



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

MEDICINSKI FAKULTET



Jadran Bandić

**POUZDANOST
DERMOSKOPIJE U DIFERENCIJACIJI
PIGMETNIH KOŽNIH PROMENA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2017.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA

FACULTY OF MEDICINE



Jadran Bandić

**THE RELIABILITY OF DERMOSCOPIC
PIGMENTED SKIN LESIONS
DIFFERENTIATION**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2017.

KOMISIJA ZA OCJENU I ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE

MENTOR

Др Дарко Лукић, редовни професор, ужа научна област Хирургија,
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

ČLANOVI KOMISIJE

Др Павле Јеремић, редовни професор, ужа научна област Хирургија,
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, предсједник

Др Дарко Лукић, редовни професор, ужа научна област Хирургија,
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан

Др Радослав Гајанин, редовни професор, ужа научна област Патологија,
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан

Датум одбране: _____

INFORMACIJE O MENTORU I DISERTACIJI

MENTOR:

Prof. Dr Darko Lukić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

NASLOV DOKTORSKE DISERTACIJE:

Pouzdanost dermoskopije u diferencijaciji pigmentnih kožnih promena

REZIME:

Uvod: Dermoskopija je neinvazivna dijagnostička metoda sa osnovnom primenom u diferencijaciji pigmentnih kožnih promena.

Cilj: Cilj istraživanja bilo je utvrđivanje pouzdanosti dermoskopske diferencijacije pigmentnih kožnih promena.

Materijal i metode: U periodu, 1.5.2006. do 1.5.2015. u zdravstvenoj ustanovi "ORS Plastična hirurgija" patohistološki je dijagnostikovano 4674 promena kod 2740 ispitanika. Od tog broja, u istraživanje je uključeno 2986 promena (162 melanoma i 1830 melanocitnih nevusa, 365 bazocelularnih karcinoma, 523 seboroičnih keratoza, 58 vaskularnih promena i 48 dermatofibroma) kod 1832 ispitanika. Pouzdanost dermoskopske diferencijacije procenjivana je kroz komparaciju kliničke u odnosu na dermoskopsku tačnost. Za kliničku diferencijaciju upotrebljavano je ABCDE pravilo, a za dermoskopsku, evaluacija u dva koraka sa 3 komparativna algoritma.

Rezultati: Kod diferencijacije melanocitnih od nemelanocitnih promena dermoskopsko unapređenje senzitivnost bilo je 1,3% ($P=0.000156$) a specifičnosti 19,1% ($P<.000001$). Kod diferencijacije melanoma od melanocitnih nevusa, u zavisnosti od upotrebljavanog algoritma, dermoskopsko unapređenje bilo je: 16,1% ($P=0.000013$) ABCD, 24,1% ($P<.000001$) Menzies method i 27,2% ($P<.000001$) 7PointCheckList za senzitivnost i -1,4% ($P=0.020979$) 7PointCheckList, 0,6% ($P=0.326134$) Menzies method i 1,2% ($P=0.013934$) ABCD za specifičnost. Kod nemelanocitnih promena rezultati dermoskopskog unapređenja bili su: za bazocelularni karcinom, 24,9% ($P<.000001$) senzitivnost i 1,4% ($P <.000001$) specifičnost; za

seboroičnu keratozu, 24,6% ($P<.000001$) senzitivnost i 9,6% ($P=0.023703$) specifičnost; za vaskularne promene, 17,2% ($P=0.006348$) senzitivnost i 0,6% ($P= 0.000221$) specifičnost i za dermatofibrom, 29,2% ($P=0.000122$) senzitivnost i 0,1% ($P= 0.179688$) specifičnost. Kod diferencijacije malignih od benignih promena promena, u zavisnosti od upotrebljavanog algoritma, dermoskopsko unapređenje bilo je: 18,6% ($P<.000001$) ABCD, 21,3% ($P<.000001$) Menzies method i 22,4% ($P<.000001$) 7PointCheckList za senzitivnost i -1,9% ($P=0.000105$) 7PointCheckList, -0,4% ($P=0.327123$) Menzies method i 1,8% ($P<.000001$) ABCD.

Zaključak: Dermoskopija je pouzdana dijagnostička metoda za pigmentne kožne promene koja unapređuje kliničku senzitivnost, uz istovremeno čuvanje ili unapređenje vrednosti specifičnosti.

KLJUČNE REČI: Pigmentne kožne promene, ABCDE kliničko pravilo, dermoskopija.

NAUČNA OBLAST: Hirurgija

NAUČNO POLJE: Medicina

KLASIFIKACIONA OZNAKA: B 600

TIP ODBRANE LICENCE KREATIVNE ZAJEDNICE: 3

MENTOR AND DISERTATION INFORMATION

MENTOR:

Prof. Dr Darko Lukić, full professor, Faculty of Medicine University of Banja Luka

DISSERTATION TITLE:

The reliability of dermoscopic pigmented skin lesion differentiation.

ABSTRACT:

Introduction: Dermoscopy is a non-invasive diagnostic technique for pigmented skin lesions differentiation.

Objective: The aim was to examine the reliability of dermoscopic pigmented skin lesion differentiation.

Materials and Methods: From 1.5.2006 to 1.5.2015, at the health institution “ORS Plastic surgery” was histologically diagnosed 4674 lesions in 2740 patients. Of this number, the research included 2986 lesions (162 melanomas, 1830 melanocytic naevi, 365 basal cell carcinomas, 523 seborrhoeic keratosis, 58 vascular lesions and 48 dermatofibromas) in 1832 patients. Reliability of dermoscopy was evaluated by comparing dermoscopic versus clinical accuracy. ABCDE rule used for the clinical and for dermoscopic diagnosis, the two step procedure with the three comparative algorithms.

Results: For differentiation melanocytic from nonmelanocytic lesions dermoscopic improving ware: 1,3% ($P=0.000156$) for sensitivity and 19.1% ($P < .000001$) for specificity. For differentiation melanoma from melanocytic naevi, depending on the algorithm used, dermoscopic improving ware: 16,1% ($P=0.000013$) ABCD, 24,1% ($P < .000001$) Menzies method and 27,2% ($P < .000001$) 7PointCheckList for sensitivity and -1,4% ($P=0.020979$) 7PointCheckList, 0,6% ($P=0.326134$) Menzies method and 1,2% ($P=0.013934$) ABCD for specificity. For nonmelanocytic lesions dermoscopic improving ware: for basal cell carcinoma, 24,9% ($P < .000001$) for sensitivity and 1,4% ($P < .000001$) for specificity; for

seborrhoeic keratosis, 24,6% ($P < .000001$) for sensitivity and 0,6% ($P=0.023703$) for specificity; for vascular lesions, 17,2% ($P=0.006348$) for sensitivity and 0,6% ($P= 0.000221$) for specificity and for dermatofibroma, 29,2% ($P=0.000122$) for sensitivity and 0,1% ($P= 0.179688$) for specificity. For differentiation malignant from benign lesions, depending on the algorithm used, dermoscopic improving were: 18,6% ($P<.000001$) ABCD, 21,3% ($P<.000001$) Menzies method and 22,4% ($P<.000001$) 7PointCheckList for sensitivity and -1,9% ($P=0.000105$) 7PointCheckList, -0,4% ($P=0.327123$) Menzies method and 1,8% ($P<.000001$) ABCD for specificity.

Conclusion: Dermoscopy is a reliable diagnostic method of pigmented skin lesions that improves clinical sensitivity while keeping or improving the value of specificity.

KEY WORDS: Pigmented skin lesions, ABCDE clinical rule, dermoscopy

SCIENTIFIC AREA: Surgery

SCIENTIFIC FIELD: Medicine

CLASSIFICATION CODE: B 600

CREATIVE COMMONS LICENSE: 3

Zahvalnost

*Duboku zahvalnost dugujem mentoru prof. dr Darku Lukiću
na sugestijama, podršci i strpljenju.*

*Izuzetnu zahvalnost upućujem prof. dr Radoslavu Gajaninu
čiji su komentari i primedbe bile od presudnog značaja.
Prof. dr Pavlu Jeremiću sam zahvalan na konstruktivnim
sugestijama i dugogodišnjoj podršci.*

*Za tehničku pomoć neizmernu zahvalnost dugujem mojim saradnicima
Milanu Surli, Teofilu Ristiću i Ljubiši Petrovu, a
za statističku obradu podataka Ivani Đokić.*

*U pozadini, tokom svih ovih godina, stoji prof. Đuro Koruga.
Ipak, na kraju je sve ovo izneseno na ramenima moje porodice!*

SKRAĆENICE

PSL- Pigmented Skin Lesions (pigmentne kožne promene)

BCC- Basal Cell Carcinoma (bazocelularni karcinom)

MEL- Melanoma (melanom)

NMSC- Non Melanoma Skin Cancers (nemelanomski karcinomi kože)

AUS- Australia (Australija)

US- United States of America (Sjedinjene Američke Države)

EU- European Union (Evropska unija)

UV- Ultraviolet (ultravijetno)

SCC- Squamous Cell Carcinoma (skvamocelularni karcinom)

IDS- International Dermoscopy Society (Internacionalno dermoskopsko društvo)

ABCDE(d)- ABCDE dermoacopy rule (ABCDE dermoskopski algoritam)

7PCL(d)- 7 PointCheckList dermoscopy rule (7PCL dermoskopski algoritam)

M.met- Menzies method (Menziesov metod)

TDS- Total dermoscopy Score (totalni dermoskopski skor)

MN- Melanocytic Naevus (melanocitni nevus)

CMN- Congenital melanocytic naevus (kongenitalni melanocitni nevusi)

DN- Dysplastic Naevus (displastični nevus)

BN- Blue Naevus (plavi nevus)

SN- Spitz naevus (Spitzov nevus)

WHO- World Health Organization (Svetska zdravstvena organizacija)

BRAF- B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase (humani proto-onko gen)

RAS- Proto oncogene (humani proto-onko gen)

DNA- Deoxyribonucleic acid (dezoksiribonukleinska kiselina)

CDKN2A- Cyclin-dependent kinase inhibitor 2a (ciklin-zavisna kinaza inhibitor 2A, tumor supresor gen)

A- Asymmetry (asimetrija)

B- Border irregularity (iregularne ivice)

C- Color variation (višebojnost ili varijacija boja)

D- Diameter >6 mm (dijametar veći od 6 mm)

E- Evolution (evolucija)

7PCL(k)- 7 Point Chek List clinical rule (7 PCL kliničko pravilo)

SSM- Superficial Spreading Melanoma (superfijalno šireći melanom)

NM- Nodular Melanoma (nodularni melanom)

LMM- Lentigo Maligna Melanoma (lentigo maligni melanom)

ALM- Acral Lentiginous Melanoma (akralni lentiginozni melanom)

LN- Lymph Nodes (limfnii nodus)

CNS- Central Nerve System (centralni nervni sistem)

LM- Lentigo Maligna (lentigo maligna)

SPF- SunProtectionFactor (faktor zaštite od sunca)

SLNB- Sentinel Lymph Node Biopsy (biopsija „stražarskog“ limfnog nodusa)

MEK- Mitogen-activated protein kinase (mitogen aktivirana proteinska kinaza)

CTLA-4- Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (citotoksični T-limfocitni protein 4)

PD-1- Programmed T cell death 1 (programirana ćelijska smrt 1)

LDH- Lactate-dehydrogenase (laktat dehidrogenaza)

S 100- S 100 protein (protein niske moluekularne težine)

MIA- Melanoma Inhibitory Activity (melanom-inhibitorna aktivnost)

TA90- Melanoma-associated Antigen (tumor-asocirani glikoproteinski antigen)

AJCC- American Joint Committee on Cancer (američki komitet za rak)

SHH- Sonic Hedgehog Gene (proto-onko gen)

CO₂- Ugljen dioksid

SK- Seborrhoeic keratosis (seboroična keratoza)

BCL2- B-Cell Lymphoma 2 gen (B ćelijski limfom 2 gen)

FGFR3- Fibroblast growth factor receptor 3 (fibroblastni faktor rasta receptor 3)

PG- Pyogenic Granuloma (piogeni granulom)

DF- Dermatofibroma (dermatofibrom)

BD- Bowen Disease (Bovenova bolest)

AK- Aktinic Keratosis (aktinična keratoza)

KA- Keratoachantoma (keratoakantom)

TB- Trichoblastoma (trihoblastom)

BEST- Basic Examinatin of the Skin Tumours (Bazična egzaminacija kožnih tumora, medicinski softver)

SPSS- Statistical Product and Service Solutions (statistički softverski paket)

PPV- Positive Predictive Velue (pozitivna prediktivna vrednost)

NPV- Negative Predictive Velue (negativna prediktivna vrednost)

PLR- Positive Likelihood Ratio (pozitivni odnos verodostojnosti)

NLR- Negative Likelihood Ratio (negativni odnos verodostojnosti)

TP- Truee Positive (tačno pozitivno)

FN- False Negative (lažno negativno)

FP- False Positive (lažno pozitivno)

TN- True Negative (tačno negativno)

OR- Odds Ratio (odnos šansi)

95%CI- 95% Confidence Intervals (95% intervali poverenja)

n- Broj promena

NK- Negativne karakteristike

S- Stage (faza)

i- Ispitanici

R- Region (regija)

RMI- Regiones Membri Inferioris (donji ekstremiteti)

RMS- Regiones Membri Superioris (gornji ekstremiteti)

DSA- Dermoskopski algoritam

KLA- Klinički algoritam

Eks- Eksperti

Neeks- Neeksperti

ORS- ORS istraživanje

MiS- Melanoma In Situ (melanom in situ)

NP, Nije precizirano

SNP- Statistički neprimenjivo

NE- Naked eye (golim okom ili vizuelno)

3PCL- 3PointCheckList (3 PCL dermoskopski algoritam)

1K- Prvi korak

2K- Drugi korak

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DERMOSKOPIJA.....	3
1.1.1. Dermoskopske karakteristike	3
1.1.1.1. Boje u dermoskopiji	3
1.1.1.2. Dermoskopske strukture	3
1.1.1.3. Morfološke karakteristike krvnih sudova	7
1.1.1.4. Asimetričnost.....	8
1.1.1.5. Ivice.....	8
1.1.2. Dermoskopska evaluacija u dva koraka	8
1.1.2.1. Prvi dermoskopski korak	8
1.1.2.2. Drugi dermoskopski korak	9
1.2. MELANOCITNI NEVUSI.....	12
1.2.1. Etiologija.....	12
1.2.2. Epidemiologija.....	12
1.2.3. Klinička slika	13
1.2.3.1. Urođeni melanocitni nevusi.....	13
1.2.3.2. Atipični ili displastični nevus	13
1.2.3.3. Plavi nevus	14
1.2.3.4. Meyersonov nevus.....	14
1.2.3.5. Miescherov nevus.....	14
1.2.3.6. Unna nevus	14
1.2.3.7. Spitzov nevus	14
1.2.3.8. Reedov nevus	15
1.2.3.9. Perzistirajući nevus.....	15
1.2.3.10. Agminirani nevusi	15
1.2.3.11. Akralni nevus	15
1.2.3.12. Nevus nokatne jedinice.....	15
1.2.3.13. Melanocitni “nevusi sa potpisom“	15
1.2.4. Dermoskopska slika	16
1.2.5. Osnovne patohistološke karakteristike	18
1.2.5.1. Obični stečeni melanocitni nevusi	18
1.2.5.2. Atipični ili displastični nevus	18
1.2.6. Prevencija.....	19
1.2.7. Tretman	19
1.2.8. Prognoza	19

1.3. MELANOM.....	20
1.3.1. Etiologija.....	20
1.3.2. Epidemiologija.....	20
1.3.3. Klinička slika	21
1.3.3.1. Superficijalno šireći melanom	22
1.3.3.2. Nodularni melanom	22
1.3.3.3. Lentigo maligna melanom	22
1.3.3.4. Akralni lentiginozni melanom	23
1.3.4. Dermoskopska slika	23
1.3.5. Osnovne patohistološke karakteristike	25
1.3.5.1. Superficijalno šireći melanom	26
1.3.6. Prevencija.....	26
1.3.7. Tretman.....	26
1.3.8. Prognoza	27
1.4. BAZOCELULARNI KARCINOM	29
1.4.1. Etiologija.....	29
1.4.2. Epidemiologija.....	29
1.4.3. Klinička slika	30
1.4.3.1. Nodularni bazocelularni karcinom kože	30
1.4.3.2. Superficijalni bazocelularni karcinom kože	30
1.4.3.3. Morfeiformni bazocelularni karcinom kože	31
1.4.3.4. Fibroepiteliom	31
1.4.3.5. Bazoskvamozni bazocelularni karcinom	31
1.4.3.6. Bazocelularni karcinom kože u sklopu raznih sindroma	31
1.4.4. Dermoskopska slika	32
1.4.5. Osnovne patohistološke karakteristike	34
1.4.5.1. Nodularni bazocelularni karcinom kože	34
1.4.5.2. Superficijalni bazocelularni karcinom kože	34
1.4.6. Prevencija.....	34
1.4.7. Tretman.....	35
1.4.8. Prognoza	35
1.5. SEBOROIČNA KERATOZA.....	36
1.5.1. Etiologija.....	36
1.5.2. Epidemiologija.....	36
1.5.3. Klinička slika	36
1.5.4. Dermoskopska slika	37
1.5.5. Osnovne patohistološke karakteristike	37
1.5.6. Prevencija.....	37

1.5.7. Tretman	37
1.5.8. Prognoza	37
1.6. VASKULARNE KOŽNE PROMENE	39
1.6.1. Angiom poput višnje	39
1.6.1.1. Etiologija	39
1.6.1.2. Epidemiologija	39
1.6.1.3. Klinička slika	39
1.6.1.4. Dermoskopska slika	39
1.6.1.5. Osnovne patohistološke karakteristike	40
1.6.1.6. Prevencija	41
1.6.1.7. Tretman	41
1.6.1.8. Prognoza	41
1.6.2. Piogeni granulom	41
1.6.2.1. Etiologija	41
1.6.2.2. Epidemiologija	41
1.6.2.3. Klinička slika	41
1.6.2.4. Dermoskopska slika	42
1.6.2.5. Osnovne patohistološke karakteristike	42
1.6.2.6. Prevencija	42
1.6.2.7. Tretman	42
1.6.2.8. Prognoza	42
1.7. DERMATOFIBROM	43
1.7.1. Etiologija	43
1.7.2. Epidemiologija	43
1.7.3. Klinička slika	43
1.7.4. Dermoskopska slika	43
1.7.5. Osnovne patohistološke karakteristike	44
1.7.6. Prevencija	44
1.7.7. Tretman	44
1.7.8. Prognoza	44
2. RADNA HIPOTEZA	45
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	46
4. BOLESNICI I METODE	47

4.1. ISPITANICI.....	48
4.2. METODE RADA	50
5. REZULTATI	57
5.1. KLINIČKE KARAKTERISTIKE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA	57
5.1.1. ABCDE kliničke karakteristike.....	57
5.1.1.1. ABCDE kliničke karakteristike kod melanocitnih promena.....	57
5.1.1.2. ABCDE kliničke karakteristike kod nemelanocitnih promena.....	58
5.1.2. 7PCL kliničke karakteristike	58
5.1.2.1. 7PCL kliničke karakteristike kod melanocitnih promena.....	58
5.1.2.2. 7PCL kliničke karakteristike kod nemelanocitnih promena	59
5.2. DERMOSKOPSKE KARAKTERISTIKE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA	61
5.2.1. Dermoskopske karakteristike melanocitnih promena	61
5.2.1.1. Dermoskopske karakteristike melanocitnih promena u slučaju kada se koristi ABCD dermoskopski algoritam	61
5.2.1.2. Dermoskopske karakteristike melanocitnih promena u slučaju kada se koristi 7PCL dermoskopski algoritam	62
5.2.1.3. Dermoskopske karakteristike melanocitnih promena u slučaju kada se koristi Menziesov metod	63
5.2.2. Dermoskopske karakteristike nemelanocitnih promena.....	64
5.3. PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA	66
5.3.1. Patohistološke karakteristike melanocitnih promena	66
5.3.1.1. Patohistološke karakteristike melanocitnih nevusa	66
5.3.1.2. Patohistološke karakteristike melanoma	67
5.3.2. Patohistološke karakteristike nemelanocitnih promena	68
5.3.2.1. Patohistološke karakteristike bazocelularnog karcinoma kože.....	68
5.3.2.2. Patohistološke karakteristike ostalih nemelanocitnih promena	68
5.4. UČESTALOST PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA VEZANE ZA POL, UZRAST I ANATOMSKU REGIJU	69
5.4.1. Učestalost pigmentnih kožnih promena u odnosu na pol ispitanika	69
5.4.2. Učestalost pigmentnih kožnih promena u odnosu na uzrast ispitanika	70
5.4.2.1. Učestalost melanocitnih promena u odnosu na uzrast ispitanika.....	70
5.4.2.2. Učestalost nemelanocitnih promena u odnosu na uzrast ispitanika	72
5.4.3. Učestalost pigmentnih kožnih promena u odnosu na anatomske regije.....	75
5.4.3.1. Učestalost melanocitnih promena u odnosu na anatomske regije.....	75

5.4.3.2. Učestalost nemelanocitnih promena u odnosu na anatomske regije.....	77
5.5. TAČNOST KLINIČKE I DERMOSKOPSKE DIFERENCIJACIJE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA	80
5.5.1. Tačnost kliničkog pregleda u diferencijaciji pigmentnih kožnih promena	80
5.5.2. Tačnost dermoskopskog pregleda u diferencijaciji pigmentnih kožnih promena	81
5.5.2.1. Tačnost diferencijacije pigmentnih kožnih promena na prvom dermoskopskom koraku.....	81
5.5.2.2. Tačnost dermoskopske diferencijacije melanoma od melanocitnih nevusa	83
5.5.2.3. Tačnost dermoskopske diferencijacije malignih od benignih promena	84
5.5.3. Korelacija tačnosti i kliničke i dermoskopske diferencijacije pigmentnih kožnih promena.....	85
6. DISKUSIJA.....	90
6.1. ANALIZA KLINIČKIH KARAKTERISTIKA PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA	90
6.1.1. Analiza ABCDE kliničkih karakteristika pigmentnih kožnih promena	91
6.1.2. Analiza 7PCL kliničkih karakteristika kod pigmentnih kožnih promena	92
6.2. ANALIZA DERMOSKOPSKIH KARAKTERISTIKA PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA .	95
6.2.1. Analiza dermoskopskih karakteristika melanocitnih promena.....	95
6.2.2. Analiza dermoskopskih karakteristika kod nemelanocitnih promena	99
6.3. ANALIZA PATOHISTOLOŠKIH KARAKTERISTIKA PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA	102
6.3.1. Analiza patohistoloških karakteristika melanocitnih promena.....	102
6.3.2. Analiza patohistoloških karakteristika kod nemelanocitnih promena	103
6.4. ANALIZA ISPITANIKA U ODNOSU NA POL, UZRAST I LOKALIZACIJU PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENAMA.....	105
6.4.1. Analiza ispitanika u odnosu na pol, uzrast i anatomska regija kod melanocitnih promena	105
6.4.2. Analiza ispitanika u odnosu na pol, uzrast i anatomska regija kod nemelanocitnih promena	107
6.5. KORELACIJA TAČNOSTI KLINIČKE I DERMOSKOPSKE DIJAGNOZE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENAMA	111
6.5.1. Korelacija tačnosti kliničke i dermoskopske diferencijacije melanocitnih od nemelanocitnih promena.....	111
6.5.2. Korelacija tačnosti kliničke i dermoskopske diferencijacije melanoma od melanocitnih nevusa	112
6.5.3. Korelacija tačnosti kliničke i dermoskopske diferencijacije bazocelularnog karcinoma od ostalih nemelanocitnih promena.....	117
6.5.4. Korelacija tačnosti kliničke i dermoskopske diferencijacije malignih od benignih pigmentnih kožnih promena	118

7. ZAKLJUČCI	122
8. LITERATURA	125

1. UVOD

Dermoskopska diferencijacija pigmentnih kožnih promena (Pigmented Skin Lesions, PSL) i dalje predstavlja diferencijalno dijagnostički izazov. U fokusu do sada publikovanih studija je analiza tačnosti dermoskopske dijagnostike vezane za melanom (Melanoma, MEL) i bazocelularni karcinom (Basal Cell Carcinoma, BCC).

Tokom poslednje tri decenije broj obolelih osoba od malignih tumora kože veći je od zbiru svih ostalih maligniteta [1].

Melanom kože je jedan od najmalignijih tumora ljudske populacije kojeg karakteriše visok stepen metastaziranja i najveći porast incidence tokom zadnjih pedeset godina. Osim permanentnog rasta incidence, u većini epidemioloških studija, u Australiji (Australia, AUS) [2], Sjedinjenim Američkim Državama (United States, US) [3], kao i u državama Evropske unije (European union, EU) [4], uočljivi su sledeći trendovi: sve značajniji uticaj povišenog ultravioletnog zračenja (Ultraviolet, UV), ne samo u ranom detinjstvu, nego i tokom celog života [2-7]; porast obolenja mlađe populacije [2-6,8]; porast broja dijagnostikovanih melanoma tanjih od 1mm [9] i porast rizika javljanja novog melanoma kod osoba sa pozitivnom ličnom [10] ili porodičnom anamnezom za melanom [11-13].

U svim nacionalnim registrima BCC kože se evidentira u grupi nemelanomskih karcinoma kože. Iz tog razloga nemoguće je preciznije analizirati njegovu incidencu. Međutim, bez obzira na to, postoji saglasnost da je BCC kože ne samo najčešći karcinom kože, već i ubedljivo najčešći karcinom ljudske populacije. BCC karakterišu sledeći trendovi: porast obolenja mlađe populacije [14], veliki uticaj oštećenja kože od UV zračenja [15,16] i povišen rizik ukoliko postoji pozitivna lična ili porodična istorija obolenja od BCC [17].

Pouzdana diferencijacija melanoma i ostalih karcinoma kože podrazumeva istovremeno i diferencijaciju istih od dobroćudnih pigmentnih kožnih promena (melanocitnih nevusa, seboroičnih keratoza, vaskularnih promena i dermatofibroma).

Broj studija koje analiziraju epidemiološke, kliničke, dermoskopske i patohistološke karakteristike PSL, kao i tačnost njihove dijagnostike, nije velik [18-35].

Pouzdanost dermoskopske diferencijacije, izraženu kroz dermoskopski doprinos (unapređenje) u odnosu na kliničku tačnost, analizirana je skoro isključivo za melanom, i taj doprinos prosečno iznosi 19% za senzitivnost i 9% za specifičnost [29].

1.1. DERMOSKOPIJA

Dermoskopija je neinvazivna, površinska kontaktna mikroskopija, sa «in vivo» vizuelizacijom boja i struktura u epidermu i dermu. Svoju osnovnu primenu ova tehnika našla je u diferencijaciji malignih od benignih pigmentnih kožnih promena, dajući ne samo bolju vizuelizaciju struktura, već i uočavanje karakteristika koje nisu dostupne oku.

1.1.1. Dermoskopske karakteristike

Osnovno dermoskopsko sagledavanje kožnih promena zasnovano je na uočavanju boja, struktura, simetrije, spoljnijih ivica i karakteristika vezanih za krvne sudove. Sve ove osobine se zajedno uzimaju u obzir u morfološkoj analizi postojanja asimetrije.

1.1.1.1. Boje u dermoskopiji

Dermoskopsko sagledavanje podrazumeva razlikovanje 10 boja [36]. Kod dva od četiri algoritma na drugom dermoskopskom koraku, koje preporučuje Internacionalno dermoskopsko društvo (International Dermoscopy Society, IDS), egzistira 6 od gore navedenih 10 boja [37-39]. Od tih 6 boja, 4 potiču od melaninskog pigmenta (crna, tamnobraon, svetlobraon i plavo-siva), jedna od hemoglobina (crvena), a šesta (bela) ukazuje na odsustvo pigmentisanosti. Dubina na kojoj se u koži nalazi melaninski i hemoglobinski pigment odlučuje o uočavanju određene boje, pa na osnovu toga: crna boja ukazuje na najpovršnije prisustvo pigmenta u epidermu, tamnobraon o prisustvu pigmenta nešto dublje, a svetlobraon o prisustvu oko bazalne membrane. Plavo-siva boja ukazuje na prisustvo melaninskog pigmenta u srednjim, a plava u najdubljim partijama derma. Crvena i bela boja potiču iz derma [36].

1.1.1.2. Dermoskopske strukture

Ključ dermoskopske dijagnostike leži u uočavanju dermoskopskih struktura. Međutim, čak ni dermoskopski algoritmi koje preporučuje IDS ne sadrže sve dermoskopske strukture, što je i razumljivo, imajući u vidu da se radi o savremenoj dijagnostičkoj metodi koja je i dalje u permanentnom razvoju [37-40].

Pigmentna mreža (Pigmented Network) je jasno definisana struktura ujednačenih polja, nalik mreži, tamnobraon boje na svetlobraon pozadini. Pigmentna mreža patohistološki korelira sa

elongiranim pigmentovanim kožnim grebenima i pozicijom dermalnih papila. Tipičnu pigmentnu mrežu karakterišu svetla do tamnobraon boja i ujednačenost kožnih polja, kao i debljine same mreže. Atipičnu pigmentnu mrežu karakteriše deblja ili tamnija mreža na periferiji (od tamnobraon do crne boje), ili kožni otvori nejednakih oblika i veličine [41,42].

Grančice (Streaks) karakterišu linearne pigmentne strukture braon do crne boje, prisutne najčešće na periferiji promene, a nalik grančicama, žicama, prugama ili trakama. Grančice su najčešće bez kontakta sa drugim strukturama, a pre svega sa mrežom. Grančice patohistološki koreliraju sa intenzivno pigmentovanim gnezdima melanocita na junkcionom nivou. Regularne grančice su retka karakteristika, a tada su uniformno i simetrično raspoređene na periferiji. Iregularne grančice su neuniformno raspoređene, različite veličine i često intenzivnije boje [41,42]. Tokom razvoja dermoskopije ova struktura je opisivana i kao pseudopode (Pseudopods) i/ili radijalne grančice (Radial streaming) [38].

Tačke (Dots) su male okrugle strukture sa varijacijom boje od crne, braon, sive do plave. Tačke su višestruko manje od globula. Tačke patohistološki koreliraju sa agregacijom melanocita, melanofaga i njihovih gnezda, pozicioniranih od epiderma do retikularnog derma. Regularne tačke mogu biti u svim bojama, što zavisi od njihove pozicije u epidermu ili dermu. Tačke imaju tendenciju centralne aggregacije i uniformne distribucije širom čitave promene. Iregularne tačke imaju nasumičnu distribuciju, sa slikom razbacanost i sa tendencijom većeg prisustva na periferiji [41,42].

Globule (Globules) su ovalne ili okrugle strukture sa varijacijom boja od: crne, braon, sivo-plave do crvene. Najčešće su braon boje a veličine preko 1 mm. Globule patohistološki koreliraju sa agregacijom melanocita, melanofaga i njihovih gnezda, počev od orožalog epiderma pa sve do retikularnog derma. Regularne globule su jednobojne strukture uniformne pozicije, veličine i oblika. Iregularne globule su nasumično, neuniformno raspoređene strukture sa dominacijom periferne prisutnosti ili samo sa prisutnosti na periferiji [41,42].

Mrlje (Blotches) su pigmentna polja amorfognog oblika koja zauzimaju najmanje 10% površine promene. Najčešće su braon, crne i/ili sive boje. Mrlje patohistološki koleriraju sa hiperpigmentnim regijama u epidermu ili površinskom papilarnom dermu. Regularne mrlje su izrazito retke, a praktično su centralno postavljene. Iregularne mrlje su nepravilnog oblika i distribucije, često nehemogene pigmentisanosti [41,42]. Tokom razvoja dermoskopije ova dermoskopska struktura je opisivana i kao homogena regija [37].

Homogeno plava regija (Homogenous Blue Region) je bestrukturana, hiperpigmentovana, regija plave boje koja pokriva kompletnu PSL. Intezitet plave boje može varirati od svetle do tamnoplave obojenosti. Patohistološki ova struktura korelira sa izrazito pigmentovanim dermalnim melanocitima i predstavlja osnovnu karakteristiku plavog nevusa [41,42].

Regresivne strukture (Regression Structures) su regije sa belom depigmentacijom (nalik ožiljku) i/ili sa granulama plavo-sive do sive boje, nalik zrnima bibera. Uvek su amorfno, nepravilnog oblika, a najčešće su locirane u centralnim zonama tumora. Regresivne strukture patohistološki koreliraju sa zadebljalim papilarnim dermom sa varijabilnom količinom melanofaga [41,42].

Plavo-beli veo (Blue-White Veil) je regija bez strukture iznad koje kao da postoji prozirno mlečno staklo. Kada je kožna promena elevirana, govorimo o podignutom, a kada nije palpabilna, o ravnom plavo-belom velu. Patohistološki ova struktura korelira sa akantotičnim epidermom i fokalnom hipergranulozom pozicioniranom iznad sloja izrazito pigmentovanih melanocita u dermu [41,42].

Paralelne strukture (Parallel Structures) su linearne strukture svetlo do tamnobraon boje koje grade sliku paralelnih traka, formacija koje liče na rešetku i/ili vlaknastih ili filamentoznih kosih pruga. Paralelne strukture patohistološki koreliraju sa palmo-plantarnom morfologijom kože, koja je anatomska unikat [41,42].

Milijama nalik ciste (Milia-Like Cysts) su bele ili svetložućkaste, ovalne strukture različite veličine. Milijama nalik ciste patohistološki koreliraju sa intraepidermalnim pseudocistama (intraepidermal horn globules, also called horn pseudocysts) [41,42].

Komedonima nalik otvori (Comedo-Like Openings) su braon-žućkaste ili braon-crne, ovalne ili okrugle strukture regularnog, ali i iregularnog oblika. Komedonima nalik otvori iregularnog oblika poznaju se pod terminom "iregularne kripte", a patohistološki koreliraju sa keratinskim čepovima unutar dilatiranih folikularnih otvora [41,42].

Fisure i ragade (Fissures and Ridges) su strukture svetle do tamne boje, nalik pukotinama i grebenima. Ove strukture najčešće daju sliku haotično raspoređenih pukotina i grebena. U određenom broju slučajeva stvaraju se i aranžmani cerebriformnog ili izgleda zadebljalih prstiju. Fisure i ragade patohistološki koreliraju sa pigmentovanim keratinom nastanjениm u sulkusima epiderma [41,43].

Sturkture nalik otiscima prstiju (Fingerprint-Like Structure) čine tanke, skoro paralelne linije, svetlobraon boje i isključivo se uočavaju na periferiji promene. Patohistološki ove strukture koreliraju sa elongiranim kožnim grebenima [41,43].

Lakune (Lacunes) uočavamo kao relativno jasna, ovalna ili okruglasta polja različitih boja. Mogu biti jednobojne i višebojne, od crvene preko plave, pa do crne boje. Sve vrste lakuna koreliraju sa dilatiranim krvnim prostorima smeštenim u površnom sloju derma [41,43].

Centralna bela mrlja (Central White Patch) je ovalna ili okrugla, svetla amorfna struktura skoro bele boje, pozicionirana u centralnom delu pigmentne kožne promene. Centralna bela mrlja patohistološki korelira sa smanjenom melaninskom pigmentacijom na nivou bazalnog epidermalnog sloja u centralnoj zoni dermatofibroma [41,44].

Arborizovani krvni sudovi (Arborizing Vessels) su krvni sudovi čiji izgled podseća na grananje drveta. Anatomska pozicija neposredno ispod epidermalne granice određuje njihov izrazito crveni izgled [45-50].

Velika ovoidna plavo-siva gnezda (Large Blue-Gray Ovoid Nests) su ovoidne, cirkumskriptne, elongirane strukture, jasno definisane u odnosu na okolinu, a znatno su većeg kalibra od globula. Patohistološki ove strukture koreliraju sa velikim gnezdima agregiranog melanina unutar dermalno smeštene tumorske mase. U slučajevima izrazito velikog nakupljanja melanina, prave velike konfluentne forme koje izgledaju kao razliveno mastilo ili velika hiperpigmentovana bestrukturna polja [45-49].

Multiple plavo-sive globule (Multiple Blue-Gray Globules) su plavo-sive strukture ovalnog ili okruglog oblika, jasno definisane u odnosu na okolinu. Patohistološki koreliraju sa melaninom u melanocitima samih tumorskih nodula [45-49].

Listolika regija (Maple Leaf Like Areas) se uočava kao velika, braon ili plavo-siva struktura koje podsećaju na list javora. Najčešće su to velike konfluentne regije na samoj periferiji tumora. Patohistološki listolika regija korelira sa velikim nakupinama melanina u gnezdima koja se nalaze u gornjim slojevima derma, i to po poriferiji tumora [45-49].

Paoci na točku (Spoke Wheel Areas) su strukture koje nalikuju paocima na točku i nalaze se na periferiji tumora. Radijalni kraci su svetlobraon boje koja prelazi u tamnu nijansu na mestu spajanja. Patohistološki paoci koreliraju sa nepravilnim rastom melanocitnih gnezda na samoj površini tumora i po njegovoj periferiji [45-49].

Ulceracija (Ulceration) predstavlja gubitak epiderma, a ponekad i dubljih slojeva derma [45-49].

Multiple male erozije (Multiple small erosions) su male braonkaste formacije, najčešće locirane na periferiji tumora (uslov je postojanje najmanje 5). Predstavljaju parcijalni ili kompletan gubitak epiderma [45-49].

Kratke, fine, površne, telangiektažije (Short Fine Superficial Telangiectasias) su linearne formacije malog kalibra, nepravilno raspoređene po površini tumora, a sastoje se od jedne do dve zajedničke grančice [45-49].

Koncentrične strukture (Concentric Structures) su strukture iregularnog oblika nalik globulama, različitih boja (crne, braon, sive ili plave), a u centru su uvek tamnije [45-49].

Multiple, u fokusu plavo-sive tačke (Multiple In-Focus Blue/Gray Dots) su formacije koje u fokusu sadrže male tačkaste strukture, plavo-sive boje. Upravo je ovo ključna razlika od nefokusiranih struktura, nalik zrnima bibera, koja karakterišu regresiju [45-49].

1.1.1.3. Morfološke karakteristike krvnih sudova

Morfološke karakteristike krvnih sudova u samoj PSL mogu ukazivati na regularan, ali i iregularan događaj. Iz tog razloga je značajno uočavati, ne samo arborizaciju, već i ostale morfološke oblike koji ukazuju na iregularnost.

Tačkasti krvni sudovi (Dotted Vessels) su sićušne crvene tačke, gusto zbijene jedna do druge u jasno definisanoj formaciji [50,51]. Ove crvene tačke uvek su grupisane u skup, a podsećaju na glave čiode. Mikantonio je ukazao da se njihov kalibar kreće od 0,01 do 0,02 mm [50].

Eritem (Erythema) je ružičasto obojena zona koja se jasno uočava unutar regresivnih regija ili po obodu promene [51].

Linearno iregularni krvni sudovi (Linear-Irregular Vessels) predstavljaju krvne sudove različite veličine i distribucije unutar kožne promene [51].

Krvni sudovi nalik zapetama (Comma Vessels) su grubi krvni sudovi, lako savijeni, sa jedva uočljivim grananjem ili bez istog [51].

Polimorfno atipični krvni sudovi (Polymorphous Atypical Vessels) opisuju kombinaciju dva vaskularna obrasca [51].

Krvni sudovi nalik ukosnicama (Hairpin Vessels) su vaskularne petlje nalik ukosnicama, a nalaze se širom tumora i obično su okružene beličastim velom [51].

Mlečno crvene globule ili regije (Milky-Red Globules/Areas) su nefokusirana polja ili globule nejasnog oblika, unutar kojih se uočavaju atipični krvni sudovi. Najčešće su veoma intimno povezane sa dobro vaskularizovanim tumorskim gnezdima [51].

Atipični vaskularni obrazac (Atypical vascular pattern) čine linearno-irregularni krvni sudovi, tačkasti krvni sudovi [40] i polimorfno atipični krvni sudovi [51].

1.1.1.4. Asimetričnost

Asimetričan izgled je jedna od bazičnih karakteristika na koju se oslanjaju ne samo dermoskopija, već i patohistologija. Asimetričnost podrazumeva ne samo razmatranje spoljnog izgleda, već pre svega distribuciju boja i struktura u samoj PSL. Generalno, asimetričnost ukazuje na melanocitnu promenu sumnjivu na melanom [37,38].

1.1.1.5. Ivice

Definisanost ivica kožne promene u odnosu na zdravu kožu ima određenu vrednost u dijagnostičkom sagledavanju [37]. Kontinuirani gubitak intenziteta boja na periferiji i prelazak u zdravu kožu, najčešće ukazuje na benignost melanocitnih kožnih promena. Prekinute ili nepravilno formirane ivice najčešće ukazuju na melanom.

1.1.2. Dermoskopska evaluacija u dva koraka

Dermoskopija pigmentnih kožnih promena, podrazumeva evaluaciju u dva koraka [41].

1.1.2.1. Prvi dermoskopski korak

U algoritmu prvog dermoskopskog koraka vrši se diferencijacija melanocitnih od nemelanocitnih promena [41].

Da se radi o melanocitnoj promeni, zaključuje se po dva osnova. Prvi osnov čini postojanje makar jedne od pet melanocitnih struktura, a drugi nepostojanje nijedne dermoskopske strukture u celom algoritmu. Da se radi o nemelanocitnoj promeni, zaključuje se na osnovu sledeća dva kriterijuma. Prvi kriterijum je nepostojanje nijedne od 5 melanocitnih struktura, a drugi postojanje makar jedne strukture, koja će promenu definisati kao bazocelularni karcinom, seboroičnu keratozu, vaskularnu promenu ili dermatofibrom (Tabela 1).

Tabela 1. Dermoskopski algoritam prvog dermoskopskog koraka-diferencijacija melancitnih od nemelanocitnih promena [41]

Pigmentne kožne promene	Dermoskopske strukture
Melanocitne kožne promene	Pigmentna mreža Agregacija globula Grančice Homogeno plava pigmentacija Paralelne strukture
Seboroična keratoza	Milijama nalik ciste Komedonima nalik otvori Strukture nalik otiscima prstiju Fisure i ragade
Bazocelularni karcinom kože	Arborizacija Listolika regija Velika gneyda plavo siva gnezda Multiple plavosive globule Paoci na točku Ulceracija
Vaskularne promene	Crvenoplave lakune Crvene lakune
Dermatofibrom	Centralna bela mrlja
Neklasifikovana kožna promena	Nepostojanje jasne dermoskopske strukture

.

1.1.2.2. Drugi dermoskoski korak

U svim slučajevima kada je dijagnostikovana melanocitna promena, kao i u slučaju dijagnostike nediferentovane promene, prelazi se na algoritme drugog dermoskopskog koraka [41]. U ovu studiju su uključena sledeća tri algoritma: ABCD dermoscopy roule (ABCD dermoskopski algoritam, ABCD (d)), 7 PointCheckList (Lista od 7 tačaka, 7PCL (d)) i Menzies method (Menziesov metod, M.met), od ukupno četiri koja preporučuje IDS [41].

ABCD je prvi dermoskopski algoritam Tabela 2) sa semikvantitativnim skorom [37]. Svaka struktura, boja i asimetrija imaju svoju vrednost u dermoskopskom skoru, a sve zajedno daju totalni dermoskopski skor (TDS). Interpretacija TDS je sledeća: $TDS < 4.75$ ukazuje na benignu promenu; TDS od 4.8-5.45 ukazuje na sumnjivu promenu; a $TDS > 5.45$ ukazuje na veoma sumnjivu melanocitnu promenu (Tabela 2).

Tabela 2. ABCD dermoskopski algoritam [37]

Kriterijumi	Definicija	Skor
ASIMETRIJA	Asimetrija podrazumeva unutrašnju asimetriju melanocitnih struktura i boja ali i spoljnog oblika melanocitne lezije u odnosu na dve ose povučene kroz centar lezije pod uglom od 90 stepeni na taj način da daju najmanju šansu na postojanje asimetrije.	Skor može biti od 0-2; 0- nepostojanje asimetrije, 1- postojanje jedne asimetrije i 2- postojanje dve asimetrije
IVICE	Prekid ivica, podrazumeva nagli prekid struktura i/ili boja na samoj ivici promene. Prekid ivica se razmatra u 8 polja koja dobijamo tako što kroz sredinu 4 polja dobijenih sa predhodne dve ose (kod asimetrije) povlačimo još 2 ose.	Skor može biti od 0-8; 0- nepostojanje prekida ivica, 1 do 8- broj polja sa prekidom ivica.
BOJE	Šest različitih boja determinišu melanocitnu leziju a to su: bela, crvena, crna, svetlo braon, tamno braon i plavo-siva. Za determinisanje bele boje uslov je da ona u melanocitnoj leziji bude svetlijia od okolne kože.	Skor može biti 1-6; 1 označava postojanje samo jedne a 6 postojanje svih 6 boja
STRUKTURE	Dermoskopske strukture karakterišu melanocitnu leziju su: pigmentna mreža, grančice, tačke, globule i homogena pigmentacija.	Skor može biti od 1 do 5, 1 označava postojanje samo jedne a 5, svih pet struktura

7PCL dermoskopsku listu od sedam tačaka publikovao je Argenziano sa saradnicima 1998. [40], a potom uradio i reviziju 2011 godine [52] (Tabela 3).

