



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ - КЛИНИЧКА МЕДИЦИНА

**КОРЕЛАЦИЈА КЛИНИЧКИ И ПАТОХИСТОЛОШКИ  
ОДРЕЂЕНЕ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ КОД  
БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Нада Вучковић

Ментор: Проф. др Милан Матић

Кандидат: Др Бранислава Гајић

Нови Сад, 2016. године

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТА  
КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА**

Редни број: РБР	
Идентификациони број: ИБР	
Тип документације: ТД	Монографска документација
Тип записа: ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада (дипл., маг., докт.): ВР	Докторска дисертација
Име и презиме аутора: АУ	Бранислава Гајић
Ментор (титула, име, презиме, звање): МН	Др Милан Матић, ванредни професор Др Нада Вучковић, редовни професор
Наслов рада: НР	Корелација клинички и патохистолошки одређене латералне маргине код базоцелуларног карцинома коже
Језик публикације: ЈП	Српски - ћирилица
Језик извода: ЈИ	срп. / енг.
Земља публикавања: ЗП	Србија
Уже географско подручје: УГП	Нови Сад
Година: ГО	2016
Издавач: ИЗ	ауторски репринт
Место и адреса: МА	21100, Нови Сад, Хајдук Вељкова 3
Физички опис рада: ФО	број поглавља 7, страница 108, слика 8, графикона 27, табела 28, референци 106 прилога 2

Научна област:	Медицина
Научна дисциплина	дерматовенерологија онкологија
Предметна одредница, кључне речи: ПО	Базоцелуларни карцином; Неоплазме коже; Дерматолошке хируршке методе; Хистоцитолошке припремне методе; Мохсова хирургија; Дермоскопија.
УДК	616.5-006.6-091.8-089
Чува се: ЧУ	У библиотеци Медицинског факултета у Новом Саду, 21000 Нови Сад, Србија
Важна напомена: ВН	
Извод: ИЗ	<p><b>Увод.</b> Базоцелуларни карцином коже (БЦК) је спорорастући малигни епидермални тумор. овај најчешћи тумор у људи иако врло ниског метастатског потенцијала може бити високо инвазиван и значајно допринети морбидитету, угрозити функцију и естетику регије, па и сам живот. Лечење БЦК има за циљ: уклањање тумора, очување здравог ткива и функције, оптимални козметски резултат. Најчешћи вид лечења БЦК је једноставна хируршка ексцизија. Према важећим препорукама БЦК се ексцидирају са заштитним маргинама од 5-10 mm.</p> <p>Одређени броју студија показују директно или индиректно да је клинички одређена маргина врло слична реалној. Оцена адекватности клиничке процене у односу на хистолошку маргину тумора није довољно испитивана. Стопа комплетне ексцизије БЦК (излечење) се не повећава значајно са повећањем сигурносне маргине</p> <p><b>Циљ</b> истраживања је установљавање односа повезаности између клиничке процене и микроскопски утврђене латералне маргине БЦК на хистолошком препарату.</p> <p><b>Методологија.</b> У обради узорка од 45 испитаника узети су циљани анамнестички подаци, спроведен клинички преглед, уобичајена хируршке терапије и класична патохистолошка обрада узорака.</p> <p>У методолошкој обради 60 узорака тумора интраоперативно врхом хируршког скалпела целом циркумференцијом клиничке маргине тумора начињен је рез до нивоа папиларног дермиса. Пре</p>

	<p>ексцизије додата је заштитна маргина од 4-5 mm. Класична патохистолошка обрада је спроведена као и преглед препарата светлосним микроскопом различитог увећања (x 40, x 100, x 200, x400). Мерење дистанце између начињеног зареза, и хистолошке границе тумора вршена је уз помоћ милиметарског окулара.</p> <p>Сви добијени подаци унети су у заједничку базу података. За статистичку обраду података коришћен је програм СПСС 21. Коришћене су методе методе дескриптивне статистике, униваријантне и мултивасријантне анализе. Резултати су приказани табеларно и графички, а комплетан рад је обрађен у текст процесору MS Word.</p> <p><b>Резултати.</b> У 96,7% ексцидираних БЦК удаљеност зареза од патохистолошке маргине тумора је мања од 2,0 mm, док је у два тумора (3,3%) зарез на удаљености 2 и преко 2mm. У четвртини узорка (25%) зарез се налази у тумору, а 75% узорка зарез је начињен ван хистолошке границе тумора.</p> <p><b>Закључак.</b> Разлика између клинички обележене и микроскопом измерене латералне маргине је у више од 95%, односно у 96,7% мања од 2 mm. У 88,4% случајева ова разлика у процени је 1mm или мање од 1mm.</p> <p>Постоји позитивна корелација између клинички процењене и патохистолошки одређене латералне маргине БЦК. Иако се поједини предиктивни фактори који утичу на лошију клиничку процену могу издвојити, истраживање није показало статистички значајне предиктивне факторе.</p>
Датум прихватања теме од стране НН већа: ДП	24.04.2013.
Датум одбране	
Чланови комисије: (име и презиме / титула / звање / назив организације / статус) КО	



University of Novi Sad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Documet type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Branislava Gajić
Mentor: MN	Dr Milan Matić, professor Dr Nada Vučković, professor
Title: TI	Corelation of the clinicaly and histopathologically determined lateral margin of tne basal cell skin cancer
Language of text: LT	Serbian, cirilic
Language of abstract: LA	Serb./ Eng.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Authors reprint
Publication place: PP	Hajduk Veljkova 21100 Novi Sad
Physicaldescription: PD	chapters: 7, pages:108, pictures 8, graphs: 27, tables: 28, references: 106, appendices: 2
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	dermatology, oncology, surgery

Subject, Key words SKW	Carcinoma, Basal Cell; Skin Neoplasms; Dermatologic Surgical Procedures; Histocytological Preparation Techniques; Mohs Surgery; Dermoscopy;
UCD	616.5-006.6-091.8-089
Holding data: HD	
Note: N	
Abstract: AB	<p><b>Introduction.</b> Basal cell carcinoma of the skin (BCC) is a slow-growing malignant tumor of epidermis. This most frequent tumour in humans, with a low metastatical potential, can be highly invasive and add significantly to the morbidity rate; it can jeopardize the function and aesthetics of the region as well as one's life itself. Treatment of BCC aims to remove the tumor, preserve healthy tissue and function, and obtain optimal cosmetic result. Simple surgical excision is the most frequent therapeutic option. Current recommendations for surgical excision margins range from 5 to 10mm. A certain number of studies shows either directly or indirectly that the clinical margin is approximately similar to the hystology margin. Estimation of the clinical assesment in relation to the histological margine of tumor has not been sufficiently examined. Incresing the safety margins does not significantly increase the rate of completely excised BCC.</p> <p><b>Aim.</b> The aim of the research is to establish the relationship between the clinical assessment and microscopically determined lateral margins of BCC in histopathological sample.</p> <p><b>Methods.</b> In 45 patients, selected data from anamnesis have been taken, clinical examination has been conducted, as well as a regular surgical treatment, and a classical histopathological evaluation of samples.</p> <p>In 60 samples of the tumours intraoperatively, an circumferential incision at the clinical margin with the tip of surgical knife to the level of papillary dermis is made. Prior to the excision an additional safety margin is added. A standard histopathological processing, microscopic examination with various magnification range (40x, 100x, 200x, 400x) and the measurement of the distance between the incision and the histological margin of tumor was done with the milimetar graded ocular. All the data have entries in the common database.</p> <p>Statistical data processing was conducted by the</p>

	<p>statistical package SPSS 21. The following methods were used: descriptive statistics, univariate analysis and multivariate analysis. The results are given in tables and graphs and the entire study was processed by MS Word.</p> <p><b>Results.</b> In 96,7% of the excised BCC the distance of the incision from the histopathological margin of the tumor is less than 2,0mm, while in the two tumors (3,3%) incision made was 2mm and over 2mm. In one quarter of the samples (25%) the incision is made in the tumor, and in 75% of them it is made outside the limits of its histological margin.</p> <p><b>Conclusion.</b> The difference between the clinical estimation of lateral margin and histopathological margin of the tumor in 97% of the cases is less than 2mm. In 88,4% of the cases this difference amounts to 1mm or less than 1mm.</p> <p>There is a positive correlation between the clinically estimated and histopathological margins of the tumor. Although there are certain predictive factors that can influence somewhat worse clinical estimation, the research did not show statistically important predictive factors.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	24.04.2013.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	



## ЗАХВАЛНОСТ

Захвалност изјављујем својој породици на огромном стрпљењу, учитељима на реткој несебичности и пријатељима на великој помоћи.

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	1
1.1. БАЗОЦЕЛУЛАРНИ КАРЦИНОМ .....	1
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	20
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА</b> .....	21
3.1. ПЛАН ИСТРАЖИВАЊА, КОНСТРУКЦИЈА И ИЗБОР УЗОРКА .....	21
3.2. МЕТОДЕ РАДА .....	22
3.2.1. ПРИКУПЉАЊЕ АНАМНЕСТИЧКИХ ПОДАТАКА .....	22
3.2.2. КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД .....	23
3.2.3. УЗИМАЊЕ УЗОРКА ЗА ПАТОХИСТОЛОШКУ АНАЛИЗУ .....	26
3.2.3.1. МЕТОДОЛОШКИ НЕДОСТАЦИ НАЧИНА УЗОРКОВАЊА .....	27
3.2.4. ПАТОХИСТОЛОШКА АНАЛИЗА УЗОРКА .....	28
3.3. МЕТОДЕ СТАТИСТИЧКЕ ОБРАДЕ ПОДАТАКА .....	33
<b>4. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	35
4.1. РЕЛЕВАНТНИ ДЕМОГРАФСКИ ПОДАЦИ .....	35
4.1.1. ПОЛ ИСПИТАНИКА .....	35
4.1.2. СТАРОСТ ИСПИТАНИКА .....	36
4.1.3. ОБРАЗОВАЊЕ .....	37
4.2. АНАМНЕСТИЧКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА .....	38
4.2.1. ТИП КОЖЕ ПО ФИЦПАТРИК СКАЛИ .....	38
4.2.2. ИСТОРИЈА ОБОЉЕВАЊА ОД БЦК И ПРИСУСТВО ДРУГИХ БЦК .....	39
4.2.2.1. ИСТОРИЈА ОБОЉЕВАЊА ОД БЦК У ПЕРИОДУ ПОСЛЕДЊИХ ТРИ ГОДИНЕ ДО МОМЕНТА ПРЕГЛЕДА .....	39
4.2.2.2. ПРИСУСТВО ДРУГИХ БЦК НА ПРЕГЛЕДУ .....	39
4.2.2.2.1. ПРИСУСТВО ДРУГИХ БЦК НА ПРЕГЛЕДУ У ОДНОСУ НА СТАРОСТ ИСПИТАНИКА .....	40
4.2.2.3. ПОДАЦИ О ПРИСУСТВУ МУЛТИПЛИХ БЦК БЕЗ ПРИСУСТВА ГЕНЕТСКИХ СИНДРОМА .....	40
4.2.3. ИНТЕНЗИТЕТ ИЗЛАГАЊА УВ ЗРАЦИМА .....	41
4.2.3.1. ЗНАЧАЈ ИНТЕНЗИТЕТА ИЗЛАГАЊА УВ ЗРАЦИМА ЗА ПОЈАВУ БЦК .....	41
4.2.3.2. ЗНАЧАЈ ИНТЕНЗИТЕТА ИЗЛАГАЊА УВ ЗРАЦИМА ОДНОСУ НА ПРИСУСТВО ДРУГИХ БЦК НА ПРЕГЛЕДУ .....	42
4.2.3.3. ЗНАЧАЈ ИНТЕНЗИТЕТА ИЗЛАГАЊА УВ ЗРАЧЕЊУ ЗА ПОЈАВУ МУЛТИПЛИХ БЦК .....	42
4.3. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТУМОРА .....	43
4.3.1. ЛОКАЛИЗАЦИЈА БЦК .....	43
4.3.1.1. ЛОКАЛИЗАЦИЈА БЦК У ОДНОСУ НА РЕГИЈУ ТЕЛА .....	43
4.3.1.2. ЛОКАЛИЗАЦИЈА ПО РЕГИЈАМА КОЈЕ НОСЕ ПОВЕЋАН РИЗИК ЗА РЕЦИДИВ ..	44
4.3.2. КЛИНИЧКИ ТИП ТУМОРА .....	44
4.3.3. КЛИНИЧКА ВЕЛИЧИНА ТУМОРА .....	45
4.3.3.1. КЛИНИЧКА ВЕЛИЧИНА У МЕРНИМ ЈЕДИНИЦАМА .....	45
4.3.3.2. КЛИНИЧКА ВЕЛИЧИНА ТУМОРА ПОДЕЉЕНИХ ПО ГРУПАМА ОД 5,0 mm .....	45
4.4. ПАТОХИСТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТУМОРА .....	46

4.4.1. ХИСТОЛОШКИ ТИП ТУМОРА .....	46
4.4.1.1. КОРЕЛАЦИЈА КЛИНИЧКОГ И ХИСТОЛОШКОГ ТИПА БЦК .....	46
4.4.2. ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ .....	47
4.4.2.1. ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ У УЗОРКУ НА ПАТОХИСТОЛОШКОМ ПРЕГЛЕДУ .....	47
4.4.2.2. ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ У РАЗЛИЧИТИМ КЛИНИЧКИМ ТИПОВИМА ТУМОРА .....	47
4.4.2.3. ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ У РАЗЛИЧИТИМ ХИСТОЛОШКИМ ТИПОВИМА ТУМОРА .....	48
4.4.3. ПАТОХИСТОЛОШКИ ОДРЕЂЕНА ДУБИНА ТУМОРА .....	49
4.4.3.1. ПАТОХИСТОЛОШКИ ОДРЕЂЕНА НАЈВЕЋА ДУБИНА ТУМОРА .....	49
4.4.3.2. УЧЕСТАЛОСТ ТУМОРА РАЗЛИЧИТИХ ДУБИНА У УЗОРКУ ПРИКАЗАНИХ У ГРУПАМА ОД 0,5 mm .....	49
4.4.4. УКУПНА ШИРИНА ТУМОРА ОДРЕЂЕНА МИКРОСКОПСКИМ МЕРЕЊЕМ .....	50
4.4.4.1. УКУПНА ШИРИНА ТУМОРА ИЗМЕРЕНА МИКРОСКОПОМ У МЕРНИМ ЈЕДИНИЦАМА (mm) .....	50
4.4.4.2. МИКРОСКОПСКИ ОДРЕЂЕНА ШИРИНА ТУМОРА ПО ГРУПАМА .....	51
4.4.4.3. КОРЕЛАЦИЈА КЛИНИЧКЕ ВЕЛИЧИНЕ ТУМОРА И МИКРОСКОПСКИ ОДРЕЂЕНЕ ШИРИНЕ ТУМОРА .....	52
4.5. КАРАКТЕРИСТИКЕ НАЧИЊЕНОГ ЗАРЕЗА НА ПАТОХИСТОЛОШКОМ УЗОРКУ ....	53
4.5.1. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ПАТОХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА .....	53
4.5.2. ПОЛОЖАЈ ЗАРЕЗА НА ПАТОХИСТОЛОШКОМ УЗОРКУ У ОДНОСУ НА ТУМОР .	56
4.5.3. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ИЗЛОЖЕНОСТ УВ ЗРАЧЕЊУ .....	57
4.5.4. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У РАЗЛИЧИТИМ ФОТОТИПОВИМА КОЖЕ ПО ФИЦПАТРИК СКАЛИ .....	58
4.5.5. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ПРИСУСТВО МУЛТИПЛИХ БЦК .....	59
4.5.6. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ЛОКАЛИЗАЦИЈУ ТУМОРА .....	59
4.5.7. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА КЛИНИЧКИ ТИП ТУМОРА .....	60
4.5.8. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ХИСТОЛОШКИ ТИП ТУМОРА .....	61
4.5.9. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ПРИСУСТВО ЗНАЧАЈНЕ ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ ....	62
4.5.10. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА КЛИНИЧКУ ВЕЛИЧИНУ ТУМОРА .....	64
4.5.11. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА МИКРОСКОПОМ ИЗМЕРЕНУ ШИРИНУ ТУМОРА .....	64
4.5.12. УНИВАРИЈАНТНЕ АНАЛИЗЕ РЕЛЕВАНТНЕ ЗА УЗОРАК ПО ГРУПАМА ПРИСУТНОСТИ ЗАРЕЗА ВАН ТУМОРА ИЛИ У ТУМОРУ .....	65
4.5.13. АНАЛИЗЕ РЕЛЕВАНТНЕ ЗА УЗОРАК ПО ГРУПАМА РАЗЛИЧИТЕ УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ОД МАРГИНЕ ТУМОРА .....	67
4.5.13.1. УНИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 1,0 mm И ПРЕКО 1,0 mm .....	67
4.5.13.1.1 МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 1,0 mm И ПРЕКО 1,0 mm .....	68
4.5.13.2. УНИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,7 mm И ПРЕКО 0.7 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА .....	69

4.5.13.3. УНИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,5 mm И ПРЕКО 0.5 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА .....	70
4.5.13.3.1. МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,5 mm И ВИШЕ ОД 0,5 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА .....	72
4.5.13.4. УНИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,3 mm И ПРЕКО 0.3 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА .....	74
4.5.13.4.1. МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,3 mm И ПРЕКО 0.3 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА .....	73
<b>5. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>76</b>
5.1. ОСОБИНЕ УЗОРКА .....	76
5.2. РАЗЛИКА ИЗМЕЂУ ОБЕЛЕЖЕНЕ КЛИНИЧКЕ И МИКРОСКОПОМ ИЗМЕРЕНЕ ПАТОХИСТОЛОШКЕ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ БЦК .....	79
5.2.1. ТУМОРИ КОД КОЈИХ ЈЕ ЗАРЕЗ БИО НАЧИЊЕН У ТУМОРУ .....	84
5.3. ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА ЛОШИЈУ КЛИНИЧКУ ПРОЦЕНУ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ ТУМОРА.....	84
5.3.1. ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА ЛОШИЈУ КЛИНИЧКУ ПРОЦЕНУ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ ТУМОРА - КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА .....	85
5.3.2 ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА ЛОШИЈУ КЛИНИЧКУ ПРОЦЕНУ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ ТУМОРА -- КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНИХ УЗОРАКА БЦК .....	86
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ .....</b>	<b>91</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>92</b>
<b>8. ПРИЛОЗИ .....</b>	<b>105</b>

## 1. УВОД

### 1.1. БАЗОЦЕЛУЛАРНИ КАРЦИНОМ

Базоцелуларни карцином коже (у даљем тексту БЦК) је спорорастући малигни епидермални тумор коже који се претежно јавља на фотоекспонираним регијама код припадника беле расе после четврте деценије живота. Овај спорорастући тумор, који у одређеним случајевима може бити високо инвазиван и значајно допринети морбидитету најчешћи је тумор у људи, са више од милион нових случајева годишње у свету (1). Први га је описао Јакобс (Jacobs) као *ulcus rodens* још 1827. Године (2, 3).

Иако врло ниског метастатског потенцијала (4), БЦК јесте локално инвазиван, тако да касно дијагностикован и неадекватно лечен, својим растом (путем најмањег отпора ткива - перинеурално, перифасцијално, перихондријално и периостално може угрозити функцију органа и сам живот (5).

### ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Базоцелуларни карцином је најчешћи малигни тумор коже у свету и чини око 80% свих дијагностикованих карцинома коже. Запажа се пораст годишње инциденце, и то са релативно највећим порастом исте, у особа млађе животне доби од 30-39 година старости а што је повезано са ендегеним специфичностима и савременим стилем живота (6).

По локализацији БЦК је најчесталији на кожи главе и врата према подацима у различитим студијама од 50% - 80% свих локализација, потом на кожи леђа; грудног коша и екстремитета (1,7). Пацијенти млађи од четрдесет година старости имају нижу преваленцију БЦК локализованих на кожи главе и врата у односу на старију групу пацијената (8). Иако екстремно ретко (свега 107 публикованих случајева), БЦК се може јавити и у дечијој доби чак и у одсуству других обољења (9). Разликујемо више клиничких подтипова БЦК: нодуларни БЦК, пигментни БЦК, суперфицијално ширећи БЦК и морфеаформни БЦК (10).

## ЕТИОЛОГИЈА

Карцином се обично сагледава као еволутивни процес који је резултат акумулације соматских мутација у ћелији потомку здраве ћелије, у коме је селективна предност раста дата мутираним ћелијама (11) и који коначно води неконтролисаној клоналној пролиферацији (12). У карциногенези БЦК познати су бројни ендогени и егзогени фактори ризика.

Под повећаним ризиком за настанак БЦК су особе хронично изложене ултравиолетном зрачењу, особе са фототиповима коже I и II по *Fitzpatrick* скали (светла кожа, светле очи), имunosупримиране особе (због болести или имunosупресивне терапије), особе са специфичним генодерматозама које повећавају генотипску нестабилност епидермиса и могућност онкогене трансформације (*Gorlin-Goltz* синдром, *Bazex* синдром, *xeroderma pigmentosum*, *Rombo* синдром, албинизам), особе хронично изложене деловању деривата катрана и арсена. Примећена је већа фреквенција појаве БЦК на регијама коже третиране X - зрачењем, на местима хроничне инфламације (ожиљци, дренажни синуси, улцерације, опекотине, хроничне инфламаторне дерматозе). Неки доброћудни тумори коже и неке дерматозе такође чешће показују алтерацију у правцу, БЦК (пиломатриком, дезмопластични трихилемом, себацеални невус, порокератоза, неурофибром, вирусне брадавице) (2, 3, 11, 12).

Различити делови епидермиса способни су да се самоодржавају уз помоћ резидентних матичних - *stem* - ћелија које експримирају различите специфичне

маркере у зависности од регије из које потичу. У физиолошким условима плурипотентне ћелије пупољка длачног фоликула (маркери: *K15*, *CD34* и *Lgr5*) врше медијацију регенерације длачног фоликула; плурипотентне ћелије истмуса (*Lgr6*) су медијатори функција себацеалних жлезда, а интерфоликуларне плурипотентне ћелије (*K14*) одржавају хомеостазу интерфоликуларног епидермиса (ИФЕ) и баријерне функције коже (13). Дуго се сматрало да БЦК води порекло од плурипотентне матичне ћелије пупољка длачног фоликула (14). Истраживања показују да се плурипотентне ћелије које учествују у карциногенези БЦК воде порекло од плурипотентних ћелија различитих регија епидермиса, те се може претпоставити да у карциногенези улогу играју различите циљне популације плурипотентних ћелија у зависности од врсте карциногеног фактора (15).

У више од 90 % БЦК нађена је аберантна активација хецхог (*Hedgehog - Hh*) сигналног пута, и то услед мутација у *PTCH1* гену (80-90%) или *SMO* гену (10-20%) (16). Клонална анализа *Smom2* таргетованих ћелија открила је да више од 90% суперфицијалних БЦК настају из дугоживеће матичне и/или прогениторне ћелије интерфоликуларног епитела, док је остатак тумора водио порекло из горњег инфундибулума (15).

Испитивањем генома БЦК утврђене су и мутације тумор супресорског гена *p53* које су повезане са агресивним биолошким понашањем тумора. Мутације гена *Bcl-2* који кодира продукцију протеина инхибитора апоптозе пронађене су у углавном индолентним БЦК. У синдрому невоидног БЦК претежно су присутне мутације тумор супресорског *PTCH* гена (3).

Ултравioletно зрачење изазива промене у структури ДНК епидермалних ћелија. Апсорпција УВ фотона од стране молекула ДНК изазива ексцитацију која доводи до формирања дипиримидинских фотопродуката (предоминантно цикло бутан димера). Уколико ћелијски механизми репарације закажу јављају се трајна оштећења и специфичне тзв. *fingerprint* мутације (цитозин у тимин), које се одржавају и репликују, доводећи до малигне трансформације ткива. Репарација фото-оштећења врши се, скоро искључиво, исецањем нуклеотида, што подразумева

каскаду процеса у којој учествују свих седам до сада познатих ксеродерма пигментозум гена.

Мутагени ефекат УВ зрака доказан је не само за УВБ већ и УВА зраке (17).

Поред мутагеног ефекта, УВ зрачење изазива и локалну имуносупресију смањујући број Лангерхансових ћелија и стимулишући супресорске *T* лимфоците у епидермису. Ћелије БЦК продукују колагеназе типа 1 и 4, које омогућавају инвазивност тумора1 (3).

Биолошко понашање БЦК зависи од интеракције туморских ћелија и строме, па је у случајевима агресивног раста присутна изражена стромална дезмоплазија (фиброплазија), што умањује ефикасност било ког терапијског режима (3, 10).

#### КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ БЦК

БЦК се најчешће јавља на регијама коже изложеним ултравиолетном зрачењу најчешће у пределу главе и врата (и до 4 пута чешће), у регијама ембрионалних краниофацијалних линија спајања (периаурикуларно, регија базе ноздрва, назолабијални набори, медијални кантус) (18). Ове локализације су такође повезане са чешћом појавом рецидива (3). БЦК је ретко локализован на кожи шака (19), пениса и доње усне.

Развој БЦК протиче углавном без субјективних тегоба. Ређе може бити присутна болна осетљивост која указује на перинеуралну инфилтрацију агресивних хистолошких форми (3, 10).

Разликују се четири основне клиничке форме БЦК.

Нодуларни БЦК који се јавља у виду транспарентне папуле ружичасте боје која постепено расте. Када достигне величину од око 5 mm могу се јасно клиничким прегледом уочити карактеристични арборизовани крвни судови. Даљим растом испољава тенденцију егзулцерације и крварења. Увек је јасно ограничен и маргином, издигнут од околне коже. Диференцијално дијагностички долази у обзир лепеза доброћудних тумора коже - фиброзна папула, себацеална хиперплазија,



дермални невус, себороична кератоза, аднексални тумори, као трихоепителиом; али и амеланотични меланом коже и Меркелов карцином коже.

Суперфицијални БЦК који се види као еритемосквामозни плак са или без присуства перластог руба; са или без присуства пигмента; који може подсећати на различите дерматозе као што су екцем, псоријаза, тинеа; или премалигне и малигне промене као што су актинична кератоза, Бовенова болест, екстрамамарна Паџетова болест, амеланотични суперфицијално ширећи меланом.

Морфеаформни БЦК морфолошки наликује на ожиљак или морфеу - циркумскриптну склеродермију, повезан је са лошијом прогнозом.

Пигментни БЦК који најчешће представља варијанту нодуларног БЦК са присутним меланоцитним пигментом. Овај облик је некада врло тешко разликовати клиничким прегледом од меланома коже. Такође се пигментни БЦК јавља и као варијанта суперфицијалног БЦК који се такође мора диференцирати од суперфицијално ширећег меланома. а са друге стране захтева други терапијски приступ обзиром на то да у значајно мањем проценту реагује на терапију 5% имиквимодом (20).

У клиничким описима користе се и бројни други термини. Међу њима су:

- *halo* - означава присуство хипопигментације око тумора. У овим туморима се патохистолошки уочава лимфоцитни инфламаторни инфилтрат а у околној (хипопигментисаној) кожи налази нормалан број функционалних меланоцита (21).
- Термин гигантски БЦК означава туморе пречника већег од 50 mm, који, уопштено, имају неповољнију прогнозу у односу на мање туморе сличних локализација.
- Синдром невоидног БЦК - *Gorlin Goltz* синдром је наследно стање које карактерише присуство широког спектра развојних анормалија и предиспозиција за обољевање од неоплазми са преваленцијом од око 1 на 56.000 становника. У основи поремећаја је мутација тумор супресорског

*PTCH* гена. Критеријуми за постављање дијагнозе су присуство два мајор или једног мајор и два минор критеријума: Мајор критеријуми: мултипли (више од 2) БЦК пре двадесете године живота, одонтогене цисте вилице, аномалије скелета кичменог стуба и ребара, присуство биламеларне калцификације церебралног фалкса, палмоплантарне ситне јамице “*pits*” и дијагностикован крвни сродник првог колена са истим синдромом; Минор критеријуми: микроцефалија, конгениталне малформације костију лица и других костију скелета, појава оваријалног фиброма, медулобластома (22).

- За разлику од Невоидног БЦК синдрома, Синдром фоликуларне атрофодерме и БЦК је редак, X доминантно наследни поремећај код кога се поред фоликуларне атрофодерме и мултиплих БЦК јављају хипотрихоза и хипохидроза лица и главе, док се не јављају друге врсте поремећаја развоја или малигнитети (23).

#### НОВИЈЕ ДИЈАГНОСТИЧКЕ МЕТОДЕ

Поред клиничког прегледа и анамнезе, у циљу постављања дијагнозе користе се и: дермоскопија и конфокална микроскопија; ултразвучна и фотодинамска дијагностика. Ове методе се такође користе и у циљу одређивања граница тумора пре започињања (најчешће хируршке) терапије. Златни стандард постављања коначне дијагнозе је и даље патохистолошки налаз.

ДЕРМОСКОПИЈА представља релативно доступну и лако изводљиву методу посматрања лезије дермоскопом, оптичким уређајем мањих димензија који омогућава увећање 10X, са или без примене имерзионог уља. Повезивањем дермоскопа са дигиталним фотоапаратом добијена слика може бити додатно увећана и компјутерски анализирана.

Дермоскопске карактеристике пигментног БЦК су

- непостојање пигментне мреже,

- присуство пигментних структура у виду: сиво-плавих великих овоидних гнезда; мултиплих сиво-плавих глобула; смеђих формација налик на „лист јавора” и „паоке на точку”,
- арборизоване телангиектазије, улцерација (24).

Најизраженија дермоскопска карактеристика базоцелуларних карцинома без пигмента је

- присуство бизарно распоређених арборизованих крвних судова јасно црвене боје, локализованих на површини тумора, одмах испод епидермиса. Главна стабла ових крвних судова дијаметра су и преко 0,2 mm (25).

Дермоскопске структуре које се налазе код суперфицијалног БЦК су

- сјајна беличасто еритематозна транслуцентна подручја,
- ситне површинске ерозије,
- ирегуларне кратке fine телангиектазије,
- разгранате телангиектазије – дијаметра мањег од 0,2 mm, а
- у зависности од присуства меланина могу се видети и већ наведене пигментне структуре (26).

КОНФОКАЛНА МИКРОСКОПИЈА захтева знатно скупљу опрему, па је доступна само у већим дерматолошким установама економски развијених држава. Омогућава (*in vivo*) увид у хоризонталне исечке ткива при резолуцији блиској класичном хистопатолошком прегледу, до дубине од 0,3 mm (суперфицијални ретикуларни дермис). Највећу сензитивност (91,6%) и специфичност (97%) у дијагнози БЦК има присуство поларизованих нуклеуса. Сама метода и критеријуми за постављање дијагнозе су у развоју (27).

ВИСОКОФРЕКВЕНТНИ УЛТРАЗВУЧНИ ИМИЦИНГ (*High frequency ultrasound imaging -HFUI*) користи 20 MHz трансдуктор за преглед лезија дубине од 6-7 mm са аксијалном резолуцијом од 59 μm и латералном резолуцијом од 350 μm.

Тумори коже (уопште) виде се као хомогене не ехогене зоне у контрасту према богато ехогеним зонама околног дермиса. Помоћу *HFUI* може се сагледати тродимензијална слика БЦК, маргине тумора и однос према околном ткиву (28).

ФОТОДИНАМСКА ДИЈАГНОСТИКА користи се самостално у циљу одређивања границе тумора преоперативно, или као први корак у фотодинамској терапији. Наношење фотосензибилизатора, најчешће аминолевулинске киселине њеног метилестра (*ALA, Metvix*), и илуминација плавом светлошћу даје црвену флуоресценцију на месту присутног тумора (29).

### ХИСТОПАТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Основна хистолошка карактеристика БЦК су накупине базалоидних („герминативних“) ћелија оскудне цитоплазме које су груписане у гнезда, колумне, траке или линије, са карактеристичним палисадним распоредом на ободу формација, уроњених у фибромуцинозну строму. Због недостатка хемидезмозома ћелије тумора слабо су повезане са стромом. Артефицијални ретракциони простори се често могу видети на препарату (30). Постоји више хистолошких типова БЦК који у многеме одговарају клиничким типовима.

Хистолошка подела БЦК по архитектонском обрасцу раста на циркумскрипти (индолентни) и дифузни (агресивни) БЦК, има највећи клинички значај (31). У једном тумору се могу наћи оба хистолошка обрасца, као и два или више хистолошких типова БЦК. Клинички је значајно који тип преовлађује, као и да ли је присутан тип који одликује агресивни образац раста (нпр. микронодуларни, инфилтративни, морфеаформни). У односу на присуство диференцијације БЦК могу бити недиферентовани (нодуларни, суперфицијални, морфеаформни, инфилтративни, микронодуларни) и диферентовани (кератотични, фиброепителиални - Пинкусов БЦК, фоликуларни, инфундибулоцистични, плеоморфни, аденоидни са диференцијацијом себацеалних или знојних жлезда, фиброепителиом, и др.). Диферентовани БЦК су варијабилног биолошког понашања (индолентни или агресивни). Тип диференцијације не утиче на биолошко понашање и прогнозу. Препознавања обрасца диференцијације битно је

са два аспекта. Први је да их морамо препознати као део спектра БЦК, нарочито код хистолошки мешовитих типова БЦК. Други аспект је значај диферентованих БЦК у постављању диференцијалне дијагнозе.

### НАЈЧЕШЋИ ХИСТОЛОШКИ ТИПОВИ БЦК

Суперфицијални БЦК чине атипичне базалоидне ћелије распоређене аксијално, паралелно површини епидермиса, такође палисадног распореда на периферији, уз миксоидну строму са артефицијалним ретракцијама. Може бити присутан тракасти лимфоцитни инфилтрат.

Нодуларни БЦК је сачињен од крупних агрегата (острваца) базалоидних ћелија без аднексалне диференцијације које су на периферији палисадног распореда и миксоидне строме. Базалоидне ћелије су униформне по величини, поседују велике нуклеусе, присутни су дезмозоми. Обрадом ткива настају артефицијалне ретракције острваца од строме.

Микронодуларни БЦК има мале кружне агрегате базалоидних ћелија са присутним палисадним распоредом. Имају тенденцију асиметричне дубоке инфилтрације.

Инфилтративни БЦК показује издужене траке неправилног облика сачињене од атипичних базалоидних ћелија које се шире периферно и у дубину. Строма је едематозна или фибротична, честе су митозе и ћелијске некрозе.

Морфеаформни или склерозирајући БЦК, који се у већини класификација сврстава у инфилтративне БЦК, а карактерише га присуство тракасто распоређених базалоидних ћелија без формирања палисаде, густа и фиброзна строма, и тенденција ширења у дубину дермиса.

Присуство меланина може се наћи у туморској маси БЦК и околном дермису. Унутар тумора меланоцити су често хиперпластични, а понекад малигне епителијалне ћелије могу и даље преузимати меланозоме који садрже меланин, док се у дермису меланин, ако је присутан, углавном налази у меланофагима.

## ЛЕЧЕЊЕ БЦК

Постоје бројни модалитети лечења базоцелуларних карцинома. Одабир терапијског модалитета и успешност излечења зависе од више фактора (Табела 1). Приступ лечењу мора бити индивидуализован за сваког пацијента. Терапија се спроводи се као моно или комбинована терапија уз поштовање важећих водича добре клиничке праксе и информисане воље пацијента (32).

Табела 1: фактори који утичу на одабир терапијског модалитета у лечењу БЦК.

Фактори који утичу на одабир терапијског модалитета у лечењу БЦК		
	стања пацијента	животна доб
		опште здравствено стање
		генетско оптерећење
		избор пацијента
	особине тумора	локализација
		величина
		пречник
		хистолошки тип
		примарни или рекурентни
	услови	вештина и искуство ординаријуса
		и техничке могућности

Поред хируршке терапије (ексцизија, микрографска хирургија, електрохирургија и др.) у лечењу БЦК се користе и следећи модалитети: топикална

терапија (имиквимод, 5-флуороурацил); терапија рендгенским зрацима; фотодинамска терапија; системска терапија (ретиноиди, висмодегиб и др). Пре доношења одлуке о врсти терапије која ће се спровести потребно је урадити панч биопсију (енгл. punch) и потврдити дијагнозу патохистолошким налазом. Евентуално, уколико се планира хируршка ексцизија, може се изоставити овај корак претходне потврде дијагнозе. Успех лечења зависи од имунолошког стања пацијента, биолошке природе тумора и одабраног терапијског модалитета. Најчешћи метод лечења БЦК је хируршка ексцизија и сматра се терапијом избора у лечењу (33).

Неблаговремено лечен БЦК може изазвати значајну деструкцију околних ткива компромитујући делимично или потпуно њихову функцију и естетику (34). Надаље, хируршко одстрањивање, БЦК такође доприноси морбидитету. У зависности од величине дефекта као и од технике затварање истог, само лечење може довести до поремећаја функције и естетике.

#### ХИРУРШКЕ МЕТОДЕ ЛЕЧЕЊА БЦК

У терапији БЦК најчешће се користи једноставна ексцизија са dostatним заштитним (сигурносним) маргинама, а за лезије на ризичним локализацијама (глава и врат) и за лечење рецидива БЦК било које локализације идеална терапијска опција је микрографска хирургија по Мосу (Frederic Edward Mohs), метода која се спроводи у већини развијених земаља али не и у Србији. Често се користе и друге дерматохируршке процедуре (види доле). Апсолутне контраиндикације у дерматолошкој хирургији не постоје (35). Озбиљне компликације у дерматолошкој хирургији су генерално ретке и могу се већином предупредити добром преоперативном припремом. Ризици и компликације су: бол - непријатност, крварење, подлив, хематом, повреда нерва, некроза или неприхватање графта или режња, дехисценција, инфекција, непожељни ожиљак и контрактура. Пацијенте је неопходно преоперативно упозорити, и обавезно је документовати повећан ризик уколико је присутан. Фактори од стране пацијента који могу повећати опасност од компликација су нпр.: анксиозност, антикоагулантна терапија, шећерна болест, пушење, алкохолизам, имунокомпромитована стања, итд; доприносећи фактори од

стране тумора су: локализација (нпр. на потколеницама ће се чешће јавити инфекција; близина анатомских ивица лакше повећава опасност од контрактура); хистолошки тип; величина тумора (изискују дуже трајање процедуре, што је поспешујући фактор за настанак инфекције). Ризик од некрозе графта или режња постоји увек и важно је, као и за остале компликације, поред упозорења дати јасно упутство пацијенту како да компликације препозна и које радње да предузме (35, 36).

Хируршка ексцизија се сматра и даље методом првог избора, проценат рецидива креће се од 2-10%, зависно од дате студије и хистолошког типа тумора. У пракси, појава рецидива је значајно мања када је ординаријус адекватно обучен за препознавање клиничких маргина тумора. За примарни БЦК пречника до 2 cm, користе се хируршке маргине ширине 3-5 mm, а за веће и рекурентне БЦК, као и за БЦК хистолошки агресивног понашања, маргине ширине 10 mm клинички захваћеног ткива.

Маргине тумора се обележавају пре, и проверавају након инјектирања локалног анестетика, јер његово убризгавање може онемогућити валидну детекцију граница тумора, али је чешћи случај да маргине након инјектирања буду истакнутије. Узорак се фиксира у 4 % раствору формалина и прослеђује у лабораторију, где се излива парафински калуп, који се вертикално пресеца од површине ка масном ткиву.

Стандардно обрађени вертикални исечци ткива патологу омогућавају преглед само репрезентативних делова око 20%, периферних и дубоких маргина, а у најбољем случају обим прегледаних маргина не превазилази 50% укупних маргина, чиме се објашњавају рецидиви БЦК са хистолошким налазом који говори да прегледане маргине нису захваћене (37). У случају извештаја о инкомплетној ексцизији, потребно је извршити реексцизију, нарочито ако је тумор био на лицу или извештај говори о захваћености дубоких маргина исечка. У изузетним случајевима, када се ради о туморима на кожи тела, реексцизија се може одложити. Тумор ређе рецидивира код старијих, имунокомпетентних болесника, и када



хистолошки налаз говори о класичном, правилном палисадном распореду ћелија периферног дела тумора.

Микрографска хирургија по Мосу представља елегантну, комплексну и ефикасну технику ексцизије кутаних тумора са апсолутном контролом периферних и дубоких маргина. Одлука о спровођењу микрографске хирургије доноси се на основу патохистолошког налаза биопсије тумора. Првобитна техника подразумевала је претходну фиксацију ткива цинковом пастом, а од 60-их година уводи се техника „свежег ткива“ (*fresh-tissue*). Основни принцип ове технике јесте комплетно уклањање тумора, са максималним очувањем здравог ткива. После инфилтровања локалног анестетика, клинички видљив тумор уклања се киретом, да би се добио иницијални утисак о границама према здравом ткиву. Затим се ексцидира танак тањирасти, хоризонтални исечак ткива са 2-5 mm околне здраве коже. На основу изгледа исечка, формира се ткивна мапа, а узорак смрзава на криотому и сече са дермалне стране, тј. границе према здравом ткиву хоризонтално, тако да је у сваком пресеку обухваћена читава циркумференција тумора, дакле у технички добро припремљеном препарату презентовано је 100% маргина тумора. Бојење се врши хематоксилин-еозином, брзом техником за 15-30 минута. Овако припремљени, прецизно оријентисани пресеци затим се посматрају на светлосном микроскопу да би се открило присуство резидуалног тумора. Уколико је тумор и даље присутан, откривен резидуални инфилтрат уцртава се на ткивну мапу и затим се процес понавља, с тим што се уклања само зона која садржи тумор, а остали део дефекта остаје интактан. Све остале фазе даље се понављају до комплетног уклањања тумора, а затим се врши реконструкција према карактеристикама дефекта, у смислу класичне сутуре, режња, графта или пак зарастања *per secundam*) (35, 38). Микрографска хирургија захтева посебно обучен кадар и значајан утрошак времена (интервенција може трајати више часова).

Недовољна техничка и кадровска опремљеност довела је до модификација ове методе у смислу вишедневног одлагања завршетка процедуре, при чему се мора спречити зарастање оперативне ране до пристизања извештаја хистопатолошког прегледа. Микрографска хирургија по Мосу даје најбоље резултате у случајевима агресивних, пространих и рекурентних тумора, као и

тумора ризичних локализација уз максимално очување здравог ткива. Ризици су као и код класичне хируршке ексцизије. Процент рецидива изузетно је низак, 0.05-1,3%, нарочито када се узме у обзир да су преселектовани тумори за ову интервенцију, тумори високог ризика за појаву рецидива.

Криохирургија, најчешће са претходном киретажом тумора, користи се уколико не постоје услови за спровођење хируршке интервенције, код суперфицијалних и нодуларних тумора пречника до 2 cm, клинички добро дефинисаних граница. Метода је погодна за третман мултиплих лезија. Потребну опрему чини криобоца са течним азотом и адекватним наставцима за апликацију (*cryoprobe*). Спроводи се у два циклуса смрзавања који трају по 30 секунди. Козметски резултати су непредвидљиви, може доћи до пролонгираног едема, дисхромиче, ожиљавања и неуропатије у случају повреде нерава, посебно на прстима и лактовима. Контраиндикације: преосетљивост на хладноћу - криоглобулинемија, Рејноов синдром итд (35). У пракси, метода је непрактична, захтева бројне посете, дуготрајну негу ране (и 6-8 недеља), једина потврда комплетног одстрањења тумора је клиничко праћење.

Електродесикација и киретажа тумора је метода лечења која се често користи у дерматолошкој пракси. Подразумева одстрањивање тумора киретом, до у здраво ткиво. Добро обученом ординаријусу даје клиничку потврду одстрањења тумора, спроводи се у једнократној посети, у условима амбуланте за интервенције. Пгодна је за мултипле или појединачне суперфицијалне БЦК на кожи трупа. Лезије на лицу, које носе ризик од инвазије дубљих виталних структура не лече се овом методом (33). Уколико је тумор захватио ретикуларни дермис и дубље слојеве дермиса метода може изазвати значајно ожиљавање на месту примене (35).

У случајевима када је контраиндиковано користити електрохируршку методу, може се користити само киретажа уз адекватно заустављање крварења нпр. компресијом или 20 % алуминијум хидрокси хлоридом (39).

Деструкција БЦК хипертермијом коју продукује континуирани *Nd:Yag* ласер је хируршка метода у фази истраживања (40). У пракси метода је скупља,

елегантнија и такође захтева узимање узорка пре терапије, а потврда одстрањења тумора добија се клиничким праћењем.

## ТОПИКАЛНА ТЕРАПИЈА

Фармаколошка терапија 5% имиквимод кремом представља конзервативни модалитет лечења и подразумева локално наношење препарата у трајању од више недеља (6 до 12 недеља), у кућним условима. Имиквимод дејствује на урођени део имуног система преко *toll like* рецептора *TLR7*, изазивајући продукцију цитокина (примарно интерферона, интерлеукина 6 и фактора некрозе тумора (*TNF*) који доводе до деструкције тумора. Такође је доказано да има и директан цитотоксични ефекат. Примена 5% имиквимод крема за сада је званично одобрена у терапији суперфицијалних БЦК, са препорученим режимом дозирања: 1 дневно, увече током сукцесивних 5 дана у недељи, у трајању од 6 недеља. Имиквимод крем се може комбиновати са другим техникама лечења (доводи до смањења пречника тумора, чиме се смањује постоперативни дефект). Током примене долази до појаве ткивне инфламаторне реакције у виду еритема, ерозија, круста, пецкања, свраба (41). Други топикални препарат који се ређе употребљава, и не наводи се у већини важећих водича за лечење БЦК, је 5 флуороурацил крем, цитотоксични агенс, аналог тимина, који блокира синтезу ДНК инхибицијом тимидилат синтетазе. Стопа рецидива је близу 30%, а може се смањити претходном киретажом БЦК. Значајна контраиндикација је дефицит ензима дихидропиримидин дехидрогеназе (ДПД), која се јавља у високом степену од око 3% популације, када може доћи до системског испољавања токсичних ефеката терапије 5 флуороурацилом (42).

Фотодинамска терапија (*Photodynamic Therapy - PDT*) представља новију технику лечења која користи синергистичко дејство фотосензибилизатора, најчешће аминолевулинске киселине и њеног метилестра (*ALA, Metvix*), и одговарајућих извора видљиве светлости. Третман се спроводи у два циклуса. Терапија *ALA-PDT* показала је одличан козметски исход лечења, погодна је за третман мултиплих лезија. До сада су резултати показали безбедност у терапији суперфицијалних БЦК, а постоји и мањи број студија са обећавајућим успехом у лечењу нодуларних БЦК, при чему је неопходна претходна киретажа тумора. *ALA-*

*PDT* је контраиндикована код пацијената оболелих од порфирије и пацијената са преосетљивошћу на светлост таласних дужина које продукује извор зрачења (29).

Терапијски модалитети у фази истраживања су интралезиона примена интерферона, локална примена 0,005% соласодин гликоалкалоида, локална примена 0,1% тазаротена (43, 44).

## РАДИОЛОШКА ТЕРАПИЈА

Радиолошка терапија је углавном резервисана за старије пацијенте чије опште здравствено стање не дозвољава агресивније интервенције. Има своју примену и код великих тумора и тумора на локализацијама које се хируршки тешко третирају (45). У оквиру радиотерапије спроводи се површинска радиотерапија (погодна за лезије до дубине од 2 до 6 mm, у зависности од методе), електрон бим терапија (има већу дубину пенетрације у ткива), и брахитерапија (погодна за лезије на закривљеним површинама).

Након терапије која се спроводи у више циклуса до постизања адекватне дозе зрачења од 40 до 60 Gy настаје изражена атрофија и телангиектазије које могу реметити естетски доживљај пацијента. Због ризика од развоја нових карцинома на озраченом месту, радиолошка терапија је контраиндикована код генодерматоза са повећаним ризиком настанка тумора и код колагеноза (46). Такође, контраиндиковано је понављати зрачење тумора који су рецидивирали након радиотерапије (33).

## ТЕРАПИЈА УЗНАПРЕДОВАЛИХ БЦК

Под узнапредовалим БЦК подразумевају се метастатска болест и локално узнапредовали БЦК. Јасна дефиниција локално узнапредовалог БЦК не постоји, англосаксонска терминологија га дефинише као БЦК код кога је хирургија недостатна (енгл. *inadequate*). Иако се многи велики дефекти могу ексцидирати,

ризик од саме интервенције и њених последица може бити превелик, и стручни став је да одлуку о терапијском плану за сваки појединачни случај доноси мултидисциплинарна комисија. Интернационални водичи препоручују укључивање болесника у клиничке студије ради спровођења новијих системских терапија (33).

Системска хемиотерапија користи се као палијативна метода или као претходница мултидисциплинарном хируршком приступу. Комбинована цитотоксична хемиотерапија базирана на платини доводи до парцијалног, а у неким случајевима до комплетног одговора (47).

Системска терапија ретиноидима показала је одређену ефикасност. Када се дају у дугом временском периоду (у терапији БЦК се дају деценијама) испољавају токсичност, што их искључује као терапију избора за већину пацијената (48).

