CAPSULA EBURNEA, 2008
ISSN: 1970-5492
Published online in http://www.capsulaeburnea.org

SPECTRAL DIAGNOSIS OF CUTANEOUS MELANOMA: USE AND ASSESSMENT OF AN EXPERIMENTAL PROTOTYPE

DIAGNOSI SPETTRALE DI MELANOMA CUTANEO: UTILIZZO E VALUTAZIONE DI UN PROTOTIPO SPERIMENTALE

Edoardo Raposio, Walter Paternich, Giacomo Robello, Claudia Porzio, Ilaria Baldelli, Maria Beatrice Gatteschi, Mauro Truini, Claudio Bozzo*, Ugo Tedeschi*, Pierluigi Santi.

CAPSULA EBURNEA, 3(3):1-6, 2008.

U.O. Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

* Istituto D'Appolonia S.p.A., Via S. Nazaro 19, 16145 Genova, Italy

Correspondence:
Dr. Walter Paternich:
patewa@virgilio.it

Received: December 28th, 2007
Accepted: January 15th, 2008.

No conflicts of interest were declared.

Category of paper:
ORIGINAL PAPER

Language of the Article: Italian.

Note: the abstract in Italian is at the end of the paper.

Abstract.
As early diagnosis is the gold standard in the treatment of melanoma; the Plastic and Reconstructive Surgery Unit at The National Institute for Cancer Research in Genoa, Italy is carrying on a new project based on spectrophotometric study of the pigmented skin lesions in collaboration with DV S.r.l. (Padova, Italy). The purpose is to develop, test and validate a prototype system (Spectramed) for the analysis of skin lesions, providing acquisition and visualization of the affliction in visible and near-infrared light bands. The non-invasive system is based on fast spectral imaging to extract high level features for melanoma detecting and diagnosis. The spectrographic system is based on the PGP (Prism-Grating-Prism) technology, which analyses the light spectrum (from infrared to ultraviolet) independently of light polarization. The spectrometer, obtained by the combination of the spectrograph with the matrix optical sensor, allows the colour measurement along a line on a large number of points, with high spatial and spectral resolution. By now we have found 13 melanomas out of 400 lesions examined. Clinical impact is validated by a program coordinating the activities of the medical units involved. After gathering an informed consent, lesions at risk are thus excised and tested with Spectramed. At the moment, the data collection is allowing the creation of a database for diagnostic correlations between test data and histologic features.

KEYWORDS: Cutaneous melanoma, early diagnosis, spettrophotometry

Introduzione

Il melanoma cutaneo è una lesione neoplastica maligna che origina dai melanociti della cute e delle mucose, dai melanociti che costituiscono i nevi (i cosiddetti nevociti) e, molto più raramente, da melanociti posti in sedi extracutanee (occhio, orecchio interno, meningi ecc.) (1-6).
Considerato in passato un tumore raro (tasso di incidenza 1-2 casi/anno/100 000 abitanti) è oggi in continua espansione. Infatti il melanoma cutaneo rappresenta circa il 3-4 % di tutte le neoplasie maligne. La sua incidenza sta progressivamente aumentando in tutto il mondo, soprattutto nella popolazione caucasica, con un incremento annuo di circa il 5-8 %. In Italia l'incidenza attuale è compresa tra 7-8 nuovi casi per 100.000/anno, con valori più elevati nelle regioni del Nord (7-9).
Numerosi studi condotti sono concordi nel sostenere che lo spessore del tumore secondo l'indice di Breslow ed il livello di Clark rappresentano il principale fattore di rischio nella diffusione metastatica e nella sopravvivenza. Si calcola che l'incidenza annua di recidiva sia del 5% per i pazienti con melanoma primitivo con spessore inferiore ad 1,5 mm e più del 30% per quelli con uno spessore superiore ai 4 mm. Il trattamento delle forme metastatiche presenta percentuali di successo molto basse (10-20%) ed è pertanto cruciale la diagnosi precoce (per

spessori < 1 mm^2 la sopravvivenza a 5 anni è del 97-98%) (10-11).
Appurato il fatto che la diagnosi precoce rappresenti il "gold standard" nella lotta al melanoma, l'U.O. di Chirurgia Plastica dell'Università degli Studi di Genova ha sviluppato un progetto denominato AISPEM basato sullo studio spettrofotometrico delle lesioni cutanee pigmentate.
Il nostro progetto di ricerca iniziato nel Dicembre 2004 e si pone l'obiettivo di sviluppare, testare e validare un sistema prototipale in grado di fornire al medico un valido supporto analitico per quello che concerne le lesioni cutanee pigmentate, consentendo l'acquisizione e la visualizzazione delle medesime con un intervallo spettrale compreso tra il visibile (blu - violetto) equivalente a 1000 nm e l'infrarosso vicino (NIR - near infrared) equivalente a 400 nm a step di 5 nm.
Il sistema adotterà un metodica non invasiva basata sull'imaging iperspettrale consentendo pertanto un utilizzo innovativo di questa tecnologia nell'estrazione delle caratteristiche di alto livello per l'individuazione del melanoma cutaneo.

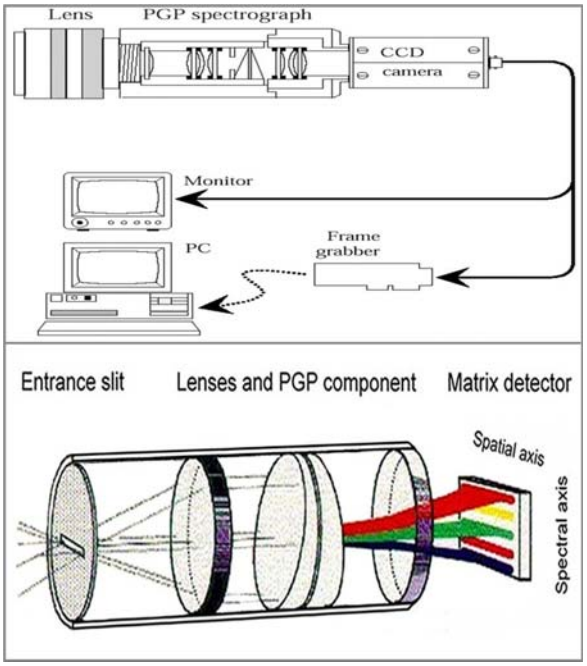


Fig. 1: Rappresentazione schematica relativa al modulo di acquisizione hardware. Dispositivo costituito dall'integrazione di uno spettrofotometro dotato di tecnologia PGP, con il sensore della matrice ottica, interfacciato al corrispettivo software analitico; taluna metodica consente una valutazione cromatica con elevatissima risoluzione spaziale e iperspettrale.

Materiali e metodi

Il sistema analitico si basa su tre distinti moduli:
✓ Hardware di acquisizione costituito dall'integrazione di uno spettrofotometro con il sensore della matrice ottica (Fig. 1).

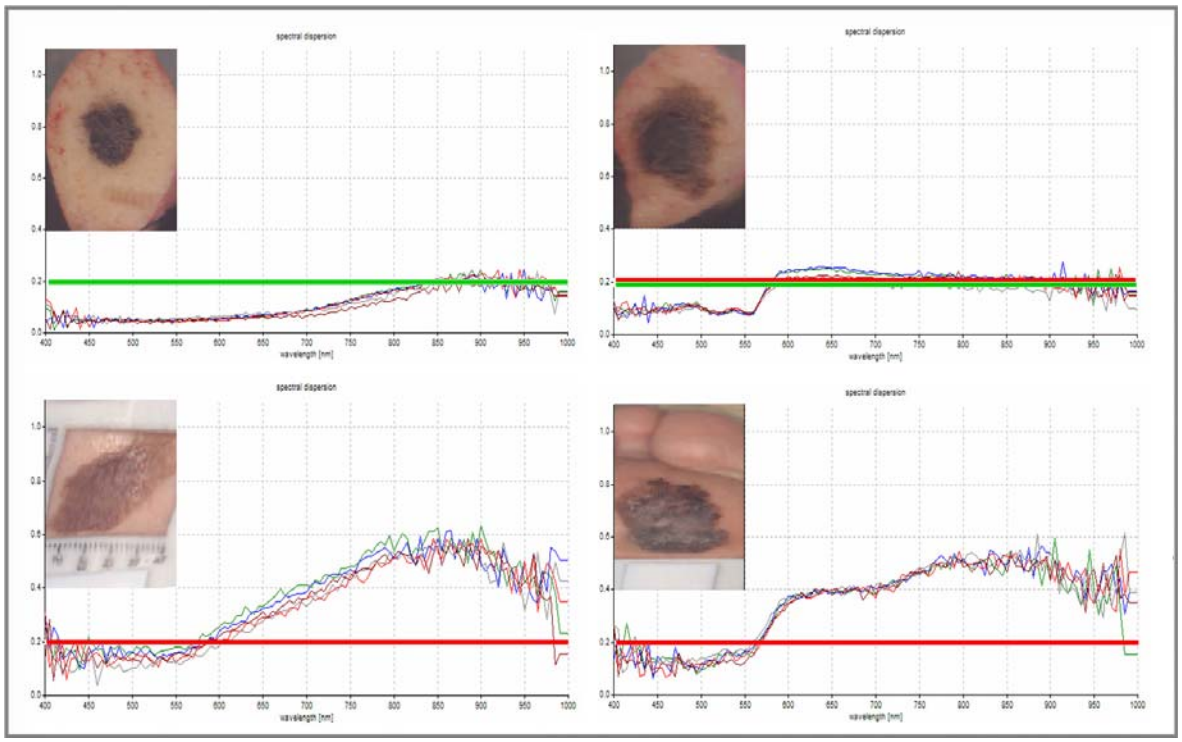


Fig. 2: Esempi relativi agli spettri di riflettenza definenti il grado di benignità, borderline o malignità, forniti direttamente dallo strumento nel corso del processo analitico, in base al grado di assorbanza registrato dallo stesso e stabilito corrispondere ad un valore approssimativo di 0,2.

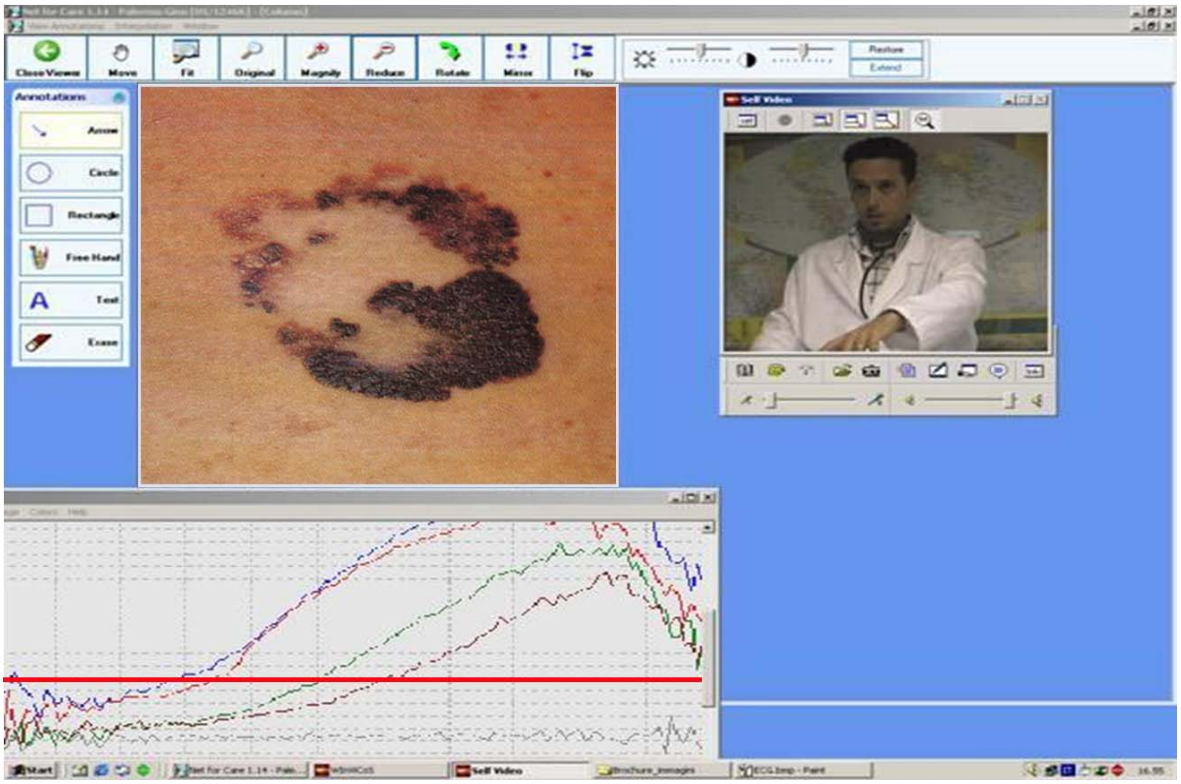


Fig. 3: Esempio di telemedicina. Sistema composto da due postazioni remote (es. un centro specialistico e uno studio di medicina di base) collegate tramite la rete internet opportunamente protetta e avviate da una connessione audio/video che utilizza opportune webcam ad alta definizione (tipo Canon Osprey).

✓ Modulo di supporto analitico utilizzato durante la fase di diagnostica: visualizzazione delle immagini, analisi ed estrazione delle bande spettrali visibili e infrarosse, archiviazione dati acquisiti per il follow-up dei pazienti. (Fig. 2).

✓ Modulo per la telemedicina nell'ottica di creare un network consultivo territoriale con l'obiettivo di coinvolgere anche gli ambulatori di medicina generale (Fig. 3).

La tecnica spettrofotometrica prevede due distinte modalità acquisitive:

- Ambulatoriale mediante il prototipo Online (Fig. 4).
- Intraoperatoria mediante il prototipo Offline (Fig. 5).

La metodologia spettrofotometrica da noi operata prevede una prima analisi della lesione pigmentata mediante lo strumento dedicato ambulatoriale, successivamente si procede all'escissione chirurgica della medesima lesione la quale verrà infine analizzata con il prototipo intraoperatorio al fine di aumentarne i parametri di confronto.

Il processo d'analisi sviluppato segue un approccio che vuole sfruttare l'alta risoluzione



Fig. 4: Prototipo Off Line. Processo di acquisizione ex vivo dopo exeresi chirurgica. In alto a sinistra: setup dello strumento; In alto a destra: posizionamento del pezzo operatorio su apposito vetrino; In basso a sinistra: alloggiamento del preparato sul supporto mobile; In basso a destra: avvio del processo di acquisizione, visualizzazione ed analisi della lesione.

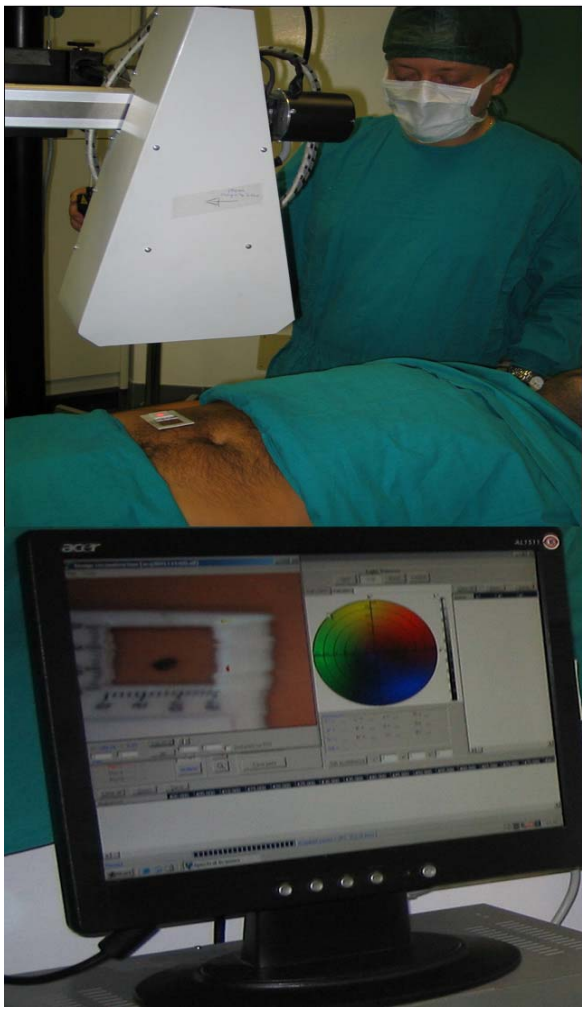


Fig. 5: Prototipo On Line. Processo di acquisizione in vivo direttamente sulla superficie cutanea del paziente. In alto: setup dello strumento ed acquisizione dell'immagine. In basso: processo di visualizzazione ed analisi della lesione.

spettrale che caratterizza la tecnologia d'acquisizione utilizzata nei prototipi descritti. L'intento è quello di analizzare l'insieme dei dati estratti dai casi negativi e positivi, e da questo insieme ricavare un modello dello spettro della lesione con cui confrontare i nuovi casi e stimarne di conseguenza la probabilità che siano benigni o maligni.

Le immagini spettrali cosi ottenute verranno analizzate mediante tecnica PCA (Principal Component Analysis) (12,13) (Fig. 6). La tecnica si basa sull'assunzione che la parte più significativa del contenuto informativo può essere resa anche con un numero inferiore di variabili rispetto a quelle dei dati da analizzare. Questo significa che si possono esprimere i dati con un ristretto numero di dimensioni in forma approssimata, e che quello a cui si rinuncia è di scarso valore informativo. Siamo in grado di analizzare oltre 120 immagini spettrali relative ad ogni singola lesione pigmentata con la possibilità di ridurle a due componenti principali. I risultati ottenuti dall'indagine spettrofotometrica, vengono successivamente comparati con gli quelli dell'indagine istologica e citologica (Fig. 7).

Risultati

Le acquisizioni con il prototipo Off-Line sono iniziate nel Dicembre 2004 mentre il prototipo On-line è divenuto operativo alla fine di Febbraio 2006. Attualmente sono ancora in corso le acquisizioni delle lesioni cutanee melanocitarie in-vivo ed ex-vivo, tuttavia il numero di immagini relative a casi positivi individuati fino a oggi è pari a 13, a fronte di oltre 400 immagini di casi sospetti.

Il numero ridotto dei casi positivi che si sono potuti acquisire nello studio permette solo in parte di stimare con sufficiente confidenza statistica la probabilità di malignità o benignità dei casi.

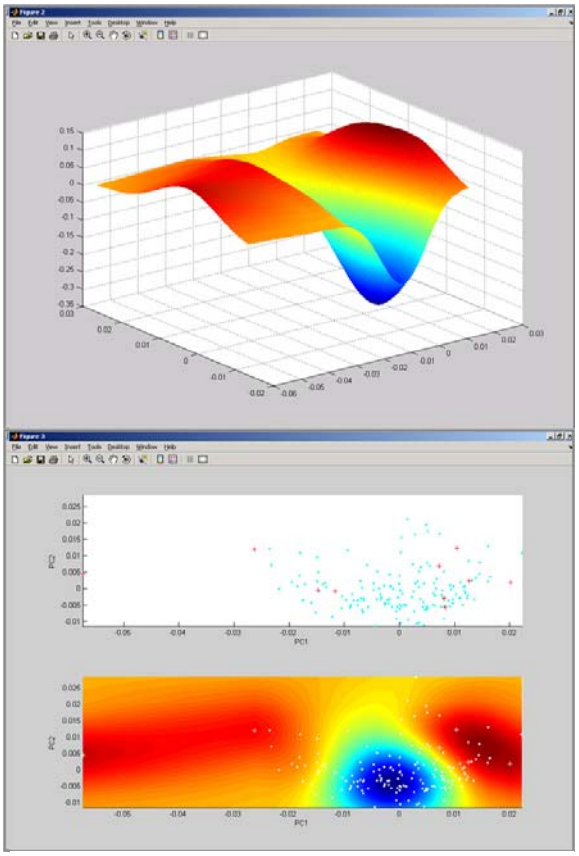


Fig. 6: Processo analitico della lesione pigmentata mediante tecnica PCA. In alto: distribuzione delle medie dei casi negativi (punti azzurri) e positivi (croci rosse) secondo le prime 2 componenti principali (95.7% della varianza globale). In basso: densità relativa dei casi nel piano: "più blu" = maggior concentrazione di negativi e minor concentrazione di positivi.

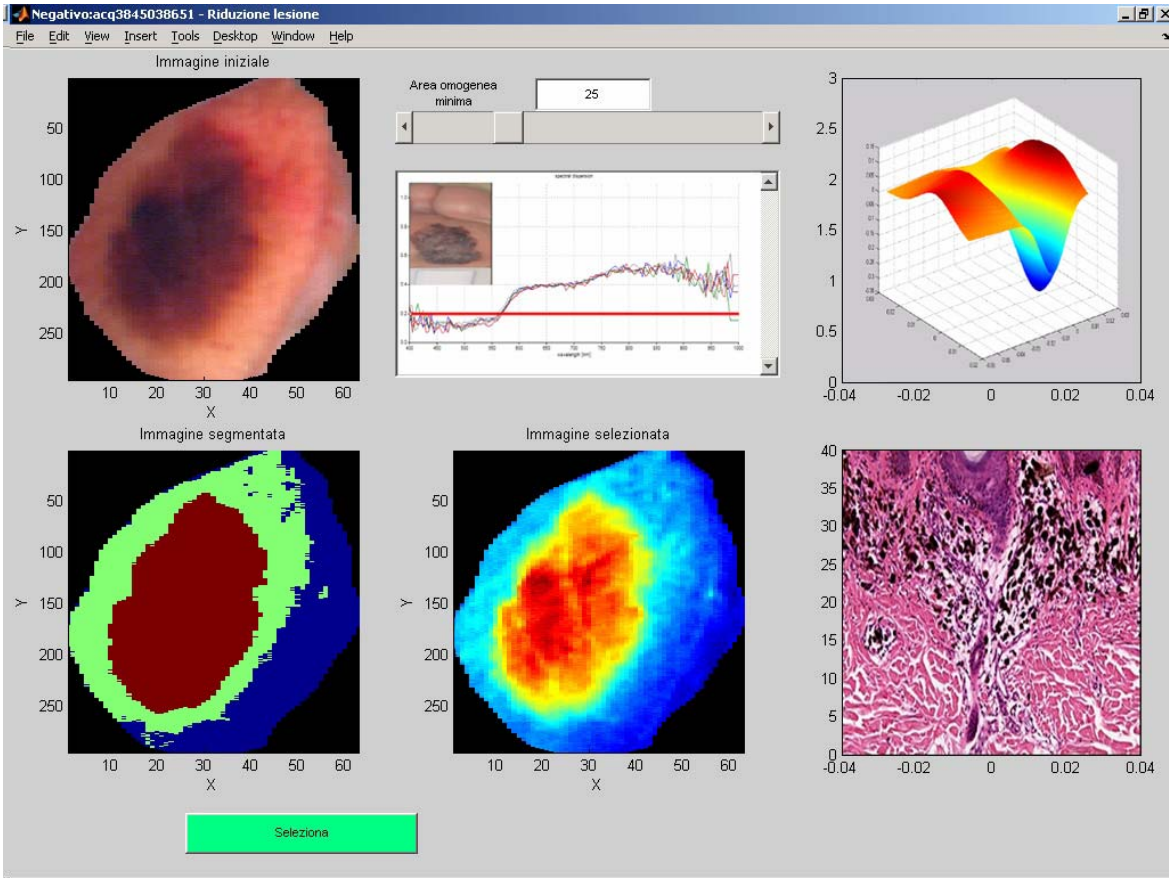


Fig.7: Isolamento della lesione dal resto della cute. In alto a sinistra: il lembo di cute acquisito a colori visibili. In basso al centro: il lembo cutaneo visualizzato in falsi colori, secondo la "prima componente principale" (dal metodo della PCA, Principal Component Analysis). In alto al centro: controlli che regolano il processo di segmentazione. In alto a destra: istogramma dell'immagine ridotta alla componente principale (corrisponde alla distribuzione di valori dell'immagine a falsi colori). In basso a destra: immagine istologica relativa alla lesione analizzata. In basso a sinistra: l'immagine segmentata secondo l'istogramma raggruppato.

Discussione

Il sistema, infatti, è stato inizialmente concepito per fornire, al medico specialista, un supporto alla diagnosi del melanoma per mezzo di informazioni oggettive dei colori della lesione. Tuttavia un sistema di questo tipo potrebbe non trovare spazio applicativo nella pratica ospedaliera di tutti i giorni. Il medico specialista, infatti, ricorrerà sempre alla sua esperienza per effettuare una diagnosi di melanoma e, se è dubbioso sulla malignità della lesione, provvederà a farla rimuovere per poi procedere con l'esame istologico, per individuarne univocamente la natura.

Sta emergendo, chiaramente, una nuova finalità che riguarda l'applicazione del sistema diagnostico come metodo di screening da far utilizzare ai medici di base per discriminare tra casi sicuramente negativi e casi dubbi che necessitano di analisi specialistiche.

Questo sviluppo porterebbe notevoli miglioramenti a livello del Servizio Sanitario Nazionale, limitando l'accesso alle analisi specialistiche solamente per quei pazienti che ne hanno una reale necessità, con tutti i benefici annessi e connessi, tra i quali possiamo citare:

- Risparmio di tempo e denaro per i pazienti, non sono infatti costretti a spostarsi al centro specialistico più vicino, che in alcuni casi può essere considerevolmente distante.
- Il paziente, nella prima fase di screening, si interfaccia direttamente con il suo medico di base, riducendo quindi lo stress a cui può venire sottoposto il paziente in un centro specialistico.
- Riduzione delle liste di attesa per le visite nelle strutture specialistiche, il primo filtro agli esami specialistici avviene a monte.
- Miglior utilizzo delle risorse nelle strutture specialistiche dovuto al fatto che possono concentrarsi solo sui casi, giudicati dubbi, sulla base dell'utilizzo dei sistemi AISPEM usati dai medici di famiglia.

Le indagini che stiamo conducendo in questa direzione sembrano indicare come corretto

Riassunto.
Appurato il fatto che la diagnosi precoce rappresenti il "gold standard" nella lotta al Melanoma, l'U.O. di Chirurgia Plastica del Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova sta sviluppando un nuovo progetto basato sullo studio spettrofotometrico delle lesioni cutanee pigmentate in collaborazione con DV S.r.l. (Padova, Italy). Il nostro progetto di ricerca si pone l'obiettivo di sviluppare, testare e validare un sistema prototipale in grado di fornire al medico un valido supporto nell'analisi delle lesioni cutanee, consentendo l'acquisizione e la visualizzazione della lesione a bande di luce visibili e infrarosso. Il sistema adotterà un metodo non invasivo basato sull'imaging spettrale consentendo un utilizzo innovativo di questa tecnologia nell'estrazione delle caratteristiche di alto livello per l'individuazione del melanoma cutaneo.
Il sistema spettrofotografico è basato sulla tecnologia PGP (Prism-Grating-Prism) che analizza lo spettro della luce (dall'infrarosso all'ultravioletto) indipendentemente dalla luce polarizzata. La spettrofotometria, ottenuta dalla combinazione della spettrofotografia con il sensore della matrice ottica, permette la misurazione del colore di un gran numero di punti lungo una linea, con altissima risoluzione spaziale e spettrale.
Al momento sono stati individuati 13 casi positivi per melanoma cutaneo su una casistica di 400 lesioni esaminate. L'impatto clinico di tale progetto è comunque supportato da un programma di coordinamento tra le diverse unità cliniche coinvolte. Dopo l'escissione della lesione pigmentata questa viene immediatamente analizzata con lo spettrofotometro. Attualmente stiamo creando un database per la correlazione dei dati spettrofotometrici con i dati istologici.

PAROLE CHIAVE: Melanoma cutaneo, diagnosi precoce, spettrofotometria.

questo nuovo approccio al progetto. L'applicazione dell'intero sistema sviluppato durante il progetto, ossia sistema di acquisizione e elaborazione dati e database, insieme al sistema di telemedicina possono costituire un efficace strumento di supporto per la diagnosi precoce del melanoma. Perché questa affermazione possa essere confermata, sarà però necessaria una validazione statistica supportata da un numero molto maggiore di casi clinici di melanoma accertato.

Bibliografia

1. C.M. Balch (ed.): Surgical approaches to cutaneous melanoma, Karger, Basel, 1985.
2. C.M. Balch, G. Milton (eds.): Cutaneous melanoma, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1985.
3. C. Clemente, M. Mihm jr., T. Cainelli, M. Cristofolini, N. Cascinelli: Melanomi e nevi, ed. Effetti, Milano, 1997.
4. Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) – Progetto finalizzato ad applicazioni cliniche della ricerca oncologica: Basi scientifiche per la Definizione di Linee Guida in Ambito clinico per il Melanoma Cutaneo – gennaio 2000.
5. M. Cristofolini, F. Piscioli (eds.): Melanoma cutaneo, TEMI Editrice, Trento, 1988.
6. J.C. Maize, A.B. Ackerman (eds.): Pigmented lesions of the skin, Lea & Febiger, Philadelphia, 1987.
7. U. Veronesi, N. Cascinelli: Surgical treatment of malignant melanoma of the skin World J. Surg. 3:279-288, 1979.
8. Hall HI et al. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 35-42.
9. Koh HK et al. Who discovers melanoma? Patterns from a population based study. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 914-919.
10. Richard MA et al. Delays in diagnosis and melanoma prognosis: the role of patients. Int J Cancer 2000; 89: 271-279.
11. Brochez L et al. Time delays and related factors in the diagnosis of cutaneous melanoma. Eur J Cancer 2001; 37: 843-848.
12. Lindsay I. Smith – A tutorial on Principal Components Analysis, Febbraio 2002.
13. Simon Folkes et al. – The 2dF galaxy redshift survey: spectral types and luminosity functions, Aprile 1999.