Tabela 3. 7PCL dermoskopski algoritam [40,52]

Kriterijumi	Definicija	Skor
Atipična pigmentna mreža	Crna, braon ili siva mrežasta struktura sa iregularnim otvorima i tankim linijama	2 (1*)
Plavo beličasti veo	Oblast neregularne konfluentne plave pigmentacije prekriven providnom belom "staklastom" strukturu.	2 (1*)
Atipični vaskularni obrazac	Linearno-iregularne ili tačkaste strukture (liče na gnezda) koje se ne vide jasno u okviru regresionih struktura.	2 (1*)
Iregularne grančice	Zakrivljene, radijalne strukture (izgledaju kao prsti), uglavnom tamnobraoni ili crne boje. Obično su locirane na periferiji.	1
Iregularne globule ili tačke	Crne, braon, kružne illi ovalne, različitih veličina, irregularno distribuisane u okviru same promene.	1
Iregularne mrlje	Crne, braon, i/ili sive oblasti, bez uočljive strukture, asimetrično distribuisane u okviru same promene.	1
Regresivne strukture	Bela depigmentacija (liči na ožiljak) i/ili plave "zrna bibera" granule, obično se uočavaju ne ravnim oblastima promene	1

Skraćenice: *1, Argenziano je 2011.publikovao reviziju 7PCL originalnog dermoskopskog algoritma gde se svaka od 7 struktura skoruje sa jednim bodom

Originalni 7PCL dermoskopski algoritam je 7 struktura posmatrao kroz prizmu struktura sa velikim i malim značajem. Interpretacija rezultata je: skor od 0-2 ukazuje na dobroćudnost, a skor od 3 i veći uakazuje na sumnjivost na melanom. Međutim, u cilju otkrivanja ranih

melanoma učinjena je reviziju ovog algoritma, gde je za postojanje sumnjivosti na melanom dovoljno postojanje samo jedne od 7 struktura.

Menziesov metod identificuje postojanje sumnjivosti na melanom evaluirajući odustvo ili prisustvo dermoskopskih karakteristika (Tabela 4).

Tabela 4. Menziesov metod [38]

	Dermoskopski kriterijumi	Definicija
Negativne karakteristike	Simetričnost	Simetričnost po svim osama kroz centar promene (nije neophodna simetričnost oblika)
	Jednobojnost	Posmatraju se: crna, siva, plava, tamno braon, svelo braon (boja tena kože) i crvena. Bela se ne razmatra u ovom algoritmu
	Plavo-beli veo	Oblast neregularne konfluentne plave pigmentacije prekriven providnom belom "staklastom" strukturu. Ne zahvata celu promenu
Pozitivne karakteristike	Multiple braon tačke	Fokalne oblasti sa mnogobrojnim, uglavnom tamnobraon tačkama
	Pseudopode	Radijalne strukture (izgledaju kao "maljasti prsti"), uglavnom tamnobraon ili crne boje. Obično su na periferiji sa zadebljanjima na krajevima.
	Radijalne grančice	Strukture na ivicama promene (izgledaju kao prsti).
	Ožiljak u vidu depigmentacije	Oblasti belih karakterističnih iregularnih struktura. Razlikuju se od hipo- i/ili depigmentacija usled gubitka melanina
	Crne tačke ili globule na periferiji	Uočavaju se na, ili blizu ivica promene
	Prisutnost 5 ili više boja	Posmatraju se sledeće boje: crna, siva, plava, tamno braon, žuto-braon i crvena (bela se ne smatra bojom)
	Prisutnost plavo sivih tačaka	Obično se opisuju kao obrazac nalik "zrnima bibera"
	Zadebljanja mreža	Mreža iregularnih, debljih linija, obično sa fokalnim zadebljanjima

Menziesov uslov sumnjivosti na melanom je postojanje obe negativne karakteristike (višebojnosti i asimetrije) i najmanje jedne od devet pozitivnih dermoskopskih karakteristika navedenih u algoritmu [38].

1.2. MELANOCITNI NEVUSI

1.2.1. Etiologija

Melanocitni nevusi (Melanocytic Naevi, MN) su dobroćudne melanocitne promene ili hamartomi koje grade melanocitne ćelije, pozicionirane na bazalnoj membrani između epiderma i derma i produkuju pigment melanin koji distribuiraju u keratinocite epiderma [53,54]. Genska predispozicija predstavlja osnovni etiološki faktor [54-57]. Međutim, ima autora koji ističu i ulogu UV zračenja kod stanovništva evropskog porekla, a posebno onog koje potiče iz severnih krajeva [58-62]. Kod pomenute populacije postoji veća sklonost, ne samo ka većem broju MN (>50), već i postojanju atipičnih MN. U odnosu na vreme nastanka, MN mogu biti urođeni ili stečeni. U odnosu na poziciju u koži mogu biti epidermalni, dermalni ili epidermodermalni. Nije poznat pravi potencijal transformacije MN u melanom, ali mnoge činjenice ukazuju da se melanom u 21-35% slučajeva javlja u prekursornim promenama [63]. Melanocitna evolucija kreće od prvog vidljivog formiranja ćelija neuroektodermalnog grebena, u četvrtoj embrionalnoj nedelji [64]. Prekursorne melanocitne ćelije su melanoblasti koji migriraju iz nuralnog grebena. U periodu od šeste do osme embrionalne nedelje melanociti migriraju [65], a između desete i dvanaeste nedelje se definitivno stacioniraju u epidermu [66]. Međutim, melanociti koji će nastaniti bulbus folikula dlake, svoju poziciju zauzimaju tek u osamnaestoj embrionalnoj nedelji [66]. Melanociti, osim epiderma i bulbusa folikula dlake, nastanjuju i druge lokacije kao što su oko, uho i meninge. Postoje činjenice koje ukazuju da urođeni mlađeži imaju grešku u embriogenezi, tako da ih ta malformacija čini hamartomima [67]. Nasuprot tome, postoji saglasnost da mnogi stečeni MN predstavljaju prave benigne neoplazme [67].

1.2.2. Epidemiologija

Učestalost: Incidencija urođenih MN iznosi 1 do 2% [68]. Kod osoba sa svetlom kožom tokom života se prosečno razvije 15-40 MN [69]. MN se daleko ređe javljaju kod osoba sa tamnom kožom [70].

Pol: Za sada su nejasne činjenice o dominaciji MN u odnosu na pol. Postoje autori koji navode podatke da je ukupan broj MN nešto veći kod muškaraca [71,72]. Podaci da se kod

žena MN češće javljaju na ekstremitetima, a kod muškaraca na trupu, povezuje ovu činjenicu sa tipom ekspozicije na suncu [73,74].

Uzrast: Urođeni MN se uočavaju odmah na rođenju ili vrlo brzo nakon toga. Najčešće se to odnosi na prve dve godine života, ali o ovome ne postoji potpuna saglasnost [75]. Broj stečenih MN raste do treće decenije života, svoj maksimum održavaju u četvrtoj i petoj deceniji, a potom se njihov broj smanjuje [76-80].

Regije: Trup je regija sa najvećom učestalošću MN, a potom su to ekstremiteti [81]. Jedna velika epidemiološka studija iz Italije ukazala je da je spolja strana gornjih ekstremiteta potencijalno pravi indikator ukupnog broja MN na telu [81].

1.2.3. Klinička slika

Klinička slika MN varira u zavisnosti od vremena nastanka, lokalizacije, pozicije u koži i dijametra. MN su generalno simetrične PSL, regularnih ivica, svetlo do tamnobraon boje. MN mogu biti ravni, lako elevirani, ili papilomatozni. Svaki tip MN može predstavljati dijagnostičku enigma put melanoma [82]. U odnosu na dobroćudne PSL, MN nekada nije lako differentovati od dermatofibroma [83] i seboroičnih keratoza [84].

1.2.3.1. Urođeni melanocitni nevusi

Urođeni melanocitni nevusi (Congenital melanocytic naevi, CMN) klasifikuju se na osnovu veličine ili broja satelita [85]. Na osnovu veličine oni se klasifikuju na male CMN (<15 mm), srednje CMN (15-199 mm), velike CMN (200-399 mm), i gigantske CMN koji su podeljeni u dve grupe (G1: >400-600 mm i G2: >600 mm). Satelitski CMN se klasifikuju na osnovu njihovog broja u četiri grupe: nema (n=0); 1-20; 21-50 i 51+. Specifične forme urođenih melanocitnih nevusa čini grupa različitih CMN koju uglavnom karakterišu različite morfološke karakteristike, pa tako razlikujemo kosmati CMN, CMN boje bele kafe, CMN sa lentiginoznom mrljom, Ota (Ota) nevus i CMN tipa Mongoloidne fleke.

1.2.3.2. Atipični ili displastični nevus

Atipični ili displastični nevus (Atypical or dysplastic naevus, DN) predstavlja specifičnu formu nevusa koju karakteriše raznolikost varijacija veličine, oblika i boja. Nema saglasnosti oko kliničke definicije DN. Jednu od praktičnih definicija izneli su Rainer Hofmann-Wellenhof i saradnici [86], koji sugeriju identifikaciju najmanje tri od sledećih pet

karakteristika: 1. dijametar >5 mm, 2. loše definisanu i mutnu granicu, 3. iregularne ivice kao rezultat neobičnog oblika, 4. varijacija nijansi boja i 5. istovremeno prisustvo ravnih i lako eleviranih komponenti. DN su locirani na ekstremitetima ili trupu. Mogu biti pojedinačni ili multipli, a javljaju se i familijarno. DN predstavljaju važan marker povećanog rizika za melanom [82].

1.2.3.3. Plavi nevus

Plavi nevus (Blue naevus, BN) je duboko pigmentovani dermalni MN. BN je retko prisutan na rođenju ili unutar prve dve godine života [87]. Stečeni BN se može razviti tokom celog života, ali ipak sa povećanom učestalošću javlja se u detinjstvu i kod adolescenata. Incidenca javljanja kod osoba svelte puti kreće se od 1% do 2% [88]. Klinički se manifestuje kao običan ili celularni BN [88]. Obični BN je solitarna sivo-plava ili plavo-crna promena, lako izdignuta ili ravna, prečnika do 1 cm. Najčešće lokalizacije su: glava i vrat, presternalna regija, ili distalni delovi ekstremiteta [89,90]. Celularni BN je mnogo veća (od 10-30 mm) nodularna promena, plavo-siva ili plavo-crna, a najčešće locirana na glutealnoj regiji [90].

1.2.3.4. Meyersonov nevus

Mayersonov nevus (Mayerson naevus) je MN sa okolnim ekcemom (osip sa svrabom, opisani kao dermatitis) [91].

1.2.3.5. Miescherov nevus

Miescherov nevus (Miescher naevus) je dermalni nevus kopolastog izgleda, gladak i najčešće lociran na licu [92].

1.2.3.6. Unna nevus

Unna nevus (Unna naevus) je dermalni nevus papilomatozanog izgleda, svetlo do tamnobraon boje i najčešće lokalizivan na trupu, rukama ili vratu [92,93].

1.2.3.7. Spitzov nevus

Spitzov nevus (Spitz naevus, SN) je roze (klasični) ili braon boje (pigmentni) i kopolastog izgleda. Najčešće se javlja se kod dece i mlađih osoba na licu i nogama [92]. Ovi MN uvek

klinički spadaju u neobične, jedinstvene i ili atipične nevuse kod kojih nije laka distinkcija od melanoma [92,94-96].

1.2.3.8. Reedov nevus

Reedov nevus (Reed naevus) je izrazito pigmentovana promena koja se javlja kod dece i mlađih osoba, a koju nije nimalo jednostavno razlikovati od Spitzovog nevusa. Kao i Spitzov nevus i Reedov nevus predstavlja diferencijalno dijagnostički problem u odnosu na melanom [96].

1.2.3.9. Perzistirajući nevus

Perzistirajući ili rekurentni nevus (Persistent or Recurrent naevus) je MN koji se ponovo javlja ili opstaje nakon nepotpunog hirurškog uklanjanja, a veoma često je asimetričan i oblikom i bojom. Radi ovih karakteristika, ovi nevusi stvaraju kliničku mimikriju melanoma. Međutim, nakon reekscizije ovi nevusi najčešće pokazuju znake atypičnog nevusa [97].

1.2.3.10. Agminirani nevusi

Agminirani nevus (Agminated naevus) je MN sastavljen od pigmentnih grupa ili klastera koji mogu podsećati na mrljice, a najčešće se javlja već u ranom pubertetu [98,99].

1.2.3.11. Akralni nevus

Akralni nevus (Acral naevus) je MN na dlanovima i tabanima, bilo da je ravan ili eleviran, a najčešće dijametra do 6mm [100].

1.2.3.12. Nevus nokatne jedinice

Nevus nokatne jedinice (Nail unit naevus) je uniformna longitudinalna trakasta pigmentacija svetlo do tamnobraon, pa čak i crne boje, u samoj nokatnoj jedinici [101].

1.2.3.13. Melanocitni “nevusi sa potpisom“

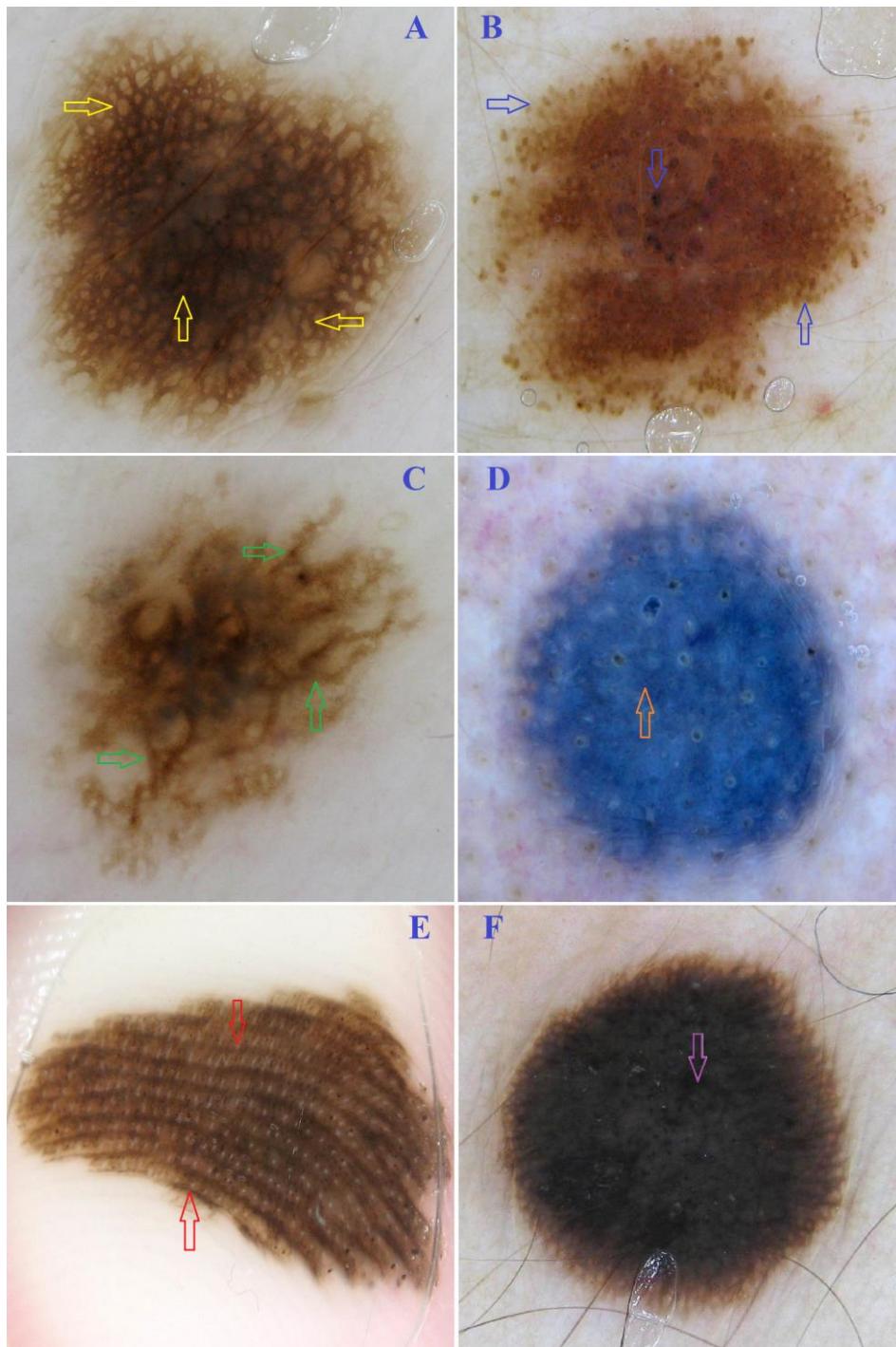
Melanocitni “nevusi sa potpisom” (Signature naevi) su mladeži sa karakterističnim izgledom i predominantna su grupa kod osoba sa velikim brojem MN. U zavisnosti od izgleda razlikujemo: uniformno obojene braon MN, uniformno obojene rozikaste MN, ekliptične MN,

kokardi nalik MN, nevuse sa perifokalnom pigmentacijom, nevuse izgleda “prženog jajeta”, lentiginozne i MN sa ekscentričnom pigmentacijom [102].

1.2.4. Dermoskopska slika

Melanocitne nevuse karakteriše prisustvo sledećih dermoskopskih struktura:

pigmentne mreže, globula, tačaka, grančica ili traka i homogene plave pigmentacije (Slika 1). Sve ove strukture su po pravilu simterično raspoređene na samom MN, dok prisustvo asimetrije i iregularnosti ovih struktura ukazuju na melanom [37,41,95,100,103-111]. Od karakteristika krvnih sudova uočavaju se krvni sudovi poput zapeta ili ukosnicama, a koji se mogu uočiti i kod seboroičnih keratoza [51,84].



Slika 1. Dermoskopske strukture melanocitnih nevusa

regуларна pigmentna mrežа — A; regularne globule — B; regularne grančice ili trake — C;
homogeno plava pigmentacija — D; паралелне структуре — E; homogena pigmentacija — F.

1.2.5. Osnovne patohistološke karakteristike

Veliki broj MN se razvija duž dermoepidermalne junkcionalne granice. U samom dermu distribuiran je manji broj melanocita koji je praktično odgovoran za nastanak dermalnih MN. Morfološke varijante MN zavise od tipa ćelija koji može biti vretenast, epiteloidan i dendritičan. Po svojoj arhitekturi MN su male, simetrične, cirkumskriptne, dobroćudne PSL, jasno definisanih granica. Po lokalizaciji gnezda najčešće ih klasifikujemo na junkcionalne, dermalne i složene. Na osnovu patohistološke klasifikacije Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO, 2006.) razlikuju se [112] urođeni melanocitni nevus, plavi nevus, kombinovani nevus, zatim melanocitne makule, obični lentigo i lentiginozni nevus, atipični ili displastični nevus, i nevusi na specifičnim lokalizacijama: perzistirajući melanocitni nevus, Spitzov nevus, Reedov nevus i halo nevus. Najčešći patohistološki tipovi melanocitnih nevusa su obični stečeni MN i atipični (displastični) nevus.

1.2.5.1. Obični stečeni melanocitni nevusi

Osnovne makroskopske karakteristike običnih stečenih MN (Common acquired melanocytic naevi) su: prečnik manji od 1 cm, simetričan izgled i homogena pigmentacija (svetlo do tamnobraon boje). U odnosu na okolnu kožu mogu biti ravnii, lako elevirani ili papilomatozni [113]. Osnovne mikroskopske karakteristike su simetrična arhitektura i homogena pigmentisanost melanocitnih gnezda, bilo da su pozicionirana u epidermu (junkcioni), dermu (intradermalni) ili u epidermu i dermu (složeni). Zajednička mikroskopska karakteristika složenih i intradermalnih nevusa je superficialno pozicioniranje gnezda melanocita, dok je padžetoidno širenje melanocita karakteristika samo junkcionalnih MN [114].

1.2.5.2. Atipični ili displastični nevus

Osnovne makroskopske karakteristike atipičnog ili displastičnog nevusa su prečnik veći od 5mm, iregularne ivice, iregularna pigmentisanost i eritem u pozadini. Osnovne mikroskopske karakteristika se: povećan broj pojedinačnih melanocita duž basalne membrane sa elongacijom kožnih grebena, horizontalni aranžman melanocita različitih formi, tendencija pravljenja mostova između kožnih grebena, postojanje koncentrične lamelarne fibroplazije, limfocitni infiltrate i ekstenzija junkcionalnih komponenti izvan poslednjeg dermalnog gnezda („ramena“) nevusa [103,107].

1.2.6. Prevencija

Preventivne mere podrazumevaju fizičke mere zaštite od UV zračenja (suncobran, odeća, kape) i korišćenje krema sa faktorom zaštite [115].

1.2.7. Tretman

Hirurška ekscizija se preporučuje za MN koji tokom praćenja ispoljavaju znake evolucije, sumnjiće MN na osnovu dermoskopske analize, kao i za sve MN sa belim ili regresivnim poljima, ili nodularnim formacijama [41].

1.2.8. Prognoza

Generalno za najveći broj MN prognoza je dobra. Razvoj melanoma u preegzistirajućih MN je decenijama opisivani događaj. Međutim, klinički podaci o nastajanju melanoma u postojećim MN su krajnje kontroverzni, a kreću se od 19-85% [116]. I dalje nema pravih i sigurnih dokaza o povezanosti patogeneze MN i melanoma. Ipak, uočavanje sličnih mutacija na humanim proto-onko genima BRAF (B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase) i RAS (Proto oncogene) govori u prilog postojanja prekursornih MN [116]. Učestatlost takvih događaja nije česta i kreće se oko 1/100.000 [117]. Grupa autora, prekursorsku ulogu MN obrazlaže i činjenicom da je evidentna korelacija između porasta stečenih MN tokom života i pojave superficialno širećeg i nodularnog melanoma [117-119].

1.3. MELANOM

Melanom kože decenijama karakterišu najveći porast incidence, visok stepen metastaziranja i kasna dijagnoza. Na sreću, tokom zadnjih dvadeset godina uočava se značajno povećavan procenat rano dijagnostikovanih melanoma, što predstavlja prvu ohrabrujuću činjenicu u njegovom tretmanu.

1.3.1. Etiologija

Melanom nastaje kada dođe do „greške“ u samoj melanocitnoj ćeliji [120]. Normalni, kontrolisani ciklus melanocitne ćelije prati zbivanja u samom epidermu. Nove mlade ćelije „guraju“ stare ćelije ka površini gde one umiru i praktično „otпадaju“. Međutim, u slučaju oštećenja ćelijskog DNA (Deoxyribonucleic acid) materijala, nove melanocitne ćelije mogu da rastu van kontrole i da formiraju masu karcinogenih ćelija. Egzaktan uzrok oštećenja ćelijskog DNA materijala, koji dovodi do nastanka melanoma i dalje nam nije dovoljno poznat. Najverovatnije se radi o kombinivanom učešću unutrašnjih i spoljašnjih faktora. Genska predispozicija predstavlja ključni unutrašnji faktor [121-126], dok povišena ekspozicija UV zracima, bilo da su od sunca [127-129] ili artifijalni [130], predstavlja ključni spoljašnji faktor. Kako postoje i regije koje nisu izložene ekspoziciji UV zraka, a na kojima takođe nastaje melanom, očigledno je da postoje i drugi mehanizmi uticaja. Mutacija na ciklin-zavisnom inhibitoru kinaze 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2a, CDKN2A) tumor supresor genu, razlog je nekontrolisane proliferacije melanocita i nalazi se kod 25-50% osoba sa melanomom u porodici [120].

1.3.2. Epidemiologija

Učestalost: U Australiji melanom zauzima treće mesto najčešćih karcinoma sa 12.690 novih slučajeva u 2015. godini, što predstavlja jednu od najvećih incidenci na svetu od oko 49 slučajeva na 100.000 stanovnika [131]. U US melanom je sedmi najčešći karcinom sa oko 76.380 novih slučajeva invazivnog melanoma u 2016. godine i incidentom od 25 slučajeva na 100.000 stanovnika [132]. U EU je 2012. godini evidentirano 82.075 novih slučajeva melanoma, sa incidentom od 13,0 na 100.000 stanovnika [4,133,134]. Najveća incidenca od 25,8 evidentira se u Švajcarskoj, a odmah potom slede Norveška sa 25,3, Holandija sa 24,4 i

Danska sa 24,1 [4,133]. U istom period u centralnoj Srbiji 2012. godine evidentirano je 461 novooboleli sa incidentom od 8,7 [8].

Mortalitet: U Australiji je od melanoma u 2015. godini umrlo 1675 osoba što čini mortalite od 6,1 na 100.000 stanovnika [131]. Tokom 2016. godine u US je od melanoma umrlo 10130 stanovnika (mortalitet=2,7 na 100.000 stanovnika) [132]. U EU je 2012. evidentirana smrt od melanoma kod 15724 osobe (mortalitet=2,2) [4,133]. U istom periodu u Švajcarskoj su umrle 384 osobe (mortalitet=3,5), u Norveškoj 325 osoba (mortalitet=3,1), u Holandiji 853 osobe (mortalitet=3,9) i u Danskoj 228 osoba (mortalitet=3,0) [4,133]. U centralnoj Srbiji je tokom 2012. umrlo 190 osoba (mortalitet=3,6) [8].

Pol: Melanom se skoro podjednako javlja kod osoba oba pola, dok je smrtnost veća kod osoba muškog pola [134].

Uzrast: U ranom dečijem periodu (do 10. godine života) melanom je ekstremno retka pojava i minimalno je povezana sa ekscesnim ekspozicijama na suncu. Najčešće se evidentira kod starijih osoba. Ipak, tokom zadnjih godina jasno se uočava trend češćeg javljanja kod mlađih osoba. Melanom je, nažalost, prvi ili drugi najčešći maligni tumor kod mladih osoba, do 34. godine života. Kod osoba ženskog pola starosti do 39. godine života, samo karcinom dojke ima veću incidentu od melanoma [4,131-134].

Regije: Sa jedne strane, postoje autori [4,131-136] koji ukazuju da su glava i vrat najčešća regija pojave melanoma kod osoba oba pola. Sa druge strane, Youl i saradnici [137] ukazuju da su najučestalije regije leđa sa glutealnom regijom, a potom gornji ekstremiteti, kod muškaraca; a gornji i potom donji ekstremiteti kod žena. I na kraju, nešto drugačija distribucija po regijama publikovana je u velikoj epidemiološkoj analizi melanoma u Velikoj Britaniji u period 2008-2010. godine. U ovoj studiji se ukazuje da su najčešće regije trup, a potom glava i vrat kod muškaraca, a donji ekstremiteti, pa potom gornji ekstremiteti kod žena [9].

1.3.3. Klinička slika

Melanom klinički najčešće uočavamo kao ravnu, lako eleviranu ili nodularnu pigmentnu kožnu promenu koju u najvećem broju slučajeva karakterišu asimetričan izgled, iregularnost ivica, varijacija boja i dijametar veći od 6mm. Prvi klinički algoritam za određivanje sumnjjivosti na melanoma, poznat je pod akronimom ABCD kliničko pravilo [138]. Akronim ABCD kliničko pravilo opisuju asimetrija, prekid ivica, višebojnost i dijametar veći od 6 mm.

Originalni ABCD algoritam je više puta doživeo reviziju uvođenjem nove karakteristike označene kao „E“, koja je prvo tumačena kao „E“ (elevation) elevacija [139], a potom od 2004. „E“ (evolving), označava razvoj ili evoluciju [140,141]. Klinička lista od 7 tačaka (7 Point Chek List, 7PCL) je kreirana takođe 1985. godine [142]. Na osnovu kliničke 7PCL se, kao i kod ABCDE kliničkog pravila, vrši diferencijacija PSL promena sumnjivih na melanom. Originalni klinički 7PCL ima sedam znakova, koji uključuju evolutivne atributе: nagli rast, promenu oblika, promenu boje, upalu, pojavu kraste ili krvarenje, bol ili promenu osećaja i dijametar veći od 6 mm. Originalni algoritam revidiran je u smislu promene značaja samih sedam karakteristika [143,144]. Postoje mnogobrojne klasifikacije melanoma. Jedna od najpraktičnijih podela je u odnosu na učestalost pojavljivanja. Najčešći klinički tipovi su: superficialno šireći melanom, nodularin melanoma, lentigo maligna melanoma i akralni lentiginozni melanom[136].

1.3.3.1. Superficialno šireći melanom

Superficialno šireći melanom (Superficial spreading melanoma, SSM) karakteriše horizontalno lateralno širenje, pre nego što dođe do promene ose rasta po vertikali. SSM na samom početku prezentuje mala, iregularno pigmentisana, ravna makulozna promena (in situ faza). Sa početkom invazione faze javlja se eleviranost i višebojnost. U daljem toku iz horizontalne tumor prelazi u vertikalnu fazu rasta i veoma često dolazi do razvoja, erozije, ulceracije i pojave prvog krvarenja [136].

1.3.3.2. Nodularni melanom

Nodularni melanom (Nodular melanoma, NM) karakteriše nagli rast pigmentovane nodule (amelanotične nodule se izrazito retko uočavaju) sa veoma brzim nastankom ulceracije i krvarenja. NM je najagresivniji tip melanoma i najčešće se prezentuje na kožnim regijama sa intermitentnim ekspozicijama na suncu [136].

1.3.3.3. Lentigo maligna melanom

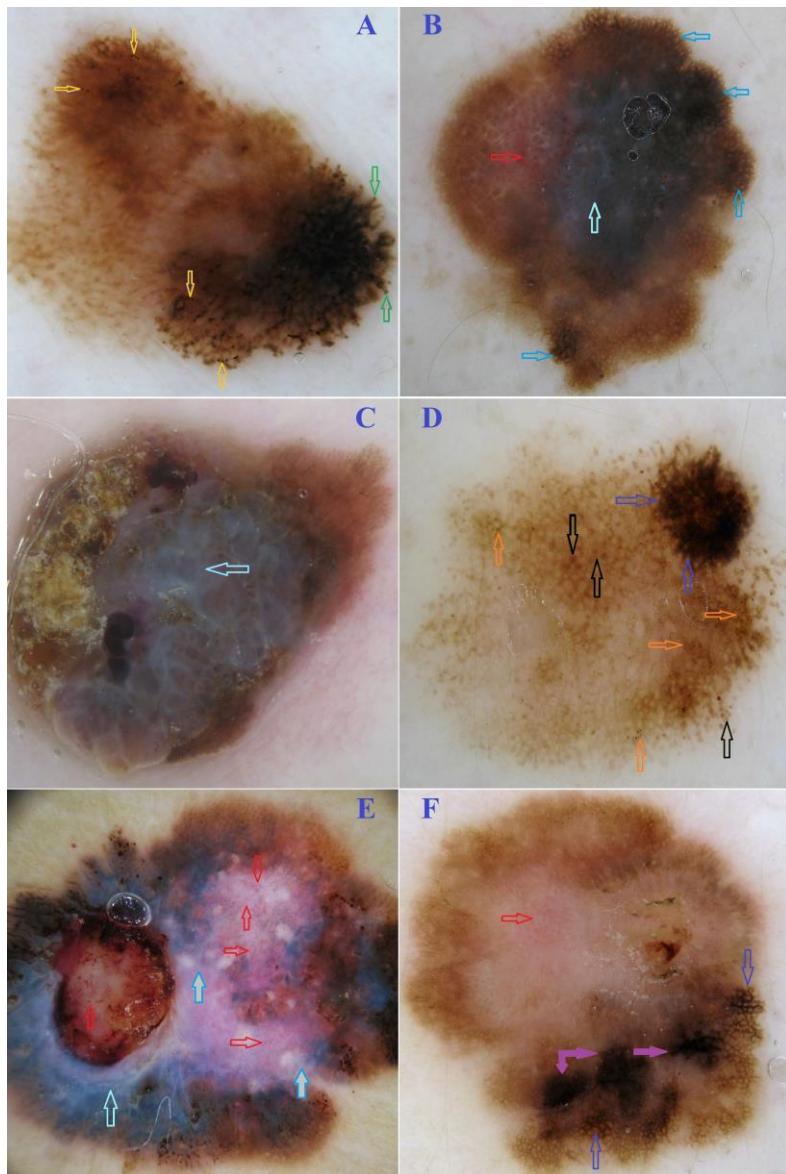
Lentigo maligna melanom (LMM) je kod starijih osoba najčešći tip melanoma na glavi i vratu. LMM je ravna, poput mrlje, nedefinisanih ivica, višebojna promena koja permanentno raste i najčešće je kalibra preko 10mm [136].

1.3.3.4. Akralni lentiginozni melanom

Akralni lentiginozni melanom (Acral lentiginous melanoma, ALM) se nalazi na dlanovima, tabanima ili ispod noktiju. ALM, u početnoj radijalnoj fazi, predstavlja makulozna promena sa iregularnim izgledom i pigmentacijom. Pojava nodularnosti, a potom i ulceracije, ukazuju na prelazak u vertikalnu fazu rasta. Kada se razvija ispod nokta (najčešće na stopalu), prvo uočavamo iregularne pigmentovane trake braon do crne boje, koje se potom šire i zahvataju i rubnu kožu nokatnog pregiba [136].

1.3.4. Dermoskopska slika

Melanom karakteriše prisustvo sledećih iregularnih dermoskopskih struktura: pigmentne mreže, globula, tačaka, grančica, plavo-belog vela, mrlja, regresivnih struktura (Slika 2). Sve ove strukture su, po pravilu, asimterično raspoređene po samom tumoru [39,41]. Od karakteristika vezanih za krvne sudove dominiraju linearno iregularni, polimorfno atipični, tačkasti i krvni sudovi poput mlečno crvenih globula ili regija [51]. Sve ove strukture stvaraju asimetričan dermoskopski izgled melanoma [39,41,145-150]. Diferencijalno dijagnostičko razmatranje melanoma u odnosu na ostale PSL uvek startuje od diferencijacije od svih tipova melanocitnih nevusa, a pre svega od: displastičnog nevusa [103,107,151-153], Spitzovog nevusa [95,104], rekurentnog nevusa [105,106], plavog nevusa [108,109], kombinovanog nevusa [110], halo nevusa [111], akralnih nevusa [100] kao i od svih tipova nevusa sa "potpisom" [102,154]. Melanom nije uvek lako razlikovati ni od pigmentnog BCC kože [45,46]. Amelanotični melanom se može prevideti kod postojanja angioma, a pre svega piogenog granuloma [155]. Početne nodularne forme melanoma nije uvek lako diferentovati od nekih formi dermatofibroma [156].



Slika 2. Dermoskopske strukture melanoma

irregularne grančice → i irregularne tačke ▶ A; plavo-beli veo ← , polimorfno atipični krvni sudovi → i irregularna pigmentna mreža → B, plavo-beli veo ← C; irregularne globule ▶ , irregularne tačke → i irregularna pigmentna mreža → D; plavo-beli veo ← , regresija ← , polimorfno atipični krvni sudovi → tačkasti krvni sudovi → E; irregularna pigmentna mreža → i mrlje → F.

1.3.5. Osnovne patohistološke karakteristike

Arhitektonski kriterijumi u epidermu: Uočavanje asimetrije melanocita u epidermu nije jednostavno, kao ni sagledavanje melanocitnih gnezda bilo da su funkcionalna, dermalna ili složena. Asimetrična distribucija melaninskog pigmenta unutar epiderma, bilo u melanocitima ili melanofagama, signifikantno ukazuje na mogućnost postojanja melanoma. Upravo je ova karakteristika osnov za ABCDE kliničko pravilo. Melanociti mogu biti različite veličine i pigmentacije kao i oblika. Melanom i MN imaju slične citološke karakteristike tako da arhitektura tumora ima značajno veći značaj [136].

Arhitektonski kriterijumi u dermu: Identifikacija intraepidermalnih tragova melanoma osnovni je dijagnostički putokaz. Osnovni aspekt sagledavanja u dermu je asimetrija oblika i formi, a potom i samog sadržaja unutar njih. Za razliku od nevusa, melanom karakteriše potpuno nejasna, rasturena baza u dermu. Većina melanoma počinje kao mrlja u epidermu sa inicijalnom radikalnom, horizontalnom, propagacijom. Vertikalna faza rasta (tumorogena) je sledeći korak progresije, bilo kao nastavak rasta preegzistirajuće mrlje u nodus, bilo kao razvoj potpuno novog nodusa [136].

Metastatsko širenje: Metastaze se najčešće javljaju u limfnim nodusima (LN), ali postoje slučajevi postojanja udaljenih metastaza bez prethodnog javljanja u LN. Nakon LN sledeća lokalizacija metastaza je sama koža. Visceralne metastaze se mogu uočiti na svakom organu ili tkivu. Najčešće se uočavaju na plućima, jetri, centralnom nervnom sistemu (CNS) i kostima [136].

Patohistološka klasifikacija melanoma (WHO, 2006.) [112]: Osnovni patohistološki tipovi melanoma su: superficialno šireći melanom (Superficial spreading melanoma, SSM), nodularni melanom (Nodular melanoma, NM), lentigo maligna (LM), akralni lentiginozni melanom (Acral lentiginous melanoma, ALM), dezoplastični melanom (Desmoplastic melanoma), melanom izrastao u plavom nevusu (Melanoma arising from Blue naevus), melanom nastao u gigantskom kongenitalnom nevusu (Melanoma arising in giant congenital naevus), melanom kod dece (Childhood melanoma), nevoidni melanom (Nevoid melanoma) i perzistirajući melanom (Persistent melanoma). Najčešći patohistološki tip je superficialno šireći melanom [157].

1.3.5.1. Superficijalno šireći melanom

Superficijalno šireći melanom karakteriše intraepidermalno širenje padžetoidnog tipa kroz epiderm (SSM *in situ*), sa atipičnim melanocitima, iregularnog oblika i veličina, koji mogu biti pojedinačni, ali i u gnezdima. Spoljne granice tumora su nejasne, a pojedinačni veliki melanociti su prisutni lateralno od zadnjeg gnezda. U slučaju prelaska u invazivnu melanomsku fazu asimetrične karakteristike oblika, postaju ključne dijagnostičke karakteristike. Sledeća karakteristika je izostanak znakova procesa starenja ćelija. Pigmentna distribucija je takođe karakteristično iregularna. Limfocitni infiltrat, ako je prisutan, uočavamo na bazi tumora, ili je on infiltrisan između ćelija. Regresija može zahvatiti melanom parcijalno ili kompletno, što se ogleda značajnim smanjenjem, do potpunog izostanka melanocita u regresivnoj regiji. Epiderm može pokazivati znake gubitka kožnih grebena. Svi gore opisani fenomeni pripadaju radijalnoj fazi rasta [157].

1.3.6. Prevencija

Osnovne mere primarne prevencije melanoma podrazumevaju čuvanje kože od opekovina od sunca i korišćenje osnovnih mera fizičke zaštite (hladovina, šeširi, naočare, odeća) [158]. Uz mere fizičke zaštite savetuje se i korišćenje krema sa faktorom zaštite (SunProtectionFactor, SPF) od UV zračenja [159-161] i izbegavanje korišćenja solarijuma [130]. Kratke i kontinuirane ekspozicije suncu su korisne, ali ukoliko se sunce značajno izbegava savetuje se korišćenje vitamin D [162].

1.3.7. Tretman

Hirurgija: Široka ekscizija je generalni princip hirurškog tretmana. Na osnovu “debljine” melanoma preporučuju se sledeće granice ekscizije: 5 mm za melanom *in situ*; 10mm za melanom do 1mm debljine; 10-20 mm za melanom 2 mm debljine i 20 mm za sve melanome preko 2 mm debljine [163,164]. Široka ekscizija i biopsija “nodusa čuvara” (Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB) preporučuje se za melanom preko 1mm debljine, a za melanoma preko 0,75 mm u slučaju većeg mitotskog indeksa i prisustva ulceracije [165,166].

Ostala terapija: Nakon hirurškog tretmana, u slučaju postojanja metastaza, počev od kože i potkože, limfnih nodusa do viscerálnih organa, preporučuje se terapija sa jednim ili kombinacijom sledećih lekova: interferon alfa 2b [167] i interleukin-2 [168], kao

imunoterapija, vemurafenibom [169,170] i dabrafenib [171], kao BRAF inhibitorna terapija, trametinib [171] kao MEK (mitogen-activated protein kinase) inhibitorna terapija, ipilimumab [172] kao CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) terapija antagonistima i nivolumab [173] ili pembrolizumab [174], kao PD-1 (Programmed T cell death 1) inhibitor antitela terapija. Kod metastaza na mozgu preporučuje se i zračna terapija [175-176].

1.3.8. Prognoza

Debljina tumora (Tumor thickness) je osnovni prognostički faktor koja se analizira kroz dva poznata sistema Brelow [177] i Clark sistem [178,179].

Od ostalih prognostičkih faktora uzdvajaju se: zahvaćeni limfni nodusi i “in transit” metastaze [163,165,166,180], udaljene metastaze [163,180], ulceracija [163,167,180], regresija [163,180,181], mitotska stopa [163,180,182-184], limfno-vaskularna invazija [185], patohistološki tip [183] i infiltracija tumora limfocitima [186]. Kao potencijalni prognostički faktor ističe se i lactate-dehydrogenase (LDH) u slučajevima prisustva udaljenih metastaza [187]. Ostali proteini u plazmi kao što su S 100, MIA (melanoma inhibitory activity, MIA) i TA90 (Melanoma-associated Antigen) su za sada bez praktičnog značaja [188,189]. Na osnovu ovih faktora, Američki komitet za rak (American Joint Committee on Cancer, AJCC) sačinio je procena stope 5-godišnjeg preživljavanja [151] koja je prikazana u Tabeli 5.

Tabela 5. Stadijumi melanoma i stopa preživljavanja

Stadijum	TNM klasifikacija	Histološke/kliničke karakteristike	stopa preživljavanja, %	
			5 godina	10 godina
0	Tis N0 M0	Intraepitelialni/in situ melanoma	100	100
IA	T1a N0 M0	≤1 mm bez ulceracije i mitotska stopa < 1/mm ²	97	95
IB	T1b N0 M0	≤1 mm sa ulceracijom ili mitotska stopa ≥1/mm ²	91-94	86
	T2a N0 M0	1.01-2 mm bez ulceracije		
IIA	T2b N0 M0	1.01-2 mm sa ulceracijom	79-82	67
	T3a N0 M0	2.01-4 mm bez ulceracije		
IIB	T3b N0 M0	2.01-4 mm sa ulceracijom	68-71	57
	T4a N0 M0	4 mm bez ulceracije		
IIC	T4b N0 M0	>4 mm sa ulceracijom	53	40
	T1-4a N1a M0	Jedna mikrometastaza regionalnog nodusa, bez primarne ulceracije		
IIIA	T1-4a N2a M0	2-3 mikrometastaze regionalnog nodusa, bez primarne ulceracije	78	68
	T1-4b N1a M0	Jedna mikrometastaza regionalnog nodusa, sa primarnom ulceracijom		
	T1-4b N2a M0	2-3 mikrometastaze regionalnog nodusa, bez primarne ulceracije		
IIIB	T1-4a N1b M0	Jedna makrometastaza regionalnog nodusa, bez primarne ulceracije	54-59	43
	T1-4a N2b M0	2-3 makrometastaze regionalnog nodusa, bez primarne lokalizacije		
	T1-4a/b N2c M0	In-tranzit metastaze i/ili satelitska promena(e) bez metastaza u limfnim nodusima		
	T1-4b N2a M0	Jedna makrometastaza regionalnog nodusa, sa primarnom ulceracijom		
IIIC	T1-4b N2b M0	2-3 makrometastaze regionalnog nodusa, sa primarnom ulceracijom	40	24
	Any T N3 M0	4 ili više metastatičkih nodusa, adherentni nodusi sa ekstrakapsularnim širenjem, in-tranzit metastaze/ satelitske promene i metastatski nodusi		
	Svaki T svaki N M1a	Udaljena koža, potkoža, ili metastaze u noidusima sa normalom LDH vrednošću		
IV	Svaki T svaki N M1b	Metastaze na plućima sa normalnom LDH	< 20	< 15
	Svaki T svaki N M1c	Sve ostale visceralne metastaze sa normalnom LDH, ili bilo koja distant metastaza sa povišenom LDH		

1.4. BAZOCELULARNI KARCINOM

Bazocelularni karcinom kože (Basal Cell Carcinoma, BCC) je ubedljivo najčešći karcinom humane populacije sa permanentnim rastom incidence širom sveta [190,191]. Globalno, najveća incidenca se beleži kod stanovništva svetle puti u državama blizu ekvatora kao što su Australija [190] i Sjedinjene Američke Države [192], dok se u EU beleži incidenca nižeg ranga [191,193]. Smrtnost od BCC je niska [194]. Primarni faktor rizika je povećana ekspozicija ultravioletnom zračenju [195]. Jedan od očekivanih problema je da će permanentni rast incidence uzrokovati i porast morbiditeta [196].