Циљана терапија биолошким модификаторима. Први регистровани препарат из ове групе (у свету, и у Србији) за лечење узнапредовалог БЦК је висмодегиб који је инхибитор хецхог (*Hedgehog Hh*) сигналног пута који је значајан у процесу ембриогенезе, а у одраслом добу углавном неактиван. У *Hh* сигналном путу укључени су кључни протеини, међу којима је и *Smoothed (SMO)* трансмембрански протеин који активира транскрипцију *GLI 1* и *GLI 2* и доводи до експресије туморских гена и промоције раста туморских ћелија. У нормалним условима *PTCH1* на површини ћелије блокира активацију *SMO*, а у условима присуства карцинома *PTCH1* је блокиран лигандом и *Hh* пут је активиран. Терапија се спроводи оралном администрацијом таблета једном дневно у дози од 150 мг. присутни су бројни нузефекти: слабост, малаксалост, мишићни спазми, мука, опадање косе, поремећај до потпуног губитка чула укуса, губитак тежине, повраћање (49).

До сада није установљена дужина и протокол терапије, лек се администрира до нестанка тумора, или до смањења БЦК на операбилну величину или до момента до када пацијент одустаје од терапије (50).

Поред других нових лекова из групе блокатора *Hh* пута у фази испитивања налази се и добро познат антимикотик итраконазол, који је у студији на 29

пацијената од којих је 19 добијало месец дана уобичајену антимиколошку дозу показао анти БЦК активност од 24% у виду смањења величине тумора, и смањење ћелијске пролиферације у 54% (51).

## ПРЕВЕНЦИЈА И ПРАЋЕЊЕ ОБОЛЕЛИХ

Превенција настанка базоцелуларних карцинома односи се пре свега на избегавање утицаја фактора ризика, нарочито прекомерне изложености УВ зрачењу. Постоје препоруке за измену понашања становништва, употребу физичких и хемијских средстава заштите од зрачења (адекватна одећа, креме са високим СПФ (*SPF – sun protective factor*) (35, 52).

Дефинисане су групе пацијената под повећаним ризиком настанка немеланоцитних карцинома коже код којих се препоручује превентивна примена оралних ретиноида. Због уобичајених нуспојава током системске употребе ретиноида дате су препоруке којима би се исте умањиле, ради дугорочне примене медикаментозне превенције: лекове је потребно поступно уводити, дозу подешавати према насталим мукокутанним или лабораторијским нежељеним дејствима (поремећај лабораторијских налаза функције јетре и липида), пацијенте редовно контролисати нарочито на почетку јер се тада може очекивати највише нуспојава (53). Благи нежељени ефекти могу се третирати симптоматски. Истраживања су показала да се углавном добро подноси дугорочна примена поступно уведених доза 10-25 mg ацитретина, као и 0,25 -0,5 мг/кг телесне тежине изотретиноина (54).

Пацијенти са базоцелуларним карциномима често развију нове туморе у будућности, нарочито пацијенти са мултиплим БЦК. Ретроспективно проспективна студија показала је да петогодишњи ризик за појаву новог БЦК након једног примарног БЦК износи 28%, а да је код пацијената са мултиплим синхроним БЦК преко 40%. Такође је утврђено да су додатни фактори ризика за појаву новог тумора старија животна доб пацијента, инфилтративни тип БЦК и пречник тумора преко 1 cm. Није утврђена повезаност учесталости сукцесивног БЦК са полом оболелих, локализацијом и дубином инвазије примарног БЦК (55). Проспективна

студија на 114 пацијената говори да је ризик за појаву новог БЦК у првој години 11.6%, а у другој 6.3% (56).

Након спроведене терапије БЦК, неопходно је вршити периодичне контроле пацијената због мониторинга могућих рецидива, ране детекције нових тумора, као и због спровођења адекватне едукације о значају спровођења самопрегледа и заштите коже особа под ризиком. Приликом контролних прегледа потребно је обавити преглед комплетне коже пацијента. Препоруке о рутинском праћењу пацијената након операције базоцелуларног карцинома разликују се због ограничених могућности појединих здравствених система и запажања да сарадљивост пацијената опада током времена, па износе од 1 до 3 године за БЦК ниског ризика, али се после операција високо ризичних лезија саветује контролисање пацијената током 5 година (33, 56).

Поред бројних теапијских метода лечења, најчешће коришћен метод је хирушка ексцизија. Хирушко лечење базоцелуларних карцинома треба да задовољи следеће циљеве:

1. комплетно уклањање тумора,
2. максимално очување здравог ткива,
3. очување функције ткива и органа регије,
4. оптимални козметски резултат.

## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви овог истраживања су:

1. установљивање односа између клинички процењене и патохистолошки утврђене латералне маргине код базоцелуларних карцинома коже.
2. утврђивање фактора који утичу на сагласност клинички и патохистолошки утврђене маргине БЦК.

Постављене хипотезе истраживања су следеће:

1. Разлика између обележене клиничке и измерене патохистолошке латералне маргине у више од 95% ексцидираних базоцелуларних карцинома мања је од 2 mm.
2. Постоји позитивна корелација између клинички процењене и патохистолошки одређене латералне маргине тумора.
3. Могуће је проценити који фактори ризика статистички значајно доприносе да клинички процењена маргина БЦК буде у што бољој сагласности са патохистолошки одређеном маргином БЦК.



### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

#### 3.1. ПЛАН ИСТРАЖИВАЊА, КОНСТРУКЦИЈА И ИЗБОР УЗОРКА

Истраживање је спроведено у Клиничком центру Војводине на Клиници за кожно венеричне болести, Специјалистичкој поликлиници и у Центру за патологију и хистологију током шестомесечног периода. Истраживање је конципирано као клиничко и патохистолошко, проспективног типа, обухвата 60 узорака ексцидираних базоцелуларних карцинома код 45 испитаника. Узорак чине сви консекутивно обрађени БЦК у току периода истраживања.

Испитаници су пацијенти Клинике за кожно венеричне болести који су дошли на редован преглед у Одсек за дерматохирургију и туморе коже због лезије, упућени од стране надлежног дерматолога. Пре укључивања у студију сваки испитаник је потписао информисани пристанак за учешће у студији. Информације о истраживању, циљевима истраживања и методама рада су дате усмено и писмено у виду летка Информисана сагласност испитаника. Критеријуми за укључивање у студију:

- Испитаници оба пола старији од 18 година.
- Испитаници код којих је клинички и патохистолошки дијагностикован примарни БЦК.
- Испитаници који су потписали образац „Информисана сагласност испитаника“.

Критеријуми за искључивање из студије:

- Испитаници који имају клинички и патохистолошки дијагностиковани БЦК, али су оболели од имунокомпромитивних болести и/или примају имуносупресивне лекове.

- Испитаници који су оболели од генодерматоза праћених мултиплим базоцелуларним карциномима.

## 3.2. МЕТОДЕ РАДА

### 3.2.1. ПРИКУПЉАЊЕ АНАМНЕСТИЧКИХ ПОДАТАКА

Циљаном анамнезом прикупљени су следећи подаци:

1. ПОЛ,
2. СТАРОСТ,
3. ОБРАЗОВАЊЕ (ниже – без основне школе и завршена основна школа; средње – завршена средња школа или занат; високо – завршен факултет)
4. ИНТЕНЗИТЕТ ИЗЛАГАЊА УВ ЗРАЦИМА. У групу испитаника са интензивним излагањем УВ зрацима укључени су они чије занимање или активности на отвореном (хоби, баштованство, спорт) у просеку трају дуже од 5 сати дневно у времену од 9 часова до 17 часова (57). У ову групу укључени су и испитаници који су живели две или више година у земљама тропског појаса.
5. ИСТОРИЈА ОБОЉЕВАЊА ОД БЦК – ови анамнестички подаци су проверени увидом у медицинску дококументацију
6. ПОДАЦИ О ПРИСУСТВУ МУЛТИПЛИХ БЦК БЕЗ ПРИСУСТВА ГЕНЕТСКИХ СИНДРОМА - ови подаци добијени су из анамнестичких података (историја претходног оболевања од БЦК у претходне три године; као и старост приликом појаве првог БЦК) и прегледа (присуство два или више БЦК на прегледу)

### 3.2.2. КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД

Клинички преглед спроведен је као комплетан преглед коже и видљивих слузница. При дерматолошком прегледу користе се природни и вештачки извори светлости. Такође се користе лупа и дермоскоп (увеличања од +3 до +10). Током прегледа пацијентова позиција се мења како би се кожа прегледала под различитим упадним угловима светлосних зрака.

Клиничким прегледом добијени су следећи подаци:

#### 1. ТИП КОЖЕ ПО ФИЦПАТРИК СКАЛИ.

Тип I и тип II коже одређене по овој скали носе повећан ризик за настанак меланомских и немеланомских тумора коже. Одређивање фототипа (58) подразумева клинички преглед и узимање анамнестичких података о реаговању коже након излагања сунчевим зрацима (Табела 2).

Табела бр 2: Фицпатрикова скала – одређивање типа коже

ТИП КОЖЕ ПО ФИЦПАТРИК СКАЛИ	Анамнестички подаци	Клинички преглед
Тип I	увек изгори и никада не потамни	Бледа кожа, црвена коса, светле очи, бројне пегице
тип II	лако изгори и минимално потамни	Бела до беж боја коже, светле очи и коса
тип III	умерено поцрвени, уједначено потамни	Светла, беж боја коже
тип IV	минимално поцрвени, увек добро потамни	Умерено браон кожа – „медитеранска“ кожа
тип V	ретко поцрвени интензивно потамни	Тамно браон кожа
тип VI	никад не црвени	Интензивно пигментована тамно браон до црна кожа

## 2. ТИП БЦК

Према клиничком изгледу, сви БЦК су подељени у следеће групе:

- 1. Нодуларни – транспарентна промена изнад равни коже ружичасте боје са тенденцијом да крвари и улцерише (слика 1). У овај тип у истраживању укључени су и пигментни нодуларни БЦК;

Слика 1. Нодуларни БЦК



- 2. Суперфицијално ширећи – еритемосквамозан плак неправилног јасно ограниченог, лако издигнутог перластог руба (слика 2). У овај тип у истраживању укључени су и пигментни суперфицијални БЦК

Слика 2. Суперфицијално ширећи БЦК



- 3. Остали – ређи подтипови који се не могу класификовати у два претходно наведена подтипа. У ову групу укључени су и морфеаформни БЦК (слика 3) које карактерише инфилтрован плак беличасте или боје коже чвршће конзистенције од околне коже.

Слика 3. Морфеаформни БЦК



### 3. ЛОКАЛИЗАЦИЈА

Пажљиво су забележене локализације БЦК на кожи. Потом је узорак по локализацији тумора подељен на три групе.

1. Прву групу чине тумори ексцидирани са регије високог ризика за појаву рецидива. То су регије на кожи лица и капилицулама које одговарају ембрионалним краниофацијалним линијама спајања (периаурикуларно, периорално, нос и базе ноздрва, периокуларно и периорбитално). Поред ризика за рецидив, тумори ових регија имају и потенцијал да својим растом угрозе виталне структуре.

2. Другу групу чине тумори локализовани на регијама умереног ризика за појаву рецидива (друге локализације на кожи главе и врата).

3. У трећу групу укључени су тумори локализовани на трупку, екстремитетима и гениталној регији.

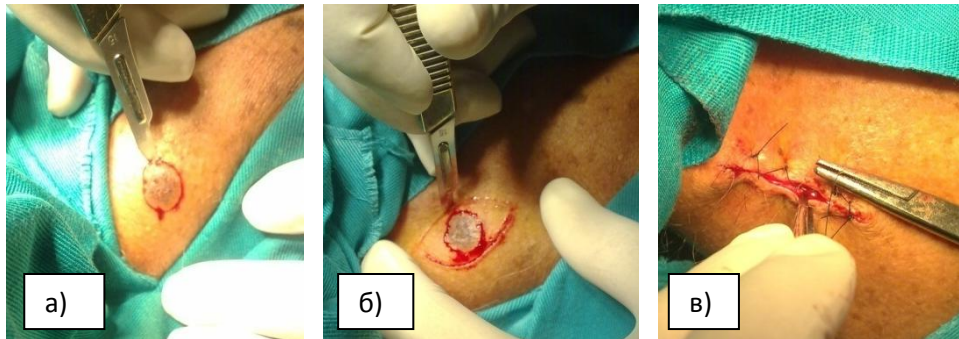
#### 4. ВЕЛИЧИНА ТУМОРА

Мерење тумора вршено је милиметарским лењиром. Вредност пречника тумора или највећег дијаметра тумора узета је као податак о величини тумора.

#### 3.2.3. УЗИМАЊЕ УЗОРКА ЗА ПАТОХИСТОЛОШКУ АНАЛИЗУ

1. Апликовање инфилтративне локалне анестезије употребом 2% лидокаинхлорида и 30 G игле.
2. Стандардна преоперативна припрема оперативног поља.
3. Обележавање клиничке маргине БЦК засецањем хируршким скалпелом број 15 до нивоа папиларног дермиса како би се омогућила видљивост клиничке маргине на патохистолошком препарату, с обзиром на то да кожни маркери и тушеви нису довољно отпорни да приликом припреме препарата опстану (слика 4а).
4. Обележавање стандардних ексцизионих сигурносних маргина стерилним кожным маркером и комплетно уклањање тумора рутинском методом елипсе (слика 4б и 4в) оријентисане у односу на тензионе линије коже и околне анатомске структуре.

Слика бр. 4: а) обележавање клиничке маргине врхом скалпела; б); комплетно уклањање тумора рутинском методом елипсе са стандардним сигурносним маргинама од 3-5 mm; в) реконструкција дефекта директним затварањем .



5. Рутинска патохистолошка обрада узорка која подразумева фиксацију ткива у 4 % формалину. Уколико је тумор већи сечење ткива врши се уздужно пре калуљења. Мањи тумори се калупе у целисти. Формиран парафински одливак даље се подвргава микротомском сечењу. Ткивни исечак се оријентише тако да се при микротомском сечењу добије више паралелних резова који садрже пуну дебљину коже - од епидермиса до субкутаног масног ткива. Овако добијени хистолошки резови боје се методом хематоксилин еозин.

### 3.2.3.1. МЕТОДОЛОШКИ НЕДОСТАЦИ НАЧИНА УЗОРКОВАЊА

Методолошки недостаци овог истраживања имају исте карактеристике као и у другим студијама које обрађују сличну тематику.

#### СКУПЉАЊЕ ТКИВА

Од момента исецања узорка до завршетка припреме патохистолошког препарата сва ткива се скупљају и по дубини и по ширини. Не постоји дефинисан корективни фактор за скупљање ткива коже који би се користио универзално у свим студијама. Познато је да је скупљање ткива коже интензивније код млађих људи, на регији трупа у односу на лице, код узорака који су мањи. Неки аутори

наводе да скупљању ткива доприноси и дејство фиксатора (формалина) (59). Са друге стране, студија која је имала за циљ да, између осталог, одреди скупљање коже у два временска интервала показала је да је скупљање ткива најинтензивније непосредно након исецања ткива (интринзинг контрактилно својство ткива) и током времена боравка на ваздуху, а да се приликом одлагања у формалин ткиво унеколико рекспандује (60).

У истраживању је у циљу кориговања скупљања ткива коришћен податак добијен на основу мерења ширине конкретних узорака ткива (не само тумора) пре исецања и на самом хистолошком препарату. Кориговане су вредности 4 узорка и то: најмањег и највећег клиничког узорка; узорка који се најмање и који се највише скупио. Резултати су показали да не постоји статистички значајна разлика, те корекција није укључена у истраживање.

#### РЕПРЕЗЕНТАТИВНОСТ ХИСТОЛОШКОГ УЗОРКА

Приликом стандардне обраде узорка од читаве циркумференције тумора преглада се само једна равна – попречног пресека тумора. Могућност прегледања читаве циркумференције тумора постоји само приликом коришћења микрографске хируршке методе. Овај недостатак, са друге стране омогућава да наше истраживање буде упоредиво са већином других студија исте тематике јер се у њима користи исти методолошки приступ.

#### 3.2.4. ПАТОХИСТОЛОШКА АНАЛИЗА УЗОРКА

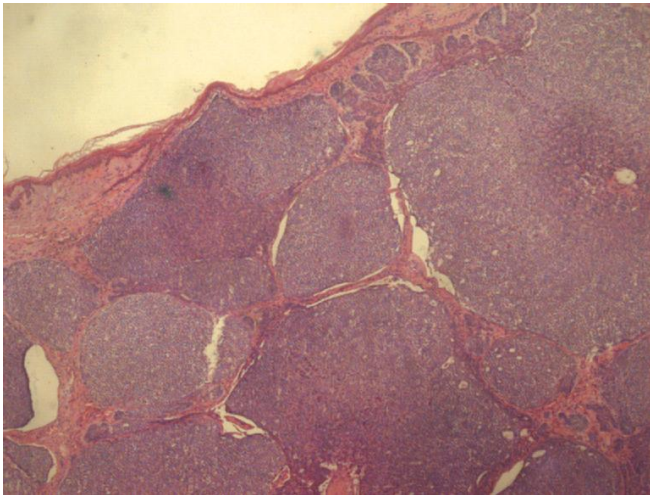
Патохистолошки преглед јесте „златни“ стандард за потврду клиничке дијагнозе БЦК, нарочито када је клинички опсервиран пигмент у тумору, или када се ради о добро диферентованим БЦК.

Патохистолошки преглед узорка вршен је на светлосном микроскопу уз коришћење различитих увећања (x40, 100, 200 и 400) и милиметарског окулара. Одређене су следеће карактеристике узорка:

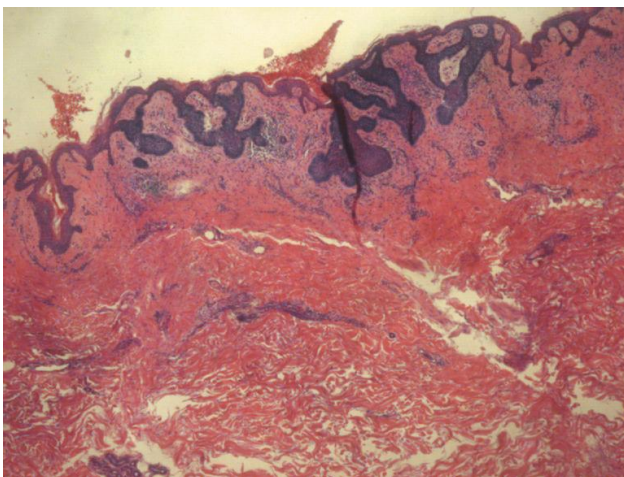


1. тип карцинома (слика 5 и 6). Критеријуми за одређивање хистолошког типа карцинома изнети су у табели 3.

слика 5. Микроскопска плочица, увељичање x 100 нодуларни БЦК



слика 6. Микроскопска плочица, увељичање x 40 суперфицијално ширећи БЦК



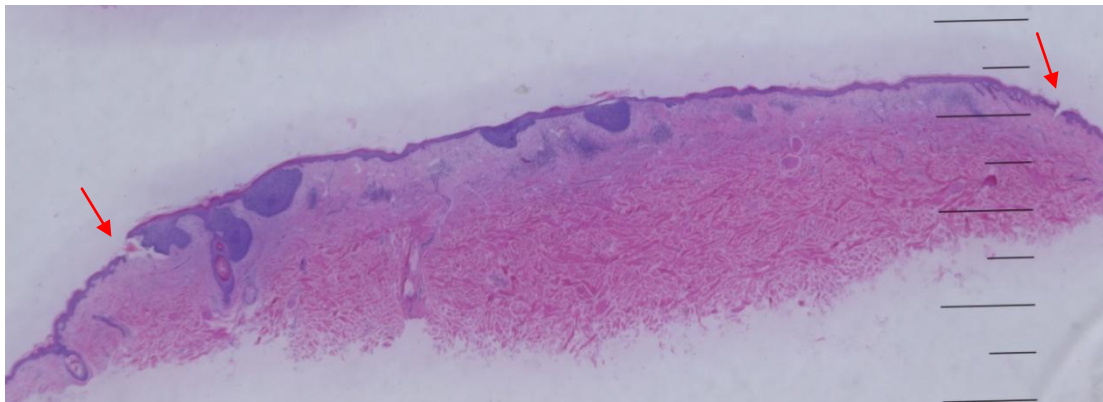
2. присуство или одсуство улцерације
3. присуство или одсуство лимфоцитне инфилтрације
4. укупна ширина тумора која се одређује мерењем милиметарским окуларом исказана у mm.

5. највећа дубина тумора исказана у mm.

6. Удаљеност зареза од на кожи (начињеног скалпелом на клинички опсервираној маргинин тумора) од маргине тумора виђене при патохистолошком прегледу. Милиметарским окуларом мери се удањеност зареза од хистолошке границе карцинома

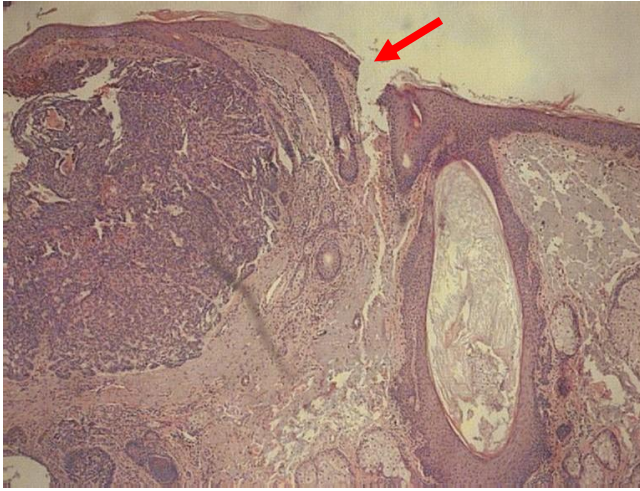
- Прво се одређује место зареза које клинички одговара месту засецања ткива хируршким ножем где је виђена клиничка граница БЦК (слика 7). Место зареза захвата епидермис, папиларни слој и делом ретикуларни слој дермиса (слика 8). Оно је јасно уочљиво управо због скупљања (контракције) ткива и мери од 0,3 mm до 0,5 mm. Вредност која је узета као вредност која одговара клиничкој маргини начињеној скалпелом је средина простора зареза.

- Слика 7. Микроскопска плочица посматрана дермоскопом, суперфицијални БЦК увеличање x 10. Стрелицама обележена места зареза.



- Потом се од средине зареза мери дистанца до хистолошке маргине тумора без обзира на којој дубини односно у ком слоју коже (епидермис, дермис, хиподермис) се карцином налази. При томе се од средине зареза спушта перпендикуларна линија, и мери растојање од најближег туморског ткива на препарату.

слика 8. Микроскопска плочица, увеличање x 100 нодуларни БЦК, зарез обележен црвеном стрелицом



Критеријуми за одређивање хистолошког типа карцинома изнети су у табели 3.

Табела 3. Критеријуми за одређивање хистолошког типа карцинома

КРИТЕРИЈУМИ ЗА ОДРЕЂИВАЊЕ ХИСТОЛОШКОГ ТИПА КАРЦИНОМА	
ХИСТОЛОШКИ ТИП КАРЦИНОМА	КАРАКТЕРИСТИКЕ
НОДУЛАРНИ	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- крупна острваца базалоидних ћелија</li> <li>- ћелије униформне по величини, великих нуклеуса</li> <li>- палисадни распоред ћелија на периферији</li> <li>- нема аднексалне диференцијације</li> <li>- строма миксоидна</li> <li>- артефицијалне ретракције острваца од строме</li> </ul>
СУПЕРФИЦИЈАЛНИ	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- атипичне базалоидне ћелије</li> <li>- аксијални распоред, паралелан површини епидермиса</li> <li>- палисадни распореда на периферији</li> <li>- строма миксоидна</li> <li>- артефицијалне ретракције</li> <li>- могућ тракасти лимфоцитни инфилтрат</li> </ul>
ДРУГИ	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- који нису класиковани у претходна два типа као: морфеаформни: тракасто распоређене базалоидне ћелија, издужена острваца атипичних базалоидних ћелија, строма густа фиброзна; и други</li> </ul>

3.2.5. Уношење добијених података за сваку ексцидирану промену у заједничку базу података.

### 3.3. МЕТОДЕ СТАТИСТИЧКЕ ОБРАДЕ ПОДАТАКА

За статистичку обраду података коришћен је програм СПСС 21. Анализа података је најпре обухватила методе дескриптивне статистике. Нумеричка обележја су приказана путем средњих вредности (аритметичка средина) и мера варијабилитета (опсег вредности, стандардна девијација), док су атрибутивна обележја приказана у виду фреквенција и процентуалних вредности. Учесталости нумеричких варијабли су испитане у погледу постојања нормалне дистрибуције података. Ако се дистрибуција показала нормалном, средње вредности и стандардне девијације су поређене Студентовим т тестом; у супротном, коришћен је Вилкоков тест. Поређење фреквенција атрибутивних обележја вршено је применом егзактног Фишевог теста, као и израчунавањем односа вероватноћа (ОВ) - *Odds Ratio* (уз 95% интервале поверења). У свим анализама коришћени су двострани тестови. Статистички сигнификантним сматране су вредности нивоа значајности  $p$  мање од 0,05.

С обзиром на значај чињенице да ли је зарез на кожи направљен на клинички процењеној маргини тумора на патохистолошкој обради екстирпираног БЦК у или ван тумора (јер је важно да тумор у целини буде одстрањен да би био излечен), цео узорак је према овом параметру подељен у две групе:

1. група БЦК у којој је клинички направљен зарез на кожи ван туморског ткива на патохистолошком препарату.
2. група БЦК у којој је клинички направљен зарез на кожи унутар туморског ткива на патохистолошком препарату.

На основу тога да ли је измерена разлика између обележене клиничке и измерене патохистолошке латералне маргине ексцидираних БЦК била већа или мања од 2 mm, сви узорци су подељени у две групе. Како је број узорака у групи разлике веће од 2 mm био свега 2 тумора (3,3%) додатна статистичка анализа није рађена за ове две групе.

Надаље, с обзиром на важност тога колико је клинички направљен зарез на кожи удаљен од патохистолошки верификоване маргине туморског ткива, цео узорак смо према овом параметру поделили на неколико начина:

1. удаљеност зареза на клинички процењеној маргини тумора у односу на патохистолошки верификовану маргину тумора до 0,3 mm и преко 0,3 mm
2. удаљеност зареза на клинички процењеној маргини тумора у односу на патохистолошки верификовану маргину тумора до 0,5 mm и преко 0,5 mm
3. удаљеност зареза на клинички процењеној маргини тумора у односу на патохистолошки верификовану маргину тумора до 0,7 mm и преко 0,7 mm
4. удаљеност зареза на клинички процењеној маргини тумора у односу на патохистолошки верификовану маргину тумора до 1 mm и преко 1 mm

Униваријантном анализом одредили смо који су то анамнестички, клинички и патохистолошки фактори били статистички значајно различити између одговарајућих парова група. Другим речима, одредили смо који фактори су се показали као утицајни на то да ли ће клинички одређена маргина тумора бити у или ван туморског ткива, односно бити ближа или даља у односу на клинички одређену границу од патохистолошки верификоване маргине тумора. Резултати ових униваријантних анализа послужили су за креирање одговарајућих модела за мултиваријантне анализе у оквиру одговарајућих парова група. На тај начин су добијени кориговани ОВ и њихови 95% интервали поверења као и  $p$  – вредности. За мултиваријантну анализу смо користили логистичку регресиону анализу. Фактори који су и након мултиваријантне анализе имали  $p$ -вредност  $< 0,5$  сматрани су коначно од значајног утицаја на одговарајући исход, док је кориговани ОВ показао реалну величину утицаја појединих фактора.

Резултати су приказани табеларно и графички, а комплетан рад је обрађен у текст процесору *MS Word*.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. РЕЛЕВАНТНИ ДЕМОГРАФСКИ ПОДАЦИ

#### 4.1.1. ПОЛ ИСПИТАНИКА

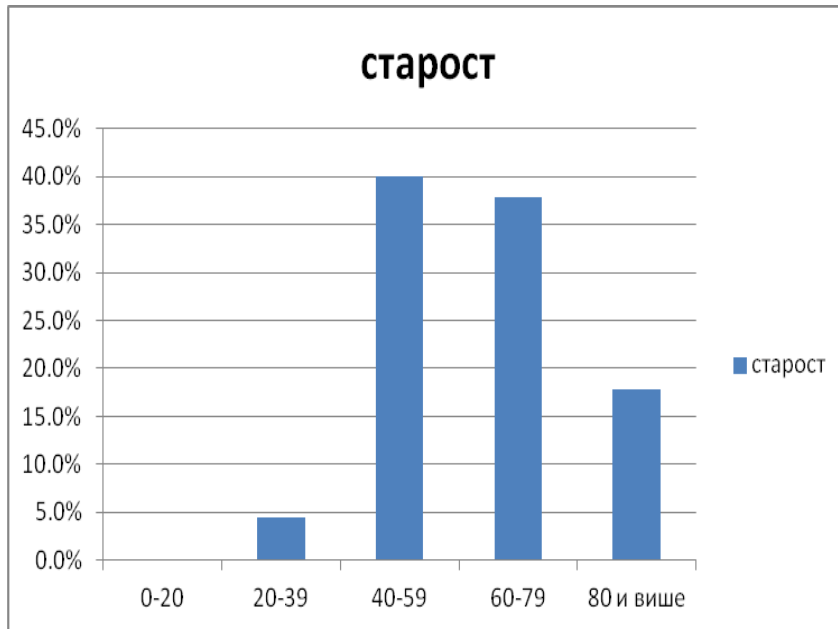
Истраживањем је обухваћено 45 испитаника, од тога 26 особа женског (57,8%) и 19 мушког (42,2%) пола (табела 4). Однос испитаника по полу је 1,37 у корист женског пола.

Табела 4. Дистрибуција по полу

	<i>N</i>	%	
ПОЛ	мушки	19	42,2
	женски	26	57,8
	Укупно	45	100,0

#### 4.1.2. СТАРОСТ ИСПИТАНИКА

Графикон 1. Старост испитаника



Просечна старост испитаника у испитиваном узорку је 63 године; најмлађи испитаник је мушкарац стар 28 година, а најстарији испитаник је такође мушког пола стар, 85 година. (графикон 1). Од тога је највећи број испитаника старости од 40-59 година, 40,0%. Испитаници старости од 60 до 79 година чине 37,8% испитаника. Испитаници стари 80 и више година чине 17,8% а испитаници стари од 20 до 39 година чине 4,4% од укупног броја испитаника. У испитиваној групи није било особа млађих од 20 година.

У различитим истраживањима у литератури (1, 61, 62) често се користе другачије расподеле на групе старости, те су испитаници у циљу даље дискусије подељени у три групе старости, и то до 54 године старости, од 55-70 година и групу старијих од 71 година.

У групи испитаника старости до 54 године 21,1% чиниле су особе мушког пола, а 34,6% особе женског пола од укупног броја испитаника. У групи



испитаника старих од 55-70 година било је 21.1% мушкараца и 46.2% жена, а у старосној групи коју су чинили испитаници стари 71 и више година било је 57.9% мушких и 19.2% женских, од укупног броја испитаника (табела 5).

Табела 5. Старост испитаника по полу

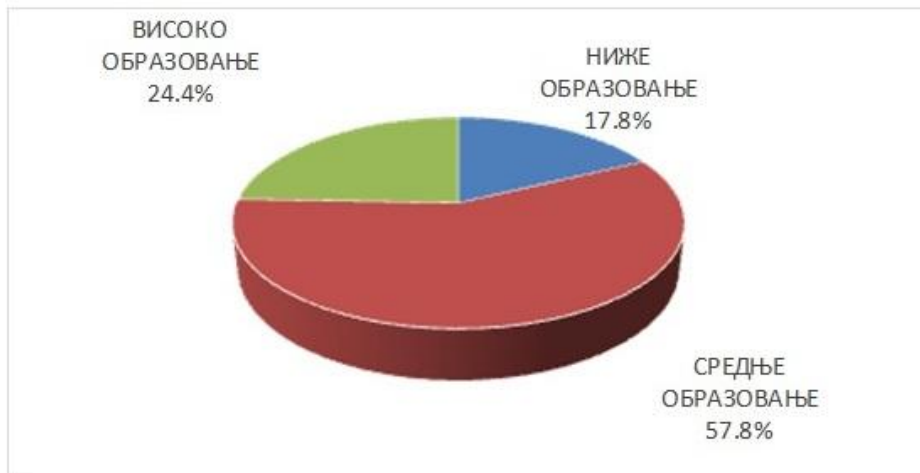
	пол						
	мушки		женски		Укупно		
	н	%	н	%	н	%	
старост	≤ 54 год.	4	21,1%	9	34,6%	13	28,9%
	55-70 год.	4	21,1%	12	46,2%	16	35,6%
	≥ 71 год.	11	57,9%	5	19,2%	16	35,6%
	Укупно	19	100,0%	26	100,0%	45	100,0%

Уочена разлика, да је више од половине мушкараца (57,9%) са БЦК старија од 70 година, у односу на скоро половину жена (46,2%) са БЦК у овом узорку у старосној групи 55-70 година била је статистички значајна ( $\chi^2$  тест,  $\chi^2=7,260$ ,  $p=0,027$ ).

#### 4.1.3. ОБРАЗОВАЊЕ

Из графикана 2. може се уочити да већина испитаника (57,8%) има средње образовање, односно завршену средњу школу или занат. Најмањи проценат испитаника је нижег образовања (17,8%), односно без завршене средње школе или заната. Испитаници који су завршили факултет чине 24,4% узорка.

Графикон 2. Образовање испитаника

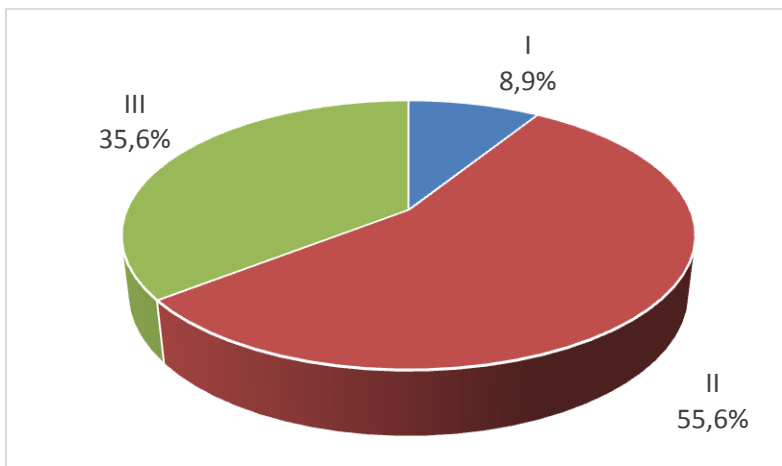


## 4.2. АНАМНЕСТИЧКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА

### 4.2.1. ТИП КОЖЕ ПО ФИЦПАТРИК СКАЛИ

Од укупног броја испитаника 64,5% имају тип коже по Фицпатрик скали I и II, док 35,6% испитаника припада типу III. Међу испитаницима није било особа са типом коже већим од III по Фицпатрик скали (графикон 3).

Графикон 3. Тип коже по Фицпатрик скали



#### 4.2.2. ИСТОРИЈА ОБОЉЕВАЊА ОД БЦК И ПРИСУСТВО ДРУГИХ БЦК

##### 4.2.2.1. ИСТОРИЈА ОБОЉЕВАЊА ОД БЦК У ПЕРИОДУ ПОСЛЕДЊИХ ТРИ ГОДИНЕ ДО МОМЕНТА ПРЕГЛЕДА

Више од трећине испитаника (40%) је дало податак да су раније боловали од БЦК, док 60 % испитаника није раније лечено од БЦК (табела 6).

Табела 6. Историја - претходних бцк

	Н	%
не	27	60,0
да	18	40,0
Укупно	45	100,0

##### 4.2.2.2. ПРИСУСТВО ДРУГИХ БЦК НА ПРЕГЛЕДУ

На прегледу је близу половина испитаника поред узоркованог имала још један или више БЦК 48,9% (табела 7).

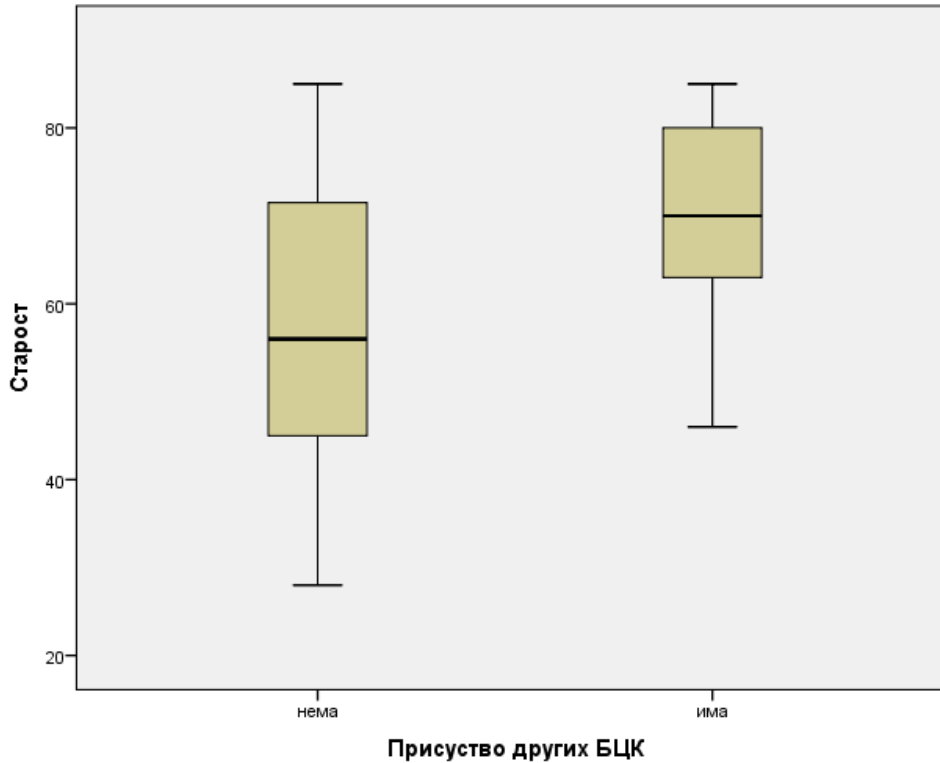
Табела 7. Присуство других БЦК поред узоркованог

	Н	%
нема	23	51,1
има	22	48,9
Укупно	45	100,0

#### 4.2.2.2.1. ПРИСУСТВО ДРУГИХ БЦК НА ПРЕГЛЕДУ У ОДНОСУ НА СТАРОСТ ИСПИТАНИКА

Пацијнти који имају и друге БЦК су статистички значајно старији (графикон 4) у односу на оне који немају друге БЦЦ ( $T$  test,  $t=3,198$ ;  $p=0,002$ ).

Графикон 4. Присуство других БЦК у односу на старост испитаника



#### 4.2.2.3. ПОДАЦИ О ПРИСУСТВУ МУЛТИПЛИХ БЦК БЕЗ ПРИСУСТВА ГЕНЕТСКИХ СИНДРОМА

Код 17.7 % испитаника који раније нису имали БЦК на прегледу је поред узоркованог уочен још један или више БЦК, дакле код 57,7% испитаника по стављена је дијагноза мултиплих БЦК (графикон 5) .

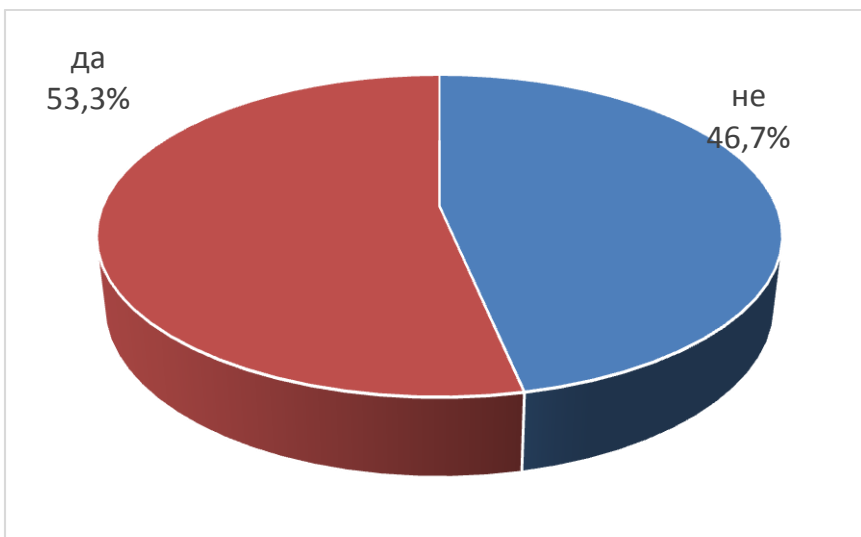
Графикон 5. Присуство мултиплих БЦК



#### 4.2.3 ИНТЕНЗИТЕТ ИЗЛАГАЊА УВ ЗРАЦИМА.

##### 4.2.3.1. ЗНАЧАЈ ИНТЕНЗИТЕТА ИЗЛАГАЊА УВ ЗРАЦИМА ЗА ПОЈАВУ БЦК

Графикон 6. Интензитет излагања УВ зрацима



Преко половине (53,3%) испитаника дало је анамнестички податак о интензивном излагању ултравиолетном зрачењу, да ли приликом обављања посла или током слободних активности (графикон 6). Не постоји статистички значајна разлика међу испитаницима у односу на интензитет излагања УВ зрачењу.

#### 4.2.3.2. ЗНАЧАЈ ИНТЕНЗИТЕТА ИЗЛАГАЊА УВ ЗРАЦИМА ОДНОСУ НА ПРИСУСТВО ДРУГИХ БЦК НА ПРЕГЛЕДУ

Табела 8. Интензивно излагање УВ зрачењу и присуство других БЦК

		Присуство других БЦК			
		Не		да	
		Н	%	Н	%
интензивно излагање УВ зрачењу	не	10	43,5%	19	51,4%
	да	13	56,5%	18	48,6%
	Укупно	23	100,0%	37	100,0%

Из табеле 8. види се да нема статистички значајне разлике у броју пацијената са присутним другим БЦК у односу на значајну изложеност УВ зрачењу ( $\chi^2=0,352$ ;  $p=0,553$ )

#### 4.2.3.3. ЗНАЧАЈ ИНТЕНЗИТЕТА ИЗЛАГАЊА УВ ЗРАЧЕЊУ ЗА ПОЈАВУ МУЛТИПЛИХ БЦК

Табела 9. Интензивно излагање УВ зрачењу и мултипли БЦК

		Мултипли БЦК				Укупно	
		нема		има			
		Н	%	Н	%	Н	%
интензивно излагање УВ зрачењу	не	9	50,0%	12	44,4%	21	46,7%
	да	9	50,0%	15	55,6%	24	53,3%
	Укупно	18	100,0%	27	100,0%	45	100,0%

Не постоји статистички значајна разлика у појави мултиплих БЦК у односу на интензитет излагања УВ зрачењу, вредност  $p>0,05$  (табела 9).

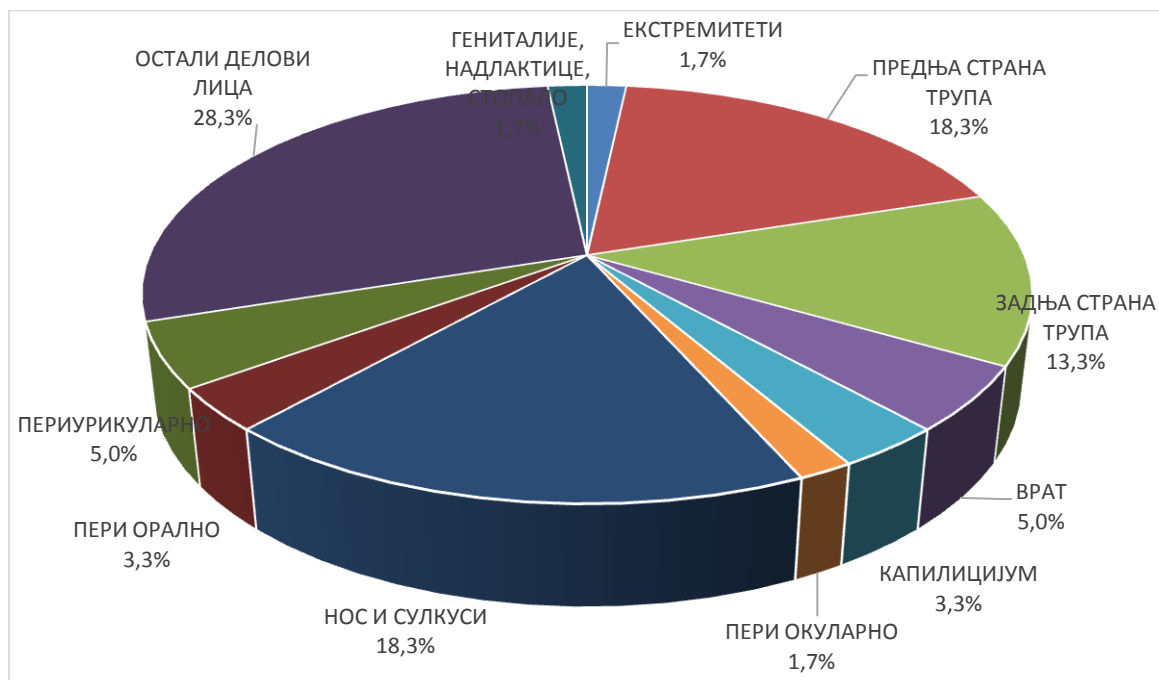
## 4.3. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТУМОРА

### 4.3.1 ЛОКАЛИЗАЦИЈА БЦК

#### 4.3.1.1. ЛОКАЛИЗАЦИЈА БЦК У ОДНОСУ НА РЕГИЈУ ТЕЛА

Највећи број ексцидираних промена је са регије главе и врата (65%), потом са регије трупа и рамена (31,7%) а остале локализације чиниле су свега 3.2%. На графикаону 7 види се детаљан приказ прецизнијих анатомских локализација.

Графикон 7. Локализација по прецизним анатомским регијама.



#### 4.3.1.2. ЛОКАЛИЗАЦИЈА ПО РЕГИЈАМА КОЈЕ НОСЕ ПОВЕЋАН РИЗИК ЗА РЕЦИДИВ.

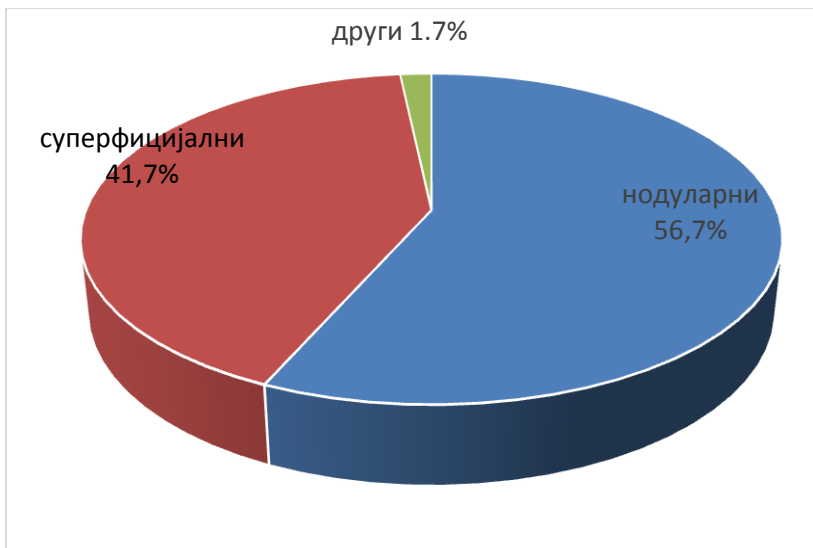
Из графикана 8. се види да је око 2/3 трећине узорака ексцидирано са регија високо ризичних (31,7%) и средње ризичних (33,0%) за појаву рецидива, а једна трећина (35,0%) са регија најмањег ризика за рецидив БЦК.

Графикон 8. Подела локализације ексцидираних узорака по степену ризика од рецидива БЦК



#### 4.3.2. КЛИНИЧКИ ТИП ТУМОРА

Графикон 9. Клинички тип тумора.





Из графикана 9 види се да укупан узорак чини 41,7% (25) суперфицијалних БЦК; 56,7% (34) нодуларних БЦК; и 1.7% (1 морфеаформни) других БЦК.

#### 4.3.3. КЛИНИЧКА ВЕЛИЧИНА ТУМОРА

##### 4.3.3.1. КЛИНИЧКА ВЕЛИЧИНА У МЕРНИМ ЈЕДИНИЦАМА

Табела 10. Клиничка величина тумора

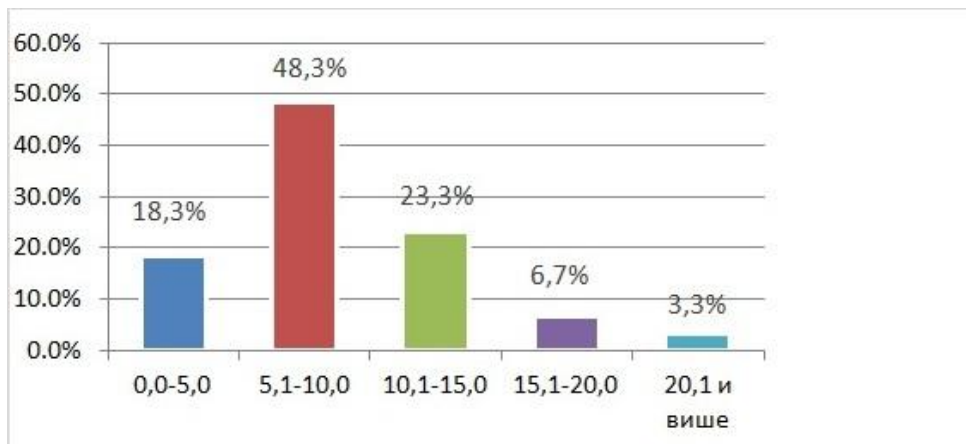
Н	Минимум	Максимум	Просек	СД
60	3,0	25,5	9,553	5,1288

Најмања клиника величина тумора је 3 mm а највећа 25,5 mm. Просечна величина тумора је 9,5 mm (табела 10).

##### 4.3.3.2. КЛИНИЧКА ВЕЛИЧИНА ТУМОРА ПО ГРУПАМА ОД 5,0 mm

Највећи број узоркованих тумора (48,3%) налази се у групи тумора величине од 5,1 mm до 10,0 mm. Подједнак број тумора је у групама тумора величине до 5,0 mm (18,3%) и величине од 10,1 mm до 15,0 mm (23,3%). У групи тумора величине од 15,1 mm до 20,0 mm је 6,7% а у групи величине од 20,1 mm је свега 3,3% тумора.

Графикон 10. Клиничка величина тумора у групама од 5,0 mm

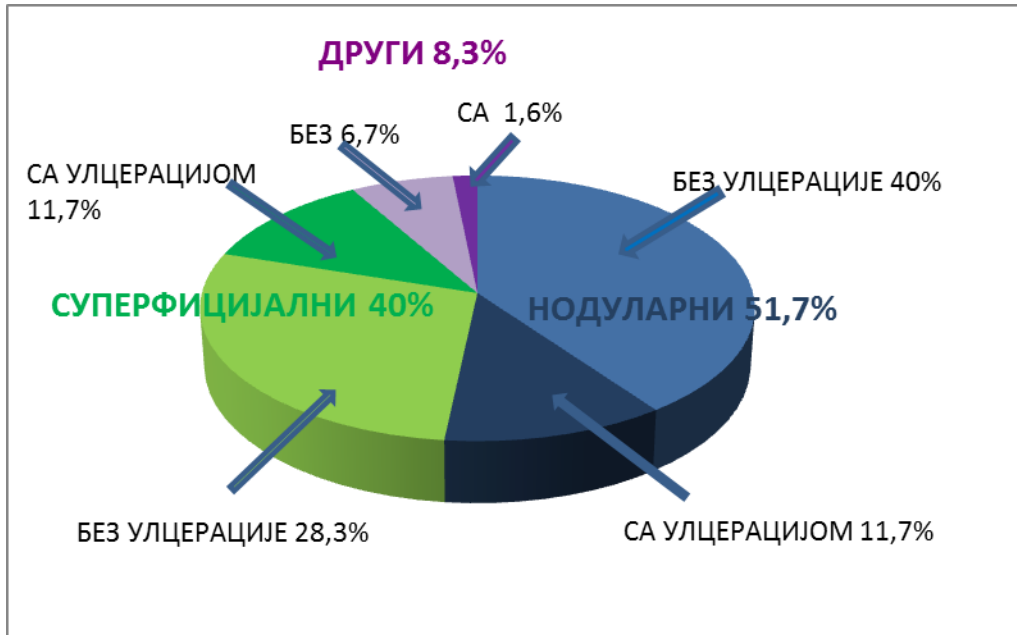


#### 4.4. ПАТОХИСТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТУМОРА

##### 4.4.1. ХИСТОЛОШКИ ТИП ТУМОРА

У испитиваном узорку у односу на хистолошки тип тумора највећи проценат чинили су нодуларни БЦК (51,7%), нешто мањи удео чинили су суперфицијални БЦК (40%), док су други хистолошки типови чинили 8% узорка. У односу на присуство улцерације код 25% тумора је хистолошком анализом установљена улцерација, и то у једнаком проценту код нодуларних и суперфицијалних (11,7%), а код других типова је у 1,6% установљена улцерација.

Графикон 11. Хистолошки тип тумора



##### 4.4.1.1. КОРЕЛАЦИЈА КЛИНИЧКОГ И ХИСТОЛОШКОГ ТИПА БЦК

Статистичком анализом (Спирманова корелација;  $\phi=0,608$ ;  $p=0,000$ ) установљено је да постоји статистички веома значајна корелација између клиничког и патохистолошког типа тумора.

#### 4.4.2. ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ

##### 4.4.2.1. ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ У УЗОРКУ НА ПАТОХИСТОЛОШКОМ ПРЕГЛЕДУ

Од укупног броја узоркованих тумора (60) у 45 (75%) није била присутна наглашена лимфоцитна инфилтрација, док је у четвртини узорка 15 (25%) била присутна наглашена лимфоцитна инфилтрација (табела 11).

Табела 11. Присуство лимфоцитне инфилтрације

	Н	%
не	45	75,0
да	15	25,0
Укупно	60	100,0

##### 4.4.2.2. ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ У РАЗЛИЧИТИМ КЛИНИЧКИМ ТИПОВИМА ТУМОРА

Из табеле 12 види се да су тумори код којих је присутна лимфоцитна инфилтрација преодминантно суперфицијалног типа (85%), а да су тумори код којих није нађена наглашена лимфоцитна инфилтрација већином (71,1%) нодуларног типа. Статистички је значајно чешћи суперфицијални тип у групи тумора са присутном наглашеном лимфоцитном инфилтрацијом ( $\chi^2$  тест,  $\chi^2=14,121$ ,  $p=0,000$ ).

У ову анализу није укључен један тумор који је клинички категоризован као морфеаформни, како би била могућа валидна статистичка анализа.

Табела 12. Присуство лимфоцитне инфилтрације у различитим клиничким типовима тумора

	НАГЛАШЕНО ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ			
	не		да	
	Н	%	Н	%
нодуларни	32	71,1%	2	14,3%
ТИП суперфицијални	13	28,9%	12	85,7%
Укупно	45	100,0%	14	100,0%

#### 4.4.2.3. ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ У РАЗЛИЧИТИМ ХИСТОЛОШКИМ ТИПОВИМА ТУМОРА

Због малог броја узорака у групи других типова тумора (5) нема валидне статистичке анализе, те је 5 узорака изостављено из исте.

Табела 13. Присуство лимфоцитне инфилтрације у различитим хистолошким типовима тумора

	ПРИСУСТВО ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ			
	Не		да	
	Н	%	Н	%
нодуларни	29	70,7%	2	14,3%
ТИП ПХ суперфицијални	12	29,3%	12	85,7%
Укупно	41	100,0%	14	100,0%

У групи тумора са наглашеном лимфоцитном инфилтрацијом статистички је значајно чешћи суперфицијални тип ( $\chi^2$  тест,  $\chi^2=13,520$ ,  $p=0,000$ ). У групи тумора

без наглашене лимфоцитне инфилтрације доминира (70,7%) нодуларни тип тумора (табела 13).

#### 4.4.3. ПАТОХИСТОЛОШКИ ОДРЕЂЕНА ДУБИНА ТУМОРА

##### 4.4.3.1. ПАТОХИСТОЛОШКИ ОДРЕЂЕНА НАЈВЕЋА ДУБИНА ТУМОРА

У табели 14 приказано је да је највећа дубина тумора у милиметрима била 5,5 mm а најмања 0,1 mm; просечна дубина тумора је 1,6 mm. Из графикана 12 види се да је у већини узоркованих тумора (64,7%) укупна дубина тумора мања од 1,51 mm.

Табела 14. Дубина тумора у мерним јединицама

Н	Минимум	Максимум	Просек	СД
60	0,1	5,5	1,595	1,2512

##### 4.4.3.2. УЧЕСТАЛОСТ ТУМОРА РАЗЛИЧИТИХ ДУБИНА У УЗОРКУ ПРИКАЗАНИХ У ГРУПАМА ОД 0,5 mm

Графикон 12 приказује учесталост тумора различитих дубина тумора по групама од 0,5 mm, где се уочава да је 33% тумора дубине до 0,5 mm, 47,7% дубине до 1 mm; као и да је већина тумора дубине до 1,5 mm (64,7%); а да је свега 5% тумора дубине преко 3 mm.

Графикон 12. Учесталост тумора различитих микроскопски измерених дубина приказаних у групама (mm)

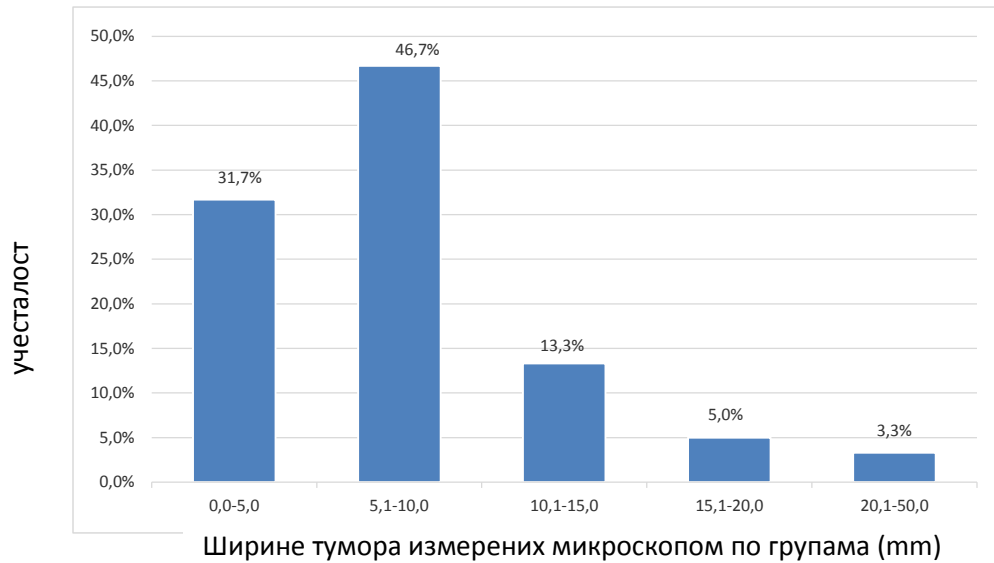


#### 4.4.4. УКУПНА ШИРИНА ТУМОРА ОДРЕЂЕНА МИКРОСКОПСКИМ МЕРЕЊЕМ

##### 4.4.4.1. УКУПНА ШИРИНА ТУМОРА ИЗМЕРЕНА МИКРОСКОПОМ У МЕРНИМ ЈЕДИНИЦАМА (mm)

У укупном узорку просечна патохистолошка ширина тумора је 8 mm са највећом вредношћу 25,0 mm и најмањом ширином тумора 2,5 mm. Из графикона 13 се види да је највећи број ексцидираних тумора узорка патохистолошке ширине од 5,1 mm до 10 mm (46,7%). Процент ексцидираних тумора величине до 5,0 mm је 31,7%, величине од 10,1 mm до 15,0 mm је 13%, 5% чине тумори величине од 15,1 до 20,0 mm, а свега 3,3% (два тумора) је величине преко 20,0 mm.

Графикон 13. Учесталост тумора различитих ширина (одређених микроскопски) у mm



#### 4.4.4.2. МИКРОСКОПСКИ ОДРЕЂЕНА ШИРИНА ТУМОРА ПО ГРУПАМА

Већина ексцидираних тумора (78,4%) је микроскопски одређене ширине до и 10,0 mm, 18,3% су величине од 10,1 до 20,0 mm, а свега 3,3% су већи од 20,0 mm (табела 15).

Табела 15. Укупна ширина тумора по групама

	Н	%
0-10,0	47	78,4
10,1-20,0	11	18,3
20,1 и више	2	3,3
УКУПНО	60	100,0

#### 4.4.4.3 КОРЕЛАЦИЈА КЛИНИЧКЕ ВЕЛИЧИНЕ ТУМОРА И МИКРОСКОПСКИ ОДРЕЂЕНЕ ШИРИНЕ ТУМОРА

Просечна клинички измерена величина узоркованих тумора је 9,55 mm, док је просечна микроскопски измерена ширина тумора 7,98 mm (табела 16).

Табела 16. Просечна клиничка величина тумора у односу на микроскопски одређену ширину тумора

	Просек	Н	СД
Величина клиничка	9,55	60	5,129
Микроскопски одређена ширина	7,985	60	4,7511

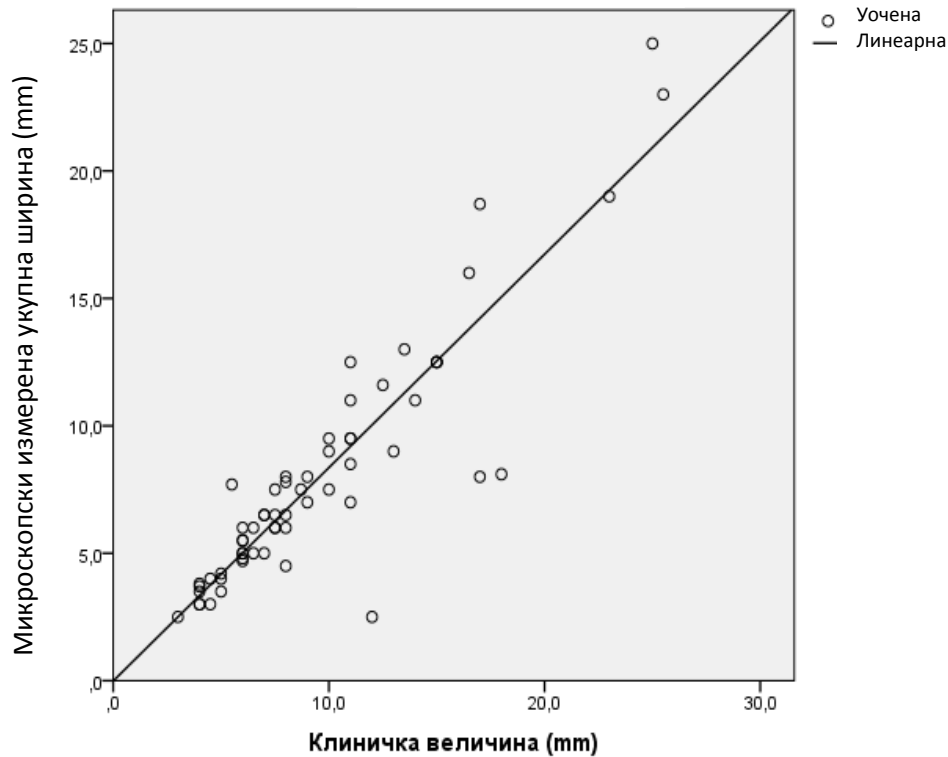
Табела 17. Просечна разлика клиничке величине тумора и микроскопски одређене ширине тумора

просек	СД	95% CI		t	p
		доња	горња		
1,5683	2,1992	1,0002	2,1364	5,524	0,000

Просечна разлика клиничке величине и микроскопски одређене ширине тумора износи 1,568 mm, а 95% интервал поверења се креће између 1,00 mm и 2,13 mm (табела 17).



Графикон 14. Корелација клиничке величине и микроскопски измерене укупне ширине тумора.



Из графикона 14 види се да постоји статистички значајна корелација клиничке величине и микроскопски измерене укупне ширине тумора, са вредности  $p < 0,05$ .

#### 4.5. КАРАКТЕРИСТИКЕ НАЧИЊЕНОГ ЗАРЕЗА НА ПАТОХИСТОЛОШКОМ УЗОРКУ

##### 4.5.1. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ПАТОХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА

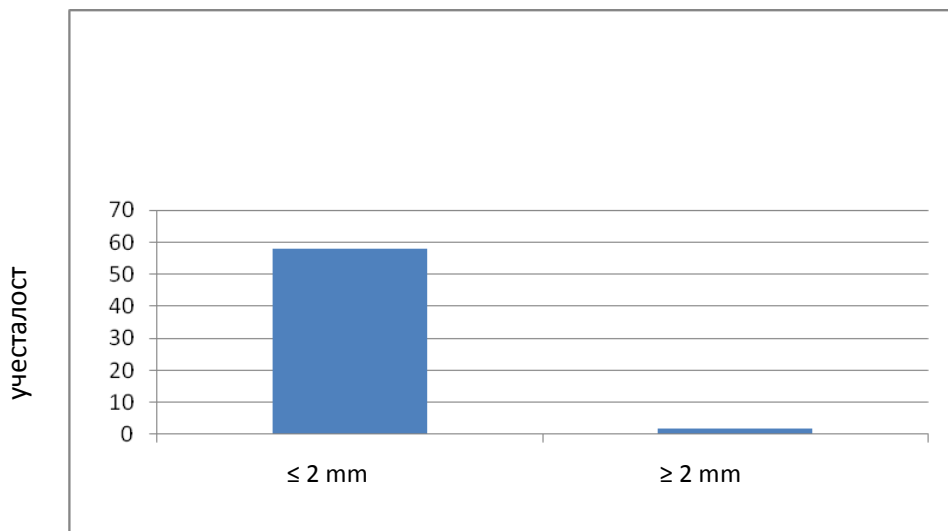
Просечна удаљеност зареза од патохистолошке маргине тумора је 0,62 mm, највећа удаљеност је 2,5 mm а најмања 0,1 mm (табела 18).

Табела 18. Просечна удаљеност зареза од латералне патохистолошке маргине

Н	Минимум	Максимум	Просек	СД
60	0,1	2,5	0,617	0,5119

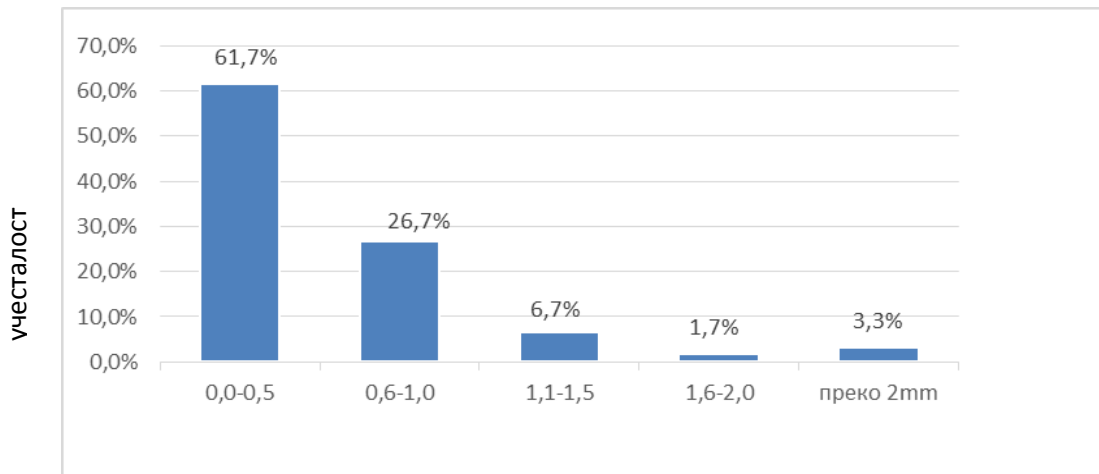
Од укупног броја узорака (60) код два тумора (3,3%) удаљеност зареза је 2 mm и више од 2 mm (графикон 15), док је у 96,7% тумора удаљеност зареза мања од 2 mm.

Графикон 15. Учесталост удаљености зареза  $\leq 2$  mm и  $\geq 2$  mm од латералне хистолошке маргине тумора.



Удаљеност зареза од латералне хистолошке маргине тумора

Графикон 16. Учесталост удаљености зареза од хистолошки уочене маргине тумора по групама.



Удаљеност зареза од хистолошки уочене маргине

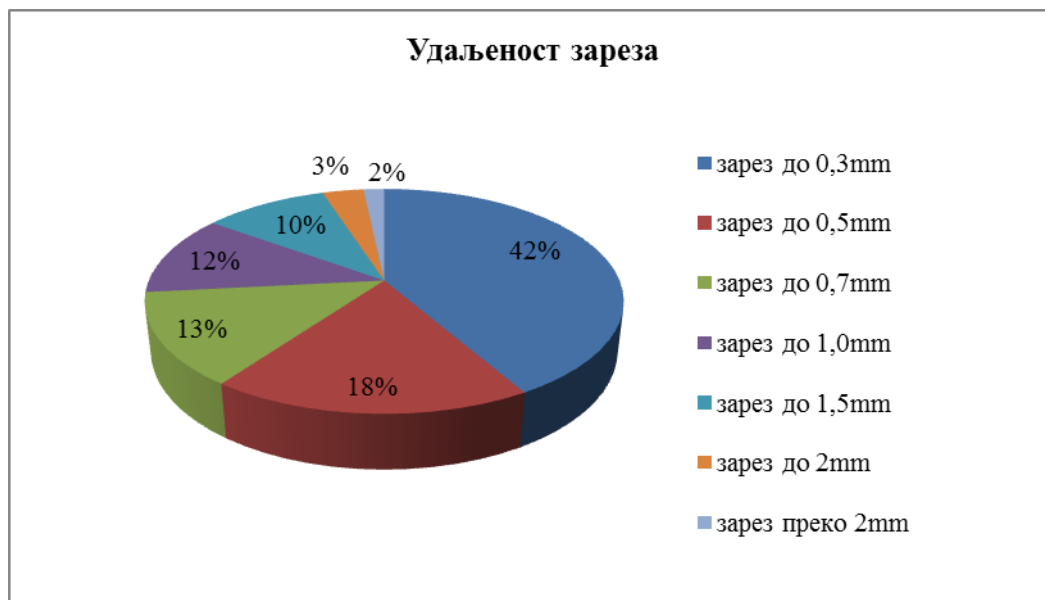
Из графикона 16 види се да је у 96,7% ексцидираних БЦК удаљеност зареза од патохистолошке маргине тумора мања од 2,0 mm.

Табела 19. Удаљеност зареза од патохистолошке маргине тумора преко 1.5 mm

	Н	%
не	57	95,0
да	3	5,0
Укупно	60	100,0

Из табеле 19 види се да је у свега 5% узорака зарез удаљен од маргине тумора више од 1,5 mm.

Графикон 17. Учесталост различитих удаљености зареза од латералне хистолошке маргине тумора по групама издвојеним за статистичку обраду.



У 88,4 % узорака зарез је био удаљен 1 mm или мање од 1 mm од хистолошке маргине тумора (графикон 17). У преко 60% узорака је у групи код које је зарез је од маргине тумора био удаљен до 0.5 mm. У 41,7% узорака зарез је удаљен свега 0.3 mm.

#### 4.5.2. ПОЛОЖАЈ ЗАРЕЗА НА ПАТОХИСТОЛОШКОМ УЗОРКУ У ОДНОСУ НА ТУМОР (ПОЛОЖАЈ ВАН ТУМОРА ОДНОСНО У ТУМОРУ)

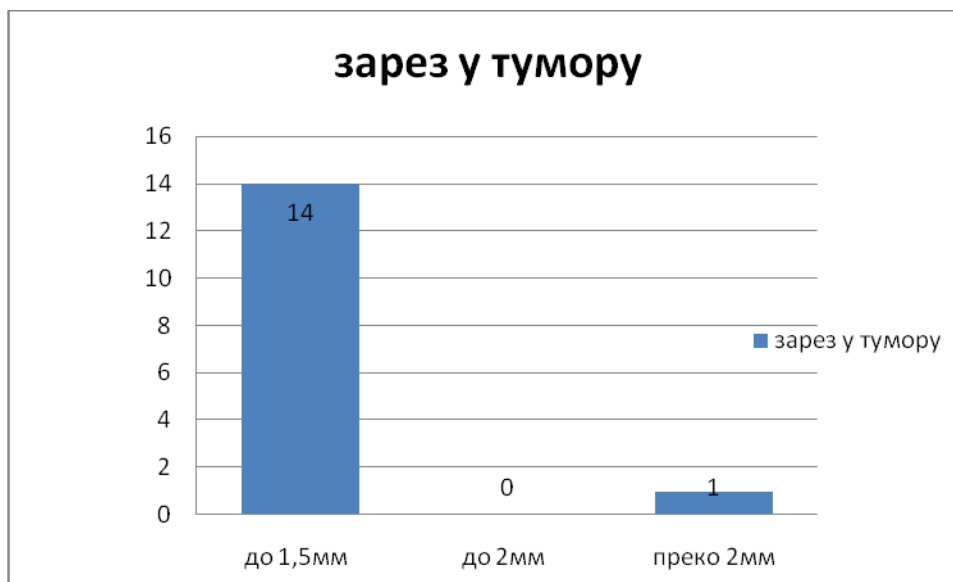
Табела 20. Положај зареза ван тумора и у тумору

	Н	%
ван тумора	45	75,0
у тумору	15	25,0
Укупно	60	100,0

Од укупног броја узоркованих тумора (60) зарез је начињен у тумору у 25% (15) тумора (табела 20)

Од тумора код којих је зарез начињен у тумору у једном узорку налази се на удаљености од 2,4 mm. У преосталим узорцима (14) зарез је на удаљености до 1,5 mm, дакле мањој од 2 mm (графикон 18).

Графикон 18. Удаљеност зареза у узорцима код којих је зарез начињен у тумору.

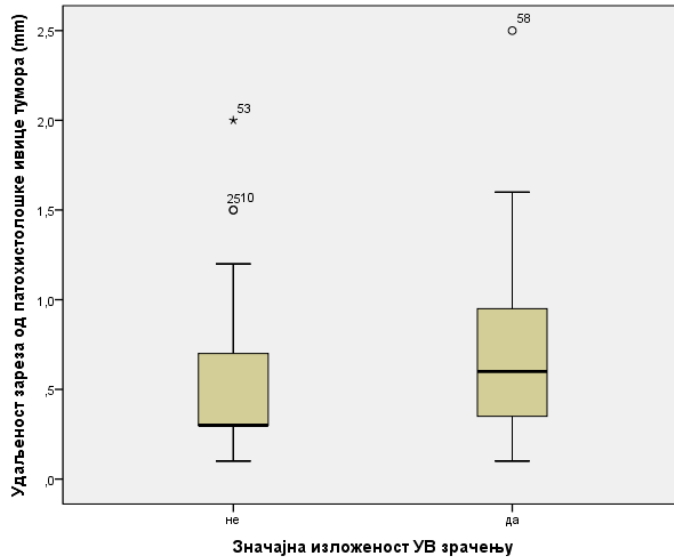


#### 4.5.3. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ИЗЛОЖЕНОСТ УВ ЗРАЧЕЊУ

Уочена је разлика у удаљености зареза у односу на изложеност УВ зрачењу (графикон 19.). У групи испитаника који се нису интензивно излагали УВ зрачењу зарез који одговара клинички уоченој ивици тумора мање је удаљен од латералне хистолошке маргине тумора у односу на групу испитаника који су се интензивно

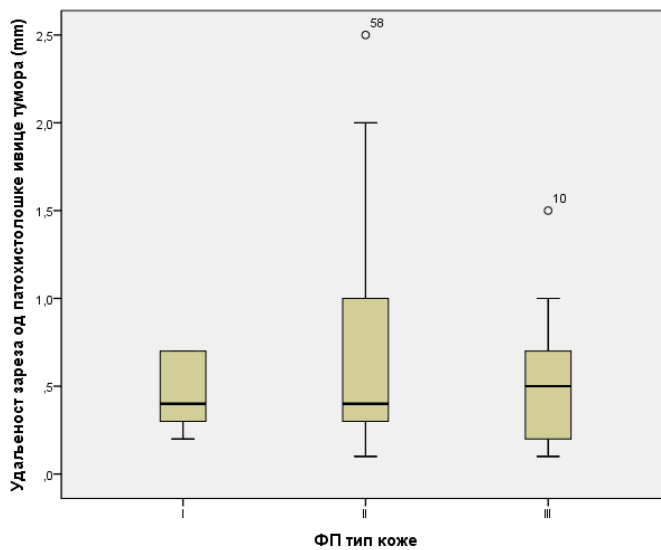
излагали УВ зрацима. Разлика није статистички значајна,  $p > 0,05$  ( $t$  тест;  $t = 1,259$ ;  $p = 0,213$ ).

Графикон 19. удаљеност зареза у односу на интензитет излагања УВ зрачењу



#### 4.5.4. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У РАЗЛИЧИТИМ ФОТОТИПОВИМА КОЖЕ ПО ФИЦПАТРИК СКАЛИ

Графикон 20. удаљеност зареза у односу на фототип коже

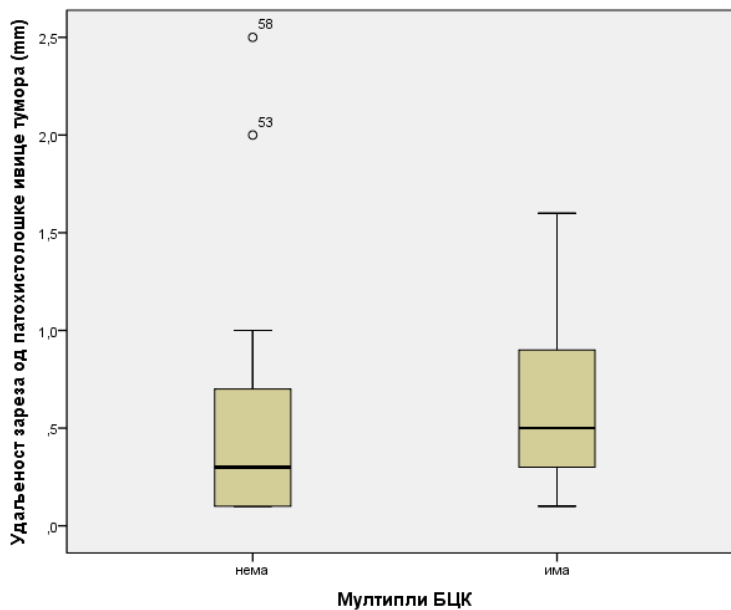


Не постоји статистички значајна разлика (графикон 20) у удаљености зареза у односу на тип коже (ANOVA;  $F = 1,060$ ;  $p = 0,353$ )

#### 4.5.5. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ПРИСУСТВО МУЛТИПЛИХ БЦК

Не постоји статистички значајна (графикон 21) разлика у удаљености зареза у односу на присуство других БЦК ( $t$  тест;  $t=0,328$ ;  $p=0,871$ )

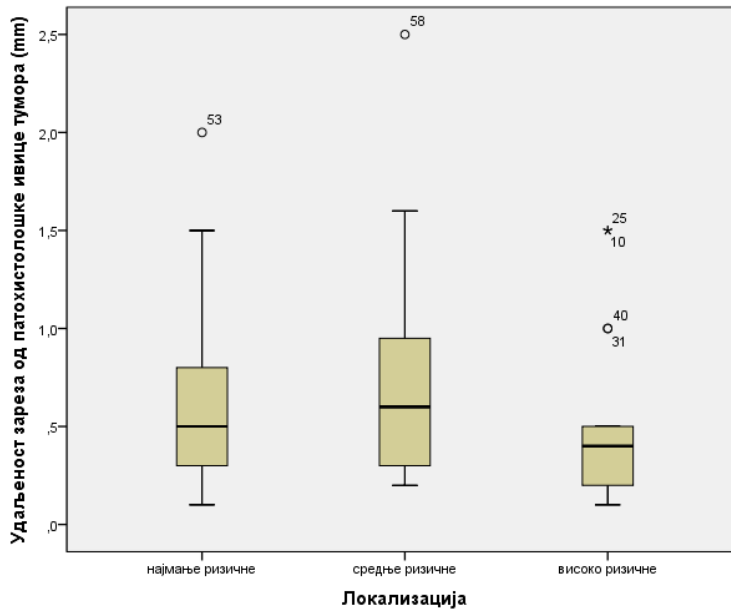
Графикон 21. Удаљеност зареза у односу на присуство мултиплих БЦК



#### 4.5.6. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ЛОКАЛИЗАЦИЈУ ТУМОРА

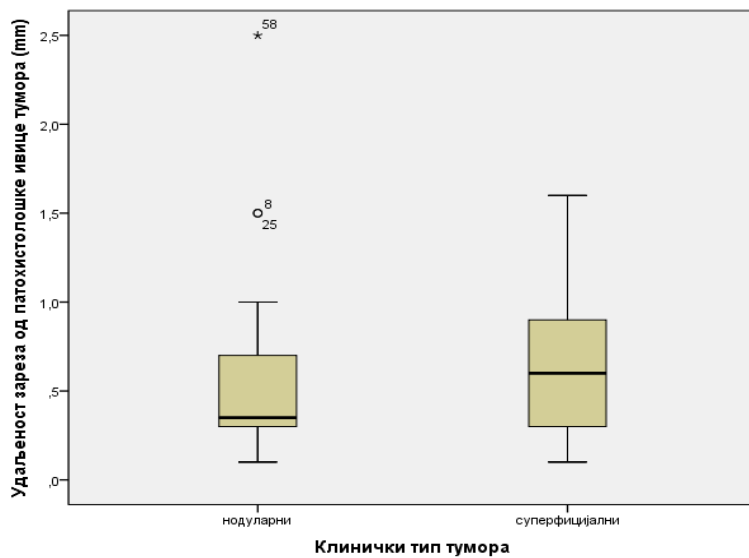
Не постоји статистички значајна разлика у удаљености зареза од хистолошке ивице тумора у односу на локализацију (ANOVA;  $F=0,988$ ;  $p=0,378$ )

Графикон 22. Удаљеност зареза у односу на високо, средње и ниско ризичне локализације тумора



#### 4.5.7. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА КЛИНИЧКИ ТИП ТУМОРА

Графикон 22. Удаљеност зареза у односу на клинички тип тумора



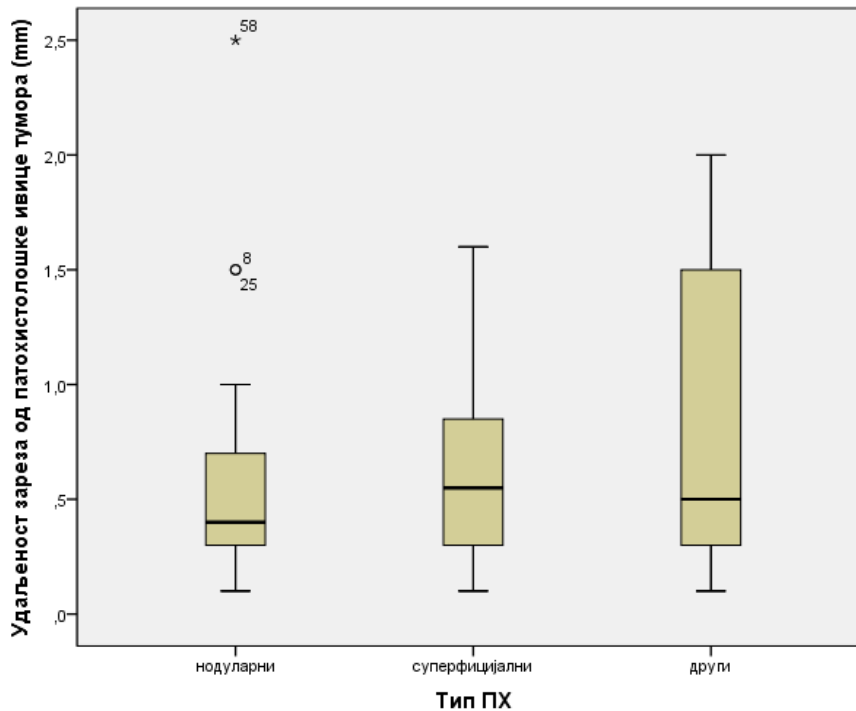


Не постоји статистички значајна разлика у удаљености зареза у односу на клинички тип тумора ( $t$  тест;  $t=1,076$ ;  $p=0,286$ ), али се из графикана 22. види да је удаљеност зареза већа код суперфицијалног типа БЦК.

#### 4.5.8. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ХИСТОЛОШКИ ТИП ТУМОРА

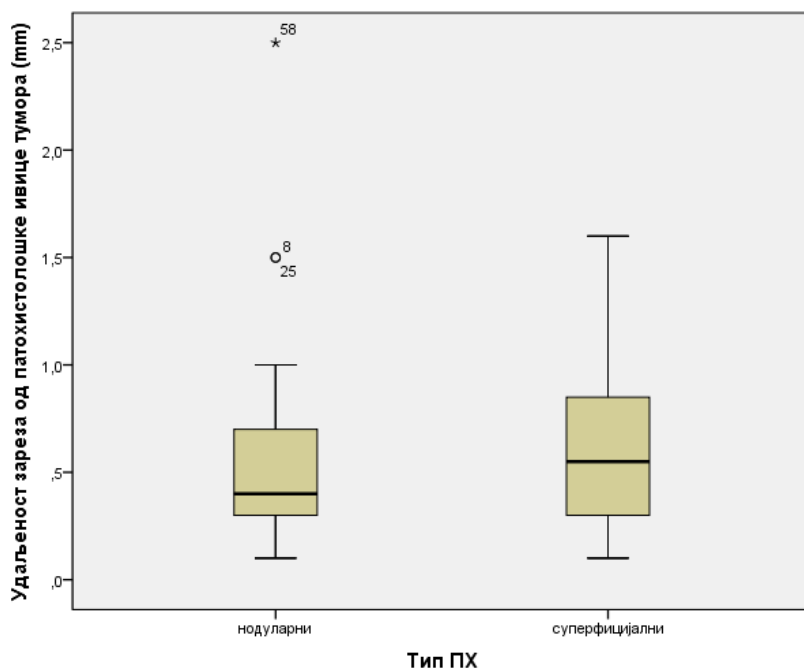
Из графикана 23 види се да нема статистички значајне разлике у удаљености зареза од патохистолошке маргине тумора у односу на хистолошки тип тумора ( $ANOVA$ ;  $F=0,881$ ;  $p=0,420$ ), иако је она у просеку већа у суперфицијалном и другим типовима БЦК у односу на нодуларни БЦК.

Графикон 23. Удаљеност зареза у односу на хистолошки тип тумора



Када се из анализе искључе други хистолошки типови види се да је у суперфицијалним хистолошким типовима БЦК зарез који одрђује клиничку ивицу тумора удаљенији од латералне хистолошке маргине него у нодуларним хистолошким типовима (графикон 24). Разлика није статистички значајна (*t test*;  $t=0,607$ ;  $p=0,546$ ).

Графикон 24. Удаљеност зареза у односу на хистолошки тип тумора (без групе других хистолошких типова)

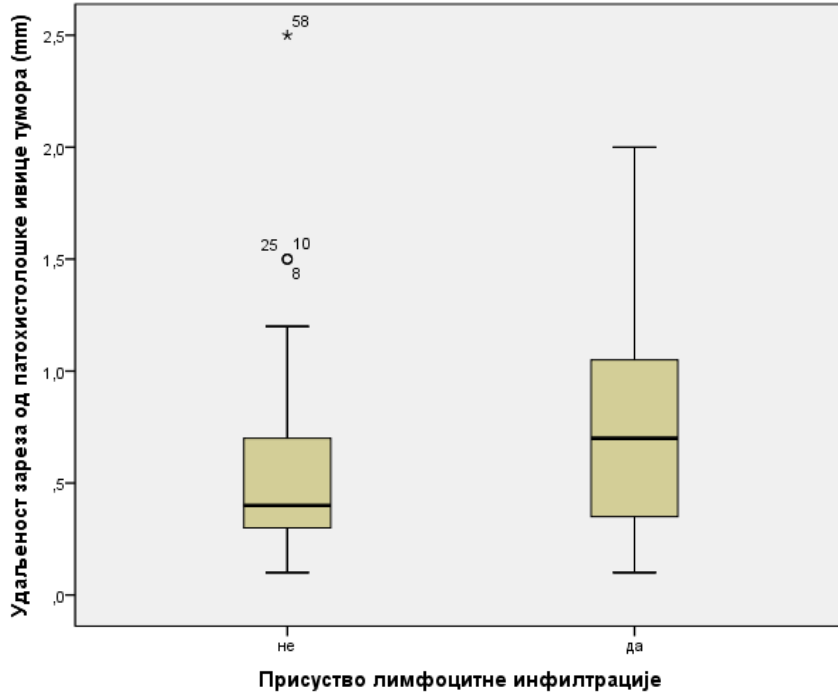


#### 4.5.9. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА ПРИСУСТВО ЗНАЧАЈНЕ ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ

Не постоји статистички значајна разлика у удаљености зареза у односу на лимфоцитну инфилтрацију (*t test*;  $t=1,562$ ;  $p=0,124$ ). Графикон 25 илуструје да је

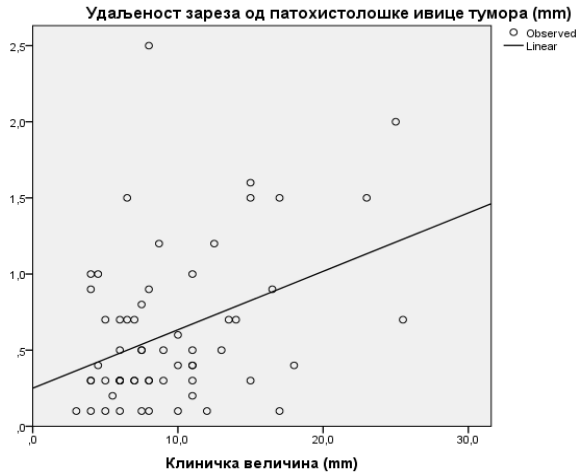
удаљеност зареза већа у узорцима тумора код којих је присутна лимфоцитна инфилтрација.

Графикон 25. Удаљеност зареза у односу на присуство значајне лимфоцитне инфилтрације



#### 4.5.10. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА КЛИНИЧКУ ВЕЛИЧИНУ ТУМОРА

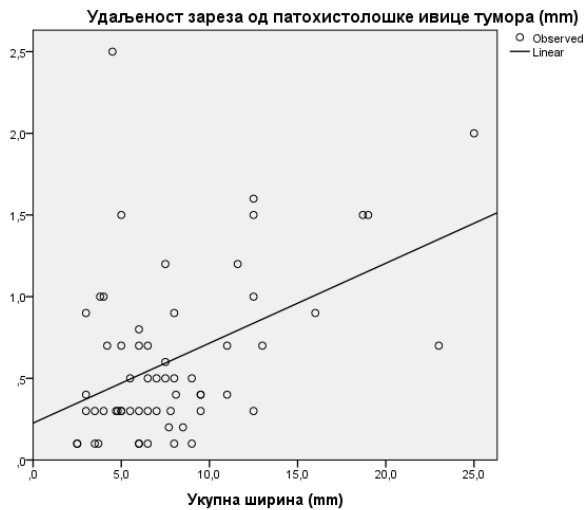
Графикон 26. Удаљеност зареза у односу на клиничку величину тумора



Постоји статистички значајна корелација (графикон 26) удаљености зареза и клиничке величине тумора (Пирсонова корелација,  $r = 0,385$ ,  $p = 0,002$ )

#### 4.5.11. УДАЉЕНОСТ ЗАРЕЗА ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА У ОДНОСУ НА МИКРОСКОПОМ ИЗМЕРЕНУ ШИРИНУ ТУМОРА

Графикон 27. Удаљеност зареза у односу на микроскопом измерену ширину тумора



Постоји статистички значајна корелација (графикон 27) удаљености зареза и укупне ширине (Пирсонова корелација,  $r = 0,454$ ,  $p = 0,000$ )

#### 4.5.12. УНИВАРИЈАНТНЕ АНАЛИЗЕ РЕЛЕВАНТНЕ ЗА УЗОРАК ПО ГРУПАМА ПРИСУТНОСТИ ЗАРЕЗА ВАН ТУМОРА ИЛИ У ТУМОРУ

Табела 21. Униваријантна анализа присуство зареза ван тумора односно у тумору

		p	ОВ	95% CI	
				доњи	горњи
пол	Мушки	0,551	1,00 <sup>a</sup>	0,438	4,702
	Женски		1,435		
старост		0,547	1,013	0,971	1,057
Изложеност УВ зрацима	Не	0,881	1,00 <sup>a</sup>	0,339	3,525
	Да		1,093		
анаменза МТ	Не	0,788	1,00 <sup>a</sup>	0,075	7,113
	да		0,732		
ФП тип коже	I	0,395	1,00 <sup>a</sup>	0,061	3,025
	II		0,429		
	III		0,536		
други тумори	Не	0,333	1,00 <sup>a</sup>	0,160	1,859
	Да		0,545		
локализација	глава и врат	0,121	1,00 <sup>a</sup>	0,772	9,215
	труп и раме		2,667		
	Остало		4,571		
тип	Нодуларни	0,116	1,00 <sup>a</sup>	0,789	8,731
	суперфиц.		2,625		
клиничка вел. (mm)		0,632	1,027	0,920	1,148
тип пх	Нодуларни	0,139	1,00 <sup>a</sup>	0,742	8,428
	суперфиц.		2,500		
лимфоцитна ифл.	Не	0,129	1,00 <sup>a</sup>	0,753	9,450
	Да		2,667		
дубина (mm)		0,164	0,662	0,370	1,183
ширина (mm)		0,878	1,010	0,894	1,140
удаљеност зареза (mm)		0,579	1,365	0,455	4,101

<sup>a</sup>Референтна вредност; ОВ– *OddsRatio* (однос вероватноће); *CI* - *Confidence Interval* - (интервал поверења), p – вероватноћа

Ниједан посматрани предиктор у униваријантној анализи (табела 21) није показао статистичку значајност.

#### МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА ЗА ГРУПЕ УЗОРАКА ПО ГРУПАМА ПРИСУТНОСТИ ЗАРЕЗА ВАН ТУМОРА ИЛИ У ТУМОРУ

Посматрани предиктори у униваријантној анализи нису показали статистички значајан допринос присуства зареза ван, односно у тумору. Мултиваријантна анализа за узорак по групама присутности зареза ван или у тумору није рађена.

#### 4.5.13. АНАЛИЗЕ РЕЛЕВАНТНЕ ЗА УЗОРАК ПО ГРУПАМА РАЗЛИЧИТЕ УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ОД МАРГИНЕ ТУМОРА

##### 4.5.13.1 УНИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 1,0 mm И ПРЕКО 1,0 mm

Табела 22. Униваријантна анализа: поређење група по удаљености зареза до 1,0 mm и преко 1,0 mm

		p	OR	95% CI	
				доњи	горњи
пол	мушки	0,059	1,00 <sup>a</sup>	0,944	26,494
	женски		5,000		
старост		0,127	1,049	0,987	1,115
образовање	без школе и ОШ		1,00 <sup>a</sup>		
	средња школа	0,727	0,726	0,120	4,391
	факултет	0,855	0,818	0,095	7,016
значајна изложеност УВ зрацима	не	0,800	1,00 <sup>a</sup>	0,289	4,996
	да		1,202		
анаменза МТ	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,745	1,469	0,145	14,885
други тумори	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,583	1,600	0,298	8,577
локализација	најмање риз.		1,00 <sup>a</sup>		
	средње риз.	0,628	1,500	0,291	7,744
	високо риз.	0,721	0,706	0,105	4,758
тип	нодуларни	0,226	1,00 <sup>a</sup>	0,555	12,023
	суперфицијални		2,583		
<b>клиничка величина (mm)</b>		<b>0,007</b>	<b>1,212</b>	<b>1,055</b>	<b>1,392</b>
тип пх	нодуларни		1,00 <sup>a</sup>		
	суперфицијални	0,445	1,867	0,376	9,275
лимфоцитна ифл.	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,156	2,909	0,666	12,708
дубина (mm)		0,186	0,590	0,270	1,290
<b>ширина (mm)</b>		<b>0,005</b>	<b>1,238</b>	<b>1,065</b>	<b>1,440</b>
положај зареза	у тумору		1,00 <sup>a</sup>		
	ван тумора	0,835	0,835	0,154	4,540

<sup>a</sup>Референтна вредност; *OR* – *Odds Ratio* (унакрсноодношанси); *CI* – *Confidence Interval* - (интервал поверења), *p* – вероватноћа

У овој униваријантној анализи (табела 22) изостављен је предиктор ФП тип коже јер постоји само један испитаник који има тип коже III и зарез већи од 1, а нема пацијената са типом коже I и зарезом већим од 1.

Од свих посматраних предиктора у униваријантној анализи једино су предиктори „ПХ ширина“ и клиничка величина показали статистички значајан допринос појави зареза  $> 0,1$ .

Са порастом ширине за 1 mm вероватноћа да ће зарез бити већи од 1 је 1,238 пута већа.

Са порастом клиничке величине за 1 mm вероватноћа да ће зарез бити већи од 1 је 1,212 пута већа.

#### 4.5.13.1.1 МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 1,0 mm И ПРЕКО 1,0 mm

Статистички значајни предиктори из униваријантне уврштени су у мултиваријантну анализу (табела 23).

Табела 23. Мултиваријантна анализа: поређење група по удаљености зареза до 1,0 mm и преко 1,0 mm

	p	OR	95% CI	
			доњи	горњи
клиничка вел. (mm)	0,769	1,052	0,747	1,482
ширина (mm)	0,368	1,179	0,824	1,687

У мултиваријантној анализи ниједан предиктор није дао статистички значајан допринос појави зареза  $>1,0$

Напомена: у анализи типа тумора изостављен је један пацијент са другим типом тумора за тип коже



4.5.13.2. УНИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,7 mm И ПРЕКО 0.7 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА

Табела 24. Поређење група по удаљености зареза до 0,7 mm и преко 0,7 mm

		p	OR	95% CI	
				доњи	горњи
пол	мушки	0,144	1,00 <sup>a</sup>	0,128	1,348
	женски		0,415		
старост		0,091	1,041	0,994	1,090
образовање	без школе и ОШ		1,00 <sup>a</sup>		
	средња школа	0,093	0,290	0,068	1,229
	факултет	0,461	0,461	0,100	2,839
значајна изложеност УВ зрацима	не	0,669	1,00 <sup>a</sup>	0,407	4,065
	да		1,286		
анаменза МТ	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,726	0,667	0,069	6,545
ФП тип коже	I	0,999	0,000		
	II	0,344	1,875	0,510	6,898
	III		1,00 <sup>a</sup>		
други тумори	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,611	1,400	0,383	5,123
локализација	најмање риз.		1,00 <sup>a</sup>		
	средње риз.	0,920	1,071	0,279	4,115
	високо риз.	0,585	0,667	0,156	2,852
тип	нодуларни		1,00 <sup>a</sup>		
	суперфицијални	0,323	1,815	0,557	5,919
клиничка величина (вмм)		0,069	1,108	0,992	1,238
Тип пх	нодуларни		1,00 <sup>a</sup>		
	суперфицијални	0,579	1,412	0,418	4,772
Лимфоцита ифл.	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,184	2,333	0,669	8,139
дубина (дмм)		0,326	0,771	0,459	1,296
<b>ширина (шмм)</b>		<b>0,020</b>	<b>1,165</b>	<b>1,024</b>	<b>1,325</b>
положај зареза	у тумору		1,00 <sup>a</sup>		
	ван тумора	1,000	1,000	0,267	3,749

<sup>a</sup>Референтна вредност; *OR* – Odds Ratio (унакрсноодношанси); *CI* – Confidence Interval - (интервал поверења), p – вероватноћа

Од свих посматраних предиктора у униваријантној анализи једино је предиктор „ПХ ширина“ показао статистички значајан допринос појави зареза на већој удаљености од 0,7 mm. Са порастом ширине за 1 mm вероватноћа да ће зарез бити на већој удаљености од 0.7 mm је 1,165 пута већа.

Разлика у клиничкој величини тумора међу групама је близу статистичке значајности ( $p = 0,069$ ). Клиничка величина је у корелацији са патохистолошком ширином тумора, која је статистички значајан предиктор (табела 24).

#### 4.5.13.3. УНИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,5 mm И ПРЕКО 0.5 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА

Од свих посматраних предиктора у униваријантној анализи (табела 25) предиктори клиничка величина, ПХ ширина, и пол показују статистички значајан допринос појави зареза  $> 0,5$ .

Са порастом ширине за 1 mm вероватноћа да ће зарез бити већи од 1 је 1,230 пута већа.

Мушкарци имају скоро 3 пута већу вероватноћу зареза већег од 0,5 у односу на жене.

Са порастом клиничке величине за 1 mm вероватноћа да ће зарез бити већи од 0,5 је 1,135 пута већа.

Табела 25. Униваријантна анализа: поређење група по удаљености зареза до 0,5 mm и преко 0.5 mm

		p	OR	95% CI	
				доњи	горњи
пол	мушки	0,048	2,949	1,011	8,599
	женски		1,00 <sup>a</sup>		
старост		0,061	1,039	0,998	1,082
образовање	без школе и ОШ		1,00 <sup>a</sup>		
	средња школа	0,008	0,125	0,027	0,575
	факултет	0,345	0,438	0,079	2,437
значајна изложеност УВ зрацима	не	0,061	1,00 <sup>a</sup>	0,954	8,218
	да		2,800		
анамнеза МТ	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	1,000	1,000	0,154	0,648
ФП тип коже	I		1,00 <sup>a</sup>		
	II	0,943	1,071	0,159	7,221
	III	0,897	0,875	0,116	6,579
Други тумори	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,491	1,500	0,473	4,761
Локализација	најмање риз.		1,00 <sup>a</sup>		
	средње риз.	0,879	1,100	0,323	3,746
	високо риз.	0,085	0,293	0,073	1,185
тип	нодуларни	0,082	1,00 <sup>a</sup>	0,886	7,633
	суперфицијални		2,600		
<b>клиничка величина (вмм)</b>		<b>0,031</b>	<b>1,135</b>	<b>1,011</b>	<b>1,273</b>
тип пх	нодуларни		1,00 <sup>a</sup>		
	суперфицијални	0,186	2,100	0,700	6,301
лимфоцита ифл.	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,074	3,000	0,899	10,007
дубина (дмм)		0,287	0,784	0,501	1,227
<b>ширина (шмм)</b>		<b>0,009</b>	<b>1,230</b>	<b>1,054</b>	<b>1,436</b>
положај зареза	у тумору		1,00 <sup>a</sup>		
	ван тумора	0,544	1,441	0,443	4,690

<sup>a</sup>Референтна вредност; *OR* – Odds Ratio (унакрсноодношанси); *CI* – Confidence Interval - (интервал поверења), p – вероватноћа

4.5.13.3.1. МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,5 mm И ВИШЕ ОД 0,5 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА

Табела 26. Мултиваријантна анализа: поређење група по удаљености зареза до 0,5 mm и преко 0,5 mm

		p	OR	95% CI	
				доњи	горњи
пол	мушки	0,064	1,00 <sup>a</sup>	0,926	15,798
	женски		3,825		
Клиничка вел. (mm)		0,216	0,785	0,535	1,152
ширина (mm)		0,061	1,502	0,981	2,300

У мултиваријантној анализи (Табела 26) нема предиктора који дају статистички значајан допринос појави зареза >0,5.

4.5.13.4. УНИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,3 mm И ПРЕКО 0.3 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА

Табела 27. Униваријантна анализа: поређење група по удаљености зареза до 0,3 mm и преко 0.3 mm

		p	OR	95% CI	
				доњи	горњи
<b>пол</b>	<b>мушки</b>	<b>0,0001</b>	<b>7,667</b>	<b>2,303</b>	<b>25,534</b>
	<b>женски</b>		<b>1,00<sup>a</sup></b>		
<b>старост</b>		<b>0,005</b>	<b>1,063</b>	<b>1,019</b>	<b>1,109</b>
образовање	без школе и ОШ		1,00 <sup>a</sup>		
	средња школа	0,68	0,080	0,009	0,692
	факултет	0,217	0,225	0,021	2,405
<b>Значајна изложеност УВ зрацима</b>	<b>не</b>	<b>0,012</b>	<b>1,00<sup>a</sup></b>	<b>1,366</b>	<b>12,143</b>
	<b>да</b>		<b>4,073</b>		
анаменза МТ	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,937	1,078	0,167	6,979
ФП тип коже	I		1,00 <sup>a</sup>		
	II	0,943	0,933	0,138	6,290
	III	0,932	0,917	0,123	6,825
други тумори	не		1,00 <sup>a</sup>		
	да	0,157	2,250	0,731	6,921
локализација	најмање риз.		1,00 <sup>a</sup>		
	средње риз.	0,607	1,393	0,395	4,917
	високо риз.	0,775	0,833	0,239	2,903
тип	нодуларни	0,170	1,00 <sup>a</sup>	0,724	6,233
	суперфицијални		2,125		
<b>клиничка величина (вмм)</b>		<b>0,022</b>	<b>1,179</b>	<b>1,024</b>	<b>1,356</b>
тип пх	нодуларни		1,00 <sup>a</sup>		
	суперфицијални	0,264	1,875	0,622	5,694
лимфоцита ифл.	не	0,181	1,00 <sup>a</sup>	0,665	8,702
	да		2,406		
дубина (дмм)		0,498	0,867	0,573	1,311
<b>ширина (шмм)</b>		<b>0,011</b>	<b>1,284</b>	<b>1,060</b>	<b>1,556</b>
положај зареза	у тумору	0,880	1,00 <sup>a</sup>	0,333	3,605
	ван тумора		1,096		

<sup>a</sup>Референтна вредност; *OR* – Odds Ratio (унакрсни однос шанси); *CI* – Confidence Interval - (интервал поверења), *p* – вероватноћа

Од свих посматраних предиктора у униваријантној анализи (табела 27) предиктори пол, старост, изложеност УВ зрацима, клиничка величина и ширина су показали статистички значајан допринос појави зареза на удаљености већој од 0,3 mm од латералне хистолошке маргине.

Мушкарци имају 7,67 пута већу вероватноћу зареза присутног на удаљености већој од 0,3 mm од хистолошке маргине тумора у односу на жене.

Са порастом старости за 1 годину вероватноћа да ће зарез бити на удаљености већој од 0,3 mm од хистолошке маргине тумора је 1,063 пута већа.

Пацијенти који су значајније изложени УВ зрачењу имау 4,07 пута већу вероватноћу зареза на удаљености већој од 0,3 mm.

Са порастом клиничке величине за 1 mm вероватноћа да ће зарез бити већи од 0,3 је 1,179 пута већа.

Са порастом ширине за 1 mm вероватноћа да ће зарез бити већи од 0,3 је 1,284 пута већа.

#### 4.5.13.4.1. МУЛТИВАРИЈАНТНА АНАЛИЗА: ПОРЕЂЕЊЕ ГРУПА ПО УДАЉЕНОСТИ ЗАРЕЗА ДО 0,3 mm И ПРЕКО 0.3 mm ОД ЛАТЕРАЛНЕ ХИСТОЛОШКЕ МАРГИНЕ ТУМОРА

Мултиваријантна анализа (Табела 28) није показала ниједног статистички значајног предиктора.

Нема фактора који су и након мултиваријантне анализе имали р-вредност < 0,5.

Табела 28. Мултиваријантна анализа: поређење група по удаљености зареза до 0,3 mm и преко 0,3 mm

		p	OR	95% CI	
				доњи	горњи
пол	мушки	0,126	3,226	0,720	14,445
	женски		1,00 <sup>a</sup>		
старост		0,087	1,046	0,994	1,101
значајна изл УВ зрацима	не	0,116	1,00 <sup>a</sup>	0,764	11,543
	да		2,970		
ПХ ширина (mm)		0,215	1,244	0,881	1,759
клиничка величина		0,886	0,978	0,716	1,334

## 5. ДИСКУСИЈА

БЦК је најчешћи тумор у хуманој популацији са сталним порастом инциденције у свету и у нашој земљи (1, 61, 62). Сматра се да је број БЦК већи од регистрованог како у Србији, тако и у другим земљама света. Разлог овоме је недостатан систем регистрације БЦК. Наиме, најчешће се региструје пацијент, а не конкретан број тумора, или се региструје само први или примарни БЦК. Такође, одређени број БЦК се лечи нехируршким методама, без претходно патохистолошки потврђене дијагнозе, и самим тим се не уводе у регистре (3).

### 5.1. ОСОБИНЕ УЗОРКА

Истраживањем је обухваћено 45 испитаника код којих је ексцидирано 60 БЦК. Узорак, иако одабран насумичном методом, својим карактеристикама у многоме одговара епидемиолошким подацима и особинама узорака релевантних студија са територије Србије, Европе и света.



Учесталост БЦК је већа у мушкараца, али се пораст инциденције БЦК у жена очитује у епидемиолошким студијама (1, 2, 6). Према подацима Регистра за малигне неоплазије Војводине у периоду од 2004. до 2008. године просечна инциденција износи 27,44 на 100.000 становника, мушкарци обољевају нешто чешће у односу на жене - 1,15:1 (63). Демографски подаци студије спроведене на територији града Београда на узорку од 9.063 особа оболелих од примарног БЦК говоре о односу међу половима 4600 (мушкарци): 4463 (жене), односно: 1,03 у корист мушкараца (62).

Промена односа учесталости БЦК међу половима може се објаснити тиме што је последњих пет деценија излагање женског пола факторима ризика значајно повећано. Поред преузимања традиционално „мушких послова“, жене се и кроз упражњавања слободних активности, као и зарад праћења трендова „преплануле лепоте“ а тако и због начина облачења више излажу значајном фактору ризика – УВ зрцима.

У испитиваном узорку однос полова је 1:1,37 у корист женског пола. Број испитаника је мали да би ова разлика у трендовима била значајна, али је резултат у складу са светским трендовима пораста инциденције БЦК у жена.

БЦК је карцином одрасле доби, односно инциденција расте са порастом година живота (64). Изузетно ретко БЦК се може јавити у деце (65). У већини публикованих светских и европских студија уочљив је јасан пораст инциденције БЦК у оба пола и у свим старосним групама у првој декади двадесет првог века (64). У Србији из објављених података стандардизованих по полу види се пораст БЦК од 1999. године до 2006. године за 9.6% у мушкараца и 6.7% код жена (62).

Такође пораст инциденције је за мушкарце био већи у старосним групама преко 69 година, за разлику од жена где је најинтензивнији пораст инциденције био у старосним групама испод 59 година (62).

Друге студије спроведене у европским земљама такође показују је присутан пораст инциденце БЦК код млађих особа (66). нарочито у млађих жена (67). Са друге стране, присутан је и повећан ризик од појаве примарног БЦК код жена у

старијој животној доби, нарочито код оних које користе хормонску естрогенску супституциону терапију (68)

Резултати предметног истраживања, иако на релативно малом узорку, у корелацији су са резултатима публикованих студија. Уочена је статистички значајна разлика на нивоу  $p \leq 0,05$  у броју мушких испитаника старијих од 70 година (57,9%). Дакле највећи број испитаника мушког пола припадао је старосној групи старијих од 70 година. Са друге стране, највећи број жена оболелих од БЦК у овом истраживању припадају млађој старосној групи од 55-70 година старости (46,2%) ( $\chi^2$  тест,  $\chi^2=7,260$ ).

У односу на образовни профил 24% испитиваног узорка чине испитаници са завршеним факултетом. Европске студије не дају јасне податке о присуству утицаја социоекономског и образовног статуса популације на учесталију појаву БЦК (69).

У односу на општу популацију на територији Војводине проценат високо образованих у узорку је скоро двоструко већи. По подацима Републичког завода за статистику из пописа од 2011. године на територији Војводине свега 14,08% популације има завршену вишу школу или факултет. Ови подаци су у складу са ниском просвешћеношћу опште популације у односу на здравствено васпитање и бригу о сопственом здрављу на које указују и подаци о одазиву на скрининг програме Института за јавно здравље Батут. Спекулишемо да су особе вишег степена образовања ближе изворима информација, где могу добити знање о клиничком изгледу тумора коже, факторима ризика за настанак истих и опасности од неблагоприятног лечења тумора коже.

У односу на присуство фактора ризика, најзначајнији фактор је свакако појачано излагање УВ зрацима које повећава ризик од појаве немеланомских карцинома коже (70). Професионално (71), као и рекреативно интензивно излагање УВ зрацима доприноси повећаном ризику обољевања од БЦК.

Нашли смо да је преко половине (53,3%) испитаника дало анамнестички податак о интензивном излагању УВ зрачењу, да ли приликом обављања посла или током слободних активности. Овај проценат сличан је и у другима студијама (72),

међутим немамо податке о просечном интензитету излагања УВ зрачењу популације којој припада узорак. Ове податке не дају ни друге студије.

Други фактори ризика као употреба алкохола (73) и пушење (74), за које се спекулише да носе повећан ризик за настанак БЦК нису испитивани у нашем истраживању.

## 5.2. РАЗЛИКА ИЗМЕЂУ ОБЕЛЕЖЕНЕ КЛИНИЧКЕ И МИКРОСКОПОМ ИЗМЕРЕНЕ ПАТОХИСТОЛОШКЕ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ БЦК

Постоје бројни терапијски модалитети лечења БЦК. Најефикаснија терапијска опција је Микрографска хирургија (75). Ова метода представља технику ексцизије кожных тумора континуираног раста са апсолутном контролом периферних и дубоких маргина, јер се патохистолошки узорак припрема хоризонталним секцијама што омогућава преглед читаве циркумференције маргина а процес се понавља у стадијумима све док се не добију негативне маргине. Овом техником се постиже стопа излечења од 99% за примарне и 94.4% за рекурентне БЦК (33, 35). С обзиром на комплексност и цену спровођења ове методе (76) иста је резервисана за БЦК агресивне хистолошке слике, високо ризичне локализације и рекурентне туморе (35, 38).

Најчешћи вид лечења БЦК је хируршка ексцизија. Хируршка ексцизија је и у свету стандардна препоручена терапијска опција за све БЦК код којих није идикована Микрографска хирургија. Такође хируршка ексцизија је препоручена и у односу на цену спровођења терапије у односу на постигнут резултат лечења (77).

За успех хируршког лечења БЦК важно је да је тумор отклоњен у целости и то приликом прве ексцизије, због тога што је доказано да примарни БЦК имају већу стопу излечења од рецидивантних БЦК (78). Услов за излечење примарног БЦК је

да је клиничка маргина добро одређена у односу на микроски одређену маргину тумора. Како се не може увек са потпуном сигурношћу предвидети латерална маргина тумора клиничким прегледом, користе се сигурносне односно хируршке маргине.

Према препорукама важећих клиничких водича и референтних уџбеника базираним на резултатима добијеним мета анализама мали базоцелуларни карциноми (величине до 20 односно до 25 mm, у зависности од извора) ексцидирају се до здравог ткива са латералним сигурносним маргинама од око 5 mm (33, 79, 80). Већи примарни (преко 20 односно 25 mm), агресивни и рекурентни БЦК ексцидирају се са сигурносним маргинама од 10 mm (2, 33, 77). Стопа комплетно ексцидираних БЦК величине до 20 mm са сигурносним маргином од 5 mm је 95% (33, 81).

Величина прстена сигурносних маргина са друге стране доприноси величини формираног дефекта након уклањања тумора. Што је боља корелација клиничке процене и патохистолошке оцене маргине тумора, то је могуће употребити мањи прстен сигурносне маргине.

Кроз наше истраживање добијени су прецизни подаци о томе колико се клиничка процена разликује од патохистолошке маргине. У 95% узорака разлика клиничке процене и реалне маргине (границе) тумора је до 1.5 mm. У 97.6% ексцидираних БЦК разлика измађу клиничке процене и патохистолошке маргине је мања од 2 mm.

Оцена адекватности клиничке процене у односу на реалну маргину тумора није испитивана на већем броју узорака. Заправо само једна студија се може цитирати из литературе. У тој студији је на 101 БЦК уз помоћ 2.5 x бинуколорног увеличавајућег апарата одређивана клиничка маргина обележена методом електродисекације. Закључак ове студије је да је клиничка маргина одређена прецизношћу од 1 mm у 94% случајева у односу на реалну маргину измерену патохистолошким прегледом (82).

У нашем истраживању резултати указују на нешто мању прецизност, јер је у 88,4% узорака зарез је био удаљен 1 mm или мање од 1 mm од хистолошке маргине

тумора. Са друге стране, у поменутој студији није дефинисано на који начин је (и да ли је уопште) кориговано деструктивно и контрактилно дејство елктрохируршког процеса дисекације који је коришћен за обележавање клиничке маргине. У сваком случају у нашем истраживању добијен је значајан податак да је клиничка маргина одређена са прецизношћу од 2 mm у 96,7% случајева, односно са прецизношћу од 1,5 mm у 95% случајева. При томе је само у једном узорку удаљеност хистолошке маргине тумора од начињеног зареза била преко 2 mm, односно 2,4 mm, а у два од 60 тумора зарез је био удаљен од хистолошке маргине 2 mm.

Код узорка код кога је маргина удаљена од зареза 2,4 mm заправо се ради о нодуларном карциному који се налази у тзв „пољу канцеризације“, које се јавља код особа које имају значајно соларно оштећење коже, и имају бројне преканцерозне промене и бројне карциноме. Начињен је зарез између тумора који је оперисан и клинички још невидљивог тумора у моменту ексцизије. Тако да се на плочици јасно уочавало присуство другог тумора чија је спољна маргина била на 2.5 mm удаљености од зареза. Конкретни пацијент је након овог налаза лечен топикалним 5% имиквимодом и шест месеци након спроведеног лечења уклоњени су преостали БЦК на кожи образа.

Следећи резултати са којима се могу упоредити резултати нашег истраживања произилазе из невеликог броја студија (37, 82, 83) у којима се одређује удаљеност патохистолошке маргине тумора од краја исечка узорка. Та удаљеност одговара препорученој заштитној маргини коју је хирург одредио на основу клиничке процене маргине тумора. Дакле резултати ових студија индиректно показују колико је клинички одређена маргина прецизна у односу на патохистолошку маргину.

У овим студијама претпостављене маргине (одређене на основу претходних истраживања и клиничког искуства аутора) примењене су у ексцизионој терапији БЦК. Повратна хистолошка анализа потврђује БЦК, и даје податак да јесте или није комплетно одстрањен тумор. У већини ових студија не обрађује се податак колико здравог ткива је сувишно одстрањено.

Надаље, у рутинском раду приликом ексцизије БЦК одређује се клиничка маргина на коју се додаје сигурносна маргина од 5 mm а потом се врши елипсоидна ексцизија, тако да се на крајевима елипсе заправо добија већа сигурносна маргина (некада и троструко) коју патохистолог читава.

У студији чији су резултати у сагласности са нашим истраживањем наводи се да је на узорку од 1539 комплетно ексцидираних БЦК код 98% просечна хируршка сигурносна маргина била 4.2 mm а просечна латерална патохистолошка слободна маргина 3.4 mm (37), што указује на добру прецизност клинички одређене маргине.

Процент појаве рецидива након хируршке ексцизије у различитим студијама креће се између 2 и 10 % и зависи углавном од хистолошког типа БЦК (82).

Поједини аутори наводе да се за јасно ограничене, нодуларне БЦК могу користити хируршке маргине од 3 mm са неизмењеним процентом патохистолошки слободних маргина (82, 83).

Наши резултати у односу на проценат инкомплетно ексцидираних БЦК, уклапају се у горе изнесене ставове других истраживача. У 45 тумора од анализираних, зарез је начињен ван тумора. Од тумора код којих је зарез начињен у тумору (15) у 14 је зарез на удаљености до 1,5 mm, а свега у једном узорку налази се на удаљености од 2,4 mm. Претпоставка је да би број инкомплетно ексцидираних тумора у нашој студији, да је коришћена заштитна маргина од свега 2 mm био 1, односно 1,6%.

Неки аутори на основу својих резултата изводе закључке да је маргина од 3 mm недовољна за БЦК мањи од 2cm на регији лица. При томе наводе да је приликом коришћења заштитне маргине од 3 mm инкомплетна ексцизија била присутна у 1.87%. Све инкомплетно ексцидиране туморе накнадно су реексцидирани са 3 mm. И поред тога, у око 3 % су забележили рецидив БЦК. Исти аутори такође наводе да је евидентна повезаност хистолошког типа тумора и рецидива БЦК. Наиме преко 90% тумора који су чинили групу рецидива имало је хистолошке карактеристике морфеаформног и микронодуларног БЦК (84).

Иако су резултати овог истраживања у складу са већином других студија, па и са нашим резултатима, налазимо да је закључак аутора да ће шире заштитне маргине довести до смањења процента хистолошки инкомплетно ексцидираних БЦК недовољно поткрепљен резултатима.

И други аутори препоручују веће маргине за БЦК, између 4-5 mm (85) и то за јасно дефинисане мале БЦК, а преко 6 mm за друге туморе.

Ове ставове сматрамо неадекватним јер, између осталог, дате студије не доказују јасно да би заштитне маргине од 5 mm дале хистолошку потврду комплетне ексцизије, већ их претпостављају. Такође, одређивање већих заштитних маргина тумора у односу на величину и локализацију, а без претходно познатог хистолошког типа тумора, није јасно довело до коначног смањења броја рецидива тумора. Много је упутније да се пре коначне ексцизије, нарочито за туморе ризичних локализација за рецидив, о ширини заштитних маргина одлука донесе на основу патохистолошког типа тумора добијеног претходном биопсијом тумора (86).

Сматрамо да је, нарочито у светлу новијих тенденција схватања БЦК као хроничног обољења (87), неопходно максимално поштедети здраво ткиво уз обавезан индивидуални приступ свакој појединачној лезији и пацијенту у целини.

У циљу повећања успешности лечења са што мањим губитком здравог ткива на малом узорку са обећавајућим резултатима тестирана је могућност примене цитодијагностичког - Цанковог (*Tzanck*) теста, односно узимања цитолошког узорка бриса са места непосредно по ексцизији и прегледање истог пре затварања дефекта (88). Међутим практична вредност ове методе је мала због комплексности која, за разлику од микрографске хирургије, не даје коначну патохистолошку верификацију одстрањености тумора.

### 5.2.1. ТУМОРИ КОД КОЈИХ ЈЕ ЗАРЕЗ БИО НАЧИЊЕН У ТУМОРУ

Додатно је анализиран број тумора код којих је зарез био присутан у тумору, дакле тумор је клиничким прегледом потцењен, што повећава ризик од инкомпетне ексцизије. Број ових тумора је 15, односно 25%. У 14 тумора зарез је начињен на мање од 1.5 mm. Само у једном случају где можемо применити концепт тзв. “поља канцеризације” тумор био ексцидиран на 2,4 mm у тумор.

Код овог узорка, као што је већ напоменуто, радило се заправо о два тумора, од којих један (микроскопски измерене величине 0,2 mm) није био клинички видљив и ексцидиран је комплетно у нашем случају с обзиром на то да су примењене стандардне заштитне маргине. Да то није био случај, односно да су примењене заштитне маргине од свега 2 mm други тумор би заостао, радило би се о инкомплетној ексцизији. Међутим код конкретног пацијента рецидив или појава новог тумора се очекују, односно присутност бројних микро тумора захтева други приступ лечења, без обзира на величину заштитне маргине (89, 90, 91).

### 5.3. ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА ЛОШИЈУ КЛИНИЧКУ ПРОЦЕНУ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ ТУМОРА

Надаље, истраживање је вођено у циљу идентификовања могућих предиктивних фактора који би се у клиничкој пракси могли употребити за издвајање тумора код којих је корелација клиничке и патохистолошке маргине непредвидива, односно код којих је ризик за лошу процену клиничке маргине већи.

У том циљу су анализирани демографски, анамнестички подаци, као и подаци добијени анализом клиничких и патохистолошких карактеристика тумора.



### 5.3.1. ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА ЛОШИЈУ КЛИНИЧКУ ПРОЦЕНУ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ ТУМОРА - КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА

У односу на демографске карактеристике испитаника униваријантним анализама по групама различите удаљености зареза од маргине тумора у већини случајева истраживање је показало да нема статистички значајне разлике у удаљености зареза од хистолошке маргине тумора.

Тамо где су униваријантном анализом пол или старост показали статистички допринос појави зареза на удаљености већој од 0,5 mm (пол), односно 0,3 mm (пол, старост) мултиваријантна анализа је искључила предиктивну особину датих демографских података.

Такође, демографске карактеристике нису се показале као предиктивни фактори кроз униваријантну анализу по групама присутности зареза ван тумора или у њему.

Мали број студија, и то углавном индиректно, обрађује утицај демографских карактеристика на комплетност ексцизије БЦК. У складу с нашим резултатима, ни други истраживачи нису нашли да постоји повезаност (92).

Са друге стране нека истраживања налазе да је мушки пол независан предиктивни фактор за појаву инкомплетне ексцизије (78), а други да је то управо женски пол (93).

У односу на анамнестичке податке о значајној изложености УВ зрачењу, иако се из графичког приказа односа удаљености зареза може видети да је место зареза удаљеније у групи која даје податак о значајној изложености УВ зрачењу, статистичка разлика није значајна. Из униваријантних анализа по групама различите удаљености од маргине тумора издваја се резултат, да анамнестички податак о изложености УВ зрачењу повећава 4,07 пута вероватноћу да ће зарез бити на већој удаљености од 0.3 mm. Са друге стране, мултиваријантом анализом није потврђена статистичка значајност овог предиктивног фактора.

Иако је логично претпоставити да ће анамнестички подаци о значајној изложености УВ зрачењу који подразумевају и веће соларно оштећење коже допринети лошијој процени клинчке маргине, то нисмо доказали. Такође, на лошију клиничку процену маргине тумора нису утицали ни подаци о претходним и тренутно присутним немеланомским туморима коже, као ни припадност светлијим типовима коже по Фицпатрику.

С обзиром да у савременим студијама нема јасних података о наведеним могућим предиктивним факторима, сматрамо да су за доношење крајњих закључака потребна даља истраживања.

### 5.3.2 ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА ЛОШИЈУ КЛИНИЧКУ ПРОЦЕНУ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ ТУМОРА -- КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНИХ УЗОРАКА БЦК

#### ЛОКАЛИЗАЦИЈА ТУМОРА

Локализација тумора није се показала у нашем истраживању као могући предиктивни фактор. Није уочена разлика у удаљености зареза од хистолошке маргине тумора у односу на три групе где су узорци подељени по локализацији на групу високог ризика, средњег и ниског ризика за појаву рецидива. У групи високог ризика посматране су, као што је већ изнето, локализације: скалп, аурикула и периаурикуларна регија, периокуларно, нос и параназална регија и периорална регија.

У другим истраживањима, поред тога што истичу најчешћу појаву рецидива на овим локализацијама (94), налазе и да су тумори тих локализација чешће инкомплетно ексцидирани. БЦК је најчешће локализован на кожи главе и врата, а по истраживањима најчешће се инкомплетна ексцизија јавља на локализацијама скалпа, ува, периокуларно и на носу (95).

Претпоставља се да је томе разлог и козметска деликатност ових регија и поштеда ових ткива од стране оператера, односно постављање мањих заштитних маргина од препоручених. Са друге стране, биолошке особине БЦК ризичних локализација за рецидив на тим регијама су другачије, односно повезане са агресивнијим хистолошким типовима БЦК (3).

У нашем истраживању где смо узорак тумора по локализацији поделили у три групе у односу на ризик за рецидив, није уочена предиктивност фактора локализације за неадекватну процену клиничке маргине тумора.

Разлог да се наши резултати не уклапају у резултате других истраживача у односу на тачност процене клиничке маргине, налазимо у методолошком приступу. Наиме облежевање клиничке маргине пре акта ексцизије, мерење и одређивање заштитних маргина, а потом микроскопско мерење удаљености зареза од патохистолошке маргине за све узорке од стране истог истраживача своде ниво грешке мерења на минимум.

## КЛИНИЧКИ ТИП ТУМОРА

Иако смо у анализи удаљености зареза у односу на клинички тип тумора уочили да је она већа код тумора суперфицијалног типа у односу на нодуларни тип, статистички ова разлика није значајна.

У циљу евентуалног дефинисања клиничког типа тумора као предиктивног фактора, спровели смо униваријантне анализе у којима је упоређен клинички тип тумора у односу на различите групе по удаљености зареза од латералне хистолошке маргине тумора. Ове анализе такође нису издвојиле клинички тип тумора као предиктивни фактор.

Са друге стране у нашем истраживању био је присутан недовољан број других клиничких типова БЦК, те би за доношење правилних закључака било потребно поновити истраживање на већем узорку.

## КЛИНИЧКА ВЕЛИЧИНА ТУМОРА

Уочена је статистички значајан корелација удаљености зареза и клиничке величине тумора, а тако и хистолошке ширине тумора. Такође се и у униваријантним анализама по групама различите удаљености зареза од маргине тумора клиничка величина и хистолошка ширина издвајају као предиктивни фактори.

Повећањем величине тумора од 1 mm, као и хистолошке ширине тумора за 1 mm вероватноћа да ће зарез бити на удаљености већој од 1 mm је 1,2 пута већа. Овај параметар се из претходних истраживања такође издваја као предиктивни фактор (96). Резултати нашег истраживања потврђују резултате других аутора. Са друге стране, мултиваријантна анализа није показала предиктивност овог фактора.

## ПРИСУСТВО НАГЛАШЕНЕ ЛИМФОЦИТНЕ ИНФИЛТРАЦИЈЕ

У нашем истраживању смо очекивали да ће параметар појачаног присуства лимфоцитне инфилтрације утицати на погрешну клиничку процену маргине, али то није био случај. Иако је удаљеност зареза била већа у односу на присутност лимфоцитне инфилтрације, она статистички није била значајна. Такође ни униваријантне анализе по групама различите удаљености зареза од хистолошке маргине тумора нису показале предиктивност овог фактора.

Већину инфламаторних ћелија туморске строме БЦК чине *T* - хелпер лимфоцити, док су *T* - супресорски и *B* лимфоцити ретки, а присуство плазма ћелија повезано је са егзулцерацијом тумора (31). Познато је да је присуство лимфоцитне инфилтрације један од значајних фактора који доприносе мањем проценту присуства БЦК приликом реексцизије БЦК код тзв. „позитивног“ хистолошког налаза односно присуства маргина на ивици исечка након примарне ексцизије (97). Међутим, аутори који су ретроградно анализирали присуство инфламације у препаратима примарних БЦК који су касније рецидивирали, нису нашли да је инфилтрација у тумору од значаја за процену могућности

рецидивирања тумора (98). Подаци других истраживача о лимфоцитној инфилтрацији као предиктивном фактору за тачност процене клиничке маргине тумора, нису јасни.

## ХИСТОЛОШКИ ТИП ТУМОРА

У истраживању није добијена статистички значајна разлика у удаљености зареза од патохистолошке маргине тумора у односу на хистолошки тип тумора. У нашем истраживању овај предиктивни фактор се није показао као значајан. Иако у нашем узорку није био довољан број тумора других хистолошких типова осим нодуларног и суперфицијалог, очекивали смо да предиктивни фактор суперфицијални тип БЦК диâ статистички значајну разлику, обзиром да је раст овог типа подразумева мултицентричност и слабију клиничку ограниченост у односу на нодуларни тип.

Из метаанализе по хистолошким типовима у односу на инкомплетну ексцизију која, понављамо, индиректно може да се пореди са нашим резултатима, значајно већи проценат одлази на агресивне типове хистолошког раста (инфилтративни 22,42%, миксни 22,08%, склерозирајући 15,78%) ипак постоји и разлика између индолентних типова суперфицијалног - 7,56% и нодуларног на кога отпада свега 3,18% од свих инкомплетно ексцидираних БЦК (99).

Хистолошки тип тумора је од изузетне важности за лечење БЦК. Иако су агресивни типови раста знатно ређи, код њих је стопа инкомплетне ексцизије значајно већа (100, 101) што поред хистолошке агресивности додатно доприноси чешћој појави рецидива.

Веома ретко (< 2% свих карцинома коже) наилази се на хистолошки ентитет који представља константну контроверзу, базосквамозни (метатипични) карцином (БСК), где крупне базалоидне ћелије великих бледих нуклеуса формирају агрегате са фокалним накупинама сквамозних ћелија у центру агрегата или расејаним по читавој лезији. Тумор је изразито агресивног биолошког понашања, показује

инфилтративни раст и склон је рецидивима и метастазирању. Предмет дебате је да ли се ради о колизији два тумора (базоцелуларног и сквамозелуларног карцинома-СЦК), да ли је у питању кератотични БЦК агресивног понашања или до појаве БСК долази услед диференцијације БЦК у СЦК (102, 103, 104). У терапијском приступу БЦК са хистолошким карактеристикама СЦК третира се као и СЦК.

Поново подвлачимо важност хистолошког типа у лечењу и прогнози БЦК и наглашавамо да је пре доношења одлуке о начину лечења уопште, а тиме и одлучивања о величини прстена заштитне маргине уколико се планира хируршка ексцизија од пресудног значаја начинити биопсију репрезентативног дела тумора. Без обзира на то што у одређеном броју случајева (око 11%) биопсија не одговара коначној патохистолошкој дијагнози тумора (105) по хистолошком типу, сматрамо да одлука о лечењу тумора на ризичним локализацијама мора бити донета на основу патохистолошког налаза биопсије тумора.

У практичном раду, уколико би се резултати овог истраживања потврдили на већем узорку, претпостављамо да би се примарна ексцизија са сигурносним маргинама од 2 mm могла посматрати као ексцизиона биопсија БЦК, као што је то случај у терапији меланома (106), која би у преко 95% значила и завршетак лечења БЦК, али да би се тек по завршетку патохистолошке анализе доносила коначна одлука о евентуалној даљој терапији БЦК.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

1. У испитиваном узорку разлика између клинички обележене и микроскопом измерене латералне маргине је у више од 95%, односно у 96,7% мања од 2 mm.
2. Ниједан од испитиваних могућих предиктивних фактора није показао статистички значајну предиктивност у смислу корелације клиничке и патохистолошке латералне маргине и њихове међусобне разлике.
3. Постоји позитивна корелација између клинички процењене и патохистолошки одређене латералне маргине БЦК.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Lomas, A., Leonardi-Bee, J. & Bath-Hextall, F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol* 2012; 166: 1069–80.
2. Netscher DT, Spira M. Basal cell carcinoma: an overview of tumor biology and treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2004; 113: 74e-94e.
3. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern Pathology* 2006; 19: S127-S47.
4. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006; 12(5):7.
5. Panizza BJ. An Overview of Head and Neck Malignancy with Perineural Spread. *J Neurol Surg B*. DOI: 10.1055/s-0036-1579778.
6. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int J Cancer* 2007; 121(9): 2105-8.
7. Škrbić S. Uticaj tipa kože na pojavu, broj i distribuciju bazocelularnog karcinoma. (magistarski rad) Novi Sad: Medicinski fakultet oktobar 2010.



8. Betti R, Radaelli G, Mussino F, Menni S, Crosti C. Anatomic location and histopathologic subtype of basal cell carcinomas in adults younger than 40 or 90 and older: any difference?. *Dermatol Surg.* Feb 2009;35(2):201-6.
9. Griffin JR, Cohen PR, Tschen JA, Mullans EA, Schulze KE, Martinelli PT, et al. Basal cell carcinoma in childhood: case report and literature review. *J Am Acad Dermatol.* Nov 2007;57(5 Suppl):S97-102.
10. Roš T, Gajić B, Rajić N, Ivkov-Simić M, GajinovZ. Basal cell carcinoma: a frequent challenge. *Serb J Dermatol Venerol* 2012; 4 (1): 5-17.
11. Merlo, L. M., Pepper, J. W., Reid, B. J. & Maley, C. C. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6: 924–35.
12. Greaves, M. & Maley, C. C. Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012; 481: 306–13.
13. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer, *Nat. Cell Biol.* 2013; 2: 126–34
14. Wang GY, Wang J, Mancianti ML, Epstein EH Jr. Basal cell carcinomas arise from hair follicle stem cells in *Ptch1*(+/-) mice. *Cancer Cell.* 2011 Jan 18;19(1):114-24.
15. Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, Sotiropoulou PA, Blanpain C. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol.* 2010 Mar;12(3):299-305.
16. Daya-Grosjean L, Couve´-Privat S. Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas, *Cancer Lett* 2005; 225:181-92.

17. Agar NS et al. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: A role for UVA in human skin carcinogenesis, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 6;101(14):4954-9. Epub 2004 Mar 23.

18. Newman JC, Leffell DJ. Correlation of embryonic fusion planes with the anatomical distribution of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33:957–964; discussion 965.

19. Golitz LE, Norris DA, Luekens CA Jr, Charles DM. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Multiple basal cell carcinomas of the palms after radiation therapy. *Arch Dermatol*. 1980; 116: (10):1159-63.)

20. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:722-33.

21. Pembroke AC, Liddell K. Basal cell epithelioma with a hypopigmented halo. *Arch Dermatol*. 1981;117:317.

22. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997;69:299–308.

23. Rapini, Ronald P.; Bologna, Jean L.; Jorizzo, Joseph L. *Dermatology* 2007; 2-Volume Set. St. Louis: Mosby.

24. Menzies SW. Dermoscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Clin Dermatol* 2002; 20(3):268-9.

25. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004; 140(12): 1485-9.

26. Scalvenzi M, Lembo S, Francia MG, Balato A. Dermoscopic patterns of superficial basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2008; 47: 1015-8.
27. Ulrich M, Astner S, Stockfleth E, Rowert-Huber J. Noninvasive diagnosis of non-melanoma skin cancer: focus on reflectance confocal microscopy. *Expert Review of Dermatology* 2008; 3(5): 557-67.
28. Desai TD, Desai AD, Horowitz DC, Kartono F, Wahl T. The use of high frequency ultrasound in the evaluation of superficial and nodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007;33:1220-7.
29. Poljački M, Jovanović M, Matović Lj, Lugonja B, Gajić B, Roš T. Topical photodynamic therapy. *Arch Oncol* 2006;14(1-2):39-44.
30. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Pathology and Genetics of skin tumours World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon 2006.
31. Vantuchova Y, Curik R. Histological types of basal cell carcinoma. *Scr Med (BRNO)* 2006;79(5-6):261-70.
32. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008; 159: 35-48.
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. 2011;v.1:Accessed June 3 2011. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf).
34. Varga E, Korom I, Raskó Z, Kis E, Varga J, Oláh J, Kemény L. Neglected Basal Cell Carcinomas in the 21st Century. *J Skin Cancer*. 2011;2011:392151. Epub 2010 Nov 25.

35. Krunic A. Hirurgija u dermatologiji. U: Karadaglić Đ. ur. Dermatologija. Beograd: Vojna štamparija 2000: 2283-92.
36. Semchyshyn NL, Sengelmann RD. Surgical complications. Medscape.com [homepage on the Internet]. New York: Medscape, LLC; © 1994-2012 [cited 2012 Jan 9]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1128404-overview>.
37. Griffiths RW, Suvarana SK, Stone J. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper? *J Plast Reconstr Aes* 2007; 60(1):41-7.
38. Steinman HK. Indications for Mohs surgery. In: Gross KG, Steinman HK, Rapini RP, eds. *Mohs Surgery: Fundamentals and Techniques*. St Louis, Missouri: Mosby Inc; 1999: p. 4-14.
39. Barlow JO, Zalla MJ, Kyle A, DiCaudo DJ, Lim KK, Yiannias JA (June 2006). "Treatment of basal cell carcinoma with curettage alone". *J. Am. Acad. Dermatol.* **54** (6): 1039–45.
40. El-Tonsy MH, El-Domyati MM, El-Sawy AE, El-Din WH, Anbar TEA, Raouf HA. Continuous-wave Nd:Yag laser hyperthermia: a successful modality in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatology Online Journal* 2004; 10 (2):3.
41. Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* Sep 2002;47(3):390-8.
42. Wasif Saif M, Hashmi S, Mattison L, Donovan BW, Diasio BR. Peripheral neuropathy exacerbation associated with topical 5-fluorouracil. *Anti-Cancer Drugs* 2006, 17 (9):1095-98.

43. Punjabi S, Cook LJ, Kersey P, Marks R, Cerio R. Solasodine glycoalkaloids: a novel topical therapy for basal cell carcinoma. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicenter study. *Int J Dermatol* 2008; 47: 78-82.
44. Bianchi L, Orlandi A, Campione E, Angeloni C, Costanzo A, Spagnoli LG, Chimenti S. Topical treatment of basal cell carcinoma with tazarotene: a clinicopathological study on a large series of cases. *Br J Dermatol* 2004; 151: 148-56.
45. Coggnetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HG, Green WH. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol*. Dec 2012;67(6):1235-41.
46. Ceilley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2006;45:489-98.
47. Moeholt, K, Aagaard, H, Pfeiffer, P, & Hansen, O. (1996). Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma – a review of the literature. *Acta Oncologica* 1996; 35(6): 677–82.
48. Kempf RA. Systemic therapy of skin carcinoma. *Cancer Treat Res*. 1995;78:137-62.
49. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1164-72.
50. Erevedge (vismodegib) Prescribing Information. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/2033881bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2033881bl.pdf). Accessed January 30, 2012.

51. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, Khodosh R, Chandra K, Fu T, Gilliam A, Molgo M, Beachy PA, et al. 2014. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 32(8):745–751.

52. Harris RB, Alberts DS. Strategies for skin cancer prevention. *Int J Dermatol* 2004; 43: 243-51.

53. Prado R, Francis SO, Mason MN, Wing G, Gamble RG, Dellavalle R. Nonmelanoma skin cancer chemoprevention. *Dermatol Surg* 2011;37(11):1566-78.

54. Otley CC, Stasko T, Tope WD, Phil M, Lebwohl M. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with systemic retinoids: practical dosing and management of adverse effects. *Dermatol Surg* 2006; 32: 562-8.

55. Van Iersel CA, Van de Velden HVN, Kusters CDJ, Spauwen PHM, Blokx WAM, Kiemeney LALM, et al. Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: implications for follow-up. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1078-80.

56. McLoone NM, Tolland J, Walsh M, Dolan OM. Follow-up of basal cell carcinomas: an audit of current practice. *JEADV* 2006; 20: 698-701.

57. Karagas MR, Zens MS, Nelson HH, Mabuchi K, Perry AE, Stukel TA, et al. Measures of cumulative exposure from a standardized sun exposure history questionnaire: a comparison with histologic assessment of solar skin damage. *Am J Epidemiol.* 2007; 15;165(6):719-26.

58. FitzpatrickTB: Soleiletpeau. *Journal de Médecine Esthétique* 1975; 2:33-34.

59. Kerns MJJ, Darst MA, Olsen TG, Fenster M, Hall P, Grevey S. Shrinkage of cutaneous specimens: formalin or other factors involved? *J Cutan Pathol* 2008;35:1093-6.

60. Hudson-PeacockMJ, MatthewsJNS, LawrenceCM. Relation between size of skin, excision, wound and specimen. *JAm Acad Dermatol* 1995; 32: 1010.
61. Rubin AI, Elbert HC, Ratner D. Basal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(21): 2262-9.
62. Nonmelanoma Skin Cancer in the Population of the City of Belgrade in the Period 1999-2011. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(5-6):290-5.
63. Neobjavljeni podaci Registra za maligne bolesti Vojvodine. Sremska Kamenica: Institut za onkologiju Vojvodine; 2011.
64. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. *Br J Cancer.* 2014 Jul 8; 111(1):203-6.
65. Kuvat SV, Gücin Z, Keklik B, Özyalvaçlı G, Başaran K. Basal Cell Carcinoma in a Child. *Journal of Skin Cancer*, vol. 2011, Article ID 752901, 3 pages, 2011. doi:10.1155/2011/752901.
66. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005; 152: 481–488.
67. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer.* 2010; 127(9):2190-8.
68. Cahoon EK, CM, Ntowe E, Bowen EM, Michele M. Doody MM, Alexander BH, Lee T, Mark P, Little MP, Linet MS, Freedman DM. Female Estrogen-Related Factors and Incidence of Basal Cell Carcinoma in a Nationwide US Cohort. *J. Clin. Oncol.* Dec 1, 2015:4058-4065; published online on November 2, 2015.

69. van Hattem S, Aarts MJ, Louwman WJ, Neumann HA, Coebergh JW, Looman CW, et al. Increase in basal cell carcinoma incidence steepest in individuals with high socioeconomic status: results of a cancer registry study in The Netherlands. *Br J Dermatol* 2009; 161: 840–845.

70. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 291–307.

71. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br. J. Dermatol.* 2012;165, 612–25.

72. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, Chinni LM, Gobello T, Mazzanti C, Puddu P, Pasquini P. Risk Factors for Basal Cell Carcinoma in a Mediterranean Population: Role of Recreational Sun Exposure Early in Life. *Arch Dermatol.* 2001;137(9):1162-68.

73. Kubo JT, Henderson MT, Desai M, Wactawski-Wende J, Stefanick ML, Tang JY. Alcohol consumption and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control* 2014; 25:1–10.

74. Song F, Qureshi AA, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012; 41:1694–1705.

75. Chren MM. Determining the Value of Surgical Therapies for Basal Cell Carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006;142(2):231-232.



76. Essers BB, Dirksen CD, Nieman FM, et al. Cost-effectiveness of Mohs Micrographic Surgery vs Surgical Excision for Basal Cell Carcinoma of the Face. *Arch Dermatol*. 2006;142(2):187-194.

77. Kauvar AN, Cronin T Jr, Roenigk R, Hruza G, Bennett R. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg*. 2015 May; 41(5):550-71.

78. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992 Jun; 18(6):471-6.

79. Ančevski A. Bazocelularni karcinom. U: Karadaglić Đ. ur. *Dermatologija*. Beograd: Vojna štamparija 2000: 825-834.

80. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Peterson SR et al. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:464–8.

81. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1987;123(3):340-4.

82. Epstein E. How accurate is the visual assessment of basal carcinoma margins? *Br J Dermatol* 1973; 89(1):37-43.

83. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. “Non-melanoma skin cancer,” *The Lancet*, vol. 375, no. 9715, pp. 673–685, 2010.

84. Cigna E, Tarallo M, Maruccia M, Valentina Sorvillo V, Pollastrini A, Scuderi N. Basal Cell Carcinoma: 10 Years of Experience. *Journal of Skin Cancer*, vol. 2011, Article ID 476362, 5 pages, 2011. doi:10.1155/2011/476362.

85. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112(1):57-63.

86. Robinson AJ, Walsh M, Hill C. Histopathological variation of incompletely excised Basal Cell Carcinoma's and the variation with the grade of surgeon – Implications for revalidation. *Eur J Surg Oncol*, Volume 41 , Issue 1 , 165 – 68.

87. Van der Geer S, Reijers HA, van Tuijl HFJM, de Vries H, Krekels GA. Need for a new skin cancer management strategy. *Arch Dermatol* 2010; 146: 332-36.

88. Baba M, Duru M, Seçkin D. A Useful Alternative Approach for the Treatment of Well-Demarcated Basal Cell Carcinoma: Surgical Excision and Margin Control with Tzanck Smear Test. *Derm Surg* 2010; 36 (5) 659–664.

89. Germline *BAP1* mutations predispose also to multiple basal cell carcinomas. de la Fouchardière A, Cabaret O, Savin L, Combemale P, Schwartz H, Penet C, Bonadona V, Soufir N, Bressac-de Paillerets B. (2015), *Clinical Genetics*, 88: 273–277. doi: 10.1111/cge.12472.

90. Hofbauer G, Anliker M., