

UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Mirjana V. Popadić

**VERTIKALNA EX VIVO DERMOSKOPIJA
PIGMENTNIH LEZIJA KOŽE**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2025



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Mirjana V. Popadić

VERTICAL EX VIVO DERMOSCOPY OF PIGMENTED SKIN LESIONS

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

<i>Autor</i>
Ime i prezime: Mirjana Popadić
Datum i mesto rođenja: 07.04.1972. Gnjilane
Sadašnje zaposlenje: dermatovenerolog-onkolog
<i>Doktorska disertacija</i>
Naslov: Vertikalna ex vivo dermoskopija pigmentnih lezija kože
Broj stranica: 83/88.
Broj slika: 53. Broj tabela 5. Broj grafikona 15.
Broj bibliografskih podataka: 63.
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, odeljenje za patologiju, Univerzitetski klinički centar Kragujevac i Institut za patologiju, Medicinski fakultet u Beogradu
Naučna oblast (UDK): Medicina - onkologija
Mentor: titula, ime i prezime, zvanje, naziv fakulteta/instituta i univerziteta
Prof. Slobodanka Mitrović, Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu
Komentor: titula, ime i prezime, zvanje, naziv fakulteta/instituta i univerziteta
Prof. Dimitrije Brašanac, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-347/26; 12.05.2021.

Идентификациона страница докторске дисертације

<i>Аутор</i>
Име и презиме: Мирјана Попадић
Датум и место рођења: 07.04.1972. Гњилане
Садашње запослење: дерматовенеролог-онколог
<i>Докторска дисертација</i>
Наслов: Вертикална ех виво дермоскопија пигментних лезија коже
Број stranica: 83/88.
Број слика: 53. Број табела 5. Број графикона 15.
Број bibliografskih podataka: 63.
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одељење за патологију, Универзитетски клинички центар Крагујевац, и Институт за патологију, Медицински факултет у Београду
Нauчна област (UDK): Medicina - onkologija
Ментор: титула, име и презиме, звање, назив факултета/института и универзитета
Prof. Slobodanka Mitrović, Факултет медицинских наука у Крагујевцу
Коментор: титула, име и презиме, звање, назив факултета/института и универзитета
Prof. Dimitrije Brašanac, Медицински факултет Универзитета у Београду
Број и датум одлуке Већа Универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-347/26; 12.05.2021.
Датум одбране докторске дисертације: .2025.

Identification page of the doctoral dissertation

Author
Name and surname: Mirjana Popadić
Date and place of birth: 07.04.1972. Gnjilane
Current employment: Dermatovenereologist-onkologist
Doctoral Dissertation
Title: Vertikalna ex vivo dermoskopija pigmentnih lezija kože
No. of pages: 83/88.
No. of images: 53. No. of tables: 5. No. of graphs: 15.
No. of bibliographic data: 63.
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Department of Pathology, University Clinical Center Kragujevac, and Institute of Pathology, Faculty of Medicine in Belgrade
Scientific area (UDK): Medicine - oncology
Mentor: title, name and surname, position, name of faculty / institute and university
Prof. Slobodanka Mitrović, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Department of Pathology, University Clinical Center Kragujevac
Komentor: title, name and surname, position, name of faculty / institute and university
Prof. Dimitrije Brašanac, Institute of Pathology, Faculty of Medicine in Belgrade
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-347/26; 12.05.2021.

Doktorski rad posvećujem svojoj majci Stanki, za koju izdvajam posebno birane reči poštovanja, ljubavi i zahvalnosti, jer je svojom ljudskom veličinom i bezgraničnom ljubavi pomogla da istrajem, svojoj ćerki Katarini i unuci Anastasiji, zbog kojih sve što radim ima smisao.

STANKI, KATARINI I ANASTASIJI, S' LJUBAVLJU

Sažetak

Uvod: značaj vertikalne *ex vivo* dermoskopije u pružanju dijagnostičkih informacija još uvek nije analizirana.

Ciljevi: definisati, opisati i utvrditi značaj struktura vidljivih vertikalnom *ex vivo* dermoskopijom u dijagnostici i diferencijaciji pigmentnih benignih i svih malignih lezija kože bez obzira na pigmentaciju, i utvrditi tačnost tehnike u proceni tumorskih margina.

Metod: prospektivno istraživanje sprovedeno je u dva univerzitetska centra. Digitalne fotografije kompletno ekscidiranih lezija kože, fiksiranih u formalinu, pre dalje obrade, dermoskopski su evaluirane analizom obrasca.

Rezultati: analizom 80 pigmentih benignih lezija, zapažen je značaj vertikalne *ex vivo* dermoskopije u dijagnostici i/ili diferencijaciji plavog nevusa, seboroične keratoze i hemangioma od drugih lezija kože. Među malignim lezijama, bazocelularni karcinomi (BCC) su imali najraznovrsniju dermoskopsku prezentaciju na vertikalnom preseku, dok je većina skvamocelularnih carcinoma (SCC) imala sličnu prezentaciju. Vertikalna *ex vivo* dermoskopija svih tankih melanoma bila je skoro identična, za razliku od nodularnih melanoma. Dermatološka procena tačnosti dubine invazije bila je 0,75 za BCC, 0,81 za SCC i 0,80 za melanom, dok je procena patologa iznosila 0,65, 0,75, odnosno 0,83. Međuposmatračko slaganje iznosilo je 0,71 za BCC, 0,80 za SCC i 0,83 za melanom. Dermatološka procena tačnosti širine bila je 0,82 za BCC, 0,87 za SCC i 1,00 za melanom.

Zaključci: vertikalna *ex vivo* dermoskopija može doprineti međusobnoj diferencijaciji BCC-a, SCC-a i melanoma, kao i diferencijaciji pigmentnih benignih od malignih lezija kože. Bez obzira na specijalnost lekara, vertikalna *ex vivo* dermoskopija omogućava precizniju procenu dodatnih karakteristika tumora.

Ključne reči: dermoskopija, *ex vivo* dermoskopija, vertikalni pogled, histopatologija, pigmentne lezije kože, maligne lezije kože

Abstract

Background: the importance of vertical *ex vivo* dermoscopy in providing diagnostic information has not been analyzed yet.

Objectives: to define, describe, and determine the significance of structures visible by vertical *ex vivo* dermoscopy in the diagnosis and differentiation of pigmented benign and all malignant skin lesions, regardless of pigmentation and to determine the accuracy of the technique in the assessment of tumor margins.

Method: the prospective study was conducted in two University centers. Digital images of completely excised skin lesions, fixed in formalin before further processing, were dermoscopically evaluated by pattern analysis.

Results: by analyzing 80 pigmented benign lesions, the importance of vertical *ex vivo* dermoscopy in the diagnosis and/or differentiation of blue nevus, seborrheic keratosis and hemangioma from other skin lesions was noted. Among malignant lesions, basal cell carcinomas (BCCs) had the most diverse dermoscopic presentation on vertical section, while most squamous cell carcinomas (SCCs) had a similar presentation. Vertical *ex vivo* dermoscopy of all thin melanomas was almost identical, unlike nodular melanomas. Accuracy of dermatologist's estimate of invasion depth was 0.75 for BCC, 0.81 for SCC and 0.80 for melanoma, while for the pathologist's estimate it was 0.65, 0.75, and 0.83, respectively. Interobserver agreement was 0.71 for BCC, 0.80 for SCC and 0.83 for melanomas. Dermatologist's estimate of tumor width accuracy was 0.82 for BCC, 0.87 for SCC and 1.00 for melanoma.

Conclusions: vertical *ex vivo* dermoscopy can contribute to the mutual differentiation of BCC, SCC and melanoma, as well as to the differentiation of pigmented benign from malignant skin lesions. Regardless of the physician's specialty, vertical *ex vivo* dermoscopy enables more accurate assessment of additional tumor characteristics.

Key words: dermoscopy, *ex vivo* dermoscopy, vertical view, histopathology, pigmented skin lesions, malignant skin lesions

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Dermoskopija	1
1.1.1. Istorija dermoskopije	1
1.1.2. Definicija i opis dermoskopije	2
1.1.3. Dermoskopski kriterijumi	6
1.1.3.1. Boje u dermoskopiji	6
1.1.3.2. Dermoskopske strukture.....	6
1.1.4. Dermoskopija u dijagnostici promena na koži	9
1.1.5. Ciljevi i značaj dermoskopije	27
1.1.6. Horizontalna ex vivo dermoskopija.....	28
1.1.7. Vertikalna ex vivo dermoskopija.....	30
2. RADNA HIPOTEZA.....	32
3. CILJEVI RADA	32
4. METODOLOGIJA RADA.....	32
4.1. Histopatološka klasifikacija.....	33
4.2. Statistička analiza	34
5. REZULTATI	35
5.1. Karakteristike pacijenata i pigmentnih benignih lezija kože	35
5.2. Benigne pigmentne lezije kože	38
5.2.1. Melanocitni nevus	38
5.2.2. Seboroična keratoza	46
5.2.3. Hemangiom	49
5.2.4. Akantom svetlih ćelija.....	49
5.2.5. Dijagnostika i diferencijacija benignih pigmentnih lezija primenom vertikalne ex vivo dermoskopije.....	50
5.3. Maligne lezije kože	54
5.3.1. Pacijenti i karakteristike malignih lezija kože.....	54
5.3.2. Bazocelularni karcinom.....	57
5.3.3. Skvamocelularni karcinom.....	64
5.3.4. Melanom	66
5.3.5. Diferencijacija maligniteta primenom vertikalne ex vivo dermoskopije	68
5.3.6. Procena debljine tumora pomoću vertikalne ex vivo dermoskopije	70
6. DISKUSIJA.....	72

6.1. Dijagnostika i diferencijacija benignih pigmentnih lezija kože	72
6.2. Dijagnostika i diferencijacija malignih lezija kože	76
6.3. Procena debljine malignih tumora kože pomoću vertikalne ex vivo dermoskopije	78
7. ZAKLJUČCI	79
8. LITERATURA	80
9. BIOGRAFIJA	84

VERTIKALNA EX VIVO DERMOSKOPIJA PIGMENTNIH LEZIJA KOŽE

1. UVOD

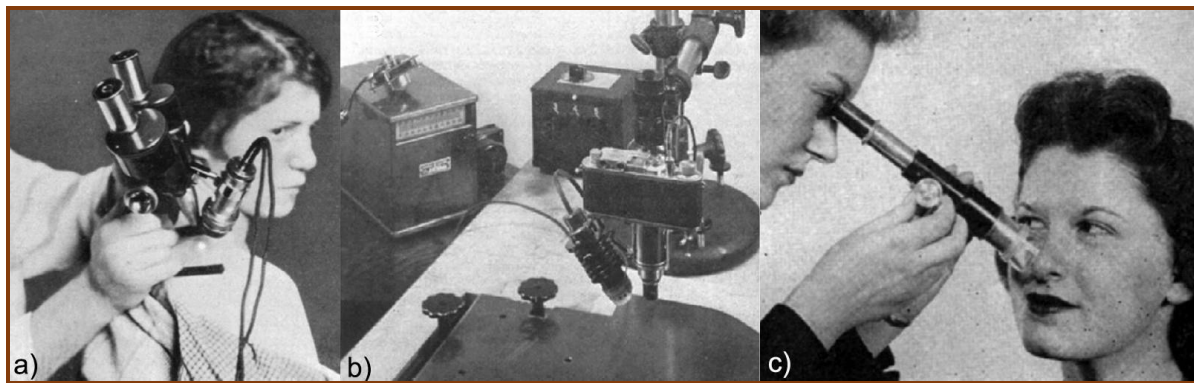
1.1. Dermoskopija

Sinonimi: dermatoskopija, epiluminescentna mikroskopija, površinska mikroskopija, svetlosna mikroskopija, diaskopija, kutana mikroskopija, mikroskopija kože

1.1.1. Istorija dermoskopije

Primena optičkih uređaja ne predstavlja novinu u dermatologiji. Stotinama godina unazad, dermatolozi koriste optičke uređaje, prvenstveno lupe, sa ili bez izvora svetlosti kao dopunu ispitivanju kožnih lezija golim okom. Johan Christophorus Kohlhaus je 1663-e godine primenio mikroskop u ispitivanju krvnih sudova nokatnog matriksa.¹ Više od dva veka kasnije, 1879-te godine, Carl Hueter je koristio mikroskop za opis krvnih sudova donje usne.²

Termin “dermatoskopija” uvodi nemački dermatolog Johann Saphier 1920-te godine dok je analizirao krvne sudove kože binokularnim uređajem sa izvorom svetlosti (*Slika 1a*).² Leon Goldman počinje evaluaciju melanocitnih lezija 1951-e godine, istom dijagnostičkom tehnikom,³ a 1958-e godine razvijen je prvi prenosivi dermatoskop (*Slika 1c*).²



Slika 1. Dermatoskopi kroz istoriju. (a) Glomazni, in vivo dermatoskop iz 1920-te godine koji je koristio Johann Saphier. (b) Desktopni dermatoskop iz 1953. (c) Prenosivi dermatoskop bez izvora svetlosti iz 1958-e godine.²

Ručni, prenosivi dermatoskopi pojavili su se tokom narednih decenija. Današnji ručni dermatoskopi su džepnih dimenzija, prenosivi, sa mogućnošću biranja željenog izvora svetlosti.² Osim ručnih dermatoskopa (*Slika 2*), koji uobičajeno pružaju uveličanje do 10x, razvijeni su i digitalni dermatoskopi koji mogu pružiti uveličanje do 70x.⁴



Slika 2. (a) Ručni dermatoskopi novije generacije i (b) njihova primena.

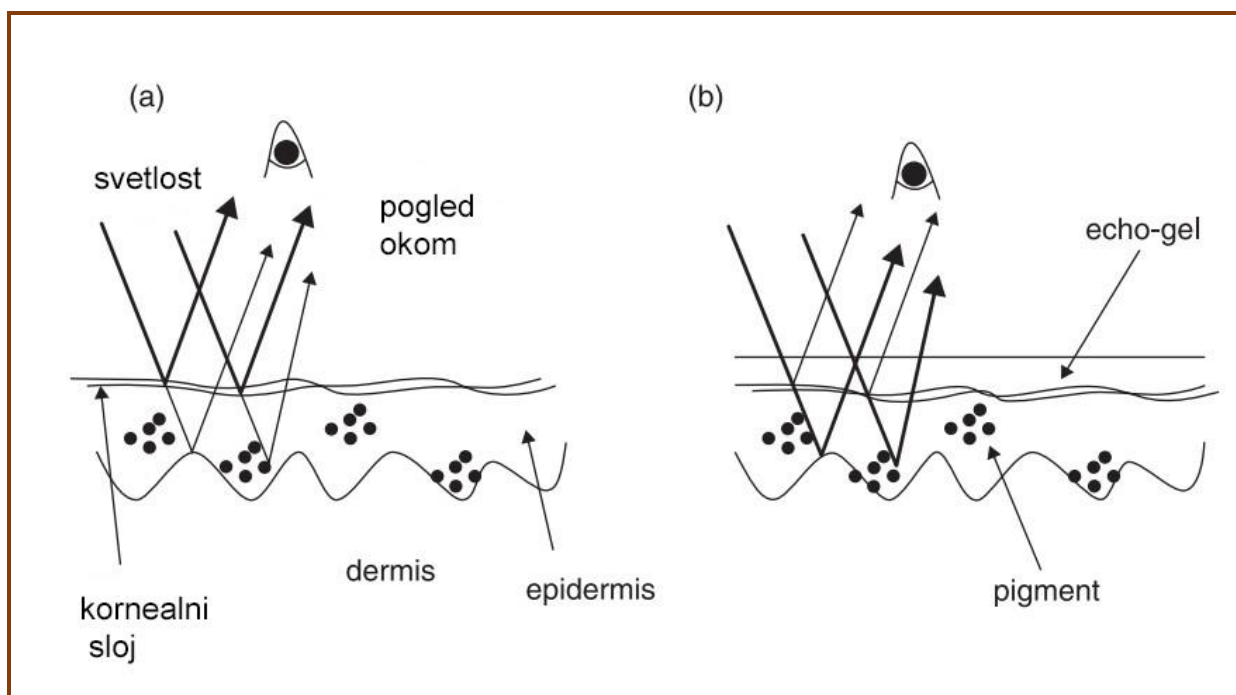
Godine 1980-te dermoskopija doživljava procvat, sa definisanjem kriterijuma za dermoskopiju i održavanjem prve konsenzus konferencije o mikroskopiji površine kože.⁴ Od tada do danas interesovanje za ovu tehniku neprestano raste sa širenjem indikacionog područja njegove primene.

1.1.2. Definicija i opis dermoskopije

Dermoskopija predstavlja *in vivo*, neinvazivnu dijagnostičku metodu koja omogućava precizniju dijagnostiku promena na koži, vizualizacijom dubljih struktura pri čemu se otkrivaju dodatni morfološki (pigmentni i/ili vaskularni) kriterijumi za postavljanje dijagnoze.^{4,5} Ova tehnika omogućava vidljivost svih dermoskopskih struktura koje nastaju prisustvom melanina i/ili hemoglobina lokalizovanih u različitim slojevima kože do početne granice retikularnog dermisa.^{4,6,7} Preciznost kliničke dijagnoze kutanog melanoma je oko 60%.⁸ U rukama iskusnih dermoskopista, dijagnostička preciznost kutanog melanoma se može povećati do 49% u odnosu na preciznost postignutu golim okom,⁸ odnosno specifičnost dermoskopske dijagnoze dostiže 90%.

Dubinski pogled unutar kože omogućava primena dermatoskopa, optičkog instrumenta opremljenog specifičnim kontaktnim sočivima koji uveličavaju sliku poput lupe. Uprkos lakom rukovanju, dermatoskop ne predstavlja običnu lupu, već kompleksan instrument koji omogućava vidljivost dubljih slojeva kože. Snop svetlosti koji generiše dermatoskop, pada na površinu kože pod uglom od 20°,⁴ smanjujući refleksioni indeks kornealnog sloja epidermisa čineći ga providnim.²

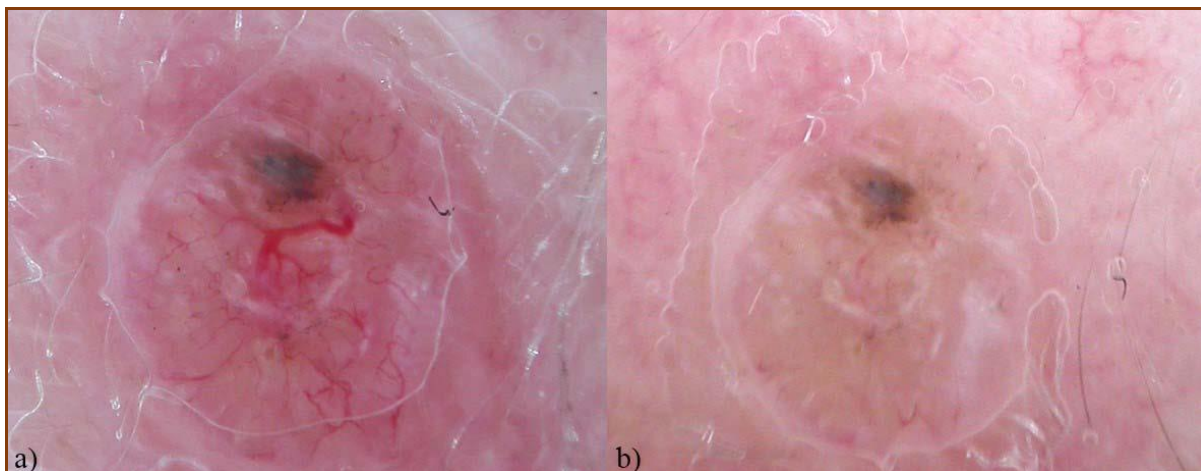
Slika 3 objašnjava teoriju dermoskopije: kada je bazen pun kupača, dno bazena se ne vidi jasno usled nasumične refleksije svetlosti od uzburkane vodene površine. Suprotno, ako nema kupača, površina vode je mirna i jasno se vidi dno bazena i sve što se nalazi na njemu. Na isti način, kada prekrijemo leziju eho-gelom površina kože postaje ravna, optički homogena i omogućava posmatranje kroz rožnati sloj pigmentnih i/ili vaskularnih struktura u leziji, do gornjeg dermisa.⁹



Slika 3. Teorija dermoskopije. Primena eho-gela čini da površina kože postane ravna i optički homogena. U kombinaciji sa optimalnim osvetljenjem omogućava posmatranje distribucije pigmentata unutar kože.⁹

U zavisnosti od vrste svetlosti koju emituje dermatoskop, dermoskopija može biti polarizovana i nepolarizovana. Primena nepolarizovane dermoskopije zahteva direktan kontakt dermatoskopa sa površinom kože (kontaktna dermoskopija) i primenu medijuma (ulje, eho-gel, voda, alkohol, glicerol) između kože i kontaktne površine dermatoskopa, čime se eliminiše refleksija svetlosti.²

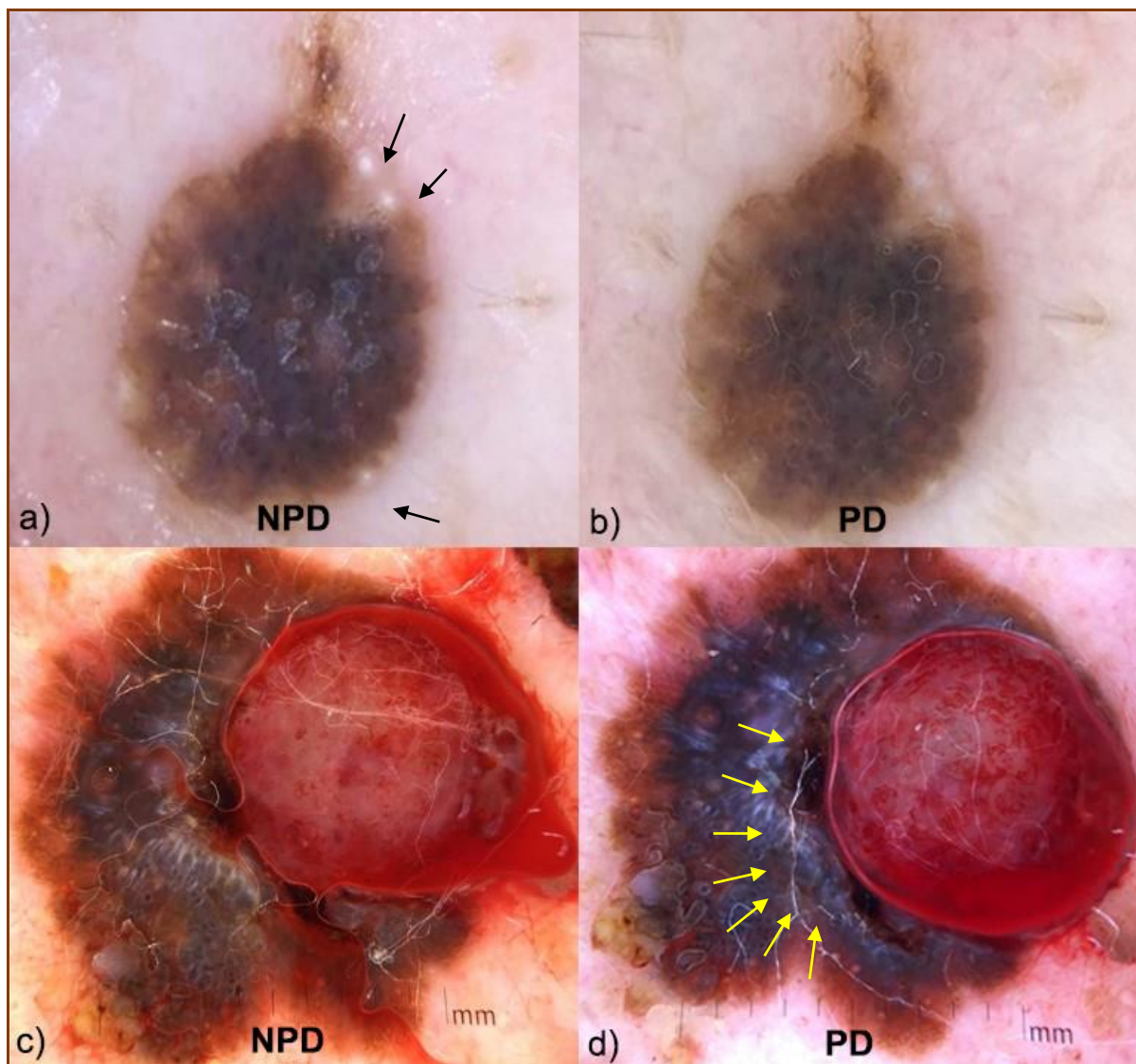
Kod kontaktne dermoskopije, dermatoskop treba blago prisloniti na površinu lezije, jer pri jačem pritisku dolazi do gubitka dijagnostički značajnih vaskularnih kriterijuma (Slika 4). Polarizovana dermoskopija, podrazumeva pregled kožne lezije bez direktnog kontakta dermatoskopa sa kožom i tada govorimo o ne-kontaktnoj dermoskopiji. Iako pregled polarizovanom dermoskopijom ne zahteva direktan kontakt sa kožom, mnogi dermatolozi ipak je primenjuju kao nepolarizovanu dermoskopiju uz kontakt sa kožom i primenom kontaktnih medijuma.⁴



Slika 4. Kontaktna nepolarizovana dermoskopija. **(a)** Izraženi arborizujući krvni sudovi nodularnog bazocelularnog karcinoma. **(b)** Gubitak vaskularizacije pri jačem pritisku dermatoskopa na površinu lezije.

Glavna razlika između polarizovane i nepolarizovane dermoskopije je u dubini viđenih struktura. Nepolarizovana dermoskopija je preciznija za posmatranje struktura u površnijim slojevima kože (epidermisa do dermo-epidermalnog spoja), dok je polarizovana dermoskopija bolja za procenu struktura u dubljim slojevima kože (dermo-epidermalni spoj i retikularni dermis).¹⁰

Na *Slici 5* prikazane su epidermalne promene (ciste nalik miliama) koje se bolje vide nepolarizovanom dermoskopijom i dermalne promene (sjajne, bele strukture) koje se bolje prikazuju primenom polarizacione dermoskopije. Pošto polarizovana dermoskopija ne zahteva direktan kontakt sa kožom i zbog lokalizacije krvnih sudova u dermisu, bolja je za procenu vaskularnih struktura u odnosu na nepolarizovanu dermoskopiju.¹⁰



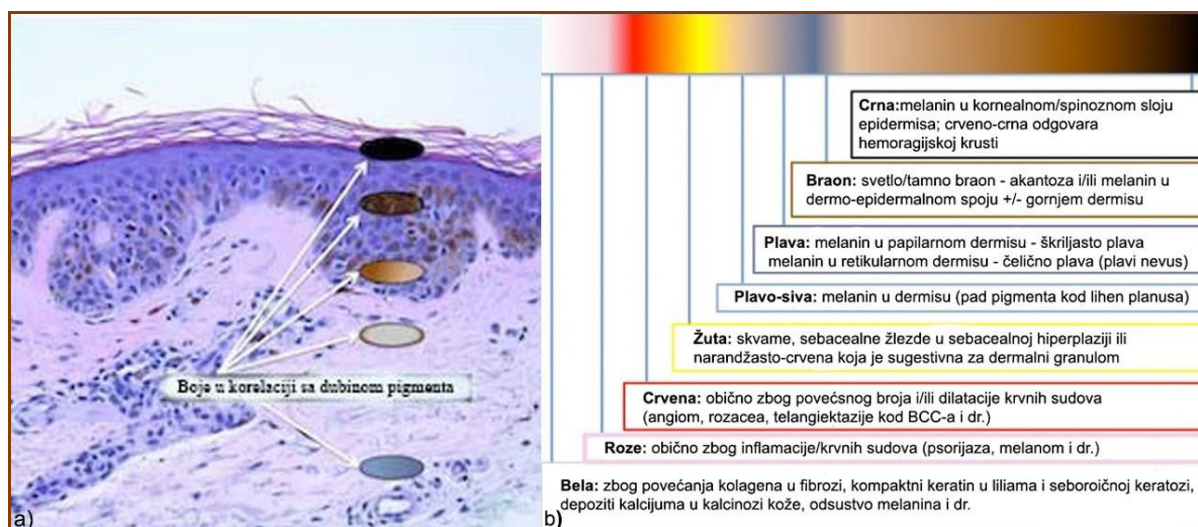
Slika 5. Uporedni prikaz (ac) nepolarizovane (NPD) i (bd) polarizovane dermoskopije (PD). Strelice prikazuju strukture koje se bolje vide nepolarizovanom (ciste nalik miliama) i polarizovanom dermoskopijom (bele sjajne linije).

Dermoskopija omogućava dubinski horizontalni pregled cele promene na koži i poredi se sa pogledom iz vazduha (npr. iz helikoptera) na površinu zemlje, nasuprot histološkom pregledu koji omogućava kompletnu vizualizaciju bilo koje površine ili dubine kože, što se poredi sa pogledom iz podmornice.⁴ Dermoskopski pregled se razlikuje od kliničkog ali i od histopatološkog pregleda, predstavljajući vezu između makroskopske kliničke dermatologije i mikroskopske dermatopatologije.^{4,5}

1.1.3. Dermoskopski kriterijumi

1.1.3.1. Boje u dermoskopiji

Boje u dermoskopiji značajno doprinose interpretaciji nalaza jer svojim prisustvom direktno ukazuju na vrstu zastupljenog pigmenta (melanin i/ili hemoglobinski pigment), dok nijansa određene boje ukazuje na sloj kože unutar koga su lokalizovani (Slika 6).^{4,11}



Slika 6. Boje u dermoskopiji. (a) Varijacije u boji u zavisnosti od dubine melanina. (b) Boje koje se mogu videti dermoskopijom.¹²

Crna boja potiče od melanina lokalizovanog blizu kornealnog sloja epiderma. Melanin lokalizovan u dubljim slojevima epiderma daje različite nijanse braon boje, čiji intenzitet opada sa dubinom melanina unutar epiderma.⁴

Izvornu braon boju melanina, unutar papilarnog derma vidimo kao sivu, dok prisustvo pigmenta u retikularnom dermu vidimo kao plavu boju.⁴ Treba naglasiti da bez obzira na različite boje koje vidimo u dermoskopiji, samo braon boja nedvosmisleno ukazuje na leziju melanocitnog porekla. Ostale boje koje potiču od melanina i drugih pigmenata kože, mogu se videti i kod nemelanocitnih lezija. Boje hemoglobina su crvena, plavo-ljubičasta i crna (trombozirani krvni sud).

1.1.3.2. Dermoskopske strukture

Melanin, svojim prisustvom unutar melanocita, keratinocita, nevoidnih ćelija ili melanofaga, određuje boju u dermoskopiji.⁴ Unutar ovih ćelija, melanin može biti izolovan, grupisan ili koncentrisan, što direktno određuje pigmentne strukture koje vidimo dermatoskopom.⁴ Slično, hemoglobin u zavisnosti od njegove distribucije unutar lezije, određuje strukture i vaskularne obrasce.⁴

U Tabeli 1, prikazane su strukture koje se mogu videti dermatoskopom.^{4,13}

Tabela 1. Dermoskopske strukture i njihov opis ⁴

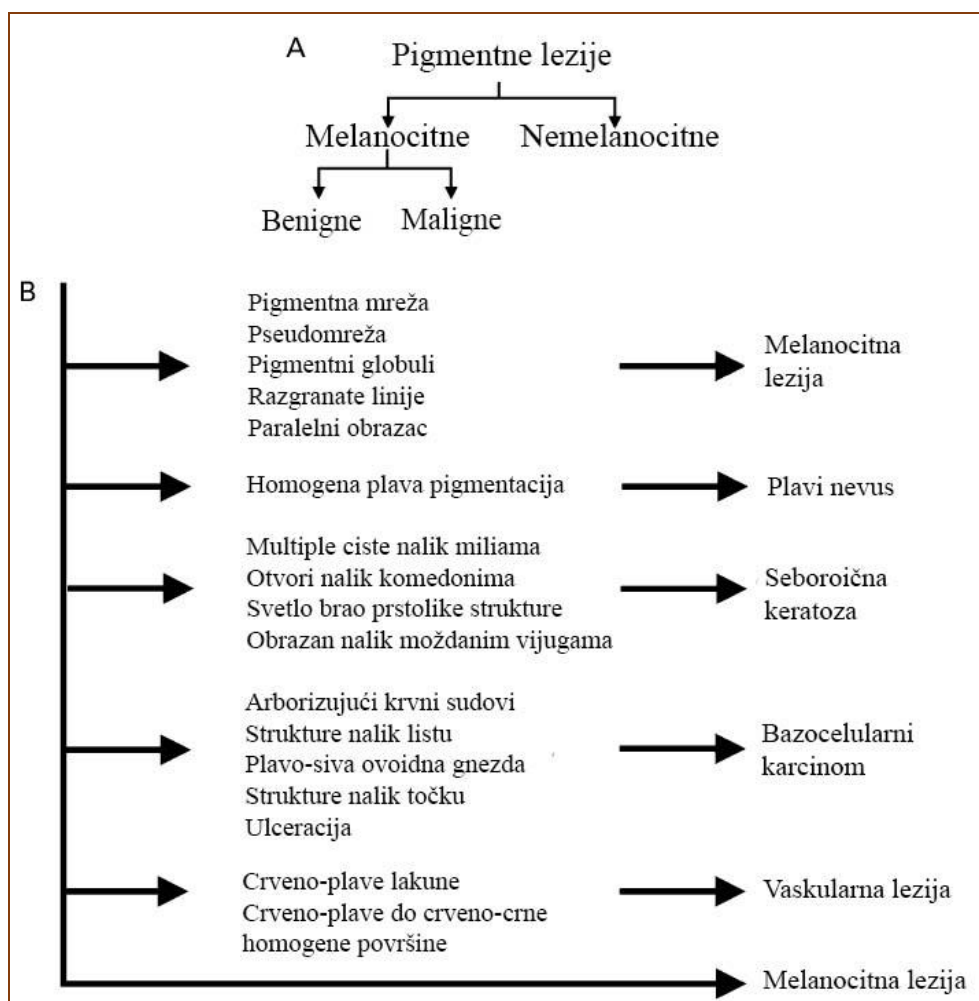
Strukture	Opis
Pigmentna mreža (Slike 8,15)	Melanin u dermo-epidermalnom spoju melanocitnih lezija. Linije pigmentne mreže odgovaraju melaninu, a rupe papilarnom dermisu bez melanina, na poprečnom preseku epidermisa sa izduženim grebenima. Ovaj kriterijum definiše melanocitnu leziju. Izuzetak: dermatofibrom/akcesorna bradavica.
Globule (Slika 10)	Grupisani melanin unutar nevoidnih ćelija. Ove zaobljene strukture mogu imati različite boje u zavisnosti od stepena agregacije melanina. Kriterijum melanocitne lezije.
Razgranate linije/trake (Slika 12)	Radijalni rast ćelija koje sadrže melanin, formiraju strukturu resa na periferiji lezije. Kriterijum melanocitne lezije. Simetričan raspored se nalazi u Reed nevusu, asimetričan raspored ukazuje na spitzoidni melanom. Kriterijum melanocitne lezije.
Tačke	Zaobljene strukture < 0,1mm (manje od globula). Crne/braon tačke predstavljaju akumulaciju melanina u kornealnom/granularnom sloju. Kod benignih lezija nalaze se u centru lezije, kada se nađu na periferiji, predstavljaju aktivnu leziju i mogu ukazivati na atipičnu strukturu/melanom. Multiple sivo-plavkaste tačke ukazuju na melanofage u dermisu, a pegasta šara ili šara koja liči na „zrna crnog bibera“ sugeriše melanom.
Područja bez struktura	Amorfne ili homogene oblasti, oblasti bez mreže i zasenčene oblasti različitih tonova predstavljaju male ili slabo pigmentne epidermalne grebene. Nisu specifični za melanocitnu leziju.
Homogene oblasti (Slika 13)	Homogena plava pigmentacija sa odsustvom pigmentne mreže ili smeđih/crnih globula je prilično karakteristična za plavi nevus. Smeđe oblasti mogu biti prisutne kada postoji spojna aktivnost ili u kombinaciji nevusa (uobičajeni melanocitni nevus u kombinaciji sa plavim nevusom).
Ciste nalik miliama (Slika 5)	Bledožute kružne oblasti predstavljaju intraepidermalnu akumulacije keratina. Tipične su za seboroične keratoze.
Folikularni pseudo-otvori	Otvori tipa komedona; otvori tamne ili svetle boje. Oni karakterišu seboroičnu keratozu, ali se mogu javiti i kod papilomatoznih nevusa.
Crveno-plavkasta „jezerca“ (Slika 8)	Ove dobro definisane ovoidne strukture predstavljaju povećane i proširene vaskularne prostore u papilarnom dermisu. One su patognomonične za hemangiom.
Strukture nalik listu javora (Slika 20)	Diskretna bulbarna proširenja braonkaste do sivo-plavkaste boje, pružaju se u pravcu normalne kože kao prsti. Predstavljaju gnezda pigmentnih epitelnih nodula BCC-a.

Pseudopode (<i>Slika 12</i>)	Jako pigmentni krajevi radijalnih pruga u vidu nodularne ili bulbarne projekcije, ukazuju na invazivne melanome.
Plavo-beličasti veo (<i>Slika 5</i>)	Konfluentna, neprozirna, nepravilna plava pigmentacija, sa beličastim nijansom koja podseća na „dno flaše“, otkriva prisustvo ortokeratoze i kompaktne agregacije pigmentnih ćelija u dermisu. Obično se nalazi kod invazivnog melanoma.
Depigmentacione oblasti	Bele oblasti, svetlije od susedne normalne kože, mogu ukazivati na histopatološku regresiju pigmentnih lezija i na fibrozu u invazivnom melanomu.
Pukotine/kripte (<i>Slika 22</i>)	Obrazac nabora i žlebova, slično površini ljudskog korteksa, viđa se kod seboroične keratoze.
Obrazac nalik otisku prsta	Prisutan u ravnim seboroičnim keratozama i solarnom lentigu (pege). Ovo su fine kompaktne braonkaste linije.
Vaskularizacija: nekoliko obrazaca vaskularizacije se vidi dermoskopijom	• Eritem: prisustvo difuznih područja ružičasto-crvenkaste boje. Nespecifičan i čest kod melanoma, ali takođe u bilo kojoj iritiranoj leziji. • Teleangiektazije: razgranati prošireni sudovi. Često su na licu i, ako su granaste, sugerišu na bazocelularni karcinom (BCC). (<i>Slika 4</i>) • Crvene linije i crvene mrlje: polimorfna i nepravilna šara sa malim paralelnim i vertikalnim krvnim sudovima. Nalazi se u invazivnom melanomu. • Crveno-mlečne globule: javljaju se kod melanoma kao veoma vaskularizovane melanocitne mase • KS oblika ukosnica: vide se kod seboroičnih keratoza. • KS nepravilnog oblika: bizaran obrazac ks koji sugeriše melanom.
Velika plavo-siva ovoidna gnezda	Nepravilne zaobljene površine, veće od globula, spojene ili ne, bez bliske povezanosti sa telom pigmentnog tumora. Odgovaraju intradermalnim epitelnim masama i ukazuju na pigmentni BCC.
Strukture nalik paoku točka	Radijalne projekcije koje se približavaju tamnijem centru slične su paocima točka bicikla, a nalaze se na periferiji BCC
Ulceracija	Nastaje rano u evoluciji BCC i kasnije u invazivnom melanomu. U nedostatku mreže, sugeriše BCC.
Strukture specifičnih lokacija	
Lice	• Pseudo-mreža: gruba mrežasta šara pronađena na licu kao rezultat odsustva epidermalnih valova. Oko kožnih adneksa na licu (prazni prostori): otvori folikula dlake i ostijumi znojnih žlezda. Prisutni su u melanocitnim lezijama i ravnim seboroičnim keratozama na licu. (<i>Slika 9</i>) • Asimetrični otvori folikula: zatamnjena pigmentacija sa asimetričnom distribucijom oko folikularnih otvora. Predstavljaju ćelije melanoma koje migriraju na zid folikula. Javljaju se u početnom malignom lentigu. (<i>Slika</i>

	9) • Romboidne strukture: evolucija malignog lentiga, u vidu tamne perifolikularne pigmentacije, stvarajući „uvećanu pseudo-mrežu“ na licu. Veoma sugestivne na maligni lentigo, i može biti veoma širok, obliterirajući folikularne otvore i formirajući tamna homogena područja.
Palmo-plantarna regija	Na ovoj lokaciji, pigmentna mreža je morfološki drugačija u odnosu na drugim anatomskim mestima: • U benignom nevusu nalazimo: a. Obrazac paralelnih brazdi: pigmentacija brazdi (<i>Slika 14</i>) b. Rešetkasta šara: osim pigmentacije brazdi, linije prelaze preko grebena c. Fibrilarni obrazac: delikatna vlakna koja prelaze prirodne brazde kože • Kod melanoma: a. Obrazac paralelnih grebena: obrnut obrazac od paralelnih brazdi, gde su vrhovi pigmentirani (<i>Slika 14 umetak</i>) b. Bizaran obrazac: kombinacija promena. Mogu biti prisutne crveno-mlečne oblasti.

1.1.4. Dermoskopija u dijagnostici promena na koži

U svakodnevnoj kliničkoj praksi za pouzdanu dijagnostiku u većini slučajeva dovoljan je samo klinički pregled (inspekcija/palpacija). Međutim, sa porastom debljine i pigmentacije kožne lezije, povećava se broj diferencijalnih dijagnoza, zbog čega je dermoskopija u većini slučajeva postala sastavni deo kliničkog pregleda. Zbog izvorne primene dermoskopije u evaluaciji prvenstveno pigmentnih lezija kože predstavljen je dvostepeni algoritam (*Slika 7*), kao osnovni model za ranu dijagnostiku i diferencijaciju pigmentnih lezija kože.^{13,14}



Slika 7. Dvo-stepeni algoritam. (A) Prvi korak: melanocitna vs nemelanocitna lezija. (B) Drugi korak: nakon isključenja melanocitnog porekla lezije radi se klasifikacija vrste nemelanocitne lezije.¹⁴

Prvi korak evaluacije podrazumeva klasifikaciju lezije na melanocitnu ili nemelanocitnu. Ako je lezija melanocitnog porekla, u drugom koraku se dalje klasifikuje kao benigna ili maligna. Ukoliko se u prvom koraku isključi melanocitno poreklo lezije onda se u drugom koraku određuje vrsta nemelanocitne lezije. Ukoliko lezija ne ispoljava ni jednu specifičnu dermoskopsku karakteristiku za bilo koju nemelanocitnu leziju razmatra se kao melanocitna, sa ciljem ne propuštanja bezstrukturnog melanoma.¹⁴

U daljoj dermoskopskoj evaluaciji mogu se koristiti semikvantitativne metode (ABCD analiza, CASH metoda, analiza sedam tačaka ili tri tačke) i kvalitativna dijagnostička analiza (Menzies-ov metod, analiza obrasca).^{4,5,11} Najčešće primenjivana metoda je analiza obrasca (*pattern analysis*), koja predstavlja originalni metod deskripcije dermoskopskih karakteristika, i uprkos razvoju brojnih pojednostavljenih algoritama, ostao je metod analize brojnih eksperata u oblasti dermoskopije. Analizom obrasca se procenju i opisuju sve uočene dermoskopske strukture, utvrđuje prisustvo specifičnih stuktura za određeni tip lezije, njihova distribucija i konfiguracija, na osnovu čega se postavlja dermoskopska dijagnoza i donosi odluka o daljim koracima.¹¹

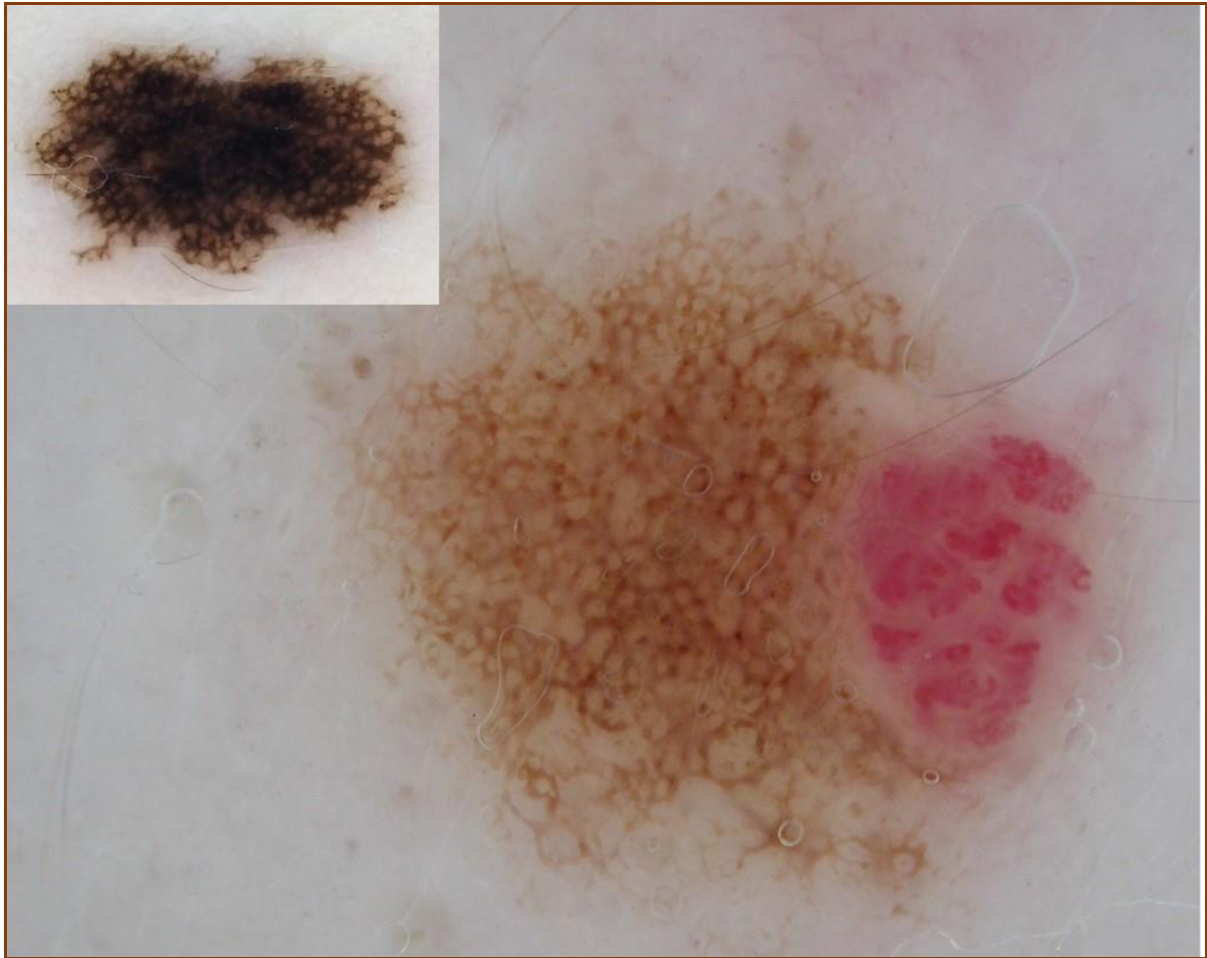
Evaluacija pigmentnih lezija analizom obrasca, podrazumeva inicijalno određivanje globalnog obrazca na osnovu predominacije pojedinačne strukture a potom se opisuje lokalni obrazac.

Globalni obrasci su prikazani u *Tabeli 2⁹* i *Slikama 8-15*.

Tabela 2. Analiza obrazca ⁹		
Globalni obrazac	Preovladava/ju	Vrsta lezije
Retikularni obrazac	pigmentna mreža	benigna melanocitna lezija
Globularni obrazac	globule	epidermo-dermalni/ intradermalni nevus
Obrazac kaldrme	pravougaone veće globule	kongenitalni/intradermalni nevus
Obrazac zvezde	linije/pseudopode	spitz/reed nevus
Homogeni obrazac	homogena pigmentacija	plavi nevus
Paralelni obrazac	paralelne linije	palmoplantarni nevus
Lakunarni obrazac	lakune	hemangiom/subkornealni hematom
Multikomponentni obrazac	tri različite strukture	kutani melanom
Nespecifičan obrazac	bez specifičnih struktura	kutani melanom

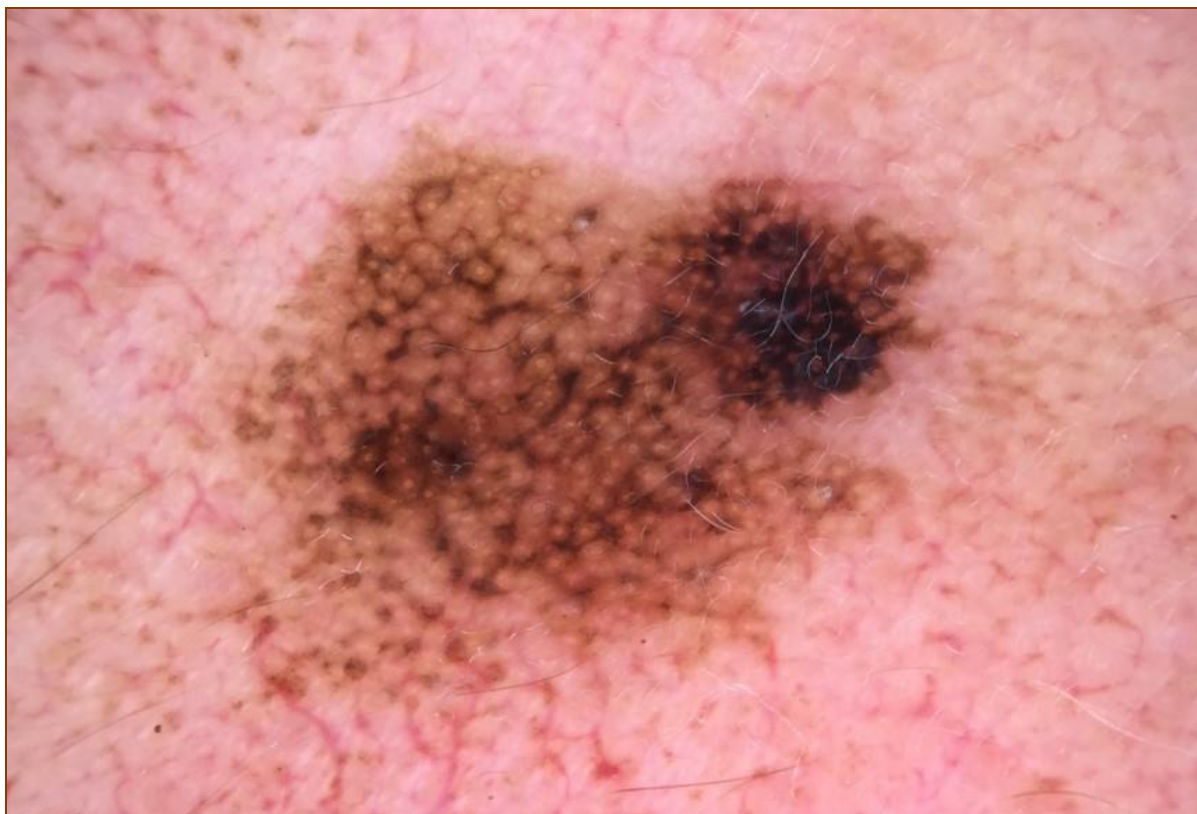
Kod lokalnog obrasca, opisujemo sve viđene dermoskopske karakteristike pojedinačno. Pri proceni simetričnosti dermoskopskih struktura treba biti obazriv, jer u prirodi ne postoji apsolutna simetrija kao u arhitekturi.

Kod pigmentne mreže, procenjuje se simetričnost/asimetričnost u celini, debljina i boja pigmentnih linija, pravilnost oblika i dimenzije rupica, opadanje pigmentacije ka periferiji.^{4,13} Pravilna pigmentna mreža se viđa kod benignih melanocitnih lezija, a asimetrična kod displastičnih nevusa i melanoma (*Slika 8*).^{4,13}



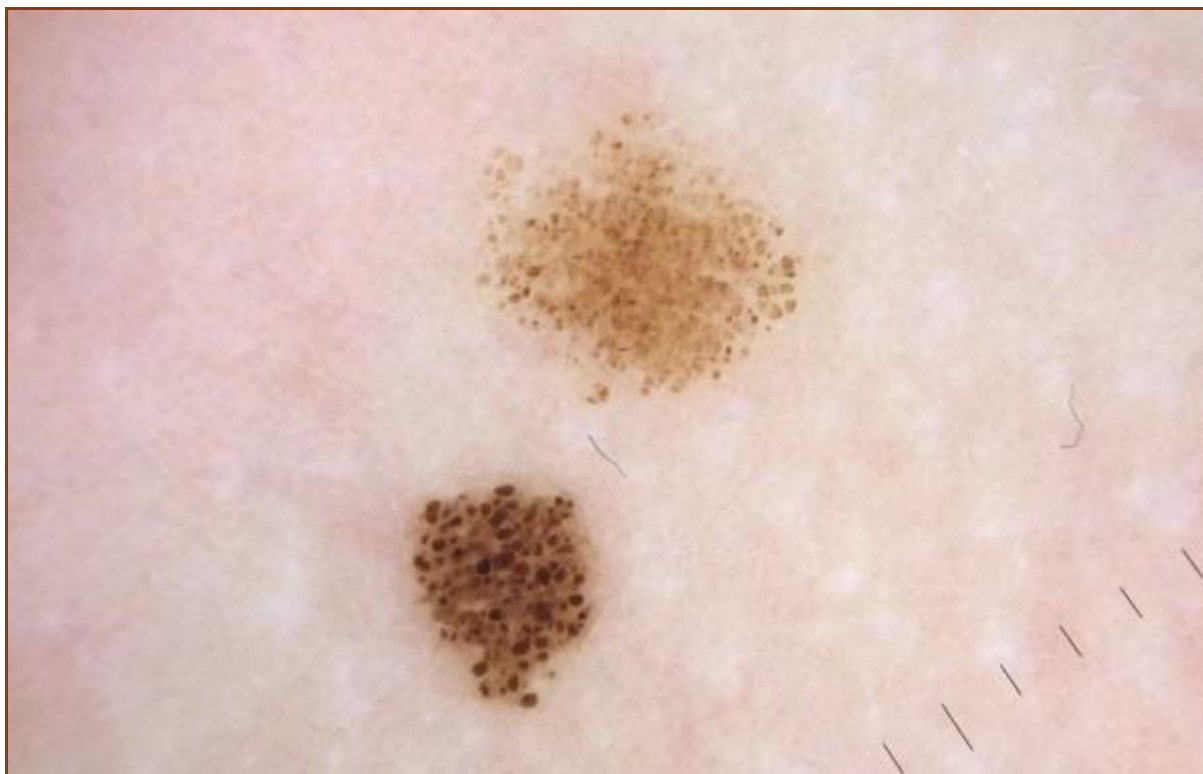
Slika 8. Analiza obrazca. Retikularni globalni obrazac. Pravilna pigmentna mreža kombinovane lezije (nevus/hemangiom). Umetak: Asimetrična, tamno pigmentna mreža zadebljanih zidova, nepravilnih ivica uz obliteraciju rupica između zidova mreže u središnjem delu.

Kod specifičnih lokalizacija lezija, kao što je koža lica govorimo o pseudomreži (Slika 9), koja se malo razlikuje od mreže na drugim lokalizacijama, ali je metod analize obrasca identičan.^{4,13}



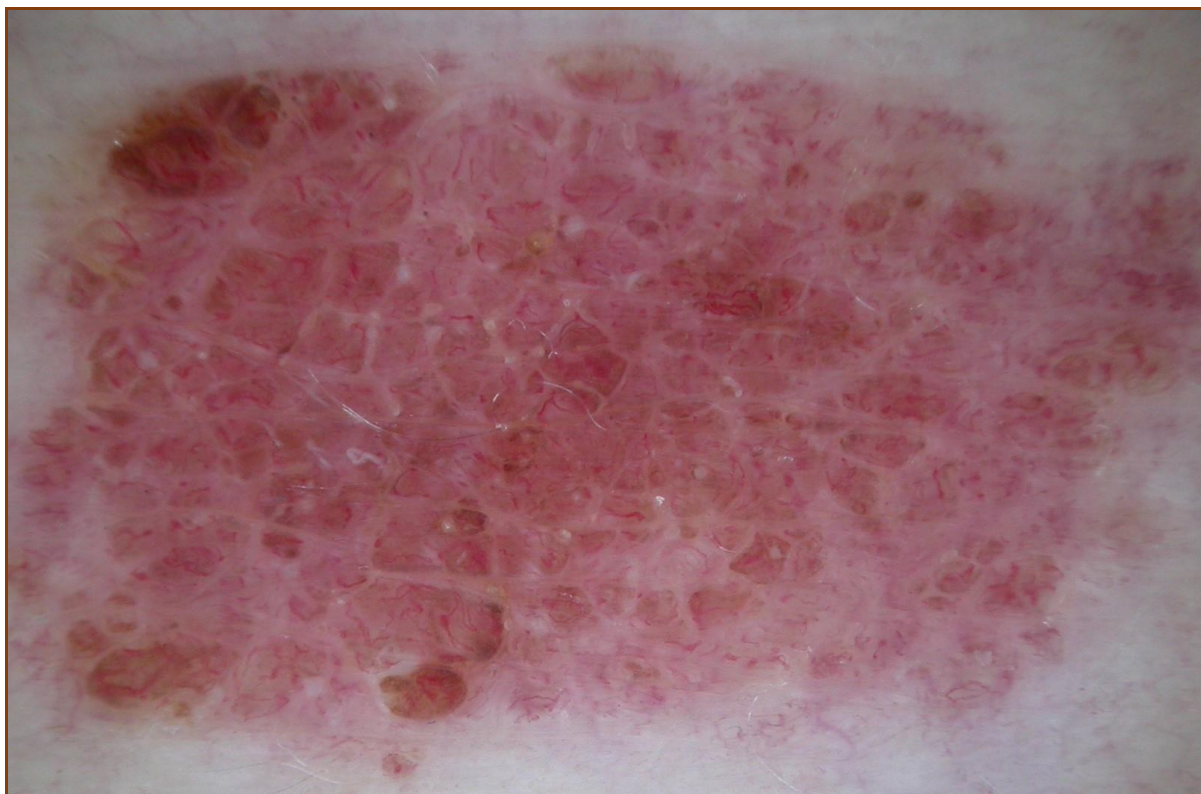
Slika 9. Analiza obrazca. Pseudo-retikularni globalni obrazac. Nepravilna pseudomreža, zadebljanih zidova uz obliteraciju folikularnih otvora i formiranjem ekscentrične tamne homogene pigmentacije kod malignog lentiga.

Kod globula se procenjuje globalna simetričnost/asimetričnost, prisustvo jedne ili više boja, oblik, veličina, distribucija i konfiguracija globula.^{4,13} Pravilne globule su prisutne kod epidermo-dermalnih ili intradermalnih nevusa (*Slika 10*), dok njihova asimetrija ukazuje na displastični nevus ili kutani melanom.^{4,13}



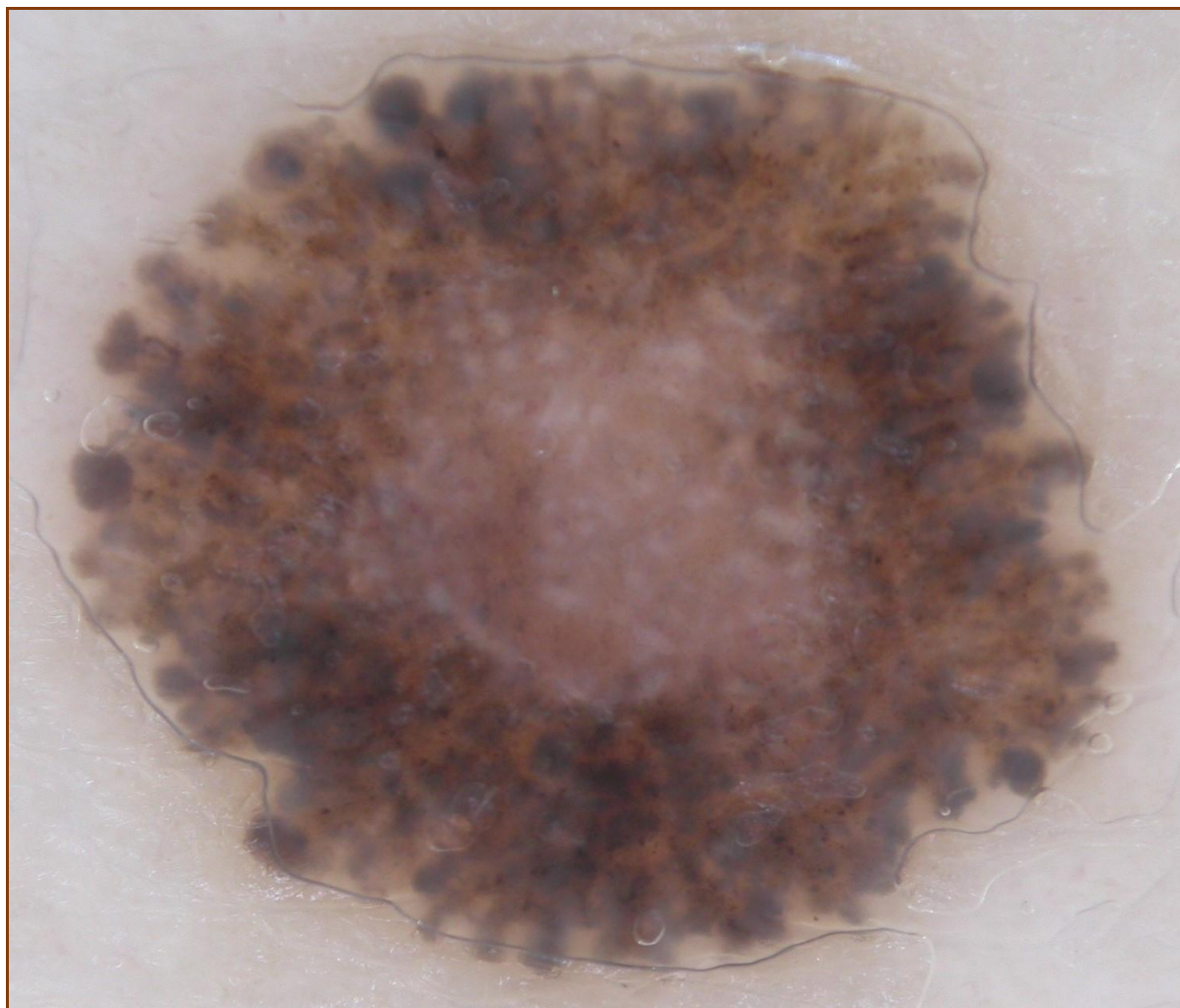
Slika 10. Analiza obrazca. Globularni globalni obrazac. Globule pravilnog oblika, prisutne nijanse jedne boje, simetričnog rasporeda.

Obrazac kaldrme predstavlja modifikaciju globularnog obrasca, i opisuje globule većih dimenzija, četvrtastog oblika koje podsećaju na kaldrmu. Njihova deskripcija je identična deskripciji globula. Najčešće se viđaju kod intradermalnih nevusa [(kongenitalnih/stečenih (*Slika 11*))], a njihova asimetrija boje, oblika, dimenzija i distribucije ukazuje na displastični nevus ili kutani melanom.^{4,13}



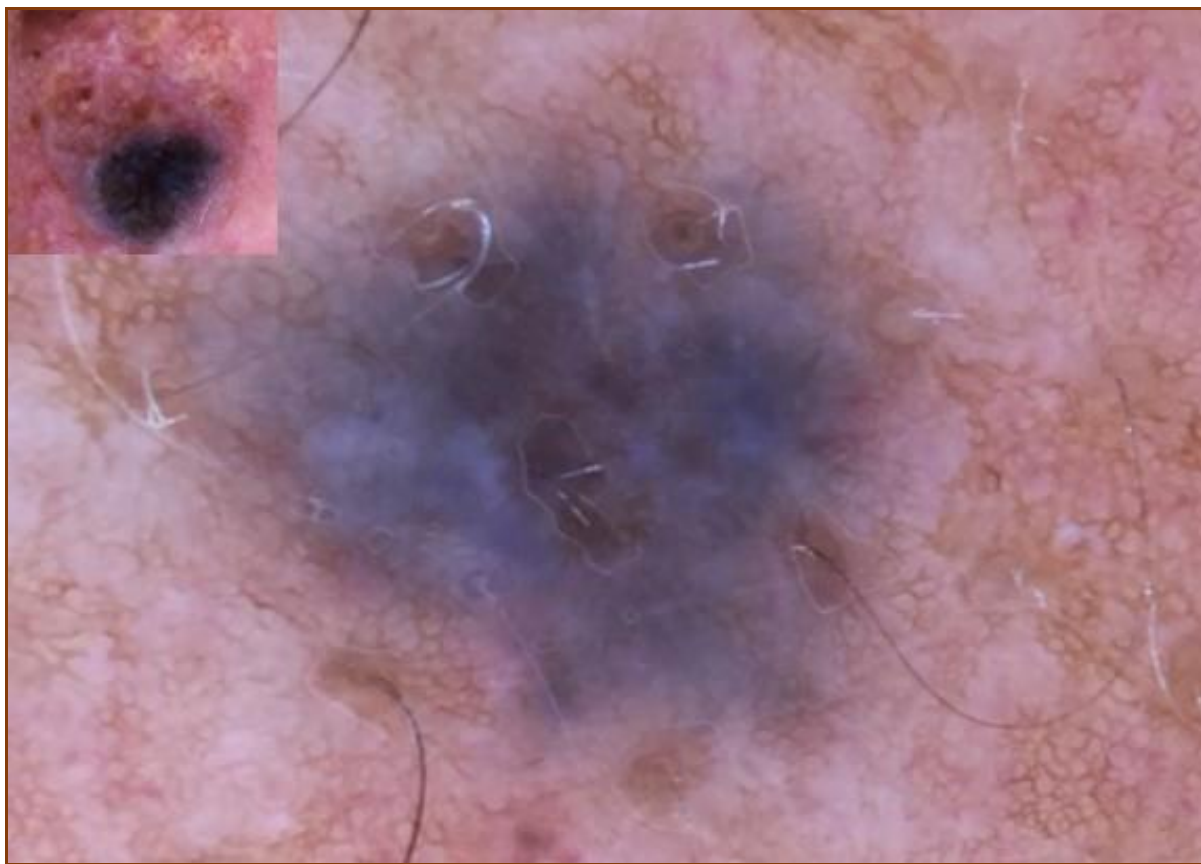
Slika 11. Analiza obrazca. Globalni obrazac kaldrme. Zbijene veće globule, četvrtastog oblika kod intradermalnog stečenog nevusa.

Najveći dijagnostički problem u kliničkoj praksi predstavljaju lezije koje dermoskopski ispoljavaju globalni obrazac zvezde, jer i pored velikog iskustva dermoskopista, ne može se sa 100% sigurnošću isključiti spitzoidni melanom. Pri dermoskopskoj proceni analiziraju se kratke linije/pseudopode koje se nalaze na periferiji kompletne lezije (simetrija) ili parcijalno (asimetrija), predominacija linija/pseudopoda, njihova boja i dimenzije.^{4,13} Godine pacijenta su najčešće odlučujuće za dijagnozu. Ukoliko se radi o detetu, mala je verovatnoća da se radi o melanomu. Međutim, pojedini dermatolozi se ipak odlučuju na kompletnu eksciziju, bez obzira na godine, zbog nemogućnosti sigurne diferencijacije između Spitz nevusa (*Slika 12*) i spitzoidnog melanoma.⁴



Slika 12. Analiza obrazca. Globalni obrazac zvezde. Nevus šestogodišnjeg deteta sa prezentacijom globalnog obrazca zvezde koja se viđa kod spitzoidnog melanoma. Iako su pseudopode prisutne duž celog oboda, prikazuju asimetriju boje, veličine i oblika. U centralnom delu na homogenoj braon pozadini prisutne sitne beličaste strukture.

Kod homogenog obrasca, boja može ukazivati na dijagnozu. Plava boja koja ispunjava celu leziju, ukazuje na plavi nevus (*Slika 13*). Kao i kod drugih struktura i ovde se procenjuje simetričnost/asimetričnost, oblik, ivice lezije, distribucija. Ekscentrično postavljeno homogeno polje viđa se kod displastičnog nevusa (*Slika 13 umetak*) ili melanoma.^{4,13}



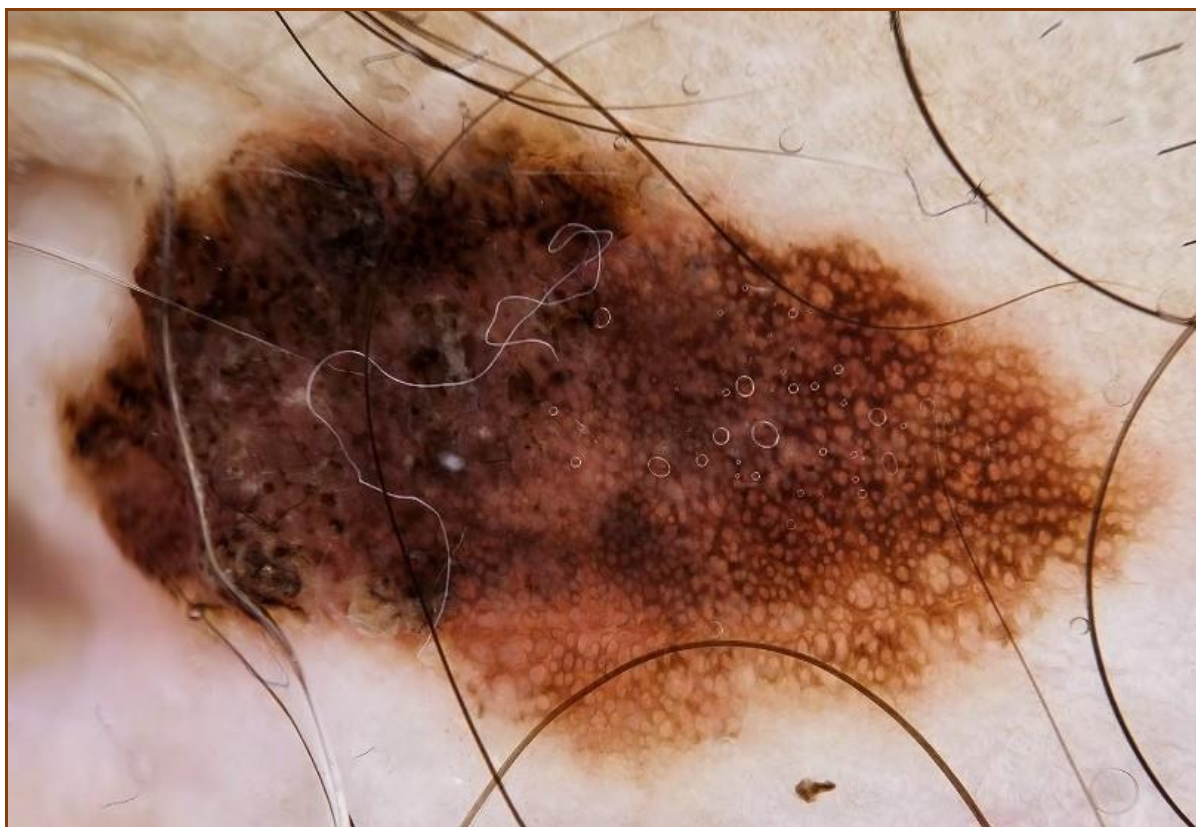
Slika 13. Analiza obrazca. Homogeni globalni obrazac. Homogena plava pigmentacija kao jedina dermoskopska struktura. Umetak: Asimetrična distribucija homogenog polja.

Paralelni obrazac je prisutan kod pigmentnih melanocitnih lezija lokalizovanih na dlanovima i tabanima. Kod ovog obrasca lokacija pigmenta je od krucijalnog značaja za diferencijaciju benignih od malignih lezija. Kod akralnog nevusa pigmentacija je u žlebu, tako da su paralelne linije tanke i u celini lezija je simetrična (Slika 14).^{4,13} Plantarni melanom se dermoskopski karakteriše debljim pigmentnim, paralelnim prugama usled pigmentacije grebena^{4,13} (Slika 14 umetak).



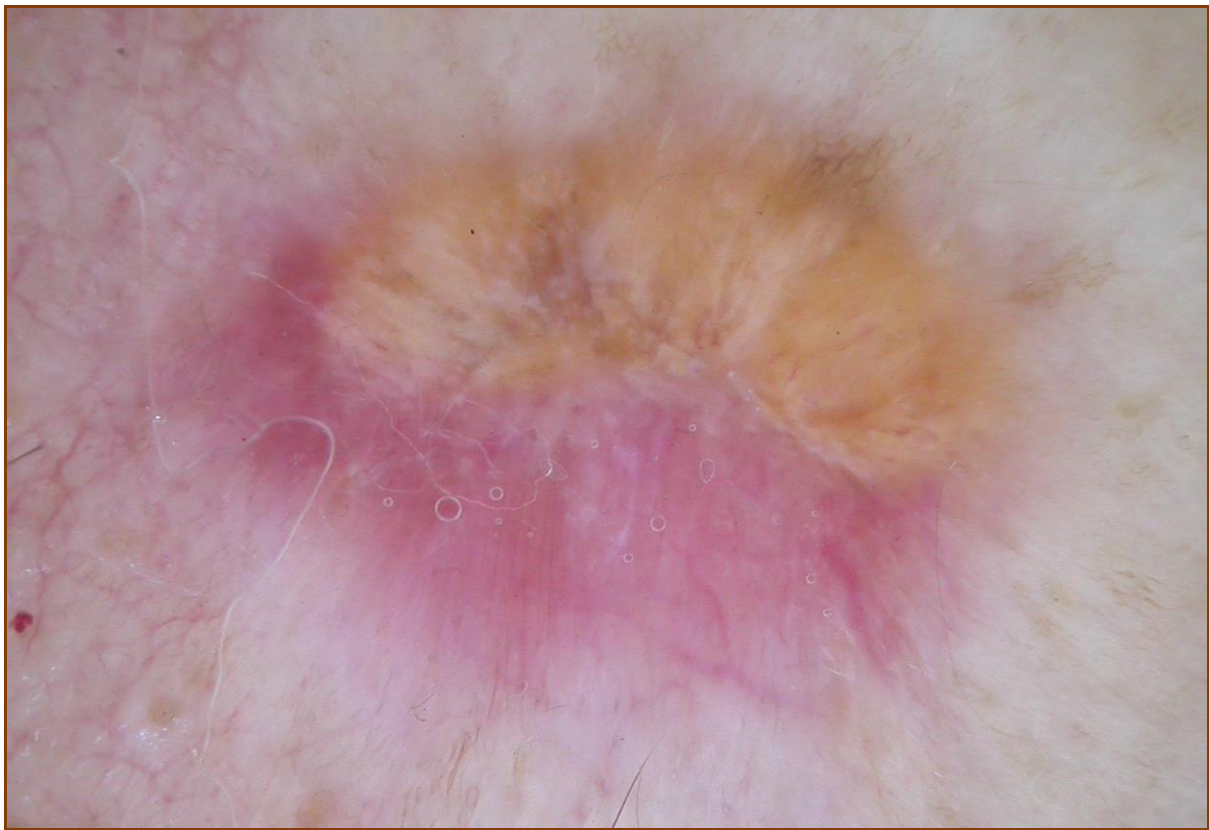
Slika 14. Analiza obrazca. Paralelni globalni obrazac prezentovan tankim paralelnim linijama, usled pigmentacije u žlebu kod akralnog nevusa. Umetak: pigmentacija grebena u vidu debljih pruga kod akralnog melanoma.

Ukoliko dermoskopskim nalazom nemamo jednu strukturu koja preovladava nalazom, već najmanje tri strukture govorimo o multikomponentnom globalnom obrascu.^{4,13} Procenjuju se sve vidljive strukture kao do sada opisano uz opis njihovog međusobnog odnosa. Multikomponentni obrazac se najčešće viđa kod kutanih melanoma^{4,13} (Slika 15).



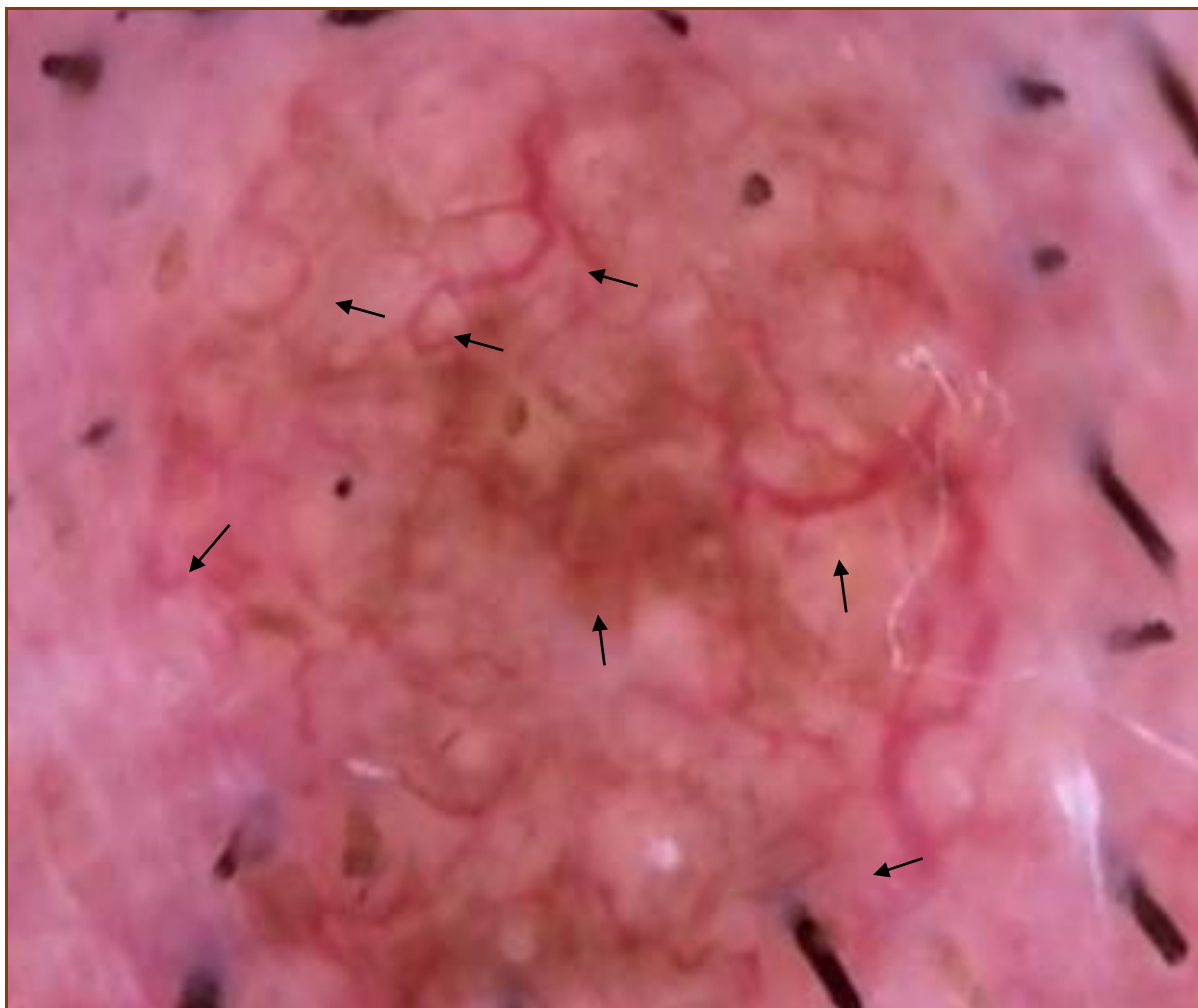
Slika 15. Analiza obrazca. Multikomponentni globalni obrazac kutanog melanoma. Asimetrična pigmentna mreža zadebljanih zidova, asimetrični oblik, prebojenost i dijametar rupica, ekscentrično lokalizovana tamna homogena polja asimetričnog oblika uz haotičnu distribuciju tamnih globula.

Kada dermoskopskim nalazom ne dominira nijedna dijagnostički specifična dermoskopska struktura, govorimo o nespecifičnom globalnom obrascu (*Slika 16*). U ovom slučaju, bez obzira na odsustvo dermoskopskih struktura koje bi ukazivale na malignitet, preporuka je kompletna ekscizija ovakve promene u cilju nepropuštanja bestrukturnog melanoma.^{4,13}



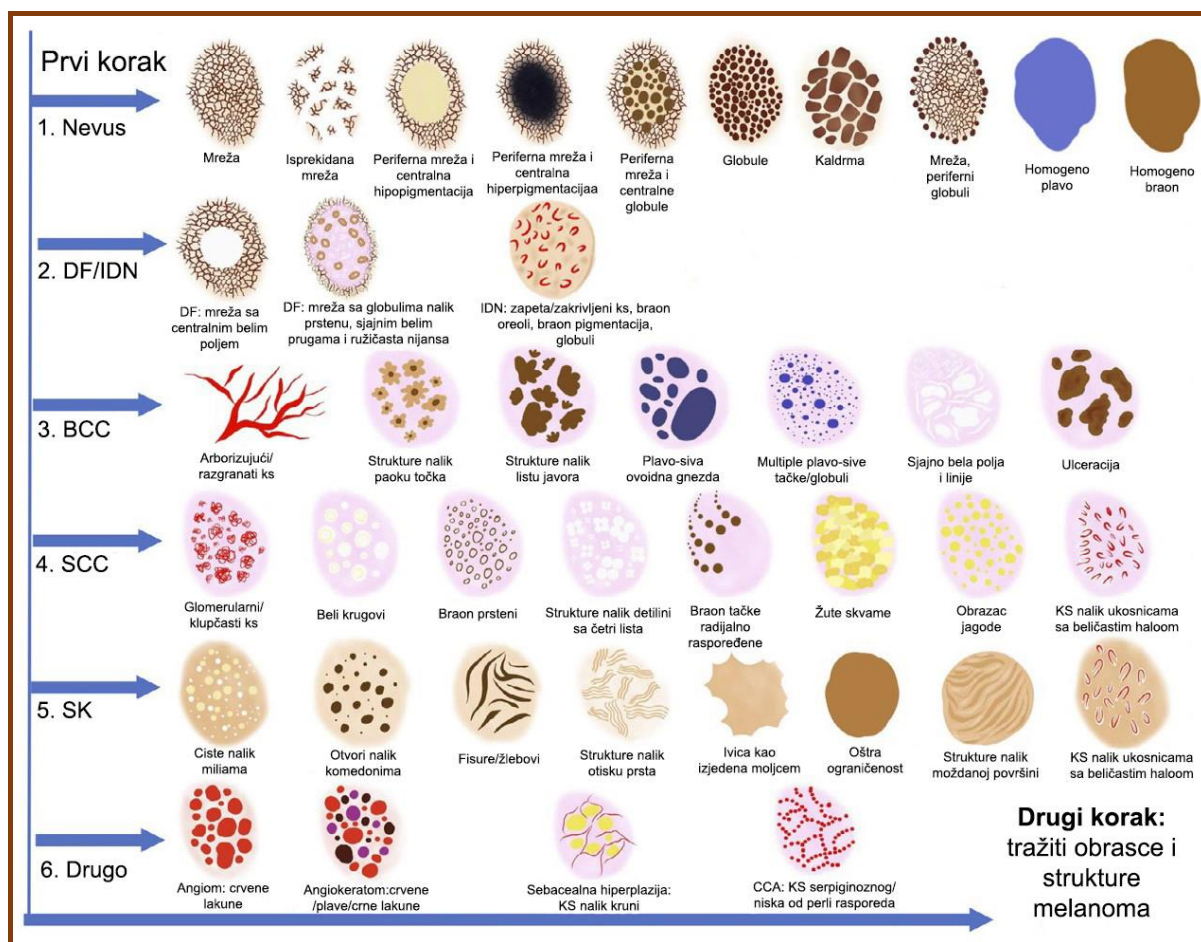
Slika 16. Analiza obrazca. Nespecifičan globalni obrazac. Odsustvo dermoskopskih struktura specifičnih za vrstu lezije.

Kod pigmentnih lezija krvni sudovi se retko uočavaju. Izuzetak su intradermalni nevusi, kod kojih se uočavaju krvni sudovi oblika zareza/zapete^{4,13} (Slika 17).



Slika 17. Intradermalni nevus. Prisustvo krvnih sudova oblika zareza (strelice).

Sa godinama indikaciono područje za primenu dermoskopije se širilo na nepigmentne i nemelanocitne lezije, koje su retko bile pigmentne. Uvidelo se da je za analizu nepigmentnih lezija neophodna analiza dostupnih krvnih sudova. Par godina nakon implementacije dvostepenog algoritma, opisani su različiti oblici krvnih sudova koji zajedno čine vaskularne kriterijume.¹⁵ S'obzirom da dvostepeni algoritam nije razmatrao vaskularnu arhitekturu, javila se potreba da se ovaj algoritam ažurira, tako da je formiran revidirani dvostepeni algoritam, koji se takođe sastoji od dva koraka (Slika 18).^{2,16,17}



Slika 18. Prvi korak revudiranog dvostepenog algoritma sa šematskim prikazom dermoskopskih karakteristika različitih lezija kože. BCC bazocelularni karcinom; SCC skvamocelularni karcinom; DF dermatofibroma; IDN intradermalni melanocitni nevus; SK seboroična keratoza; CCA akantom svetlih ćelija; KS krvni sudovi.^{2,16,17}

Prvi korak: melanocitna vs nemelanocitna lezija

Prvi korak revidiranog dvo-stepenog algoritma zahteva procenu lezije po nivoima prikazanim na *Slici 18*.¹⁷

Nivo 1. Dermoskopski kriterijumi melanocitne lezije

U prvom nivou, prvog koraka traže se karakteristike melanocitne lezije (*Slika 18*): pigmentna mreža (*Slika 8*), globule (*Slika 10*), obrazac kaldrme (*Slika 11*), obrazac zvezde (*Slika 12*), homogena plava (*Slika 13*) ili braon pigmentacija, krvni sudovi oblika zarez (*Slika 17*) kriterijumi za melanocitne lezije na posebnim lokacijama, kao što je pseudomreža (*Slika 9*) ili paralelni obrazac (*Slika 14*). Ako je prisutna bilo koja od ovih struktura ili karakteristika, smatra se da je lezija melanocitnog porekla i prelazi se direktno na drugi korak.¹⁷

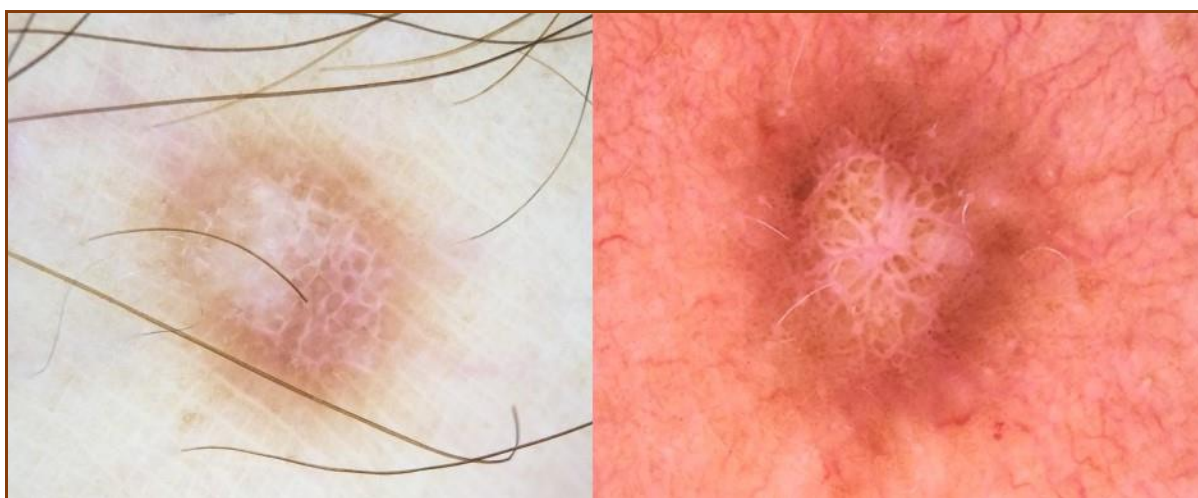
U ovom nivou treba voditi računa o diferencijaciji plavog nevusa, za koji je ključna plava pigmentacija celom površinom nevusa (*Slika 13*), od lezija koje ispoljavaju plavo-beličasti veo.¹⁷

Ako kriterijumi nivoa 1 nisu ispunjeni, prelazi se na drugi nivo.

Nivo 2. Dermoskopski kriterijumi dermatofibroma

Ukoliko se lezija dermoskopski prezentuje sa perifernom pigmentnom mrežom, radi diferencijacije od melanocitne lezije u drugom nivou traže se dodatne karakteristike dermatofibroma tj centralno belo polje poput ožiljka (*Slike 18,19*).¹⁷

Ako kriterijumi drugog nivoa nisu ispunjeni, prelazi se na nivo 3.

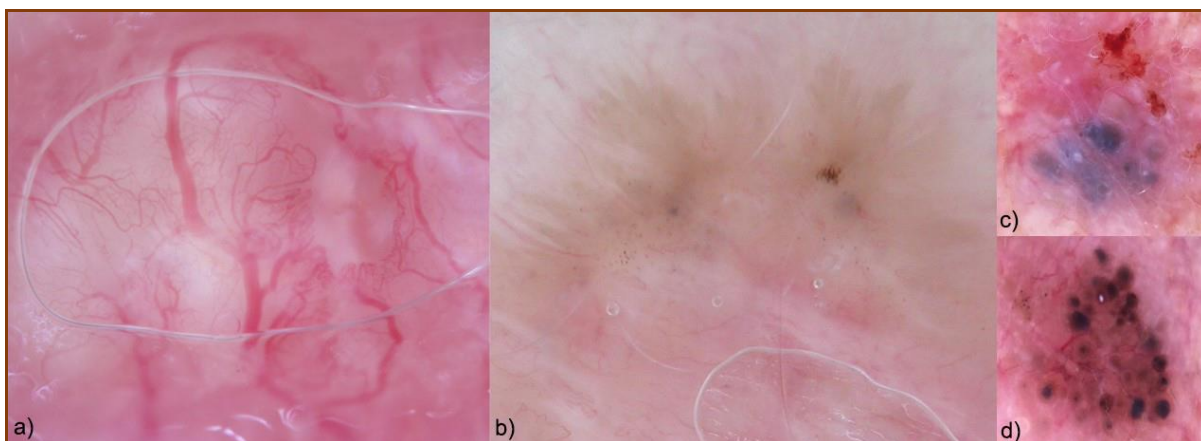


Slika 19. Dermoskopski kriterijumi dermatofibroma. Periferna pigmentna mreža i centralno belo područje nalik ožiljku.

Nivo 3. Dermoskopski kriterijumi bazocelularnog karcinoma

U nivou 3 traži se prisustvo specifičnih morfoloških kriterijuma za BCC (*Slika 18*) koji uključuju razgranate krvne sudove (*Slika 4*) površne kratke telangiektazije, strukture nalik obliku lista javora (*Slika 20*) i paoka točka, veća plavo-siva ovoidna gnezda, multiple plavo-sive globule/tačke, sjajne bele strukture (oblasti/linije), ulceracija/multiple erozije.¹⁷ U odsustvu pigmentne mreže, prisustvo ovih struktura je veoma sugestivno za BCC.

Ako kriterijumi trećeg nivoa nisu ispunjeni, prelazi se na nivo 4.

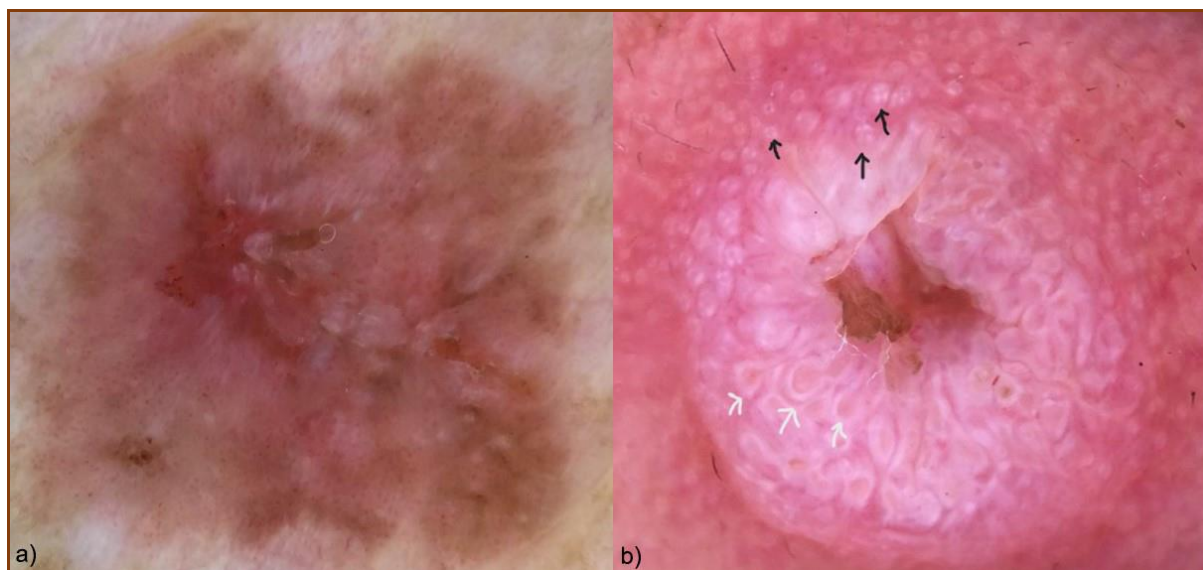


Slika 20. Dermoskopski kriterijumi bazocelularnog karcinoma. (a) Arborizujući krvni sudovi. (b) Strukture nalik listu javora. (c) Plavo-siva ovidna gnezda. (d) Multiple globule.

Nivo 4. Dermoskopski kriterijumi skvamocelularnog karcinoma

U nivou 4 prvog koraka revidiranog dvo-stepenog algoritma traga se za specifičnim dermoskopskim karakteristikama SCC-a (*Slika 18*).¹⁷ Tačkasti i polimorfni (prisustvo ≥ 2 različita morfološka oblika) krvni sudovi koji se viđaju kod SCC-a nisu specifični za njih već se mogu videti i u drugim malignitetima, češće u melanomima, dok se kod BCC-a retko viđaju.¹⁷ Iako se kao kriterijum za dijagnozu SCC-a ne navodi ulceracija/erozija ona može biti deo dermoskopskog nalaza (*Slika 21*).

U odsustvu kriterijuma za SCC, prelazi se na nivo 5.



Slika 21. Dermoskopski kriterijumi skvamocelularnog karcinoma. (a) Brojni razbacani tačkasti krvni sudovi, centralna erozija, kratke, bele linije. U gornjem delu lezije su prisutne braon linije, radijalnog rasporeda. (b) Strukture oblika deteline sa četiri lista (crne strelice); beli prstenovi (bele strelice).

Nivo 5. Dermoskopski kriterijumi seboroične keratoze

U petom nivou traže se karakteristike seboroične keratoze (Slika 18,22). Ciste nalik miliama (Slika 5) osim kod seboroične keratoze, mogu biti prisutne kod BCC-a i melanocitnih nevusa, posebno kongenitalnih. Njihovo prisustvo predstavlja dijagnostički kriterijum za seboroičnu keratozu, samo nakon isključenja BCC-a i melanocitnog nevusa.¹⁷ Mešavina izbočina i ulegnuća koja nalikuje moždanoj površini je ređa karakteristika seboroične keratoze (Slika 22).

U odsustvu kriterijuma zadijagnozu seboroične keratoze, prelazi se na nivo 6.



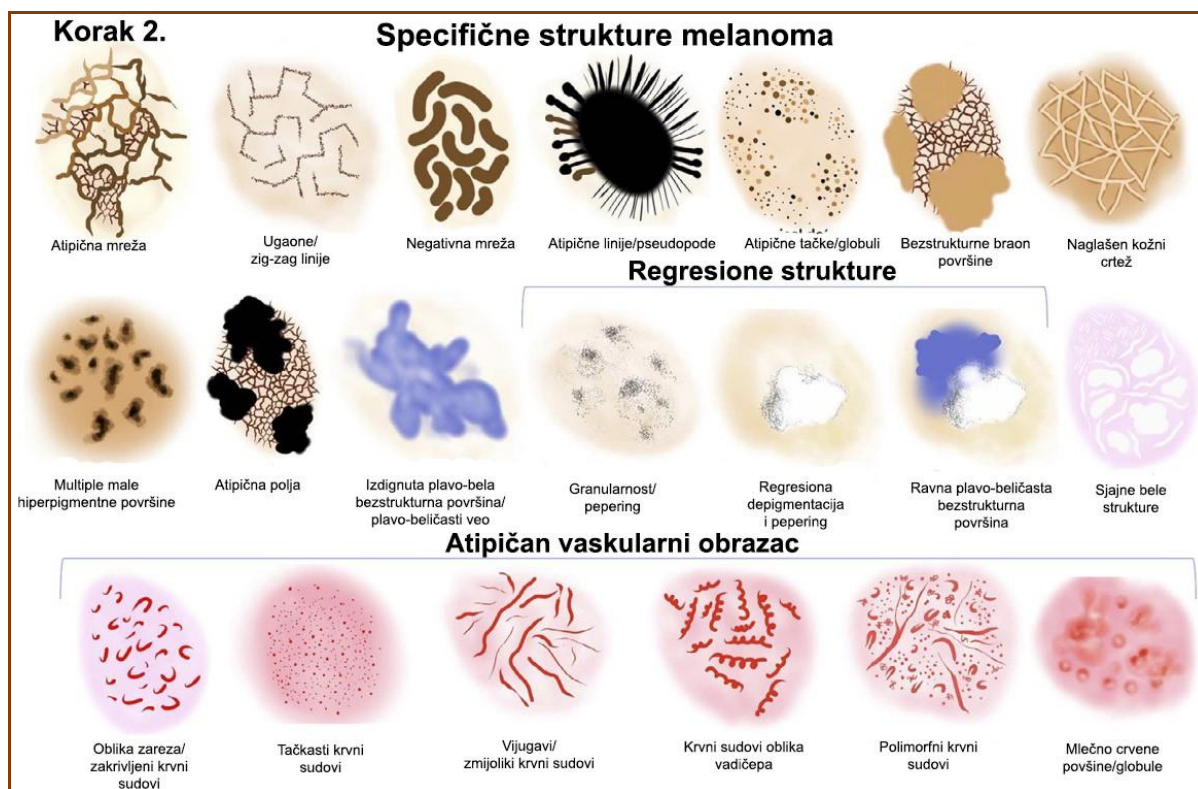
Slika 22. Dermoskopski kriterijumi seboroične keratoze. Strukture nalik moždanoj površini.

Nivo 6. Dermoskopski kriterijumi drugih lezija

U nivou 6 prvog koraka dvo-stepenog algoritma traže se morfološki kriterijumi za hemangiom (Slika 8), angiokeratom, sebacealnu hiperplaziju ili akantom svetlih ćelija (Slika 18.)¹⁷

Druzi korak: melanocitni nevus vs melanoma

Ako je u prvom koraku utvrđena melanocitna lezija ili ako nema ni jedne specifične morfološke karakteristike za nemelanocitnu leziju, prelazi se na drugi korak. U ovom koraku utvrđuje se postojanje dermoskopskih kriterijuma za melanom (Slika 23).¹⁷



Slika 23. Drugi korak dvostepenog algoritma sa šematskim prikazom dermoskopskih karakteristika melanoma.²

1.1.5. Ciljevi i značaj dermoskopije

Osnovni ciljevi dermoskopije su:

- ranija i preciznija dijagnostika maligniteta⁵
- smanjenje broja nepotrebnih ekscizija benignih lezija kože⁵

Iako dermoskopija datira još od sredine XVII veka, dve decenije unazad doživljava vrhunac svog razvoja i ogromnu popularnost među dermatolozima usled mogućnosti vizualizacije i analize dijagnostičkih struktura vidljivih dermatoskopom.^{2,18} Tokom ovog perioda, pojavio se eksponencijalan broj publikacija na temu dermoskopije, i većina ako ne i sve, prikazuju korisnost primene dermatoskopa.⁵

U početku, dermoskopija je korišćena za dijagnostiku i diferencijaciju prvenstveno pigmentnih lezija kože sa ciljem preciznije dijagnostike ranih melanoma. U novije vreme, dijagnostičke mogućnosti dermoskopije proširene su na širok spektar inflamatornih, infektivnih i vaskularnih stanja kože, kose i noktiju, što rezultira pojavom novih grana dermoskopije.² Inflamoskopija,¹⁹ entodermoskopija²⁰ (Slika 24), trihoskopija²¹ i onihoskopija,²² definišu upotrebu dermoskopije kod inflamatornih, infektivnih oboljenja i oboljenja kose i noktiju.⁵



Slika 24. Entodermoskopija kod scabiesa. Vidljivost glave sarkoptesa kao triangularne strukture (strelice) na početku svakog kanalića unutar eritematoznih nodulusa.

Osim uloge u dijagnostici, dermoskopija je značajna za diferencijaciju podtipova BCC-a,²³ za vidljivost subkliničke ekstenzije morfeiformnih BCC-a,²⁴ za praćenje lokalnog tretmana superficijalnog BCC-a,²⁵ za otkrivanje klinički nedetektibilne pigmentacije kod BCC-a,²⁶ kao i rane detekcije recidiva tokom perioda praćenja, čime je omogućen brzi retreatman rekurentnog maligniteta.^{25,27} Takođe, dermoskopija može biti značajna za hirurge usled mogućnosti preciznijeg određivanja margina pre intervencije.⁴ Dermoskopski nalaz može skrenuti pažnju histopatolozima na pažljivije traženje određenih struktura koje rutinskim pregledom mogu proći neopaženo, što se događa u slučaju kolizionih lezija koje se klinički retko dijagnostikuju.^{28,29,30,31}

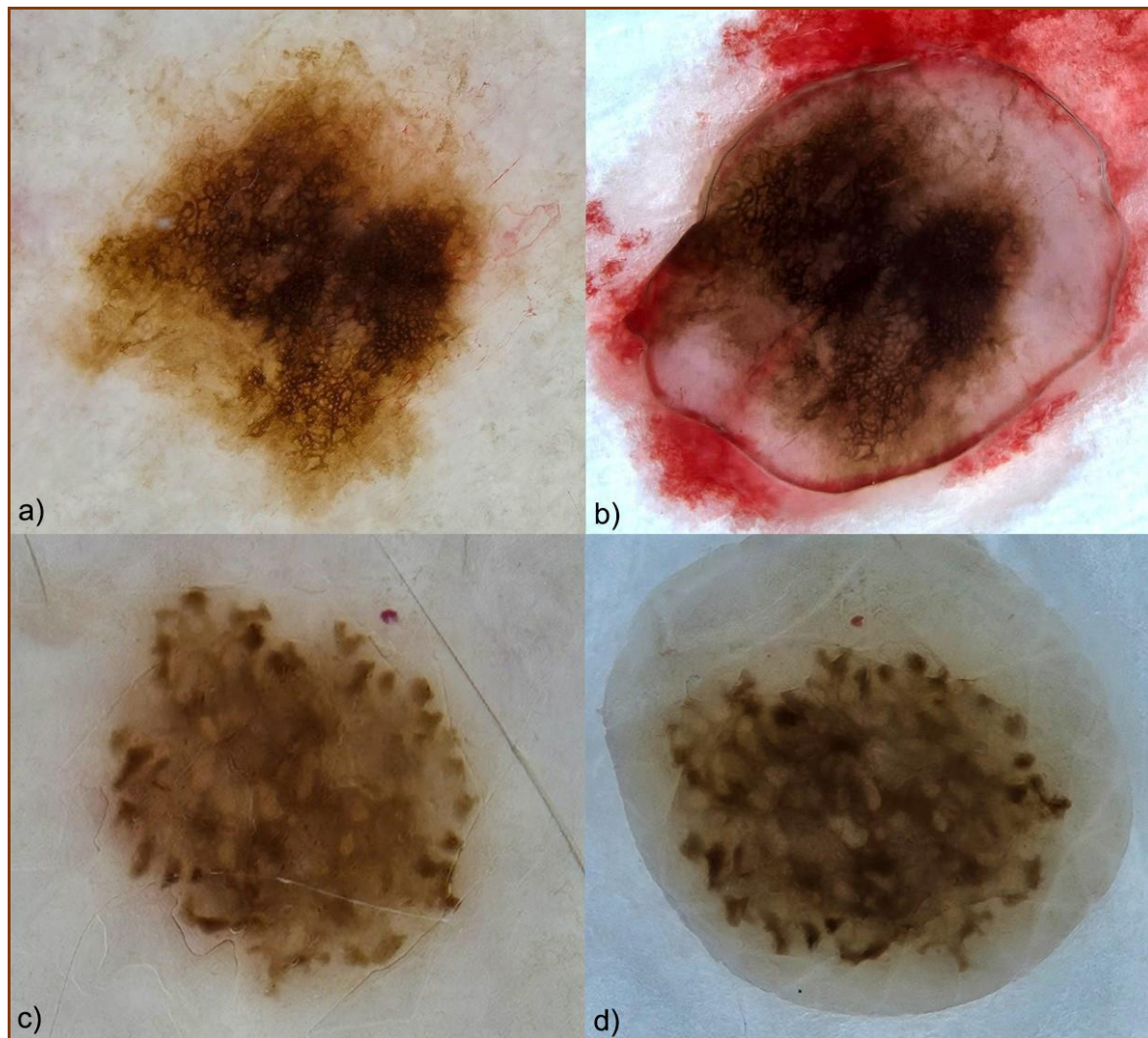
Zbog mnogobrojnih koristi, dermatoskop se smatra novim “stetoskopom” dermatologa.^{2,5}

1.1.6. Horizontalna ex vivo dermoskopija

Iako histopatološka analiza predstavlja zlatni standard u dijagnostici kožnih lezija, u dijagnostičke svrhe najčešće je uzimana incizionna biopsija, tako da patolog postavlja dijagnozu mikroskopskim pregledom pripremljenih preparata koji predstavljaju < 2%³² celokupne lezije.^{33,34,35} Kliničko-patološka korelacija ima veliki značaj za povećanje dijagnostičke preciznosti.³⁶ Međutim, često važne kliničke informacije nisu dostupne patologu, dok se uz prateću dokumentaciju patološkoj laboratoriji, klinička slika lezije gotovo nikad ne dostavlja.^{36,37}

U cilju prevazilaženja ovih problema predložena je ex vivo dermoskopija, koja podrazumeva primenu standardne, horizontalne dermoskopije na sveže ekscidiranom tkivu³⁸

ili tkivu fiksiranom u formalinu.^{33,36,39,41,42,43} *Ex vivo* dermoskopija korelira sa *in vivo* dermoskopijom a njena negativna strana ogleda se u lošijem kvalitetu slika, gubitku vaskularnih struktura i značajnim promenama u bojama.^{43,44,45} Kod tankih pigmentnih lezija, gde nema vaskularnih struktura, takođe je vidljiva promena u boji u smislu prisustva tamnijih boja kod horizontalne *ex vivo* u odnosu na standardnu *in vivo* dermoskopiju (Slika 25).



Slika 25. Horizontalna dermoskopija, uporedni prikaz. (ac) standardna *in vivo* dermoskopija. (bd) *ex vivo* dermoskopija na sveže ekscidiranom tkivu (eksciziona panč biopsija).

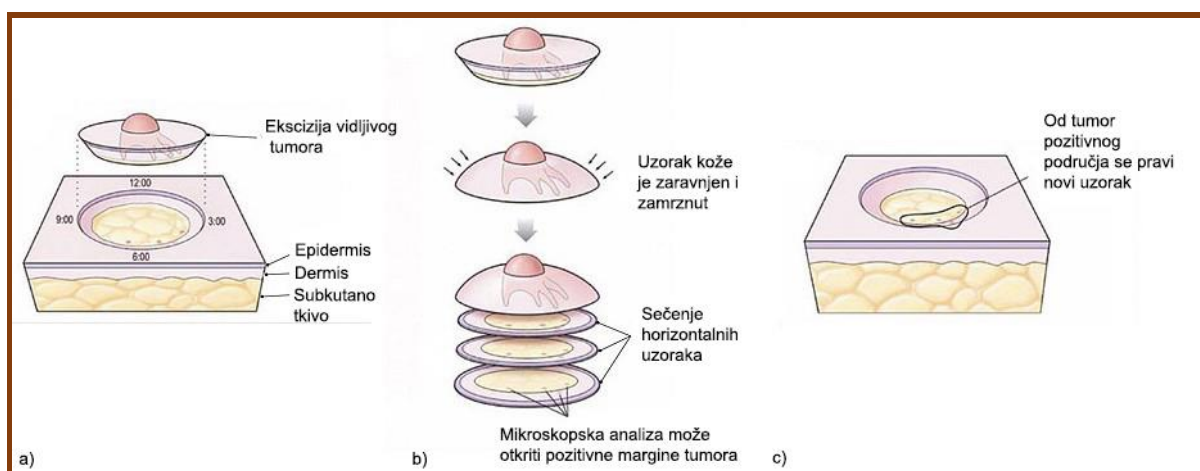
I pored negativnih karakteristika *ex vivo* horizontalne dermoskopije, publikovani radovi prikazuju korisnost njene primene kao pomoćne metode dostupne patologu, u dijagnostici melanocitnih neoplazija, u određivanju margina i usmeravanju preseka tkiva tokom uzorkovanja isečaka, ukazivanjem na polje interesa za vertikalni presek.^{33,36,38,39,41,44} Primena *ex vivo* horizontalne dermoskopije zajedno sa histopatologijom smanjuje broj nejasnih dijagnoza i omogućava bolju procenu margina.³³ Noviji članak iz 2023-e godine, prikazuje korisnost primene horizontalne *ex vivo* dermoskopije u identifikaciji *Demodex*-a i dijagnostici demodikoze.⁴⁶ *Ex vivo* horizontalna dermoskopija se može primeniti i u brznoj identifikaciji vrste pedikuloze,⁴⁷ kao i za potvrdu dijagnoze tungiaze.⁴⁸ Horizontalna *ex vivo* dermoskopija primenjena sa donje strane ekscidiranog tkiva može pomoći u proceni rekurencije nevusa posle *shave* biopsije.⁴⁹ Prikazana je i korisnost primene *ex vivo*

horizontalne dermoskopije perioperativno, za precizno mapiranje margina prilikom standardne hirurške ekscizije primarnog BCC-a.⁵⁰ Ex vivo trihoskopija predstavljena je kao korisna metoda koja omogućava brz pregled iščupanih dlaka u dijagnostičke svrhe.⁵¹

1.1.7. Vertikalna ex vivo dermoskopija

Mali broj radova je objavljen na temu vertikalne ex vivo dermoskopije koja podrazumeva primenu dermoskopije na vertikalnom preseku ekscidiranog, svežeg ili fiksiranog tkiva. Vertikalna ex vivo dermoskopija jasno diferencira slojeve kože kao i anatomske lokacije pigmenta i prikazana je savršena korelacija između slika vertikalne ex vivo dermoskopije i histopatologije kod akralnog melanoma.⁵² Vertikalna ex vivo dermoskopija je prikazana kao prilično korisna metoda za analizu pigmentnih struktura u dermoskopiji.⁵³ Nedavni članak sugerise moguću primenu vertikalne ex vivo dermoskopije za mapiranje u Mohs-ovoj mikrografskoj hirurgiji.⁵⁴

Mohs mikrografska hirurgija predstavlja postepen pristup hirurškog uklanjanja maligniteta kože sa horizontalnim sečenjem donje površine uklonjenog tkiva što omogućava kompletno ispitivanje perifernih ivica tumora.⁵⁵ Horizontalni uzorci se zamrzavaju u laboratoriji, koje potom gleda Mohsov hirurg mikroskopski i obeležava sve pozitivne ivice tumora. Postupak se ponavlja dok se negativne margine ne potvrde (Slika 26).



Slika 26. Mohs mikrografska hirurška tehnika. (a) Uklanjanje i mapiranje tumora. (b) Sečenje i zamrzavanje horizontalnih uzoraka. (c) Hirurško uklanjanje samo zaostalog tumorskog tkiva.⁵⁵

Ovakav način hirurškog uklanjanja ima za cilj kompletno uklanjanje tumora što je preciznije moguće uz maksimalnu poštedu zdravog tkiva, pri čemu se smanjuje stopa recidiva, smanjuje veličina hirurških defekata i čuva funkciju očnih kapaka, nosa, spojnice usta i ušiju.⁵⁵ Zbog brojnih prednosti, Mohs mikrografska hirurgija je prihvaćena kao zlatni standard za lečenje mnogih tumora kože.^{56,57} I pored velikih prednosti i koristi, Mohs mikrografska hirurgija nije dostupna, ne samo u zemljama u razvoju, već i u mnogim drugim zemljama sveta iz ekonomskih razloga.

U cilju prevazilaženja ovog problema, predstavljena je vertikalna *ex vivo* dermoskopija, koja omogućava lako deljenje mobilnih fotografija markiranih pozitivnih margina hirurgu, ako Mohsova laboratorija nije uključena u hirurško područje.⁵⁴

Međutim, uloga vertikalne *ex vivo* dermoskopije u pružanju mogućih informacija značajnih za precizniju dijagnostiku u kliničkoj praksi, još uvek nije ispitivana.

2. RADNA HIPOTEZA

Vertikalna *ex vivo* dermoskopija može doprineti

- boljem tumačenju horizontalne *ex vivo* dermoskopije
- preciznijoj dijagnostici i diferencijaciji lezija kože
- preciznijoj proceni margina tumora

3. CILJEVI RADA

- utvrditi mogućnost boljeg tumačenja horizontalne *ex vivo* dermoskopije
- definisati i opisati dermoskopske strukture vidljive na vertikalnom preseku kože
- utvrditi njihov značaj u dijagnostici i diferencijaciji lezija kože
- proceniti tačnost određivanja margina tumora primenom vertikalne *ex vivo* dermoskopije

4. METODOLOGIJA RADA

Nakon odobrenja nadležne Etičke komisije, sprovedena je prospektivna, deskriptivna studija u oblasti vertikalne *ex vivo* dermoskopije. Istraživanje je obuhvatilo analizu pigmentnih lezija, kao i svih malignih lezija bez obzira na pigmentaciju, prikupljenih tokom trajanja studije.

Eksperimentalni deo istraživanja obavljen je u dva Univerzitetska centra: službi za patološko-anatomsku dijagnostiku, Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu i Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti čije su lezije u potpunosti hirurški uklonjene i poslate na histopatološku verifikaciju u periodu od 1. septembra do 31. decembra 2019. godine. Studija je odložena zbog epidemiološke situacije izazvane epidemijom Covid-a i nastavljena je od 1. januara do 1. aprila 2022. godine.

Kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata prikazani su u *Tabeli 3*. Demografske karakteristike pacijenata i klinički podaci prikupljeni su pregledom histopatoloških uputnica i ambulantnih kartona pacijenata.

Tabela 3. Kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata u studiju

<i>Uključivanje</i>	<i>Isključivanje</i>
• kompletno hirurški uklonjena lezija kože • dobar kvalitet dermoskopskih fotografija • jasna histopatološka dijagnoza • klinički procenjena pigmentacija benignih lezija $\geq 50\%$	• loš kvalitet dermoskopskih slika • deskriptivni histopatološki izveštaj • klinički procenjena pigmentacija benignih lezija $< 50\%$

Istraživanje je obavljeno na tkivnom materijalu dobijenom nakon hirurškog uklanjanja promena na koži, fiksiranih u formalinu pre dalje obrade po protokolu. Prvo su snimane kliničke fotografije ekscidiranog tkiva. Nakon toga je kontaktna površina dermatoskopa prekrivana tankom, providnom folijom zategnutom gumicom za tegle, da bi se sprečila unakrsna kontaminacija.⁵⁸ Nakon dermoskopskog fotografisanja horizontalnog aspekta kožne lezije, pravljen je vertikalni presek tkiva, koji je takođe fotografisan po istom, prethodno opisanom protokolu.

Za digitalne, kliničke i dermoskopske fotografije korišćena je kamera mobilnog telefona prethodno povezana sa ručnim dermatoskopom (*Dermlite 3DLN, California, USA*). Dermoskopske fotografije vertikalnog preseka tkiva snimane su pri različitim uvećanjima kamerom mobilnog telefona. Sve digitalne fotografije su elektronski prebačene i sačuvane u računar radi dalje evaluacije. Za dermoskopsku analizu horizontalne ex vivo dermoskopije primenjiva je analiza obrasca, kojom se utvrđivalo postojanje dermoskopskih struktura specifičnih za vrstu lezije. Analizom ex vivo dermoskopskih fotografija tkiva na vertikalnom preseku, urađena je deskripcija dostupnih vidljivih struktura.

Osim demografskih karakteristika pacijenata (starost, pol), evaluirane su i nezavisne varijable ekscidiranih lezija tj. lokalizacija, ekspresija dermoskopskih struktura na digitalnim fotografijama horizontalnog i vertikalnog aspekta ekscidiranog tkiva kože i procena debljine tumora merena milimetarskim markerom ugrađenim u kontaktno staklo dermatoskopa.

4.1. Histopatološka klasifikacija

U odnosu na histopatološki nalaz lezije su prvo klasifikovane na benigne i maligne. Obe grupe su nadalje klasifikovane na osnovu histopatološke dijagnoze. Benigne lezije su klasifikovane na melanocitne nevuse, seboroične keratoze, hemangiome i svetloćelijski akantom. Maligne lezije su klasifikovane na bazocelularni karcinom (BCC), skvamocelularni karcinom (SCC) i melanom. Dalja klasifikacija BCC-a je podrazumevala podelu na nisko agresivne i visoko agresivne BCC-e. Grupa nisko agresivnih BCC-a uključivala je superficijalni i nodulari podtip, dok je grupa visoko agresivnih BCC-a uključivala mikronodularni i infiltrativni podtip. Kod mešovityh oblika BCC-a primenjivano je pravilo superiornosti prema najnepovoljnijem podtipu: agresivni > neagresivni. U slučaju kombinacije dva neagresivna podtipa, rađena je klasifikacija na osnovu debljine tumora:

nodularni>superficijalni. Ako je superficijalni BCC bio kombinovan sa nodularnim, on je klasifikovan kao nodularni BCC, shodno tome, superficijalna grupa je uključivala čisto superficijalne BCC-e, dok je nodularna grupa uključivala nodularne (N) i njegove varijante. Agresivna grupa se sastojala od svih tipova visokorizičnih BCC-a, bilo samih ili u kombinaciji sa nekim tipom tumora niske agresivnosti (superficijalnih ili nodularnih). Skvamocelularni karcinomi su kategorisani na *in situ* i invazivne. Melanomi su kategorisani na *in situ*, površno šireći melanom i nodularni melanom.

Nivo invazije BCC-a je klasifikovan na papilarni dermis, retikularni dermis i subkutis, dok je za SCC-e i melanome debljina tumora određivana u milimetrima. Širina za sva tri tipa maligniteta takođe je određivana u milimetrima i upoređivana je sa širinom tumora izmerenom horizontalnom ex vivo dermoskopijom.

Dobijeni podaci su uneti u Excel (*Microsoft office 2016*) bazu podataka, radi dalje statističke obrade.

4.2. Statistička analiza

Za statističku obradu dobijenih rezultata korišćen je komercijalni programski paket (*verzija 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL*). Histopatološki nalaz je predstavljao zlatni standard studije. U analizi dobijenih rezultata korišćene su metode deskriptivne statistike:

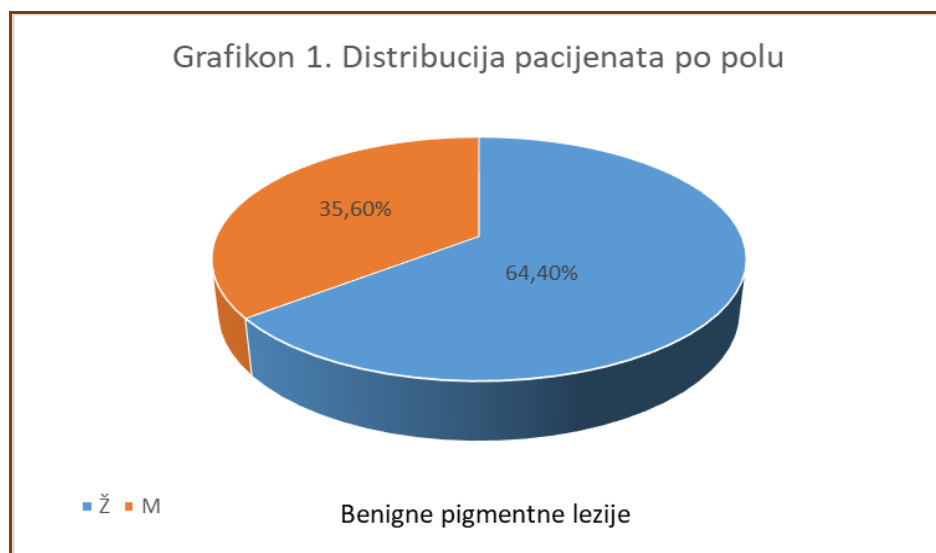
- apsolutni i relativni brojevi (n, %)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina – X, medijana – Med)
- mere varijabiliteta (standardna devijacija – SD, interval varijacije)

Od metoda analitičke (inferencijalne) statistike korišćene su neparametrijske metode. Za procenu tačnosti izmerene debljine tumora u odnosu na zlatni standard korišćena je metoda prema Obuchovskom.^{59,60} Za procenjivanje slaganja među istraživačima, korišćena je metoda Weighted Kappa ili Intraclass Correlation Coefficient (ICC).

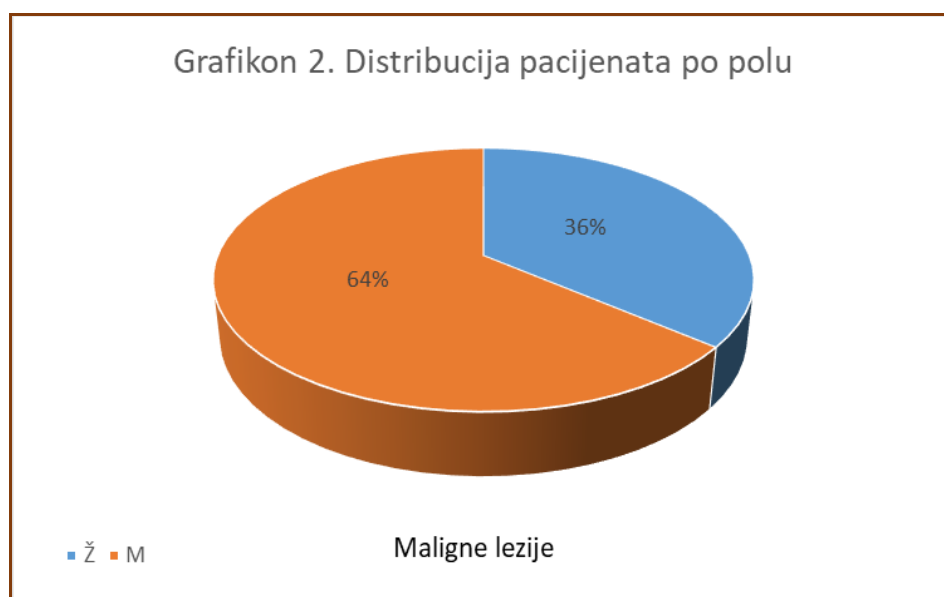
5. REZULTATI

5.1. Karakteristike pacijenata i pigmentnih benignih lezija kože

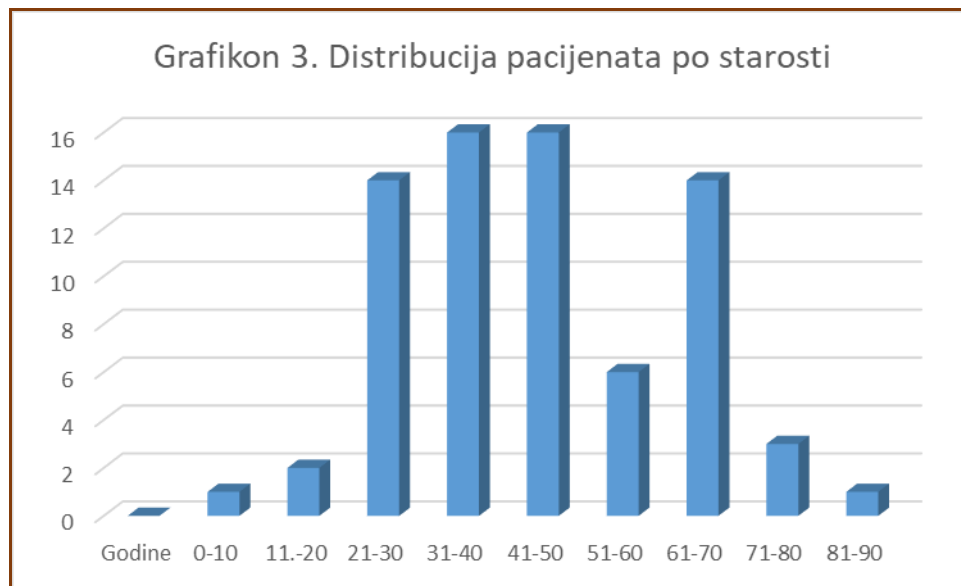
Uzorak istraživanja činilo je 80 benignih, pigmentnih lezija kože dobijenih od 73 pacijenata sa predominacijom ženskog pola (*Grafikon 1*).



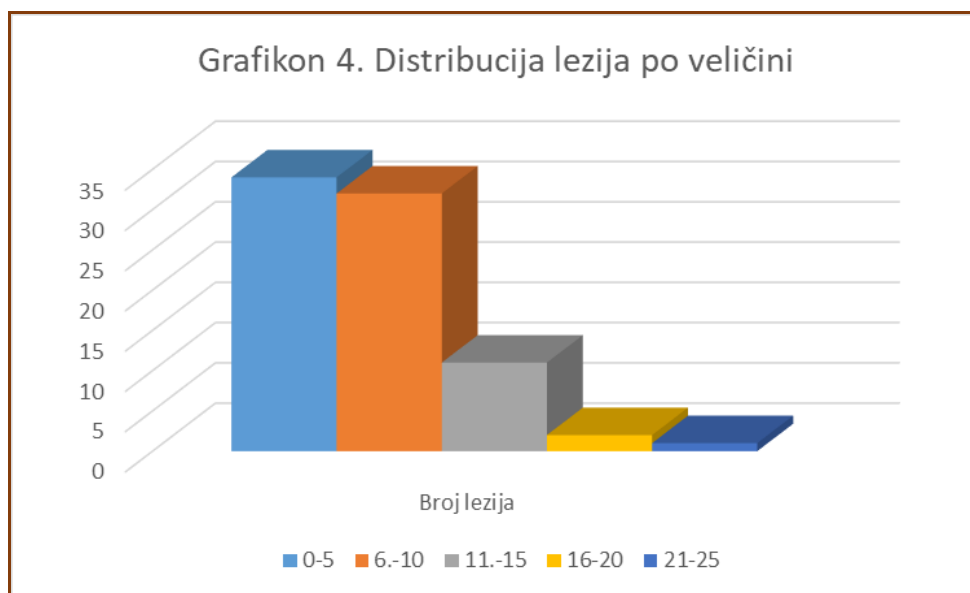
Drugi uzorak istraživanja se sastojao od 53 maligne lezije dobijene od 50 pacijenata sa predominacijom muškog pola (*Grafikon 2*).



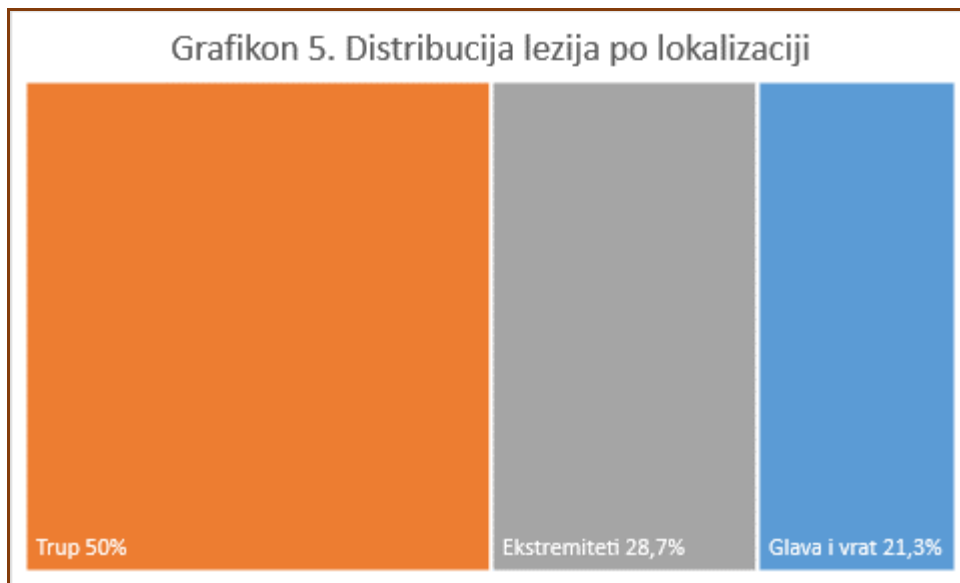
U grupi benignih pigmentnih lezija, uzrast pacijenata kretao se u rasponu od 7 do 83 godina (X 44, Med 43,5) *Grafikon 3.*



Veličina lezija je bila u rasponu od 1mm do 25mm (X 7mm, Med 6mm) *Grafikon 4.*



Distribucija lezija po lokalizaciji, prikazana je u *Grafikonu 5*.



Preko 90% uključenih pacijenata imali su po jednu leziju (*Grafikon 6*).



Histopatološka dijagnoza pigmentnih, benignih lezija kože, prikazana je u *Tabeli 4*.

Tabela 4. Histopatološka dijagnoza pigmentnih benignih lezija kože	
Nevus	Σ 59
• uobičajeni intradermalni	32
	19
• uobičajeni epidermo-dermalni	6
	1
• displastični	1
• Reed nevus	
• plavi nevus	
Seboroična keratoza	Σ 17
• akantotična	7
• iritirana	6
• hiperkeratotična	4
Hemangiom	3
Akantom svetlih ćelija	1
Ukupno	Σ 80

5.2. Benigne pigmentne lezije kože

5.2.1. Melanocitni nevus

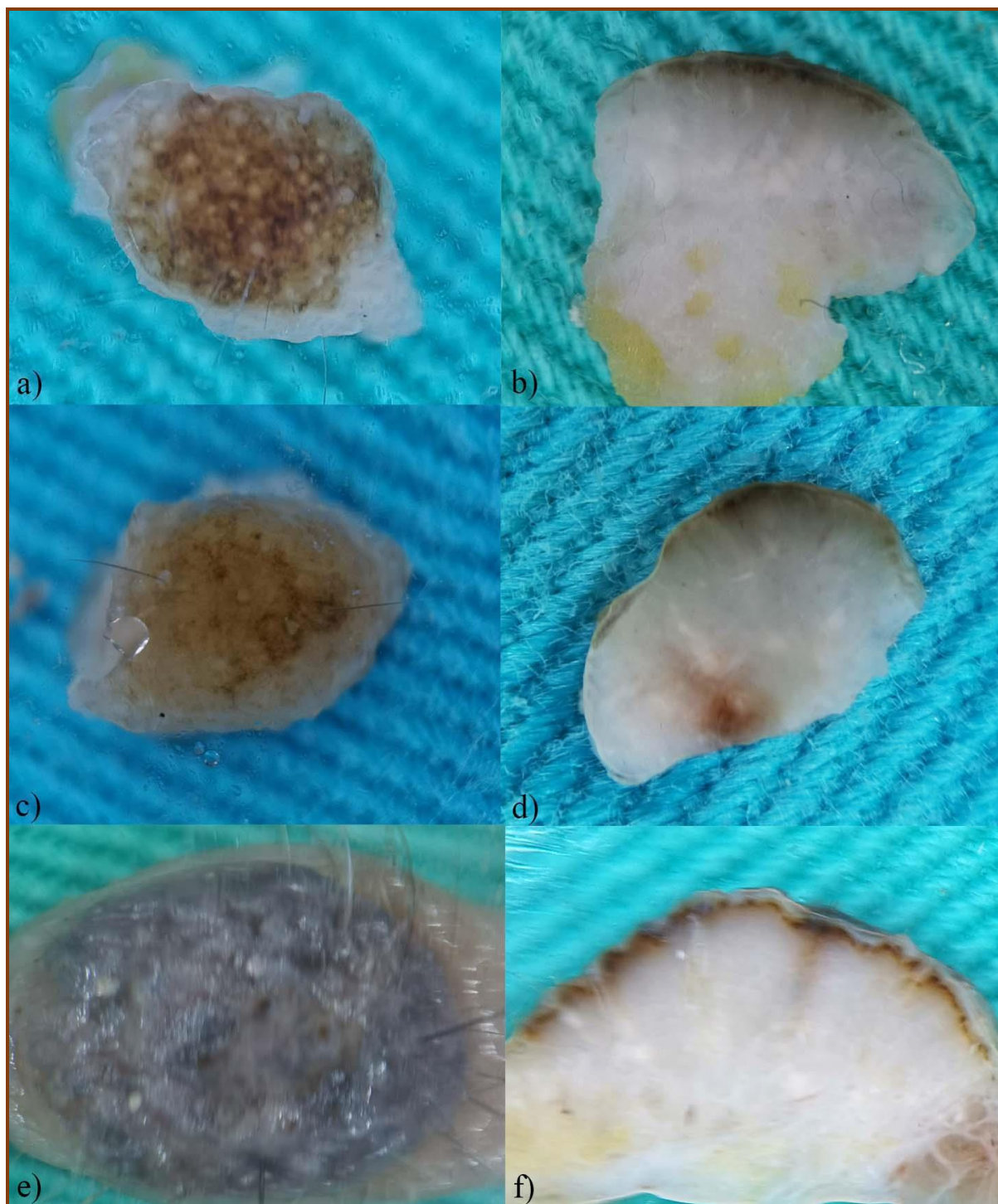
Nevusi su bili najzastupljeniji u grupi benignih, pigmentnih lezija 59/80 (73,75%), a među njima intradermalni nevus je bio najučestaliji 32/59 (54,2%).

5.2.1.1. Intradermalni nevus.

Intradermalni nevusi (*Slike 27-30*) su klinički bili prezentovani u klasičnoj formi 12/32 (37,5%), u vidu varijabilno eleviranih papula, glatke 11/32 (34,4%), ili papilomatozne površine 9/32 (28,1%).

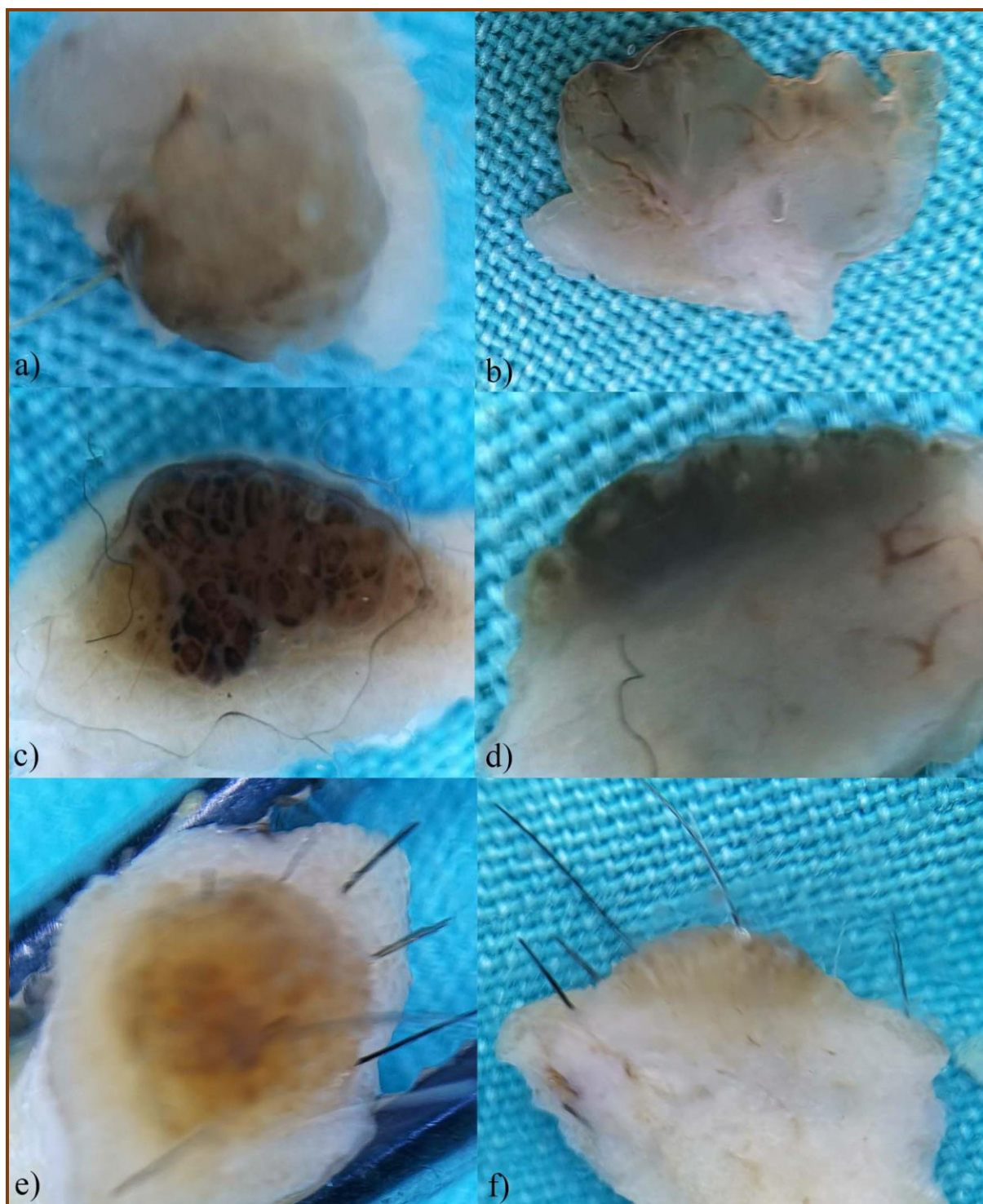
Klasični intradermalni nevusi u vidu blede pigmentnih papula, mekane konzistencije, poluloptastog oblika sa prisustvom varijabilnog broja terminalnih dlaka, na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji, većinom su ispoljili braon pigmentaciju u vidu mreže/pseudomreže (*Slika 27a*), obrazca kaldrme (cobblestone) (*Slika 28c*) ili homogene distribucije (*Slike 27ce,28ae*).

Osim standardne braon boje jedan klasičan intradermalni nevus je bio plavičasto prebojen na horizontalnoj ravni (Slika 27e). Na vertikalnom preseku, kod više od polovine klasičnih intradermalnih nevusa 7/12 (58,3%) pigmentacija je prezentovana u vidu linije koja je pratila izdignutost nevusa (Slika 27bdf).



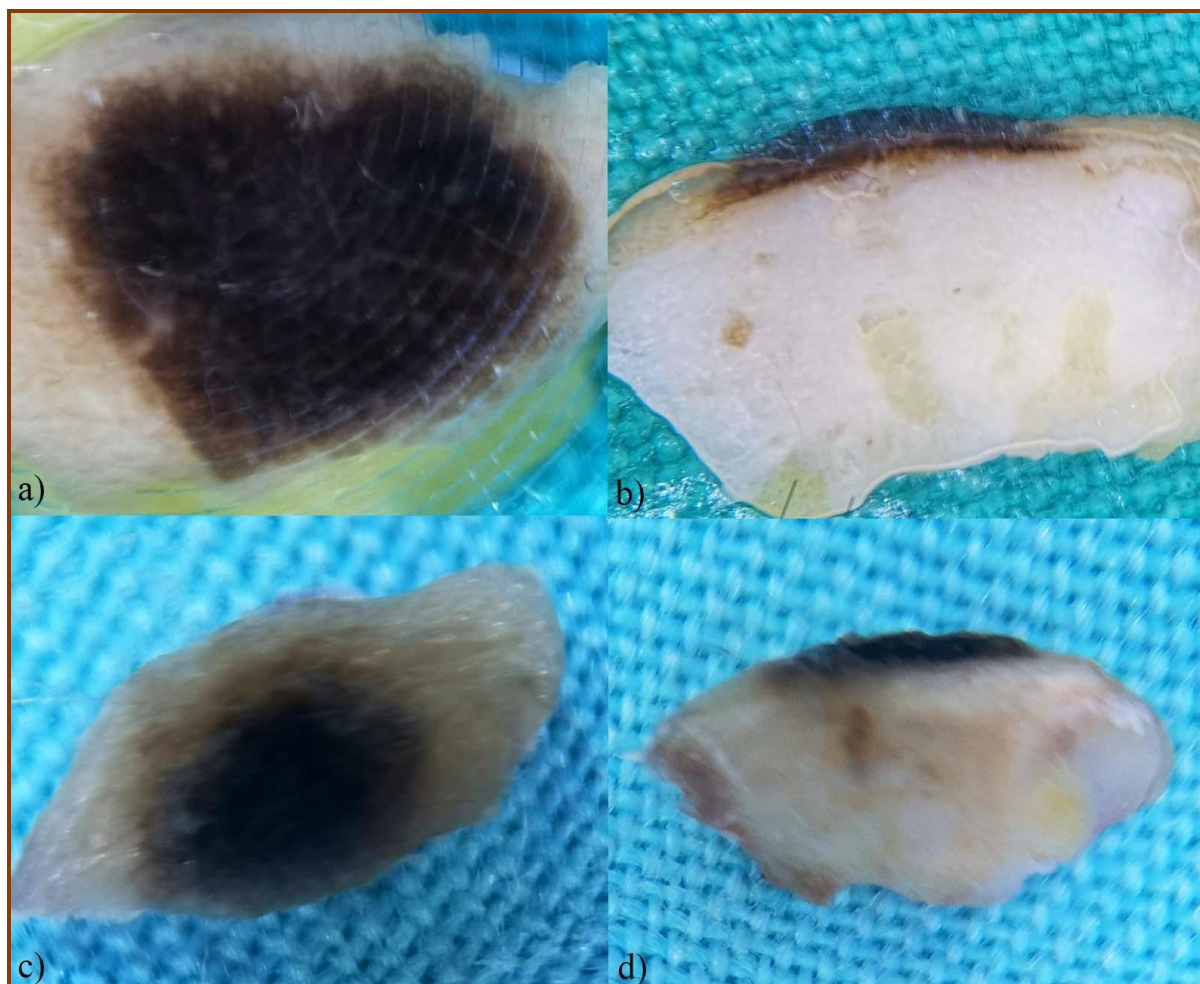
Slika 27. Intradermalni nevus. Horizontalna ex vivo dermoskopija: prezentacija u vidu (a) braon pseudomreže; (c) braon i (e) tamno plave homogene pigmentacije. Vertikalna ex vivo dermoskopija: (bdf) pigmentacija u vidu tanke braon linije koja se pruža iznad beličastog tela benignih tumora, nejasne donje granice.

Manji broj klasičnih intradermalnih nevusa 5/12 (41,7%) je na vertikalnom preseku ispoljio varijabilnu nijansu braon (Slika 28df) i plavičasto-braon pigmentaciju (Slika 28b), celom debljinom nevusa uz razvijeniju vaskularizaciju (Slika 28b).



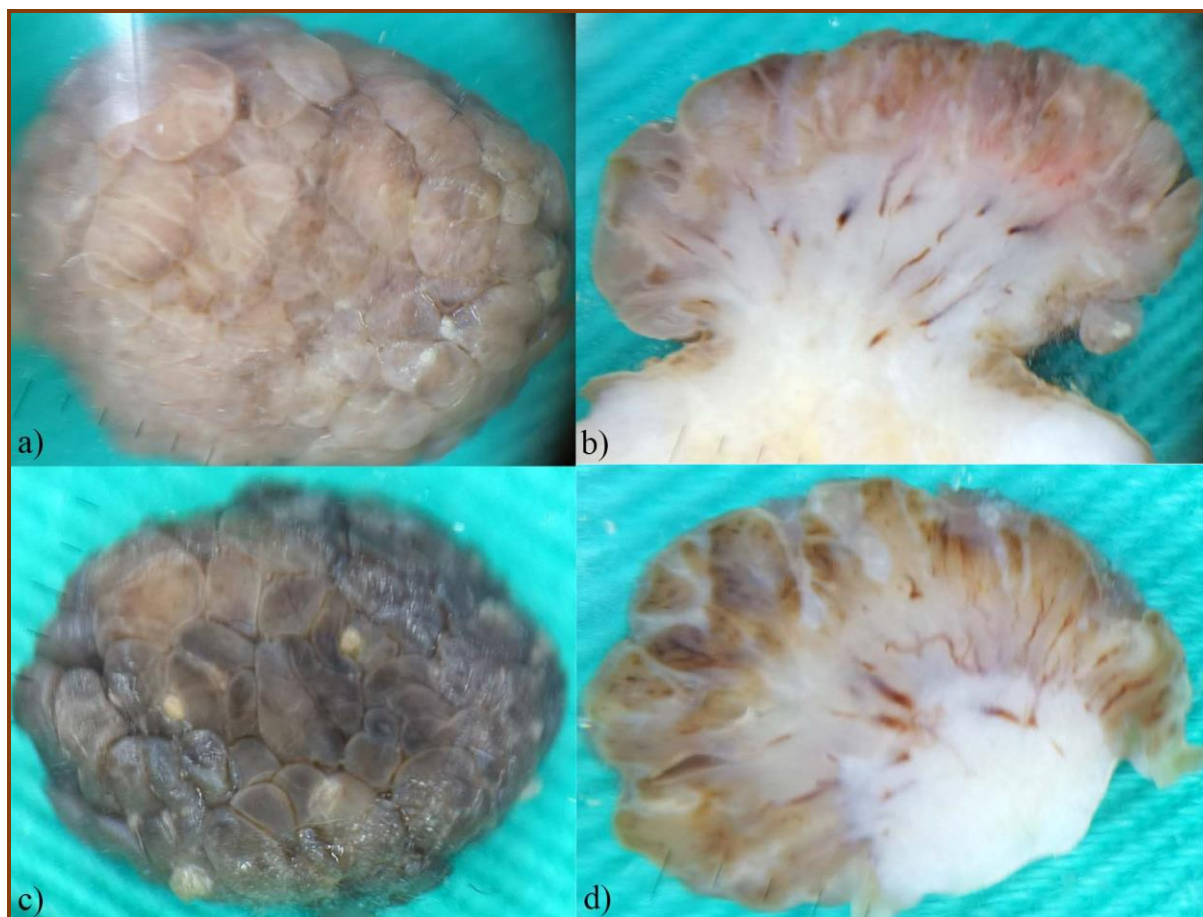
Slika 28. Intradermalni nevus. Horizontalna ex vivo dermoskopija: (ae) homogena; (c) kaldrmasta globalna prezentacija. Vertikalna ex vivo dermoskopija: (bdf) pigmentacija celom debljinom benignih tumora.

Jedanaest intradermalnih nevusa (34,4%), je imalo kliničku prezentaciju u vidu varijabilno eleviranih pigmentih papula (*Slika 29*). Na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji, njihova prezentacija je bila u vidu homogenog globalnog obrasca, braon (*Slika 29a*) i indigo plave (*Slika 29b*) pigmentacije. Na vertikalnom preseku, ovi nevusi su ispoljili pigmentaciju u vidu linije varijabilne debljine i dužine sa nejasnim granicama tela nevusa.



Slika 29. Intradermalni nevus. Horizontalna ex vivo dermoskopija: (**ac**) homogeni globalni obrazac. Vertikalna ex vivo dermoskopija: (**cd**) tamna pigmentacija u vidu blago zakrivljene linije, bez jasnih granica tela benignih tumora.

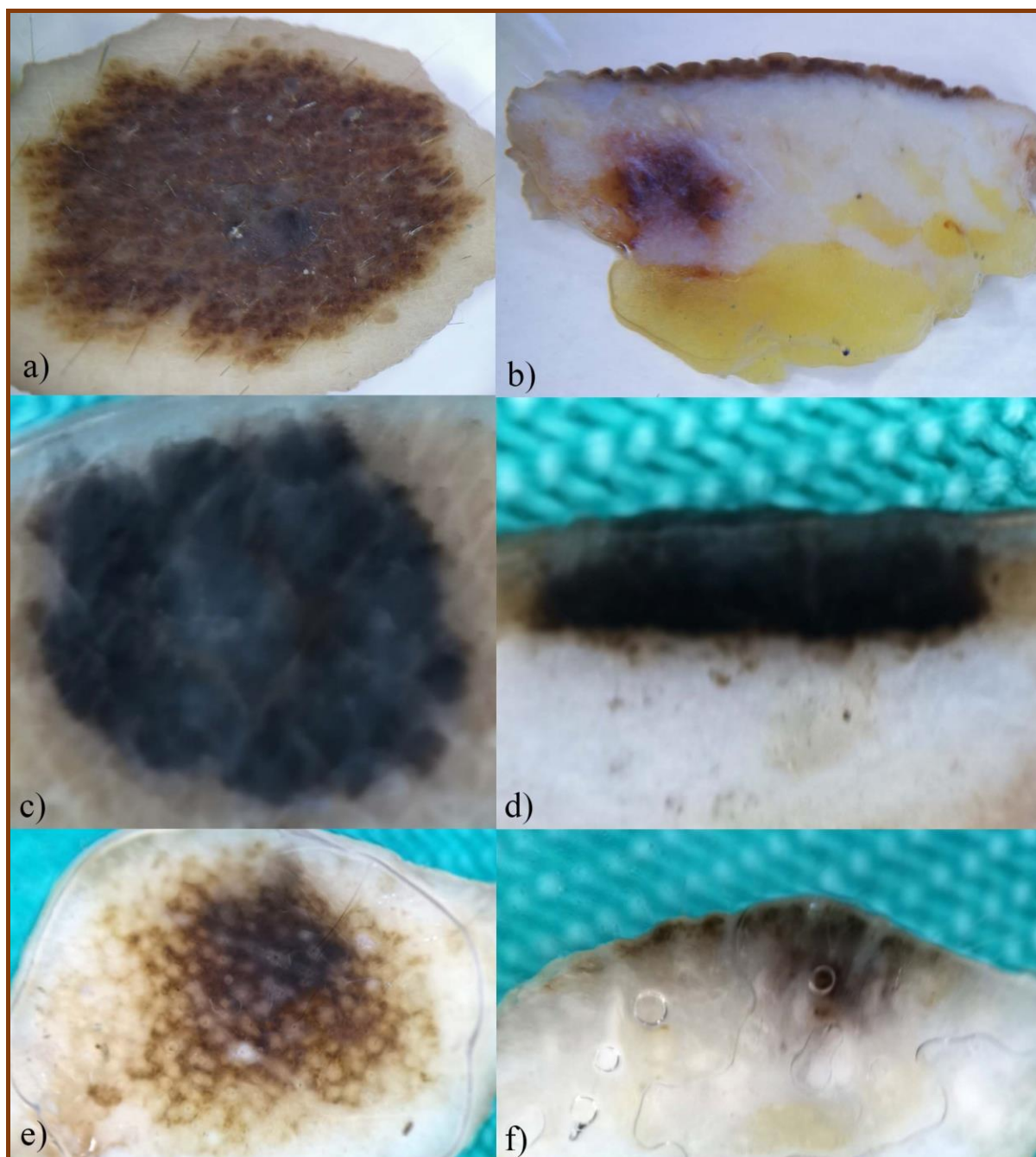
Papilomatozni, intradermalni nevusi bili su nešto ređe zastupljeni 9/32 (28,1%). Na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji dominirao je globalni obrazac kaldrme (*Slika 30ac*). Na vertikalnom preseku prezentovani su u obliku pečurke tamnije površne pigmentacije i beličaste baze ispresecane kratkim, linearnim krvnim sudovima (*Slika 30bd*).



Slika 30. Intradermalni nevus. Horizontalna ex vivo dermoskopija: (**ac**) cobblestone globalni obrazac. Vertikalna ex vivo dermoskopija: (**bd**) benigni tumori oblika pečurke, pigmentacija gornje trećine u vidu trake valovite površine uz vaskularizovana beličasta tela.

5.2.1.2. Epidermo-dermalni nevus.

Epidermo-dermalnih nevusa je bilo skoro duplo manje od intradermalnih nevusa 19/59 (32,2%). Klinički su bili prezentovani u vidu makula i papula većinom glatke, ređe papilomatozne površine. Globalna prezentacija na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji je bila veoma varijabilna (*Slika 31ace*). Međutim, uprkos varijabilnoj kliničkoj i horizontalnoj dermoskopskoj prezentaciji, na vertikalnom preseku, struktura je bila slična, u vidu linije prebojene u skladu sa dubinom melanina (*Slika 31bdf*).

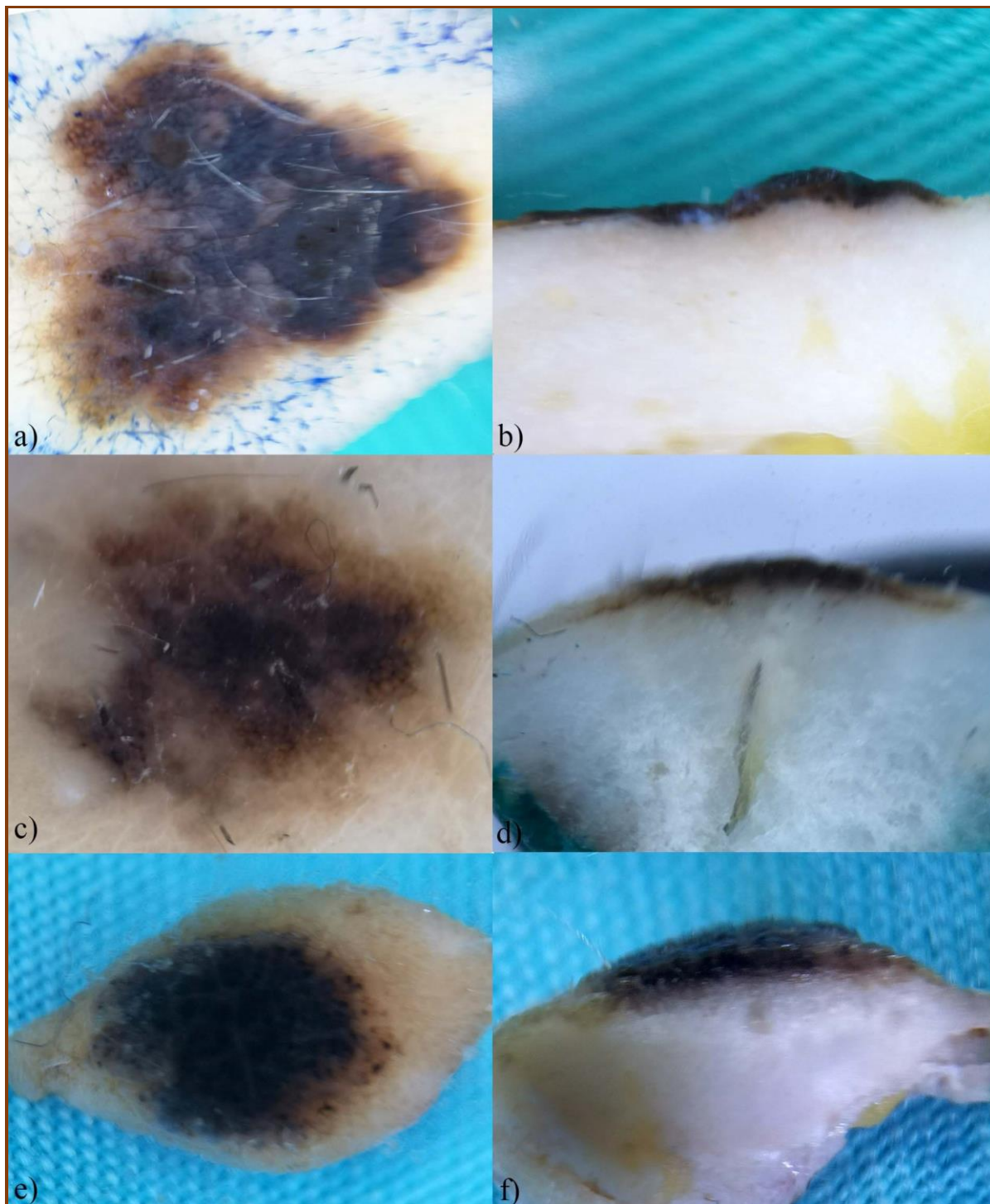


Slika 31. Epidermo-dermalni nevus. Horizontalna ex vivo dermoskopija: (a) globularni; (c) homogeni; (e) retikularni globalni obrazac. Vertikalna ex vivo dermoskopija: bdf) linearna pigmentacija varijabilne dužine, debljine i koloriteta.

5.2.1.3. Displastični nevus.

Histološki potvrđenih displastičnih nevusa je bilo ukupno 6/59 (10,2%). Klinički, displastični nevusi su bili prezentovani u vidu pigmentnih makula ili papula sa pozitivnim ABCD kriterijumima. Displastičnost je potvrđena i horizontalnom ex vivo dermoskopijom, generalnim prisustvom haosa u strukturi i pigmentaciji uz prisustvo više kriterijuma za dijagnostiku melanoma (Slika 32ace). I ovde kao i kod epidermo-dermalnog nevusa i pored

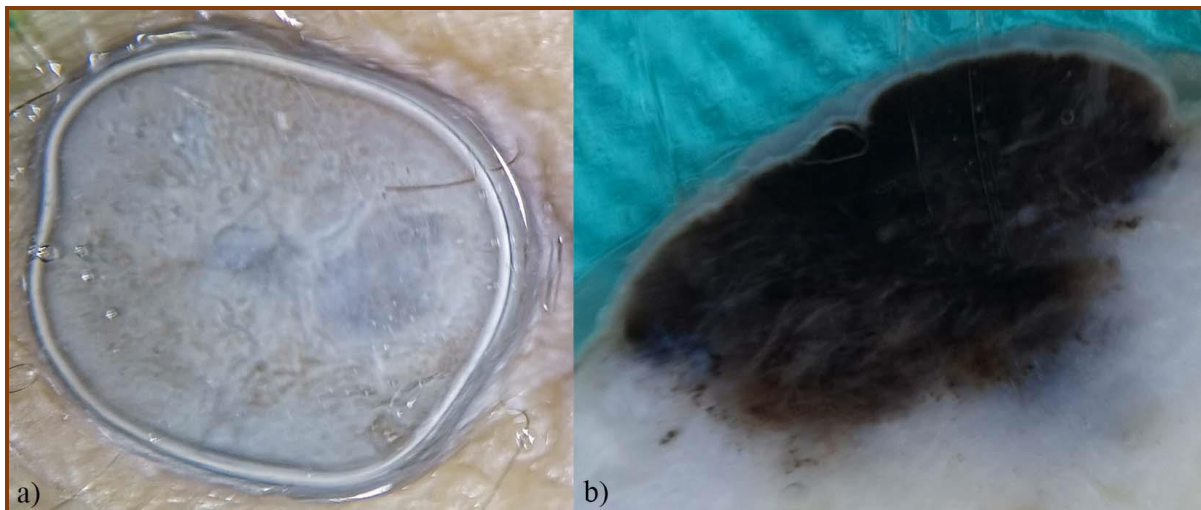
veoma različite kliničke i horizontalne dermoskopske prezentacije, na vertikalnom preseku dermoskopska prezentacija je bila dosta slična (Slika 32bdf).



Slika 32. Displastični nevus. Horizontalna ex vivo dermoskopija: **(ace)** dominacija tamno pigmentnog homogenog globalnog obrasca uz upadljivo prisustvo jedne ili više dermoskopskih karakteristika melanoma. Vertikalna ex vivo dermoskopija: **(bdf)** superficijalna, linearna tamna pigmentacija različite debljine.

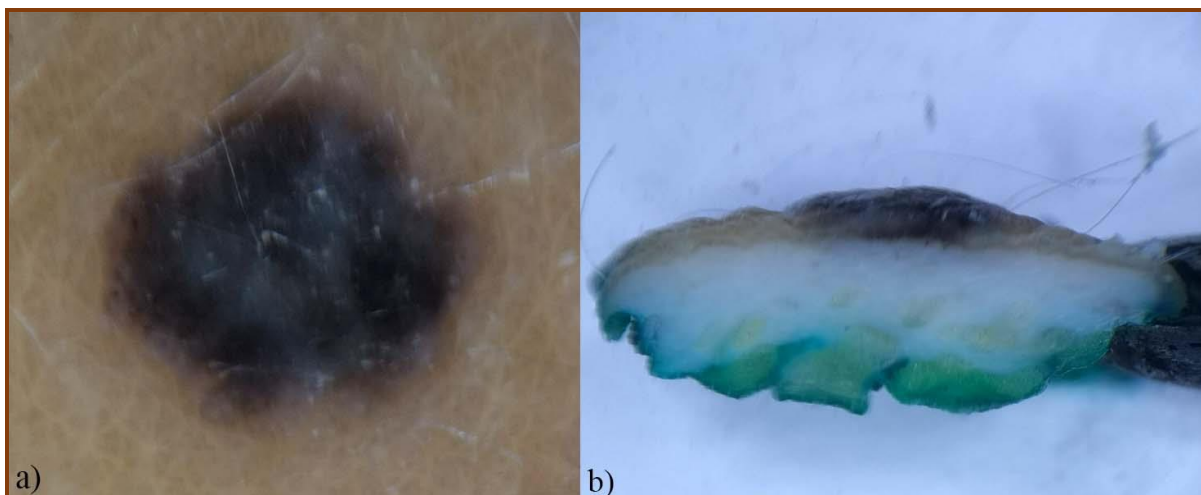
5.2.1.4. Plavi nevus i Reed nevus.

Po jedan plavi i Reed-ov nevus 1/59 (1,7%) su ušli u sastav istraživačkog uzorka. Klinička i horizontalna ex vivo prezentacija plavog nevusa je bila tipična za ovaj nevus (Slika 33a). Na vertikalnom preseku vidimo pravu dubinu njegovog prostiranja (Slika 33b).



Slika 33. Plavi nevus. Horizontalna ex vivo dermoskopija: (a) homogeno plava globalna prezentacija. Vertikalna ex vivo dermoskopija: (b) vidljiva duboka, homogena, tamna pigmentacija sa nepravilnom donjom marginom.

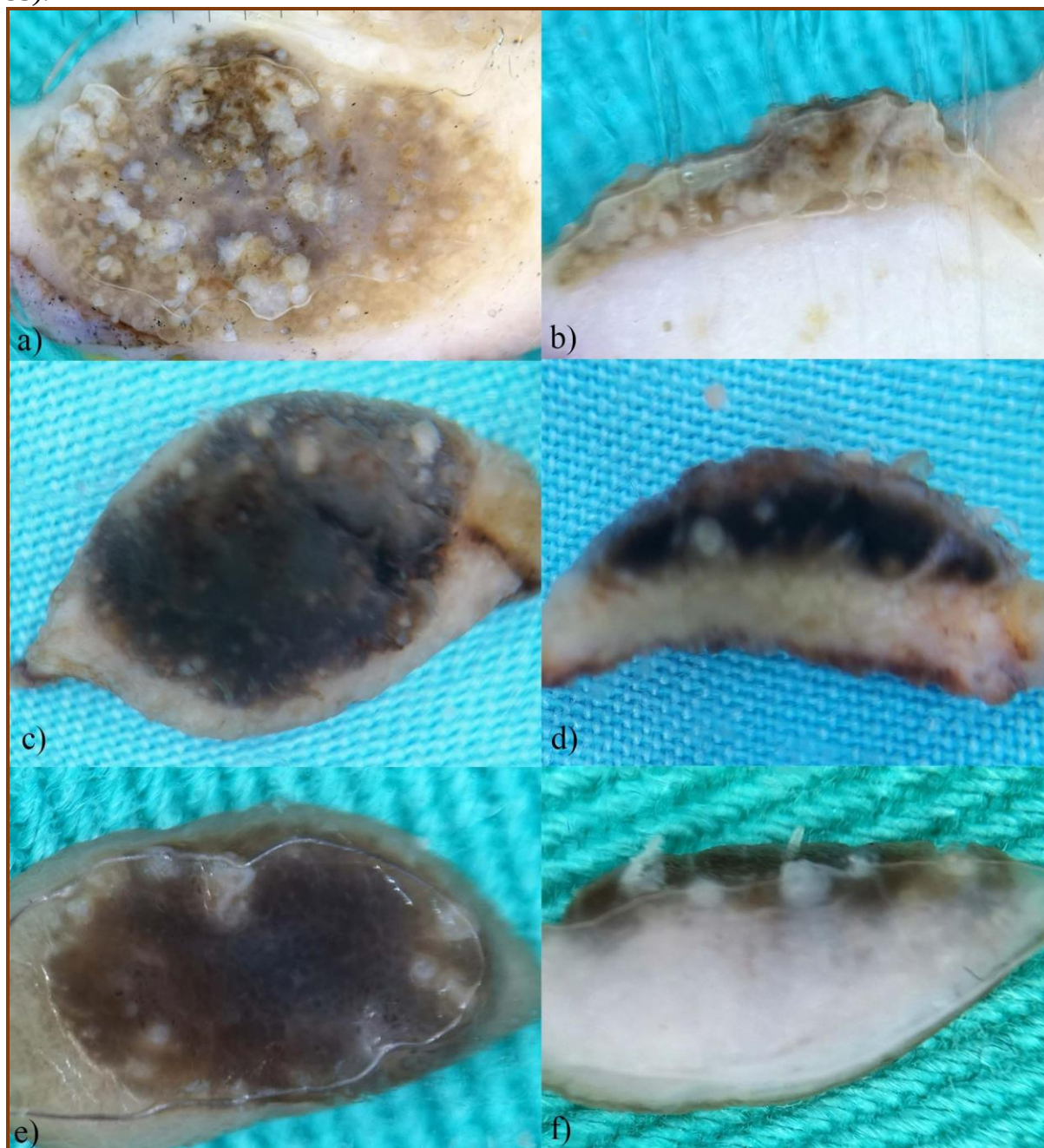
Reed-ov nevus je klinički prezentovan kao tamno pigmentna makula, asimetričnog oblika. Na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji je ispoljio homogeni globalni obrazac (Slika 34a). Na vertikalnom preseku imao je sličnu prezentaciju kao displastični nevus (Slika 34b).



Slika 34. Reed nevus. Horizontalna ex vivo dermoskopija: (a) homogeni globalni obrazac, asimetričan oblik, nepravilne ivice i plavo beličasti veo u centralnom delu. Vertikalna ex vivo dermoskopija: (b) linearna, superficijalna tamna pigmentacija.

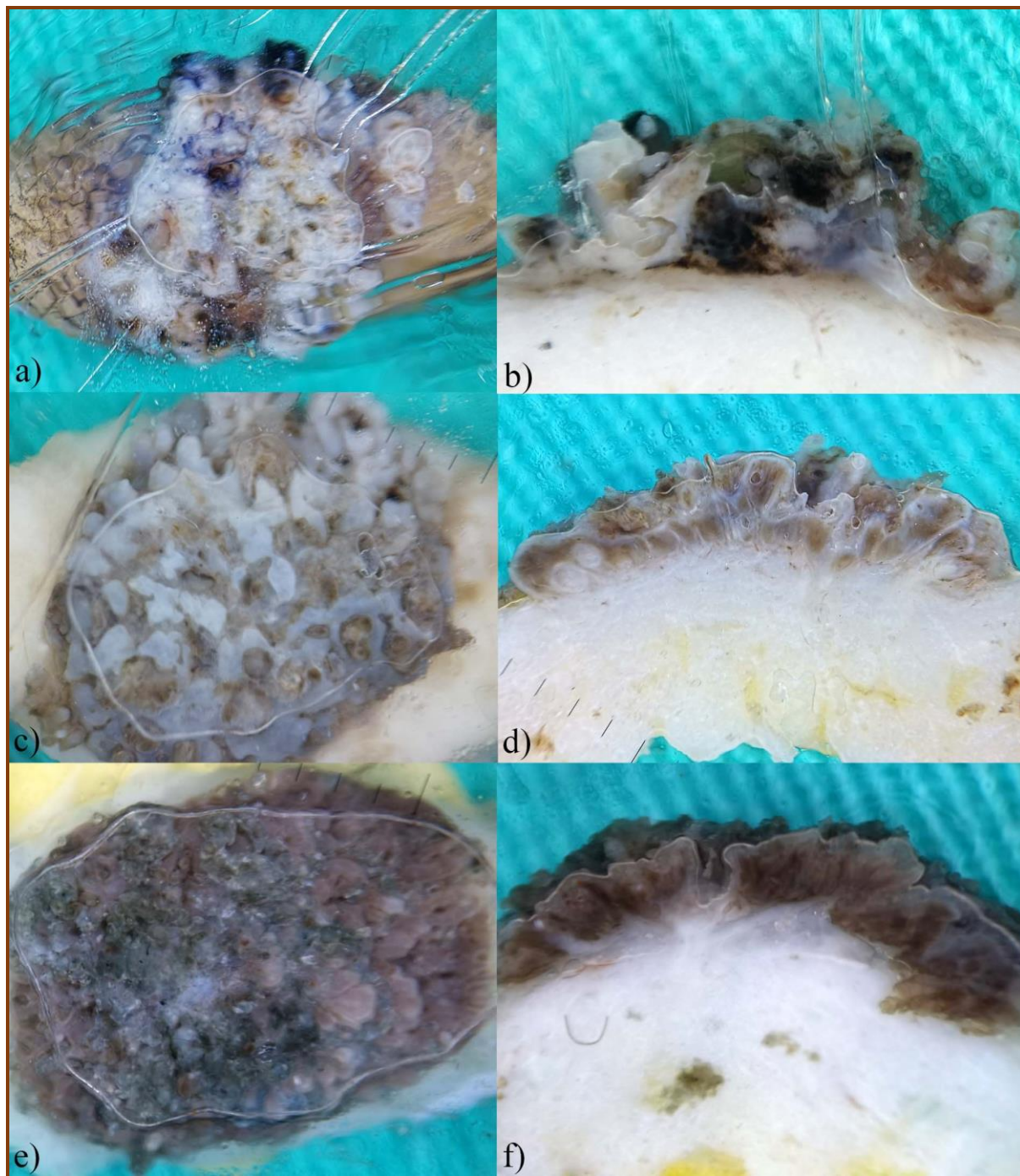
5.2.2. Seboroična keratoza

Petinu analiziranih benignih lezija sačinjavale su seboroične keratoze 17/80 (21,25%), i to akantotični tip 7/17 (41,2%), iritirane 6/17 (35,3%) i hiperkeratotični tip 4/7 (23,5%). Klinički, seboroične keratoze akantotičnog tipa prezentovale su se u vidu keratotične, pigmentne papule. Većina seboroičnih keratoza akantotičnog tipa je i na horizontalnoj i na vertikalnoj ex vivo dermoskopiji ispoljila klasične karakteristike seboroične keratoze (Slika 35).



Slika 35. Seboroična keratoza, akantotični tip. Horizontalna ex vivo dermoskopija: **(ace)** milia-like ciste, jasna ograničenost, homogena pigmentna pozadina. Vertikalna ex vivo dermoskopija: **(bdf)** zadebljan epiderm, milia-like ciste, tamna pigmentacija koja ispunjava epiderm.

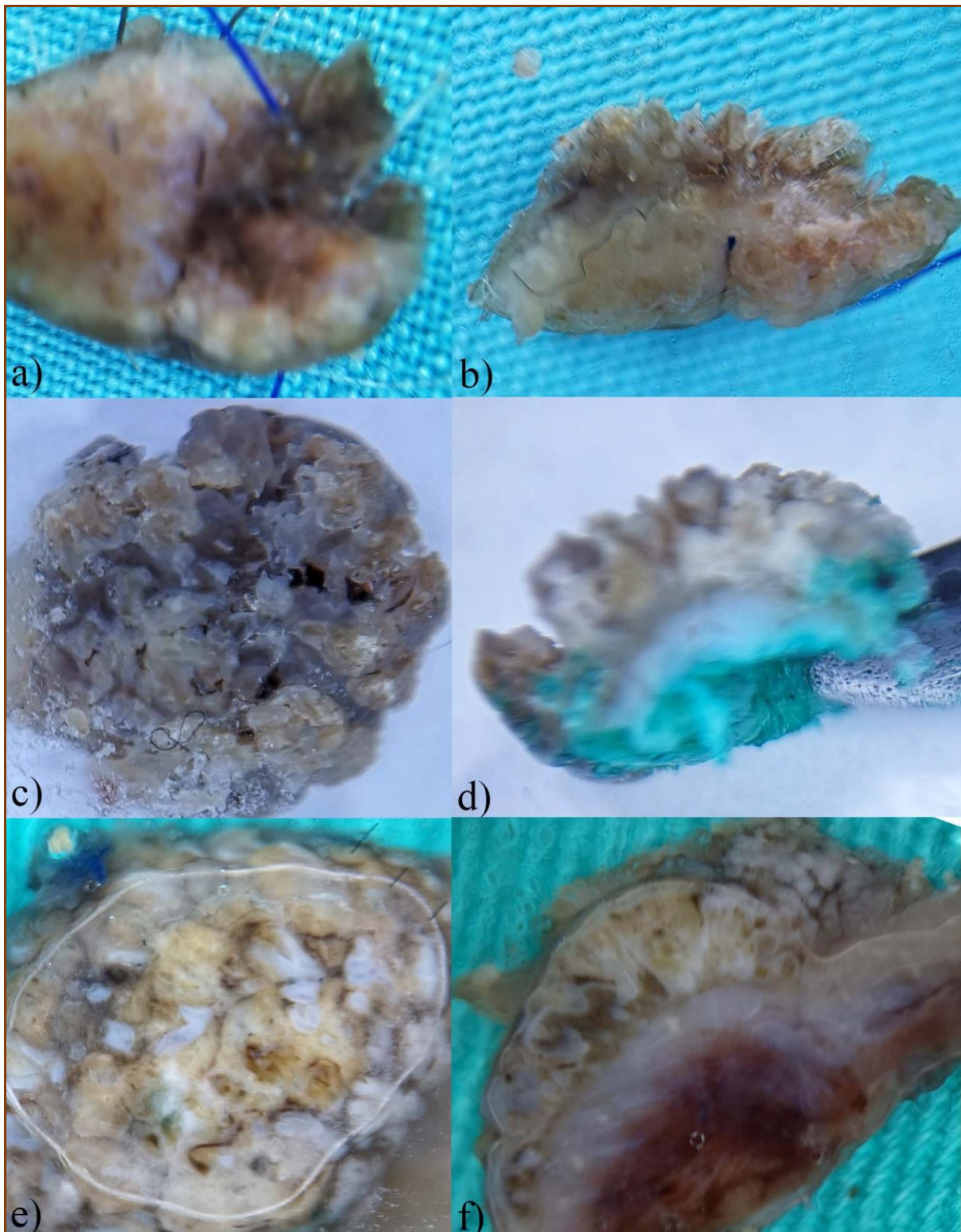
Iritirane seboroične keratoze nisu imale tipičnu kliničku prezentaciju. Takođe, ređe su ispoljile klasične karakteristike seboroične keratoze u obe ravni *ex vivo* dermoskopije (Slika 36).



Slika 36. Iritirana seboroična keratoza. Horizontalna *ex vivo* dermoskopija: **(ace)** izražena hiperkeratoza i papilomatозна površina. Vertikalna *ex vivo* dermoskopija: **(bdf)** retke milia-like ciste, zadebljan, valovit epiderm, pigmentacija varijabilnog koloriteta.

Seboroična keratoza, hiperkeratotičnog tipa, klinički je prezentovana u vidu pigmentne, hiperkeratotične papule/plaka. Na horizontalnoj *ex vivo* dermoskopji, ispoljen je

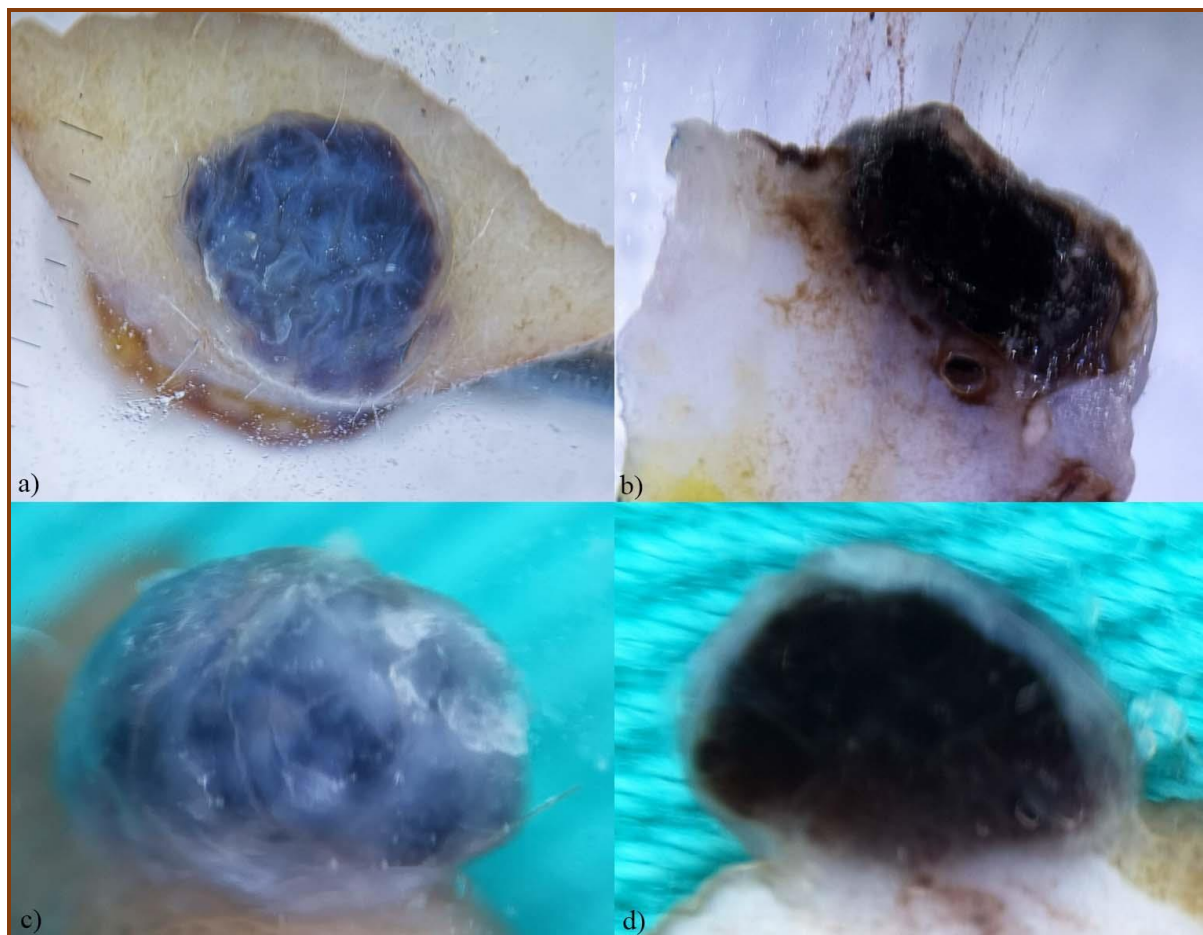
globalni obrazac kaldrme, bez vidljivih klasičnih dermoskopskih karakteristika za seboroičnu keratozu (*Slika 37ace*). Prezentacija na vertikalnom preseku je bila uniformnija (*Slika 37bdf*).



Slika 37. Seboroična keratoza, hiperkeratotični tip. Horizontalna ex vivo dermoskopija: (**ace**) atipična dermoskopska prezentacija. Vertikalna ex vivo dermoskopija: (**bdf**) hiperkeratotični epiderm valovite površine uz multikoloritet unutar tumora.

5.2.3. Hemangiom

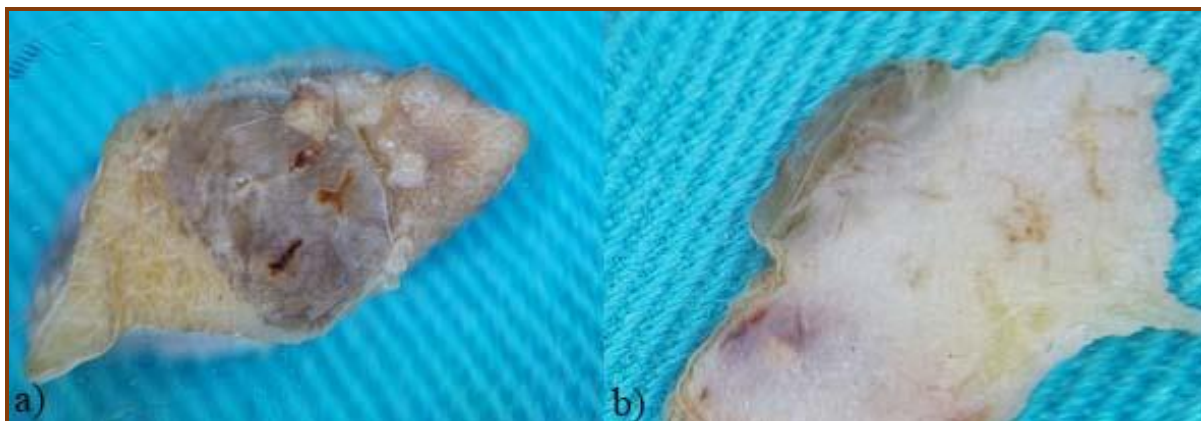
Od ukupno 80 benignih lezija, hemangioma je bilo 3/80 (3,75%). Klinička prezentacija je bila u vidu plavičastih poluloptastih papula. Na horizontalnom preseku vidljiva je standardna plava boja hemangioma uz odsustvo tipičnih lakuna (*Slika 38 ac*). Na vertikalnom preseku dominira tamnije mrka pigmentacija u odnosu na horizontalnu ravan sa prikazom prave dubine prostiranja (*Slika 38 bd*).



Slika 38. Hemangiom. Horizontalna ex vivo dermoskopija: (ac) homogena tamno plava pigmentacija, bez tipičnih lakuna. Vertikalna ex vivo dermoskopija: (bd) duboka homogena indigo-crna pigmentacija, nepravilnog oblika.

5.2.4. Akantom svetlih ćelija

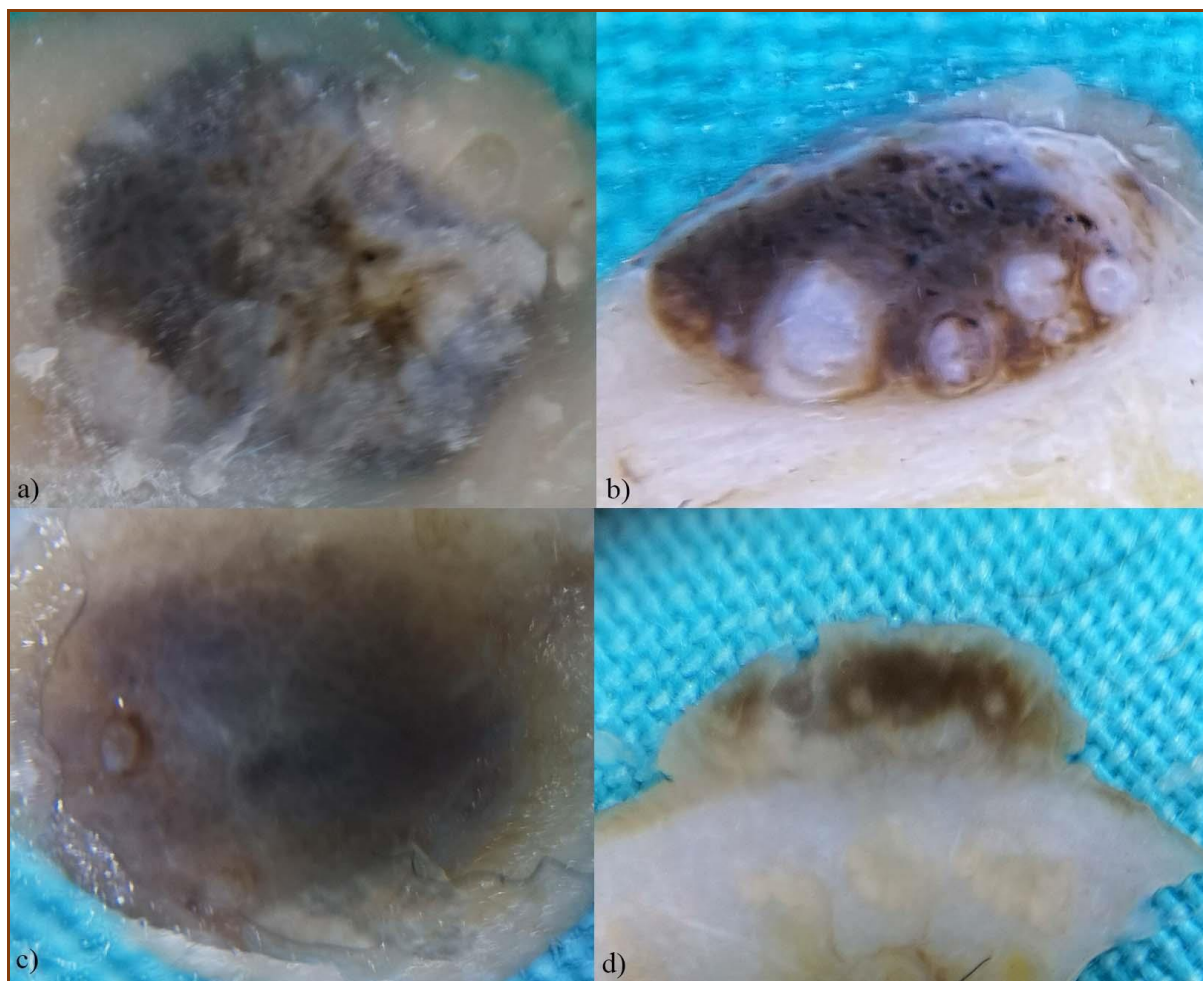
Samo jedan svetloćelijski akantom je obuhvaćen ovom studijom 1/80 (1,25%). Klinička prezentacija je bila u vidu plavičaste papule. Prezentacija na horizontalnoj i vertikalnoj ex vivo dermoskopiji je bila nespecifična (*Slika 39*).



Slika 39. Akantom svetlih ćelija. Horizontalna ex vivo dermoskopija: **(a)** homogena tamno plava pigmentacija ispresecena beličastim, kratkim linijama uz malobrojne erozije. Vertikalna ex vivo dermoskopija: **(b)** homogena sivkasto braon, površna pigmentacija uz prisustvo kratkih, tankih i konvergentnih krvnih sudova ka centralnom delu tumora.

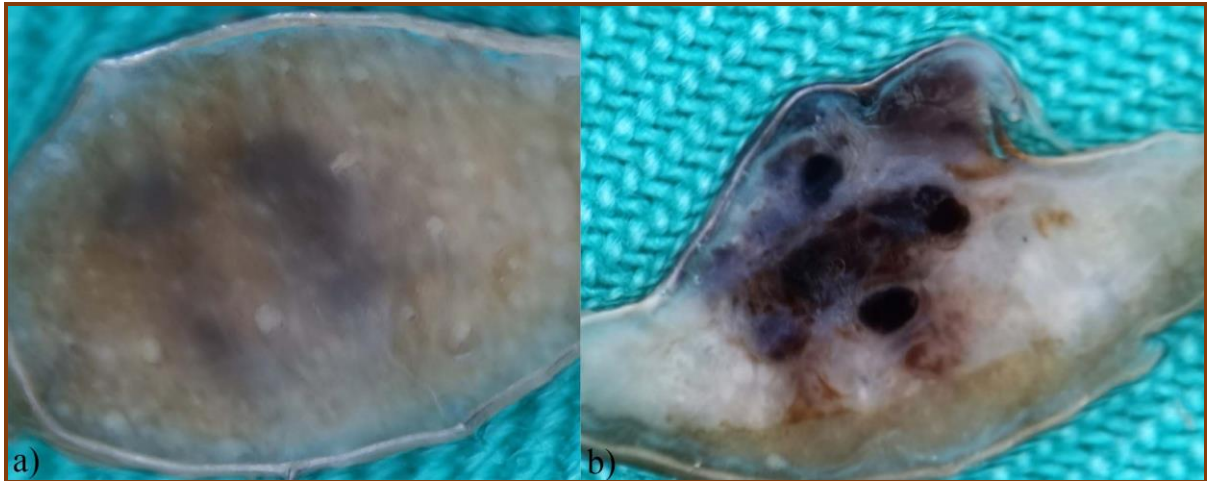
5.2.5. Dijagnostika i diferencijacija benignih pigmentnih lezija primenom vertikalne ex vivo dermoskopije

Tokom daljeg istraživanja, utvrđivana je mogućnost dijagnostike i diferencijacije benignih pigmentnih lezija primenom vertikalne ex vivo dermoskopije. Na *Slici 40ac* vidimo pigmentne lezije nespecifičnog nalaza na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji. Vidljive strukture na vertikalnom presku nedvosmisleno ukazuju na dijagnozu seboroične keratoze (*Slika 40bd*).



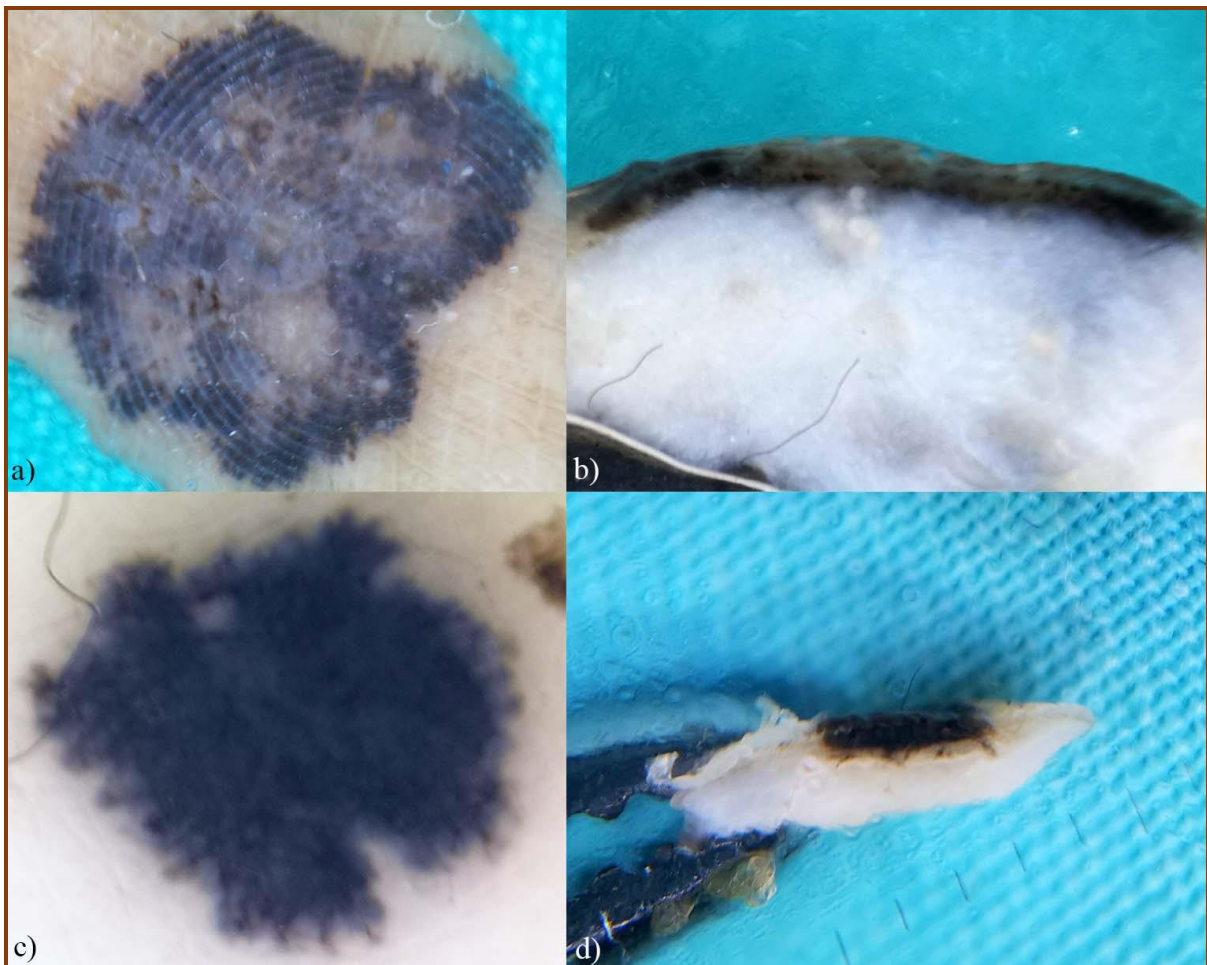
Slika 40. Iritirana seboroična keratoza. Horizontalna *ex vivo* dermoskopija: **(a)** beličasta polja, plavobeličasti veo, asimetrija boje i oblika; **(b)** nespecifična plavo-braon pigmentacija. Vertikalna *ex vivo* dermoskopija: **(bd)** zahvaćenost epiderma, upadljive milia-like ciste, jasne pravilne margine.

Slika 41a takođe prikazuje nespecifičan nalaz horizontalne *ex vivo* dermoskopije, dok vertikalni presek otkriva stukture koje jasno ukazuju na dijagnozu (*Slika 41b*).



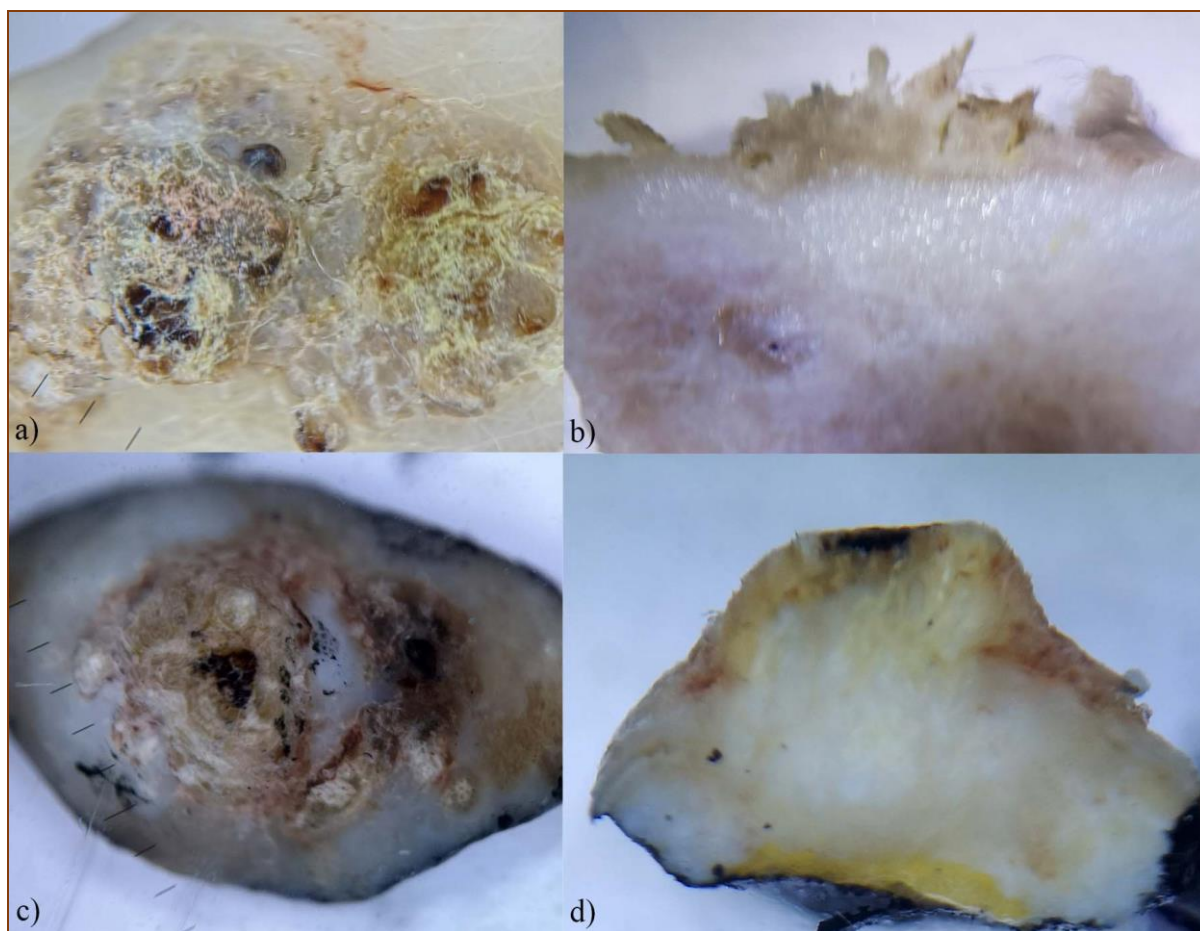
Slika 41. Hemangiom. Horizontalna ex vivo dermoskopija: (a) asimetrična, homogena svetlo plava pigmentacija. Vertikalna **ex vivo** dermoskopija: (b) tipične lakune i duboka homogena indigo mrka pozadina.

Na *Slici 42ac* vidimo seboroičnu keratozu i displastični nevus koji na horizontalnom preseku ispunjavaju kriterijume za dijagnozu melanoma. Na vertikalnom preseku obe lezije vidimo sličnu prezentaciju (*Slika 42bd*).



Slika 42. **(ab)** Seboroična keratoza, akantotični tip. **(cd)** Displastični nevus. Horizontalna ex vivo dermoskopija: **(ac)** brojne pseudopode duž oboda tumora uz indigo plavu pigmentaciju ispresecanu beličastim strukturama. Vertikalna ex vivo dermoskopija: **(b)** lezija ograničena na epiderm, pigmentacija u vidu linije sa pravilnom donjom marginom i prisustvom jedne milia-like ciste. **(d)** površna, tamna homogena linearna pigmentacija sa ostrvcima pigmentacije koje se pružaju od donje ivice.

Takođe, ispitivana je mogućnost diferencijacije između benignih i malignih lezija primenom vertikalne ex vivo dermoskopije. Slika 43ac prikazuje sličan, nekonkluzivan nalaz obe lezije na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji. U ovom slučaju vertikalni presek je prikazao zahvaćenost po slojevima kože i dubinu pružanja tumora (Slika 43bd).

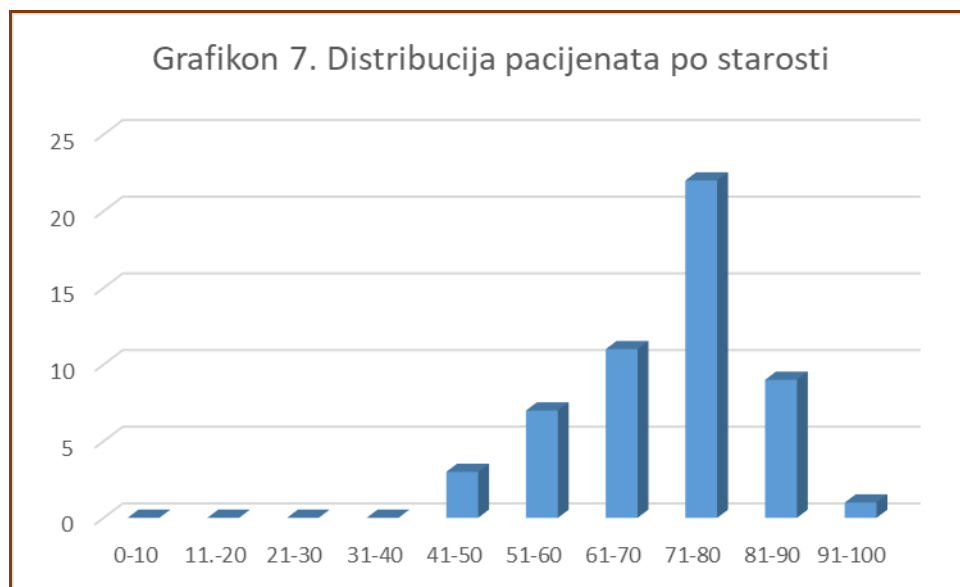


Slika 43. **(ab)** Seboroična keratoza, hiperkeratotični tip. **(cd)** invazivni skvamocelularni karcinom. Horizontalna ex vivo dermoskopija: **(ac)** vidljivost beličasih struktura, mrkih krusti, žućkaste skvame. Vertikalna ex vivo dermoskopija: **(b)** zahvaćenost samo epiderma u vidu beličaste hiperkeratoze nepravilne površine uz normalan derm. **(d)** hiperkeratoza epiderma ispod koga se nalazi beličasto telo tumora koje infiltrira hipoderm.

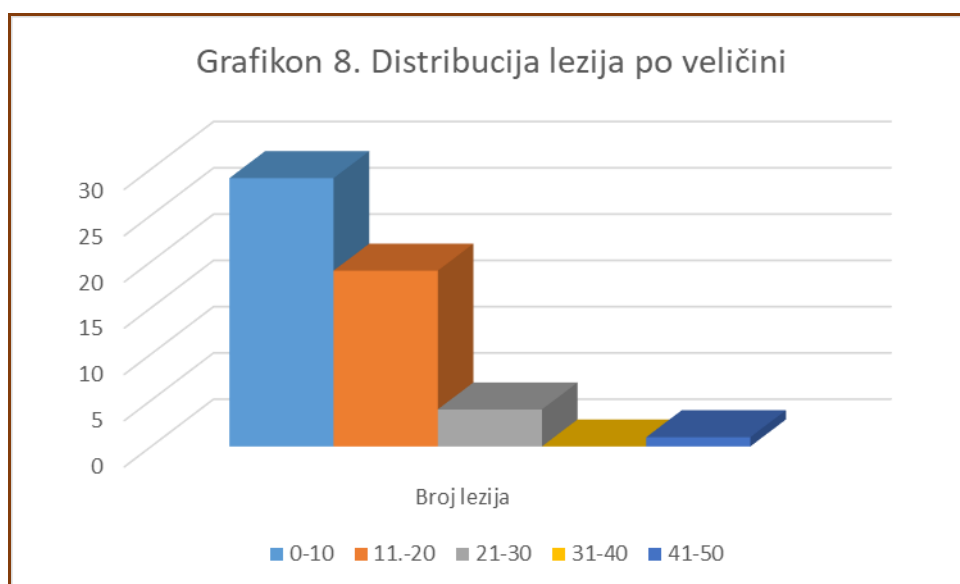
5.3. Maligne lezije kože

5.3.1. Pacijenti i karakteristike malignih lezija kože

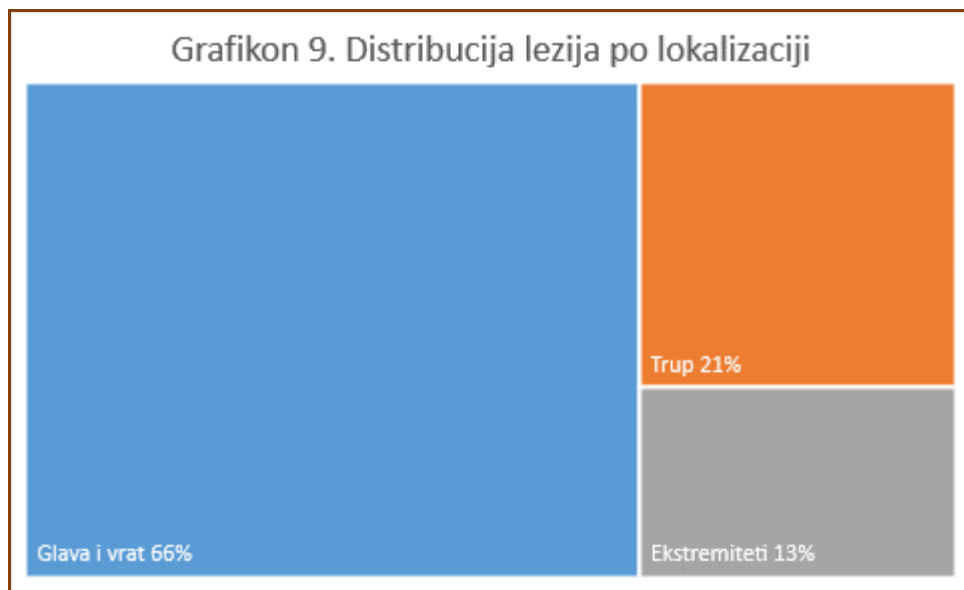
Starost pacijenata koji su imali maligne lezije kože, kretala se od 41 do 93 godine (X 71,1, Med 72) *Grafikon 7.*



Distribucija lezija po veličini prikazana je u *Grafikonu 8.*



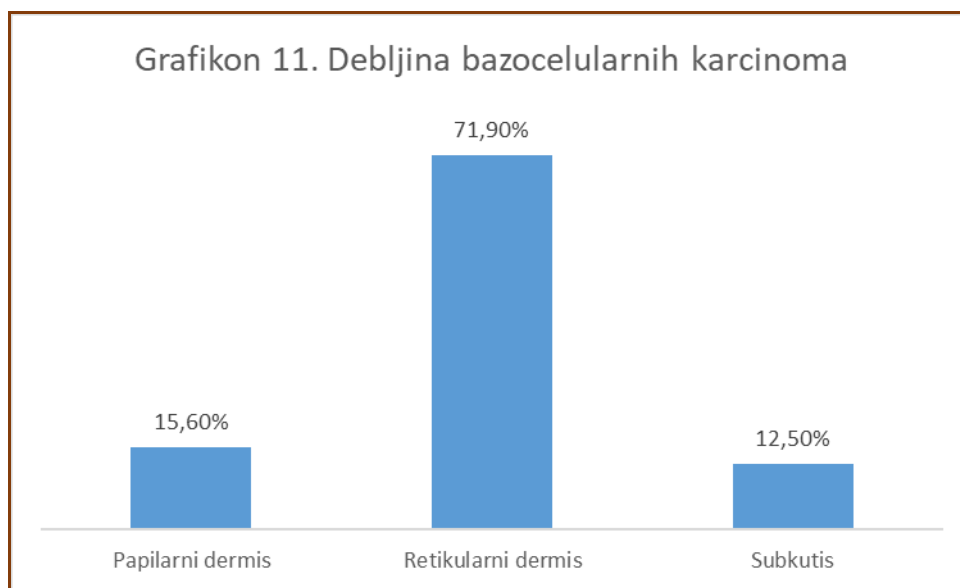
Distribucija lezija po lokalizaciji, prikazana je u *Grafikonu 9*.



Više od 95% uključenih pacijenata je imalo po jednu leziju (*Grafikon 10*).



Debljina bazocelularnih karcinoma je prikazana u *Grafikonu 11*.



Debljina invazivnih SCC-a kretala se od 10 do 50 mm (X 35 mm, Med 40 mm), dok se debljina invazivnih melanoma kretala od 30 do 60 mm (X 44,3 mm, Med 43,5 mm).

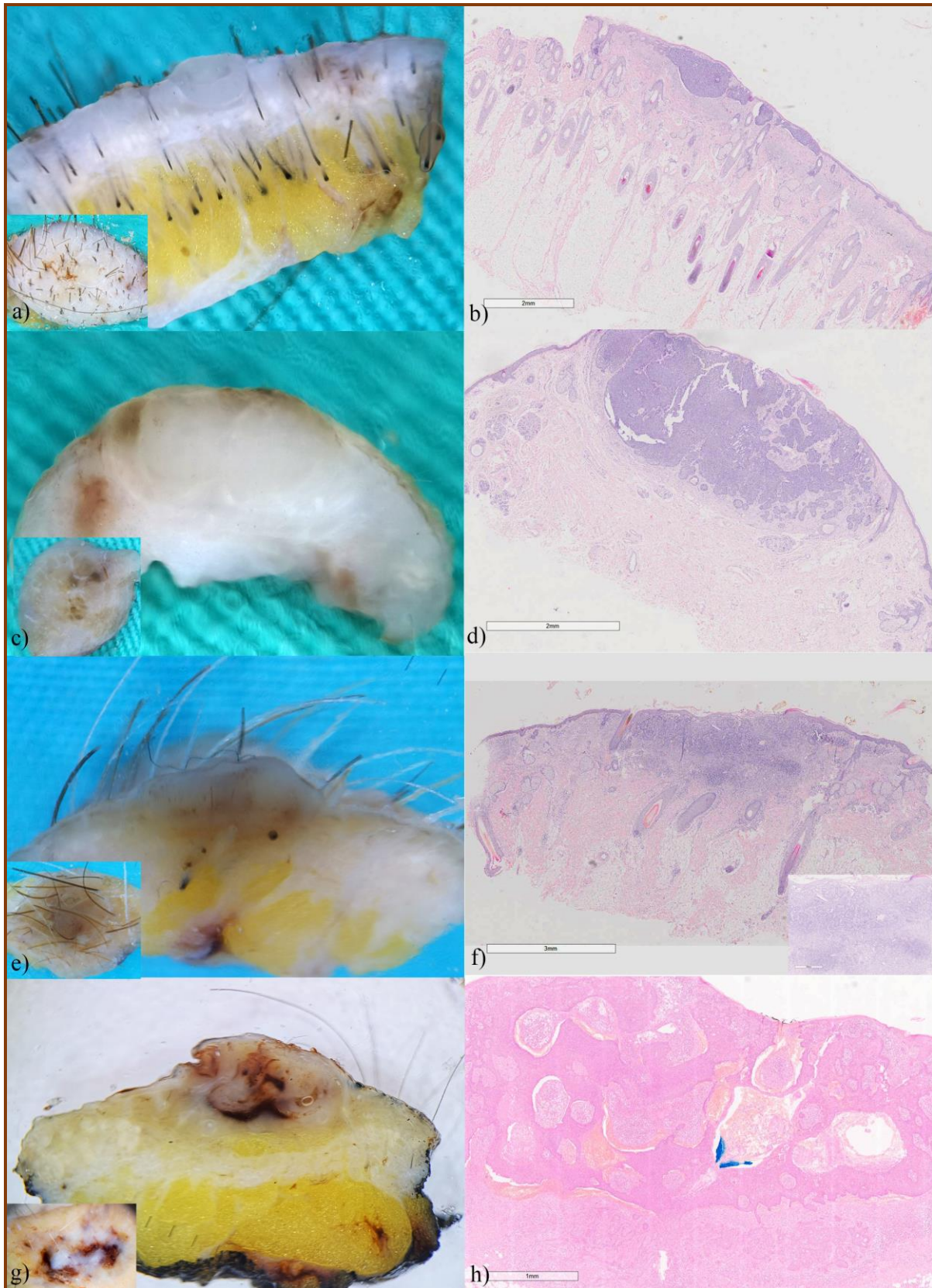
Histopatološka dijagnoza prikazana je u *Tabeli 5*.

Tabela 5. Histopatološka dijagnoza malignih lezija kože			
Bazocelularni karcinomi	N ₀ 32	Skvamocelularni karcinomi	N ₀ 15
<u>Nisko rizični</u>	26		
• <u>superficialni</u>	5	• <i>in situ</i>	2
• <u>nodularni</u>	7	• <i>invazivni</i>	13
➤ <i>nodularno-superficialni</i>	4	Melanom	N₀ 6
➤ <i>nodularno-adenoidni</i>	3	• <i>in situ</i>	2
➤ <i>nodularno-cistični</i>	1	• <i>superficialni</i>	2
➤ <i>adenoidni</i>	3	• <i>nodularni</i>	2
➤ <i>adenoidno-cistični</i>	2		
➤ <i>adenoidno-superficialni</i>	1		
<u>Visoko rizični</u>	6		
• <i>infiltrativni</i>	3		
• <i>infiltrativno-nodularni</i>	2		
• <i>mikronodularno-nodularni</i>	1		

5.3.2. Bazocelularni karcinom

Bazocelularni karcinomi su bili najčešći (60,4%) među malignim lezijama, i imali su najraznovrsniju kako kliničku tako i horizontalnu dermoskopsku prezentaciju. Klinički su predstavljeni u vidu papula/plaka/nodusa asimetričnog oblika i pigmentacije. U horizontalnoj ravni, prisustvo dermoskopskih struktura BCC-a povećavala je sigurnost dijagnoze. Međutim, u odsustvu tipičnih karakteristika, nalaz horizontalne *ex vivo* dermoskopije je bio nekonkluzivan.

Takođe, BCC-i su imali najraznovrsniju prezentaciju i na vertikalnom preseku. Nalazi vertikalne *ex vivo* dermoskopije pokazali su veće sličnosti sa histološkim nalazima nego sa nalazima horizontalne *ex vivo* dermoskopije. Stoga, kao dodatak horizontalnoj *ex vivo* dermoskopiji (*Slika 44, umeci*), pregled u vertikalnoj ravni je pružio dodatne informacije koje mogu ukazivati na podtip BCC-a.

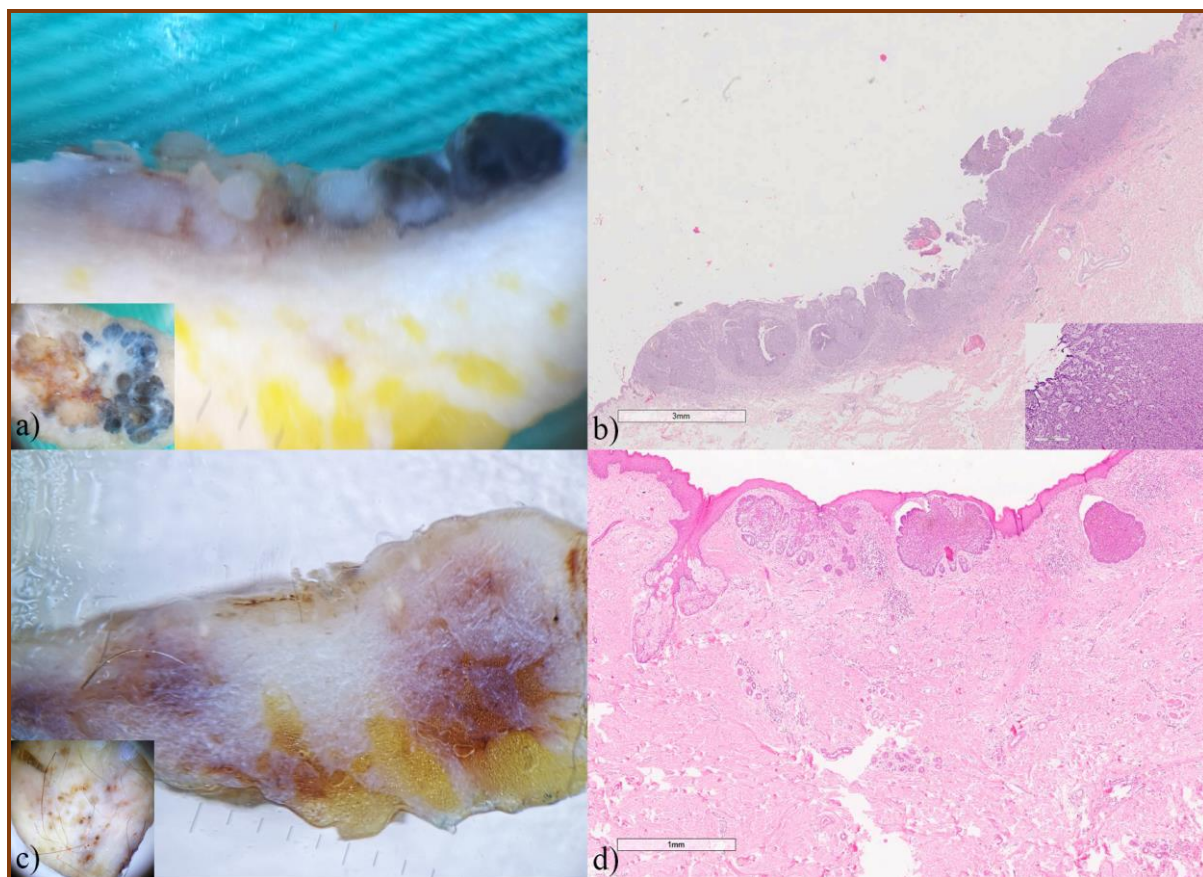


Slika 44. Bazocelularni karcinom (a) superficijalni, (c) nodularni, (e) adenoidno-superficijalni, (g) nodulo-cistični, ex vivo dermoskopija i histopatologija. Horizontalna ravan, umeci: nespecifičan dermoskopski nalaz; (a) vertikalna ravan: jasno vidljiv tumorski pupoljak koji zahvata papilarni dermis; (b) Histopatologija HEx20: multifokalna tumorska gnezda bazaloidnih ćelija koja potiču iz epidermisa. (c) vertikalna ravan: dva beličasta, dublja

tumorska ostrva koja se dodiruju u centralnom delu; **(d)** Histopatologija HEx15: tumorska ostrva koja se pružaju od epidermisa i zahvataju dermis. **(e)** vertikalna ravan: transludentno tumorsko tkivo koje dopire do hipoderma; **(f)** Histopatologija HEx7, umetak x40: retikularne pseudoglandularne strukture bazaloidnih ćelija. **(g)** vertikalna ravan: izdignuto beličasto tumorsko ostrvo, ispresecano krvarenjem u centralnom delu; **(h)** Histopatologija HEx20: bazocelularni karcinom sa krvarenjem u intratumoralnoj stromi.

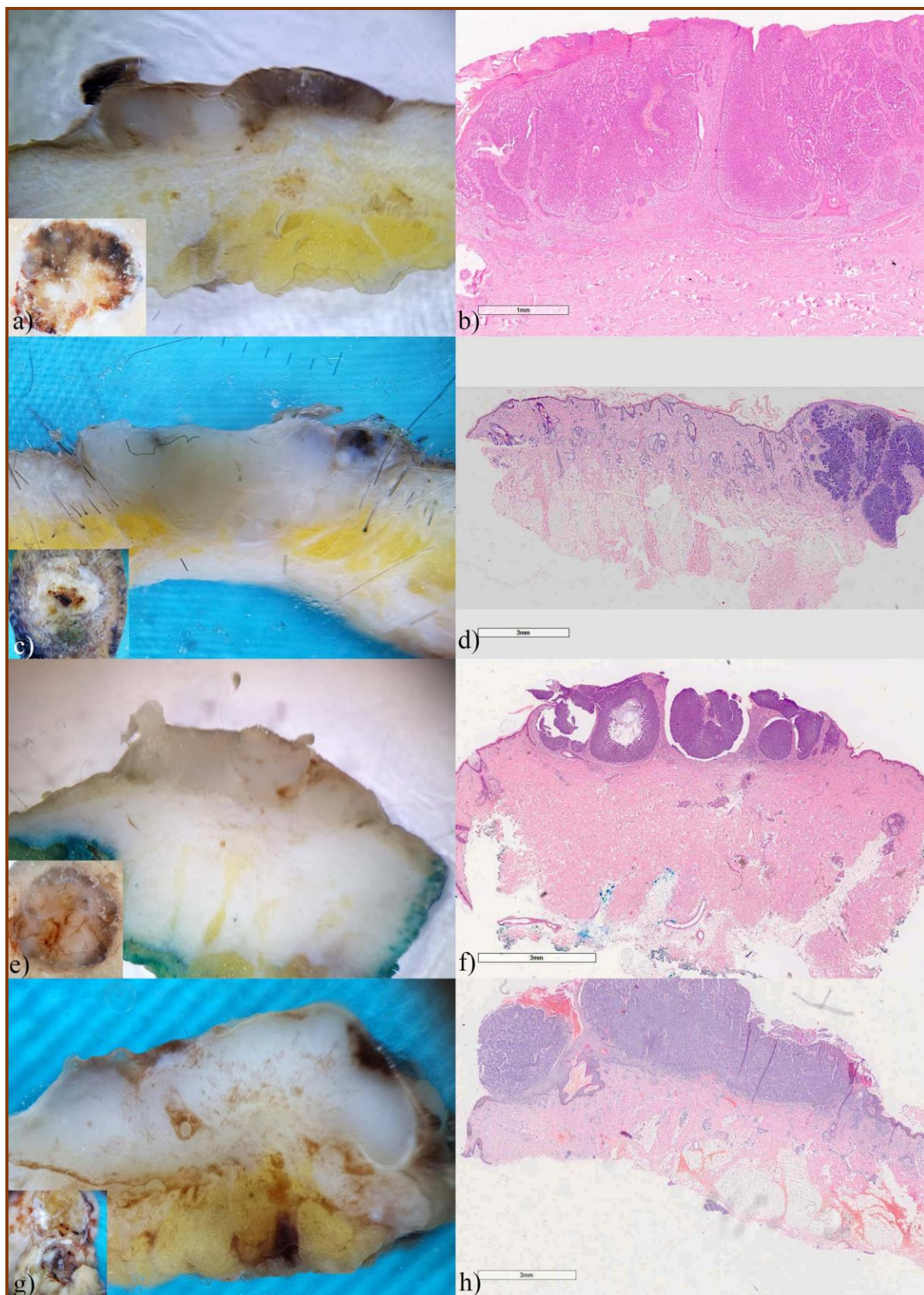
U superficijalnoj varijanti BCC-a vertikalna *ex vivo* dermoskopija i histopatologija vizualizuju tumorske pupoljke koji se protežu iz zone bazalne membrane (*Slika 44ab*). Postojanje tumorskih ostrva lociranih dublje u dermisu ukazuje na nodularni BCC ili njegove varijante, koji su lako vidljivi i na histopatološkom nalazu (*Slika 44cd*). U adenoidnoj varijanti tumorsko tkivo je bilo transludentno, bez jasnih granica, usled retikularne distribucije tumora (*Slika 44ef*). U cističnoj varijanti BCC-a vertikalna *ex vivo* dermoskopija je omogućila vizualizaciju celokupnog tumorskog ostrva, kao i sadržaja unutar njega, a ne samo njegovog vrha (*Slika 44gh*).

Primenom horizontalne *ex vivo* dermoskopije, naišli smo na dva scenarija: slučajeve u kojima je dijagnoza bila jasna (*Slika 45, umeci*) i slučajeve sa nekonkluzivnom dijagnozom (*Slika 46, umeci*). U slučajevima sa jasnom dijagnozom, želeli smo da utvrdimo da li bi dodatna primena vertikalne *ex vivo* dermoskopije mogla da pruži značajne dodatne informacije. Kao što vidimo na *Slici 45*, tumorska ostrva, njihov oblik, boja, veličina i raspored su jasno vidljivi, i na vertikalnom dermoskopskom aspektu i na histopatologiji, posebno u nodularnoj i pigmentnoj varijanti BCC-a, što nam omogućava da bolje procenimo debljinu tumora kao i način širenja tumorskih ostrva.



Slika 45. Bazocelularni karcinom (a) nodulo-adenoidni, (c) superficijalni, ex vivo dermoskopija i histopatologija. (a) horizontalna ravan, umetak: na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji jasno vidimo plavo-siva ovoidna gnezda, nekoliko arborizujućih krvnih sudova, kao i beličaste oblasti i linije; (a) vertikalna ravan: na vertikalnom preseku vidimo tačnu veličinu, oblik, pigmentaciju i konfiguraciju tumorskih ostrva; (b) Histopatologija HEx7, inset x100: solidna tumorska ostrva sa pseudoglandularnim formacijama u dermisu. (c) horizontalna ravan, umetak: ovaj aspekt nam omogućava da vidimo više braon tačaka i brojne beličaste oblasti; (c) vertikalna ravan: na površini tumorskog tkiva uočava se pigmentacija u vidu tanke linije; (d) Histopatologija HEx20: blaga pigmentacija u multifokalnim tumorskim gnezdima.

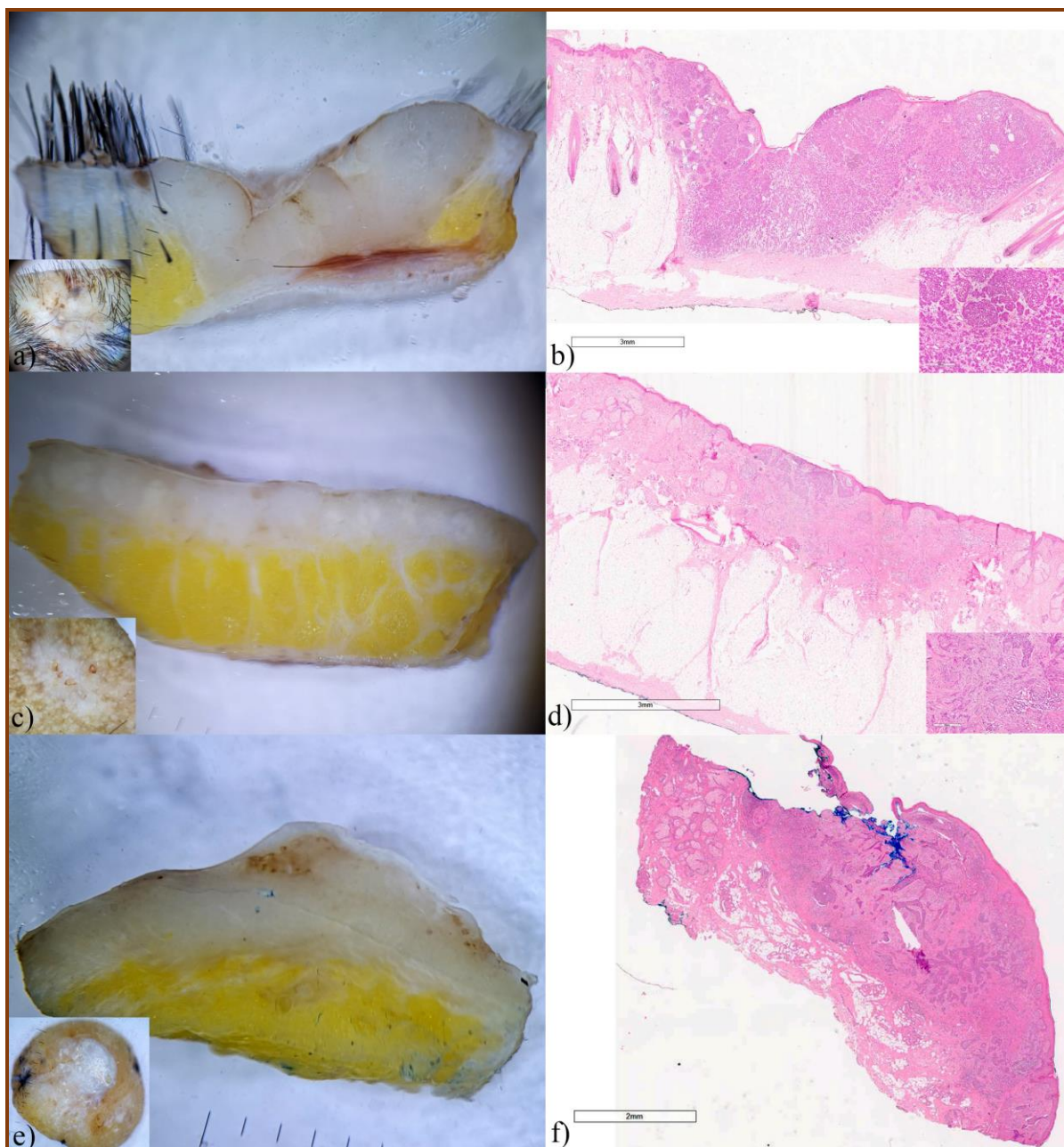
U slučajevima sa nejasnom dijagnozom, vertikalna ex vivo dermoskopija nije doprinela preciznijoj dijagnostici, ali je, kao i u prethodnim slučajevima, omogućila bolji uvid u dubinu infiltracije i određivanju margina tumora, kao i odličnu korelaciju (osim boja) sa histopatološkim nalazima (Slika 46).



Slika 46. Bazocelularni karcinom (a) nodularni, (c) nodularno-adenoidni, (e) nodulo-cistični, (g) nodularno-adenoidni, ex vivo dermoskopija i histopatologija. (a) horizontalna ravan, umetak: intenzivna braon i tamna pigmentacija dominiraju nalazom; (a) vertikalna ravan: homogeno braon i beličasto tumorsko ostrvo koje zahvata dermis; (b) Histopatologija

HEx20: fokalno erodirani bazocelularni noduli. (c) horizontalna ravan, umetak: centralna dominacija beličastog tumorskog tkiva sa indigo plavom pigmentacijom donje trećine; (c) vertikalna ravan: transludentno beličasto tumorsko ostrvo koje prodire u potkožno masno tkivo; (d) Histopatologija HEx7: retikularne pseudoglandularne strukture bazaloidnih ćelija. (e) horizontalna ravan, umetak: transludentna, blede pigmentna homogena oblast kao dominantna karakteristika, sa nekoliko linearnih krvnih sudova; (e) vertikalna ravan: beličasto, debelo tumorsko ostrvo koje zahvata dermis; (f) Histopatologija HEx10: bazocelularni noduli u površinskom delu dermisa. (g) horizontalna ravan, umetak: nespecifičan dermoskopski nalaz sa naglašenim beličastim oblastima. (g) vertikalna ravan: homogeno, debelo beličasto tumorsko ostrvo, nepravilnog oblika koje zahvata dermis; (h) Histopatologija HEx7: solidna tumorska ostrva sa pseudoglandularnim formacijama.

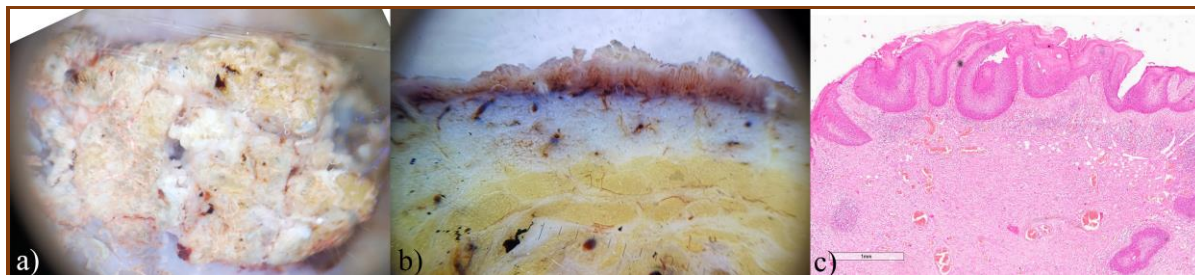
Dalja analiza uključivala je mogućnost razlikovanja agresivnih oblika BCC-a, primenom vertikalne *ex vivo* dermoskopije. Invazija tumorskih ostrva celom debljinom retikularnog dermisa bila je vidljiva u svim visokorizičnim BCC-a, bez obzira da li su građeni od jednog tipa ili mešovite varijante tumora (*Slika 47*), dok je donja granica tumora jasno uočena samo u mikronodularnoj mešovitoj varijanti BCC-a (*Slika 47a*).



Slika 47. Bazocelularni karcinom **(a)** mikronodularni, **(ce)** infiltrativni, ex vivo dermoskopija i histopatologija. Horizontalna ravan, umeci: dominacija beličastih oblasti. **(a)** vertikalna ravan: jasno ograničeno tumorsko tkivo koje prodire u hipoderm; **(b)** Histopatologija HEx10: mala tumorska gnezda (umetak x100) koja invadiraju u dublje centralne delove potkožnog masnog tkiva. **(ce)** vertikalna ravan: **(c)** zaravnjeno i **(e)** izdignuto, beličasto, nejasno ograničeno tumorsko ostrvo koje zahvata celu debljinu dermisa; **(d)** Histopatologija HEx10: iregularna tumorska ostrva (umetak x100), koja dostižu spoj retikularnog dermisa sa potkožnim masnim tkivom. **(f)** Histopatologija HEx10: tumorska ostrva koja zahvataju površinske delove potkožnog masnog tkiva.

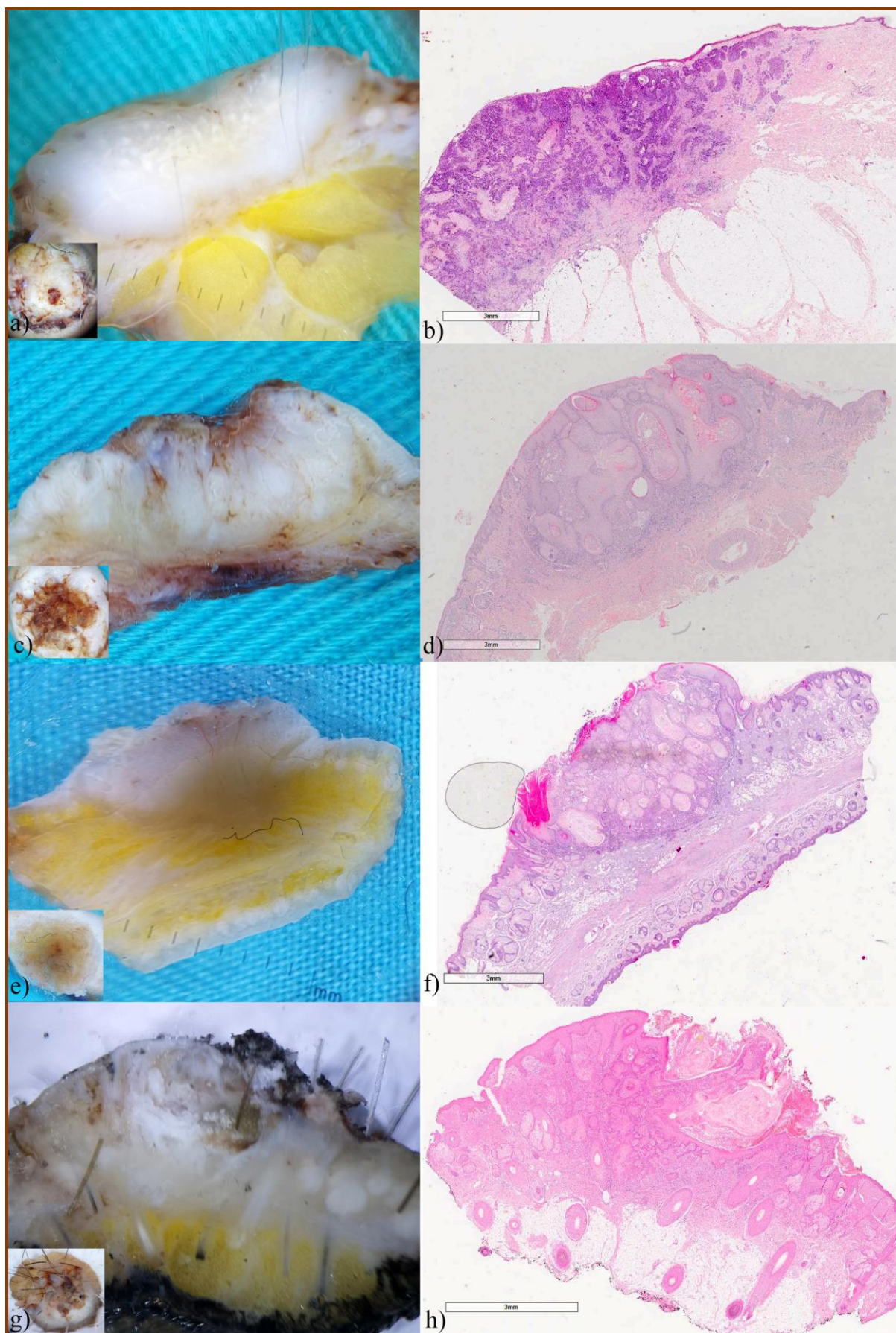
5.3.3. Skvamocelularni karcinom

Skvamocelularni karcinom je činio skoro trećinu (28,3%) analiziranih maligniteta kože. Od 15 analiziranih SCC-a, dva su bila intraepidermalna (*Morbus Bowen*) dok su ostali bili invazivni. Horizontalna ex vivo dermoskopija je bila nekonkluzivna u većini slučajeva SCC-a (*Slike 48a, 49 umeci*), dok je vertikalna ex vivo dermoskopija doprinela jasnoj vizuelizaciji tumorske invazivnosti, kao i oblika, pigmentacije i vaskularizacije tumora. Kod Bowen-ove bolesti, horizontalnom i vertikalnom ex vivo dermoskopijom jasno vidimo zadebljano, beličasto tumorsko tkivo, dok se na vertikalnom preseku vizualizuje zahvaćenost epidermisa i pojačana vaskularizacija dermisa (*Slika 48b*).



Slika 48. Bowen-ova bolest, ex vivo dermoskopija i histopatologija. **(a)** horizontalna ravan: dominacija beličastih naslaga keratina; **(b)** vertikalna ravan: beličasto tumorsko tkivo valovite površine, prisutno unutar epidermisa sa brojnim polimorfnim linearnim krvnim sudovima; **(c)** Histopatologija HEx20: zadebljan epiderm, sa atipijom pune debljine.

Kod invazivnih SCC-a, na vertikalnoj dermoskopiji blaga pigmentacija je bila ravnomerno ili sporadično vidljiva samo na površini tumora, dok su celokupne lezije bile predstavljene pupoljastim ili polumesečastim, beličastim, homogenim tumorskim tkivom (*Slika 49 aceg*). Beličaste pruge i oblaci su takođe viđeni, razbacani po površini ili u dubljim slojevima tumorskog tkiva (*Slika 49 acg*). Krvni sudovi su retko bili prisutni u vidu malobrojnih razbacanih iregularnih linija ili konvergirajući prema vrhu centralnog dela tumora (*Slika 49e*). Histopatološki nalazi su korelirali sa nalazima vertikalne ex vivo dermoskopije (*Slika 49bdfh*).

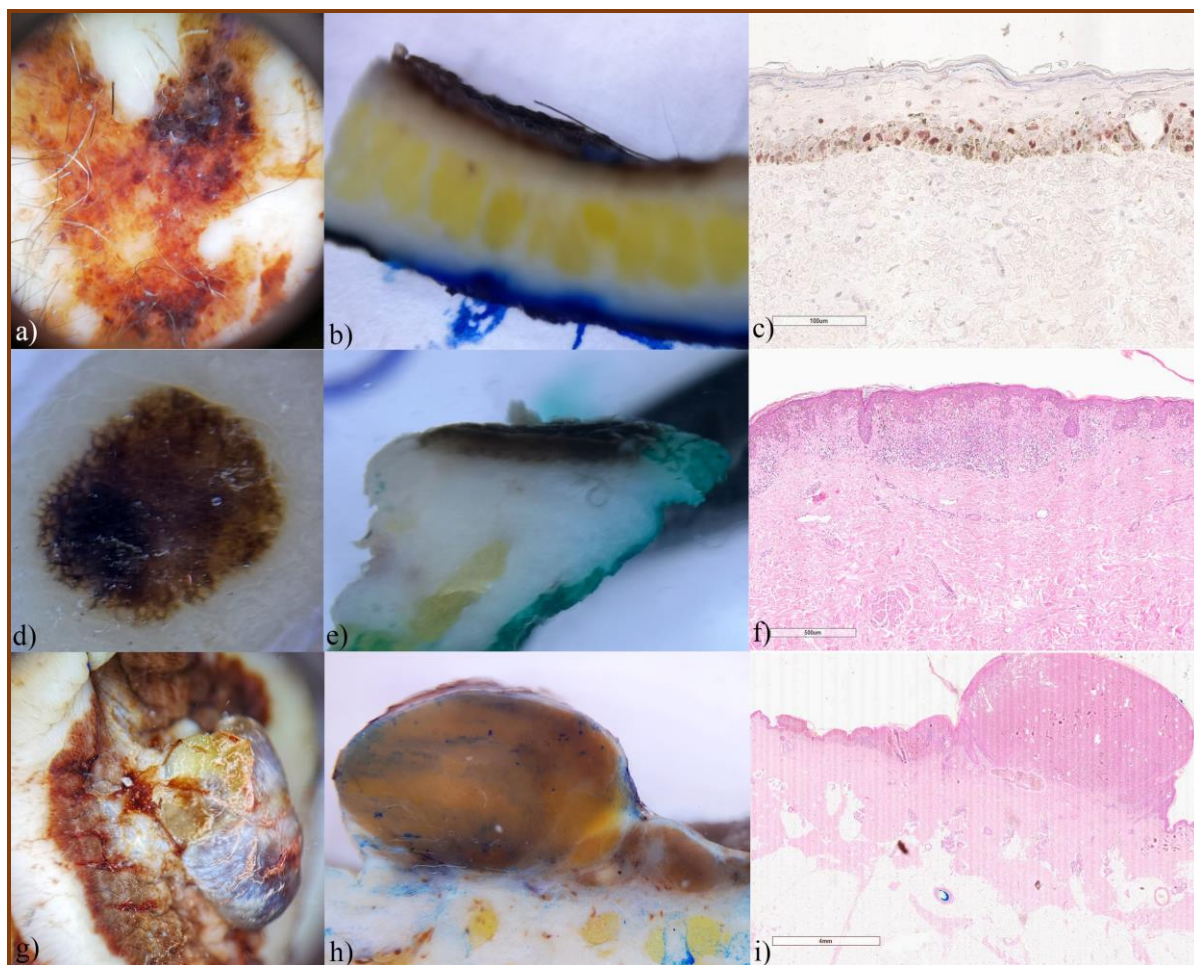


Slika 49. Invazivni skvamocelularni karcinom, *ex vivo* dermoskopija i histopatologija. **(aceg)** horizontalna ravan, umeci: erodirani beličasti i parcijalno pigmentisani noduli. **(aceg)** vertikalna ravan: slična prezentacija u vidu debelih, beličastih tumorskih ostrva sa različitim nivoom invazije. **(b)** Histopatologija HEx7: tumorsko tkivo dobro diferenciranog karcinoma koje prodire kroz retikularni dermis u potkožno masno tkivo. **(df)** Histopatologija HEx7: tumorsko tkivo dobro diferenciranog karcinoma prodire u retikularni dermis. **(h)** Histopatologija HEx10: umereno diferenciran skvamocelularni karcinom (folikularni/infundibularni tip).

5.3.4. Melanom

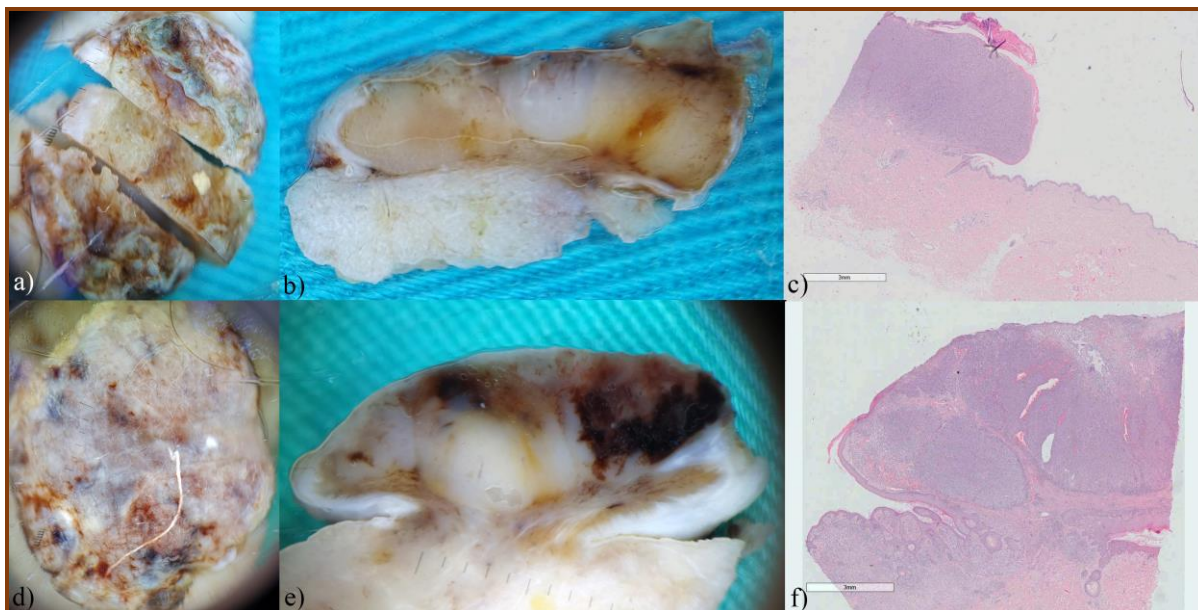
Melanom je bio najmanje zastupljen malignitet (11,3%) u studiji. Od 6 analiziranih melanoma, dva su bila *in situ*, dva su bila površno šireća, dok su preostala dva bila nodularnog tipa. Horizontalna *ex vivo* dermoskopija, uprkos gubitku vaskularizacije, omogućila je laku dijagnozu melanoma (*Slika 50 adg*).

Na vertikalnom preseku, kod tankih melanoma uočeno je prisustvo tamno-braon pigmentacije u vidu neprekidne trake različite dužine i debljine (*Slika 50beh*). Takođe, i ovde, kao i kod invazivnih SCC-a, histološki nalazi su u korelaciji sa nalazima vertikalne dermoskopije (*Slika 50cfi*).



Slika 50. Melanom, **(ad)** *in situ*, **(g)** površno šireći, *ex vivo* dermoskopija i histopatologija. **(a)** horizontalna ravan: asimetrija struktura i boja; **(b)** vertikalna ravan: deblja, superficijalna pigmentna traka; **(c)** Histopatologija: lentiginozni melanom sa PRAME x200 pozitivnim bazalnim i raštrkanim suprabazalnim melanocitima. **(d)** horizontalna ravan: upadljive radialne linije asimetrično prisutne na periferiji tumora; **(e)** vertikalna ravan: deblja pigmentna traka, unutar epidermisa; **(f)** Histopatologija HEx40: pokazuje *in situ* melanom i trakast limfocitni infiltrat u površnom dermisu sa raštrkanim melanofagima. **(g)** horizontalna ravan: karakteristična smeđa pigmentacija sa beličastim poljima i vertikalna faza rasta; **(h)** vertikalna ravan: tipična boja melanina homogeno prisutna u tumorskom tkivu; **(i)** Histopatologija HEx10: pokazuje istaknutu fazu vertikalnog rasta i perifernu radialnu fazu rasta.

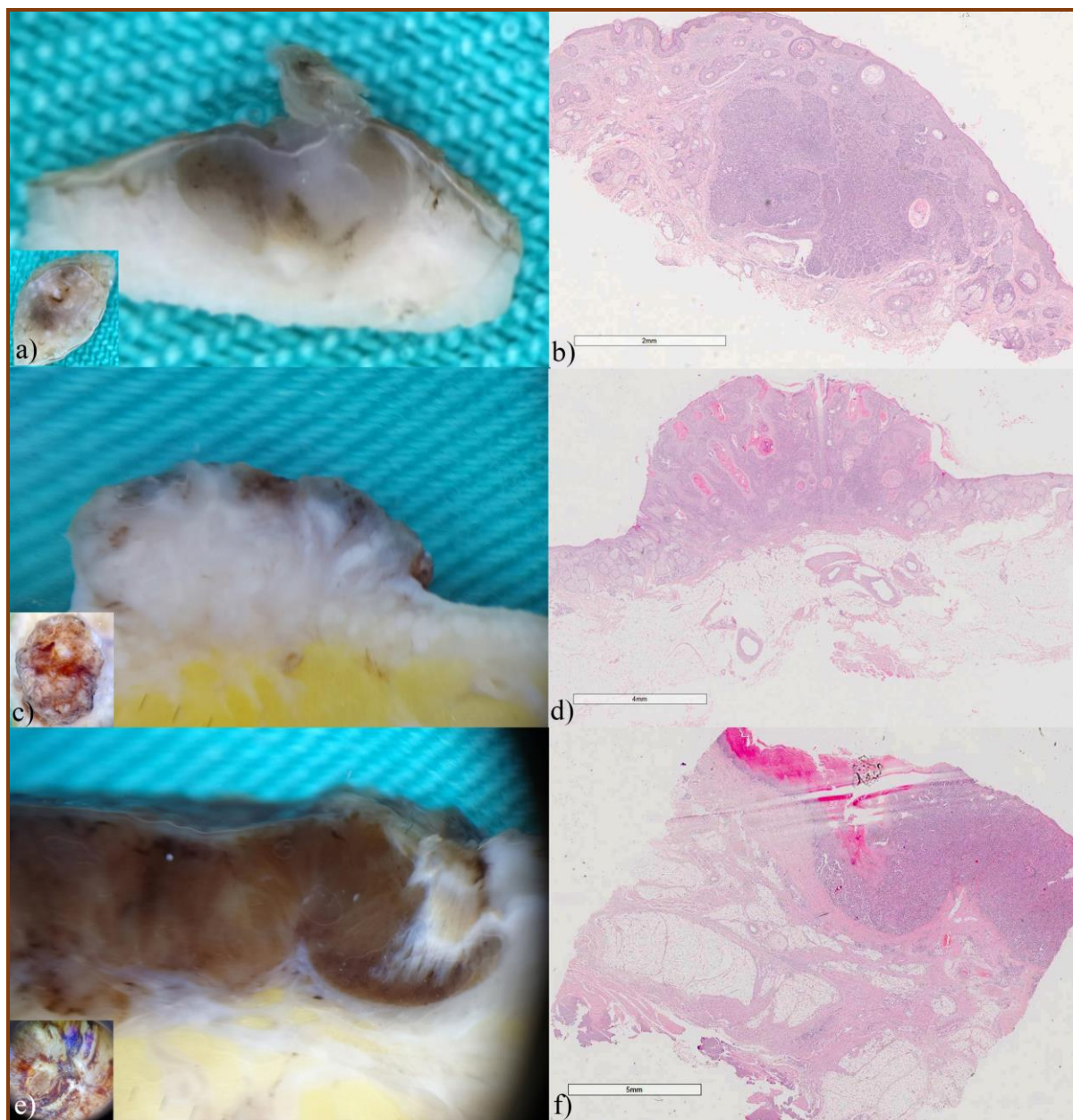
Kod nodularnih melanoma, horizontalna dermoskopija nije tako nedvosmisleno ukazivala na dijagnozu, kao kod tankih melanoma (*Slika 51ad*). Međutim, na vertikalnoj dermoskopiji, prepoznatljiva boja melanina u kombinaciji sa asimetrijom boja, značajno je doprinela preciznijoj dijagnozi (*Slika 51be*). Iako je horizontalna dermoskopija pokazala haos u strukturi i bojama kod svih uključenih melanoma, na vertikalnom preseku samo je jedan melanom imao pravi haos u strukturi i bojama, kao što vidimo u standardnoj dermoskopiji (*Slika 51e*). Na mikroskopskom nivou, jasno vidimo tumorska ostrva u oba nodularna melanoma (*Slika 51 cf*).



Slika 51. Nodularni melanom, (a) Breslow 3mm i (d) Breslow 4mm, ex vivo dermoskopija i histopatologija. (ad) horizontalna ravan: kaos u bojama i strukturi; (b) vertikalna ravan: debelo, bledo pigmentno tumorsko tkivo, linearnog oblika sa beličastom centralnom depigmentacijom; (c) Histopatologija HEx7: nodularna dermalna proliferacija atipičnih melanocita sa ulceracijom i vaskularnom invazijom, bez radijalne faze rasta i pigmentacije. (e) vertikalna ravan: intenzivna melaninska pigmentacija, apigmentna ostrva i izražena fibroza u vidu svetlih belih područja; (f) Histopatologija HEx7: nodularna dermalna proliferacija atipičnih melanocita sa ulceracijom, bez vaskularne invazije i pigmentacije.

5.3.5. Diferencijacija maligniteta primenom vertikalne ex vivo dermoskopije

Dalja analiza je obuhvatala mogućnost doprinosa ex vivo vertikalne dermoskopije u diferencijaciji ispitivanih maligniteta kože. Kao što vidimo u uporednom prikazu, kod BCC-a možemo videti jasno ograničena tumorska ostrva koja prodiru duboko, sa relativno tankim epidermisom (Slika 52a), dok se invazivni SCC-i na vertikalnom preseku prezentuju u vidu debljeg, beličastog, nejasno ograničenog tumorskog tkivo bez jasnih donjih granica, koje se više diže u visinu na račun zadebljanog epidermisa (Slika 52c). Nalaz tipične melaninske pigmentacije sa asimetričnom distribucijom beličastih stuktura ukazuje na melanom (Slika 52e). Korelacija vertikalne dermoskopije sa histopatološkim nalazom odgovara specifičnim malignitetima (Slika 52 bdf).

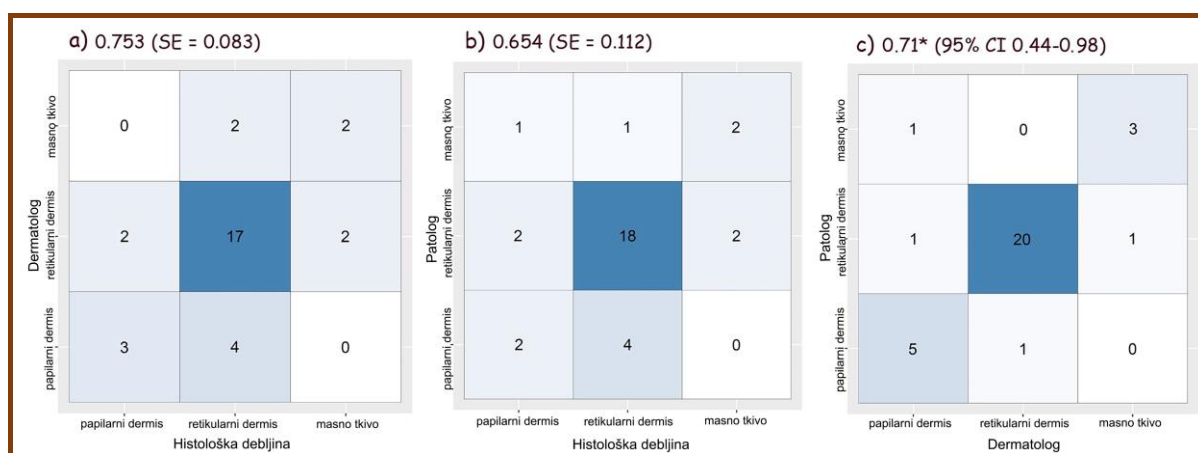


Slika 52. Uporedni prikaz (a) bazocelularni karcinom, adenoidno-cističan tip, (c) invazivni skvamocelularni karcinom, (e) površno šireći melanom, Breslow 6mm, vertikalna ex vivo dermoskopija i histopatologija. (ace) horizontalna ravan umeci: nespecifična dermoskopska prezentacija. (a) vertikalna ravan: pigmentno tumorsko tkivo koje zahvata dermis, bez zadebljanja epidermisa; (b) Histopatologija HEx15: retikulirane pseudoglandularne strukture bazaloidnih ćelija sa centralnom cističnom formacijom. (c) vertikalna ravan: tumor koji se izdiže na račun zadebljanog epidermisa uz invaziju dermisa; (d) Histopatologija HEx7: tumorsko tkivo dobro diferenciranog karcinoma prodire u retikularni dermis. (e) intenzivno pigmentan tumor iregularnog trakastog oblika, koji se proteže do hipoderma; (f) Histopatologija HEx7: asimetrična proliferacija atipičnih melanocita, sa ulceracijom, fokalnom pigmentacijom niskog stepena i vaskularnom invazijom.

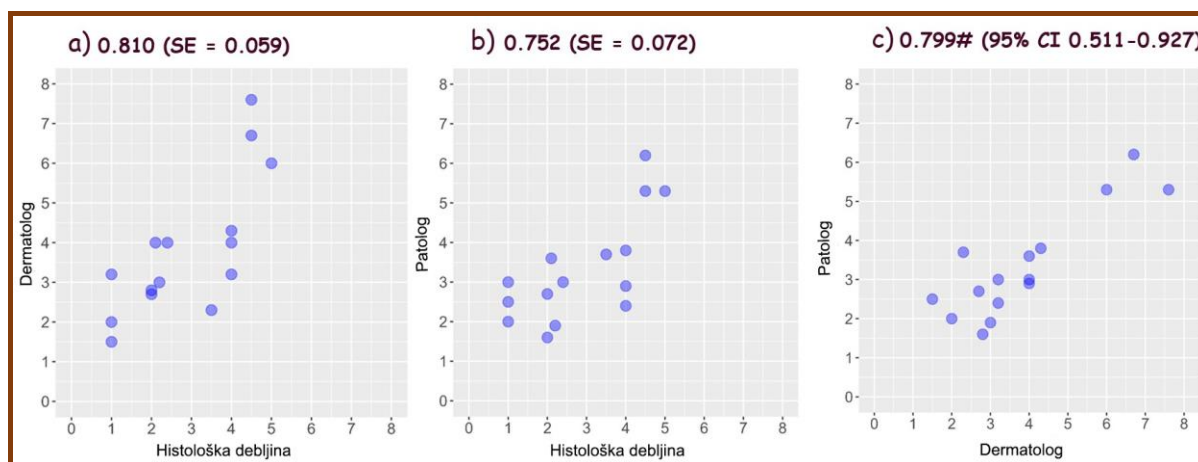
5.3.6. Procena debljine tumora pomoću vertikalne ex vivo dermoskopije

Statističkom analizom utvrđene su dobre vrednosti procenjivanih tačnosti debljina za sva tri tipa malignih tumora, od strane dermatologa i patologa. Tačnost debljine BCC-a procenjena je lošije u poređenju sa SCC-a i melanomima koji su imali slične vrednosti. I dermatolog i patolog imaju sličnu tačnost u odnosu na zlatni standard za tačnost debljine BCC-a, pri čemu dermatolog ima veću tačnost i manju standardnu grešku. U direktnom poređenju između dermatologa i patologa, najveća saglasnost je za retikularni dermis. Širina tumora je preciznije procenjena u odnosu na debljinu kod sva tri tipa maligniteta kože. Slaganje među posmatračima bilo je najniže kod BCC-a, a najviše kod melanoma.

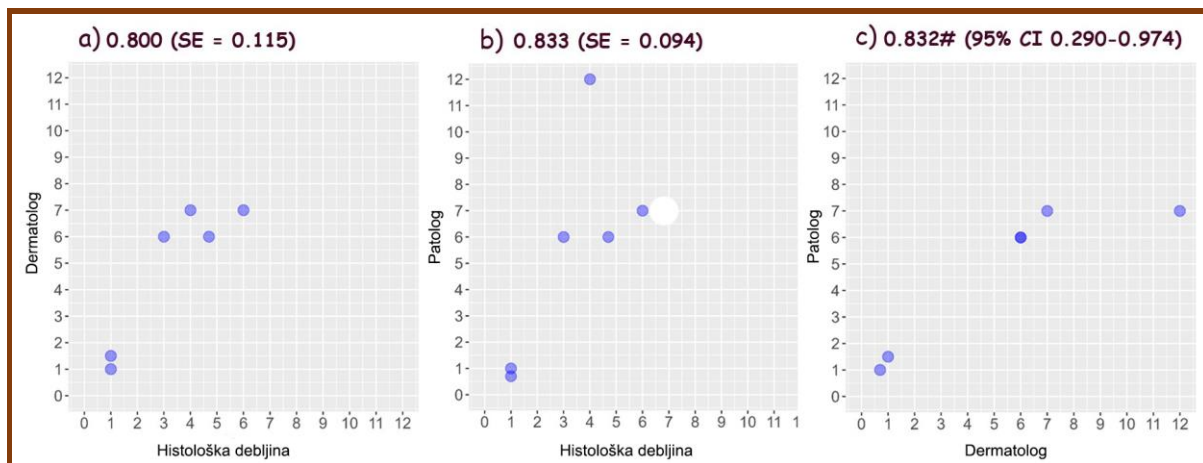
Tačnost procenjene debljine BCC-a, SCC-a i melanoma u poređenju sa zlatnim standardom, od strane dermatologa i patologa i saglasnost među posmatračima prikazani su na *grafikonima 12-14*. Tačnost procenjene širine istih maligniteta od strane dermatologa prikazana je na *grafikonu 15*.



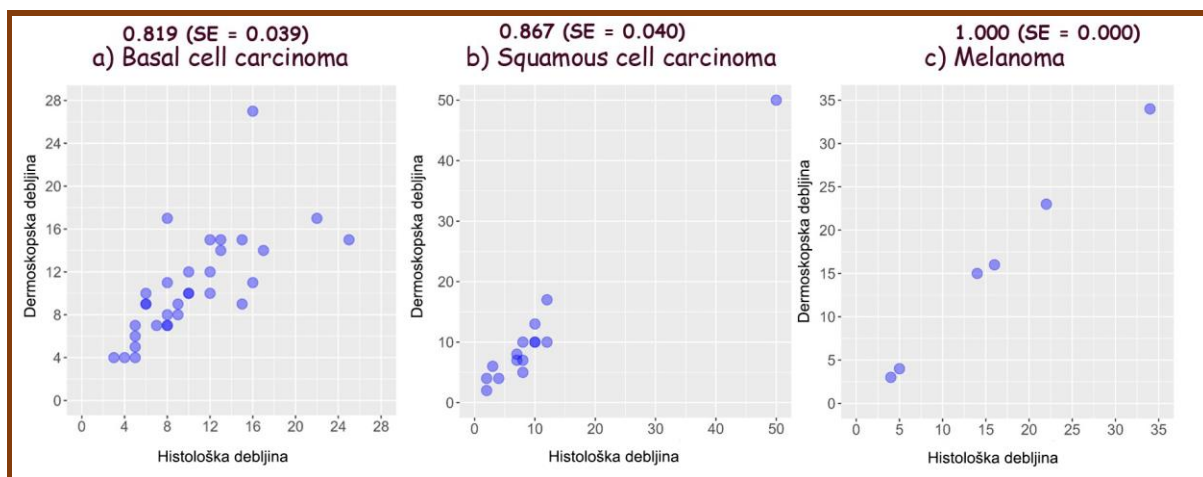
Grafikon 12. Tačnost debljine bazocelularnog karcinoma procenjena od strane (a) dermatologa i (b) patologa primenom vertikalne ex vivo dermoskopije^{59,60} i (c) saglasnost među posmatračima (*Weighted Kappa).



Grafikon 13. Tačnost debljine skvamocelularnog karcinoma merena od strane (a) dermatologa i (b) patologa primenom vertikalne *ex vivo* dermoskopije^{59,60} i (c) saglasnost među posmatračima (#ICC - Intraclass Correlation Coefficient).



Grafikon 14. Tačnost debljine melanoma merena od strane (a) dermatologa i (b) patologa primenom vertikalne *ex vivo* dermoskopije^{59,60} i c) saglasnost među posmatračima (#ICC - Intraclass Correlation Coefficient).



Grafikon 15. Tačnost merene širine primenom vertikalne *ex vivo* dermoskopije od strane dermatologa kod (a) bazocelularnog karcinoma, b) skvamocelularnog karcinoma i (3) melanoma.^{59,60}

6. DISKUSIJA

Uprkos brojnim naučnim radovima koji potvrđuju korisnost dermoskopije u svakodnevnoj praksi, mali broj radova je zapravo objavljen o *ex vivo* horizontalnoj dermoskopiji, dok publikacije o *ex vivo* dermoskopiji u vertikalnoj ravni obuhvataju samo sporadične prikaze slučajeva.^{52,53} Objavljeni radovi o horizontalnoj *ex vivo* dermoskopiji pokazuju korisnost za patologe,^{36,43} dok za dermatologe i druge kliničare koji se bave dermoskopijom primena horizontalne *ex vivo* dermoskopije ne daje nikakve dodatne značajne dijagnostičke informacije u odnosu na *in vivo* standardnu dermoskopiju. Štaviše, određen broj dijagnostičkih informacija se gubi prekidom vaskularizacije na preseku tkiva, što je razlog neprimenjivanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi.⁴⁴

Vertikalna *ex vivo* dermoskopija je najmanje istražena, zbog čega je osnovni cilj ovog istraživanja bio da se definišu i opišu strukture koje se mogu videti na vertikalnom preseku tkiva a potom da se utvrdi mogućnost postojanja dodatnih karakteristika koje bi mogle biti značajne u dijagnostici i/ili diferencijaciji, prvenstveno maligniteta kože.

6.1. Dijagnostika i diferencijacija benignih pigmentnih lezija kože

Melanocitni nevus. Klinička i dermoskopska dijagnostika nevusa je uglavnom laka i ne zahteva primenu *ex vivo* dermoskopije. Međutim, autore je interesovalo da li u retkim slučajevima nejasne dijagnoze, vertikalna *ex vivo* dermoskopija može doprineti preciznijoj dijagnostici i/ili diferencijaciji lezija kože. Ova studija obuhvatila je analizu epidermalnih, intradermalnih, displastičnih nevusa i pojedinačnog plavog i Reed nevusa.

Na vertikalnom preseku nevusa, viđeni su različiti oblici pigmentacija. Jedinstven oblik pigmentacije imali su intradermalni papilomatozni nevusi, koji su u vertikalnoj ravni prezentovali oblik pečurke ili polulopte izgrađene od vaskularizovanog beličastog tela, gde je pigmentacija zahvatala cele papile (*Slika 30*). Kod svih ostalih evaluiranih nevusa, na vertikalnom preseku, viđena su dva osnovna oblika pigmentacije: površna pigmentacija, čiji različit oblik (ravan, lučan, poluloptast) prati izdignutost nevusa u vidu linije varijabilne debljine, dužine i nijansi boja (*Slike 27,29,31,32,34*) i pigmentacija celom debljinom nevusa (*Slike 28,33*).

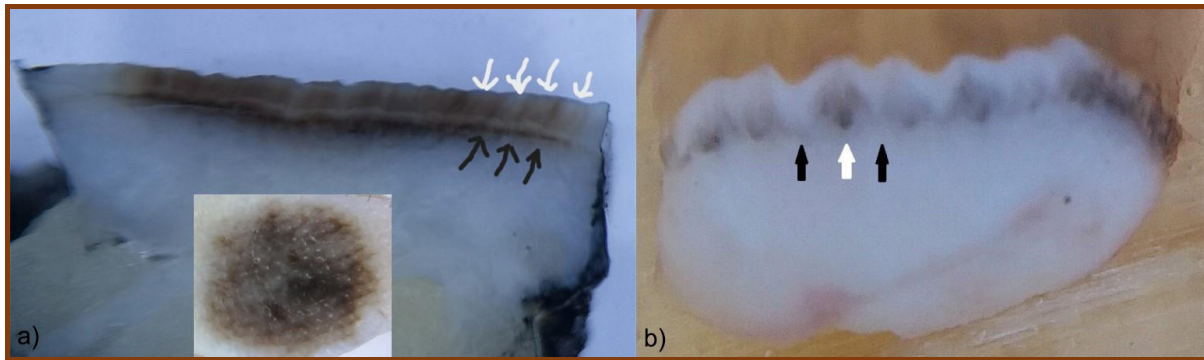
Pigmentacije su najčešće ispoljile različite nijanse prirodne boje melanina tj braon boje. Vidljive boje na vertikalnoj *ex vivo* dermoskopiji, bile su u korelaciji sa lokalizacijom melanina tj tamnije nijanse braon boje i crna boja ukazivale su na epidermalnu lokalizaciju melanina, dok su siva i plava boja ukazivale na dermalnu lokalizaciju pigmenta. Međutim, plavi nevus je pokazao izuzetak od ovog pravila, kada je u pitanju vertikalna dermoskopija. Plava boja vidljiva klinički, na standardnoj *in vivo*, kao i na horizontalnoj *ex vivo* dermoskopiji, na vertikalnom preseku je tamno braon do crna celom debljinom nevusa (*Slika 33*). Takođe, osim plavog nevusa i jedan intradermalni nevus je na vertikalnoj dermoskopiji prikazao odstupanje od pravila boja i lokalizacije pigmenta. Vidljiva plava pigmentacija u horizontalnoj ravni, na vertikalnom preseku predstavljena je kao površinska linearna braon pigmentacija (*Slika 27ef*).

Daljom analizom, uviđena je mogućnost diferencijacije plavog nevusa, u slučajevima kada klinički i horizontalnom dermoskopijom vidimo različite nijanse plave boje, kao što je bio slučaj kod intradermalnog nevusa (*Slika 27ef*) i Reed nevusa (*Slika 34*). Oba pomenuta nevusa, na vertikalnoj *ex vivo* dermoskopiji imala su drugačiju prezentaciju u odnosu na plavi nevus. Kod intradermalnog i Reed nevusa viđena je površna, tamnija, linearna pigmentacija, dok je kod plavog nevusa prostiranje tamne pigmentacije omogućilo vidljivost prave dubine njegovog prostiranja (*Slika 33*), što značajno doprinosi njegovoj diferencijaciji u odnosu na druga dva nevusa.

Posebna pažnja je posvećena analizi displastičnih nevusa, prvenstveno mogućnosti njihove diferencijacije od tankih melanoma. Dijagnoza displastičnih nevusa je bila nesporna na horizontalnoj *ex vivo* dermoskopiji (*Slika 32ace*) jer je svaki displastični nevus ispoljio više dermoskopskih karakteristika melanoma. Daljom analizom na vertikalnom preseku, nije utvrđena mogućnost diferencijacije displastičnih nevusa od *in situ* melanoma usled gotovo identične prezentacije u vidu površinske linearne pigmentacije (*Slike 32,50*). Međutim, kod površno širećeg melanoma, na vertikalnom preseku pigmentacija je bila izraženije debljine u odnosu na displastične nevuse što može doprineti njihovom međusobnom razlikovanju (*Slike 50h,52e*).

Pregledom literature nismo naišli na prikaze vertikalne *ex vivo* dermoskopije melanocitnih nevusa, tako da nismo mogli da poredimo nalaze. Međutim, naišli smo na prikaz vertikalne *ex vivo* dermoskopije akralnog melanoma. *Maia i saradnici* su prikazali vertikalnu *ex vivo* dermoskopiju akralnog melanoma, gde je melanin, smešten unutar intermedijalnih grebena jasno vidljiv, reafirmišući paralelni obrazac grebena i dijagnozu akralnog melanoma.⁵² Iako naša studija nije uključivala akralni melanom, nego nevus, uporedili smo nalaze sa ciljem utvrđivanja mogućnosti diferencijacije biološke prirode akralnih melanocitnih proliferacija. Kod akralnih regija utvrđivanje lokacije melanina je od vitalnog značaja u diferencijaciji akralnih maligniteta od benignih proliferacija. Često je lako dermatoskopom utvrditi lokaciju pigmenta, međutim u slučajevima intenzivnije pigmentacije, teže se određuje da li je pigment u žlebu ili grebenu, pa se u pojedinim slučajevima koristi prekrivanje lezija mastilom za pero, koje nakon brisanja alkoholom, zaostaje u žlebovima, što olakšava razlikovanje žlebova od grebena.⁶¹

Horizontalna *ex vivo* dermoskopija akralnog nevusa uključenog u studiju, diferencijalno dijagnostički ne može da isključi akralni melanom usled prisustva više kriterijuma za melanom (prisustvo više boja, prekid paralelnog obrazca žleba u centralnom delu i mestimično na periferiji, generalna asimetrija boja i struktura). Na vertikalnoj *ex vivo* dermoskopiji, jasno vidimo paralelne braon, uske linije unutar zadebljalog epiderma, sa širim svetlijim prostorom između njih, što ukazuje na pigmentaciju brazdi a ne grebena kao kod melanoma (*Slika 53a*) i omogućava njihovu diferencijaciju. Svakako, ovaj nalaz treba potvrditi daljim istraživanjima koja bi uključivala samo plantarne melanocitne proliferacije.



Slika 53. Vertikalna ex vivo dermoskopija, uporedni prikaz. (a) Akralni nevus. Kratke, tanke pigmentne linije (crne strelice) i širi svetliji prostor između njih (bele strelice), ukazuju na pigmentaciju brazdi. Umetak: horizontalna ex vivo dermoskopija prikazuje paralelni obrazac brazdi. Mestimično, pigmentacija prelazi preko grebena gradeći rešetku (*lattice pattern*). (b) Akralni melanom. Melanin ograničen na intermedijalne grebene (bela strelica) i intraepitelni kanal znojnih žlezdi. Crne strelice pokazuju granice grebena.⁵²

Seboroična keratoza. I pored toga što imaju više podtipova, seboroične keratoze uglavnom ne predstavljaju dijagnostički problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Međutim u retkim situacijama, posebno kada su pigmentne i iritirane, SK-e zahtevaju dalju dijagnostiku. Ova studija obuhvatila je analizu akantotičnih, hiperkeratitičnih i iritiranih SK-a.

Seboroične keratoze akantotičnog tipa, većinom su imale klasičnu prezentaciju na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji, sa ispoljavanjem tipičnih dermoskopskih karakteristika za SK-e koje se viđaju i na standardnoj in vivo dermoskopiji i ex vivo horizontalnoj dermoskopiji (otvori nalik komedonima (comedo-like openings), ciste nalik miliama (*milia-like cists*), jasna ograničenost (Slika 35ace).^{4,13} Na vertikalnom preseku tumorsko tkivo je bilo ograničeno na epidermis, različitog oblika i pigmentacije sa prepoznavanjem istih tipičnih karakteristika seboroične keratoze (Slika 35bdf).

Hiperkeratitične i iritirane SK ređe su ispoljile svoje tipične karakteristike, kako u horizontalnoj, tako i u vertikalnoj ravni. Na horizontalnoj ex vivo dermoskopiji, diferencijalna dijagnostika kod iritiranih SK-a uključivala je melanom usled prisutva braon, plave i indigo plave boje (Slika 36ace) dok je kod hiperkeratitičnih SK-a uključivala keratinocitne tumore usled prisustva mestimično rascvetanih debljih naslaga keratina (Slika 37ace). Međutim, na vertikalnom preseku se jasno vidi tumorsko tkivo lokalizovano u epidermisu, uglavnom polumesečastog ili nespecifičnog oblika, braon, ređe plavičaste pigmentacije i valovite površine (Slike 36bdf, 37bdf).

Od dermoskopskih karakteristika seboroične keratoze, ciste nalik milijama su identično prezentovane na vertikalnom preseku kao i na horizontalnim dermoskopijama.

Dalja analiza uključivala je mogućnost dijagnostike i diferencijacije SK-e u nejasnim slučajevima, pri čemu je nađen različit doprinos vertikalne ex vivo dermoskopije. U slučaju nekonkluzivnog nalaza horizontalne dermoskopije kod iritirane SK-e (Slika 40ac), vertikalnim presekom smo naišli na karakteristike koje su ukazale na dijagnozu SK-e (zahvaćenost samo epidermisa, jasna ograničenost pigmentnog ostrva, pravilan oblik i ivice, prisustvo tipičnih karakteristika SK-e) (Slika 40bd). Međutim, u slučaju SK-e akantotičnog tipa, gde je diferencijalna dijagnostika horizontalne ex vivo dermoskopije uključivala melanom (Slika 42ac), i nalaz vertikalnog preseka je upućivao na melanocitne lezije (displastični/intradermalni nevus/in situ melanom) a ne na SK-u (Slika 42bd).

Ipak, vertikalna *ex vivo* dermoskopija u pojedinim slučajevima hiperkeratotičnih lezija može doprineti diferencijaciji SK-e od invazivnog SCC-a. Na *Slici 43ac* vidimo sličnu prezentaciju SK-e i invazivnog SCC-a na horizontalnoj *ex vivo* dermoskopiji. Međutim, na vertikalnom preseku jasno se razlikuje epidermalna hiperkeratoza bez promena u dermisu (*Slika 43b*) od invazivnog SCC-a gde osim epidermalne hiperkeratoze vidimo i duboku zahvaćenost dermisa i subkutisa tumorskim tkivom (*Slika 43d*).

Pregledom literature nismo naišli na prikaz vertikalne *ex vivo* dermoskopije, tako da nismo mogli da poredimo naše nalaze. Svakako smatramo da u slučajevima nejasne dijagnoze, posebno u slučajevima koje u diferencijalnoj dijagnozi uključuju malignitet kože, vredi izdvojiti još malo vremena za vertikalni presek i analizu. Ukoliko nađemo tipične karakteristike SK, vertikalna *ex vivo* dermoskopija nam može pomoću u dijagnostici (*Slika 40*), ukoliko su odsutne gledamo dubinu infiltracije u cilju diferencijacije benignih i malignih proliferacija (*Slika 43*). Svakako, postoji i scenario gde nećemo dobiti ni jednu značajnu, dodatnu informaciju (*Slika 42*).

Hemangiom. Tipični hemangiomi se lako dijagnostikuju kliničkim pregledom, dok standardna dermoskopija povećava sigurnost dijagnoze. Međutim, u retkim slučajevima i hemangiomi mogu biti atipični, kada zahtevaju dalju dijagnostiku. Na horizontalnoj *ex vivo* dermoskopiji ispoljili su tipičnu plavičastu pigmentaciju mestimično ispresecanu svetlijim kratkim linijama (*Slika 38ac*). Tipični hemangiomi na vertikalnom preseku su prezentovani u vidu homogene, duboke, tamno mrke pigmentacije (*Slika 38bd*) umesto očekivane plave boje vidljive na horizontalnoj dermoskopiji.

Od dermoskopskih karakteristika hemangioma, lakune su identično prezentovane na vertikalnom preseku kao i na horizontalnim dermoskopijama.

Pregledom literature nismo naišli na prikaz vertikalne *ex vivo* dermoskopije hemangioma, tako da ne možemo da poredimo naše rezultate. Kada su hemangiomi u pitanju, ne preporučujemo vertikalnu *ex vivo* dermoskopiju kao rutinsku analizu, jer ako dermoskopski pregled upotpunimo palpatornim nalazom mekane konzistencije, dijagnoza je uglavnom jasna. Međutim, jedan hemangiom ove studije, nije imao tipičan dermoskopski nalaz hemangioma u horizontalnoj ravni i obzirom na parcijalnu plavičastu pigmentaciju asimetričnog oblika, diferencijalna dijagnoza je uključivala atipični plavi nevus, eventualno melanom (*Slika 41a*). Analizom vertikalne ravni otkrivene su lakune,^{4,13} lako uočljive, tipične dermoskopske karakteristike hemangioma u vidu ovalnih, jasno ograničenih globula, tamne boje u ovom slučaju (*Slika 41b*), što je doprinelo dijagnostici hemangioma. U ovom slučaju vertikalna *ex vivo* dermoskopija je doprinela i dijagnozi hemangioma i njegovoj diferencijaciji od melanocitnih lezija.

Svetloćelijski akantom. Ova studija je obuhvatila samo jedan akantom svetlih ćelija, koji se i inače retko dijagnostikuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Zbog varijabilne kliničke morfologije, dijagnostikuje se uglavnom histološki. Najčešće se prezentuje u vidu crvene papule na donjim ekstremitetima, dok se pigmentacija retko viđa.⁶² Dermoskopskom slikom akantoma svetlih ćelija dominira vaskularni obrazac, gde su krvni sudovi u vidu tačke/globula karakterističnog linearnog ili zmijolikog rasporeda podsećajući na nisku perli (*string of pearls*) na bledo crvenkastoj podlozi.⁶²

Nalaz horizontalne *ex vivo* dermoskopije analiziranog akantoma je bio atipičan, nekonkluzivan u vidu homogene plavičaste pigmentacije koja je ukazivala na atipičan plavi nevus ili hemangiom u diferencijalnoj dijagnozi (*Slika 39a*). Na vertikalnom preseku akantom je prezentovan u vidu blago lučne, smeđe pigmentacije uz pojačanu vaskularizaciju u središnjem delu beličastog tumorskog tkiva (*Slika 39b*).

Iako dermoskopija u obe ravni nije doprinela dijagnostici svetloćelijskog akantoma, u slučajevima nejasne dijagnoze, naša preporuka je da se uradi dodatna analiza vertikalnog preseka, jer može doprineti suženju diferencijalne dijagnostike. U ovom slučaju, možemo dermoskopskom analizom vertikalnog preseka isključiti plavi nevus i hemangiom, koji prikazuju dubinsku pigmentaciju (*Slike 33,38*) za razliku od površne pigmentacije koju vidimo kod akantoma svetlih ćelija (*Slika 39b*). Treba napomenuti da distribucija tačkastih krvnih sudova nalik nisci od perli nije patognomonična za akantom svetlih ćelija, već se može videti, između ostalih, i kod pigmentne seboroične keratoze.⁶² U ovom slučaju, vertikalni pregled nam može omogućiti potvrdu ili isključivanje seboroične keratoze usled prisustva ili odsustva dermoskopskih karakteristika seboroične keratoze (*Slike 35bcf,40bd*).

Kao što smo, zbog rariteta, i očekivali pregledom literature nismo naišli na prikaz vertikalne ex vivo dermoskopije akantoma svetlih ćelija.

6.2. Dijagnostika i diferencijacija malignih lezija kože

Bazocelularni karcinom. Najraznovrsniju ex vivo dermoskopsku prezentaciju imali su BCC-i (*Slike 44-47*), što je u korelaciji sa velikim brojem njegovih histopatoloških podtipova i visokim procentom njegovih mešovityh varijanti.⁶³ Međutim, bez obzira na podtip BCC-a i njegovu debljinu, na vertikalnom preseku, tumorsko tkivo je uglavnom prezentovano u vidu jasno ograničenog, manjeg ili većeg, beličastog grumena (*Slike 44aceg,46aceg,47ace*), uz uglavnom oskudnu parcijalnu pigmentaciju (*Slike 45ac,46a,52a*).

Od dermoskopskih karakteristika BCC-a, plavo-siva ovoidna gnezda su identično prezentovana na vertikalnom preseku kao i na horizontalnim dermoskopijama.

Vertikalna ex vivo dermoskopija ispitivanih BCC-a dobro je korelirala sa histopatološkim nalazima, osim kada su u pitanju boje. Beličasto tumorsko tkivo i pigmentacija zamenjeni su standardnim bojama koje se koriste u rutinskoj histopatološkoj pripremi tkiva (*Slike 44bdfh,45bd,46bdfh,47bdf,52b*).

U nejasnim slučajevima BCC-a na horizontalnoj dermoskopiji, vertikalna ex vivo dermoskopija nije doprinela preciznijoj dijagnostici, ali je, kao i u slučajevima jasne dijagnoze, pružila dobar uvid u deskriptivne karakteristike tumora (oblik, veličina, pigmentacija, dubina invazije tumorskih ostrva, konfiguracija, vaskularizacija i margine).

Što se tiče diferencijacije podtipova BCC-a, vertikalna ex vivo dermoskopija može pružiti dodatne korisne informacije. Na osnovu dubine invazije možemo razlikovati superficijalne (*Slike 44a,45c*), od ostalih podtipova BCC-a (*Slike 44ceg,45a,46ceg,47ace,52a*). Centralno prisustvo drugog sadržaja (hemoragija) unutar tumorskog ostrva ukazuje na cističnu varijantu BCC-a (*Slika 44g*). Translucencija tumora se primećuje kod adenoidnih varijanti BCC-a (*Slike 44e,46c,52a*).

Evaluacijom BCC-a na vertikalnom preseku, takođe je primećeno da je dubina invazije tumorskog tkiva u pozitivnoj korelaciji sa agresivnijim podtipom, odnosno, ako tumor proдре u masno tkivo, verovatnija je dijagnoza infiltrativnog ili mikronodularnog BCC-a (*Slika 47ace*), nego nisko agresivnog BCC-a.

Pregledom literature, nismo naišli na prikaz vertikalne ex vivo dermoskopije bilo koje varijante BCC-a, tako da nismo bili u mogućnosti da poredimao naše rezultate sa literaturom. U svakom slučaju naša preporuka je da se u slučaju suspektnog BCC-a, uradi dodatni vertikalni presek, kao dopuna standardnom pregledu, zbog mogućnosti vizualizacije dezintegracije i dublje invazije tumorskih ostrva, što nam može izdiferencirati agresivne varijante BCC-a, a prisustvo neke dodatne karakteristike nam može ukazati na podtip BCC-a.

Skvamocelularni karcinom. Skvamocelularni karcinomi su imali ujednačeniju dermoskopsku prezentaciju i u horizontalnoj i u vertikalnoj ravni u poređenju sa BCC-om. Na vertikalnoj *ex vivo* dermoskopiji, *in situ* SCC-om je predstavljen beličastim zadebljanima epidermisa, neravne površine i pojačane vaskularizacije baze tumora (*Slika 48b*).

Tumorsko tkivo invazivnih SCC-a na vertikalnom preseku je predstavljeno u vidu beličastog pupoljastog ili polumesečastog grumena, sa oskudnom, površnom pigmentacijom, koje uzdiže i zahvata epidermis, dermis, i pliće ili dublje invadira hipodermis (*Slike 43d, 49aceg, 52c*). Takođe, za razliku od BCC-a, kod SCC-a su često bile prisutne beličaste strukture (*Slike 49ag, 52c*) i krvni sudovi unutar tumorskog tkiva (*Slika 49ce*).

I kod SCC-a je uočena dobra korelacija sa histopatološkim nalazom (*Slike 49bdfh, 52d*), osim kod neinvazivnog SCC-a, gde vrtložaste strukture zahvaćenog epidermisa nisu vidljive na vertikalnom preseku tumorskog tkiva (*Slika 48c*).

Ex vivo horizontalna dermoskopska prezentacija SCC-a, je često bila nekonkluzivna, posebno kod erodovanih tumora, i uključivala je u diferencijalnu dijagnozu i druge malignitete kože. Međutim, slična prezentacija invazivnog SCC-a na vertikalnom preseku u vidu polumesečastog beličastog grumena, olakšava njegovo prepoznavanje i diferencijaciju od drugih maligniteta kože (*Slika 52*). Dalje, vertikalni aspekt dermoskopije omogućava vizuelizaciju dubine invazije, što omogućava razlikovanje neinvazivnih i invazivnih oblika SCC-a.

Pregledom literature, naišli smo na prikaz vertikalne *ex vivo* dermoskopije klonalne pigmentne Bowen-ove bolesti, lokalizovane na peti. *Yamanaka-Takaichi M* i kolege, su istraživali odnos između dermoskopije i histopatologije, sa fokusom na distribuciju melanina u kornealnom sloju epidermisa, koristeći vertikalnu *ex vivo* dermoskopiju.⁵³ Zaključili su da je dermoskopski vertikalni pogled prilično koristan za analizu bilo koje pigmentne strukture u dermoskopiji.⁵³ Naša studija je obuhvatila dve nepigmentne Bowen-ove bolesti, tako da ne možemo da korelišemo naše nalaze. Svakako, analizom uključenih SCC-a, možemo reći da vertikalna *ex vivo* dermoskopija, omogućava jasnu razliku između *in situ* (*Slika 48*) i invazivnih SCC-a (*Slika 49*), jer omogućava jasnu vidljivost infiltracije tumorskog tkiva po slojevima kože i omogućava diferencijaciju od BCC-a i melanoma različitom prezentacijom na vertikalnom preseku (*Slika 52*).

Melanom. Kod melanoma, tankih i nodularnih, horizontalna *ex vivo* dermoskopija povećava sigurnost dijagnoze. Na vertikalnom preseku tanki melanomi su uniformnije predstavljeni u vidu kontinuirane, pravilne braon linije/trake (*Slika 50be*), dok su nodularni melanomi imali različitu prezentaciju u vidu debelog tumorskog tkiva linearnog oblika (*Slika 51b*) ili oblika pečurke (*Slika 51e*) sa prepoznatljivim haosom u strukturi i bojama. I kod melanoma je zapažena dobra korelacija sa histopatološkim nalazom, osim kada su boje u pitanju (*Slike 50cfi, 51cf, 52f*).

Osim što povećava sigurnost dijagnoze kod melanoma generalno, pravi značaj vertikalne *ex vivo* dermoskopije je u vizualizaciji dubine invazije melanoma, zbog čega bi trebalo preporučiti njeno izvođenje. Izražena debljina tumorskog tkiva na vertikalnom preseku može ukazati na površno šireći melanom (*Slika 52e*), i omogućiti diferencijaciju od *in situ* melanoma (*Slika 50be*). Izvorna braon boja melanina lako uočljiva na vertikalnoj *ex vivo* dermoskopiji može omogućiti diferencijaciju melanoma od keratinocitnih maligniteta kože (*Slika 52ace*).

Pregledom literature naišli smo na prikaz vertikalne *ex vivo* dermoskopije akralnog melanoma. *Maia i saradnici*, predstavili su vertikalnu *ex vivo* dermoskopiju akralnog melanoma, koja je doprinela njegovoj dijagnozi.⁵² Naša studija nije uključivala akralni melanom, tako da nismo mogli da poredimo nalaze istog podtipa melanoma.

6.3. Procena debljine malignih tumora kože pomoću vertikalne *ex vivo* dermoskopije

Važan deo studije bilo je utvrđivanje tačnosti izmerene debljine u odnosu na histološku debljinu. Takođe, zanimalo nas je ko će dati bolju procenu debljine tumora, dermatolog-iskusni dermoskopista koji prvi put gleda vertikalni presek tkiva dermatoskopom ili patolog koji rutinski posmatra vertikalni presek pripremljenog tkiva mikroskopom, ali se ne bavi dermoskopijom.

Bazocelularni karcinomi su imali najslabije rezultate u ispitivanim parametrima, što bi se moglo objasniti njihovom veoma različitom prezentacijom na vertikalnom aspektu *ex vivo* dermoskopije. Najbolja procena debljine i najbolje slaganje među istraživačima, nađeno je za BCC srednje debljine (*Grafikon 12*), što se može objasniti činjenicom da je ova debljina bila najčešće zastupljena među evaluiranim BCC-a.

Za razliku od BCC-a, SCC-i su imali uniformniju prezentaciju na vertikalnom preseku, što je dovelo do bolje procene debljine tumora od strane istraživača (*Grafikon 13ab*). Slaganje među posmatračima je takođe bilo veće za SCC (*Grafikon 13c*), nego za BCC.

Debljina melanoma je najbolje procenjivana primenom vertikalne *ex vivo* dermoskopije, a u isto vreme je saglasnost među posmatračima bila najveća (*Grafikon 14*). Upadljiva braon boja melanina i lako uočljive beličaste strukture, svakako su doprinele najboljim rezultatima u grupi melanoma.

Tačnost širine tumora procenjena poređenjem vertikalne i horizontalne *ex vivo* dermoskopije bila je veća kod sva tri tipa maligniteta u poređenju sa debljinom. Kod BCC-a, tačnost procene širine tumora bila je u obrnutoj korelaciji sa veličinom tumora, odnosno bila je bolja u manjim BCC-a (*Grafikon 15a*), dok je kod SCC-a i melanoma tačnost procene širine bila nezavisna od veličine tumora (*Grafikon 15bc*). Značaj ovog nalaza zahteva dalje proučavanje.

Dobra procena debljine tumora bez obzira na medicinsku specijalnost i iskustvo u dermoskopiji, kao i dobro slaganje među posmatračima, podstiču primenu vertikalne *ex vivo* dermoskopije u dobijanju značajnih podataka o pravoj, subkliničkoj ekstenziji maligniteta kože.

7. ZAKLJUČCI

- Vertikalna *ex vivo* dermoskopija je lako izvodljiva, jeftina metoda, koja pruža brzu orijentaciju o vrsti tumora kože i omogućava bolje tumačenje horizontalne *ex vivo* dermoskopije pružajući dobar uvid u deskriptivne karakteristike tumora
- Rezolucija vertikalne *ex vivo* dermoskopije nije dovoljna za procenu promena na celularnom nivou ili otkrivanje uskih tumorskih infiltrata
- Najraznovrsniju prezentaciju na vertikalnom aspektu među benignim pigmentnim lezijama kože imala je seboroična keratoza, a među malignim lezijama imali su bazocelularni karcinom i nodularni melanom
- Strukture koje su imale identičnu prezentaciju na horizontalnom i vertikalnom aspektu su ciste nalik miliama, lakune i plavo-siva ovoidna gnezda
- Vertikalna *ex vivo* dermoskopija može doprineti dijagnostici i/ili diferencijaciji plavog nevusa, seboroične keratoze i hemangioma
- Vertikalni aspekt *ex vivo* dermoskopije, može omogućiti diferencijaciju displastičnog nevusa i *in situ* melanoma od površno širećeg melanoma
- Na akralnim regijama, vertikalna *ex vivo* dermoskopija može doprineti diferencijaciji benignih i malignih melanocitnih proliferacija
- Vertikalna *ex vivo* dermoskopija može omogućiti diferencijaciju pojedinih podtipova bazocelularnog karcinoma (BCC), dijagnostiku i/ili diferencijaciju invazivnog od neinvazivnog planocelularnog/sklvamosnog karcinoma (SCC) kao i međusobnu diferencijaciju keratinocitnih maligniteta i melanoma
- Primenom vertikalne *ex vivo* dermoskopije, bez obzira na medicinsku specijalnost, lekari mogu podjednako dobro da procene debljinu BCC-a, SCC-a i melanoma
- U budućnosti, primena vertikalne *ex vivo* dermoskopije na svežem tkivu, omogućiće hirurgu bolju procenu adekvatnosti margina resekcije (dermoskopska varijanta Mohsove tehnike)

8. LITERATURA

1. Gilje O, O'Leary Pa, Baldes Ej. Capillary microscopic examination in skin diseases. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1953;68(2):136-47.
2. Ring C, Cox N, Lee JB. Dermatoscopy. *Clin Dermatol.* 2021;39(4):635-642.
3. Goldman L. Some investigative studies of pigmented nevi with cutaneous microscopy. *J Invest Dermatol.* 1951;16(6):407-27.
4. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol.* 2008;47(7):712-9.
5. Hirokawa D, Lee JB. Dermatoscopy: an overview of subsurface morphology. *Clin Dermatol.* 2011;29(5):557-65.
6. Stolz W, Bilek P, Landthaler M, Merkle T, Braun-Falco O. Skin surface microscopy. *Lancet.* 1989;2(8667):864-5.
7. Soyer HP, Argenziano G, Chimenti S, Ruocco V. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *Eur J Dermatol.* 2001;11(3):270-6;
8. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002;3(3):159-65.
9. Tanaka M. Dermoscopy. *J Dermatol.* 2006;33(8):513-7.
10. Liebman TN, Rabinovitz HS, Dusza SW, Marghoob AA. White shiny structures: dermoscopic features revealed under polarized light. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(12):1493-7.
11. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(4):571-83.
12. Practical Dermoscopy-Part 1. URL <https://nextstepsinderm.com/derm-topics/practical-dermoscopy-part-1/>. Pristupila 21.08.2024.
13. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):679-93.
14. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Marghoob AA. Nonmelanocytic lesions defying the two-step dermoscopy algorithm. *Dermatol Surg.* 2006;32(11):1398-406.
15. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, Ruocco E, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1485-9.
16. Marghoob AA, Braun R. Proposal for a revised 2-step algorithm for the classification of lesions of the skin using dermoscopy. *Arch Dermatol.* 2010;146(4):426-8.
17. Marghoob A. Two-step algorithm. *Dermoscopedia.* URL http://dermoscopedia.org/w/index.php?title=Two-step_algorithm&oldidoldid=15900. Pristupila 21.08.2024.
18. Berk-Krauss J, Laird ME. What's in a Name-Dermoscopy vs Dermatoscopy. *JAMA Dermatol.* 2017;153(12):1235.
19. Sgouros D, Apalla Z, Ioannides D, Katoulis A, Rigopoulos D, Sotiriou E, Stratigos A, Vakirlis E, Lallas A. Dermoscopy of Common Inflammatory Disorders. *Dermatol Clin.* 2018;36(4):359-68.
20. Verzi AE, Lacarrubba F, Dinotta F, Micali G. Dermatoscopy of Parasitic and Infectious Disorders. *Dermatol Clin.* 2018;36(4):349-358.
21. Pirmez R, Tosti A. Trichoscopy Tips. *Dermatol Clin.* 2018;36(4):413-420.
22. Piraccini BM, Alessandrini A, Starace M. Onychoscopy: Dermoscopy of the Nails. *Dermatol Clin.* 2018;36(4):431-438.

23. Popadić M, Brasanac D. The use of dermoscopy in distinguishing the histopathological subtypes of basal cell carcinoma: A retrospective, morphological study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88(5):598-607.
24. Salasche SJ, Amonette RA. Morpheaform basal-cell epitheliomas. A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol.* 1981;7(5):387-94.
25. Micantonio T, Fargnoli MC, Piccolo D, Peris K. Letter: Changes in dermoscopic features in superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod. *Dermatol Surg.* 2007;33(11):1403-5.
26. Lallas A, Argenziano G, Kyrgidis A, Apalla Z, Moscarella E, Longo C, Ferrara G, Piana S, Benati E, Zendri E, Sotiriou E, Zalaudek I. Dermoscopy uncovers clinically undetectable pigmentation in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):192-5.
27. Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis A, Apalla Z, Zalaudek I, Karatolias A, Ferrara G, Piana S, Longo C, Moscarella E, Stratigos A, Argenziano G. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):303-11.
28. Zaballos P, Llambrich A, Puig S, Malvehy J. Dermoscopy is useful for the recognition of benign-malignant compound tumours. *Br J Dermatol.* 2005;153(3):653-6.
29. Popadić M. A hyperkeratotic, clonal seborrheic keratosis accompanied by nodulocystic basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):e113-5.
30. de Giorgi V, Massi D, Sestini S, Alfaioli B, Carelli G, Carli P. Cutaneous collision tumour (melanocytic naevus, basal cell carcinoma, seborrhoeic keratosis): a clinical, dermoscopic and pathological case report. *Br J Dermatol.* 2005;152(4):787-90.
31. Ferrara G, Zalaudek I, Cabo H, Soyer HP, Argenziano G. Collision of basal cell carcinoma with seborrhoeic keratosis: a dermoscopic aid to histopathology? *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(5):586-7.
32. Dyson SW, Bass J, Pomeranz J, Jaworsky C, Sigel J, Somach S. Impact of thorough block sampling in the histologic evaluation of melanomas. *Arch Dermatol.* 2005;141(6):734-6.
33. Amin K, Fraga GR. Ex vivo dermoscopy of cutaneous biopsies for melanocytic neoplasms: a retrospective review of 517 cases with histopathologic correlation. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(7):710-5.
34. Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PE, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(8):985-9.
35. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(7):894-8.
36. Cabete J, Lencastre A, João A. Combined Use of Ex Vivo Dermoscopy and Histopathology for the Diagnosis of Melanocytic Tumors. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(3):189-93.
37. Waller JM, Zedek DC. How informative are dermatopathology requisition forms completed by dermatologists? A review of the clinical information provided for 100 consecutive melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(2):257-61.
38. Pinto-Gouveia M, Coutinho I, Vieira R, Gonçalo M, Cardoso JC, Figueiredo A. Immediate ex-vivo dermoscopy of a nail bed biopsy specimen--a useful procedure for melanonychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(2):363-5.
39. Haspeslagh M, Hoorens I, Degryse N, De Wispelaere I, Degroote A, Van Belle S, Verboven J, Vossaert K, Facchetti F, Van Dorpe J, De Schepper S, Brochez L. Pathologic Evaluation of Skin Tumors With Ex Vivo Dermoscopy With Derm Dotting. *JAMA Dermatol.* 2017;153(2):154-161.

40. M, Hoorens I, Degryse N, De Wispelaere I, Degroote A, Van Belle S, Verboven J, Vossaert K, Facchetti F, Van Dorpe J, De Schepper S, Brochez L. Pathologic Evaluation of Skin Tumors With Ex Vivo Dermoscopy With Derm Dotting. *JAMA Dermatol.* 2017;153(2):154-161.
41. Scope A, Busam KJ, Malvehy J, Puig S, McClain SA, Braun RP, Marghoob AA. Ex vivo dermoscopy of melanocytic tumors: time for dermatopathologists to learn dermoscopy. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1548-52.
42. Malvehy J, Aguilera P, Carrera C, Salerni G, Lovatto L, Scope A, Marghoob AA, Palou J, Alós L, Puig S. Ex vivo dermoscopy for biobank-oriented sampling of melanoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(9):1060-7.
43. Haspeslagh M, Vossaert K, Lanssens S, Noë M, Hoorens I, Chevolet I, De Wispelaere I, Degryse N, Facchetti F, Brochez L. Comparison of Ex Vivo and In Vivo Dermoscopy in Dermatopathologic Evaluation of Skin Tumors. *JAMA Dermatol.* 2016;152(3):312-7.
44. Dobrosavljevic D, Brasanac D, Glumac S, Radojevic S, Matija L, Stanisavljevic D. Sensitivity and specificity of ex vivo dermatoscopy: a case series. *Int J Dermatol.* 2018;57(8):915-921.
45. Maia M, Lellis RF, Marta AC. Ex vivo dermoscopy: synchronic evaluation between dermatologist and dermatopathologist of melanocytic lesions. *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):553-5.
46. González HP, Santas MD, Domper LF, Agud de Dios M, Boixeda P. Ex vivo dermoscopy in demodicosis. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(3):e127-e128.
47. Jimenez-Cauhe J, Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Ramos-Rodriguez D. Characterization of Phthirus pubis With Ex Vivo Dermoscopy. *Sex Transm Dis.* 2020;47(4):280-81.
48. Dunn R, Asher R, Bowling J. Dermoscopy: Ex vivo visualization of fleas head and bag of eggs confirms the diagnosis of Tungiasis. *Australas J Dermatol.* 2012;53(2):120-2.
49. Heck R, Ferrari T, Cartell A, Bakos RM. Clinical and dermoscopic (in vivo and ex vivo) predictors of recurrent nevi. *Eur J Dermatol.* 2019;29(2):179-184.
50. Savant SS Jr. Use of preoperative and perioperative ex vivo dermoscopy for precise mapping of margins for standard surgical excision of primary basal cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2023;89(5):793.
51. Orizaga-Y-Quiroga TL, Ocampo-Garza SS, Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas ME, Ocampo-Candiani J. A kitchen utensil as a useful tool for ex vivo trichoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(6):e261-e262.
52. Maia M, Amadio CR, Morales AG, Lellis RF. Vertical plane ex vivo dermoscopy: a novel dermoscopic technique. A preliminary study. *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):899-901.
53. Yamanaka-Takaichi M, Ozawa T, Kusutani N, Sowa-Osako J, Tanaka M, Murata Y, et al. Relationship between dermoscopy and pathology in a case of clonal-type pigmented Bowen's disease: Observation with vertical-view dermoscopy. *J Dermatol.* 2019;46(5):436-439.
54. Perandones-González H, Soto-García D, Rodríguez-Prieto MÁ. Ex vivo histological correlation using dermoscopy. *JAAD Int.* 2022;8:56-57.
55. Bowen GM, White GL Jr, Gerwels JW. Mohs micrographic surgery. *Am Fam Physician.* 2005;72(5):845-8.
56. Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, Walker GD, Fiala K, Housewright C. Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2017;25(3):291-301.
57. Golda N, Hruza G. Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Clin.* 2023;41(1):39-47.

58. AlJasser MI. A Practical Method to Prevent Cross-Infection When Performing Dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(1):e2021110.
59. Obuchowski NA. Estimating and comparing diagnostic tests' accuracy when the gold standard is not binary. *Acad Radiol*. 2005;12(9):1198-204.
60. Obuchowski NA. An ROC-type measure of diagnostic accuracy when the gold standard is continuous-scale. *Stat Med*. 2006;25(3):481-93.
61. Braun RP, Thomas L, Kolm I, French LE, Marghoob AA. The furrow ink test: a clue for the dermoscopic diagnosis of acral melanoma vs nevus. *Arch Dermatol*. 2008;144(12):1618-20.
62. Wagner G, Back W, Sachse MM. Clear cell acanthoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(1):31-36.
63. 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(1):67-75.

9. BIOGRAFIJA

Dr Mirjana Popadić je rođena 1972. godine u Gnjilanu. Dobitnik je dve Vukove diplome za ostvareni uspeh tokom osnovnog i srednjeg školovanja. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je školske 1990/91. godine, a diplomirala je u martu 1997. godine, sa prosečnom ocenom 9,14 i stekla zvanje doktora medicine.

Jednogodišnje stažiranje obavila je po dobijenom rasporedu školske 1997/98. godine u Kliničkom centru Srbije u Beogradu. Državni ispit položila je u martu 1998. godine pred ispitnom komisijom Ministarstva zdravlja Republike Srbije u Beogradu.

Poslediplomske studije iz uže naučne oblasti humana reprodukcija, upisala je školske 1998/99. godine. Magistarsku tezu pod nazivom „Ektopični graviditet posle primene metoda asistiranе reprodukcije”, odbranila je u junu 2001. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu i stekla titulu magistra medicinskih nauka.

Specijalizaciju iz dermatovenerologije započela je u aprilu 2000. godine i u celini je obavila na Institutu za dermatovenerologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Specijalistički ispit položila je u aprilu 2003. godine sa odličnim uspehom i stekla zvanje specijaliste dermatovenerologije.

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije u junu 2013. godine dodeljuje joj titulu Primarijus.

Subspecijalizaciju iz onkologije obavila je na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, u Beogradu. Subspecijalistički ispit položila je pred ispitnom komisijom sa ocenom deset, a subspecijalistički rad pod nazivom „Evaluacija korelacije dermoskopskog i histopatološkog nalaza bazocelularnog karcinoma kože” odbranila je u januaru 2020. godine i stekla zvanje subspecijalista onkologije.

Tema za izradu doktorske disertacije pod nazivom „Vertikalna ex vivo dermoskopija pigmentnih lezija kože” odobrena joj je 12.05.2021. godine na Fakultetu medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

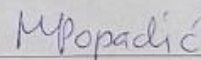
ВЕРТИКАЛНА ЕХ ВИВО ДЕРМОСКОПИЈА ПИГМЕНТНИХ ЛЕЗИЈА КОЖЕ

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 02.12.2024. године,


потпис аутора

Образац 2

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:
ВЕРТИКАЛНА ЕХ ВИВО ДЕРМОСКОПИЈА ПИГМЕНТНИХ ЛЕЗИЈА КОЖЕ
истоветне.

У Крагујевцу, 02.12.2024. године,

M Popadić

потпис аутора

Образац 3

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Мирјана Попадић,

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

ВЕРТИКАЛНА ЕХ ВИВО ДЕРМОСКОПИЈА ПИГМЕНТНИХ ЛЕЗИЈА КОЖЕ

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

1) Ауторство

- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 02.12.2024. године,

M. Popadić

потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>