1.4.1. Etiologija

Pravi uzrok nastanka i dalje je nedokučiv, a diskusije o poreklu i nastanku BCC kože i dalje se vode [197,198]. Jakov je prvi opisao BCC kože (1927) nazvavši ga „ulkus rodens“ [199]. Iako te ćelije liče na bazalne ćelije epidermisa, postoje dokazi da je nastanak BCC kože vezan za nezrele pluripotentne ćelije omotača folikula dlake [200]. Nastanak BCC kože na regijama koje su pokrivene dlakom, podržava ovu činjenicu. Ali isto tako treba imati na umu da postoje dokazi koji povezuju nastanak BCC kože sa abnormalnostima na nivou „SHH“ gena (sonic hedgehog gene) [201,202]. Akralni BCC kože na dlanovima ili tabanima, potom i BCC na sluznicama, iako retki, dodatno ojačavaju hipotezu o abnormalnostima na nivou „SHH“ gena, jer nisu vezani za folikul dlake [202,203]. Sunce i njegovo ultravioletno (UV) zračenje glavni su faktori rizika za nastanak BCC kože [204]. U predispozicione faktore spadaju: fototip kože, imunosupresija i neke genetski definisane bolesti (Albinism, Gorlin syndrome, xeroderma pigmentosum) [205].

1.4.2. Epidemiologija

Učestalost: BCC kože je ubedljivo najčešći karcinom ne samo kože, već i cele humane populacije. Na koži se beleže sledeći odnosi: 74% BCC, 23% SCC i 3% melanom, dok se ostali, retki karcinomi kože beleže u beznačajnom broju [206]. Budući da u većini zemalja evidentiranje BCC kože nije obavezno, ne može se sa sigurnošću govoriti o njegovoj incidenci. U najvećem broju država on se registruje u grupi nemelanomskih karcinoma kože. U Registru za rak centralne Srbije, BCC kože se evidentira u zajedničkoj grupi “koža, drugi

maligni tumori". Tokom 2012. godine registrovano je 3129 novih slučajeva BCC kože [8], što predstavlja 41% (n=906) porasta u odnosu na 2311 slučajeva registrovanih 2002. godine [207]. U US je tokom 2012. godine evidentirano 5,4 miliona novih slučajeva BCC kože kod 3,3 miliona stanovnika [208]. Najveći broj obolenja beleži se u Australiji gde je 2010. godine evidentirano 767.347 NMSC što predstavlja 3,5% od celokupne populacije [209]. Za EU imamo podatke samo iz pojedinih država, a češće iz manjih regija. Na osnovu tih studija incidenca obolenja od BCC na 100.000 stanovnika kreće se od 44,6 u regiji Girona u Španiji [210] do 187,8 u Danskoj [211] i 289 u Holandiji [212].

Pol: Ne postoji saglasnost o dominaciji učestalosti BCC kože vezane za pol bolesnika. Neki autori ukazuju na dominaciju BCC kože kod žena [213], a drugi kod muškaraca [214-216].

Uzrast: BCC kože se najčešće javlja kod starijih osoba, između 50-70. godine života [217].

Regije: BCC kože se najčešće javlja na licu, poglavini, leđima i pektoralnoj regiji [214-217]. Međutim, treba imati na umu da se može javiti i na bilo kojoj drugoj regiji tela.

1.4.3. Klinička slika

BCC kože na samom početku najčešće uočavamo kao mali nodus sa telangiektažijama, crvenkastu mrlju ili suvu površnu ljusplicu koja otpada. Tokom daljeg razvoja, koji može trajati i nekoliko dekada, BCC kože postaje manje ili više pigmentovan uz razvoj krastice, krvarenja, malih erozija i na kraju centralne ulceracije. Najvažnija klinička diferencijacija, u odnosu na ostale PSL, odnosi se na melanom [45,218].

1.4.3.1. Nodularni bazocelularni karcinom kože

Nodularni BCC kože (Nodular BCC) je jedna od najčešćih formi javljanja. Najčešće ga uočavamo, na samom početku, kao sjajan, poluprovidan čvor promera par milimetara sa prisustvom telangiektažija. Tokom dalje evolucije čvor raste, krvni sudovi se dilatiraju, a javlja se i centralna ulceracija. U samom nodusu se javlja, veoma često, melaninska pigmentacija. Izrazito su retki nepigmentovani nodularni BCC kože. Ovaj klinički tip dominira na licu i poglavini, ali se može javiti i na svakoj drugoj kožnoj regiji [218].

1.4.3.2. Superficialni bazocelularni karcinom kože

Superficialni BCC kože (superficial BCC) je sledeća forma po učestalosti. Najzastupljenije regije su trup i leđa, a češće kod mlađih osoba. Na samom početku uočavamo ga kao

crvenkastu bubuljicu ili mrlju, koja počinje da se ljudi i lagano se širi po periferiji. Obično su ove mrlje oivičene finom linijom poput bedema ili ivičnjaka. Na njima se daju ponekad uočiti manje erozije i posledična krvarenja [218].

1.4.3.3. Morfeiformni bazocelularni karcinom kože

Morfeiformni ili sklerozirajući BCC kože (sclerosing/morfeaform BCC) se, kao i nodularni tip, češće javlja na glavi, a u odnosu na prethodna dva oblika, ima najdužu evoluciju i prodire najdublje. Uočavamo ga najčešće kao usamljenu, induriranu, žućkastu, pločastu formaciju sa okolnom fibrozom nejasnih granica. Ključnu karakteristiku predstavlja centralno blago ulegnuće i pojava beličastog ožiljka. Epiderm je dugo očuvan, pa se ulceracija javlja dosta kasno [218].

1.4.3.4. Fibroepiteliom

Fibroepiteliom (Fibroepithelioma of pinkus) je najređa forma BCC kože. Bez specifičnog je izgleda, tako da može ličiti na bilo koji drugi kožni tumor. Obično se sastoji od jednog ili više izdignutih, umereno čvrstih, blago peteljkastih čvorova koji klinički liče na fibrom. Najčešće su locirani na leđima kod osoba srednje životne dobi [218].

1.4.3.5. Bazoskvamozni bazocelularni karcinom

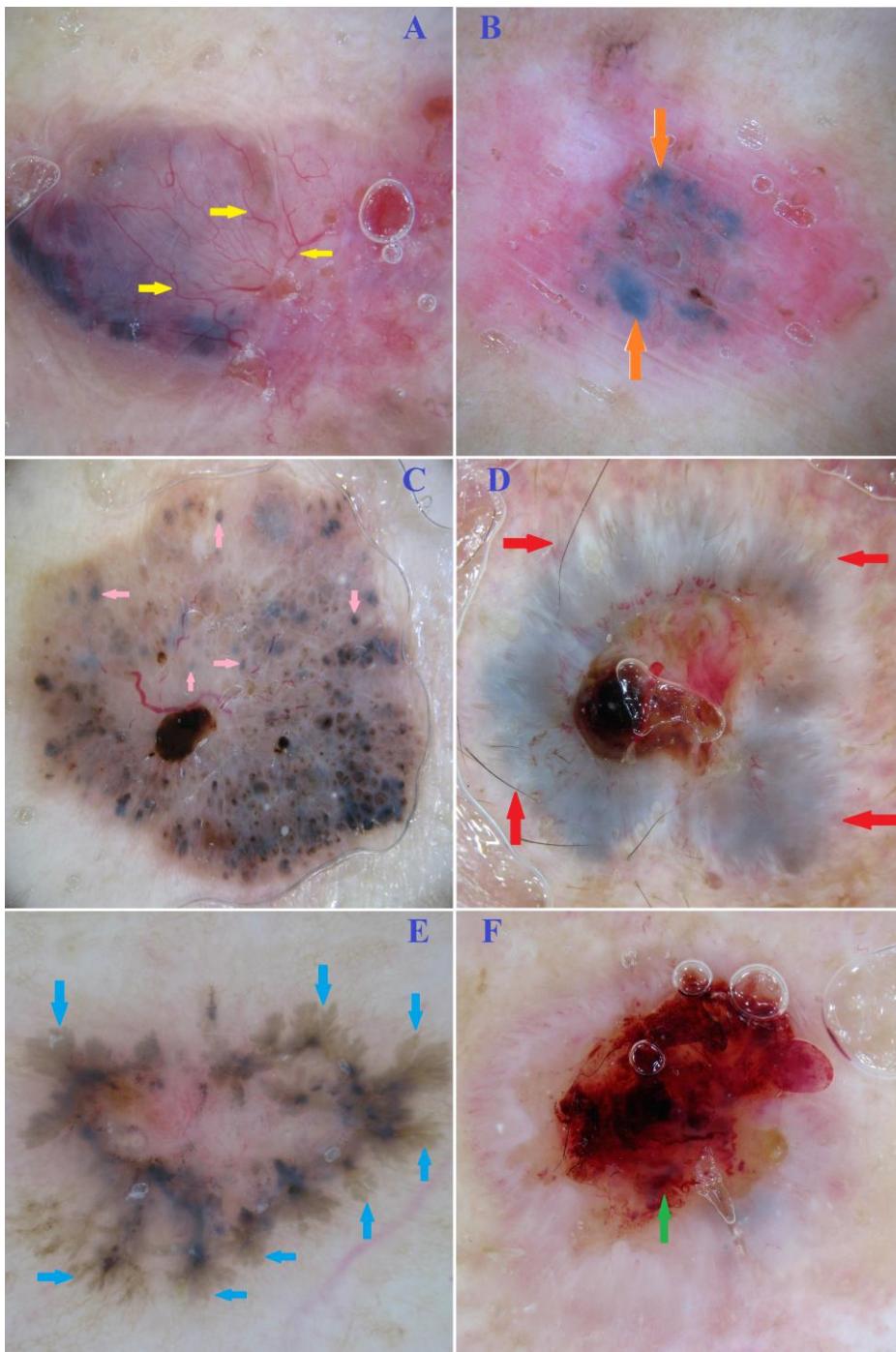
Bazoskvamozni BCC kože (Basosquamous BCC) poseduje mešani BCC i SCC obrazac. Bitne karakteristike su mu infiltrativni rast i potencijalno veći stepen agresivnosti u odnosu na ostale BCC kože [218].

1.4.3.6. Bazocelularni karcinom kože u sklopu raznih sindroma

Nevoidni BCC sindrom (Nevoid basal cell carcinoma syndrome) karakteriše pojava brojnih (od par stotina do hiljade) malih čvorića po čitavom telu koji se javljaju od puberteta do srednjih godina. Linearni unilateralni BCC kože nevus sindrom (Linear unilateral basal-cell nevus syndrome) se izrazito retko javlja. Već na samom rođenju se uočavaju brojni unilateralni linearni čvorići, prošarani komedonima i strijastom atrofijom. Bazex sindrom (Bazex syndrome) se karakteriše hiperhidrozom, folikularnom atrofijom i pojmom brojnih čvorića, najčešće na licu, u pubertetu ili ranoj mladosti [218].

1.4.4. Dermoskopska slika

BCC kože karakteriše prisustvo sledećih iregularnih dermoskopskih struktura (Slika 3): velikih plavo-sivih ovoidnih gnezda, multiplih plavo-sivih globula, listolikih regija, paoka na točku i multiplih u fokusu plavo-sivih tačaka [45-49]. Od karakteristika vezanih za krvne sudove dominiraju arborizovani krvni sudovi i kratke, fine, površne telangiektažije [50,51]. Multiple male erozije ukazuju na BCC, a ulceracija ravnopravno egzistira kod BCC i kod melanoma [38,40,50]. U diferencijalnoj dijagnozi uvek treba razmatrati mogućnost postojanja sumnjivosti na melanom [38,45-47], melanocitne nevuse, seboroičnu keratozu [202], dermatofibroma [202] kao i na piogeni granulom [219].



Slika 3. Dermoskopske strukture bazocelularnog karcinoma

arborizacija — A; velika plavo-siva ovoj dna gnezda — B; multiple plavo-sive globule
— C; listolika regija — D; paoci na točku — E; ulceracija — F.

1.4.5. Osnovne patohistološke karakteristike

Različite varijante BCC kože povezane su sa različitim grupisanjem bazalnih ćelija u gnezda, lobule, kolone, čvorove, povezanih oskudnom citoplazmom sa karakterističnom palisadnom kompozicijom ćelija po spoljnjem obodu [218]. Proliferacija melanocita sa povećanom produkcijom melanina u tumorskim ćelijama i okolnim melanofagima je prisutna kod nekih tipova BCC kože [220].

Patohistološka klasifikacija BCC (WHO, 2006.) [221]: Osnovni patohistološki tipovi su: nodularni BCC kože (nodular type), superfijalni BCC kože (superficial type), infiltrativni tip BCC (infiltrating type), mikronodularni BCC kože (micronodular type), fibroepitelialni BCC kože (fibroepithelial type), BCC sa adneksalnom diferencijacijom (Basal cell carcinoma with adnexal differentiation), keratotični tip BCC kože (keratotic type). U retke patohistološke tipove BCC kože spadaju: cistični (cystic), adenoidni (adenoid), sklerozirajući/morfeiformni (sclerosing/morpheiform), infudibulocistični (infundibulocystic) i pigmentisani (pigmented). Nodularni i superfijalni tipovi predstavljaju najčešću patohistološku formu BCC [218].

1.4.5.1. Nodularni bazocelularni karcinom kože

Nodularni BCC kože sadrži ostrva ćelija sa tipičnim palisadnim izgledom na periferiji i sa prisustvom velikih lobula germinativnih ćelija. U samim lobulama često dolazi do stvaranja centralne nekroze, oko koje može doći do akumulacije mukoznog sadržaja. Ponekad tumorske ćelije BCC kože svojim izgledom stvaraju retikularni izgled [218, 222].

1.4.5.2. Superfijalni bazocelularni karcinom kože

Superfijalni BCC kože karakteriše proliferacija atipičnih bazalnih ćelija koje formiraju paralelan sloj sa epidermalnom površinom, sa demonstracijom rascepa nalik povlačenju palisadnih bazalnih ćelija iz donjih partija strome tumora [218,222].

1.4.6. Prevencija

Primarna prevencija BCC kože podrazumeva čuvanje kože od opeketina od sunca uz korišćenje osnovnih mera fizičke zaštite (hladovina, šeširi, naočare, odeća) [161,223]. Uz mere fizičke zaštite savetuje se izbegavanje korišćenja solarijuma i korišćenje SPF krema [224].

1.4.7. Tretman

Hirurgija: U svim slučajevima kada je to moguće preporučuje se ekscizija na 3-5 mm u zdravo po širini [225,226]. Mikrografska hirurgija (Mohs micrographic surgery), koju karakteriše identifikacija prisutnosti tumorskih ćelija po horizontalnoj i vertikalnoj ravni tokom same operacije, preporučuje se u slučaju visokog rizika za rekurenciju [227].

Ostala terapija: Kiretaža i elektrohirurgija se ne preporučuju kod BCC kože na licu, niti u slučajevima mogućeg rizika za rekurenciju [228]. Kriohirurgija se može primenjivati u slučajevima niskog rizika od rekurencije [229]. Topikalni tretmani uključuju primenu Imiquimod 5% krema za male primarne BCC [230]. Fotodinamska terapija se takođe koristi u određenim slučajevima kod superficijalnog i nodularnog tipa [231]. Laser hirurgija uključuje upotrebu CO₂ lasera u slučajevima niskog rizika za rekurenciju BCC [232]. Radioterapija ima svoje indikaciono mestu u slučajevima inkompletne ekscizije, rekurentnih i nodularnih BCC kože na glavi i vratu većih od 2 cm sa invazijom u kosti i hrskavicu [233].

1.4.8. Prognoza

BCC kože ima ubedljivo najbolju prognozu u odnosu na sve ostale maligne tumore kože. Kada se na vreme ne dijagnostikuje i neadekvatno leči, sledi socijalni, kozmetski ili ponekad funkcionalni diskomfor. BCC kože izrazito retko (0.0028% do 0.55%) daje metastaze [234,235]. Bez obzira na retko javljanje metastaza, činjenica je da će se u oko 30-50% slučajeva BCC kože ponovo javiti na nekoj drugoj kožnoj lokalizaciji, uprkos adekvatnom lečenju prvog tumora [236]. Spori rast koji može trajati i decenijama i lokalna agresivnost su osnovne karakteristike BCC kože. Procena rizika može se svesti na koncept "nisko i visoko rizičnog" BCC kože. Faktori koji definišu ovakav koncept su regija, veličina tumora, tip tumora i definisanost njegovih granica, faktor rasta sa patohistološkim podtipom, karakteristike vezane za prethodni tretman i postojanje imunosupresije kod pacijenta [237].

1.5. SEBOROIČNA KERATOZA

Seboroična keratoza (Seborrhoeic keratosis, SK) je benigni hiperplastični tumor epidermisa [238].

1.5.1. Etiologija

Etiologija razvoja SK je nepoznata. Postoje studije koje su analizirale razvoj SK prateći faktore rasta epiderma i njihove receptore [239-241]. Nije uočena nikakva razlika između keratinocita normalnog epidermisa i same SK na nivou imunoreaktivnih hormonalnih receptora rasta. Međutim, primećena je bitna razlika u ekspresiji B-ćelijskog limfoma 2 gena (B-cell lymphoma 2, BCL2), jednog od apoptozičnih supresivnih gena. BCL2 ekspresija je niska kod SK, a izrazito visoka kod BCC kože [242]. Prvi trag genetske osnove za patogenezu seboroične keratoze koreliše sa uočenom visokom učestalošću mutacija receptora 3 za fibroblastni faktor rasta (Fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3). Kod pigmentovanih oblika SK proliferacija keratinocita je okidač za aktivaciju susednih melanocitnih ćelija [243].

1.5.2. Epidemiologija

Učestalost: SK je najčešća dobroćudna kožna promena kod osoba preko 50 godina starosti [244,245].

Pol: Većina studija ukazuju da nema razlike vezane za polne karakteristike ispitanika [239, 244,245].

Uzrast: SK je ubedljivo najčešća dobroćudna kožna promena kod starije populacije [238,239], ali se u značajnom broju pojavljuje i kod osoba mlađe dobi [245].

Regije: Trup je ubedljivo najčešća regija, a potom slede glava i šake, odnosno regije sa najvećom ekspozicijom na suncu [245]. SK se može javiti na svakoj kožnoj regiji koja je pokrivena dlakama.

1.5.3. Klinička slika

Evolutivno SK prolazi kroz tri osnovne faze. U prvoj fazi SK je jasno definisana, svetlobraon boje, lako izdignuta promena. Nakon toga SK poprima verukozni izgled, a u završnoj fazi i crnu boju. U značajnom broju slučaja evidentira se familijarno prisustvo multiplih SK

promena. Stečeni melanocitni nevusi, pre svega na trupu, predstavljaju najčešći diferencijalno dijagnostički problem [84]. Nagla eruptivna pojava multiplih SK može ukazati na razvoj visceralnog maligniteta [245]. Posebne varijante su dermatosis papulosa nigra [246], Stucco keratosis [247] i melanoacanthoma [248].

1.5.4. Dermoskopska slika

SK karakteriše prisustvo sledećih dermoskopskih struktura (Slika 4): milijama nalik ciste, komedonima nalik otvoru, fisure i ragade i strukture nalik otiscima prstiju na periferiji [41,42,43]. Od karakteristika krvnih sudova uočavaju se sudovi poput zapeta ili ukosnica, koji se mogu uočiti i kod melanocitnih nevusa [51].

Diferencijalna dijagnoza SK uključuje veliki broj kožnih promena, a pre svega: melanocitne nevuse [51,84] i melanom [249-251] i BCC [202].

1.5.5. Osnovne patohistološke karakteristike

SK karakteriše definisana, endofitična, egzofitična ili ravna proliferacija epidermalnih keratinocita. Razlikuju se sledeće patohistološke podtipove (WHO, 2006.) [238]: akantotični (acanthotic), retikularni (reticulated), pigmentisani (pigmented), klonalni (clonal), iritirani (irritated), hiperkeratotični (hyperkeratotic) i ravni (flat).

1.5.6. Prevencija

Nisu poznate preventivne mere vezane za seboroičnu keratozu.

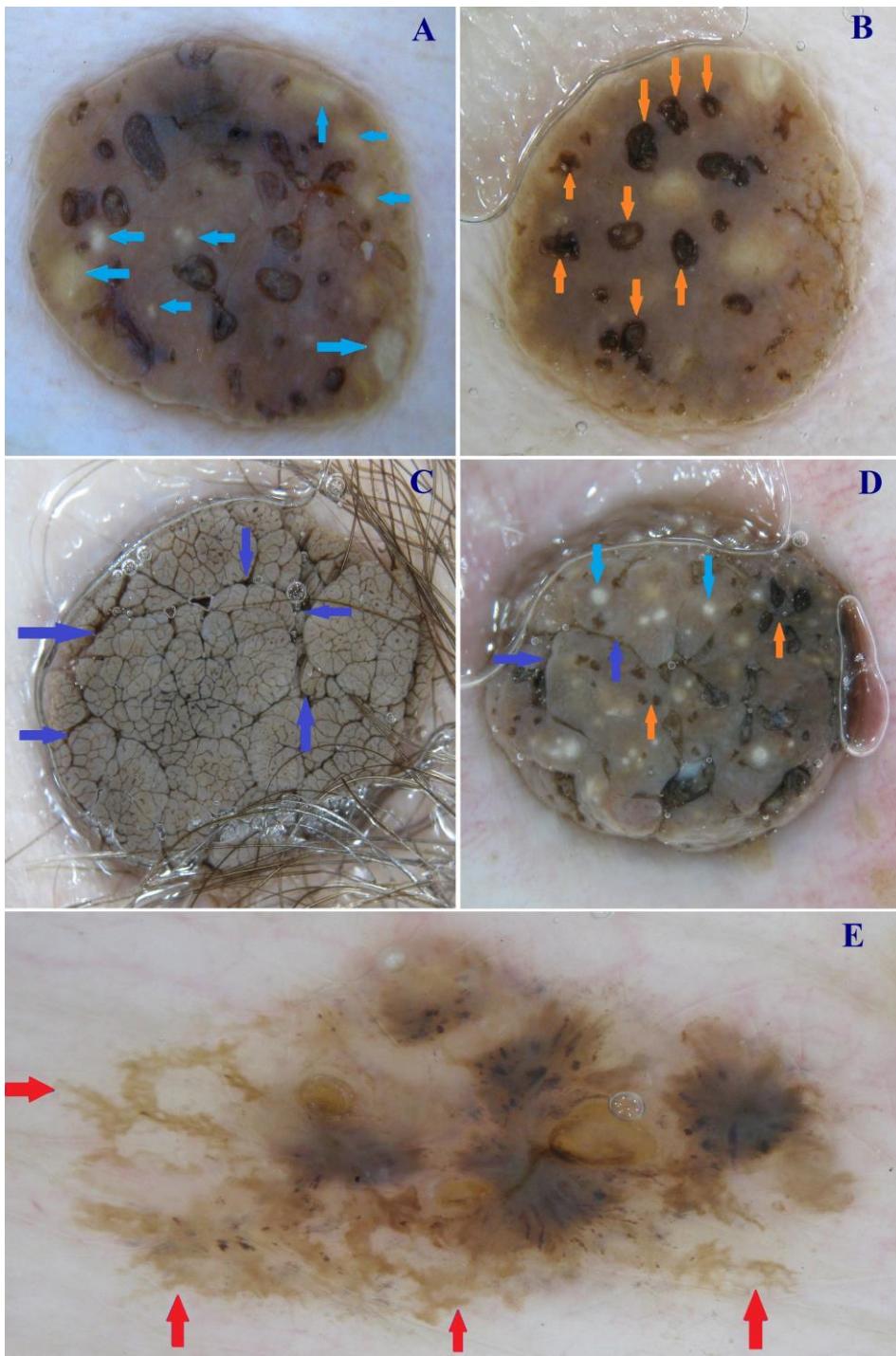
1.5.7. Tretman

Hirurgija: Postoji više opcija za uklanjanje SK promena: hirurško uklanjanje tehnikom „šejving biopsije“ (shaving biopsy), elektrohirurški, kriohirurški, laser hirurgijom [252].

Ostali tretmani: Ciljani hemijski piling trifluorosirćetnom kiselinom [252].

1.5.8. Prognoza

SK je pigmentna kožna promena sa odličnom prognozom.



Slika 4. Dermoskopske strukture seboroične keratoze

milijam a nalik ciste → A; komedonima nalik otvori → B; fissure i ragade → C; fisure i ragade → , milije nalik cistama → i komedonima nalik otvori → D; otiscima prstiju na periferiji nalik strukture → E.

1.6. VASKULARNE KOŽNE PROMENE

1.6.1. Angiom poput višnje

Angiom poput višnje (Cherry Angioma) je dobroćudna, stečena promena, jasnih granica, agregiranih i dilatiranih kapilara i venula površnog sloja kože [253].

1.6.1.1. Etiologija

Nije poznat egzaktni razlog za pojavu angioma poput višnje [253,254]. U nekoliko publikacija ističe se uticaj ekspozicije gasovima sumpora [255], bromi [256] i nekim njihovim jedinjenjima [257]. Opisan je i uticaj hormonskih medijatora povezanih sa trudnoćom [258].

1.6.1.2. Epidemiologija

Učestalost: Angiom poput višnje se uočava kod oko 50% odraslih osoba [259].

Pol: Angiom poput višnje se sa istom učestalošću javlja kod osoba oba pola [253].

Uzrast: Učestalost pojavljivanja raste nakon 30. godine života [254].

Regije: Javlja se na svim regijama tela, a nešto češće na trupu i gornjim ekstremitetima [253]. O učestalosti na skalpu postoje potpuno suprostavljeni izveštaji [253,254].

1.6.1.3. Klinička slika

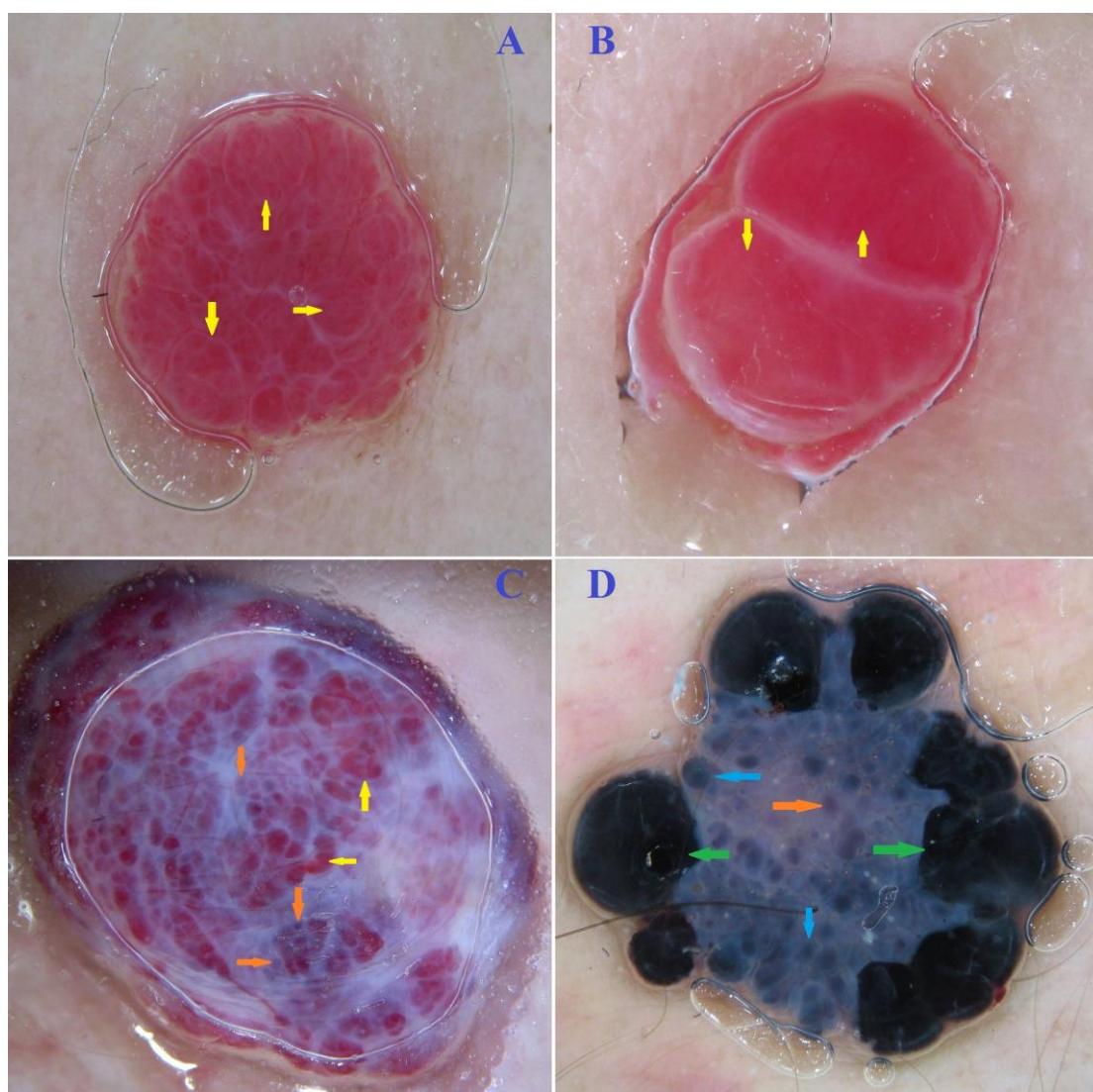
Na samom početku to je makulozna crvena tačka, lako papilomatozno elevirana, promera 1-2 mm. Tokom dalje evolucije narasta do prosečnih 5 mm, a boja postaje tamnija [253]. Klinička diferencijacija uključuje sve pigmentne kožne promene [260].

1.6.1.4. Dermoskopska slika

Dermoskopske strukture koje karakterišu angiom poput višnje su lakune od crvene, plave do crne boje [40,41] (Slika 5). U retkim slučajevima diferencijalni problem predstavljaju hipopigmentisane i amelanotične promene [261,262].

1.6.1.5. Osnovne patohistološke karakteristike

Angiom poput višnje predstavljaju tesno grupisanu kolekciju kapilara i venula smeštenih u površnom sloju derma sa minimalnom dilatacijom samog lumena. Elevirani deo ispoljava epidermalnu atrofiju sa gubitkom kožnih grebena [253].



Slika 5. Dermoskopske strukture vaskularnih promena

crvene lakune — A; crvene lakune — B; crveno-plave lakune — i crvene lakune — C;
crveno-plave lakune —, plave lakune — i crne lakune — D.

1.6.1.6. Prevencija

Nisu poznate preventivne mere vezane za vaskularne tumore kože.

1.6.1.7. Tretman

Opcije za uklanjanje vaskularnih tumora su elektrohirurgija [263,264], laser hirurgija [263,265], kriohirurgija [263,266] i klasična hirurška eksicizija [263].

1.6.1.8. Prognoza

Angiom poput višnje je pigmentna kožna promena sa odličnom prognozom.

1.6.2. Piogeni granulom

Piogeni granulom (Pyogenic granuloma, PG) je brzo rastuća, najčešće egzofitična promena koju često prati pojava ulceracije [253,267].

1.6.2.1. Etiologija

I dalje je nepoznat egzaktni razlog za pojavu PG. Dominira saglasnost da se radi o hiperplastičnom, a ne neoplastičnom procesu [268,269].

1.6.2.2. Epidemiologija

Učestalost: U US kod dece se PG beleži kao relativno česta PSL koja pokriva 0,5% svih nodularnih kožnih promena [270].

Pol: PG na koži se evidentira sa istom učestalošću kod osoba oba pola [271,272].

Uzrast: PG se izuzetno retko javlja tokom prvih 6 meseci života [269,270]. Značajnije se pojavljuje kod adolescenata i žena u trudnoći [271,272].

Regije: PG se može javiti na bilo kojoj kožnoj regiji, a posebno na vratu, trupu, prstima i licu [271,272].

1.6.2.3. Klinička slika

PG je najčešće, glatka, čvrsta, nodularna pigmentna kožna promena sa ili bez kraste. Boja PG varira od svetlo do tamnocrvene, a prosečan promer oko 6,5 mm [270]. Klinička diferencijacija PG podrazumeva diferencijaciju od ostalih pigmentnih kožnih promena [260].

1.6.2.4. Dermoskopska slika

Dermoskopsku sliku PG (Slika 5) karakterišu crvene lakune [40,41]. U diferencijalnoj dijagnozi su Spitzov nevus [273], melanom [156,273,274] i BCC [219].

1.6.2.5. Osnovne patohistološke karakteristike

Mikroskopskom slikom dominira egzofitična, polipoidna promena sa lobularnom proliferacijom kapilarnih krvnih sudova, smeštenih u edematoznoj stromi tumora [253].

1.6.2.6. Prevencija

Nisu poznate preventivne mere vezane za vaskularne tumore kože.

1.6.2.7. Tretman

Hirurgija: Opcije za uklanjanje vaskularnih tumora su hirurška ekscizija [263], elektrohirurgija [264,265], laser hirurgija [263,265] i kriohirurgija [263,266].

1.6.2.8. Prognoza

PG je pigmentna kožna promena sa dobrom prognozom, ali mogućom pojavom rekurencije [275].

1.7. DERMATOFIBROM

Dermatofibrom (Dermatofibroma, DF) je benigni, površinski fibrozni histiocitom, umereno pigmentovan i diskretno nudularnog izgleda [276].

1.7.1. Etiologija

Etiologija razvoja DF je nepoznata. Kontroverzna mišljenja su podeljena između inflamatorne [277,278] i neoplastične etiologije [279,280]. Studije koje ističu lokalnu traumu, a pre svega u jed insekta [281], potvrđuju inflamatornu etiologiju, dok studije koje sugerisu klonalni mehanizam podržavaju neoplastičnu etiologiju DF [282,283].

1.7.2. Epidemiologija

Učestalost: DF je veoma česta PSL koja se može razviti bilo kada u životu, ali ipak najčešće kod osoba srednje životne dobi [284].

Pol: Ustaljeno je mišljenje da se češće javlja kod osoba ženskog pola [285].

Uzrast: DF se najčešće javlja od 20. do 49. godine života [286].

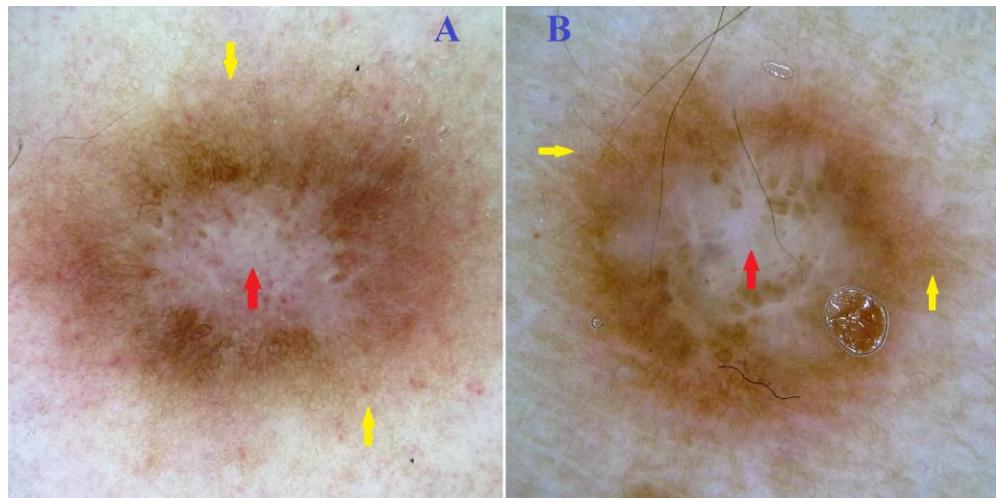
Regije: DF se najčešće javlja na ekstremitetima sa nešto većom [284], ili značajno većom učestalošću na donjim ekstremitetima [285]. Trup je sledeća, najčešća regija javljanja DF [284,285].

1.7.3. Klinička slika

Dermatofibromi su obično pojedinačne, nodularne, umereno do srednje pigmentovane kožne promene. U ranoj fazi one su crvenkasto obojene i ravne, ili minimalno elevirane. U zreloj fazi elevirani deo postaje jasna diskretna nodula [285]. Osim pojedinačnog javljanja, kod nekih osoba se javlja veći broj dermatofibroma.

1.7.4. Dermoskopska slika

Centralna bela mrlja je bazična diferencijalna dijagnostička karakteristika uz odsustvo svih ostalih dermoskopskih struktura (Slika 6). Istovremeno, u velikom broju slučajeva na periferiji se može uočiti diskretna pseudomreža [40]. Diferencijalna dijagnostika podrazumeva diferencijaciju prvenstveno od melanocitnih nevusa i melanoma [83,156].



Slika 6. Dermoskopske strukture dermatofibroma

centralna bela mrlja → i pseudomreža ▶ A; centralna bela mrlja → i pseudomreža ▶ B.

1.7.5. Osnovne patohistološke karakteristike

Patohistološki DF karakteriše gusti infiltrat od vretenastih i/ili okruglih ćelija fibrocita i/ili makrofaga, sa pozicioniranjem u retikularnom dermu ili površnom sloju potkože. Estabrirani DF prezentuje prominentnu celularnost, sa grubim, nasumično raspoređenim, kolagenim snopovima. Periferija DF nije jasno definisana od okolne kože, a kolagene formacije mogu formirati loptaste formacije. Limfociti i proliferacija krvnih sudova karakterišu ranu fazu. Starije forme DF iskazuju progresivnu fibrozu, sa skupljanjem promene [284].

1.7.6. Prevencija

Prevencija: Nisu poznate preventivne mere vezane za dermatofibrom.

1.7.7. Tretman

Hirurgija: Ekscizija je jedina opcija, u svim slučajevima neophodnosti uklanjanja DF [287,288].

1.7.8. Prognoza

Prognoza za najveći broja DF je veoma dobra. Pojava lokalne rekurencije može se javiti nakon nekompletnih ekscizija, a u značajnom procentu je vezana za celularni i aneurizmalni histološki podtip DF [289].

2. RADNA HIPOTEZA

Dermoskopija je specifična, senzitivna i pouzdana dijagnostička metoda u diferencijaciji pigmentnih kožnih promena.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- klinička analiza PSL;
- dermoskopska analiza PSL;
- patohistološka analiza PSL;
- analiza PSL u odnosu na pol, uzrast i lokalizaciju;
- utvrđivanje senzitivnosti, specifičnosti i dijagnostičke pouzdanosti kliničkog pregleda u dijagnostici PSL;
- utvrđivanje senzitivnosti, specifičnosti i dijagnostičke pouzdanosti dermoskopskog pregleda u dijagnostici PSL;
- korelacija kliničke i dermoskopske dijagnoze sa konačnom patohistološkom dijagnozom.

4. BOLESNICI I METODE

U periodu od 01.05.2006. do 01.05.2015. u zdravstvenoj ustanovi "ORS Plastična hirurgija" Beograd (prethodno ORS hospital) patohistološki je dijagnostikovano 4740 kožnih promena kod 2806 bolesnika. Kožne promene su obuhvatale melanocitne promene (MN i MEL), keratinocitne promene (BCC, SCC, BD, AK, KA i SK), mekotkivne promene (VL i DF) i promene kožnih adneksa (Tabela 5).

Tabela 6. Benigne i maligne kožne promene sa histopatološkom verifikacijom

Period	Melanocitne promene				Keratinocitne promene				Mekotkivne promene			Promene kožnih adneksa	Ukupno
	MN	MEL	BCC	SCC	BD	AK	KA	SK	VL	DF	TB		
od 1.5.2006	122	8	19	2	0	0	1	36	2	2	1	193	
2007	467	18	40	6	0	1	0	115	10	10	0	667	
2008	409	24	38	5	0	0	1	127	8	2	0	614	
2009	315	19	31	5	0	0	0	49	5	3	0	427	
2010	341	17	36	1	1	1	2	79	5	4	0	487	
2011	367	18	42	7	0	1	1	99	2	0	0	537	
2012	362	15	49	2	4	0	2	101	4	5	0	544	
2013	371	21	51	4	2	1	0	98	14	14	1	577	
2014	323	18	48	5	3	1	2	89	9	8	0	506	
do 1.5.2015	111	8	24	2	0	1	0	35	4	3	0	188	
Ukupno	3188	166	378	39	10	6	9	828	63	51	2	4740	

Skraćenice: MN, melanocitni nevusi; MEL, melanom; BCC, bazocelularni karcinom; SCC, skvamocelularni karcinom; BD, Bowenova bolest; AK, aktinična keratoza; KA, keratoakantom; SK, seboroična keratoza; VL, vaskularne promene; DF, dermatofibrom; TB, trihoblastom

4.1. ISPITANICI

U istraživanje su uključeni samo ispitanici koji su pismenim putem potvrdili pristanak da se podaci o lečenju mogu koristiti u istraživačke svrhe, a da istovremeno postoji patohistološki potvrđena dijagnoza PSL: MEL, BCC, MN, SK, VL i DF, a nakon prethodno obavljenog kliničkog pregleda, dermoskopske dijagnostike i hirurškog uklanjanja. Svi podaci o pacijentu i kožnim promenama, bazirani su na standardima koje preporučuje Internacionalno dermoskopsko društvo (International Dermoscopy Society-IDS).

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje su:

1. Klinički utvrđena dijagnoza PSL po ABCDE kliničkom pravilu;
2. Dermoskopski utvrđena dijagnoza PSL po proceduri u dva koraka;
3. Hirurški uklonjena PSL;
4. Patohistološki dijagnostikovana pigmentna kožna promena;
5. Pristanak pacijenta;
6. Kvalitetna klinička i dermoskopska fotografija;

Kriterijumi za isključivanje ispitanika iz istraživanja su:

1. Nepostojanje makar jednog od gore navedenih kriterijuma;
2. PSL na mukozama ili bradavicama (areola kompleks);

Na osnovu gore navedenih kriterijuma od ukupnog materijala najpre je eliminisano 66 kožnih promena (SCC (n=39); BD (n=10); AK (n=6) ; KA (n=9) i TB (n=2)), kod isto toliko bolesnika. Nakon ove eliminacije ostalo je 4674 kožnih promena kod 2740 bolesnika (Tabela 6). Iz celokupnog materijala isključeno je još: 102 PSL kod 78 bolesnika koji nisu potpisali saglasnost za učestvovanje u istraživanju, 799 bolesnika sa 1555 PSL sa nekvalitetnom kliničkom fotografijom i 31 bolesnik sa 31 PSL koje su se nalazile na mukozama ili bradavicama;. Ukupno je na ovaj način isključeno 908 bolesnika sa 1688 PSL. Distribucija po isključenim PSL je sledeća: 771 bolesnik sa 1358 MN; 4 bolesnika sa 4 MEL; 13 bolesnika sa 13 BCC kože; 114 bolesnika sa 305 SK; 3 bolesnika sa 5 VL i 3 bolesnika sa 3 DF. Nakon

eliminacije bolesnika i PSL koje nisu ispunile gore navedene kriterijume u istraživanje je uključeno 1832 ispitanika sa 2986 PSL (Tabela 7).

Tabela 7. Ispitanici i pigmentne kožne promene pre i posle eliminacije na osnovu kriterijuma za uvrštavanje u istraživanje

	Variabile	Ukupano ispitanika i PSL	Ispitanici i PSL eliminisani iz istraživanja	Ispitanici i PSL za analizu u istraživanju
MN	Ispitanici	1703	771	932
	Promene	3188	1358	1830
MEL	Ispitanici	161	4	157
	Promene	166	4	162
BCC	Ispitanici	279	13	266
	Promene	378	13	365
SK	Ispitanici	489	114	375
	Promene	828	305	523
VL	Ispitanici	60	3	57
	Promene	63	5	58
DF	Ispitanici	48	3	45
	Promene	51	3	48
Ukupno		2740	908	1832
		Promene	4674	1688
				2986

Skraćenice: PSL, pigmentne kožne promene; MN, melanocitni nevusi; MEL, melanom; BCC, bazocelularni karcinom; SK, seboroična keratoza; VL, vaskularne promene; DF, dermatofibrom

4.2. METODE RADA

Svim ispitanicima u istraživanju je izvršen pregled celokupne kože, od glave do pete, sa kliničkim i dermoskopskim pregledom svih PSL, po standardima IDS.

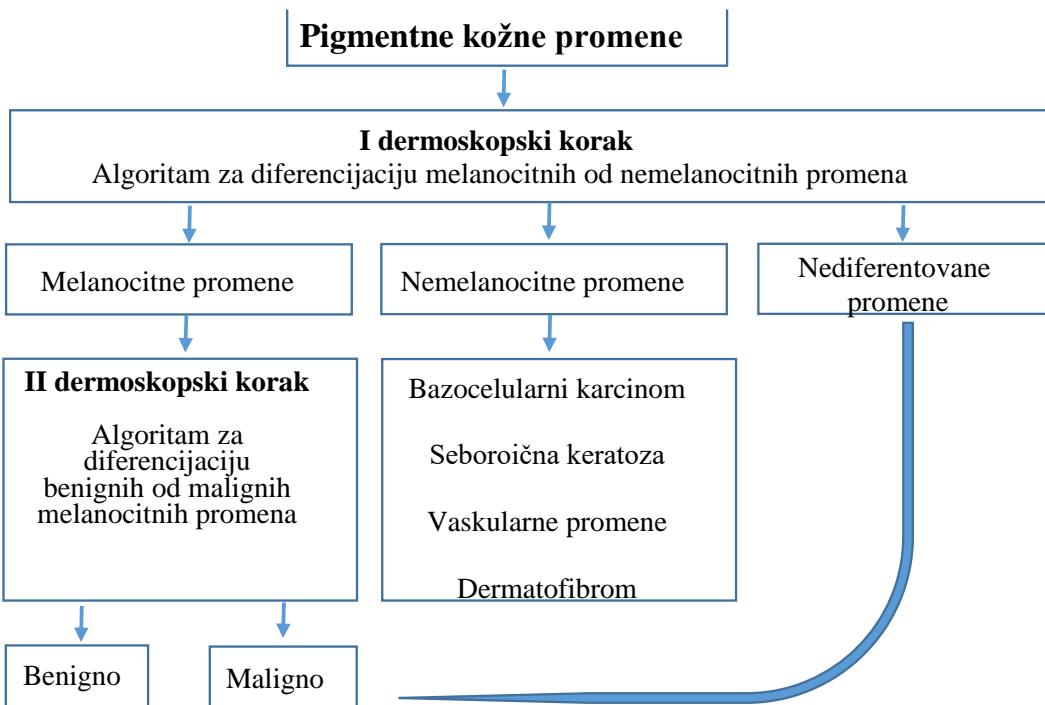
Klinički pregled ispitanika je obuhvatio:

- uzimanje osnovnih podataka o pacijentu,
- verifikaciju faktora rizika za melanom i ostale karcinome kože,
- određivanje fototipa kože po Fitzpatricku [290],
- kliničku inspekцију svih PSL na koži od glave do pete sa obeležavanjem PSL koje su za klinički pregled po makar jednom od ABCDE kliničkog pravila,
- klinička digitalna fotografija svake pojedinačne PSL,
- određivanje lokalizacije PSL po velikim anatomske regijama [291],
- uspostavljanje kliničke dijagnoze na osnovu ABCDE kliničkog pravila, sa distinkcijom: nije sumnjivo, sumnjiva i veoma sumnjiva PSL.

Dermoskopski pregled ispitanika obuhvata:

- kontaknu, imerzionu digitalnu dermoskopiju svake sa digitalnim dermoskopom rezolucije 3072x2304,*
- dermoskopsku analizu svake pojedinačne PSL u dva koraka gde se (Slika 7) u prvom koraku vrši distinkcija melanocitnih od nemelanocitnih PSL [41],

*Digitalni dermoskop- razvijen u projektu Ministarstva za nauku Republike Srbije „Projektovanje i izrada uređaja za ranu dijagnostiku pigmentnih kožnih tumora i melanoma“ – br.projekta: TR6349.



Slika 7. Dermoskopska evaluacija u dva koraka

U svim slučajevima gde su na prvom dermoskopskom koraku evidentirane melanocitne karakteristike, prelazilo se je na jedan od sledećih algoritama drugog dermoskopskog koraka: ABCD dermoskopsko pravilo [37], 7PCL dermoskopski algoritam [40,52], ili Menziesov metod [38]. Na osnovu dermoskopske analize u dva koraka, postavljana je dijagnoza jedne od PSL, sa preporukom u kojoj se decidirano navodi da li se savetuje hirurško uklanjanje, preventivno uklanjanje ili samo kontrola. Za sve PSL nakon uklanjanja rađena je patohistološka analiza. Po završetku dermoskopske analize u dva koraka, svaki pacijent je dobio i standardizovani dermoskopski izveštaj koji uključuje osnovne podatke o pacijentu (ID, godine starosti, pol i fototip kože), kliničku i dermoskopsku fotografiju kožne promene i dermoskopsku dijagnozu PSL (sa statusom: regularna, sumnjiva ili veoma sumnjiva, dermoskopski komentar i preporuku).

Hirurško uklanjanje

Ispitanici su se za hirurško uklanjanje odlučivali neposredno nakon kliničkog i dermoskopskog pregleda, ili su zakazivali odgovarajući termin odmah ili naknadno putem telefona ili web adrese. Neposredno pre uklanjanja svi ispitanici su potpisivali saglasnost za razumevanje razloga radi kojih se uklanja PSL, kao i rizika koji postoje, a koji se odnose na hirurški tretman, sa jedne strane, i anesteziju sa druge strane. Ova saglasnost podrazumeva i evidentiranje podataka o eventualnim hroničnim bolestima, kao i alergiju na lekove. Osim toga, svim ispitanicima je dato da potpišu saglasnost za korišćenje dobijenih podataka tokom redovnog pregleda u istraživačke svrhe. Za pacijente mlađe od 18 godina saglasnost je potpisivao jedan od roditelja ili staratelj. Najveći deo intervencija je rađen u lokalnoj anesteziji sa ili bez intravenske sedacije. U manjem broju slučajeva, kada je to bilo indikovano, uklanjanje je rađeno u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Hirurško uklanjanje je rađeno standardnim hirurškim tehnikama plastične i rekonstruktivne hirurgije.

Patohistološke analiza

Nakon uklanjanja PSL svi uzorci su fiksirani u 10% neutralnom formalinu i odmah prosleđivani na patohistološku analizu. Odnos tkiva i formalina bio je 1:10. Fiksacija tkiva je obavljana u plastičnoj bočici sa širokim grlom koja se zatvara hermetički. Uzorci sumnjivih promena na malignitet su markirani končanom suturom na jednom od krajeva, najčešće na poziciji "12 sati", radi pravilne orientacije i interpretacije nalaza. Uz ovako uzet uzorak sledio je uput za patohistologiju sa osnovnim podacima o ispitaniku, faktorima rizika, kliničkom dijagnozom, anatomske regijom, opisom hirurške tehnike, i dermoskopskom dijagnozom. Patohistološka interpretacija kožne promene i konačna dijagnoza rađeni su prema WHO klasifikaciji tumora kože. Ujedno, svi ovi podaci unošeni su u specijalizovani dermoskopski softver BEST**

**BEST cdvd-medicinski kompjuterski program-softver, deponovano i uneto autorsko delo Jadrana Bandića, broj: A-50/2000/1, 31.10.2000. Saveznog zavoda za intelektualnu svojinu, saveznog Ministarstva za razvoj i životnu sredinu

Postoperativno praćenje ispitanika

Ispitanici su nakon hirurškog uklanjanja, u zavisnosti od vrste anestezije i tipa hirurške tehnike i rekonstrukcije, provodili od pola sata do dvadeset četiri sata u ORS Plastična hirurgija (Hospital). Nakon uklanjanja, tokom perioda od 1 do 3 nedelje, ispitanici su dolazili na jednu do dve kontrole opšteg i lokalnog statusa.

Po dobijanju patohistološke analize, svim ispitanicima je ista detaljno prezentovana, sa iznošenjem prognostičkih faktora i mogućnostima daljeg lečenja.

U svim slučajevima histopatološki potvrđenog melanoma:

- svi ispitanici se upućivani na Konzilijum za melanoma,
- vršena je edukacija za sprovođenje mera primarne i sekundarne prevencije,
- preporučen je postupak monitoringa sa planom kontrola tokom sledećih 5 godina.

Analiza PSL u odnosu na pol, dob i lokalizaciju

Za sve PSL određena je distribucija po polu, uzrastu i lokalizaciji, a iskazana je brojčano i procentualno. Da bi se dobio pravi uvid, PSL su analizirane grupno i pojedinačno. Na taj način dobijen je uvid u distribuciju:

- melanocitnih i nemelanocitnih PSL,
- benignih i malignih PSL,
- svake pojedinačne PSL u istraživanju.

Provera dijagnostičke senzitivnosti, specifičnosti i pouzdanosti vršena je na osnovu poređenja kliničke i dermoskopske dijagnoze sa histopatološkim nalazom

Provera dijagnostičke senzitivnosti, specifičnosti i pouzdanosti rađena je na osnovu komparacije patohistološke dijagnoze sa kliničkom i dermoskopskom dijagnozom svake pojedinačne PSL. U slučaju kada su se klinička ili dermoskopska dijagnoza poklapale sa patohistološkom dijagnozom, rezultat je kategorisan kao tačno pozitivan. Lažno negativan rezultat kliničke ili dermoskopske dijagnoze postojao je u svim slučajevima gde se te dijagnoze nisu poklapale sa patohistološki potvrđenim entitetom koji se analizira (jednom od PSL u istraživanju). Sa druge strane, lažno pozitivan rezultat kliničke i dermoskopske

dijagnoze postojao je u svim slučajevima gde nije bilo patohistopatološki potvrđenog entiteta koji se analizira (jedne od PSL u istraživanju). U svim slučajevima kada su se klinička i dermoskopska dijagnoza poklapale sa patohistološkom dijagnozom, koja ne potvrđuje postojanje entiteta koji se analizira (jedne od PSL u istraživanju), rezultat je kategorisan kao tačno negativna dijagnoza.

Statističke metode istraživanja

Za deskriptivnu statistiku i statističke metode korišćen je analitičko-statistički alat „SPSS“ (Statistical Product and Service Solutions), verzija 20, a za grafičko predstavljanje Microsoft Excel 2010. Tokom istraživanja korišćeni su sledeći statistički testovi: senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i PLR i NLR. Senzitivnost i specifičnost su termini koji se koriste za procenu kliničkih testova. Prediktivne vrednosti, kao i odnosi verodostojnosti, korišćeni su prilikom razmatranja vrednosti testa. Sledеći termini su veoma važni za fundamentalno razumevanje ovih testova:

- tačno pozitivni (TP): test je pozitivan kod ispitanika koji imaju bolest,
- lažno negativni (FN): test je negativan kod ispitanika koji imaju bolest,
- tačno negativni (TN): test je negativan kod ispitanika koji nemaju bolest,
- lažno pozitivan (FP): test je pozitivan kod ispitanika koji nemaju bolest,
- senzitivnost kliničkog testa, kao mera tačnosti testa koja se odnosi na populaciju ispitanika kod kojih je bolest pozitivna. Formula za izračunavanje senzitivnosti je sledeća:
$$\text{Senzitivnost} = \frac{\text{tačno pozitivni}}{\text{tačno pozitivni} + \text{lažno negativni}}$$
- specifičnost kliničkog testa kao mera tačnosti testa koja se odnosi na populaciju ispitanika kod kojih je bolest negativna. Formula za izračunavanje: Specifičnost = $\frac{\text{tačno negativni}}{\text{tačno negativni} + \text{lažno pozitivni}}$,
- pozitivna prediktivna vrednost (Positive Predictive Value; PPV) testa kao verovatnoća da ispitanici sa pozitivnim rezultatom na testu zbilja i imaju bolest. Formula za izračunavanje je:
$$\text{PPV} = \frac{\text{tačno pozitivni}}{\text{tačno pozitivni} + \text{lažno pozitivni}}$$
,
- negativna prediktivna vrednost (Negative Predictive Value, NPV), kao verovatnoća da ispitanici sa negativnim rezultatom na testu zaista i nemaju bolest. Formula za izračunavanje je:
$$\text{NPV} = \frac{\text{tačno negativni}}{\text{tačno negativni} + \text{lažno pozitivni}}$$
,

- pozitivni odnos verodostojnosti (Positive Likelihood Ratio, PLR), ukazuje koliko se povećava verovatnoća predviđanja da je bolest prisutna, ako je rezultat pozitivan. Formula za izračunavanje: $PLR = \text{senzitivnost}/(1-\text{specifinost})$,
- negativni odnos verodostojnosti (Negative Likelihood Ratio, NLR), ukazuje koliko se smanjuje verovatnoća predviđanja da je bolest prisutna, ako je rezultat negativan. Formula za izračunavanje: $NLR = (1-\text{senzitivnost})/\text{specifičnost}$.

Vrednosti senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV izraženi su u procentima, a interpretacija rezultata se procenjuje na osnovu visine samog procenta. Vrednosti PLR i NLR su izražene u celim brojevima, a interpretacija rezultata prikazana je u Tabeli 8.

Tabela 8. Interpretacija rezultata odnosa verodostojnosti

PLR. Poželjno je da ima što veće vrednosti	
>10	Ubedljiva verovatnoća
5-10	Umerena verovatnoća
2-5	Mala verovatnoća
1-2	Minimalna verovatnoća

NLR. Poželjno je da ima vrednosti bliske 0	
<0,1	Ubedljiva verovatnoća
0,1-0,2	Umerena verovatnoća
0,2-0,5	Mala verovatnoća
0,5-1	Minimalna verovatnoća

Skraćenice: PLR, pozitivni odnos verodostojnosti; NLR, negativni odnos verodostojnosti

Testiranje hipoteza o učestalostima

Hi kvatrat testom (Pearson's chi-squared test) procenjivana je značajnost razlike opaženih (empirijskih), naspram očekivanih (teorijskih) učestalosti. U svim slučajevima korišćeni su dvostrani testovi sa nivoom statističke značajne razlike od 1% ($P<0.01$), s tim da je, u slučajevima postojanja frekvencije manje od 5, korišćen Fisherov egzaktni test (Fisher exact test).

Odnos šansi (OR, Odds Ratio) sa 95% intervalima poverenja (95%CI, Confidence Intervals), upotrebljavan je za kvantitativno određivanje nivoa asocijacije/povezanosti. U slučajevima poređenja učestalosti između dva skupa, rizik je veći za prvi skup kada su obe granice OR intervala bile veće od 1, a u slučajevima kada je OR vrednost manje od 1 rizik je veći za drugi

skup. McNemar test je korišćen za komparaciju predikcije statusa kožne promene prema različitim dijagnostičkim metodama.

Koristeći gore opisane statističke kliničke testove proveravana je:

- diferencijacija melanocitnih od nemelanocitnih PSL sa proverom pouzdanosti na osnovu izračunavanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV, PLR i NLR,
- diferencijacija benignih od malignih nemelanocitnih PSL sa proverom pouzdanosti na osnovu izračunavanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV, PLR i NLR,
- diferencijacija pojedinačnih nemelanocitnih PSL (BCC, SK, VL i DF) od ostalih PSL, sa proverom pouzdanosti na osnovu izračunavanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV, PLR i NLR,
- diferencijacija benignih od malignih melanocitnih PSL sa proverom pouzdanosti na osnovu izračunavanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV, PLR i NLR,
- diferencijacija melanoma od ostalih PSL sa proverom pouzdanosti na osnovu izračunavanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV, PLR i NLR,
- diferencijacija melanocitnih nevusa od ostalih PSL, sa proverom pouzdanosti na osnovu izračunavanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV, PLR i NLR.
- diferencijacija benignih od malignih PSL, sa proverom pouzdanosti na osnovu izračunavanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV, NPV, PLR i NLR.

5. REZULTATI

5.1. KLINIČKE KARAKTERISTIKE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA

Analiza pigmentnih kožnih promena obuhvatila je 1992 melanocitnih (162 melanoma i 1830 melanocitnih nevusa) i 994 nemelanocitnih promena (365 bazocelularnih karcinoma, 523 seboroične keratoze, 58 vaskularnih promena i 48 dermatofibroma). Za melanocitne promene testirana je hipoteza, da li je učestalost svake pojedinačne kliničke karakteristike kod melanoma jednaka učestalosti kod melanocitnih nevusa. Sa druge strane, kod nemelanocitnih promena testirana je ista hipoteza između bazocelularnog karcinoma i svih ostalih nemelanocitnih promena zajedno (SK+VL+DF). Kod nemelanocitnih promena to je urađeno iz dva razloga. Prvi razlog predstavljaju male učestalosti kliničkih karakteristika koje kod vaskularnih promena i dermatofibroma isključuju mogućnosti dobijanja rezultata u ovim testovima. Drugi razlog baziran je na značaju ovih rezultata za bazocelularni karcinom.

5.1.1. ABCDE kliničke karakteristike

5.1.1.1. ABCDE kliničke karakteristike kod melanocitnih promena

Za četiri od pet ABCDE kliničkih karakteristika utvrđena je statistički značajna razlika, koja je kod tri karakteristike ukazala na melanom, a kod jedne na melanocitne nevuse (Tabela 9).

Tabela 9. Učestalost ABCDE kliničkih karakteristika kod melanocitnih promena

ABCDE kliničke karakteristike	Melanom (n=162)		Melanocitni nevusi (n=1830)		OR (95% CI)	P*
	broj	%	broj	%		
A-Asimetrija	149	92,0%	203	11,1%	2,52 (1.9919; 3.1941)	<.0001
B-Iregularne ivice	31	19,1%	71	3,9%	1,29 (0.8369; 1.9879)	0.2987
C -Višebojnost	119	73,5%	193	10,5%	2,00 (1.5563; 2.5678)	<.0001
D-Dijametar >6mm	147	90,7%	1014	55,4%	0,24 (0.1909; 0,29)	<.0001
E-Evolucija ili razvoj	152	93,8%	265	14,5%	1,90 (1.5197; 2.3871)	<.0001

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; OR, odnosi šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena

Na melanom su, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), ukazale asimetrija, višebojnost i evolucije. Na melanocitne nevuse je, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), ukazao dijametar >6 mm. Kod irregularnih ivica nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike u diferencijaciji melanoma od melanocitnih nevusa (Tabela 9).

5.1.1.2. ABCDE kliničke karakteristike kod nemelanocitnih promena

Za četiri od pet ABCDE kliničkih karakteristika utvrđena je statistički značajna razlika u diferencijaciji nemelanocitnih promena (Tabela 10).

Tabela 10. Učestalost ABCDE kliničkih karakteristika kod nemelanocitnih promena

ABCDE kliničke karakteristike	BCC (n=365)		SK (n=523)		VL (n=58)		DF (n=48)		SK+VL+DF (n=629)		OR (95% CI)	P*
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%		
A- Asimetrija	273	74,8%	128	24,5%	16	27,6%	6	12,5%	150	23,8%	1,68 (1.3398; 2.0987)	<.0001
B- Iregularne ivice	21	5,8%	14	2,7%	0	0,0%	0	0,0%	14	2,2%	1,24 (0.6256; 2.4498)	0.6547
C- Višebojnost	125	34,2%	25	4,8%	4	6,9%	6	12,5%	35	5,6%	3,21 (2.1775; 4.7189)	<.0001
D- Dijametar>6mm	263	72,1%	373	71,3%	27	46,6%	31	64,6%	431	68,5%	0,33 (0.2709; 0.4)	<.0001
E- Evolucija	341	93,4%	137	26,2%	48	82,8%	26	54,2%	211	33,5%	1,49 (1.2186; 1.8289)	0.0001

Skraćenice: BCC, bazocelularni karcinom; SK, seboroična kerazoza; VL, vaskularne promene; DF, dermatofibrom; *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena

Na bazocelularni karcinom su, sa statistički značajnom razlikom, ukazale asimetrija ($P<.0001$), višebojnost ($P<.0001$) i evolucije ($P=0.0001$).

Za ostale nemelanocitne promene je, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), ukazao dijametar >6 mm.

Za irregularne ivice nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike u diferencijaciji nemelanocitnih promena (Tabela 10).

5.1.2. 7PCL kliničke karakteristike

5.1.2.1. 7PCL kliničke karakteristike kod melanocitnih promena

Za šest od sedam 7PCL kliničkih karakteristika ovog algoritma utvrđena je statistički značajna razlika u diferencijaciji melanocitnih promena (Tabela 11).

Tabela 11. Učestalost 7PCL kliničkih karakteristika kod melanocitnih promena

7PCL kliničke karakteristike	Melanom (n=162)		Melanocitni nevusi (n=1830)		OR (95% CI)	P*
	broj	%	broj	%		
Nagli rast	150	92,6%	239	13,1%	1,81 (1.4449; 2.264)	<.0001
Promena oblika	148	91,4%	211	11,5%	1,78 (1.4198; 2.2279)	<.0001
Promena boje	148	91,4%	209	11,4%	2,07 (1.6439; 2.6054)	<.0001
Krvarenje ili krasta	78	48,1%	134	7,3%	1,59 (1.1844; 2.128)	0.0024
Upala	6	3,7%	29	1,6%	0,54 (0.2227; 1.3026)	0.2285
Bol ili promena osećaja	65	40,1%	109	6,0%	1,62 (1.1749; 2.2261)	0.0039
Dijametar >6mm	147	90,7%	1014	55,4%	0,23 (0.1855; 0.2774)	<.0001

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena

Na melanom su, sa statistički značajnom razlikom, ukazale nagli rast ($P<.0001$), promena oblika ($P<.0001$), promena boje ($P<.0001$), krvarenje ili krasta ($P=0.0024$) i bol ili promena osećaja ($P=0.0039$).

Na melanocitne nevuse je, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), ukazao dijametar >6 mm.

Kod upala nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike u diferencijaciji melanocitnih promena (Tabela 11).

5.1.2.2. 7PCL kliničke karakteristike kod nemelanocitnih promena

Za pet od sedam karakteristika ovog algoritma utvrđena je statistički značajna razlika u diferencijaciji nemelanocitnih promena (Tabela 12).

Na bazocelularni karcinom su, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), ukazale nagli rast, promena oblika i krvarenje ili krasta.

Na ostale nemelanocitne promene su, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$) ukazale promena osećaja ili bol i dijametar >6 mm.

Kod dve karakteristike, bola ili promene osećaja i upale, nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike u diferencijaciji nemelanocitnih promena.

Tabela 12. Učestalost 7PCL kliničkih karakteristika kod nemelanocitnih promena

7PCL kliničke karakteristike	BCC (n=365)		SK (n=523)		VL (n=58)		DF (n=48)		SK+VL+DF (n=629)		OR (95% CI)	P*
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%		
Nagli rast	337	92,3%	137	26,2%	48	82,8%	36	75,0%	221	35,1%	1,65 (1.367; 1.9903)	<.0001
Promena oblika	223	61,1%	95	18,2%	32	55,2%	10	20,8%	137	21,8%	1,71 (1.3633; 2.144)	<.0001
Promena boje	146	40,0%	99	18,9%	22	37,9%	9	18,8%	130	20,7%	1,12 (0.8715; 1.432)	0.4166
Krvarenje ili krasta	305	83,6%	393	75,1%	17	29,3%	3	6,3%	413	65,7%	3,09 (2.4551; 3.8865)	<.0001
Upala	15	4,1%	8	1,5%	3	5,2%	0	0,0%	11	1,7%	1,35 (0.6161; 2.9402)	0.5839
Bol ili promena osećaja	186	51,0%	395	75,5%	8	13,8%	6	12,5%	409	65,0%	0,37 (0.3038; 0.4457)	<.0001
Dijametar >6mm	263	72,1%	373	71,3%	27	46,6%	31	64,6%	431	68,5%	0,51 (0.4317; 0.6121)	<.0001

Skraćenice: BCC, bazocelularni karcinom; SK, seboroična kerazoza; VL, vaskularne promene; DF, dermatofibrom; *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena

5.2. DERMOSKOPSKE KARAKTERISTIKE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA

Za melanocitne promene testirana je hipoteza, da li je učestalost svake pojedinačne dermoskopske karakteristike melanoma jednaka učestalosti istih kod melanocitnih nevusa (kod sva tri korišćena algoritma na drugom dermoskopskom koraku). Kod nemelanocitnih promena testirana je ista hipoteza između bazocelularnog karcinoma i svih ostalih nemelanocitnih promena zajedno, u sklopu algoritma prvog dermoskopskog koraka.

5.2.1. Dermoskopske karakteristike melanocitnih promena

Tačnost dermoskopskih karakteristika u diferencijaciji melanocitnih promena utvrđivana je u svakom od tri korišćena algoritma na drugom dermoskopskom koraku, i to samo kod promena koje su na prvom dermoskopskom koraku differentovane kao melanocitne promene. Iz tih razloga analizom je obuhvaćeno 1954 melanocitnih promena (159 melanoma i 1795 melanocitna nevusa). U analizu nisu uključene melanocitne promene koje su na prvom dermoskopskom koraku bile lažno pozitivne nemelanocitne promene (3 melanoma i 35 melanocitnih nevusa).

5.2.1.1. Dermoskopske karakteristike melanocitnih promena u slučaju kada se koristi ABCD dermoskopski algoritam

Testirane dermoskopske karakteristike u ovom algoritmu bile su boje, ivice, asimetrija i strukture (Tabela 13).

Za 4 od 6 boja utvrđena je statistički značajna razlika u diferencijaciji melanocitnih promena. Na melanom su ukazale, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), sledeće tri boje: crna, plavo-siva i bela. Na melanocitne nevuse je, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), ukazala svetlobraon boja. Kod dve boje, tamnobraon i crvene, nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike.

Za ivice, bilo da su one iregularne ili regularne, nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike. Međutim, za regularne ivice utvrđena je statistički značajna razlika ($P<.0001$) koja ukazuje na melanocitne nevuse

Za oba tipa asimetričnosti utvrđena je statistički značajna razlika ($P<.0001$) u diferencijaciji melanoma u odnosu na melanocitne nevuse, dok je za simetričnost je utvrđena statistički značajna razlika ($P<.0001$) koja ukazuje na melanocitne nevuse.

Tabela 13. Učestalost dermoskopskih karakteristika kod melanocitnih promena, kada se koristi ABCD dermoskopski algoritam

ABCD dermoskopski algoritam	Melanom (n=159)		Melanocitni nevusi (n=1795)		OR (95% CI)	P*
	broj	%	broj	%		
Boje	Crna	88	55,3%	47	2,6%	14,99 (10.4707; 21.4717) <.0001
	Tamnobraon	128	80,5%	1012	56,4%	0,94 (0.7775; 1.1453) 0,5902
	Svetlobraon	126	79,2%	1666	92,8%	0,52 (0.4307; 0.6312) <.0001
	Plavo-siva	127	79,9%	373	20,8%	2,72 (2.2064; 3.3599) <.0001
	Crvena	66	41,5%	629	35,0%	0,78 (0.5982; 1.007) 0,0640
	Bela	88	55,3%	45	2,5%	15,66 (10.8835; 22.5436) <.0001
Ivice	0	35	22,0%	550	30,6%	0,46 (0.3275; 0.6551) <.0001
	1 do 8	124	78,0%	1245	69,4%	0,72 (0.5936; 0.8756) 0,0011
Asimetrija	Simetrično	8	5,0%	1611	89,7%	0,03 (0.0156; 0.0629) <.0001
	1 Asimetrija	56	35,2%	174	9,7%	2,48 (1.8237; 3.3688) <.0001
	2 Asimetrije	95	59,7%	10	0,6%	76,81 (39.9236; 147.769) <.0001
Strukture	Pigmentna mreža	91	57,2%	387	21,6%	1,82 (1.4389; 2.3069) <.0001
	Globule	78	49,1%	878	48,9%	0,65 (0.5082; 0.8199) 0,0004
	Tačke	58	36,5%	150	8,4%	2,99 (2.1959; 4.0717) <.0001
	Grančice	29	18,2%	15	0,8%	14,82 (7.9217; 27.7092) <.0001
	Homogena regija	109	68,6%	1009	56,2%	0,79 (0.6453; 0.9756) 0,0316

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; OR, odnosi šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja

Za 4 od 5 struktura utvrđena je statistički značajna razlika u diferencijaciji melanocitnih promena. Na melanom su ukazale, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), sledeće strukture: pigmentna mreža, tačake i grančice. Na melanocitne nevuse su, sa statistički značajnom razlikom ($P=0.0004$), ukazale globule, dok za homogene regije nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike (Tabela 13).

5.2.1.2. Dermoskopske karakteristike melanocitnih promena u slučaju kada se koristi 7PCL dermoskopski algoritam

Za strukture ovog algoritma nije potvrđena statistički značajna razlika u diferencijaciji melanoma od melanocitnih nevusa.

Kod melanoma su sa najvećom učestalošću iregularne globule ili tačke (72,3%) i atipične vaskularne strukture (52,2%). Istovremeno, kod melanocitnih nevusa kod svih struktura učestalost je ispod 1% (Tabela 14).

Tabela 14. Učestalost dermoskopskih karakteristika melanocitnih promena, kada se koristi 7PCL dermoskopski algoritam

7PCL dermoskopski algoritam	Melanom (n=159)		Melanocitni nevusi (n=1795)		OR (95% CI)	P
	broj	%	broj	%		
Atipična pigmentna mreža	66	41,5%	9	0,5%	0,64 (0.2906; 1.3884)	0.3565*
Iregularne globule ili tačke	115	72,3%	12	0,7%	0,87 (0.4291; 1.7478)	0.8231*
Iregularne grančice	38	23,9%	2	0,1%	1,86 (0.4322; 7.9896)	0.5612**
Iregularne mrlje	34	21,4%	5	0,3%	0,61 (0.2247; 1.6514)	0.3645**
Plavo-beli veo	74	46,5%	1	0,1%	8,13 (1.1015; 60.0655)	0.0224**
Regresivne strukture	37	23,3%	1	0,1%	3,70 (0.4947; 27.672)	0.2347**
Atipične vaskularne strukture	83	52,2%	12	0,7%	0,57 (0.2801; 1.1602)	0.1726*

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; **, Fisherov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja

5.2.1.3. Dermoskopske karakteristike melanocitnih promena u slučaju kada se koristi Menziesov metod

Za istovremeno postojanje jednobojnosti i simetričnosti melanocitne promene utvrđena je statistički značajna razlika ($P<.0001$) koja ukazuje na melanocitne nevuse u odnosu na melanom.

Ni za jednu strukturu u ovom algoritmu nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike u diferencijaciji melanoma od melanocitnih nevusa. Kod melanoma su, sa najvećom učestalošću bile sledeće dermoskopske strukture: multiple braon tačke (45,9%), multiple plavo-sive tačke i/ili globule (39,0%) i plavo-sivi veo (37,7%). Istovremeno, kod melanocitnih nevusa učestalost svih struktura bila je ispod 1% (Tabela 15).

Tabela 15. Učestalost dermoskopskih karakteristika melanocitnih promena, kada se koristi Menziesov metod

Menziesov metod	Melanom (n=159)		Melanocitni nevusi (n=1795)		OR (95% CI)	P*
	broj	%	broj	%		
NK	Simetrija Jednoboijnost	9	5,7%	56	3,1%	0,01 (0.0067; 0.032) <.0001
	Multiple boje (5+)	42	26,4%	0	0,0%	SNP
	Zadebljala mreža	58	36,5%	12	0,7%	1,08 (0.5548; 2.1022) 1
	Multiple plavo i/ili sive tačke	62	39,0%	7	0,4%	2,12 (0.9389; 4.7995) 0,0937
	Multiple braon tačke	73	45,9%	8	0,4%	2,23 (1.0353; 4.8009) 0,0525
	Crne tačke ili globule na periferiji	40	25,2%	3	0,2%	SNP
	Pseudopode	29	18,2%	3	0,2%	SNP
	Radijalne grančice	28	17,6%	3	0,2%	SNP
	Plavo-beli veo	60	37,7%	2	0,1%	SNP
	Ožiljak u vidu depigmentacije	24	15,1%	0	0,0%	SNP

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; OR, odnosi šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; NK, negativne karakteristike; SNP, statistički neprimenljivo

5.2.2. Dermoskopske karakteristike nemelanocitnih promena

U istraživanje je uključeno 994 nemelanocitnih promena. Statistički značajna razlika je testirana između bazocelularnog karcinoma u odnosu na ostale nemelanocitne promene zajedno, iz istih razloga kao i kod ABCDE kliničkih karakteristika. Rezultati su prikazani u Tabeli 16.

Na bazocelularni karcinom su ukazale, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), arborizacija i ulceracija. Na ostale nemelanocitne promene su, sa statistički značajnom razlikom ($P<.0001$), ukazale milijama nalik ciste. Za ostale dermoskopske strukture u algoritmu prvog dermoskopskog koraka nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike.

Tabela 16. Učestalost dermoskopskih karakteristika nemelanocitnih promena kada se koristi algoritam prvog dermoskopskog koraka

Dermoskopske karakteristike	BCC (n=365)		SK (n=523)		VL (n=58)		DF (n=48)		SK+VL+DF (n=629)		OR (95% CI)	P*	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Pigmentna mreža	6	1,6%	3	0,6%	0	0,0%	5	10,4%	8	1,3%	0,93	(0,32; 2,70)	
Agregacija globula	4	1,1%	8	1,5%	0	0,0%	0	0,0%	8	1,3%	SNP		
Grančice	1	0,3%	3	0,6%	0	0,0%	0	0,0%	3	0,5%	SNP		
Homogeno plava pigmentacija	2	0,5%	4	0,8%	0	0,0%	0	0,0%	4	0,6%	SNP		
Paralelne strukture	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP		
Milijama nalik ciste	25	6,8%	173	33,1%	0	0,0%	1	2,1%	174	27,7%	0,15	(0,10; 0,23)	<.00001
Komedonima nalik otvori	2	0,5%	326	62,3%	0	0,0%	0	0,0%	326	51,8%	SNP		
Svetlobraon otiscima nalik strukture na periferiji	6	1,6%	11	2,1%	0	0,0%	0	0,0%	11	1,7%	0,68	(0,25; 1,84)	0,5967
Fisure i ragade	2	0,5%	351	67,1%	0	0,0%	2	4,2%	353	56,1%	SNP		
Arborizacija	289	79,2%	3	0,6%	0	0,0%	3	6,3%	6	1,0%	92,47	(40,92; 208,96)	<.00001
Listolika regija	56	15,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP		
Velika gnezda plavo-sive boje	118	32,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP		
Multiple plavo-sive globule	138	37,8%	2	0,4%	0	0,0%	0	0,0%	2	0,3%	SNP		
Paoci na točku	38	10,4%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP		
Ulceracija	122	33,4%	4	0,8%	2	3,4%	4	8,3%	10	1,6%	17,68	(9,21; 33,94)	<.00001
Crveno-plave lakune	1	0,3%	0	0,0%	40	69,0%	1	2,1%	41	6,5%	SNP		
Crveno-crne lakune	0	0,0%	1	0,2%	22	37,9%	0	0,0%	23	3,7%	SNP		
Centralna bela mrlja	2	0,5%	1	0,2%	0	0,0%	40	83,3%	41	6,5%	SNP		

Skraćenice: BCC, bazocellularni karcinom; SK, seborovična kerazoza; VL, vaskularne promene; DF, dermatofibrom; *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; SNP, statistički neprimenjivo; n, broj promena

5.3. PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA

Kod patohistoloških karakteristika pigmentnih kožnih promena testirane su dve hipoteze. Prva, da li je učestalost prvog najučestalijeg patohistološkog tipa svake pojedinačne pigmentne kožne promene jednaka učestalosti drugog po učestalosti patohistološkog tipa iste promene. Druga, da li je učestalost određenog patohistološkog tipa pigmentne kožne promene kod ispitanika ženskog pola jednak učestalosti kod ispitanika muškog pola.

5.3.1. Patohistološke karakteristike melanocitnih promena

U istraživanje je uključeno 1992 melanocitne promene.

5.3.1.1. Patohistološke karakteristike melanocitnih nevusa

Kod melanocitnih nevusa je, između prva dva najučestalija patohistološka tipa (intradermalnog naspram složenog), utvrđena statistički značajna razlika u korist intradermalnog tipa ($P<.0001$). U odnosu na pol ispitanika sa melanocitnim nevusima (žene naspram muškaraca) nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike (Tabela 17).

Tabela 17. Učestalost patohistoloških tipova melanocitnih nevusa

Patohistološki tipovi melanocitnih nevusa	Melanocitni nevusi				ukupno (n=1830)	OR (95% CI)	P*			
	žene (n=1182)		muškarci (n=648)							
	broj	%	broj	%						
Obični melanocitni nevusi	junkcioni	37	3,1%	31	4,8%	68	3,7% 0,64 (0.3951; 1.0469) 0,0972			
	intradermalni ^a	999	84,5%	528	81,5%	1527	83,4% 1,24 (0.9631; 1.5982) 0,1082			
	složeni ^b	64	5,4%	35	5,4%	99	5,4% 1,00 (0.6564; 1.5315) 0,9203			
Plavi nevus		18	1,5%	8	1,2%	26	1,4% 1,24 (0.5349; 2.861) 0,7642			
Kombinovani nevus		1	0,1%	0	0,0%	1	0,1% SNP			
Kongenitalni nevus		11	0,9%	7	1,1%	18	1,0% 0,86 (0.3318; 2.2298) 1			
Duboko penetrirajući nevus		3	0,3%	1	0,2%	4	0,2% SNP			
Atipični nevus		41	3,5%	33	5,1%	74	4,0% 0,67 (0.4191; 1.0701) 0,1183			
Halo nevus		4	0,3%	2	0,3%	6	0,3% SNP			
Spitz-ov nevus		1	0,1%	1	0,2%	2	0,1% SNP			
Perzistirajući nevus		3	0,3%	2	0,3%	5	0,3% NP			

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; SNP, statistički neprimjenjivo; n, broj promena; anaspramb, odnos frekvencije između intradermalnog naspram složenog tipa, (OR=88,12; 95%CI (69.5162; 111.6942), $P<.0001^*$)

5.3.1.2. Patohistološke karakteristike melanoma

Za melanom je, između prva dva najučestalija patohistološka tipa (nodulari naspram superficialno šireći), utvrđena statistički značajna razlika u korist nodularog tipa melanoma ($P=0.0003$). Nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike učestalosti patohistoloških tipova melanoma u odnosu na pol ispitanika (žene naspram muškaraci) (Tabela 18).

Tabela 18. Učestalost patohistoloških tipova melanoma

Patohistološki tipovi melanoma	Melanom				Ukupno (n=162)	OR (95% CI)	P			
	žene (n=91)		mušakrci (n=71)							
	broj	%	broj	%						
Melanom in situ	6	6,6%	6	8,5%	12	7,4%	0,76 (0.2357; 2.4807) 0.8875*			
Lentigo maligna	3	3,3%	1	1,4%	4	2,5%	2,39 (0.2429; 23.4448) 0.6319**			
Nodularni melanom ^a	47	51,6%	41	57,7%	88	54,3%	0,78 (0.4183; 1.4604) 0.5376*			
Superficijalno šireći melanom ^b	33	36,3%	22	31,0%	55	34,0%	1,27 (0.6549; 2.452) 0.5902*			
Akralni-lentiginozni melanom	2	2,2%	1	1,4%	3	1,9%	0,79 (0.0483; 12.7987) 1**			

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; **, Fisherov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena; a naspram b, odnos frekvencije nodularnog naspram superficijalno širećeg melanoma (OR=2,31; 95% CI (1.4771; 3.6235); P=0.0003*)

U pogledu debljine melanoma (mm po Breslowu) nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike između melanoma tanjih od 1 mm naspram melanoma debljih od 1 mm (Tabela 19).

Tabela 19. Učestalost melanoma po fazama i debljini

MiS	S1 0,1-1,0 mm		S2 1,1-2,0 mm		S3 2,1-4,0 mm		S4 4,1 mm +		OR (95% CI)	P*
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%		
16	9,9%	66	40,7%	44	27,2%	22	13,6%	14	8,6%	
MiS		Tanki		Srednje debljine		Debeli		(0.6796;		
MIS+S1		S2+S3+S4		1,05		1.6241)		0,9203		

Skraćenice: MiS, melanom in situ; S, faza ; *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja

5.3.2. Patohistološke karakteristike nemelanocitnih promena

Istraživanje je obuhvatilo 994 nemelanocitne promene (365 bazocelularnih karcinoma, 523 seboroične keratoze, 58 vaskularnih promena i 48 dermatofibroma).

5.3.2.1. Patohistološke karakteristike bazocelularnog karcinoma kože

Za BCC je, između prva dva najučestalija patohistološka tipa (superficialni naspram nodularni), utvrđena statistički značajna razlika koja ukazuje na superficialni tip ($P<.0001$). U odnosu na pol ispitanika sa bazocelularnim karcinomom (žene naspram muškaraca) nije potvđeno postojanje statistički značajne razlike (Tabela 20).

Tabela 20. Učestalost patohistoloških tipova bazocelularnog karcinoma

Patohistološki tipovi bazocelularnog karcinoma	Bazocelularni karcinom				Ukupno (n=365)	OR (95% CI)	P
	žene (n=177)	muškarci (n=188)	broj	%			
	broj	broj	%	broj	%		
Superficialni BCC ^a	104	58,8%	113	60,1%	217	59,5%	0,95 (0.6225; 1.4363) 0.8875*
Nodularni BCC ^b	54	30,5%	57	30,3%	111	30,4%	1,01 (0.6458; 1.5764) 0.9203*
Infiltrativni BBCC	11	6,2%	8	4,3%	19	5,2%	1,49 (0.5854; 3.7972) 0.5430*
Bazoskvamozni BCC	2	1,1%	3	1,6%	5	1,4%	0,70 (0.1164; 4.2684) 1**
Keratotični BCC	3	1,7%	4	2,1%	7	1,9%	0,79 (0.175; 3.5947) 1**
Ostali retki tipovi BCC	3	1,7%	3	1,6%	6	1,6%	1,06 (0.2117; 5.3386) 1**

Skraćenice: BCC, bazocelulaeni karcinom; *, hi-kvadrat test; **, Fisherov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena; anaspramb, odnos učestalosti superficialnog naspram nodularnog BCC (OR=3,36; 95%CI (2.4716; 4.5544); $P<.0001^*$)

5.3.2.2. Patohistološke karakteristike ostalih nemelanocitnih promena

Predviđene hipoteze nisu mogle biti testirane kod seboroičnih keratoza, vaskularnih promena i dermatofibroma. Kod seboroične keratoze i dermatofibroma zato što u patohistološkom nalazu nije navođen patohistološki tip promene, a kod vaskularnih promena radi niskih vrednosti učestalosti.

5.4. UČESTALOST PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA VEZANE ZA POL, UZRAST I ANATOMSKU REGIJU

Za učestalost u odnosu na pol, uzrast i anatomsku regiju pigmentnih kožnih promena, testirane su sledeće hipoteze. Prva, da li je učestalost za svaku PSL kao i za sve PSL zajedno kod ispitanika ženskog pola jednaka učestalosti kod ispitanika muškog pola. Druga, da li je učestalost najčešće PSL jednaka sledećoj PSL po učestalosti. Treća, da li je učestalost za svaku PSL po uzrasnim grupama kao i sve PSL zajedno kod ispitanika ženskog pola jednaka učestalosti kod ispitanika muškog pola. Četvrta, da li je učestalost kod svake PSL po najčešćoj uzrasnoj grupi PSL jednaka slededećoj uzrasnoj grupi po učestalosti. Peta, da li je učestalost anatomske regije za svaku PSL kod ispitanika ženskog pola jednaka učestalosti kod ispitanika muškog pola. Šesta, da li je učestalost kod svake PSL po najčešćoj po anatomskoj regiji jednaka slededećoj anatomskoj regiji po učestalosti

5.4.1. Učestalost pigmentnih kožnih promena u odnosu na pol ispitanika

Istraživanje je obuhvatilo 1832 ispitanika, 1090 (59,5%) žena i 742 (40,5%) muškaraca. U odnosu na pol ispitanike sa PSL (Tabela 21), utvđeno je postojanje statistički značajne razlike učestalosti za ispitanika ženskog pola ($P<.0001$).

Tabela 21. Učestalost pigmentnih kožnih promena po polu ispitanika

Variable	žene (59,5%, i=1089)		muškarci (40,5%, i=742)		ukupno (i=1832)		OR	95% CI	P*
	broj	%	broj	%	broj	%			
Melanocitni nevusi ^a	598	54,9%	334	45,0%	932	50,9%	1,48	(1.2309; 1.7909)	<0.0001
Melanom	89	8,2%	68	9,2%	157	8,6%	0,88	(0.6333; 1.2264)	0.5071
Bazocelularni karcinom	135	12,4%	131	17,7%	266	14,5%	0,66	(0.5079; 0.8559)	0.0021
Seboroična keratoza ^b	215	19,7%	160	21,6%	375	20,5%	0,89	(0.7102; 1.1248)	0.3681
Vaskularne promene	26	2,4%	31	4,2%	57	3,1%	0,56	(0.33; 0.952)	0.0421
Dermatofibrom	27	2,5%	18	2,4%	45	2,5%	1,02	(0.5585; 1.8687)	0.9203
Ukupno	1090	100,0%	742	100,0%	1832	100,0%	2,16	(1.8913; 2.4623)	<0.0001

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95%CI, 95% intervali poverenja; i, ispitanici; ^anaspram ^b, odnos učestalosti melanocitnih nevusa naspram seboroičnih keratoza (OR=4,13; (3.5693; 4.7874), $P<.0001^*$)

Za učestalost svake pojedinačne pigmentne kožne promene vezane za pol ispitanika (žene naspram muškaraca) utvrđena je statistički značajna razlika za ispitanike ženskog pola sa melanocitnim nevusima ($P<.0001$) i za ispitanike muškoga pola sa BCC ($P=0.0021$)

Između prve dve najučestalije pigmentne kožne promene kod ispitanika oba pola zajedno (melanocitni nevusi naspram seboričnih keratoza) utvrđena je statistički značajna razlika učestalosti ($P<.0001$).

5.4.2. Učestalost pigmentnih kožnih promena u odnosu na uzrast ispitanika

5.4.2.1. Učestalost melanocitnih promena u odnosu na uzrast ispitanika

Istraživanjem je obuhvatilo 1089 ispitanika sa melanocitnim promenama, 687 (63,1%) žena i 402 (36,9%) muškaraca (Tabela 22).

Tabela 22. Učestalost melanocitnih nevusa u odnosu na uzrast ispitanika

Uzrast	Melanocitni nevusi		Ukupno		OR (95% CI)	P
	žene (64,2%, i=598)	muškarci (35,8%, i=334)	broj	%		
1-4	1	0,2%	0	0,0%	1	0,1%
5-9	5	0,8%	3	0,9%	8	0,9%
10-14	21	3,5%	8	2,4%	29	3,1%
15-19	27	4,5%	12	3,6%	39	4,2%
20-24	50	8,4%	34	10,2%	84	9,0%
25-29 ^b	91	15,2%	58	17,4%	149	16,0%
30-34 ^a	100	16,7%	56	16,8%	156	16,7%
35-39	70	11,7%	47	14,1%	117	12,6%
40-44	60	10,0%	47	14,1%	107	11,5%
45-49	46	7,7%	19	5,7%	65	7,0%
50-54	48	8,0%	20	6,0%	68	7,3%
55-59	38	6,4%	9	2,7%	47	5,0%
60-64	20	3,3%	8	2,4%	28	3,0%
65-69	10	1,7%	6	1,8%	16	1,7%
70-74	5	0,8%	3	0,9%	8	0,9%
75+	6	1,0%	4	1,2%	10	1,1%
					0,84 (0.2343; 2.9843)	1**

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; **, Fišerov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; i, ispitanici; SNP, statistički neprimjenjivo; anaspramb, odnos učestalosti ispitanika uzrasta /30-34/ naspram /25-29/ (OR=1.05; 95%CI (0.8316; 1.3292); P=0.7184*)

Kod ispitanika sa melanocitnim nevusima, najmlađi ispitanik imao je 4, a najstariji 88 godina. Nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike ni za jednu od dve hipoteze vezanu za uzrast ispitanika.

Kod ispitanika sa melanomom, najmlađi ispitanik imao je 10, a najstariji 84 godine.

Nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike ni za jednu od dve hipoteze vezanu za uzrast kod ispitanika sa melanomom (Tabela 23).

Tabela 23. Učestalost melanoma u odnosu na uzrast ispitanika

Uzrast	Melanom				Ukupno		OR (95% CI)	P		
	žene (56,7%, i=89)		muškarci (43,3%, i=68)		(i=157)					
	br	%	br	%	broj	%				
1-4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
5-9	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
10-14	0	0,0%	1	1,5%	1	0,6%	SNP			
15-19	1	1,1%	1	1,5%	2	1,3%	0,76 (0.0468; 12.396)	1**		
20-24	2	2,2%	1	1,5%	3	1,9%	1,54 (0.1367; 17.348)	1**		
25-29	5	5,6%	3	4,4%	8	5,1%	1,29 (0.2973; 5.5954)	1**		
30-34	6	6,7%	4	5,9%	10	6,4%	1,16 (0.3132; 4.2717)	1**		
35-39 ^b	10	11,2%	7	10,3%	17	10,8%	1,10 (0.397; 3.0653)	0.9203*		
40-44	9	10,1%	6	8,8%	15	9,6%	1,16 (0.3928; 3.4401)	1*		
45-49	10	11,2%	6	8,8%	16	10,2%	1,31 (0.4507; 3.7958)	0.8230*		
50-54	8	9,0%	5	7,4%	13	8,3%	1,24 (0.3882; 3.9891)	0.9203*		
55-59	9	10,1%	7	10,3%	16	10,2%	0,98 (0.3457; 2.7804)	0.8231*		
60-64 ^a	8	9,0%	11	16,2%	19	12,1%	0,51 (0.1937; 1.3524)	0.2616*		
65-69	9	10,1%	7	10,3%	16	10,2%	0,98 (0.3457; 2.7804)	0.8231*		
70-74	5	5,6%	3	4,4%	8	5,1%	1,29 (0.2973; 5.5954)	1**		
75+	7	7,9%	6	8,8%	13	8,3%	0,88 (0.2823; 2.7561)	0.9203*		
Ukupno	89	100,0%	68	100,0%	157	100,0%	1,71 (1.0962; 2.677)	0.0239*		

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; **, Fišerov egzaktni test; OR, odnos mogućnost; 95% CI, 95% intervali poverenja; i, ispitanici; SNP, statistički neprimenljivo; anaspramb, odnos učestalosti ispitanika uzrasta /60-64/ naspram /35-39/, (OR=1.13; 95% CI (0.5657; 2.2726); P=0.8625*)

5.4.2.2. Učestalost nemelanocitnih promena u odnosu na uzrast ispitanika

Istraživanje je obuhvatilo 743 ispitanika sa nemelanocitnim promenama, 403 (54,2%) žene i 340 (45,8%) muškaraca. Kod ispitanika sa bazocelularnim karcinomom najmlađi ispitanik je imao 16, a najstariji 91 godinu.

Između prve dve najučestalije uzrasne grupe ispitanika sa BCC (75+ naspram 60-64 godine) utvrđena je statistički značajna razlika za ispitanike starosti preko 75 godina života ($P=0.0039$). Za drugu hipotezu vezanu za uzrast ispitanika sa BCC nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike (Tabela 24).

U odnosu na pol ispitanika sa BCC nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike.

Tabela 24. Učestalost bazocelularnog karcinoma u odnosu na uzrast ispitanika

	Bazocelularni karcinom				Ukupno (i=266)	OR (95% CI)	P
	žene (50,8%, i=135)		muškarci (49,2% i=131)				
	br	%	br	%	broj	%	
0-4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP
5-9	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP
10-14	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP
15-19	1	0,7%	0	0,0%	1	0,4%	SNP
20-24	0	0,0%	1	0,8%	1	0,4%	SNP
25-29	1	0,7%	0	0,0%	1	0,4%	SNP
30-34	5	3,7%	2	1,5%	7	2,6%	2,48 (0.4727; 13.0191) 0.4472**
35-39	5	3,7%	5	3,8%	10	3,8%	0,97 (0.2739; 3.4293) 1**
40-44	8	5,9%	4	3,1%	12	4,5%	2,00 (0.5874; 6.8096) 0.4062*
45-49	7	5,2%	10	7,6%	17	6,4%	0,66 (0.2441; 1.794) 0.5716*
50-54	7	5,2%	11	8,4%	18	6,8%	0,60 (0.2239; 1.5893) 0.4237*
55-59	16	11,9%	17	13,0%	33	12,4%	0,90 (0.4348; 1.8699) 0.9203*
60-64 ^b	25	18,5%	16	12,2%	41	15,4%	1,63 (0.8278; 3.2236) 0.2102*
65-69	18	13,3%	14	10,7%	32	12,0%	1,29 (0.611; 2.7055) 0.6315*
70-74	10	7,4%	14	10,7%	24	9,0%	0,67 (0.2858; 1.5639) 0.4708*
75+ ^a	32	23,7%	37	28,2%	69	25,9%	0,79 (0.4556; 1.3675) 0.4795*
Ukupno	135	100,0%	131	100,0%	266	100,0%	0,75 (0.3831; 1.4605) 0.497624

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; **, Fisherov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; i, ispitanici; SNP, statistički neprimjenjivo; anaspramb, odnos učestalosti ispitanika uzrasta /75+/ naspram /60-64/, (OR=1.92; 95% CI (1.2488; 2.9584); P=0.0039*)

Kod ispitanika sa seboroičnom keratozom najmlađi ispitanik imao je 21, a najstariji 79 godina. Utvrđena je i statistički značajna kod ispitanika sa seboroičnom keratozom u uzrasnoj grupi 75+ godina za ispitanike muškog u odnosu na ispitanike ženskog pola (Tabela 25). Za drugu hipotezu vezanu za uzrast ispitanika sa seboroičnom keratozom nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike.

Tabela 25. Učestalost seboroične u odnosu na uzrast ispitanika

Uzrast	Seboroična keratoza				Ukupno (i=375)		OR (95% CI)	P
	žene (57,3%, i=215)		muškarci (42,7%, i=160)		broj	%		
	br	%	br	%				
0-4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP	
5-9	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP	
10-14	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP	
15-19	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP	
20-24	4	1,9%	3	1,9%	7	1,9%	SNP	
25-29	5	2,3%	4	2,5%	9	2,4%	SNP	
30-34	12	5,6%	5	3,1%	17	4,5%	1,83 (0.6323; 5.3107)	0.3206**
35-39	14	6,5%	11	6,9%	25	6,7%	0,94 (0.4165; 2.1371)	1*
40-44	26	12,1%	14	8,8%	40	10,7%	1,43 (0.7234; 2.8451)	0.3864*
45-49	25	11,6%	17	10,6%	42	11,2%	1,11 (0.5759; 2.127)	0.8875*
50-54 ^a	34	15,8%	25	15,6%	59	15,7%	1,01 (0.578; 1.7801)	0.9203*
55-59 ^b	33	15,3%	20	12,5%	53	14,1%	1,27 (0.6983; 2.307)	0.527*
60-64	16	7,4%	12	7,5%	28	7,5%	0,99 (0.4554; 2.1592)	0.8625*
65-69	17	7,9%	16	10,0%	33	8,8%	0,77 (0.3778; 1.5806)	0.6033*
70-74	22	10,2%	12	7,5%	34	9,1%	1,41 (0.6739; 2.9327)	0.4666*
75+	7	3,3%	21	13,1%	28	7,5%	0,22 (0.0922; 0.5381)	0.0006*
Ukupno	215	100,0%	160	100,0%	375	100,0%	1,81 (1.3519; 2.4117)	<.0001

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; **, Fisherov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; i, ispitanici; SNP, statistički neprimenljivo; anaspramb, odnos učestalosti ispitanika uzrasta /50-54/ naspram /55-59/, (OR=1.13; 95% CI (0.7588; 1.6958); P=0.6101*)

Kod ispitanika sa vaskularnim promena u istaživanju najmlađi ispitanik imao je 17, a najstariji 77 godina. Nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike ni za jednu hipotezu vezanu za pol i uzrast kod ispitanika sa vaskularnim promenama (Tabela 26).

Tabela 26. Učestalost vaskularnih promena u odnosu na uzrast ispitanika

Uzrast	Vaskularne promene				Ukupno (i=56)	OR (95% CI)	P**			
	žene (44,6%, i=26)		muškarci (55,4%, i=31)							
	br	%	br	%						
0-4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
5-9	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
10-14	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
15-19	1	3,8%	1	3,2%	2	3,5%	SNP			
20-24	2	7,7%	3	9,7%	5	8,8%	SNP			
25-29 ^a	5	19,2%	5	16,1%	10	17,5%	1,3 (0.3304; 5.1152) 1			
30-34	0	0,0%	4	12,9%	4	7,0%	SNP			
35-39 ^b	5	19,2%	3	9,7%	8	14,0%	2,33 (0.4992; 10.9071) 0.4447			
40-44 ^b	2	7,7%	6	19,4%	8	14,0%	0.35 (0.0637; 1.8922) 0.2690			
45-49	0	0,0%	1	3,2%	1	1,8%	SNP			
50-54	1	3,8%	3	9,7%	4	7,0%	SNP			
55-59	4	15,4%	1	3,2%	5	8,8%	SNP			
60-64	3	11,5%	3	9,7%	6	10,5%	SNP			
65-69	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
70-74	1	3,8%	1	3,2%	2	3,5%	SNP			
75+	2	7,7%	0	0,0%	2	3,5%	SNP			
Ukupno	26	100,0%	31	100,0%	57	100,0%	0,70 (0.3366; 1.4701) 0.4543*			

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; **Fisherov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; i, ispitanici; SNP, statistički neprimenjivo; anaspramb, odnos učestalosti ispitanika uzrasta /25-29/ naspram /35-39 kao i 40-44/, (OR=1.30; 95% CI (0.4732; 3.5951); P=0.7913*)

Kod ispitanika sa dermatofibromom, najmlađi ispitanik imao je 26, a najstariji 83 godine. Nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike ni za jednu hipotezu vezanu za pol i uzrast kod ispitanika sa dermatofibromom (Tabela 27).

Tabela 27. Učestalost dermatofibroma u odnosu na uzrast ispitanika

Uzrast	Dermatofibrom				Ukupno		OR (95% CI)	P**		
	žene (60,0%, i=27)		muškarci (40,0%, i=18)		(i=45)					
	br	%	br	%	broj	%				
0-4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
5-9	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
10-14	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
15-19	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
20-24	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
25-29	1	3,7%	1	5,6%	2	4,4%	SNP			
30-34 ^b	3	11,1%	4	22,2%	7	15,6%	SNP			
35-39	3	11,1%	2	11,1%	5	11,1%	SNP			
40-44 ^a	4	14,8%	4	22,2%	8	17,8%	SNP			
45-49 ^b	5	18,5%	2	11,1%	7	15,6%	1,82 (0.3123; 10.5868)	0.6844		
50-54 ^a	6	22,2%	2	11,1%	8	17,8%	2,29 (0.4063; 12.8601)	0.4452		
55-59	4	14,8%	0	0,0%	4	8,9%	SNP			
60-64	1	3,7%	0	0,0%	1	2,2%	SNP			
65-69	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP			
70-74	0	0,0%	1	5,6%	1	2,2%	SNP			
75+	0	0,0%	2	11,1%	2	4,4%	SNP			

Skraćenice: **, Fisherov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; i, ispitanici; SNP, statistički neprimjenjivo; anaspramb, odnos učestalosti ispitanika uzrasta /50-54 kao i 40-44/ naspram /30-34 kao i 45-49/, (OR=1.17; 95% CI (0.3865; 3.5645); P=1, hi-kvadrat test)

5.4.3. Učestalost pigmentnih kožnih promena u odnosu na anatomske regije

Istraživanje je obuhvatilo 2986 pigmentnih kožnih promena čija je učestalost analizirana u odnosu na 11 anatomskih regija ljudskoga tela kod svake pojedinačne promene.

5.4.3.1. Učestalost melanocitnih promena u odnosu na anatomske regije

Od 1992 melanocitnih promena, kod 1830 melanocitnim nevusima, između prve dve regije po učestalosti utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike za leđa u odnosu na lice ($P<.0001$).

Kod učestalosti melanocitnih nevusa u odnosu na anatomsku regiju utvrđena je statistički značajna razlika kod žena za pektoralnu regiju ($P<.0001$), kod muškaraca za leđa ($P=0.0001$) i kosmati deo poglavine ($P=0.0004$) a kod ispitanika oba pola zajedno za leđa ($P<.0001$) (Tabela 28).

Tabela 28. Učestalost anatomskih regija kod ispitanika sa melanocitnim nevusima

Regije	Melanocitni nevusi žene (n=1182)		muškarci (n=648)		Ukupno (n=1830)		OR (95% CI)	P*
	broj	%	broj	%	broj	%		
R. Faciales ^b	202	17,1%	96	14,8%	298	16,3%	1,19 (0.9098; 1.5439)	0,2318
R. Capitis	58	4,9%	60	9,3%	118	6,4%	0,51 (0.3477; 0.7354)	0,0004
R. Cervicales	71	6,0%	38	5,9%	109	6,0%	1,03 (0.6834; 1.5399)	1
R. Pectorales	191	16,2%	57	8,8%	248	13,6%	2,00 (1.4615; 2.7324)	<.0001
R. Abdominales	178	15,1%	76	11,7%	254	13,9%	1,33 (1.0009; 1.7789)	0,0574
R. Dorsales ^a	326	27,6%	236	36,4%	562	30,7%	0,66 (0.5418; 0.8158)	0,0001
R. Membri Superior	62	5,2%	26	4,0%	88	4,8%	1,32 (0.8291; 2.1153)	0,2878
Regio Manus	5	0,4%	5	0,8%	10	0,5%	SNP	
R. Membri Inferior	80	6,8%	43	6,6%	123	6,7%	1,02 (0.6959; 1.4991)	1
Regio Pedis	8	0,7%	8	1,2%	16	0,9%	0,55 (0.2036; 1.4594)	0,334
R. Perinealis	1	0,1%	3	0,5%	4	0,2%	SNP	

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena; SNP, statistički neprimenjivo; R, regija; anaspramb, odnos učestalosti regija /R.Dorsales/ naspram /R.Faciales/, (OR=2.27; 95% CI (1.9437; 2.6711); P<.0001*)

Za učestalost melanoma u odnosu na pol ispitanika i anatomsku regiju utvrđena je statistički značajna razlika za kosmati deo poglavine kod ispitanika muškog u odnosu na ispitanike ženskog pola (P=0.0005) (Tabela 29).

Tabela 29. Učestalost anatomskih regija kod ispitanika sa melanomom

Regije	Melanom žene (n=91)		muškarci(n=71)		Ukupno (n=162)		OR (95% CI)	P
	broj	%	broj	%	broj	%		
R. Faciales	11	12,1%	5	7,0%	16	9,9%	1,82 (0.6004; 5.4867)	0.3063**
R. Capitis	1	1,1%	11	15,5%	12	7,4%	0,06 (0.0076; 0.4818)	0.0005**
R. Cervicales	0	0,0%	2	2,8%	2	1,2%	SNP	
R. Pectorales	3	3,3%	3	4,2%	6	3,7%	0,77 (0.1512; 3.9491)	1**
R. Abdominales	7	7,7%	6	8,5%	13	8,0%	0,90 (0.2894; 2.8157)	0.9203*
R. Dorsales ^a	22	24,2%	26	36,6%	48	29,6%	0,55 (0.2794; 1.0901)	0.1213*
R. Membri Superior	13	14,3%	7	9,9%	20	12,3%	1,52 (0.5739; 4.046)	0.5430*
Regio Manus	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP	
R. Membri Inferior ^b	26	28,6%	9	12,7%	35	21,6%	2,76 (1.1967; 6.3451)	0.0246*
Regio Pedis	8	8,8%	2	2,8%	10	6,2%	3,33 (0.6835; 16.1777)	0.1879**
R. Perinealis	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	SNP	

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; **, Fisherov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena; SNP, statistički neprimenjivo; R, regija; anaspramb, odnos učestalosti regija /R.Doslases/ naspram /R.Membri Inferiors/, (OR=1.53; 95% CI (0.9232; 2.5284), P=0.1269*)

Za prve dve anatomske regije po učestalosti nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike vezanu za pol ispitanika sa melanomom.

5.4.3.2. Učestalost nemelanocitnih promena u odnosu na anatomske regije

Istraživanjem su obuhvaćene 994 nemelanocitne promene. Kod bazocelularnog karcinoma, između prve dve regije po učestalosti, za lice naspram leđa utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike ($P=0.0005$) (Tabela 30).

Tabela 30. Učestalost anatomskih regija kod ispitanika sa bazocelularnim karcinomom

Regije	Bazocelularni karcinom				Ukupno		OR (95% CI)	P
	žene (n=177)		muškarci (n=188)		(n=365)			
	broj	%	broj	%	broj	%		
R. Faciales ^a	67	37,9%	56	29,8%	123	33,7%	1,44 (0.9285; 2.22)	0.1285*
R. Capitis	24	13,6%	52	27,7%	76	20,8%	0,41 (0.24; 0.7012)	0.0014*
R. Cervicales	3	1,7%	4	2,1%	7	1,9%	0,79 (0.175; 3.5947)	1**
R. Pectorales	15	8,5%	18	9,6%	33	9,0%	0,87 (0.4264; 1.7934)	0.8624*
R. Abdominales	17	9,6%	4	2,1%	21	5,8%	4,89 (1.6113; 14.8248)	0.00271**
R. Dorsales ^b	39	22,0%	41	21,8%	80	21,9%	1,01 (0.6169; 1.6642)	0.9203*
R. Membri Superior	5	2,8%	10	5,3%	15	4,1%	0,52 (0.1733; 1.5449)	0.3482*
Regio Manus	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		SNP
R. Membri Inferior	7	4,0%	3	1,6%	10	2,7%	2,54 (0.6462; 9.9774)	0.2083**
Regio Pedis	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		SNP
R. Perinealis	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		SNP

Skrácenice: *, hi-kvadrat test; **, Fisherov egzaktni test; OR, odnos mogućnosti; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena; SNP, statistički neprimenjivo; R, regija; anaspramb, odnos učestalosti regija /R.Faciales/ naspram /R.Dorsales/, (OR=1.81; 95%CI (1.3023; 2.5175); P=0.0005*)

Za učestalost bazocelularnog karcinoma u odnosu na pol ispitanika (žene naspram muškarca) i anatomsku regiju (Tabela 30) utvrđena je statistički značajna razlika kod: žena za abdominalnu regiju ($P=0.00271$), muškaraca za kosmati deo poglavine ($P=0.0014$).

Za učestalost seboroičnih keratoza nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike ni za jednu od testiranih hipoteza vezanih za pol i anatomsku regiju ispitanika (Tabela 31).

Tabela 31. Učestalost anatomskih regija kod ispitanika sa seboroičnom keratozom

Regije	Seboroična keratoza				Ukupno		OR (95% CI)	P
	žene (n=298)		muškarci (n=225)		(n=523)	%		
	broj	%	broj	%	broj	%		
R. Faciales ^b	46	15,4%	43	19,1%	89	17,0%	1,10 (0.6754; 1.7945)	0.7913*
R. Capitis	34	11,4%	44	19,6%	78	14,9%	0,53 (0.3259; 0.8612)	0.0137*
R. Cervicales	13	4,4%	12	5,3%	25	4,8%	0,81 (0.3622; 1.81)	0.7518*
R. Pectorales ^a	66	22,1%	32	14,2%	98	18,7%	1,72 (1.0795; 2.7271)	0.0288*
R. Abdominales	50	16,8%	30	13,3%	80	15,3%	1,31 (0.8029; 2.1391)	0.3375*
R. Dorsales	41	13,8%	36	16,0%	77	14,7%	0,84 (0.5154; 1.361)	0.5541*
R. Membri Superior	12	4,0%	8	3,6%	20	3,8%	1,14 (0.4573; 2.8327)	1*
Regio Manus	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		SNP
R. Membri Inferior	33	11,1%	19	8,4%	52	9,9%	1,35 (0.7461; 2.4432)	0.3961*
Regio Pedis	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		SNP
R. Perinealis	3	1,0%	1	0,4%	4	0,8%	2,28 (0.2354; 22.0465)	0.6381**

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; **, Fisherov egzaktni test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena; SNP, statistički neprimenjivo; R, regija; anaspramb, odnos učestalosti regija /R.Pectorales/naspram /R.Faciales/, (OR=1.12; 95% CI (0.8193; 1.5433); P=0.5169*)

Za učestalost vaskularnih promena nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike ni za jednu od testiranih hipoteza vezanih za pol i anatomsku regiju ispitanika (Tabela 32).

Tabela 32. Učestalost anatomskih regija kod ispitanika sa vaskularnim promenama

Regije	Vaskularne promene				Ukupno		OR (95% CI)	P*
	žene (n=26)		muškarci (n=32)		(n=58)	%		
	broj	%	broj	%	broj	%		
R. Faciales	2	7,7%	2	6,3%	4	6,9%		SNP
R. Capitis	0	0,0%	4	12,5%	4	6,9%		SNP
R. Cervicales	1	3,8%	3	9,4%	4	6,9%		SNP
R. Pectorales ^b	4	15,4%	5	15,6%	9	15,5%		SNP
R. Abdominales	4	15,4%	2	6,3%	6	10,3%		SNP
R. Dorsales ^a	6	23,1%	9	28,1%	15	25,9%	0,77 (0.2322; 2.5308)	0,8875
R. Membri Superior	2	7,7%	1	3,1%	3	5,2%		SNP
Regio Manus	3	11,5%	3	9,4%	6	10,3%		SNP
R. Membri Inferior	4	15,4%	3	9,4%	7	12,1%		SNP
Regio Pedis	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		SNP
R. Perinealis	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		SNP

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena; SNP, statistički neprimenjivo; R, regija; anaspramb, odnos učestalosti regija /R.Dorsales/naspram /R.Pectorales/, (OR=1.89; 95% CI (0.7551; 4.7768); P=0.2524*)

Kod ispitanika sa dermatofibromom, između prve dve regije po učestalosti, utvrđena je statistički značajna razlika za donje u odnosu gornje ekstremitete ($P<.0001$). Nema statistički značajne razlike učestalosti između bilo koje od 11 anatomskeih regija u odnosu na pol ispitanika (Tabela 33).

Tabela 33. Učestalost anatomskih regija kod ispitanika sa dermatofibromom

Regije	Dermatofibrom		Ukupno		OR (95% CI)	P*
	žene (n=29)	muškarci (i=19)	(n=48)	broj %		
R. Faciales	0 0,0%	3 15,8%	3 6,3%		SNP	
R. Capitis	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%		SNP	
R. Cervicales	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%		SNP	
R. Pectorales	1 3,4%	0 0,0%	1 2,1%		SNP	
R. Abdominales	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%		SNP	
R. Dorsales	1 3,4%	2 10,5%	3 6,3%		SNP	
R. Membri Superior ^b	5 17,2%	2 10,5%	7 14,6%		SNP	
Regio Manus	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%		SNP	
R. Membri Inferior ^a	20 69,0%	10 52,6%	30 62,5%	2,0 (0.6049; 6.6124) 0,4027		
Regio Pedis	2 6,9%	2 10,5%	4 8,3%		SNP	
R. Perinealis	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%		SNP	

Skraćenice: *, hi-kvadrat test; OR, odnos šansi; 95% CI, 95% intervali poverenja; n, broj promena; SNP, statistički neprimenjivo; R, regija; anaspramb, odnos učestalosti regija /R.Membri Inferior/ naspram /R.Membri Superior/, (OR=9.76; 95% CI (3.6202; 26.323); $P<.0001^*$)

5.5. TAČNOST KLINIČKE I DERMOSKOPSKE DIFERENCIJACIJE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA

Analiza tačnosti kliničkog i dermoskopskog pregleda je rađena je za 2986 pigmentnih kožnih promena u istraživanju.

5.5.1. Tačnost kliničkog pregleda u diferencijaciji pigmentnih kožnih promena

Odluka o kliničkoj dijagnozi donošena je na osnovu kliničkog (vizuelnog) pregleda uz korišćenje ABCDE kliničkog pravila. Rezultati tačnosti za sve pojedinačne pigmentne kožne promene prikazani su u Tabeli 34.

Tabela 34. Tačnost diferencijacije pigmentnih kožnih promena na osnovu ABCDE kliničkog pravila

Variable	MN	MEL	BCC	SK	VL	DF	ML	NML	MAL	BEN
TP	1748	111	269	378	46	26	1928	788	403	2379
Fn	82	51	96	145	12	22	64	206	124	80
FP	51	82	50	47	20	10	206	64	80	124
TN	111	1748	2571	2416	2908	2928	788	1928	2379	403
Senzitivnost	95,5%	68,5%	73,7%	72,3%	79,3%	54,2%	96,8%	79,3%	76,5%	96,7%
Specifičnost	68,5%	95,5%	98,1%	98,1%	99,3%	99,7%	79,3%	96,8%	96,7%	76,5%
PPV	97,2%	57,5%	84,3%	88,9%	69,7%	72,2%	90,3%	92,5%	83,4%	95,0%
NPV	57,5%	97,2%	96,4%	94,3%	99,6%	99,3%	92,5%	90,3%	95,0%	83,4%
PLR	3,03	15,29	38,63	37,88	116,11	159,14	4,67	24,67	23,51	4,11
NLR	0,07	0,33	0,27	0,28	0,21	0,46	0,04	0,21	0,24	0,04

Skraćenice: MN, melanocitni nevusi; MEL, melanom; BCC, bazocelularni karcinom; SK, seboroična keratoza; VL, vaskularne promene; DF, dermatofibrom; ML, melanocitne promene; NML, nemelanocitne promene; MAL, maligno; BEN, benigno

Za melanom je utvrđena senzitivnost kliničkog pregleda od 68,5%, a za bazocelularni karcinom 73,7%. Senzitivnost ostalih PSL se kretala u opsegu od 54,2% za dermatofibroma, do 96,8% za melanocitne promene.

Specifičnost kliničkog pregleda za melanom bila je 95,5%, a za bazocelularni karcinom 98,1%. Specifičnost ostalih PSL se kretala u opsegu od 68,5% kod melanocitnih nevusa, do 99,7% kod dermatofibroma.

Pozitivna prediktivna vrednost kliničkog pregleda za melanom bila je 57,5%, a za bazocelularni karcinom 84,3%. Kod ostalih pigmentnih kožnih promena PPV se kretala u osegu od 69,7% kod vaskularnih promena, do 97,2% kod melanocitnih nevusa.

Negativna prediktivna vrednost kliničkog pregleda za melanom bila je 97,2%, a za bazocelularni karcinom 96,4%. Kod ostalih pigmentnih kožnih promena NPV se kretala u osegu od 57,5% kod melanocitnih nevusa, do 99,6% kod vaskularnih promena.

Pozitivni odnos verodostojnosti kliničkog pregleda za melanom iznosio je 15,29, a za bazocelularni karcinom 38,63. Kod ostalih pigmentnih kožnih promena PLR se kretao u osegu od 3,03 kod melanocitnih nevusa, do 159,14 kod dermatofibroma.

Negativni odnos verodostojnosti kliničkog pregleda za melanom iznosio je 0,33, a za bazocelularni karcinom 0,27. Kod ostalih pigmentnih kožnih promena NLR se kretao u osegu od 0,46 kod dermatofibroma, do 0,04 kod melanocitnih i benignih promena (Tabela 34).

5.5.2. Tačnost dermoskopskog pregleda u diferencijaciji pigmentnih kožnih promena

Tačnost dermoskopske diferencijacije obuhvatila je analizu rezultata dermoskopske evaluacije u dva koraka, sa komparativnim korišćenjem 3 dermoskopska algoritma na drugom koraku (ABCD, 7PCL i M.met).

5.5.2.1. Tačnost diferencijacije pigmentnih kožnih promena na prvom dermoskopskom koraku

Na prvom dermoskopskom koraku tačnost dermoskopske dijagnoze obuhvatila je 2986 pigmentnih kožnih promena.

Senzitivnost dermoskopske diferencijacije na prvom dermoskopskom koraku bila je 98,1% za melanocitne, 98,4% za nemelanocitne promene i 98,6% za bazocelularni karcinom (Tabela 35). Kod ostalih NML, senzitivnost se kretala od 83,3%, kod dermatofibroma, do 96,9% kod seboroične keratoze.

Specifičnost dermoskopske diferencijacije bila je 98,4% za melanocitne, 98,1% za nemelanocitne promene i 99,5% za bazocelularni karcinom. Kod ostalih NML, specifičnost se kretala od 98,7% kod seboroične keratoze, do 99,9% kod vaskularnih promena.

Pozitivna prediktivna vrednost dermoskopske diferencijacije bila je 99,2% za melanocitne, 96,3%, za nemelanocitne promene i 96,5% za bazocelularni karcinom. Kod ostalih nemelanocitnih promena, PPV se kretala od 88,9% kod dermatofibroma, do 94,9% kod vaskularnih promena.

Negativna prediktivna vrednost dermoskopske diferencijacije bila je 96,3% za melanocitne, 99,2% za nemelanocitne promene i 99,8% za bazocelularni karcinom. Kod ostalih nemelanocitnih promena, NPV se kretala od 99,3%, kod seboroične keratoze, do 99,9% kod vaskularnih promena.

Tabela 35. Tačnost diferencijacije pigmentnih kožnih promena na osnovu algoritma prvog dermoskopskom koraku

Variable	ML	NML	BCC	SK	VL	DF
TP	1954	978	360	507	56	40
FN	38	16	5	16	2	8
FP	16	38	13	32	3	5
TN	978	1954	2608	2431	2925	2933
Senzitivnost	98,1%	98,4%	98,6%	96,9%	96,6%	83,3%
Specifičnost	98,4%	98,1%	99,5%	98,7%	99,9%	99,8%
PPV	99,2%	96,3%	96,5%	94,1%	94,9%	88,9%
NPV	96,3%	99,2%	99,8%	99,3%	99,9%	99,7%
PLR	60,94	51,58	198,85	74,61	942,34	489,67
NLR	0,02	0,02	0,01	0,03	0,03	0,17

Skraćenice: ML, melanocitne promene; NML, nemelanocitne promene; BCC, bazocelularni karcinom; SK, seboroična keratoza; VL, vaskularne promene; DF, dermatofibrom; TP, tačno pozitivno; FN, lažno negativno; FP, lažno pozitivno; TN, tačno negativno; PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost; PLR, pozitivni odnos verodostojnosti; NLR, negativni odnos verodostojnosti

Pozitivni odnos verodostojnosti dermoskopske diferencijacije iznosio je 60,94 za melanocitne, 51,57 za nemelanocitne promene i 198,85 za bazocelularni karcinom. Kod ostalih nemelanocitnih promena, PLR se kretala od 74,61, kod seboroične keratoze, do 942,34 kod vaskularnih promena.

Negativni odnos verodostojnosti dermoskopske diferencijacije iznosio je 0,02 za melanocitne, 0,02 za nemelanocitne promene i 0,01 za bazocelularni karcinom. Kod ostalih nemelanocitnih promena, NLR se kretala od 0,17 kod dermatofibroma, do 0,03 kod seboroične keratoze i vaskularnih promena Tabela 35).

5.5.2.2. Tačnost dermoskopske diferencijacije melanoma od melanocitnih nevusa

Analiza tačnosti diferencijacije melanoma od melanocitnih nevusa obuhvata 1992 melanocitne promene kod kojih je rađena dermoskopska evaluaciju u dva koraka. U dermoskopskoj diferencijaciji melanoma od melanocitnih nevusa, u zavisnosti od korišćenog algoritma na drugom dermoskopskom koraku (ABCD, 7PCL i M.met), evidentirani su sledeći rezultati tačnosti dermoskopske dijagnoze melanoma: 84,6% do 95,7% za senzitivnost, 94,2% do 96,7% za specifičnost, 59,4% do 69,2% za pozitivnu prediktivnu vrednost, 98,6% do 99,6% za negativnu prediktivnu vrednost, 16,52 do 25,37 za pozitivni odnos verodostojnosti i 0,16 do 0,05 za negativni odnos verodostojnosti (Tabela 36).

Tabela 36. Tačnost diferencijacije melanocitnih promena na osnovu dermoskopske evaluacije u dva koraka

Variable	dermoskopska evaluacija u dva koraka sa korišćenjem 3 algoritma na drugom dermoskopskom koraku					
	ABCD (d)		7PCL (d)		M.met	
	MN	MN	MN	MEL	MEL	MEL
TP	1769	1724	1758	137	155	150
FN	61	106	72	25	7	12
FP	25	7	12	61	106	72
TN	137	155	150	1769	1724	1758
Senzitivnost	96,7%	94,2%	96,1%	84,6%	95,7%	92,6%
Specifičnost	84,6%	95,7%	92,6%	96,7%	94,2%	96,1%
PPV	98,6%	99,6%	99,3%	69,2%	59,4%	67,6%
NPV	69,2%	59,4%	67,6%	98,6%	99,6%	99,3%
PLR	6,26	21,80	12,97	25,37	16,52	23,53
NLR	0,04	0,06	0,04	0,16	0,05	0,08

Skraćenice: ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; 7PCL (d), 7PCL dermoskopski algoritam; M.met, Menzies-ov metod; MN, melanocitni nevusi; MEL, melanom; TP, tačno pozitivno; FN, lažno negativno; FP, lažno pozitivno; TN, tačno negativno; PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost; PLR, potitivni odnos verodostojnosti; NLR, negativni odnos verodostojnosti

5.5.2.3. Tačnost dermoskopske diferencijacije malignih od benignih promena

Analiza tačnosti dermoskopske evaluacije u dva koraka diferencijacije malignih od benignih PSL obuhvata 527 malignih promena (162 MEL i 365 BCC) i 2459 benignih promena (1830 MN, 523 SK, 58 VL i 48 DF).

U dermoskopskoj diferencijaciji malignih od benignih promena, u zavisnosti od korišćenog algoritma na drugom dermoskopskom koraku, rezultati tačnosti dermoskopske dijagnoze malignih promena bili su: 95,1% do 98,9% za senzitivnost, 94,8% do 98,5% za specifičnost, 80,4% do 92,9% za pozitivnu prediktivnu vrednost, 98,9% do 99,7% za negativnu prediktivnu vrednost, 19,14 do 61,52 za pozitivni odnos verodostojnosti i 0,05 do 0,01 za negativni odnos verodostojnosti (Tabela 37).

Tabela 37. Tačnost diferencijacije malignih od benignih pigmentnih kožnih promena na odsnovu dermoskopske evaluacije u dva koraka

Variable	dermoskopska evaluacija u dva koraka					
	sa korišćenjem 3 algoritma			na drugom dermoskopskom koraku		
	ABCD(d)	7PCL(d)	M.met	ABCD(d)	7PCL(d)	M.met
	maligno	maligno	maligno	benigno	benigno	benigno
TP	501	521	515	2421	2332	2367
FN	26	6	12	38	127	92
FP	38	127	92	26	6	12
TN	2421	2332	2367	501	521	515
Senzitivnost	95,1%	98,9%	97,7%	98,5%	94,8%	96,3%
Specifičnost	98,5%	94,8%	96,3%	95,1%	98,9%	97,7%
PPV	92,9%	80,4%	84,8%	98,9%	99,7%	99,5%
NPV	98,9%	99,7%	99,5%	92,9%	80,4%	84,8%
PLR	61,52	19,14	26,12	19,96	83,30	42,27
NLR	0,05	0,01	0,02	0,02	0,05	0,04

Skraćenice: ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; 7PCL (d), 7PCL dermoskopski algoritam; M.met, Menzies-ov metod; MN, melanocitni nevusi; MEL, melanom; TP, tačno pozitivno; FN, lažno negativno; FP, lažno pozitivno; TN, tačno negativno; PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost; PLR, potitivni odnos verodostojnosti; NLR, negativni odnos verodostojnosti

5.5.3. Korelacija tačnosti i kliničke i dermoskopske diferencijacije pigmentnih kožnih promena

Kod korelacije tačnosti dermoskopske u odnosu na kliničku diferencijaciju pigmentnih kožnih promena testirana je hipoteza da li je tačnost dermoskopske dijagnoze jednaka tačnosti kliničke dijagnoze. Za statističku značajnu razliku korišćen je McNemar test, a za korisnost predviđanja pozitivni i negativni odnos verodostojnosti (Tabele 38 i 39).

Tabela 38. Korelacija tačnosti senzitivnosti i specifičnosti između kliničke i dermoskopske diferencijacije pigmentnih kožnih promena

Dijagnoza	Variable	Senzitivnost	Razlika	P*	Specifičnost	Razlika	P*
Melanocitne promene (n=1992)	Klinika	96,8%			79,3%		
	Dermoskopija (1K)	98,1%	1,3%	0.000156	98,4%	19,1%	<.000001
Melanocitni nevusi (n=1830)	Klinika	95,5%			68,5%		
	Dermo-skopija (2 K)	ABCD (d) 7PCL (d) M.met	96,7% 94,2% 96,1%	1,2% -1,3% 0,6%	0.013934 0.020979 0.326134	84,6% 95,7% 92,6%	16,1% 27,2% 24,1%
Melanom (n=162)	Klinika	68,5%			95,5%		
	Dermo-skopija (2 K)	ABCD (d) 7PCL (d) M.met	84,6% 95,7% 92,6%	16,1% 27,2% 24,1%	0.000013 <.000001 <.000001	96,7% 94,2% 96,1%	1,2% -1,3% 0,6%
Nemelanocitne promene (n=994)	Klinika	79,3%			96,8%		
	Dermoskopija (1K)	98,4%	19,1%	<.000001	98,1%	1,3%	0.000156
Bazocelularni karcinom (n=365)	Klinika	73,7%			98,1%		
	Dermoskopija (1K)	98,6%	24,9%	<.000001	99,5%	1,4%	<.000001
Seboroična keratoza (n=523)	Klinika	72,3%			98,1%		
	Dermoskopija (1K)	96,9%	24,6%	<.000001	98,7%	0,6%	0.023703
Vaskularne promene (n=58)	Klinika	79,3%			99,3%		
	Dermoskopija (1K)	96,6%	17,2%	0.006348	99,9%	0,6%	0.000221
Dermatofibrom (n=48)	Klinika	54,2%			99,7%		
	Dermoskopija (1K)	83,3%	29,2%	0.000122	99,8%	0,1%	0.179688
Benigne promene (n=2459)	Klinika	96,7%			76,5%		
	Dermo-skopija (2 K)	ABCD (d) 7PCL (d) M.met	98,5% 94,8% 96,3%	1,8% -1,9% -0,4%	<.000001 0.000105 0.327123	95,1% 98,9% 97,7%	18,6% 22,4% 21,3%
Maligne promene (n=527)	Klinika	76,5%			96,7%		
	Dermo-skopija (2 K)	ABCD (d) 7PCL (d) M.met	95,1% 98,9% 97,7%	18,6% 22,4% 21,3%	<.000001 <.000001 <.000001	98,5% 94,8% 96,3%	1,8% -1,9% -0,4%

Skraćenice: ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; 7PCL (d), 7PCL dermoskopski algoritam; M.met, Menzies/ov metod; *, 1K, prvi korak; 2K, drugi korak; McNemar-ov test

Tabela 39. Korelacija korisnosti predviđanja odnosa verodostojnosti između kliničke i dermoskopske diferencijacije pigmentnih kožnih promena

Dijagnoza	Variable	PLR				NLR					
		Ubedljiva	Umerena	Mala	Minimalka	Ubedljiva	Umerena	Mala	Minimalka		
					>10	10-5	5-2	2-1	<0.1		
Melanocitne (n=1992)	promene	Klinika				4,67	0,04				
		Dermoskopija (1K)				60,94	0,02				
Melanocitni (n=1830)	nevusi	Klinika	3,03				0,07				
		Dermo- skopija	ABCD (d)	6,26	0,04						
		7PCL (d)	21,80	0,06							
		(2 K)	M.met	12,97	0,04						
Melanom (n=162)		Klinika	15,29				0,33				
		Dermo- skopija	ABCD (d)	25,27	0,16						
		7PCL (d)	16,52	0,05							
		(2 K)	M.met	23,53	0,08						
Nemelanocitne (n=994)	promene	Klinika	24,67	0,21							
		Dermoskopija (1K)	51,58	0,02							
Bazocelularni (n=365)	karcinom	Klinika	38,63	0,27							
		Dermoskopija (1K)	198,85	0,01							
Seboroična keratoza (n=523)		Klinika	37,88	0,28							
		Dermoskopija (1K)	74,61	0,03							
Vaskularne (n=58)	promene	Klinika	116,11	0,21							
		Dermoskopija (1K)	942,34	0,03							
Dermatofibrom (n=48)		Klinika	159,14	0,46							
		Dermoskopija (1K)	489,67	0,17							
Benigne promene (n=2459)		Klinika	4,11		0,04		0,24				
		Dermo- skopija	ABCD (d)	19,96	0,02		0,05				
		7PCL (d)	83,30	0,05			0,04				
		(2 K)	M.met	42,27	0,04						
Maligne promene (n=527)		Klinika	23,51	0,05							
		Dermo- skopija	ABCD (d)	61,52	0,01						
		7PCL (d)	19,14	0,02							
		(2 K)	M.met	26,12							

Skraćenice: ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; 7PCL (d), 7PCL dermoskopski algoritam; M.met, Menzies-ov metod; MN, melanocitni nevusi; MEL, melanom; 1K, prvi korak; 2K, drugi korak; TP, tačno pozitivno; FN, lažno negativno; FP, lažno pozitivno; TN, tačno negativno; PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost; PLR, potitivni odnos verodostojnosti; NLR, negativni odnos verodostojnosti

Kod melanocitnih promena utvrđena je statistički značajna razlika i za dermoskopsku senzitivnost ($P=0.000156$) i za dermoskopsku specifičnost ($P<0.000001$).

Korelacija odnosa verodostojnosti ukazala je da dermoskopija povećava verovatnoću predviđanja u odnosu na kliničku dijagnozu (klinički PLR=4,76 naspram dermoskopskog PLR=60,94) u slučaju pozitivnog rezultata, i čuva verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze melanocitnih promena (klinički NLR=0,04 naspram dermoskopskog NLR=0,02) u slučaju negativnog rezulta.

Za melanocitne nevuse nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike između dermoskopskih i kliničkih rezultata senzitivnosti. Međutim, za specifičnost dermoskopske dijagnoze utvrđena je statistički značajna razlika za sva tri upotrebljavana algoritma ($P=0.000013$ ABCD(d), $P<.000001$ (7PCL(d) i $P<.000001$ M.met). Korelacija odnosa verodostojnosti ukazuje da dermoskopska dijagnoza, u sva tri upotrebljavana algoritma, povećava verovatnoću predviđanja u odnosu kliničku dijagnozu (klinički PLR=3,03 naspram dermoskopskog PLR od 6,26 do 21,8) u slučaju pozitivnog rezultata, a istovremeno čuva verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze melanocitnih nevusa (klinički NLR=0,07 naspram dermoskopskog NLR od 0,06 do 0,04) u slučaju negativnog rezulta.

Senzitivnost dermoskopske dijagnoze za melanom bila je sa statistički značajnom razlikom u sva tri algoritma ($P=0.000013$ ABCD(d) i $P<.000001$ (7PCL(d) i M.met). Međutim, za specifičnost nije potvrđena statistički značajna razlika između dermoskopske i kliničke dijagnoze melanoma. Korelacija odnosa verodostojnosti ukazala je da dermoskopska dijagnoze, u sva tri algoritma, čuva verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze melanoma (klinički PLR=15,29 naspram dermoskopskog PLR od 16,52 do 25,27) u slučaju pozitivnog rezultata a istovremeno povećava verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze melanoma (klinički NLR=0,33 naspram dermoskopskog NLR od 0,16, do 0,05) u slučaju negativnog rezulta.

Za nemelanocitne promene utvrđena je statistički značajna razlika i za dermoskopsku senzitivnost ($P<0.000001$) i za dermoskopsku specifičnost ($P=0.000156$). Korelacija odnosa verodostojnosti ukazala je da dermoskopska dijagnoza čuva verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze nemelanocitnih promena (kliniki PLR=24,67 naspram dermoskopskog PLR=51,58) u slučaju pozitivnog rezultata, a istovremeno povećava verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze nemelanocitnih promena (klinički NLR=0,21 naspram dermoskopskog NLR=0,02) u slučaju negativnog rezultata.

Za bazocelularni karcinom utvrđena je statistički značajna razlika i za dermoskopsku senzitivnost ($P<0.000001$) i za dermoskopsku specifičnost ($P<0.000001$). Korelacija odnosa verodostojnosti ukazala je da dermoskopska dijagnoze čuva verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze bazocelularnog karcinoma (klinički PLR=38,63 naspram dermoskopskog PLR=198,9) u slučaju pozitivnog rezultata, a istovremeno povećava verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze bazocelularnog karcinoma (klinički NLR=0,27 naspram dermoskopskog NLR=0,01) u slučaju negativnog rezultata.

Senzitivnost dermoskopske dijagnoze za seboroičnu keratozu bila je sa statistički značajnom razlikom ($P<.000001$). Međutim, za specifičnost nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike između dermoskopske i kliničke dijagnoze seboroične keratoze. Korelacija odnosa verodostojnosti ukazala je da dermoskopska dijagnoza čuva verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze seboroične keratoze (klinički PLR=37,88 naspram dermoskopskog PLR=74,61) u slučaju pozitivnog rezultata, a istovremeno povećava verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze seboroične keratoze (klinički NLR=0,28 naspram dermoskopskog NLR= 0,03) u slučaju negativnog rezultata.

Za vaskularne promene utvrđena je statistički značajna razlika i za dermoskopsku senzitivnost ($P=0.006348$) i za dermoskopsku specifičnost ($P=0,000221$). Korelacija odnosa verodostojnosti ukazala je da dermoskopske dijagnoze čuva verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze vaskularnih promena (klinički PLR=116,1 naspram dermoskopskog PLR=942,34) u slučaju pozitivnog rezultata, a istovremeno povećava verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze vaskularnih promena (klinički NLR=0,21 naspram dermoskopskog NLR=0,03) u slučaju negativnog rezultata.

Senzitivnost dermoskopske dijagnoze za dermatofibrom bila je sa statistički značajnom razlikom ($P=0.000122$). Međutim, za specifičnost nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike između dermoskopske i kliničke dijagnoze dermatofibroma. Korelacija odnosa verodostojnosti ukazala je da dermoskopska dijagnoza čuva verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze dermatofibroma (klinički PLR=159,1 naspram dermoskopskog PLR=489,67) u slučaju pozitivnog rezultata, a istovremeno povećava verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze dermatofibroma (klinički NLR=0,46 naspram dermoskopskog NLR=0,17) u slučaju negativnog rezultata.

Senzitivnost dermoskopske dijagnoze za benigne promene bila je sa statistički značajnom razlikom samo za jedan od tri algoritma ($P<.000001$ ABCD(d)). Kod Menziesovog metoda nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike, a kod 7PCL dermoskopskog algoritma utvrđena je statistički značajna razlika za kliničku dijagnozu ($P=0.000105$). Korelacija odnosa verodostojnosti ukazala je da je dermoskopska dijagnoza (u sva tri algoritma) povećala verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze benignih promena (klinički PLR=4,11 naspram dermoskopskog PLR od 19,96 do 83,30) u slučaju pozitivnog rezultata i istovremeno sačuvala verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze benignih promena (klinički NLR=0,04 naspram dermoskopskog NLR od 0,05 do 0,02) u slučaju negativnog rezulta.

Senzitivnost dermoskopske dijagnoze za maligne promene bila je sa statistički značajnom razlikom ($P<.000001$) kod sva tri upotrebljavana dermoskopska algoritma. Međutim, za specifičnost dermoskopske dijagnoze samo u jednom od tri algoritma utvrđena je statistički značajna razlika ($P<.000001$ ABCD(d)). Za Menziesov metod nije potvrđeno postojanje statistički značajne razlike, dok je za 7PCL algoritam utvrđena statistički značajna razlika za kliničku dijagnozu ($P=0.000105$). Korelacija odnosa verodostojnosti ukazala je da dermoskopska dijagnoze u sva tri algoritma čuva verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze malignih promena (klinički PLR=23,51 naspram dermoskopskog PLR od 19,14 do 61,52) u slučaju pozitivnog rezultata, a istovremeno povećava verovatnoću predviđanja kliničke dijagnoze malignih promena (klinički NLR=0,24 naspram dermoskopskog NLR od 0,05 do 0,01) u slučaju negativnog rezultata.

6. DISKUSIJA

6.1. ANALIZA KLINIČKIH KARAKTERISTIKA PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA

Broj studija u kojima se komparativno analizira tačnost kliničke i dermoskopske diferencijacije PSL nije velik (Tabela 40).

Tabela 40. Glavne karakteristike studija koje analiziraju tačnost kliničke i dermoskopske dijagnostike pigmentnih kožnih promena

Izvor	Ref	PSL br	MEL %	NML br	Iskustvo	KLA	DSA	Model prezentacije	Referentni test
Thomas	18	1140	40,3%	da	NP	ABCDE	NP	Fotografije	PH svih promena
Walter	19	1436	2,5%	da	Neekspert	7PCL(k)	NP	Pacijenti	Evaluacija eksperta, PH za suspektne
Tschandl	20	702	13,0%	da	Ekspert	NP	DSA prvi korak	Pacijenti	PH svih promena
Argenziano	21	2522	0,52%	da	Neekspert	ABCD(k)	3PCL	Pacijenti	Evaluacija eksperta, PH za suspektne
Benelli	22	401	15,0%	da	Ekspert	ABCD(k)	Skoring sistem	Pacijenti	Dermoskopija
Binder	23	100	37,0%	da	Neekspert	NP	PA	Fotografije	PH svih promena
Cristofolini	24	220	15,0%	da	Ekspert	NP	PA	Fotografije	PH svih promena
Dummer	25	824	3,0%	da	Ekspert	ABCD(k)	PA	Pacijenti	PH svih promena
Lorentzen	26	232	21,0%	da	Ekspert i Neekspe	NP	PA	Fotografije	PH svih promena
Soyer	27	159	41,0%	da	Ekspert	NP	PA	Pacijenti	PH svih promena
Westerhoff	28	100	50,0%	da	Neekspert	NP	M.met	Fotografije	PH svih promena
Vestergaard	29	8487	4,4%	da	Ekspert i Neekspe	NP	NP	Fotografije	Ev. eksperta, PH za suektne
Carli	30	15	27,0%	ne	Ekspert	NP	PA	Fotografije	PH svih promena
Nachbar	31	194	40,0%	ne	Ekspert	NP	ABCD (d)	Pacijenti	PH svih promena
Stanganelli	32	3329	2,0%	da	Ekspert	ABCD(k)	PA	Pacijenti	Evaluacija eksperta, PH za suspektne
Menzies	33	374	9,1%	da	Neekspert	NP	M.met	Pacijenti	Evaluacija eksperta, PH za suspektne
Dolianitis	34	40	50,0%	ne	Neekspert	NP	PA, M.met, ABCD (d), 7PCL (d)	Fotografije	PH svih promena

Skraćenice: Ref, referenca; PSL, pigmentne kožne promene; MEL, melanom; NML, nemelanocitne promene; KLA, klinički algoritam; DSA, dermoskopski algoritam, NP, nije precizirano; ABCDE, ABCDE kliničko pravilo; 7PCL (k), 7PCL klinički algoritam; PA, PA dermoskopski algoritam; ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; 7PCL(d), 7PCL dermoskopski algoritam; M.met, Menziesov metod; 3PCL, 3PCL dermoskopski algoritam

6.1.1. Analiza ABCDE kliničkih karakteristika pigmentnih kožnih promena

Iako postoji velika saglasnost o korisnosti ABCDE kliničkih karakteristika u diferencijaciji benignih od malignih kožnih promena, i dalje je studija Thomasa [18] iz 1998. godine jedino obimnije istraživanje. Thomas je analizirao učestalost svake pojedinačne ABCDE kliničke karakteristike kod melanoma bez testiranja statistički značajne razlike. Iz tog razloga bilo je jedino moguće komparirati učestalost pojedinačnih ABCDE kliničkih karakteristika melanoma sa istim u našem istraživanju (Tabela 41).

Tabela 41. Komparativni prikaz učestalosti ABCDE kliničkih karakteristika kod melanoma

Variable	Thomas [18] Melanom (n=460)	ORS istraživanje Melanom (n=162)
	%	%
ABCDE kliničke karakteristike	A- Asimetrija	57,0% [#]
	B- Iregularne ivice	57,0% [#]
	C- Višebojnost	65,0% [#]
	D- Dijametar>6mm	90,0% [#]
	E- Evolucija ili razvoj	84,0% [#]

Skraćenice: #, nije data vrednost; +, signifikantno ($P<0.01$); *, nije signifikantno

Komparativna analiza ukazuje da postoje dve grupe rezultata ABCDE kliničkih karakteristika. Prvu grupu čine rezultati sa konvergirajućim vrednostima učestalosti kod višebojnosti (65,0% [18] naspram 73,5% u našem istraživanju), dijametra >6 mm (90,0% [18] naspram 90,7% u našem istraživanju) i evolucije (84,4% [18] naspram 93,8% u našem istraživanju). U drugoj grupi su rezultati sa divergirajućim vrednostima učestalosti kod asimetrije (57,0% [18] naspram 92,0% u našem istraživanju) i irregularnih ivica (57,0% [18] naspram 19,1% u našem istraživanju). Na razlike u učestalostima kod asimetrije i irregularnih ivica najverovatnije je presudno uticalo iskustvo istraživača.

Kod grupe kliničkih karakteristika sa bliskim vrednostima učestalosti uočava se da su one, ili potpuno van uticaja iskustva istraživača (dijametar je merljiva vrednost, a evolucija je karakteristika koja se dobija kao informacija od ispitanika), ili je dermoskopsko znanje bez značajnog uticaja na njih (višebojnost). Diskusija o parametrima ovog algoritma traje od njegovog formiranja. Tokom zadnjih godina parameter D je izložen kritici. Abbas je osporio

njegovu ulogu ističući činjenicu da postoji veliki broj ranih melanoma sa dijametrom ispod 6 mm [140].

Rezultati našeg istraživanja ne samo da potvrđuju kritički osrt Abbasija, već ukazuju i na potrebu kritičkog razmatranja upotrebe vrednosti parametra B (irregularnih ivica). Na osnovu rezultata našeg istraživanja, sa statistički značajnom razlikom, od pet kliničkih karakteristika tri upućuju na melanom, jedna na melanocitne nevuse, a kod jedne nema statistički značajne razlike. Na melanom, sa statistički značajnom razlikom ukazuju asimetrija (2,52 puta češće), višebojnost (2,00 puta češće) i evolucija (1,90 puta češće). Dijametar >6 mm ne samo da ne ukazuje na melanom, već sa statistički značajnom razlikom (4,17 puta češće) ukazuje na melanocitne nevuse. U našem istraživanju su irregularne ivice bez statistički značajne razlike u diferencijaciji melanoma od melanocitnih nevusa.

Za nemelanocitne promene nema studija koja analiziraju učestalost ABCDE kliničkih karakteristika. Zbog toga njihov značaj za sada možemo procenjivati samo na osnovu rezultata našeg istraživanja. Statistički značajna razlika u korist bazocelularnog karcinoma, u odnosu na ostale nemelanocitne promene zajedno, postoji kod asimetrije, višebojnosti i evolucije. Asimetrija (1,68 puta češće), višebojnost (1,24 puta češće) i evolucija (1,49 puta češće) ukazuju na bazocelularni karcinom. Nasuprot njima, dijametar >6 mm, sa statistički značajnom razlikom (3,04 puta češće), ukazuje na nemelanocitne promene. Irregularne ivice su bez statistički značajne razlike u diferencijaciji bazocelularnog karcinoma u odnosu na ostale nemelanocitne promene. Rezultati našeg istraživanja ukazuju na upotrebu vrednost istog nivoa, pojedinačnih ABCDE kliničkih karakteristika, i kod diferencijacije melanoma od melanocitnih nevusa, i kod diferencijacije bazocelularnog karcinoma od ostalih nemelanocitnih promena.

6.1.2. Analiza 7PCL kliničkih karakteristika kod pigmentnih kožnih promena

Najznačajniju publikaciju koja analizira 7PCL kliničke karakteristike publikovao je Walter [19] 2013. godine. U ovoj studiji je analizirana klinička tačnost na uzorku od 1436 promena sa 2,5% (n=36) melanoma. Statistički značajna razlika učestalosti kliničkih karakteristika u ovoj studiji se isključivo odnosi na diferencijaciju melanoma od ostalih pigmentnih promena, bez diferencijacije u odnosu na svaki pojedinačni tip PSL. Zbog načina na koji su analizirani

podaci u ovoj studiji, moguće je jedino komparirati učestalost pojedinačnih 7PCL kliničkih karakteristika kod melanoma sa istim u našem istraživanju (Tabela 42).

Tabela 42. Komparativni prikaz učestalosti 7PCL kliničkih karakteristika kod melanoma

Variable	Walter [19]		ORS istraživanje		
	Melanom (n=36)	broj	Melanom (n=162)	%	
		%	broj	%	
7PCL kliničke karakteristike	Naglo raste	26	72,2% ⁺	150	92,6% ⁺
	Menja oblik	25	69,4% ⁺	148	91,4% ⁺
	Menja boju	31	86,1% ⁺	148	91,4% ⁺
	Krvarenje ili krasta	7	19,4%*	78	48,1% ⁺
	Upala	6	16,7%*	6	3,7%*
	Promena osećaja	9	25,0%*	65	40,1% ⁺
	D-Dijametar>6mm	27	75,0% ⁺	147	90,7%*

Skraćenice: +, signifikantno ($P<0,01$); *, nije signifikantno

Komparativna analiza rezultata ukazuje da obe studije potvrđuju postojanje statistički značajne razlike kod melanoma za sva tri velika znaka ovog algoritma: nagli rast, promenu oblika i promenu boje. U našem istraživanju na melanom ukazuju nagli rast (1,81 puta češće), promena oblika (1,78 puta češće) i promena boje (2,07 puta češće). Rezultati obe studije potvrdili su da je upala bez statistički značajne razlike u diferencijaciji melanocitnih promena. Ali, kod dve od sedam 7PCL karakteristika, dijametra >6mm i bola ili promene osećaja, u ove dve studije ne postoji saglasnost o statistički značajnoj razlici. Dok Walter ukazuje da dijametar >6 mm sa statistički značajnom razlikom upućuje na melanom, rezultati našeg istraživanja ukazuju da dijametar >6 mm, sa statistički značajnom razlikom (4,35 puta češće) ukazuje na melanocitne nevuse. Dok Walter ne nalazi statistički značajnu razliku, naše istraživanje ukazuje da bol ili promena osećaja, sa statistički značajnom razlikom (1,62 puta češće) ukazuju na melanom. Na osnovu učestalosti kliničkih karakteristika, obe studije su potvrdile postojanje velikih i malih znakova evolucije koji ukazuju na melanom. Učestalost kod velikih znakova je varirala od 69,4% do 86,1% [19] naspram 91,4% do 92,6% u našem istraživanju. Učestalost malih znakova je varirala od 16,7% do 25,0% [19] naspram 3,7% do 48,1% u našem istraživanju.

Za nemelanocitne promene nema studija koje analiziraju učestalost 7PCL kliničkih karakteristika. Zbog toga njihov značaj za sada možemo procenjivati samo na osnovu

naših rezultata. Statistički značajna razlike koja ukazuju na bazocelualni karcinom postoji kod naglog rasta, promene oblika i krvarenja ili kraste (Tabela 12). Nagli rast (1,65 puta češće), promena oblika (1,71 puta češće) i krvarenje ili krasta (3,09 puta češće) ukazuju na bazocelularni karcinom. Nasuprot tome, sa statistički značajnom razlikom, na ostale nemelanocitne promene ukazuju bol ili promena osećaja (2,72 puta češće) i dijometar >6 mm (1,95 puta češće). Kod dve kliničke karakteristike, promene boje i upale, nije bilo statistički značajne razlike.

6.2. ANALIZA DERMOSKOPSKIH KARAKTERISTIKA PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA

6.2.1. Analiza dermoskopskih karakteristika melanocitnih promena

Učestalost dermoskopskih karakteristika melanocitnih promena je u našem istraživanju analizirana na uzorku od 1992 promena, koristeći tri dermoskopska algoritma (ABCD (d), 7PCL (d) i M.met). Dolianitis je 2005. godine publikovao studiju koja je analizirala dermoskopske karakteristike samo melanocitnih promena sa više različitih dermoskopskih algoritma (ABCD (d), 7PCL (d), M.met i Pattern analysis) [34]. Ova studija predstavlja analizu rezultata testa na 40 fotografija melanocitnih promena, sa patohistološkom potvrdom dijagnoze, od čega je 50% (n=20) pripadalo melanomima. U testu je učestvovao 61 lekar neekspertskega dermoskopskog iskustva. Od 20 melanoma, 90% (n=18) je pripadalo SSM tipu, a ostalih 10% (n=2) LMM tipu. Kada je u pitanju debljina melanoma, 95% (n=19) bilo je tanje od 1,0 mm, a samo je jedan melanom (5%) bio srednje debljine (1,1 mm). Ograničenja ove analize su: mali broj slučajeva, postojanje samo dva patohistološka tipa sa dominacijom tankih melanoma (95%), analiza učestalosti dermoskopskih struktura samo kod melanoma, a ne i kod melanocitnih nevusa, i učešće isključivo lekara neekspertskega dermoskopskog iskustva u testiranju. U Tabeli 43. prikazana je komparativna analiza učestalosti dermoskopskih karakteristika melanoma kod ista tri dermoskopska algoritma u studiji Dolianitisa i našem istraživanju. Analiza učestalosti u ovim studijama dovodi se u korelaciju sa debljinom melanoma ($1 \text{ mm} < \text{melanom} > 1 \text{ mm}$) i pozicijom pigmenta u epidermu i dermu koji definiše određenu dermoskopsku karakteristiku [35-50]. U Dolianitisovoj studiji taj odnos je 95% naspram 5% [34], dok je u našem istraživanju taj odnos 50,4% naspram 49,6%. Kod ABCD dermoskopskog algoritma komparativna analiza se odnosi na boje, iregularne ivice, asimetričnost i strukture. Kod 3 od 6 boja, plavo-sive, crvene i bele boje, postojanje veće učestalosti u našem istraživanju korelira sa razlikama u debljini melanoma. Ove tri boje definiše dermalna pozicija pigmenta [35-39], a u našem istraživanju je 49,6% melanoma bilo preko 1mm debljine naspram 5% u studiji Dolianitisa [34].

Tabela 43. Komparativna analiza učestalosti dermoskopskih karakteristika kod melanoma

Variable	Dolianitis [34]	ORS istraživanje
	Melanom (n=20)	Melanom (n=159)
	% #	%
Boje	Crna	58,7%
	Tamnobraon	87,4%
	Svetlobraon	92,1%
	Plavo-siva	29,2%
	Crvena	19,8%
	Bela	13,5%
ABCĐ dermoskopski algoritam	0	NP
	1 do 8	NP
Asimetrija	Simetrično	NP
	Asimetrija po jednoj osi	72,7%
	Asimetrija po dve ose	59,7% ⁺
Strukture	Pigmentna mreža	59,4%
	Globule	50,1%
	Tačke	41,7%
	Grančice	40,8%
	Homogena regija	53,3%
7PCL dermoskopski algoritam	Atypična pigmentna mreža	36,2%
	Iregularne globule i/ili tačke	47,3%
	Iregularne grančice	36,0%
	Iregularne mrlje	61,8%
	Plavo-beli veo	14,9%
	Regresivne strukture	24,0%
	Atypični vaskularni obrazac	8,4%
NK metod	Simetrija	NP
	Jednobojnost	5,7% ⁺
	Multiple boje (5+)	10,9%
	Zadebljala mreža	19,8%
	Multiple plavo i/ili sive tačke	5,3%
	Multiple braon tačke	19,7%
	Crne tačke i/ili globule na periferiji	14,9%
	Pseudopode	7,9%
	Radijalne grančice	19,8%
	Plavo-beli veo	12,7%
Pozitivne karakteristike	Ožiljak u vidu depigmentacije	14,9%
		15,1%*

Skraćenice: +, signifikantno ($P<0.01$); *, nije signifikantno; #, nije data vrednost

Kod ostale tri boje (crne, tamnobraon i svetlobraon) ne uočava se korelacija sa debljinom melanoma u ove dve studije. Ovo je očekivan rezultat uzimajući u obzir da u Dolianitisovoj studiji nema dovoljno slučajeva melanoma >1 mm. Nasuprot tome, za veću učestalost plavosive, crvene i bele boje, u našem istraživanju ključnu ulogu ima debljina melanoma (>1 mm). Rezultati našeg istraživanja ukazuju da, sa statistički značajnom razlikom, na melanom upućuju bela (15,66 puta češće), crna (14,99 puta češće) i plavo-siva boja (2,72 puta češće). U našem istraživanju je i svetlobraon boja imala statistički značajnu razliku, međutim ista 1,92 puta češće ukazuju na melanocitne nevuse. Kod dve boje, tamnobraon i crvene, ne postoji statistički značajna razlika u diferencijaciji melanocitnih promena. Irregularnost ivica nije prikazana u studiji Dolianitisa, tako da značaj ove dermoskopske karakteristike za sada možemo razmatrati samo na osnovu rezultata našeg istraživanja. Kod iregularnih ivica rezultati naše studije ne potvrđuju statistički značajnu razliku za melanom, već ukazuju na postojanje statistički značajne razlike koja 2,16 puta češće ukazuje na melanocitne nevuse. Za asimetriju rezultati u obe studije potvrđuju opšte prihvaćenju činjenicu da je ona jedna od osnovnih morfoloških karakteristika melanoma [37,38]. Dolianitis je u svojoj studiji analizirao asimetriju bez razlikovanja postojanja dva tipa asimetrije. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da, sa statistički značajnom razlikom, na melanom ukazuju oba tipa asimetrije. Postojanje jedne asimetrije 2,48 puta, a dve 76,81 puta češća ukazuju na melanom. Sa druge strane, sa statistički značajnom razlikom, simetričnost 31,95 puta češće ukazuje na melanocitne nevuse.

Kod 2 od 5 dermoskopskih struktura, u ABCD dermoskopskom algoritmu, razlike u učestalosti mogu se dovesti u korelaciju sa debljinom melanoma i pozicijom pigmenta u epidermu, ili dermu koji definiše dermoskopsku strukturu [41,42].

U studiji Dolianitisa veća učestalost kod grančica korelira sa razlikama u debljini melanoma (koji je u ovoj studiji u prilog melanoma <1 mm).

Nasuprot tome, veća učestalost homogene regije u našem istraživanju korelira sa razlikama u debljini melanoma (koja je u ovom slučaju u prilog melanoma >1 mm). Ostale tri strukture u ovim studijama (pigmentna mreža, globule i tačke) ne mogu se dovesti u korelaciju sa razlikama u debljini melanoma.

Kada je u pitanju analiza dermoskopskih struktura u diferencijaciji melanoma od melanocitnih nevusa, rezultati našeg istraživanja upućuju na postojanje statistički značajne razlike kod

četiri od pet struktura ABCD dermoskopskog algoritma. Tri strukture ovog algoritma ukazuju na melanom, jedna na melanocitne nevuse, dok kod jedne nema statistički značajne razlike. Na melanom ukazuju pigmentna mreža (1,82 puta češće), tačke (2,99 puta češće) i grančice (14,82 puta češće). Na melanocitne nevuse 1,55 puta češće ukazuju ukazuju globule, dok kod homogene regije nema statistički značajne razlike.

Kod 7PCL dermoskopskog algoritma, komparativna analiza učestalosti dermoskopskih karakteristika upućuje da se kod 5 od 7 dermoskopskih struktura, može uspostaviti korelacija sa razlikama u debljini melanoma i pozicijom pigmenta u koži koji definiše ove strukture. Kod iregularnih globula i/ili tačaka, plavo-belog vela i atipičnog vaskularnog obrasca, veća učestalost u našem istraživanju korelira sa razlikama u debljini melanoma u ove dve studije (melanomi >1 mm, 5% [34] naspram 49,6% u našem istraživanju) i pozicijom pigmenta koji definiše ove strukture [39,41,42,50]). Sa druge strane, veća učestalost iregularnih grančica i iregularnih mrlja u studiji Dolianitisa takođe korelira sa razlikama u debljini melanoma (melanoma <1 mm, 95% [34]) naspram 50,4% u našem istraživanju) i pozicijom pigmenta koji definiše ove strukture [41,42]. Kod atipične mreže i regresivnih struktura evidentirana učestalost se ne može dovesti u korelaciju sa razlikama u debljini melanoma. U našem istraživanju nema statistički značajne razlike u diferencijaciji melanoma od melanocitnih nevusa. Ovakav rezultat može se tumačiti time što ovaj algoritam evidentira samo atipične, odnosno iregularne dermoskopske strukture, koje praktično isključivo ukazuju na melanom, pa time i eliminišu mogućnost evidentiranja kod melanocitnih nevusa.

Kod Menziesovog metoda nije bilo moguće komparativno analizirati simetričnost i jednobojnost, jer iste nisu prikazane u rezultatima Dolianitisove studije. Naše istraživanje je omogućilo tu analizu koja je ukazala da istovremeno postojanje jednobojnosti i simetričnosti kožne promene, sa statistički značajnom razlikom 100 puta češće, ukazuje na melanocitne nevuse. Kod 3 od 9 dermoskopskih struktura (multiplih boja, multiplih plavih i/ili sivih tačaka i plavo-belog vela) postoji veća učestalost u našem istraživanju i ona korelira sa razlikama u debljini melanoma i pozicijom pigmenta koji definiše ove strukture [35-39,41,42]. Razlike i sličnosti u učestalosti ostalih struktura u Menziesovom metodu ne mogu se za sada sagledavati kroz navedeni kriterijum. Analiza dermoskopskih struktura Menziesovog metoda u našem istraživanju ukazuje, da nema statistički značajne razlike iz istih razloga kao i kod 7PCL dermoskopskog algoritma.

Limiti koji se uočavaju u komparativnoj analizi nisu isključivo vezani za navedena ograničenja koja potiču iz Dolianitisove studije [34]. Jedan deo problema verovatno potiče iz razloga postojanja više dermoskopskih struktura sa istim patohistološkim supstratom, što može uticati i na multipliciranje, ali i na disperziju istih. Primeri za to su brojni: atipična pigmentna mreža (zadebljana mreža), iregularne globule (globule na periferiji), iregularne tačke (multiple plavo-sive tačke ili multiple braon tačke), iregularne grančice (radijalne grančice ili pseudopode), homogena regija (mrlje) i regresivne strukture (ožiljak u vidu depigmentacije).

6.2.2. Analiza dermoskopskih karakteristika kod nemelanocitnih promena

Menzies je u svojoj studiji analizirao dermoskopske karakteristike kod 71 bazocelularnog karcinoma [45], a Altamura kod 609 [47]. Ovi autori su analizirali učestalost dermoskopskih karakteristika bez analize njihovog statističkog značaja. Glavne karakteristike ovih studija date su u Tabeli 40, a komparativni prikaz analize učestalosti u ovim studijama i našem istraživanju prikazan je u Tabeli 44.

Arborizovani krvni sudovi su dermoskopska karakteristika sa najvećom učestalošću u sve tri studije: 57,1%[47] i 73,0%[45] naspram 79,2% u našem istraživanju. U sve tri studije najniža učestalost postoji kod listolike regije (15,9%[47] i 17,0%[45], naspram 15,3% u našem istraživanju) i paoka na točku (9,0%[47] i 10,0%[45] naspram 10,4% u našem istraživanju). Kod ostalih dermoskopskih karakteristika postoji jedino razlika kod velikih gnezda plavo-sive boje koja su evidentirana sa učestalošću od 47,5%[47] i 55,0%[45] naspram 32,3% u našem istraživanju. Skoro ujednačene učestalosti evidentirane su za ulceraciju (27,0%[45] i 39,2%[47] naspram 33,4% u našem istraživanju), za multiple plavo-sive globule (26,1%[47] i 27,0%[45] naspram 37,8% u našem istraživanju), za milijama nalik ciste (10,0% [45] naspram 6,8% u našem istraživanju) i pigmentnu mrežu (1,8%[47] i 2,8%[45] naspram 1,6% u našem istraživanju).

Analiza ostalih dermoskopskih struktura, koje se kao lažno pozitivne javljaju u ovom algoritmu, može se jedino sagledati iz rezultata našeg istraživanja. Kod bazocelularnog karcinoma se jedino, kao lažno pozitivne karakteristike, ne evidentiraju crveno-crne lakune i paralelne strukture. Učestalosti ostalih dermoskopskih struktura se kreću od 0,3% do 1,6%.

Braun je 2002. godine publikovo studiju u kojoj su analizirane dermoskopske karakteristike seboroične keratoze [43]. Braunova studija je bazirana na analizi fotografije dermoskopskih karakteristika kod 203 seboroične keratoze, od čega je samo 18 bilo sa patohistološkom potvrdom.

Tabela 44. Komparativna analiza učestalosti dermoskopskih karakteristika kod nemelanocitnih promena

Variable	Bazocelularni karcinom		Seboroična keratoza		Dermatofibrom		
	Menzies[45] (n=71)	Altamura[47] (n=609)	ORS (n=365)	Braun[43] (n=144)	ORS (n=523)	Zaballos[285] (n=412)	ORS (n=48)
	% [#]	% [#]	%	% [#]	% [*]	% [#]	% [*]
Arborizacija	73%	57,1%	79,2% ⁺	NP	0,6%	1,2%	6,3%
Multiple plavo-sive globule	27%	26,1%	37,8% [*]	NP	0,4%	NP	0,0%
Velika gnezda plavo-sive boje	55%	47,5%	32,3% [*]	NP	0,0%	NP	0,0%
Listolika regija	17%	15,9%	15,3% [*]	NP	0,0%	NP	0,0%
Paoci na točku	10%	9,0%	10,4% [*]	NP	0,0%	NP	0,0%
Ulceracija	27%	39,2%		NP	0,8%	4,4%	8,3%
Milijama nalik ciste	10%	NP	6,8% [*]	65,5%	33,1%	NP	2,1%
Komedonima nalik otvori	NP	NP	0,5% [*]	70,1%	62,3%	NP	0,0%
Svetlobraon otiscima nalik strukture na periferiji	NP	NP	1,6% [*]	4,9%	2,1%	NP	0,0%
Fisure i ragade	NP	NP	0,5% [*]	61,1%	67,1%	1,5%	4,2%
Crveno-plave lakune	NP	NP	0,3% [*]	NP	0,0%	2,4%	2,1%
Crveno-crne lakune	NP	NP	0,0% [*]	NP	0,2%	NP	0,0%
Centralna bela mrlja	NP	NP	0,5% [*]	NP	0,2%	57,0%	83,40%
Pigmentna mreža	2,8%	1,8%	1,6% [*]	46,3%	0,6%	3,1%	10,5%
Agregacija globula	NP	NP	1,1% [*]	NP	1,5%	NP	0,0%
Grančice	NP	0,6%	0,3% [*]	NP	0,6%	NP	0,0%
Homogeno plava pigmentacija	NP	NP	0,5% [*]	NP	0,8%	NP	0,0%
Paralelne strukture	NP	NP	0,0% [*]	NP	0,0%	NP	0,0%

Skraćenice: ORS, ORS istraživanje; NP, nije precizirano; n, broj promena; #, nije data vrednost; +, signifikantno ($P<0,01$); *, nije signifikantno

Od 4 dermoskopske karakteristike koje karakterišu seboroičnu keratozu, najniža učestalost postoji kod svetlobraon otiscima nalik struktura na periferiji (4,9% [43] naspram 2,1% u našem istraživanju). Kod 2 strukture učestalost je veoma ujednačena: za komedone nalik

otvorima (70,1% [43] naspram 62,3% u našem istraživanju) i za fissure i ragade (61,1% [43] naspram 67,1% u našem istraživanju). Jedine razlike učestalosti evidentirane su za milijama nalik ciste (65,5% [43] naspram 33,1% u našem istraživanju). Od lažno pozitivnih karakteristika u obe studije evidentirano je jedino prisustvo pigmentne mreže (46,3% [43] naspram 0,6% u našem istraživanju). Postoje dve bitne činjenice koje su mogле uticati na ovako veliku razliku. Prvo moguće objašnjenje počiva na činjenici da je Braun evidentirao strukture nalik mreži, a u našem istraživanju evidentirana je isključivo jasno definisana pigmentna mreža [41,42]. Drugi mogući razlog predstavlja činjenica da izgled seborične keratoze definišu otvori lojnih žlezda koji svojim izgledom često stvaraju izgled struktura nalik mreži.

Za sada nemamo studija koje analiziraju učestalost dermoskopskih karakteristika kod vaskularnih promena. Stoga nam ostaju samo rezultati našeg istraživanja koji ukazuju na dominaciju crveno-plavih naspram crveno-crnih lakuna (69% u odnosu 37,9%). Kao lažno pozitivna dermoskopska karakteristika uočena je sa samo ulceracija 3,4%.

Analizu dermoskopskih karakteristika dermatofibroma publikovao je Zaballos 2008. godine [285]. Zaballosova studija je bazirana na analizi fotografije dermoskopskih karakteristika kod 412 dermatofibroma od čega 121 (29,4%) sa patohistološkom potvrdom. Komparativni prikaz analize učestalosti u ovoj studiji i našem istraživanju prikazan je u Tabeli 44. Centralna bela mrlja, kao osnovna dermoskopska karakteristika, evidentirana je u 57,0% [285] prema 83,4% u našem istraživanju. Od ostalih dermoskopskih karakteristika, u obe studije, procenat lažno pozitivnih karakteristika varirao je od 1,5% kod fisura i ragada do 4,4%, kod ulceracije u studiji Zaballosa, prema 2,1% kod crveno-plavih lakuna, do 10,5%, kod pigmentne mreže u našem istraživanju.

U malom broju studija se analizirala učestalost dermoskopskih karakteristika nemelanocitnih promena, ali ni u jednoj nije analizirana statistički značajna razlika [43,45,47,285]. Iz tog razloga o statističkom značaju dermoskopskih struktura kod nemelanocitnih promena možemo samo prosuđivati na osnovu rezultata našeg istraživanja. Na osnovu tih rezultata, sa statistički značajnom razlikom, dve dermoskopske strukture (arborizacija i ulceracija) ukazuju na bazocelularni karcinom, a jedna struktura (milijama nalik ciste) na ostale nemelanocitne promene. Arborizacija 92,47 puta, a ulceracija 17,68 puta češće, ukazuju na bazocelularni karcinom, dok milijama nalik ciste 6,55 puta ukazuju na ostale nemelanocitne promene.

6.3. ANALIZA PATOHISTOLOŠKIH KARAKTERISTIKA PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA

6.3.1. Analiza patohistoloških karakteristika melanocitnih promena

Postoji opšta saglasnost o dominaciji učestalosti običnih melanocitnih nevusa u odnosu na sve ostale patohistološke tipove. Menzies navodi sledeće odnose: 75,7% običnih melanocitnih, 13,0% plavih nevusa i 10,4% Spitzovih nevusa [145]. Rezultati naše studije potvrđuju dominaciju običnih melanocitnih nevusa (92,6%), s tim da su učestalosti ostalih tipova znatno niže i kreću se od 4,0% kod atipičnog nevusa, do 0,1% kod kombinovanog nevusa (Tabela 45).

Tabela 45. Komparativna analiza učestalosti patohistoloških tipova melanocitnih nevusa

Patohistološki tipovi melanocitnih nevusa	Altamura [47]		Menzies [145]		ORS istraživanje	
	broj (n=50)	% [#]	broj (n=115)	% [#]	broj (n=1830)	%
Obični melanocitni nevusi	junkcioni intradermalni složeni	NP 5 3	NP 10,0% 6,0%	NP 75,7%	68 1527 99	3,7%* 83,4%+ 5,4%*
Plavi nevus		5	10,0%	15	13,0%	26 1,4%*
Kombinovani nevus		NP	NP	NP	1	0,1%*
Kongenitalni nevus		NP	NP	NP	18	1,0%*
Duboko penetrirajući nevus		NP	NP	1	0,9%	4 0,2%*
Atipični nevus		28	56,0%	NP	NP	74 4,0%*
Halo nevus		NP	NP	NP	6	0,3%*
Spitz-ov nevus		9	18,0%	12	10,4%	2 0,1%*
Perzistirajući nevus		NP	NP	NP	5	0,3%*

Skraćenice: NP, nije precizirano; n, broj promena; #, nije data vrednost; +, signifikantno ($P<0.01$);

*, nije signifikantno

Menzies nije testirao statistički značaj između najučestalijih patohistoloških tipova. U našem istraživanju, između prva dva najučestalija patohistološka tipa, postoji statistički značajna razlika koja ukazuje na 88,12 puta češću učestalost intradermalnog u odnosu na složeni tip nevusa.

Većina autora ističe dominaciju učestalosti superficialno širećeg i nodularnog melanoma, u odnosu na ostale patohistološke tipove [131,132,133]. Kada je u pitanju odnos između ova dva patohistološka tipa, ističe se da je superficialno šireći melanom sa najvećom učestalošću (40%-70%), a da se učestalost nodularnog tipa kreće od 15%-35% [131,132,133]. Učestalost ostalih patohistoloških tipova kreće se do 10% kod lentigo maligna melanoma i akralnog lentiginoznog melanoma [131,132,133]. Rezultati našeg istraživanja podržavaju činjenicu da su superficialno šireći i nodularni melanom najčešći patohistološki tipovi. Ali, za razliku od gore navedenih studija, nodularni tip melanoma ne samo da je sa najvećom učestalošću (54,3%), već se i statistički značajnom razlikom (2,31 puta češće) evidentira u odnosu na superficialno šireći tip melanoma. Vrednost učestalosti akralnog lentiginoznog melanoma od 1,9% u našem istraživanju je u granicama rezultata gore navedenih studija [131,132,133]. Studije iz Australije [131], US [132] i EU [133] publikuju rezultate iz nacionalnih registara gde se evidentiraju učestalosti samo invazivnog melanoma. Iz tog razloga sa njima nije moguće komparirati vrednosti za melanom in situ (7,4%) i lentigo maligna (2,5%) u našem istraživanju. Kod uočene razlike u učestalosti nodularnog melanoma potrebno je istaći najmanje nekoliko karakteristika. Prvo, podaci iz Australije, US i EU se odnose na celokupno stanovništvo, za razliku od našeg istraživanje, gde predstavljaju studiju koja je vezana za jednu ustanovu. Drugi mogući uticaj mogu predstavljati razlike u fototipu kože stanovništva. Mogući uticaj verovatno potiče i od činjenice da se u US, Australiji i EU već decenijama sprovode mere primarne i sekundarne prevencije, što verovatno menja distribucionu sliku učestalosti patohistoloških tipova melanoma.

Kada je u pitanju odnos između melanoma $<1\text{mm}$ naspram melanoma $>1\text{mm}$, u našem istraživanju on je 50,6% naspram 49,4%, dok je u velikoj nacionalnoj studiji iz Velike Britanije taj odnos 63,9% naspram 36,1% [5]. I ovaj rezultat ukazuje da i dalje postoji značajan prostor sproveđenja mera prevencije koje će omogućiti rast ranog otkrivanja melanoma.

6.3.2. Analiza patohistoloških karakteristika kod nemelanocitnih promena

Dominaciju učestalosti superficialnog i nodularnog patohistološkog tipa bazocelularnog karcinoma ističe se kao jedna od osnovnih patohistoloških karakteristika u većini studija [216,222], što je u saglasnosti i sa našim rezultatima. Ova dva patohistološka tipa zajedno se evidentiraju sa učestalošću od 86,5% [216] i 89,1% [222] naspram 89,9% u našem

istraživanju. Međutim, nema saglasnosti oko pitanja dominantnosti učestalosti jednog od njih. Naime, kod Pelucchija nodularni tip je najučestaliji sa 55,1% [216], dok je to u studiji Bernarda superfijalni tip sa 50,7% [222]. Između ova dva najučestalija patohistološka tipa u našem istraživanju (59,7% superfijalni naspram 30,4% nodularini tip) postoji statistički značajana razlika koja ukazuje na 3,36 puta češću učestalost superfijalnog tipa BCC. Učestalost svih ostalih patohistoloških tipova kreće se od 10,9% [222] do 13,4% [216], što je u saglasnosti sa rezultatom od 10,1% u našem istraživanju (Tabela 46).

Tabela 46. Komparativna analiza učestalosti patohistoloških tipova bazocelularnog karcinoma

Patohistološki tipovi bazocelularnog karcinoma	Pelucchi [216]		Bernard [222]		ORS istraživanje	
	BCC (n=528)		BCC (n=1655)		BCC (n=365)	
	broj	% [#]	broj	% [#]	broj	%
Superfijalni BCC	166	31,4%	839	50,7%	217	59,5% ⁺
Nodularni BCC	291	55,1%	636	38,4%	111	30,4%*
Ostali retki tipovi BCC	71	13,4%	180	10,9%	37	10,1%*

Skraćenice: BCC, bazocelularni karcinom; +, signifikantno (<0,01); *, nije signifikantno; #, nije data vrednost

6.4. ANALIZA ISPITANIKA U ODNOSU NA POL, UZRAST I LOKALIZACIJU PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENAMA

6.4.1. Analiza ispitanika u odnosu na pol, uzrast i anatomsку regiju kod melanocitnih promena

Diskusija o učestalosti melanocitnih nevusa u odnosu na pol ispitanika i dalje se vodi. Dok nekoliko autora navodi dominaciju melanocitnih nevusa kod osoba muškog [71,72], drugi ističu dominaciju kod osoba ženskog pola [73,74]. Youl je u obimnoj studiji publikovanoj 2011 godine ukazao da se, sa statistički značajnom razlikom, melanocitni nevusi čeće javljaju kod osoba ženskog pola [137]. U našem istraživanju, sa statistički značajnom razlikom, melanocitni nevusi se 1,48 puta čeće javljaju kod ispitanica ženskog pola. Najveći broj ispitanika sa melanocitnim nevusima, u našem istraživanju je između treće i pете decenije života, što je u saglasnosti sa mišljenjima iznetim u literaturi da broj MN u tom period dostiže vrhunac [76-80]. Analizirajući regionalnu distribuciju melanocitnih nevusa Gallus je u velikoj epidemiološkoj studiji iz 2007 godine istakao na prvom mestu trup, a potom ekstremite [81]. Youl [137] je ukazao da su leđa najučestalija regija kod oba pola, a da potom slede donji ekstremiteti kod osoba ženskog, a lice kod osoba muškog pola (Tabela 47). Rezultati našeg istraživanja ne samo da potvrđuje činjenicu da su leđa, kod osoba oba pola, najučestalija regija za melanocitne nevuse, već ukazuje da se, sa statistički značajnom razlikom, 2,27 puta češću učestalost u odnosu na lice kao sledeću regiju po učestalosti. Analiza učestalosti regija u odnosu na pol ispitanika (žene naspram muškaraca) ukazuje na veću učestalost melanocitnih nevusa na leđima kod muškaraca odnosno na lice kod žena [137]. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju ove rezultate (Tabela 47), ali i ukazuju na statistički značajnu razliku učestalosti melanocitnih nevusa na leđima i kosmatom dela poglavine kod muškaraca, a pektoralne regije kod žena. Da se melanom podjednako javlja kod osoba oba pola, ukazuju podaci iz literature [134], što potvrđuju i rezultati našeg istraživanja. Osim toga, navodi se da se melanom ekstremno retko javlja u ranom detinjstvu, kod dece mlađe od 10 godina [134], što je takođe potvrđeno rezultatima našeg istraživanja, jer u tom periodu nema nijednog slučaja.

Tabela 47. Komparativna analiza učestalosti regija kod ispitanika sa melanocitnim promenama

Regije	Melanocitni nevusi				Melanom			
	Youl [137]		ORS istraživanje		Youl [137]		ORS istraživanje	
	žene (n=568)	muškarci (n=458)	žene (n=1182)	muškarci (n=648)	žene (n=52)	muškarci (n=100)	žene (n=91)	muškarci (n=71)
	broj [#]	%	broj [#]	%	broj [#]	%	broj [#]	%
R. Faciales	85	62	202	96	5	14	11	5
	15,0%	13,5%	17,1%*	14,8%*	9,6%	14,0%	12,1%*	7,0%*
R. Capitis	5	13	58	60	0	0	1	11
	0,9%	2,8%	4,9%*	9,3% ⁺	0,0%	0,0%	1,1%*	15,5% ⁺
R. Cervicales	23	17	71	38	4	7	0	2
	4,0%	3,7%	6,0%*	5,9%*	7,7%	7,0%	0,0%*	2,8%*
R. Pectorales			191	57			3	3
	91	57	16,2% ⁺	8,8%*	2	6	3,3%*	4,2%*
R. Abdominales	16,0%	12,4%	178	76	3,8%	6,0%	7	6
			15,1%*	11,1%*			7,7%*	8,5%*
R. Dorsales	168	181	326	236	11	37	22	26
	29,6%	39,5%	27,6%*	36,4% ⁺	21,2%	37,0%	24,2%*	36,6%*
R.Membri Superior	87	66	62	26	17	28	13	7
	15,3%	14,4%	5,2%*	4,0%*	32,7%	28,0%	14,3%*	9,9%*
Regio Manus	9	3	5	5	0	0	0	0
	1,6%	0,7%	0,4%*	0,8%*	0,0%	0,0%	0,0%*	0,0%*
R. Membri Inferior			80	43			26	9
	100	59	6,8%*	6,6%*	13	8	28,6%*	12,7%*
Regio Pedis	17,6%	12,9%	8	8	25,0%	8,0%	8	2
			0,7%*	01,2%*			8,8%*	2,8%*
R.Perinealis	0	0	1	3	0	0	0	0
	0,0%	0,0%	0,1%*	0,5%*	0,0%	0,0%	0,0%*	0,0%*

Skraćenice: #, nije data vrednost; +, signifikantno ($P<0,01$); *, nije signifikantno; n, broj promena

Trend češćeg javljanja melanoma kod mlađih osoba, koji navode mnogi autori [4,131-134], potvrđen je i našim istraživanjem, evidentiranjem 26,12% ispitanika mlađih od 40 godina. Sa druge strane, u našem istraživanju se kod žena, analizirajući sve uzrasne grupe, melanom najčešće javlja od 30-34. godine, dok je kod muškaraca učestalost veća samo u uzrasnoj grupi od 60-64. godine. U većini studija [5,134-136] distribucija melanoma je analizirana po velikim anatomske regijama. Grupa autora navodi da su glava i vrat najčešća regija javljanja melanom [4,131-134], dok su to u našem istraživanju leđa. U odnosu na pol, donji

ekstremiteti su sa 38,4% najučestalija regija kod žena, a trup sa 41,0% kod muškaraca [5]. Nešto drugačije podatke publikovao je Youl [137], ukazujući da su gornji ekstremiteti (32,7%), pa potom donji ekstremiteti (25,0%) najučestalije regije kod žena, dok su to leđa sa glutealnom regijom (37,0%) i gornji ekstremiteti (28,0%) kod muškaraca (Tabela 47). Rezultati našeg istraživanja ukazuju da su donji ekstremiteti (28,6%) najučestalija regija kod žena, a leđa (36,6%) kod muškaraca, što je u saglasnosti sa rezultatima studije iz Velike Britanije [5]. Osim toga, analiza rezultata u našem istraživanju ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika između leđa i donjih ekstremeteta, kao najučestalijih regija javljanja melanoma, kod osoba oba pola zajedno. Međutim, kod učestalosti regija po polu ispitanika sa melanomom (žene naspram muškaraca), postoji statistički značajna razlika kod muškaraca za kosmati deo poglavine. Kako je broj slučajeva melanoma na kosmatom delu poglavine relativno mali ($n=12$; 7,4%), treba sačekati veću seriju slučajeva da bi se procenila vrednost ovog zapažanja u našem istraživanju.

6.4.2. Analiza ispitanika u odnosu na pol, uzrast i anatomsку regiju kod nemelanocitnih promena

Za učestalost bazocelularnog karcinoma u odosu na pol ispitanika i dalje su mišljenja potpuno suprostavljena. Do je jedni ukazuju na osobe ženskog [213], drugi ističu da je to slučaj kod osoba muškog pola [137,214-216]. Rezultati našeg istraživanja ukazuju na potpuno ravnopravnu učestalost BCC između žena i muškaraca (48,5% naspram 51,5%). Postoji opšta saglasnost da se BCC najčešće javlja kod starijih osoba, i to u periodu između 50-70 godine života [217]. Youl je u svojoj studiji evidentirao statistički značajnu razliku učestalost bazocelularnog karcinoma kod osoba starijih od 50 godina [137]. Rezultati našeg istraživanja ne samo da potvrđuju rezultate Youla, već ukazuju da postoji i statistički značajna razlika učestalosti između prve dve najučestalije uzrasne grupe (Tabela 48). Naime, učestalost bazocelularnog karcinoma je 1,92 puta češće u uzrasnoj grupi od 75 i više godina naspram uzrasne grupe od 60-64 godine.

Tabela 48. Komparativna analiza učestalosti regija kod ispitanika sa nemelanocitnim promenama

Regije	Bazocelularni karcinom			
	Youl [137]		ORS istraživanje	
	žene (n=1197)	muškarci (n=2194)	žene (n=177)	muškarci (n=188)
	broj	broj	broj	broj
	%	%	%	%
R. Faciales	384	709	67	56
	32,1%	32,3%	37,9%*	29,8%*
R. Capitis	13	24	24	52
	1,1%	1,1%	13,6%*	27,7% ⁺
R. Cervicales	79	166	3	4
	6,6%	7,6%	1,7%*	2,1%*
R. Pectorales			15	18
	92	197	8,5%*	9,6%*
R. Abdominales			17	4
	7,7%	9,0%	9,6%*	2,1%*
R. Dorsales	244	532	39	41
	20,4%	24,2%	22,0%*	21,8%*
R. Membri Superior	237	375	5	10
	19,8%	17,1%	2,8%*	5,3%*
Regio Manus	17	14	0	0
	1,4%	0,6%	0,0%*	0,0%*
R. Membri Inferior			7	3
	131	177	4,0%*	1,6%*
Regio Pedis			0	0
	10,9%	8,1%	0,0%*	0,0%*
R. Perinealis	0	0	0	0
	0,00%	0,0%	0,0%*	0,0%*

Skraćenice: #, nije data vrednost; +, signifikantno ($P<0,01$); *, nije signifikantno; n, broj promena

Analiza rezultata učestalosti bazocelularnog karcinoma u odnosu na uzrasnu grupu i pol ispitanika u našem istraživanju, nije ukazala na statistički značajnu razliku ni u jednoj uzrasnoj grupi. Mnogobrojne studije su ukazale, da su lice, kosmati deo poglavine, pektoralna regija i leđa sa najvećom učestalošću BCC [214-216]. Analizirajući učestalost regija u odnosu na pol ispitanika, Youl ukazuje da je kod osoba oba pola lice regija sa najvećom učestalošću BCC. Potom slede leđa i gornji ekstremiteti [137]. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju statističku značajnu razliku, 1,81 puta češću učestalost BCC na licu, u odnosu na leđa kao sledeću regiju po učestalosti. Osim toga, u našem istraživanju postoji i statistički značajna

razlika, 2,44 puta češća učestalost BCC na kosmatom delu poglavine kod muškaraca u odnosu na žene. Većina studija navodi da nema razlike učestalosti seboroične keratoze u odnosu na pol ispitanika [239,244,245], što je u saglasnosti sa rezultatima u našem istraživanju, gde je kod žena postoji nešto veća učestalost, ali bez statistički značajne razlike. Dugo je preovladavalo mišljenje da je seboroična keratoza promena vezana za samo za starije osobe [238,239]. Međutim, seboroična keratoza sa značajnom učestalošću javlja i kod mlađe populacije [245], što potvrđuju i naši rezultati. Statistički značajna razlika u našem istraživanju postoji kod učestalosti seboroične keratoze vezane za pol ispitanika u uzrasnoj grupi 75 i više godina, gde je 4,49 puta češća učestalost kod muškaraca. Ali, nema statistički značajne razlike između prve dve najučestalije grupe (50-54 naspram 55-59). Sperry je ukazao da je trup regija sa najvećom učestalošću SK [245]. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da se osim na trupu, seboroična keratoza sa velikom učestalošću javlja na licu i kosmatom delu poglavine. Kod žena se beleži najveća učestalost na dvema regijama prednje strane trupa, pektoralnoj regiji i abdomenu. Sa druge strane, kod muškaraca je najveća učestalost SK, evidentirana na licu i kosmatom delu poglavine. Za vaskularne promene se ističe ujednačenost učestalosti u odnosu na pol ispitanika [253]. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju tu činjenicu ukazujući da nema statistički značajne razlike za učestalost vaskularnih kožnih promena vezane za pol ispitanika, kao ni između prve dve najučestalije regije (leđa naspram pektoralne regije). Kada je u pitanju uzrast ispitanika, ističe se porast učestalosti posle 30. godine života kod osoba oba pola [254], kao i kod žena u trudnoći [258]. Dve najučestalije uzrasne grupe kod žena u našem istraživanju su od 25-29 godine i od 35-39 godine, a kod muškaraca od 25-29 godine i od 40-44 godine, što je u saglasnosti sa gore iznetim činjenicama. Kada je u pitanju distribucija vaskularnih promena po anatomske regijama, ističe se da su to trup i gornji ekstremiteti [253]. Postoji opšta saglasnost o češćoj učestalosti dermatofibroma kod osoba ženskog pola [285] što potvrđuju i rezultati našeg istraživanja, s tim da ta učestalost nema statistički značajnu razliku. Navodi se takođe da se dermatofibrom češće uočava kod odraslih osoba, u srednjem životnom dobu, uglavnom između 20-49. godine [286] što je takođe potvrđeno našim rezultatima. U našem istraživanju dermatofibrom se najčešće javlja kod žena u uzrasnoj grupi od 30-59 godine, a kod muškaraca od 30-54 godine života.

Kada je u pitanju distribucija dermatofibroma, po anatomske regijama, ističe se da su to ekstremiteti [284], posebno donji [285], a potom trup [284,285]. Rezultati našeg istraživanja u potpunosti potvrđuju izneta mišljenja učestalosti dermatofibroma na ekstremitetima. Postoji statistički značajna razlika (9,76 puta) češće učestalosti dermatofibroma na donjim u odnosu na gornje ekstremitete, kao sledeću regiju po učestalošću.

Kada su u pitanju vaskularne promene i dermatofibrom, treba imati na umu i činjenicu da su sve studije, koje su za sada analizirale učestalost ovih promena vezane za pol, uzrast i regije, bile sa ograničenim brojem ispitanika, što je slučaj i u ovom istraživanju. Iz tog razloga, sva do sada izneta mišljenja treba kritički sagledavati.

6.5. KORELACIJA TAČNOSTI KLINIČKE I DERMOSKOPSKE DIJAGNOZE PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENAMA

6.5.1. Korelacija tačnosti kliničke i dermoskopske diferencijacije melanocitnih od nemelanocitnih promena

Rezultate tačnosti diferencijacije melanocitnih od nemelanocitnih promena, koristeći algoritam prvog dermoskopskog koraka, za sada je publikovao samo Tschandl 2012. godine [20]. U ovoj studiji prosečne vrednosti senzitivnosti, specifičnosti i prediktivnih vrednosti su bez komparacije sa kliničkom dijagnozom. Studija je obuhvatila 702 promene kod 548 ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika, 60% (n=331) je bilo iz centralne Evrope (Department of Dermatology, Medical University of Vienna), a 40% (n=217) iz Australije (Primary Skin Cancer Clinic in Brisbane). Studija je obuhvatila 432 (61%) melanocitnih i 270 (39%) nemelanocitnih promena. Samu evaluaciju, izvedenu kao slepi test, uradila su dva eksperta (Philipp Tschandl i Harald Kittler), evaluirajući posebno slučajeve iz Evrope i Australije. Vrednosti senzitivnosti su vrlo bliske i iznose 96,8% (EU) i 97,1% (AUS). Međutim, vrednosti specifičnosti se bitno razlikuju. Za pacijente iz Evrope prosečna vrednost specifičnosti iznosila je 67,9%, naspram 33,6% u Australiji. Ovakve rezultate prate i odgovarajuće prediktivne vrednosti: PPV=91% i NPV=85%, (EU) odnosno PPV=62% i NPV=91%, (AUS). Tschandl je u svom zaključku izneo mišljenje da dermoskopski algoritam prvog koraka ima visoku senzitivnost, ali istovremeno i nisku specifičnost. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju mišljenje o visokoj vrednosti senzitivnosti (98,1%), ali istovremeno ukazuju i na visoku vrednost specifičnosti (98,4%). Osim toga, i ostali statistički testovi u našem istraživanju imaju visoke vrednosti (PPV=99,2%, NPV=96,3%) i (PLR=60,94; NLR=0,02). Na osnovu odnosa verodostojnosti, ubedljiva je verovatnoća predviđanja i u slučaju pozitivnog, i u slučaju negativnog rezultata. O dermoskopskom doprinosu naspram kliničke dijagnostike u diferencijacije melanocitnih od nemelanocitnih promena, za sada možemo prosuđivati samo na osnovu rezultata u našem istraživanju.

6.5.2. Korelacija tačnosti kliničke i dermoskopske diferencijacije melanoma od melanocitnih nevusa

Najveći broj publikovanih studija analizira tačnost i pouzdanost kliničke u odnosu dermoskopsku dijagnozu melanoma [22-34].

Senzitivnost kliničke dijagnoze melanoma u našem istraživanju je 68,5%, dok je senzitivnost kliničke dijagnostike u studijama drugih autora varira od 37,5% do 94% [22-34]. Najmanju vrednost senzitivnosti od 37,5% publikovao je Menzies [33], a najveću od 94,0% Soyer [27]. Kada je u pitanju najmanja vrednost senzitivnosti od 37,0%, potrebno je naglasiti da je to rezultat koji su postigli lekari opšte prakse. Visoki rezultat kliničke senzitivnosti od 94,0%, koji je publikovao Soyer, potrebno je kritički sagledati kroz istovetni rezultat od 94,0% senzitivnosti dermoskopske dijagnoze u istoj studiji, što ukazuje na odsustvo distinkcije između kliničke i dermoskopske evaluacije (Tabela 49). Verovatno je najpouzdaniji rezultat publikovan od strane Vestegarda, gde prosečna vrednost senzitivnosti kliničke dijagnoze iznosi 71% [29]. Vestegrad je ovu vrednost publikovao 2008. godine, u dosad najobimnijoj studiji koja je analizirala rezultate tačnosti dermoskopske dijagnostike kod 8487 kožnih promena sa 375 melanoma iz 9 velikih studija.

Senzitivnost dermoskopske dijagnoze melanoma u našem istraživanju je 84,6%-95,7% u zavisnosti od korišćenog algoritma, na drugom dermoskopskom koraku (Tabela 49). Istovremeno se senzitivnost dermoskopske dijagnostike u studijama drugih autora kretala od 53,1% do 96,0% [22-34]. Najmanja vrednost publikovana je u studiji Menziesa [33], a najveća vrednost od 96,0% u studiji Dummera [25]. Kao i kod kliničke dijagnoze, rezultat od 53,1% senzitivnosti dermoskopske dijagnostike u Menziesovoј studiji postigli su lekari opšte prakse. Visoku vrednost od 96,0% senzitivnosti publikovao je Dummer, na veoma malom uzorku od 23 melanoma. U svojoj obimnoj studiji, Vestegard ističe da prosečna vrednost dermoskopske senzitivnosti iznosi 90,0% [29]. U našem istraživanju, za senzitivnost melanoma evidentiran je dermoskopski doprinos, u odnosu na kliničku senzitivnost, sa statistički značajnom razlikom za sva tri korišćena algoritma na drugom dermoskopskom koraku. Sam dermoskopski doprinos kod vrednosti senzitivnosti za melanom (u zavisnosti od korišćenog algoritma) u našem istraživanju bio je od 16,1% - 27,2 % (Tabela 49).

Tabela 49. Komparativna analiza senzitivnosti i specifičnosti kliničke i dermoskopske dijagnostike melanoma

Izvor [Ref]	Algoritam		Senzitivnost			Specifičnost		
	KLA	DSA	klinika	dermoskopija	razlika	klinika	dermoskopija	razlika
Benneli [22]	ABCD (k)	SS	85,0%	80,0%	-5,0%*	55,0%	89,0%	34,0% ⁺⁺
Binder [23]	NP	PA	73,0%	73,0%	0,0%*	70,0%	78,0%	8,0% [#]
Cristofolini [24]	NP	PA	85,0%	88,0%	3,0%*	75,0%	79,0%	4,0%*
Dummer [25]	ADCD (k)	PA	65,0%	96,0%	31,0% [#]	93,0%	98,0%	5,0% [#]
Lorentzen [26]	NP	PA	78,0%	82,0%	4,0% ⁺	89,0%	94,0%	5,0% ⁺
Soyer [27]	NP	PA	94,0%	94,0%	0,0%*	82,0%	82,0%	0,0%*
Westerhoff [28]	NP	M.met	54,6%	75,9%	21,3% ⁺⁺	NP	NP	NP
Vestergaard [29]	NP	NP	71,0%	90,0%	19,0% [#]	81,0%	90,0%	9,0% [#]
Carli [30]	NP	PA	41,9%	75,0%	34,1% [#]	77,8%	88,8%	11,0% [#]
Nachbar [31]	NP	ABCD (d)	84,1%	92,8%	8,7% [#]	83,5%	91,2%	7,7% [#]
Stanganelli [32]	ABCD (k)	PA	46,0%	83,0%	37,0% ⁺	84,0%	94,0%	10,0% ⁺
Menzies [33]	NE	M.met	37,5%	53,1%	15,6%*	84,6%	89,0%	4,4%*
		ABCD (d)		77,5%	16,6%*		80,4%	-5,0%*
Dolianitis [34]	NE	7PCL (d)	60,9%	81,4%	20,5%*	85,4%	73,0%	-12,4%*
		M.met		84,6%	23,7%*		77,7%	-7,7%*
		ABCD (d)		84,6%	16,1% ⁺⁺		98,5%	0,4%*
ORS istraživanje	ABCD (k)	7PCL (d)	68,5%	95,7%	27,2% ⁺⁺	98,1%	97,0%	-1,1%*
		M.met		92,6%	24,1% ⁺⁺		99,0%	0,9%*

Skraćenice: Ref, referenca; KLA, klinički algoritam; DSA, dermoskopski algoritam; NP, nije precizirano; NE, golin okom (vizuelno); PA, PA dermoskopski algoritam; ABCD (k), ABCD kliničko pravilo; 3PCL, 3PCL dermoskopski algoritam; ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; +, signifikantno ($P<0.05$); ++, signifikantno ($P<0.01$); #, nije data vrednost

Dermoskopski doprinos senzitivnosti za melanom, u studijama drugih autora, iznosio je od -5% [22] do 37% [32]. Negativan (-5%) rezultat publikovao je Benelli [22]. Soyer nije evidentirao razlike između kliničke i dermoskopske vrednosti (0%), što je još jedna potvrda o izostanku distinkcije između kliničke i dermoskopske evaluacije [27]. Statistički značajna razlika između dermoskopske, u odnosu na kliničku senzitivnost u dijagnostici melanoma, postoji u tri [26,32,28] od 12 navedenih studija. Međutim, verovatno je najrelevantniji dermoskopski doprinos senzitivnosti za melanom u pomenutoj publikaciji Vestegarda koja iznosi 19,0% [29]. Nažalost, u ovoj studiji je izostala kalkulacija statistički značajne razlike, jer je samim dizajnom studije to bilo onemogućeno.

Specifičnost kliničke dijagnoze melanoma u našem istraživanju je 98,1%, dok se u studijama drugih autora ona kretala od 55,0% - 93,0% [22-34] (Tabela 49).

Najmanju vrednost specifičnosti kliničke dijagnostike melanoma od 55,0% publikovao je Benelli [22], a najveću vrednost od 93,0% Dummer [25], dok je prosečna vrednost u studiji Vestegarda iznosila 81% [29].

Specifičnost dermoskopske dijagnostike melanoma u našem istraživanju je 97,0%-99,0%, dok se u studijama drugih autora ona kretala od 73,0 % do 98,0% [22-34]. Najmanju vrednost od 73,0% publikovao je Dolianitis [34], a najveću vrednost od 98,0% Dummer [25]. Prosečna vrednost u studiji Vestegarda iznosila je 90% [29].

Dermoskopski doprinos u odnosu na kliničku vrednost specifičnosti melanoma u našem istraživanju je bez statistički značajne razlike, sa varijacijom od -1,1% do 0,9%, u zavisnosti od korišćenog algoritma. Negativan doprinos od (-1,1%) je evidentiran kod 7PCL(d) algoritma dok su ostala dva algoritma imala pozitivan doprinos, 0,4% kod ABCD(d) algoritma i 0,9% kod Menziesovog metoda.

U studijama drugih autora dermoskopski doprinos, u odnosu na kliničku vrednost specifičnosti melanoma, varirao je od -12,4% [34] do 34,0% [22]. Dermoskopski doprinos je negativan (-12,4%) u studiji Dolianitisa [34], a kod Soyera [27] ga nije ni bilo (0%). Dermoskopski doprinos od 34,0% koji je evidentiran od strane Bennellija [22] treba sagledati kroz prizmu negativnog rezultata (-5%) dermoskopskog doprinosa senzitivnosti u ovoj studiji. Vestegard je publikovao da dermoskopski doprinos iznosi prosečno 9,0% [29]. Statistički značajna razlika dermoskopske u odnosu na kliničku specifičnost u dijagnostici melanoma postoji u tri [26,32,22] od 12 navedenih studija (Tabela 49).

Više razloga je uticalo da u našem istraživanju nema dermoskopskog doprinosa kod vrednosti specifičnosti za melanom. Jedan od njih se svakako odnosi na visoki rezultat specifičnosti kliničke dijagnoze (98,1%), koji je praktično isključio svaku mogućnost dermoskopskog napretka. Međutim, značajno je ukazati da su postignute dermoskopske vrednosti specifičnosti od 97,0% do 99,0% praktično sačuvale veoma visoku vrednost specifičnosti u situaciji kada je dermoskopija sa statističkim značajnom razlikom unapredila visoku vrednost senzitivnosti za melanom od 16,1% do 27,2%.

Prediktivne vrednosti i odnosi verodostojnosti kliničke i dermoskopske dijagnostike melanoma publikovani su samo u nekoliko studija [31,33]. U našem istraživanju se dermoskopski doprinos kod pozitivne prediktivne vrednosti za melanom kretao od 1,9% do 11,7%, u zavisnosti od korišćenog algoritma na drugom dermoskopskom koraku (Tabela 50).

Tabela 50. Komparativna analiza prediktivnih vrednosti kliničke i dermoskopske dijagnostike melanoma

Izvor [Ref]	Algoritam		PPV			NPV		
	KLA	DSA	klinika	Dermoskopija	razlika	klinika	Dermoskopija	razlika
Nachbar [31]	NP	ABCD (d)	73,4%	85,3%	11,9% [#]	90,4%	96,8%	6,4% [#]
Menzies [33]	NE	M.met	20,7%	34,0%	13,3%*	92,7%	94,7%	2,0%*
ORS istraživanje	ABCD (k)	7PCL (d)	57,5%	59,4%	1,9% [#]	97,2%	99,6%	1,6% [#]
		M.met		67,6%	10,1% [#]		99,3%	1,3% [#]

Skraćenice: Ref, referenca; KLA, klinički algoritam; DSA, dermoskopski algoritam; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value; NP, nije precizirano; NE, golin okom (vizuelno); PA, Pattern analysis, dermoskopski algoritam; ABCD (k), ABCD kliničko pravilo; 3PCL, 3PCL dermoskopski algoritam; 7PCL, 7PCL dermoskopski algoritam; M.met, Menziesov metod; *, nije signifikantno; #, nije data vrednost

Sem kod 7PCL dermoskopskog algoritma, gde postoji negativan rezultat, rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa rezultatima koje su publikovali Nachbar [31] i Menzies [33]. Kod Nachbara dermoskopski doprinos kod pozitivne prediktivne vrednosti za melanom iznosi 11,9%, a kod Menziesa 13,3% (Tabela 50). Dermoskopski doprinos kod negativne prediktivne vrednosti za melanom postoji u sve tri studije. U našem istraživanju, dermoskopski doprinos se kretao od 0,6% do 1,6%, a u studijama Menziesa i Nachbara od 2,0% do 6,4%. Herschornova je 2012. godine [35], u kliničkoj revijalnoj studiji, iznala mišljenje da je daleko bolje i uspešnije analizirati rezultate pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti, jer se oni odnose na prevalenciju bolesti u samoj studiji, a ne na opštu populaciju, što je slučaj kod prediktivnih vrednosti. U istoj studiji urađena je kalkulacija pozitivne i negativne vrednosti odnosa verodostojnosti na osnovu publikovanih rezultata u dvema studijama [33,34], koje su analizirale kliničku i dermoskopsku dijagnozu melanoma. Na osnovu te kalkulacije, u Tabeli 51, prikazani su komparativni rezultati sa našim istraživanjem, koristeći interpretacionu skalu za odnose verovatnoće (Tabeli 8). Na osnovu PLR vrednosti u slučaju pozitivnog rezultata za melanoma nema dermoskopskog doprinosa u odnosu na kliničku dijagnozu, u pomenutim studijama Menziesa [33] i Dolianitisa [34], što se je potvrđeno i našim istraživanjem, samo za jedan algoritam (ABCD(d)). U pomenutim studijama [33,34] dermoskopski rezultat je sačuvao vrednost male verovatnoće predviđanja postojanja melanoma na osnovu kliničkog rezultata, dok je u našem istraživanju dermoskopija, kod dva od tri korišćena algoritma (7PCL(d)

i M.met), sačuvala vrednost ubedljive verovatnoće predviđanja postojanja melanoma na osnovu kliničkog rezultata. U našem istraživanju, samo kod ABCD dermoskopskog algoritma nema dermoskopskog doprinosa jer dermoskopski rezultat umerene verovatnoće predviđanja nije sačuvaо ubedljivу verovatnoćу predviđanja postojanja melanoma na osnovu kliničkog rezultata (Tabela 51). Na osnovu NLR vrednosti u slučaju negativnog rezultata za melanoma, dermoskopskog doprinosa nije bilo u studijama Dolianitisa i Menziesa gde je dermoskopski doprinos ostao na nivou klinički postignute minimalne verovatnoće predviđanja [33], odnosno male verovatnoće predviđanja [34]. Međutim, u našem istraživanju postoji dermoskopski doprinos koji ukazuje da u slučaju negativnog rezultata za melanom, sa nivoa male verovatnoće predviđanja postojanja melanoma kod kliničke dijagnize, dermoskopija podiže vrednost na ubedljivу verovatnoćу predviđanja. Razlike u rezultatima studija treba sagledavati i kroz činjenicu, da su studije Menziesa i Dolianitisa posvećene tačnosti lekara neekspertskeg nivoa dermoskopskog znanja.

Tabela 51. Komparativna analiza odnosa verodostojnosti kliničke i dermoskopske dijagnostike melanoma

Izvor [Ref]	Akgoritam		PLR				NLR			
			Ubedljiva	Umerena	Mala	Minimalna	Ubedljiva	Umerena	Mala	Minimalna
	KLA	DSA	>10	10-5	5-2	2-1	<0,1	0,1-0,2	0,2-0,5	0,5-1
Menzies ^a [33]	NE	M.met			2,44					0,74
					4,83					0,53
Dolianitis ^a [34]	NE	ABCD(d) 7PCL M.met			4,20				0,46	
					4,00				0,28	
					3,00				0,25	
ORS istraživanje		ABCD(k) ABCD(d) 7PCL M.met		15,29				0,33		
					6,26		0,04			
				21,80			0,06			
					12,97		0,04			

Skraćenice: Ref, reference; PLR, pozitivni odnos verovatnoće; NLR, negativni odnos verovatnoće; KLA, klinički algoritam; DSA, dermoskopski algoritam; NE, golim okom (vizuelno); M.met, Meziesov metod; ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; 7PCL, 7PCL dermoskopski algoritam; a, Herschornova [35] je uradila kalkulaciju dermoskopskog doprinosa PLR i NLR vrednosti na osnovu publikovanih rezultata u studijama Argenziana i Menziesa

6.5.3. Korelacija tačnosti kliničke i dermoskopske diferencijacije bazocelularnog karcinoma od ostalih nemelanocitnih promena

Senzitivnost kliničke dijagnoze za bazocelularni karcinom u našem istraživanju je 73,7%, a dermoskopske 98,6%, što ukazuje da dermoskopija, sa statistički značajnom razlikom, unapređuje kliničku dijagnozu za 24,9%. Ovaj rezultat je jedino moguće komparirati sa rezultatom koji je publikovao Nachbar [31], gde je dermoskopska vrednost senzitivnosti iznosila 84,0% što je dalo dermoskopski doprinos od 52%. Visoka vrednost senzitivnosti dermoskopske dijagnoze bazocelularnog karcinoma, postignuta u našem istraživanju, u saglasnosti je sa rezultatom od 95,0% do 97,0% senzitivnosti koju je publikovao Altamura [47], na osnovu komparativne analize rezultata 4 eksperta koja su učestvovala u testiranju. Nažalost, u studiji Altamurae nije rađena komparacija sa kliničkom dijagnozom, tako da ne možemo prosuđivati o dermoskopskom doprinisu.

Specifičnost kliničke dijagnoze za bazocelularni karcinom u našem istraživanju od 98,1% takođe ne možemo komparirati ni sa jednim rezultatom iz literature. Ali, to je moguće uraditi sa dermoskopskom specifičnošću. U našem istraživanju, specifičnost dermoskopske dijagnoze je 99,5% dok je ona varirala od 87,0% do 96,0% u studiji Altamurae [47]. U našem istraživanju postignut je dermoskopski doprinos od 1,4% u odnosu na kliničku specifičnost, dok je kod Altamurae, radi izostanka komparacije sa kliničkom tačnošću, izostala i mogućnost procene dermoskopskog doprinsa.

Prediktivne vrednosti kod kliničke dijagnoze za bazocelularni karcinom u našem istraživanju iznose 84,3% za PPV i 96,4% za NPV. Sa druge strane, prediktivne vrednosti dermoskopije su 96,5% za PPV i 99,8% za NPV. Dermoskopski doprinos u odnosu na kliničku vrednost za PPV iznosi 12,2% a za NPV 3,4%. Iz već pomenutog razloga izostanka kliničke dijagnostike, moguća je jedino komparacija sa prediktivnim vrednostima dermoskopije koju je publikovao Altamura. U njihovoј studiji koja je zasnovana na komparaciji rezultata 3 eksperta, PPV za bazocelularni karcinom varira od 88,0% do 96,0% a NPV od 94,0% do 97,0% što je u velikoj saglasnosti sa rezultatima našeg istraživanja.

Kada su u pitanju rezultati odnosa verodostojnosti za bazocelularni karcinom, njih je za sada jedino moguće sagledavati kroz rezultate našeg istraživanja.

Na osnovu PLR vrednosti u slučaju pozitivnog rezultata, dermoskopija čuva i dalje unapređuje već postignutu klinički ubedljivu verovatnoću predviđanja postojanja bazocelularnog karcinoma.

Na osnovu NLR vrednosti u slučaju negativnog rezultata dermoskopski doprinos se ogleda u podizanju klinički postignute male verovatnoće predviđanja na nivo ubedljive verovatnoće predviđanja postojanja bazocelularnog karcinoma (Tabela 39).

Za ostale nemelanocitne promene (SK, VL i DF) nema studija koje komparativno analiziraju kliničku i dermoskopsku dijagnozu. Iz tih razloga nam ostaju jedino rezultati našeg istraživanja koji ukazuju da kod sve tri nemelanocitne promene postoje statistički značajna razlike dermoskopskog doprinosa kod vrednosti senzitivnosti. Međutim, kod vrednosti specifičnosti dermoskopski doprinos sa statistički značajnom razlikom jedino postoji kod vaskularnih promena. Kada su u pitanju odnosi verodostojnosti, a na osnovu PLR vrednosti u slučaju pozitivnog rezultata, dermoskopija čuva i dalje unapređuje postignutu klinički ubedljivu verovatnoću predviđanja postojanja svih nemelanocitnih promena. Istovremeno, na osnovu NLR vrednosti u slučaju negativnog rezultata, klinički postignutu malu verovatnoću predviđanja postojanja nemelanocitnih promena, dermoskopija podiže na nivo ubedljive verovatnoće predviđanja kod seboroične keratoze i vaskularnih promena i na umerenu verovatnoće predviđanja kod dermatofibroma (Tabela 39).

6.5.4. Korelacija tačnosti kliničke i dermoskopske diferencijacije malignih od benignih pigmentnih kožnih promena

Analizu tačnosti i pouzdanosti kliničke i dermoskopske dijagnostike malignih kožnih promena publikovali su Argenziano 2006. godine [21] i Menzies 2009. godine [33]. Kao egzaminatori, u Argenzianovoj studiji učestvovala su 73 a u Menziesovoj 63 lekara. Argenzianova studija obuhvata 2522 pigmentnih kožnih promena od kojih su 92 bile maligne (12 melanoma, 66 bazocelularnih karcinoma i 14 skvamocelularnih karcinoma). Studija Menziesa je obuhvata 374 pigmentne kožne promene od kojih su 42 bile maligne (34 melanoma, 4 bazocelularna karcinoma i 2 Bowenove bolesti). Ostale glavne karakteristike ovih studija prikazane su u Tabeli 40. Senzitivnost kliničke dijagnostike malignih promena u ovim studijama je niska, a varirala je od 40,0% [33] do 54,1% [21], dok su dermoskopske vrednosti nešto veće, a kretale su se od 55,0% [33] do 79,2% [21].

Dermoskopski doprinos je bio evidentiran u obe studije, s tim da je statistički značajna razlika u odnosu na kliničku dijagnozu evidentirana u Argenzianovoj studiji. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju postojanje statistički značajne razlike dermoskopskog doprinosa za senzitivnost u diferencijaciji malignih promena, koja je varirala od 18,6% do 22,4%, u zavisnosti od korišćenog algoritama (Tabela 52).

Tabela 52. Komparativna analiza senzitivnosti i specifičnosti, kliniče i dermoskopske diferencijacije malignih kožnih promena

Izvor [Ref]	Algoritam		Senzitivnost			Specifičnost		
	KLA	DSA	klinika	dermoskopija	razlika	klinika	dermoskopija	razlika
Argenziano [21]	ABCD (k)	3PCL	54,1%	79,2%	25,1% ⁺	71,3%	71,8%	0,5%*
Menzies [33]	NE	M.met	40,0%	55,0%	15,0%*	84,6%	89,0%	4,4%*
	ABCD (k)		76,5%			96,7%		
ORS istraživanje	ABCD(d) 7PCL M.met		95,1% 98,9% 97,7%	18,6% ⁺ 22,4% ⁺ 21,2% ⁺		98,5% 94,8% 96,3%	1,8% ⁺ 1,9% ⁺ -0,4%*	

Skraćenice: Ref, reference; KLA, klinički algoritam; DSA, dermoskopski algoritam; NE, golim okom (vizuelno); ABCD (k). ABCD kliničko pravilo; 3PCL, 3PCL dermoskopski algoritam; ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; 7PCL (d), 7 PCL dermoskopski algoritam; M.met, Menziesov metod; +, signifikantno ($P<0.01$); +, nije signifikantno

Specifičnost kliničke dijagnostike malignih promena u studijama Argenziana i Menziesa se kretala od 71,3% [21] do 84,1% [33]. Sa druge strane, dermoskopske vrednosti specifičnosti bile su skoro u istim granicama od 71,8% [21] do 89,0% [33]. Dermoskopski doprinos je bio minimalno pozitivan, ali bez statistički značajne razlike. Vrednosti specifičnosti u našem istraživanju su veoma visoke, od 96,7% kod kliničke do 94,8%-98,5% kod dermoskopske diferencijacije (u zavisnosti od korišćenog algoritma na drugom dermoskopskom koraku). Statistički značajna razlika dermoskopskog doprinosa vrednosti specifičnosti postoji kod ABCD i 7PCL dermoskopskih algoritama, ali ne i kod Menziesovog metoda.

Međutim, značajno je uočiti i karakteristiku koja je prezentovana u sve tri studije, a koja se odnosi na vrednosti senzitivnosti i specifičnosti sa jedne strane i dermoskopski doprinos sa druge. Vrednosti senzitivnosti i specifičnosti kako kliničke, tako i dermoskopske dijagnostike značajno se razlikuju, dok su vrednosti dermoskopskog doprinosa veoma bliske.

To ukazuje da je dermoskopski doprinos konstantan, a da se razlike odnose samo na startnu visinu kliničke tačnosti.

Prediktivne vrednosti i odnosi verodostojnosti kliničke i dermoskopske dijagnostike malignih kožnih promena publikovane su samo u nekoliko studija [21,33]. U našem istraživanju se dermoskopski doprinos kod pozitivne prediktivne vrednosti kretao od -3,0% do 9,5%, u zavisnosti od korišćenih algoritama (Tabela 53).

Tabela 53. Komparativna analiza prediktivnih vrednosti kliničke i dermoskopske diferencijacije malignih kožnih promena

Izvor [Ref]	Algoritam		PPV				NPV	
	KIA	DSA	klinika	Dermoskopija	razlika	klinika	Dermoskopija	razlika
Argenziano [21]	ABCD (k)	3PCL	11,3%	16,1%	4,8%*	95,8%	98,1%	2,3%*
Menzies [33]	NE		25,8%	40,0%	14,2%*	91,3%	93,7%	2,4%*
ORS istraživanje	ABCD (k)	ABCD (d) 7PCL (d) M.met	92,9% 83,4% 84,8%	9,5%# -3,0%# 1,4%#	98,9% 95,0% 99,5%	3,9%# 4,7%# 4,5%#		

Skraćenice: Ref, reference; KLA, klinički algoritam; DSA, dermoskopski algoritam; NE, golin okom (vizuelno); PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost; ABCD (k), ABCD kliničko pravilo; 3PCL, 3PCL dermoskopski algoritam; ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; 7PCL, 7PCL dermoskopski algoritam; M.met, Menziesov metod; *, nije signifikantno, #, nije data vrednost

Osim kod 7PCL dermoskopskog algoritma, gde je evidentiran negativan rezultat (-3,0%), rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa dermoskopskim doprinosom kod vrednosti PPV koje su publikovali Argenziano (4,8%) i Menzies (14,2%). Sve tri studije su evidentirale dermoskopski doprinos za negativnu prediktivnu vrednost. U našem istraživanju vrednosti NPV su varirale od 3,9% do 4,7%, a kod Argenzianoa i Menziesa od 2,3% do 2,4% (Tabela 53).

Kao i kod melanoma, Herschornova [35] je uradila kalkulaciju dermoskopskog doprinosa kod odnosa verodostojnosti na osnovu publikovanih rezultata u studijama Argenzianoa i Menziesa [21,33]. Na osnovu PLR vrednosti, u slučaju pozitivnog rezultata za maligne promene, dermoskopski doprinos postoji u studiji Argenzianoa (sa klinički minimalne na malu dermoskopsku vrednost verovatnoće predviđanja) ali ne i kod Menziesa (Tabela 54).

Tabela 54. Komparativna analiza odnosa verodostojnosti kliničke i dermoskopske diferencijacije za malignih kožnih promena

Izvor [Ref]	Algoritam	PLR				NLR			
		Ubedljiva	Umerena	Mala	Minimalna	Ubedljiva	Umerena	Mala	Minimalna
			>10	10-5	5-2	2-1			
KLA	DSA								
Argenziano [21]	ABCD (k)				1,89 ^a				0,64 ^a
		3PCL			2,81 ^a				0,29 ^a
Menzies [33]	NP				2,60 ^a				0,71 ^a
		M.met			5,00 ^a				0,51 ^a
ORS istraživanje	ABCD (k)	23,51					0,24		
	ABCD (d)	61,52				0,05			
	7PCL (d)	19,14				0,01			
	M.met	26,12				0,02			

Skraćenice: Ref, reference; KLA, klinički algoritam; DSA, dermoskopski algoritam; NE, golin okom (vizuelno); ABCD (k). ABCD kliničko pravilo; 3PCL, 3PCL dermoskopski algoritam; ABCD (d), ABCD dermoskopski algoritam; 7PCL (d), 7 PCL dermoskopski algoritam; M.met, Menziesov method; a, Herschorn [35] je uradio kalkulaciju dermoskopskog doprinosa PLR i NLR na osnovu publikovanih rezultata u studijama Argenziano-a i Menzesa

U našem istraživanju je rezultat nešto drugačiji. Postignutu ubedljivu verovatnoću predviđanja maligne promene kod kliničke dijagnoze, dermoskopija čuva bez obzira na korišćeni algoritam.

Na osnovu NLR vrednosti (u slučaju negativnog rezultata), dermoskopski doprinos se u studiji Argenziana ogledao u tome da je klinički minimalna verovatnoća predviđanja podignuta na dermoskopski malu verovatnoću predviđanja postojanja maligne promene. Kod Menzesa nije bilo dermoskopskog doprinosa, jer je vrednost i nakon dermoskopije ostala na nivou male verovatnoće predviđanja postignute kod kliničke dijagnoze (Tabela 54). U odnosu na navedene studije, rezultati našeg istraživanja su ukazali da postoji dermoskopski doprinos kod diferencijacije malignih promena koji, sa nivoa klinički male verovatnoće predviđanja, rezultat podiže na nivo ubedljive verovatnoće predviđanja postojanja maligne promene kod dermoskopije, nezavisno od korišćenog dermoskopskog algoritma.

7. ZAKLJUČCI

1. Klinička analiza pigmentnih kožnih promena

Analiza asimetrije, boje, evolucije, promene rasta, promene oblika, promene boje, krvarenja ili kraste i bola ili promene osećaja su statistički značajno korisne, dok analiza iregularnih ivica, dijametra i upale nema značaja u kliničkoj diferencijaciji pigmentnih kožnih promena.

2. Dermoskopska analiza pigmentnih kožnih promena

Analiza asimetrije, boje i strukture su statistički značajno korisne u dermoskopskoj diferencijaciji pigmentnih kožnih promena, dok analiza iregularnih ivica nema značaja u dermoskopskoj diferencijaciji pigmentnih kožnih promena.

3. Patohistološka analiza pigmentnih kožnih promena

Intradermalni tip bio je najčešći patohistološki tip kod melanocitnih nevusa, nodularni kod melanoma, a superficialni tip kod bazocelularnog karcinoma.

Nije bilo razlike učestalosti između tankih i debelih melanoma.

4. Analiza pigmentnih kožnih promena u odnosu na pol, uzrast i lokalizaciju

U odnosu na pol ispitanika uočena je statistički značajno veća učestalost melanocitnih nevusa kod žena, a bazocelularnog karcinoma kod muškaraca. Za ostale pigmentne kožne promene nisu uočene statistički značajne razlike učestalosti vezana za pol.

U odnosu na uzrast ispitanika uočena je statistički značajno veća učestalost, u starosnoj grupi preko 75 godina života: bazocelularnog karcinoma kod oba pola zajedno i seboroične keratoze kod muškaraca. Za ostale pigmentne kožne promene nisu uočene statistički značajne razlike učestalosti vezana za uzrast.

U odnosu na anatomske regije ispitanika sa melanocitnim promenama uočene su statistički značajno veće učestalosti: kod melanocitnih nevusa za pektoralnu regiju kod žena, kosmati deo poglavine kod muškaraca i za leđa kod oba pola zajedno; a kod melanoma za kosmati deo poglavine kod muškaraca.

Kod nemelanocitnih promena statistički značajno veće učestalosti u odnosu na anatomske regije ispitanika uočene su: kod bazocelularnog karcinoma za abdominalnu regiju kod žena, kosmati deo poglavine kod muškaraca i za lice kod oba pola zajedno, a kod dermatofibroma za donje ekstremitete kod oba pola zajedno. Za seboroičnu keratozu i vaskularne promene nisu uočene statistički značajne razlike učestalosti vezane za anatomske regije.

5. Utvrđivanje senzitivnosti, specifičnosti i dijagnostičke pouzdanosti kliničkog pregleda u dijagnostici pigmentnih kožnih promena

Visoka vrednost senzitivnosti kliničkog pregleda od 95,5% uočena je samo kod melanocitnih nevusa, dok su srednje vrednosti senzitivnosti kliničkog pregleda uočene za melanom, seboroičnu keratozu, bazocelularni karcinom i vaskularne promene a bile su (redom): 68,5%, 72,3%, 73,7% i 79,3%. Samo je za dermatofibrom klinički pregled bio nisko senzitivna dijagnostička metoda sa 54,2%.

Visoke vrednosti specifičnosti kliničkog pregleda uočene su za melanom, bazocelularni karcinom, seboroičnu keratozu, vaskularne promene i dermatofibrom, a bile su (redom): 95,5%, 98,1%, 98,1%, 99,3% i 99,7%. Samo je za melanocitne nevuse klinički pregled bio srednje specifična dijagnostička metoda sa 68,5%.

6. Utvrđivanje senzitivnosti, specifičnosti i dijagnostičke pouzdanosti dermoskopskog pregleda u dijagnostici pigmentnih kožnih promena

Visoke vrednosti senzitivnosti dermoskopskog pregleda uočene su za melanom, melanocitne nevuse, vaskularne promene, seboroičnu keratozu, i bazocelularni karcinom, a bile su (redom) 92,6% do 95,7%, 94,2% do 96,7%, 96,6%, 96,9% i 98,6%. Srednje vrednosti senzitivnosti

uočene su, 84,6% za melanom kada se koristi ABCD dermoskopski algoritam i 83,3% za dermatofibrom kod evaluacije na prvom dermoskopskom koraku.

Visoke vrednosti specifičnosti dermoskopskog pregleda uočene su za melanocitne nevuse, melanom, seboroičnu keratozu, bazocelularni karcinom, vaskularne promene i dermatofibrom, a bile su (redom): 92,6% do 95,7%, 94,2% do 96,7%, 98,7%, 99,5%, 99,8% i 99,9%. Srednja vrednost senzitivnosti od 84,6% uočena je jedino za melanocitne kada se koristio ABCD dermoskopski algoritam.

7. Korelacija kliničke i dermoskopske dijagnoze sa konačnom patohistološkom dijagnozom

Dermoskopija je statistički značajno unapredila senzitivnost kliničkog pregleda kod svih pigmentnih kožnih promena, osim kod melanocitnih nevusa gde je sačuvala klinički postignutu visoku vrednost senzitivnosti.

Dermoskopsko unapređenje senzitivnosti bilo je od 16,1% do 27,2% za melanom, 17,2% za vaskularne promene, 24,6% za seboroičnu keratozu, 24,9% za bazocelularni karcinom i 29,2% za dermatofibrom.

Dermoskopija je statistički značajno unapredila i specifičnost kliničkog pregleda za melanocitne nevusa od 16,1% do 27,2%, bazocelularni karcinom za 1,4% i vaskularne promene za 0,6%, dok je istovremeno sačuvala klinički postignutu visoku vrednost specifičnosti za melanom, seboroičnu keratozu i dermatofibrom.

8. LITERATURA

1. Stern RS. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):279-282.
2. Australian Institute of Health and Welfare, Cancer Australia. *Cancer in Australia 2012: an overview.* Cancer series no. 74. Cat. no. CAN 70. Canberra: AIHW;2012.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2015.* Atlanta: American Cancer Society; 2015.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6):1374-403.
5. National Cancer Intelligence Network. *Stage Breakdown by CCG 2013.* London: NCIN; 2016.
6. Dennis LK, Vanbeek MJ, Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and Risk of Cutaneous Melanoma: Does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2008; 18(8):614-27.
7. Chang YM, Barrett JH, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes. A pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int. J. Epidemiol.* 2009; 38: 814–830.
8. Miljuš D, Živković S, Božić Z. *Cancer Incidence and Mortality in Central Serbia 2012.* Institute of Public Health of Serbia “ Dr Milan Jovanovic- Batut”. Belgrade;2014.
9. National Cancer Intelligence Network (NCIN). *Mortality, Incidence and gender Malignant Melanoma.* London: NCIN. 2012.
10. Slingluff CL, Vollmer RT, Seigler HF. Multiple primary melanoma: incidence and risk factors in 283 patients. *Surgery.* 1993; 113:330–339.
11. MacKie RM. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer.* 1998;34 (Suppl 3):3–6.
12. Zhang H, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Modification of second cancer risk after malignant melanoma by parental history of cancer. *Br J Cancer.* 2008;99:536-8.
13. Newton Bishop JA, Gruis NA. Genetics: what advice for patients who present with a family history of melanoma? *Semin. Oncol.* 2007; 34:452–59.

14. Australian Institute of Health and Welfare, Cancer Australia. Non-melanoma skin cancer: general practice consultations, hospitalisation and mortality. Canberra: AIHW;2008.
15. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014; 24 (3):312-329.
16. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer—the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 624:89–103.
17. Levi F, Randimbison L, Maspoli M, Te, VC, La Vecchia C. High incidence of second basal cell skin cancers. *Int J Cancer.* 2006;119:1505-7.
18. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology.*1998;197:11-17.
19. Walter FM, Prevost TA, Vasconcelos J, Hall PH, Burrows NP, Morris HC, et al. Using the 7-point checklist as a diagnostic aid for pigmented skin lesions in general practice: a diagnostic validation study. *British Journal of General Practice.* 2013; 63(610): e345–e353.
20. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. Accuracy of the first step of the dermatoscopic 2-step algorithm for pigmented skin lesions. *Research Dermatol Pract Concept.* 2012;2(3):8.
21. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1877-82.
22. Benelli C, Roscetti E, Pozzo VD, Gasparini G, Cavicchini S. The dermoscopic versus the clinical diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol.* 1999; 9: 470–76.
23. Binder M, Puespoeck-Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, Pehamberger H. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36:197–202.
24. Cristofolini M, Zumiani G, Bauer P, Cristofolini M, Boi S, Micciolo R. Dermatoscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmentary lesions. *Melanoma Res.* 1994; 4:391–394.
25. Dummer W, Doehnel KA, Remy W. Videomicroscopy in differential diagnosis of skin tumors and secondary prevention of malignant melanoma. *Hautarzt.* 1993;44:772–776.

26. Lorentzen H, Weismann K, Petersen CS, Larsen FG, Secher L, SKéDT. Clinical and dermatoscopic diagnosis of malignant melanoma assessed by expert and non-expert groups. *Acta Dermatol Venereol.* 1999;79:301–04.
27. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology.* 1995;190:25–30.
28. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol.* 2000;143(5):1016-20.
29. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies S W. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *British Journal of Dermatology.* 2008;159(3): 669-676.
30. Carli P, De Giorgi V, Naldi L, Dosi G. Reliability and interobserver agreement of dermoscopic diagnosis of melanoma and melanocytic naevi. *Eur J Cancer Prev.* 1998;7: 397–402.
31. Nachbar F, Stoltz W, Merkle T, Cognetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al. The ABCD rule of dermatoscopy: high prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30: 551–59.
32. Stanganelli I, Serafini M, Bucch L. A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology.* 2000; 200: 11–16.
33. Menzies SW, Emery J, Staples M, Davies S, McAvoy B, Fletcher J, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1270-1277.
34. Doliantis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):1008-1014.
35. Herschorn A. Dermoscopy for melanoma detection in family practice. *Can Fam Physician.* 2012;58(7):740-745.
36. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, Wilkinson D. Dermatoscopy in routine practice:'Chaos and clues'. *Australian family physician.* 2012;41(7):482-487.

37. Stolz, W, Riemann, A, Cognetta, AB, Pillet, L, Abmayr, W. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol.* 1994;4:521–527.
38. Menzies SM, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and Morphologic Characteristics of Invasive Melanomas Lacking Specific Surface Microscopic Features. *Arch Dermatol.* 1996;132(10):1178-1182.
39. Bowling J, Argenziano G, Azenha A, Bandic J, Bergman R, Blum A, et al. Dermoscopy Key Points: Recommendations from the International Dermoscopy Society. *Dermatology.* 2007;214:3–5.
40. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1563–1570.
41. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, MD, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48(5):679–693.
42. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52(1):109–121.
43. Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, Kreusch J, Oliviero M, Naldi L, et al. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1556-1560.
44. Ferrari A, Soyer HP, Peris K, Argenziano G, Mazzocchetti G, Piccolo D, et al. Central white scar-like patch: a dermoscopic clue for the diagnosis of DF. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 1123–1125.
45. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1012- 1016.
46. Menzies SW. Dermoscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Clin Dermatol.* 2002; 20: 268-269.
47. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: Morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:67-75.

48. Giacomel J, Zalaudek I. Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2005;31:1710-1713.
49. Takenouchi T. Key points in dermoscopic diagnosis of basal cell carcinoma and seborrheic keratosis in Japanese. *Journal of Dermatology.* 2011; 38: 59–65.
50. Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, Di Cesare A, Fidanza R, Riitano A, et al. Vascular patterns in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(3):358-361.
51. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1485-1489.
52. Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, Buccini P, De Simone P, Eibenschutz L, et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):785-790.
53. Fitzpatrick TB, Breathnach AS. The epidermal melanin unit system. *Dermatol Wochenschr.* 1963;147: 481-489.
54. Bolognia JL, ed. *Dermatology.* New York: Mosby. 2003; p.1823-1824.
55. Carr J, Mackie M. “Point mutations in the N-ras oncogene in malignant melanoma and congenital naevi,” *British Journal of Dermatology.* 1994;131(1):72–77.
56. Jafari M, Papp T, Kirchner S, Diener U, Henschler D, Burg G, et al. “Analysis of ras mutations in human melanocytic lesions: activation of the ras gene seems to be associated with the nodular type of human malignant melanoma,” *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 1996;121(1):23–30.
57. Papp T, Pemsel H, Zimmermann R, Bastrop R, Weiss DG, Schiffmann D. “Mutational analysis of the N-ras, p53, p16(INK4a), CDK4, and MC1R genes in human congenital melanocytic naevi,” *Journal of Medical Genetics.* 1999; 36(8):610–614.
58. Karlsson MA, Rodvall Y, Wahlgren CF, Wiklund K, Lindelöf B. Similar anatomical distributions of childhood naevi and cutaneous melanoma in young adults residing in northern and southern Sweden. 2015; 51(14):2067–2075.
59. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Millikan RC, Groben PA, Hao H, et al. “Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2007;16(5):991–997.
60. Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG. Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:2318-2324.

61. Oliveria SA, Satagopan JM, Geller AC, et al. Study of Nevi in Children (SONIC): baseline findings and predictors of nevus count. *Am J Epidemiol.* 2009; 169:41.
62. Aalborg J, Morelli JG, Mokrohisky ST, Asdigian NL, Byers TE, Dellavalle RP, et al. Tanning and increased nevus development in very-light-skinned children without red hair. *Arch Dermatol.* 2009; 145(9):986-989.
63. Kruger S, Garbe C, Buttner P, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE. Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma: results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:920-926.
64. Ernfors P. Cellular origin and developmental mechanisms during the formation of skin melanocytes. *Exp Cell Res.* 2010; 316:1397-1407.
65. Cramer SF, Fesyuk A. On the development of neurocutaneous units-implications for the histogenesis of congenital, acquired, and dysplastic nevi. *Am J Dermatopathol.* 2012; 34:60-81.
66. Gleason BC, Crum CP, Murphy GF. Expression patterns of MITF during human cutaneous embryogenesis: evidence for bulge epithelial expression and persistence of dermal melanoblasts. *J Cutan Pathol.* 2008; 35:615-622.
67. Ross AL, Sanchez M, Grichnik AM. Molecular Nevogenesis. *Dermatology Research and Practice Volume.* 2011.
68. Ingordo V, Gentile C, Iannazzone SS, Cusano F, Naldi L. Congenital melanocytic nevus: an epidemiologic study in Italy. *Dermatology.* 2007;214(3):227-230.
69. McKee P, Calonje E, Granter S. Pathology of the Skin, With Clinical Correlations. In: *Melanocytic Nevi.* 3rded. Philadelphia, PA: Mosby; 2005.
70. Palicka GA, Rhodes AR. Acral melanocytic nevi: prevalence and distribution of gross morphologic features in white and black adults. *Arch Dermatol.* 2010;146(10):1085-1094.
71. Carli P, Naldi L, Lovati S, La Vecchia C. The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer.* 2002;101(4):375-379.
72. Siskind V, Darlington S, Green L, Green A. Evolution of melanocytic nevi on the faces and necks of adolescents: a 4 y longitudinal study. *J Invest Dermatol.* 2002;118(3):500-504.

73. MacLennan R, Kelly JW, Rivers JK, Harrison SL. The Eastern Australian Childhood Nevus Study: site differences in density and size of melanocytic nevi in relation to latitude and phenotype. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(3):367-375.
74. Enta T, Kwan TY. Melanocytic nevi in sun-protected Canadian Hutterite children. *Arch Dermatol.* 1998;134(3):379-381.
75. Clemmensen OJ, Kroon S. The histology of "congenital features" in early acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(4):742-746.
76. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob AA, Blum A, Richtig E, et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):299- 304.
77. Krengel S. Nevogenesis-new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol.* 2005;27(5):456-465.
78. Masson P. My conception of cellular nevi. *Cancer.* 1951;4(1):9-38.
79. Aguilera P, Puig S, Guilabert A, Julià M, Romero D, Vicente A, et al. Prevalence study of nevi in children from Barcelona. Dermoscopy, constitutional and environmental factors. *Dermatology.* 2009;218(3):203-214.
80. Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(1):51-57.
81. Gallus S, Naldi L, Carli P, La Vecchia C. Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Nevus count on specific anatomic sites as a predictor of total body count: a survey of 3,406 children from Italy. *Am J Epidemiol.* 2007;166(4):472-478.
82. Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics:nevi of special sites. *Modern Pathology.* 2006;19:S4–S20.
83. Harris GR, Shea CR, Horenstein MG, Reed JA, Burchette JL Jr, Prieto VG. Desmoplastic (sclerotic) nevus: an underrecognized entity that resembles dermatofibroma and desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23(7):786-794.
84. DeFazio J, Zalaudek I, Busam KJ, Cota C, Marghoob A. Association between melanocytic neoplasms and seborrheic keratosis: more than a coincidental collision? *Dermatol Pract Concept.* 2012; 2(2).

85. Krengel S, Scope A, Dusza SW, Vonthein R, Marghoob AA. New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):441-451.
86. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Zalaudek I, Piccolo D, Kerl H, et al. Dermoscopic classification of Clark's nevi (atypical melanocytic nevi). *Clin Dermatol.* 2002;20(3):255-258.
87. González-Cámpora R, Galera-Davidson H, Vázquez-Ramírez FJ, Díaz-Cano S. Blue nevus: classical types and new related entities. A differential diagnostic review. *Pathol Res Pract.* 1994;190(6):627-635.
88. Zembowicz A, Granter SR, McKee PH, Mihm MC. Amelanotic cellular blue nevus: a hypopigmented variant of the cellular blue nevus: clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(11):1493-1500.
89. Ferrara G, Soyer HP, Malvehy J, Piccolo D, Puig S, Sopena J, et al. The many faces of blue nevus: a clinicopathologic study. *J Cutan Pathol.* 2007;34(7):543-551.
90. Bortolani A, Barisoni D, Scomazzoni G. Benign "metastatic" cellular blue nevus. *Ann Plast Surg.* 1994;33(4):426-431.
91. Meyerson LB. A peculiar papulosquamous eruption involving pigmented nevi. *Arch Dermatol.* 1971;103(5):510-512.
92. Ackerman AB, Magana-Garcia M. Naming acquired melanocytic nevi. Unna's, Miescher's, Spitz's Clark's. *Am J Dermatopathol.* 1990;12(2):193-209.
93. Unna PG. Naevi und naevocarcinoma. *Berl Klin Wochenschr.* 1893;30:14–16.
94. Li CC, Harrist TJ, Noonan VL, Woo SB. Intraoral Spitz nevus: case report and literature review. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol.* 2013; 117(4):e320-e324.
95. Barnhill RL. The Spitzoid lesion: rethinking Spitz tumors, atypical variants, 'Spitzoid melanoma' and risk assessment. *Modern Pathology.* 2006;19:S21–S33.
96. Paredes B, Hardmeier T. Spitz nevus and Reed nevus: simulating melanoma in adults. *Pathologe.* 1998;19(6):403-411.
97. Sommer LL, Barcia SM, Clarke LE, Helm KF. Persistent melanocytic nevi: a review and analysis of 205 cases. *J Cutan Pathol.* 2011;38(6):503-507.
98. Marghoob AA, Blum R, Nossa R, Busam KJ, Sachs D, Halpern A. Agminated atypical (dysplastic) nevi: case report and review of the literature *Arch. Dermatol.* 2001;137:917-920.

99. Bragg JW, Swindle L, Halpern AC, Marghoob AA. Agminated acquired melanocytic nevi of the common and dysplastic type. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005;52:67–73.
100. Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J Dermatol.* 2011; 38(1):25-34.
101. Cooper C, Arva NC, Lee C, Yélamos O, Obregon R, Sholl LM, et al. A clinical, histopathologic, and outcome study of melanonychia striata in childhood. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72(5):773-779.
102. Suh KY, Bolognia JL. Signature nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(3):508-514.
103. Elder DE. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology.* 2010; 56:112-120.
104. LeBoit PE, Bastian BC, Mooi WJ. Spitz naevus. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours.* IARC Press: Lyon; 2006. p.114-116.
105. Kerl H. Persistent (recurrent) melanocytic naevus. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours.* IARC Press: Lyon;2006. p. 113.
106. King R, Hayzen BA, Page RN, Googe PB, Zeagler D, Mihm MC. Recurrent nevus phenomenon: a regression. *Modern Pathology.* 2009;22, 611–617.
107. Cockerell CJ, Grant-Kels J, Cather JC, LeBoit PE. Dysplastic naevus. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon; 2006.* p.105-109.
108. Busam KJ. Metastatic melanoma to the skin simulating blue nevus. *Am J Surg Pathol.* 1999;23: 276-282.
109. Murali R, McCarthy SW, Scolyer RA. Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls. *Adv Anat Pathol.* 2009;16(6):365-382.
110. Barnhill RL Combined naevus. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours.* IARC Press: Lyon; 2006. p.100-102.
111. Elder DE, Xu X. Halo naevus. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours.* IARC Press: Lyon; 2006. p.118-119.

112. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasan A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon; 2006. p.50.
113. Brandling-Bennett HA, Morel KD. Epidermal nevi. Pediatric Clinics of North America. 2010; 57(5): 1177-1198.
114. Eng W, Cohen PR. "Nevus with fat: clinical characteristics of 100 nevi containing mature adipose cells". J Am Acad Dermatol. 1998; 39(5 Pt 1): 704-711.
115. English DR, Miline E, Simpson J. Sun protection and the development of melanocytic nevi in children. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:2873-2876.
116. Dadzie OE, Yang S, Emley A, Keady M, Bhawan J, Mahalingam M. RAS and RAF mutations in banal melanocytic aggregates contiguous with primary cutaneous melanoma: clues to melanomagenesis. Br J Dermatol. 2009;160:368–375.
117. Elder DE, Clark WH Jr, Elenitsas R, Guerry D, Halpern AC. The early and intermediate precursor lesions of tumor progression in the melanocytic system: common acquired nevi and atypical (dysplastic) nevi. Semin Diagn Pathol.1993;10(1):18-35.
118. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. J Am Acad Dermatol.1987;17(3):459-468.
119. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, Hole DJ. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. Br Med J (Clin Res Ed).1986;292(6535):1555-1559.
120. Seurage J, Wong E. Malignant skin neoplasm resulting from the transformation and uncontrolled proliferation of melanocytes. N Engl J Med. 2006;355(1):51-65.
121. Hocker TL, Singh MK, Tsao H. "Melanoma genetics and therapeutic approaches in the 21st century: moving from the benchside to the bedside." Invest Dermatol. 2008; 128(11):2575-2595.
122. Lin J, Hocker TL, Singh M, Tsao H. "Genetics of Melanoma Predisposition." Br J Dermatol. 2008; 159(2):286-289.
123. Firoz EF, Warycha M, Zakrzewski J, Pollens D, Wang G, Shapiro R, et al. Association of MDM2 SNP309, age of onset, and gender in cutaneous melanoma. Clin Cancer Res. 2009; 15(7):2573-2580.

124. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, Tucker MA. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol.* 1999;17:3245-3251.
125. Kefford R, Bishop JN, Tucker M, Bressac-de Paillerets B, Bianchi-Scarrá G, Bergman W, Goldstein A, et al. Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol.* 2002; 3:653-654.
126. Flaherty K, Puzanov I, Sosman J, Kim K, Ribas A, McArthur G, et al. Phase I study of PLX4032: proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(15S): 9000-9000.
127. Vogel RI, Ahmed RL, Nelson HH, Berwick M, Weinstock MA, Lazovich D. Exposure to indoor tanning without burning and melanoma risk by sunburn history. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(7).
128. Lazovich D, Isaksson Vogel R, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RL, Berwick M, et al. Association Between Indoor Tanning and Melanoma in Younger Men and Women. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(2):268-275.
129. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(5):847-857.
130. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer.* 2007; 120:1116.
131. Australian Institute of Health and Welfare. Australian Cancer Incidence and Mortality (ACIM) books: Melanoma of the skin. Canberra: AIHW. 2015.
132. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society. 2016.
133. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-1145.
134. Ministry of Health. 2014. Cancer: New Registrations and Deaths 2011.
135. Franceschi S, Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer.* 1996; 67: 24-28.
136. de Vries E, Bray F, Coebergh JW, Cerroni L, Ruiter DJ, Elder DE, et al. Malignant melanoma: Introduction. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): World

- Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon; 2006. p.52-65.
137. Youl PH, Janda M, Aitken JF, Del Mar CB, Whiteman DC, Baade PD. Body-site distribution of skin cancer, pre-malignant and common benign pigmented lesions excised in general practice. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):35-43.
138. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin.* 1985;35:130-151.
139. Fitzpatrick TB, Rhodes AR, Sober AJ, Mihm MC. Primary malignant melanoma of the skin: the call for action to identify persons at risk; to discover precursor lesions; to detect early melanomas. *Pigment Cell.* 1988;9:110-117.
140. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA.* 2004;292:2771–2776.
141. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2010; 60(5):301–316.
142. Mackie RM. An illustrated guide to the recognition of malignant melanoma. Glasgow: Glasgow University Department of Dermatology. 1985.
143. Mackie RM. Malignant melanoma. A guide to early diagnosis. Glasgow: Glasgow University Department of Dermatology. 1989.
144. MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. *BMJ.* 1990; 301(6759): 1005–1006.
145. Menzies SW, Moloney FJ, Byth K, Avramidis M, Argenziano G, Zalaudek I et al. Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(6):699-709.
146. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, European Society for Medical Oncology. 2015. 26(suppl 5): v126-v132.
147. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly.* 2011; 141: w13320.

148. Bono A, Tolomio E, Trincone S, Bartoli C, Tomatis S, Carbone A, Santinami M.. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm. *Br J Dermatol.* 2006; 155(3): 570–573.
149. Grob JJ, Bonerandi JJ. The ‘ugly duckling’ sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 103–104.
150. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 159–165.
151. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 6199–6206.
152. Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER, et al. The "dysplastic" nevus. *Clinics in Dermatology.* 2009; 27(1):103–115.
153. Cyr PR. Atypical moles. *American Family Physician.* 2008; 78(6):735–740.
154. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: approaches to the patient with nevi. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2009; 60(5):719–738.
155. Harrington P, O'Kelly A, Trail IA, Freemont AJ. Amelanotic subungual melanoma mimicking pyogenic granuloma in the hand. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh.* 2002; 47(4):638-640.
156. King R, Googe PB, Page RN, Mihm MC Jr. Melanocytic lesions associated with dermatofibromas: a spectrum of lesions ranging from junctional nevus to malignant melanoma in situ. *Mod Pathol.* 2005; 18(8):1043-1047.
157. Haneke E, Bastia BC. Superficial spreading melanoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours.* IARC Press: Lyon; 2006. p. 66-67.
158. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005; 41(1):45–60.
159. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993; 329(16):1147–1151.

160. Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med.* 2003; 139(12):966–978.
161. Ramirez R, Schneider J. Practical guide to sun protection. *Surg Clin N Am.* 2003;83:97-107.
162. Diamond TH, Eisman JA, Mason RS, Nowson CA, Pasco JA, Sambrook PN et al. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust.* 2005; 182(6):281–285.
163. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005; 365: 687–701.
164. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *The Cochrane Library.* 2009.
165. Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 4387–4393.
166. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355:1307–1317.
167. Eggermont AM, Suciu S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer.* 2012; 48: 218–225.
168. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999; 17(7):2105-2116.
169. Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ, Ascierto PA, Dummer R, Eggermont AMM. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(3): 297–304.
170. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF (V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 323–332.

171. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372: 30–39.
172. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 16: 522–530.
173. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4-treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 375–384.
174. Dummer R, Daud A, Puzanov, Hamid O, Schadendorf D, Robert C, et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *J Transl Med.* 2015; 13(1): 05.
175. McWilliams RR, Rao RD, Buckner JC, Link MJ, Markovic S, Brown PD. Melanoma-induced brain metastases. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008; 8(5):743-755.
176. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. Melanoma of the skin. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.
177. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172:902-908.
178. Clark Jr WH. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biological behaviour. In: Montagna W, Hu F (eds). *Advances in the Biology of the Skin*, Vol. VIII. Pergamon: New York, 1967; p. 621–647.
179. Clark Jr WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. Histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969;29:705–726.
180. Crowson AN, Magro CM and Mihm MC Jr. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Modern Pathology.* 2006; 19:71–87.
181. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, Sober AJ. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J Cutan Pathol.* 1993; 20:126-129.

182. Gimotty PA, Van Belle P, Elder DE, Murry T, Montone KT, Xu X, Guerry D. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23:8048-8056.
183. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea J. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res.* 2005; 15:169-177.
184. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11:426-433.
185. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller III JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol.* 2001; 137:1169-1173.
186. Thomas NE, Busam KJ, From L, Kricker A, Armstrong BK, Anton-Culver SB, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade in primary melanomas is independently associated with melanoma-specific survival in the population-based genes, environment and melanoma study. *J Clin Oncol.* 2013;31:4252–4259.
187. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54:131-149.
188. Kounalakis N, Goydos JS. Tumor cell and circulating markers in melanoma: diagnosis, prognosis, and management. *Curr Oncol Rep.* 2005; 7:377-382.
189. Brochez L, Naeyaert JM. Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol.* 2000; 143:256-268.
190. Institute of Health and Welfare & Australasian Association of Cancer Registries 2012. Cancer in Australia: an overview.Cancer series no. 74. Cat. no. CAN 70. Canberra: AIHW; 2012.
191. Engholm G, Storm H, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Olafsdóttir E, et al. Å. NORDCAN: cancer incidence, mortality and prevalence in the Nordic countries, version 3.1. Association of Nordic Cancer Registries. Copenhagen: Danish Cancer Society. 2008.
192. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma

- Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012. JAMA Dermatol. 2015;151(9):976-981.
193. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. British Journal of Cancer (2014) 111, 203–20. Eur J Dermatol. 2015; 25(5):463-468.
194. Nguyen-Nielsen M, Wang L, Pedersen L, Olesen AB, Hou J, Mackey H, et al. The incidence of metastatic basal cell carcinoma (mBCC) in Denmark, 1997-2010. Int. J. Cancer. 2010;127:2190–2198.
195. Young C. Solar ultraviolet radiation and skin cancer. Occup Med (Lond). 2009;59:82–88.
196. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruyl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. Br J Dermatol 2005;152:481–488.
197. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. Br J Dermatol. 2002;146(61): 17–19.
198. Kim M, Park HJ, Baek SC, Byun DG, Houh D. Mutations of the p53 and PTCH gene in basal cell carcinomas: UV mutation signature and strand bias. J Dermatol Sci. 2002;29(1):1–9.
199. Jacob A. Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eyelids and other parts of the face. Dublin Hospital Rep Commun Med Surg. 1827; 4:232–239.
200. Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. Nat Cell Biol. 2010;12:299-305.
201. Bale AE, Yu K. ‘The hedgehog pathway and basal cell carcinomas’. Human Molecular Genetics. 2001;10 (7):757-762.
202. Crowson AN. ‘Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications’. Modern Pathology. 2006;19:127-147.
203. Kogerman P, Krause D, Rahnama F, Kogerman L, Unden AB, Zaphiropoulos PG, et al. Alternative first exons of PTCH1 are differentially regulated in vivo and may confer different functions to the PTCH1 protein. Oncogene. 2002; 21(39):6007–6016.
204. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J

- Photochem Photobiol. 2001;63(1-3): 8–18.
205. Baxter JM, Patel AN, Varma S. Facial basal cell carcinoma. Br Med J. 2012; 345: e5342.
206. National Cancer Intelligence Network (NCIN). Non-melanoma skin cancer in England, Scotland, Northern Ireland, and Ireland. London: NCIN; 2013.
207. Miljuš D, Vukićević A, Živković S. Cancer Incidence and Mortality in Central Serbia 2002. Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanovic- Batut”; Belgrade, 2005.
208. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population, 2012. JAMA Dermatol. 2015; 151(10):1081-1086.
209. Fransen M, Karahalios A, Sharma N, English DR, Giles GG, Sinclair RD. Non-melanoma skin cancer in Australia. Med J Aust. 2012;197(10):565-568.
210. Vilar-Coromina N, Miró-Queralt J, Cano-Bautista A, Vilardell-Gil L, Torres Babié P, Marcos-Gragera R. Non-melanoma skin cancer: incidence time trends analysis in Girona, Spain, 1994-2007. Med Clin (Barc). 2011; 137(4):145-151.
211. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of non melanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. Int J Cancer. 2010;127(9):2190-2198.
212. Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. Acta Derm Venereol. 2011;91(1):24-30.
213. Souza CFD, Thomé EP, Menegotto PF, Schmitt JV, Shibue JRT, Tarlé RG. Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions. An Bras Dermatol. 2011;86(2):272-277.
214. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, Pols JC, Green AC. Incidence of Basal Cell Carcinoma Multiplicity and Detailed Anatomic Distribution: Longitudinal Study of an Australian Population. Journal of Investigative Dermatology. 2009; 129, 323–328.
215. González VM, Busso SP, Leitner R, Casas G, Larralde M. Epidemiological study of basal cell carcinoma in a community hospital. (Dermatol Argent. 2009; 15(1):37-43.
216. Pelucchi C, Landro AD, Naldi L, Vecchia CL. Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an italian case-control study. Journal of

- Investigative Dermatology. 2007; 127(4):935–944.
217. Tefler NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the Management of Basal Cell Carcinoma. BJD. 2008;159(1).
218. Kossard S, Epstein EH Jr, Cerio R, Yu LL, Weedon D. Basal cell carcinoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Pathology and genetics skin tumours. Fourth edition. Lyon: IARCPRESS; 2006. p. 13-9.
219. Yadav S, Thami GP, Bhatnagar A, Gill S. Polypoid Basal Cell Carcinoma Masquerading as Pyogenic Granuloma. Indian J Dermatol. 2010; 55(3): 296–297.
220. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. J Am Acad Dermatol. 1990; 23: 1118-1126.
221. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasan A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon; 2006. p. 10.
222. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, Grob JJ. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. Dermatology. 2008;216(3):194-199.
223. Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2011;154(3):190-201.
224. Kutting B, Drexler H: UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention. Int Arch Occup Environ Health. 2010; 83:843-854.
225. Stulberg DL, Crandell B, Fawcett RS. Diagnosis and Treatment of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas. Am Fam Physician. 2004;70:1481-1488.
226. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. Plast Reconstr Surg. 2003;112:57-63.
227. Smeets NWJ, Krekels GAM, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, Neumann HM. “Surgical excision vs Mohs’ micrographic surgery for basalcell carcinoma of the face: randomised controlled trial,” The Lancet. 2004; 364 (9447):1766–1772.
228. Rodriguez-Vigil T, Vázquez-López F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. J Am Acad Dermatol. 2007;56(1):91-95.

229. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg.* 2004;30(2 Pt 2):297-300.
230. Quirk C, Gebauer K, De Ambrosis B, Slade HB, Meng TC. Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study. *Cutis.* 2010;85(6):318-324.
231. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1245-1266.
232. Jung DS, Cho HH, Ko HC, Bae YC, Oh CK, Kim MB, et al. Recurrent basal cell carcinoma following ablative laser procedures. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(4):723-729.
233. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer.* 2007;109(6):1053-1059.
234. Vu A, Laub D Jr. Metastatic Basal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Eplasty.* 2011;11:ic8.
235. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23(3-4):389-402.
236. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. 2011.
237. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol.* 2006;16(4):394-401.
238. Weedon D, Haneke E, Martinka M, Elgart GW, Mortimore RJ, Gross C, et al. Achantomas. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Pathology and genetics skin tumours. Fourth edition. Lyon: IARCPress; 2006. p. 39-47.
239. Ginarte M, Garcia-Caballero T, Fernandez-Redondo V, Beiras A, Toribio J. Expression of growth hormone receptor in benign and malignant cutaneous proliferative entities. *J Cutan Pathol.* 2000;27(6):276-282.
240. Groves RW, Allen MH, MacDonald DM. Abnormal expression of epidermal growth factor receptor in cutaneous epithelial tumours. *J Cutan Pathol.* 1992;19(1):66-72.
241. Nanney LB, Ellis DL, Levine J, King LE. Epidermal growth factor receptors in idiopathic and virally induced skin diseases. *Am J Pathol.* 1992;140(4):915-925.

242. Nakagawa K, Yamamura K, Maeda S, Ichihashi M. bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases. *Cancer.* 1994;74(6):1720-1724.
243. Teraki E, Tajima S, Manaka I, Kawashima M, Miyagishi M, Imokawa G. Role of endothelin-1 in hyperpigmentation in seborrhoeic keratosis. *Br J Dermatol.* 1996;135(6): 918-923.
244. Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R. The prevalence of seborrhoeic keratoses in an Australian population: does exposure to sunlight play a part in their frequency?. *Br J Dermatol.* 1997;137(3):411-414.
245. Sperry K, Wall J. Adenocarcinoma of the stomach with eruptive seborrheic keratoses: the sign of Leser-Trelat. *Cancer.* 1980;45(9):2434-2437.
246. Hairston MA Jr, Reed RJ, Derbes VJ. Dermatosis papulosa nigra. *Arch Dermatol.* 1964;89:655-658.
247. Braun-Falco O, Weissmann I. Stuccokeratoses. Review and own observations. *Hautarzt.* 1978;29(11):573-577.
248. Mishima Y, Pinkus H. Benign mixed tumor of melanocytes and malpighian cells. Melanoacanthoma: Its relationship to Bloch's benign non-nevoid melanoepithelioma. *Arch Dermatol.* 1960;81:539-550.
249. Malvehy J, Puig S, Braun RP, Marghoob AA, Kopf AW. *Handbook of Dermoscopy.* Informa Healthcare, London 2006.
250. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH. *An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions: dermoscopy.* Sydney, Australia: McGraw-Hill; 2003.
251. Sahin MT, Ozturkcan S, Ermertcan AT, Gunes AT. A comparison of dermoscopic features among lentigo senilis/initial seborrheic keratosis, seborrheic keratosis, lentigo maligna and lentigo maligna melanoma on the face. *J Dermatol.* 2004;31(11): 884-889.
252. Jackson JM, Alexis A, Berman B, Berson DS, Taylor S, Weiss JS. Current Understanding of Seborrheic Keratosis: Prevalence, Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(10):1119-1125.
253. Sangueza OP, Kasper RC, LeBoit P, Calonje E, Lee KC, Chan JKC, et al. Vascular tumours. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. *Pathology and genetics skin tumours.* Fourth edition. Lyon: IARCPress; 2006. p. 233-234.
254. Kim JH, Park HY, Ahn SK. Cherry Angiomas on the Scalp. *Case Rep Dermatol.* 2009;1(1):82-86.

255. Firooz A, Komeili A, Dowlati Y. Eruptive melanocytic nevi and cherry angiomas secondary to exposure to sulfur mustard gas. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40: 646-647.
256. Cohen AD, Cagnano E, Vardy DA. Cherry angiomas associated with exposure to bromides. *Dermatology.* 2001; 202:52-53.
257. Raymond LW, Williford LS, Burke WA. Eruptive cherry angiomas and irritant symptoms after one acute exposure to the glycol ether solvent 2-butoxyethanol. *J Occup Environ Med.* 1998; 40:1059-1064.
258. Barter RH, Letterman GS, Schurter M. Hemangiomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;87:625-634.
259. Plunkett A, Merlin K, Gill D, Zuo Y, Jolley D, Marks R. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *Int J Dermatol.* 1999;38:901-908.
260. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf H, Burgdorf W. *Dermatology.* Berlin: Springer; 2000.
261. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):361-374.
262. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, Pizzichetta MA., Marghoob A, Braun R, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol.* 2008;144(9):1120-1127.
263. Robinson JK, Hanke CW, Siegel DM, Fratila A. *Surgery of the skin—Procedural Dermatology* 2nd edition. 2010.
264. Eisenmann D, Jacobi KW. Use of the Ellmann Surgitron in eyelid and plastic surgery. *Ophthalmologe.* 1994;91(4):540-542.
265. Alster TS. Laser treatment of vascular lesions. Alster TS, ed. *Manual of Cutaneous Laser Techniques.* 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2000;p.33-52.
266. Zimmerman EE, Crawford P. Cutaneous cryosurgery. *Am Fam Physician.* 2012;86(12):1118-1124.
267. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *Am J Surg Pathol.* 1980;4(5):470-479.

268. De Aloe G, Rubegni P, Pacenti L, Miracco C, Fimiani M. Human herpesvirus type 8 is not associated with pyogenic granulomas with satellite recurrence. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 202-203.
269. Miller AM, Sahl WJ, Brown SA, Young SK, Quinlan CM, Patel PR, et al. The role of human papillomavirus in the development of pyogenic granulomas. *Int J Dermatol.* 1997;36(9):673-676.
270. Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases. *Pediatr Dermatol.* 1991;8(4):267-276.
271. Sills ES, Zegarelli DJ, Hoschander MM, Strider WE. Clinical diagnosis and management of hormonally responsive oral pregnancy tumor (pyogenic granuloma). *J Reprod Med.* 1996;41(7):467-470.
272. Harris MN, Desai R, Chuang TY, Hood AF, Mirowski GW. Lobular capillary hemangiomas: An epidemiologic report, with emphasis on cutaneous lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(6):1012-1016.
273. Ferrara G, Cavicchini S, Corradin MT. Hypopigmented atypical Spitzoid neoplasms (atypical Spitz nevi, atypical Spitz tumors, Spitzoid melanoma): a clinicopathological update. *Dermatol Pract Concept.* 2015; 5(1): 45–52.
274. Tay YK, Weston WL, Morelli JG. Treatment of pyogenic granuloma in children with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Pediatrics.* 1997;99(3):368-370.
275. Daya M. Complete resolution of a recurrent giant pyogenic granuloma on the palm of the hand following single dose of intralesional bleomycin injection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63(3):p.331-333.
276. Weyers W, Mentzel T, Kasper RC, Tosti A, Iorizzo M, Zelger B, et al. Fibrous, fibrohistiocytic and histiocytic tumours. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours.* IARC Press: Lyon; 2006. p. 254-262.
277. Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, et al. Histologic diagnosis of inflammatory skin disorders. An algorithmic method based on pattern analysis. 2nd ed. Lippiniott Williams and Wilkins: Baltimore. 1997.

278. Zelger BG, Zelger B. Dermatofibroma. A clinico-pathologic classification scheme. Pathologe. 1998; 19: 412419.
279. Zelger BG, Zelger B. Dermatofibroma (fibrous histiocytoma): an inflammatory or neoplastic disorder? Histopathology. 2001; 38: 379-381.
280. Calonje E. Is cutaneous benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma) a reactive inflammatory process or a neoplasm? Histopathology. 2000;37:278-280.
281. Evans J, Clarke T, Mattacks CA, Pond CM. Dermatofibromas and arthropod bites: is there any evidence to link the two? Lancet. 1989;2(8653):36-37.
282. Chen TC, Kuo T, Chan HL. Dermatofibroma is a clonal proliferative disease. J Cutan Pathol. 2000;27:36-39.
283. Hui P, Glusac EJ, Sinard JH, Perkins AS. Clonal analysis of cutaneous fibrous histiocytoma (dermatofibroma). J Cutan Pathol. 2002;29:385-389.
284. Han TY, Chang HS, Lee JH, Lee WM, Son SJ. A clinical and histopathological study of 122 cases of dermatofibroma (benign fibrous histiocytoma). Ann Dermatol. 2011; 23(2):185-192.
285. Zaballos P, Puig S, Llambrich A, Malvehy J. Dermoscopy of dermatofibromas: a prospective morphological study of 412 cases. Arch Dermatol. 2008;144(1):75-83.
286. Meffert JJ, Peake MF, Wilde JL. 'Dimpling' is not unique to dermatofibromas. Dermatology. 1997;195(4):384-386.
287. Buis PA, Verweij W, van Diest PJ; Value of histopathologic analysis of subcutis excisions by general practitioners. BMC Fam Pract. 2007; 8:5.
288. George S, Pockney P, Primrose J, Smith H, Little P, Kinley H, et al. A prospective randomised comparison of minor surgery in primary and secondary care. The MiSTIC trial. Health Technol Assess. 2008;12(23).
289. Luzar B, Calonje E. Cutaneous fibrohistiocytic tumours-an update. Histopathology. 2010;56:148–165.
290. Fitzpatrick TB. (1975). "Soleil et peau" [Sun and skin]. Journal de Médecine Esthétique (in French). 1975; (2): 33–34.
291. Fenei H, Dauber W. Pocket Atlas of Human Anatomy. 4th edition, Thieme;2000

Biografija

Jadran Bandić je rođen 1953. u Goraždu . Medicinski fakultet završava 1978. a specijalizaciju iz Plastične i rekonstruktivne hirurgije 1986. u Beogradu. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci 2013. odbranio je magistarski rad pod nazivom „Pouzdanost dermoskopije u dijagnostici bazocelularnog karcinoma“.

Od edukacija nakon specijalizacije izdvaja stručno usavršavanje u Engleskoj (1994-1995 i 1998), tokom kojeg je ostvario dugogodišnju saradnju sa Mr. Magdy Saadom (President of British Association of Plastic Surgery, 1994) i Mr. Cristofer Khoom (President of British Association of Plastic Surgery, 2005). Uočivši njegovo veliko iskustvo u hirurgiji šake, Magdy i Chris mu prvo organizuju predavanje na Oxfordskom Univerzitetu sa temom „Neurovascular Island Flaps in the hand“, a nakon toga mu omogućavaju da tu hiruršu intervenciju po prvi put izvede u UK.

Odsek za Plastičnu hirurgiju osniva 1986. u Opštoj bolnici Pančevo, a sredinom 1998. otvara svoju privatnu praksu. Njegov radni opus obuhvata preko 27.000 hirurških intervencija i 50.000 dermoskopski dijagnostikovanih kožnih tumora.

Sa velikim zadovoljstvom ističe da je imao sreću da njegov hirurški put kreiraju tri velika učitelja: Prim. dr Jovan Milanović (opšta hirurgija), Prim. dr Branko Griva (plastična hirurgija) i Magdy Saad (estetska hirurgija).

Učesnik je osnivačkog Dermoskopskog kongresa u Rimu 2001. Od 2004. član je upravnog odbora Internacionalnog dermoskopskog društva. Osnivač je Udruženja za dermoskopiju Srbije (2001) i Balkanskog udruženja za dermoskopiju (2011). Od 1995. nosi zvanje „Visiting Consultant“ (Wexham Park Hospital, Slough, UK).

U fokusu njegovog istraživačkog rada je rana detekcija melanoma i teledermoskopija. Tokom 2009. godine, u sklopu projekta (TP6349) Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Srbije realizovao je prvu teledermoskopska dijagnostičku mrežu na svetu.

Od nagrada posebno se izdvajaju: prva nagrada za medicinsku aplikaciju (*Next Step Challenge Denmark*, 2014), i prva nagrada za inovaciju u medicini (Microsoft Health Users Group Innovation US, 2013).

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

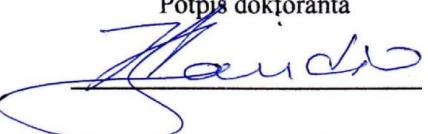
**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

Naslov rada **Pouzdanost dermoskopije u diferencijaciji pigmentnih kožnih promena**

Naslov rada na engleskom jeziku **The reliability of dermoscopic pigmented skin
lesions differentiation**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultatim korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, 2017.

Potpis doktoranta


Izjava 2

**Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci
da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom**

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorskiju disertaciju pod naslovom

Pouzdanost dermoskopije u diferencijaciji pigmentnih kožnih promena

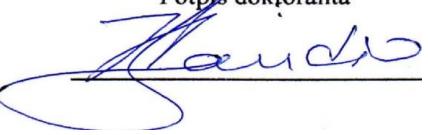
koja je moje autorko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštaju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade**
4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez perade
6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, 2017.

Potpis doktoranta

Handicapped person's stamp

Izjava 3

**Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije
doktorske disertacije**

Ime i prezime autora..**Jadran Bandić**

Naslov rada.....**Pouzdanost dermoskopije u diferencijaciji
pigmentnih kožnih promena**

Mentor.....**Prof. dr sci.med. Darko Lukić**

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, 2017.

Potpis doktoranta
