sequencing – újgenerációs szekvenálás alapú) technológiáknak köszönhetően áruk drasztikusan csökkent. Másrészt ezek a vizsgálatok képezik az alapját az egy-egy specifikus, a tumorokban gyakran érintett szignalizációs útvonalat célzó, személyre szabott terápiás javaslatoknak. Az újgenerációs szekvenálás során nyert adatok forradalmasították a melanomáról alkotott alapvető felfogásunkat, mivel a vizsgálatok során azonosításra kerültek a tumorigenezist elősegítő molekuláris szintű genetikai és genomikai elváltozások. A szekvenálásból származó eddigi eredmények alapján ismertté váltak azok a fő onkogének és tumor szupresszorok, amelyek „driverként” hatnak a melanoma mikroevolúciós fejlődésében, valamint az újabb, multi-omikai kutatások új megvilágításba helyezték a metasztatizáció molekuláris evolúciós lépéseit is (9).

A melanoma vizsgálata során a tumorszövetből genomikai és transzkriptomikai vizsgálatok történnek. Habár jelenleg a genomikai vizsgálatok számítanak terápiás szempontból fontos diagnosztikai eljárásoknak, a kialakuló génextpressziós változásokat azonosító transzkriptomikai elemzések segítenek megérteni a tumorsejtek feltehető, kezelésre adott potenciális válaszreakcióit is, amelyek az áttét és a rezisztencia kialakulásának is fontos mozgatórugói. Mindemellett arra is választ adhatnak, hogy a tumor mikrokönyezete miként befolyásolhatja az esetleges metasztatikus progressziót.

A jelenleg alkalmazott újgenerációs szekvenálási eljárások képviselik a csúcstechnológiát, illetve ezek képezik az alapját a világon jelenleg bevezetésre kerülő molekuláris tumordiagnosztikai platformoknak is. Mindazonáltal számos esetben nem nyújtanak kielégítő választ. A tumor szövetekre általánosan jellemző, hogy bennük, a sejten belül olyan makromolekuláris változások mennek végbe, amelyeket bár a DNS-ben bekövetkező változások eredményeznek, de nem azokban a már jellemzett „driver” génekben következnek be, amelyekre a DNS detekciós eljárások fókuszálnak. Viszont ezek a mutációk olyan transzkripciós és epigenetikai változásokat eredményeznek, amelyek a sejtekben található transzkripciós mintázat változásának nyomon követhetők kimutathatók. Ennek köszönhetően a jelenlegi fejlesztések új célpontjai a transzkriptóm alapú diagnosztikai eljárások, melyek a DNS diagnosztika mellett egyre hangsúlyosabbá fognak válni. A vizsgálatok kiterjesztésének létjogosultságát adja, hogy az RNS alapú eljárások közvetlenül alkalmasak a tumorokban bekövetkező genetikai változások által kifejtett másodlagos hatások kimutatására, illetve a terápia során a daganat válaszreakcióinak közvetlen követését is lehetővé teszik.

Szintén diagnosztikai célokra felhasználható, viszont még fejlesztési fázisban levő eljárások közé sorolhatók

a minimál invazív, folyadék biopsziás minták vizsgálatai (39). Ezek olyan NGS-alapú diagnosztikai eljárások, melyeket a daganatok vér- és szövetszövetmintákból történő kimutatására, valamint a tumorsejtek molekuláris információinak azonosítására használunk fel. Mivel a szabadon keringő tumor DNS mellett a vérszérumban megtalálható a tumorsejtek által kibocsátott RNS molekulák is, ezek vizsgálata szintén alkalmazható a szérumbiopszián alapuló molekuláris diagnosztikai eljárásokban. A molekuláris szérumbiopsziát alkalmazható a tumorszöveten végzett DNS vizsgálatból származó eredmények pontosítására, valamint ezek az eljárások önálló diagnosztikus értékkel is rendelkezhetnek. Egy olyan páciens esetében, ahol a tumormintából történő biopsziás mintavétel nehézkes vagy nem kivitelezhető, a folyadék biopsziás eljárások diagnosztikus értékkel rendelkező vizsgálatként értékelhetőek. Fontos megjegyezni, hogy ilyen vizsgálatok esetében a bioinformatikai elemzés kiemelt fontosságú, mivel a vizsgált DNS és ebből a mutációt hordozó DNS mennyisége 1% alatti, amely sok esetben a detekciós küszöb alatti értéket jelenti. A folyadék biopsziás vizsgálatok közé tartoznak még a szérumbiopsziából, a tumorsejtek által kibocsátott exoszómák (30-150nm átmérőjű vezikulumok) mikroRNS tartalmának elemzését célzó eljárások.

Proteomikai vizsgálómódszerek

A proteomika a sejtekben zajló folyamatok építőköveivel, a fehérjék analízisével foglalkozik. A nagyfelbontású ún. mélyszekvenáló proteomikai vizsgálat tömegspektrométer segítségével történik. Először gyorsfagyasztott szöveteken alkalmazták és fejlesztették, ezért a proteomikai fejlődés előfeltétele a megfelelő -20-80°C-os biobanki kapacitás volt. Manapság már a rutin patológiai archivált tárolókban paraffinba ágyazott szövetek is alkalmasak proteomikai szekvenálásra (40). A deparaffinizált mintából kivont fehérjék szerkezetét stabilizáló diszulfid hidak felbontása után tripszin emésztés, és magas felbontású tömegspektrométerrel kompatibilis peptidok szekvenálása történik (41). A tömegspektrométerbe került peptidok ionizáción mennek keresztül, majd elektromágneses térben szétválnak a tömegük alapján, ugyanis a töltésük megegyezik. A bonyolult, több napos processzáls során több ezer, akár mintánként tízezer fehérje kinyerésével, dúsítási-, és statisztikai analízissel csökkent vagy fokozott aktivitású jelutak azonosíthatók, továbbá a poszttranszlációs (foszforilációs, acetilációs) módosítások is kimutathatók, amelyek a jelutak funkciójáról is pontosabb információkat szolgáltatnak. A proteomikai szekvenáló eljárások alapvetően abban különböznek a DNS/RNS-alapú vizsgálómódszerektől, hogy előbbi esetében a PCR-hez hasonló fehérjedúsításra nincs lehetőség, így a megfelelő referenciaproteinek megléte alapvető jelentőségű a relatív proteín expresszió meghatározásához.

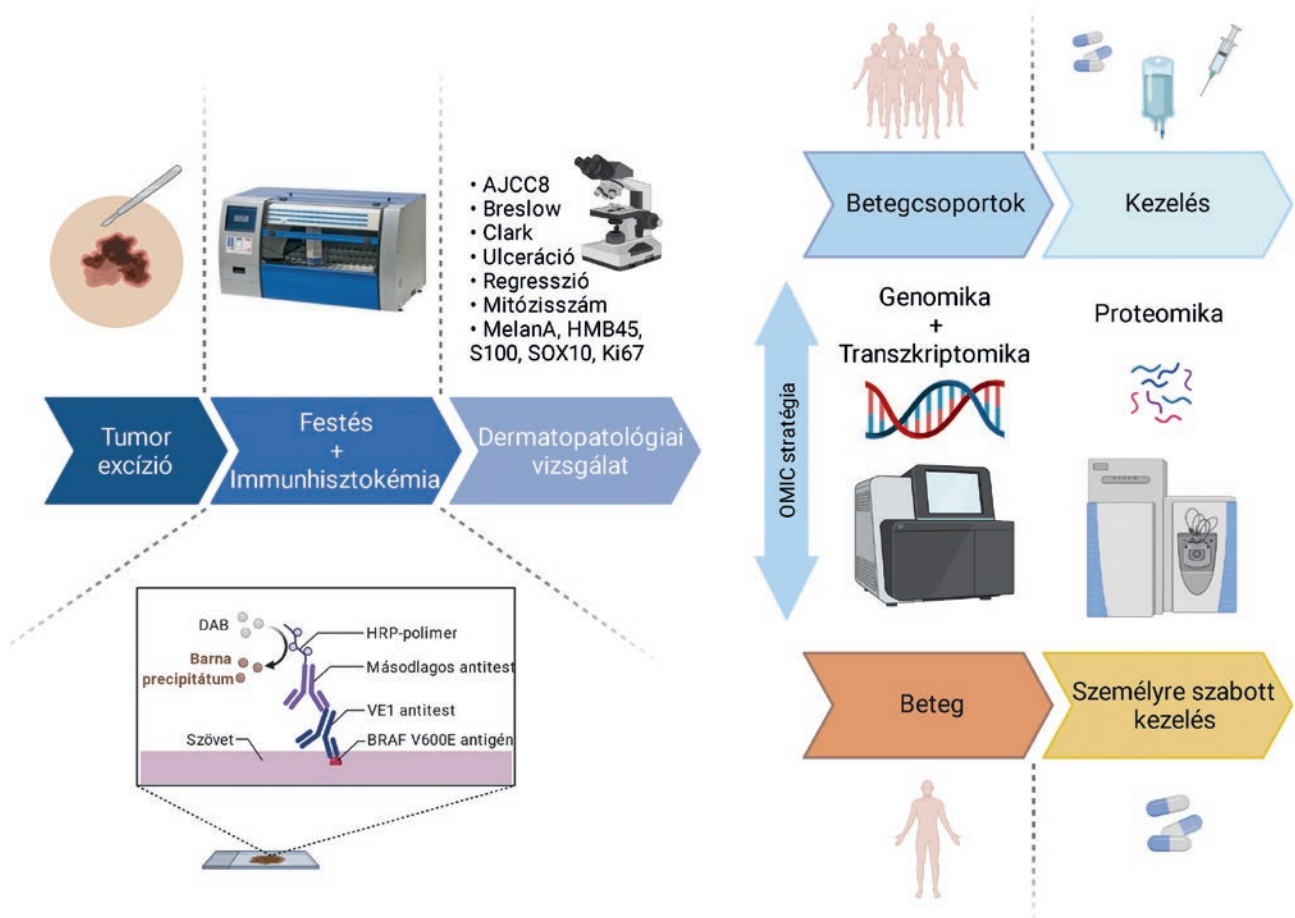
A mély proteín szekvenálással számos lehetséges diagnosztikus-, prognosztikus-, és prediktív biomarker nyerhető, amelyek szöveti vissza-validálására a patológiai labo-

ratóriumban van lehetőség. Klinikánk nemzetközi kooperációban végzett kutatásából kiderült, hogy az in-tartumorális heterogenitást is mutató melanómákban a magasabb BRAFV600E protein expressziójú esetek ag-gresszívabb biológiai viselkedést mutattak (2, 42). A kuta-tás keretében a mintegy 500 melanoma proteomikai ana-lízise a nagyfokú inter- és intratumorális heterogenitás szerepére hívta fel a figyelmet a diagnosztikus és terápiás kihívások háttérében. Paraffinos archivált mintáinkban vizsgálva bizonyos fehérjék (TRAF6, CDK2, CAMK4) koncentrációja összefüggést mutatott a betegség-mentes túléléssel, valamint a target-, és az immunterápiára adott válaszkészség szempontjából is több, tovább vizsgálán-dó jelátviteli utat azonosítottunk (40). Az immunterá-piára progrediáló betegek paraffinos tumor mintáiban a VEGF-A jelút, a NOS3 fehérje és az RNS splicing jelút felül expresszáldott, míg a jó terápiás választ adók köré-ben a strómális szignál és a sejt immunválasz fehérjéi-nek koncentrációja bizonyult emelkedettebbnek a tumor-ban. Target terápia esetében a MAPK jelút és az mTOR kaszkád kifejeződésénél láttunk rezisztenciát, míg regre-diáló tumoroknál szintén a strómális szignál fehérjéi vol-tak kifejezettebbek (40).

OMIC intergált platform hatása a dermatopatológiára és a személyre szabott kezelésre

Az OMIC stratégiát számos klinikai kihívás hívta élet-re. Mai tudásunk alapján a melanoma diagnózisának pil-lanatában lényegében megíjósolhatatlan a tumormentes látencia, az áttétek manifesztációja vagy progressziója. A melanoma klinikai gyakorlatában szereplő prognosztikai markerek, mint például a primer tumor vastagsága, ulcerációja, AJCC8 szerinti stádiuma csupán betegcsoport-ok elkülönítését teszi lehetővé, egyénre szabott informá-ciót nem szolgáltat (43). A BRAFV600E mutáció megléte alapján BRAFV600E-gátló adható a betegnek, azonban gyakori a rezisztencia, így a relapszus kialakulása (44). Az immunterápia (anti-CTLA4, anti-PD-1) kapcsán egyelő-re nincs a rutin diagnosztikában használt biomarker, és a már disszeminálódott melanomás betegek közel fele erre a szisztémás kezelésre sem reagál (44).

A fenti vizsgálómódszerek kombinálásával (rutin patológiai diagnosztika, DNS-, és RNS alapú vizsgálatok, protein szekvenálás – 2. ábra) olyan komplex információk, új prognosztikus és prediktív szöveti markerek kere-



2. ábra

reprezentálja a jelen (ábra bal oldala), és a jövőbeli (ábra jobb oldala), molekuláris biológiai rétegekkel kiegészült szöveti alapú diagnosztikát, a személyre szabott kezelés céljából

sése, azonosítása válik lehetővé, amely terápiás célpontként is használható, továbbá egyénre szabott információt kaphatunk a terápiás stratégia egyéni meghatározásához. A napjainkban használatos NGS alapú diagnosztika során a melanoma kialakulásában kulcsfontosságú onkogénekben és tumorszuppresszorokban bekövetkező változások határozhatók meg, a proteomikai „rétegben” pedig ennek fehérje ujjlenyomata és annak posztranszlációs módosításai teszik komplexé a funkciót. A hatékony terápiás protokoll kialakításának első lépése annak meghatározása, hogy melyek azok a célpontok, amelyek célzott kezelése a melanomás beteg esetében a legtöbb haszonnal jár. Jövőbeni kutatásainkkal célunk integrálni a NGS- és fehérje expressziós mintázat vizsgálatát már a primer melanoma szövettani diagnózisának felállításakor, ezzel egy fontos lépést téve a transzlációs medicina és az egyénre szabott gyógyítás irányába.

IRODALOM

1. Foth M, Jasper Wouters J, Chaumont C és mtsai.: Prognostic and predictive biomarkers in melanoma: an update Expert Rev Mol Diagn. (2016) 16(2), 223-37.
2. Betancourt LH, Gil J, Sanchez A és mtsai.: The Human Melanoma Proteome Atlas—Complementing the melanoma transcriptome. Clin Transl Med. (2021) 11(7), e451.
3. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR és mtsai.: Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. (2017) 67(6), 472-492.
4. Scolyer RA, Rawson RV, Gershenwald JE és mtsai.: Melanoma pathology reporting and staging. Mod Pathol. (2020) 33, 15–24.
5. Kocsis A, Karsko L, Kurgyis Zs és mtsai.: Is it Necessary to Perform Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma? A Retrospective Single Center Analysis. Pathol Oncol Res. (2020) 26, 1861–1868.
6. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC.: The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. Pigment Cell Melanoma Res. (2011) 24(5), 879–897.
7. Bastian BC.: The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. Ann Rev Pathol. (2014) 9, 239-71.
8. Shain HA, Joseph NM, Yu R és mtsai.: Genomic and Transcriptomic Analysis Reveals Incremental Disruption of Key Signaling Pathways during Melanoma Evolution. Cancer Cell. (2018) 34(1), 45–55.e4.
9. Cancer Genome Atlas N.: Genomic classification of cutaneous melanoma. Cell. (2015) 161(7), 1681–96.
10. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N és mtsai.: Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. Nature. (2017) 545(7653), 175-180.
11. Torres-Cabala C, Li-Ning-Tapia E, Hwu WJ.: Pathology-based Biomarkers Useful for Clinical Decisions in Melanoma. Arch Med Res. (2020) 51, 827-838.
12. Ostrowski SM, Fisher DE.: Biology of Melanoma. Hematol Oncol Clin N Am. (2021) 35, 29–56.
13. Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C és mtsai.: Molecular Markers and Targets in Melanoma. Cells. (2021) 10, 2320.
14. Pandiani C., Béranger GE, Leclerc J és mtsai.: Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities. Genes Dev. (2017) 31, 724–743.
15. Davies H, Bignell GR, Cox C és mtsai.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. (2002) 417, 949–954.
16. Elder DE, Bastian BC, Cree IA és mtsai.: The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. Arch Pathol Lab Med. (2020) 144, 500–522.
17. Turner N, Ware O, Bosenberg M.: Genetics of metastasis: Melanoma and other cancers. Clin Exp Metastasis. (2018) 35, 379–391.
18. Bell RJA, Rube HT, Kreig A és mtsai.: The transcription factor GABP selectively binds and activates the mutant TERT promoter in cancer. Science. (2015) 348, 1036–1039.
19. Shain AH, Bagger MM, Yu R és mtsai.: The genetic evolution of metastatic uveal melanoma. Nat Genet. (2019) 51, 1123–1130.
20. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G és mtsai.: Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. Nature. (2009) 457, 599–602.
21. Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L és mtsai.: Genomic aberrations in spitzoid melanocytic tumours and their implications for diagnosis, prognosis and therapy. Pathology. (2016) 48(2), 113-31.
22. Zembowicz A.: Blue Nevi and Related Tumors. Clin Lab Med. (2017) 37(3), 401-415.
23. Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS és mtsai.: PRAME expression in melanocytic tumors. Am J Surg Pathol. (2018) 42, 1456-1465.
24. Lezcano C, Jungbluth AA, Busam KJ.: Comparison of immunohistochemistry for PRAME with cytogenetic test results in the evaluation of challenging melanocytic tumors. Am J Surg Pathol. (2020) 44, 893-900.
25. Xu Y, Zou R, Wang J és mtsai.: The role of the cancer testis antigen PRAME in tumorigenesis and immunotherapy in human cancer. Cell Prolif. (2020) 53, e12770.
26. McGill GG, Horstmann M, Widlund HR és mtsai.: Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. Cell. (2002) 109(6), 707–18.
27. Yeh I, Lang UE, Durieux E és mtsai.: Combined activation of MAP kinase pathway and β -catenin signaling cause deep penetrating nevi. (2017) Nat Commun. 8, 644.
28. Busam KJ, Hedvat C, Pulitzer M és mtsai.: Immunohistochemical analysis of BRAF(V600E) expression of primary and metastatic melanoma and comparison with mutation status and melanocyte differentiation antigens of metastatic lesions. Am J Surg Pathol. (2013) 37, 413-420.
29. Ilie M, Long-Mira E, Funck-Brentano E és mtsai.: Immunohistochemistry as a potential tool for routine detection of the NRAS Q61R mutation in patients with metastatic melanoma. J Am Acad Dermatol. (2015) 72, 786-793.
30. Torres-Cabala CA, Wang WL, Trent J és mtsai.: Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. Mod Pathol. (2009) 22, 1446-1456.
31. Koelzer VH, Gisler A, Hanhart JC és mtsai.: Digital image analysis improves precision of PD-L1 scoring in cutaneous melanoma. Histopathology. (2018) 73, 397–406.
32. Pearlstein MV, Zedek DC, Ollila DW és mtsai.: Validation of the VE1 Immunostain for the BRAF V600E Mutation in Melanoma. J Cutan Pathol. (2014) 41(9), 724–732.
33. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R és mtsai.: Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). Int J Oncol. (2018) 1071-1080.
34. Dávid Csaba.: Általános festési és immunhisztokémiai módszerek. Makromolekulák azonosítása szövettani metszeteken c. előadás. Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet (2020.09.01.)
35. Capper D, Preusser M, Habel A és mtsai.: Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. Acta Neuropathol. (2011) 122, 11-9.

36. *Gremel G, Grannas K, Sutton LA és mtsai.*: In situ Protein detection for Companion Diagnostics. *Front Oncol.* (2013) 3, 271.
 37. *Capper D, Preusser M, Schittenhelm J és mtsai.*: Characterization of immunohistochemical staining patterns of an antibody specific for BRAF V600E protein in primary and metastatic brain tumors. *Clin Neuropathology* (2011) 105, 219-224.
 38. *Kuan SF, Navina S, Cressman KL és mtsai.*: Immunohistochemical detection of BRAF V600E mutant protein using the VE1 antibody in colorectal carcinoma is highly concordant with molecular testing but requires rigorous antibody optimization. *Hum Pathol.* (2014) 45, 464-472.
 39. *Boyer M, Cayrefourcq L, Dereure O és mtsai.*: Clinical Relevance of Liquid Biopsy in Melanoma and Merkel Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* (2020) 12(4), 960.
 40. *Szadai L, Velasquez E, Szeitz B és mtsai.*: Deep Proteomic Analysis on Biobanked Paraffine-Archived Melanoma with Prognostic/Predictive Biomarker Read-Out. *Cancers (Basel).* (2021) 13(23), 6105.
 41. *Cramer R.*: MALDI MS. *Methods Mol Biol.* (2009) 564, 85–103.
 42. *Betancourt LH, Gil J, Kim Y és mtsai.*: The human melanoma proteome atlas—Defining the molecular pathology. *Clin Transl Med.* (2021) 11(7), e473.
 43. *Keung EZ, Gershenwald JE.*: The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Vol. 18, *Expert Review of Anticancer Therapy.* Taylor and Francis Ltd. (2018) 775–84.
 44. *Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR és mtsai.*: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021 Featured Updates to the NCCN Guidelines. Vol. 19, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* Harborside Press. (2021) 364–76.
- Érkezett: 2022.05.04.
Közlésre elfogadva: 2022.05.09.

IN MEMORIAM DR. SZEPES ÉVA

Dr. Szepes Éva 1944. április 2-án született Szegeden. Az Orvostudományi egyetemet 1986-ban Pécsen végezte el, „summa cum laude” minősítéssel. A végzést követően első munkahelye a PTE Bőrgyógyászati Klinika volt, ahol 2019-ig dolgozott, 1971-ben bőrgyógyászat, nemibetegségek és kozmetológia szakvizsgát tett.

Már az első időszakban érdeklődése a mikológia felé irányult, mely a későbbiekben is fő érdeklődési területe maradt. Nevéhez fűződik a Pécsi Klinikán a mikológiai laboratórium megszervezése és vezetése. Még pályája kezdetén erfurti tanulmányútja során ismerkedett meg, a hasonló érdeklődésű *Dr. Hans-Dieter Göring Professzorral*, akivel szoros barátság és szakmai együttműködés alakult ki. *Szepes Éva* adjunktusnő a Magyar Mikológiai Társaság oszlopos és aktív tagja volt, aki elsők között kapta meg hazánkban a mikológiai szakképesítését.

Nem csak a gombák tenyésztése, identifikálása foglalkoztatta, a legmodernebb vizsgáloi módszereket is meghonosította, ELISA technika, immunhisztokémiai vizsgálatok alkalmazása gombás betegségeknél.

A mikológiai magas szintű művelése mellett a Bőrklinika fekvő és járó beteg ellátásában is kiemelkedő szerepet töltött be. Éveken keresztül osztályvezetői feladatot látott el, és kiváló klinikai, diagnosztikai készség jellemezte. Számos társklinika konziliáriusa. Éveken keresztül a Klinika Tanulmányi felelőse volt, szervezte és aktívan részt vett a graduális, magyar és angol, valamint a posztgraduális oktatásban is.

2005–2007-es átmeneti időszakban a Klinikai szakmavezetői feladatait látta el.

A szakmai munka mellett társadalmi funkcióként, éveken keresztül a „Pécsi Bőrgyógyászat Fejlesztéséért Alapítvány” kuratóriumi tagjaként tevékenykedett.

Kimagasló irodalmi munkásságát számos magyar és külföldi közleménye igazolja (19 publikáció, 113 citáció).

A mindennapokban szigorú és következetes viselkedése mögött barátságos, segítőkész embert ismerhettünk meg.

Munkatársai és tanítványai jó szívvel búcsúznak tőle.

dr. Battyáni Zita

Hazai Hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a lap

2021. évi Nívódíját

az alábbi közleményeknek ítélte:

Legjobb kísérletes munka

Mihályi Lilla dr., Kemény Lajos dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:

A gyógyszerallergiák kivizsgálása, provokációs tesztek

(2021 • 97. évf. 1. szám 3–10. oldal.)

Legjobb összefoglaló munka

Kinyó Ágnes dr., Hanyecz Anita dr., Gyulai Rolland dr.:

A dermatomyositis klinikai tünettana és differenciáldiagnosztikai nehézségei

(2021 • 97. évf. 3. szám 145–149. oldal.)

Legjobb kazuisztika

Veres Klára dr., Gál Andrea Izabella dr., Szabó András dr., Pataky Borbála dr.,

Szentirmai Réka dr., Zsigmond Borbála dr., Martonosi Ágnes Rita dr.,

Szalai Zsuzsanna Zsófia dr.:

A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászatán észlelt SARS-CoV-2
infekcióval kapcsolatos esetek ismertetése és irodalmi áttekintés

(2021 • 97. évf. 1.szám 36–44. oldal)

Legjobb terápiás közlemény

Pálházy Tímea dr., Bennemann Stephan dr., Fülöp András dr., Gergely L. Hunor dr.,

Holló Péter dr., Szijártó Attila dr.:

Kiterjedt gluteális lokalizációjú hidradenitis suppurativa negatív kombinált
többlépcsős sebészi ellátása

(2021 • 97. évf. 1. szám 56–63. o.)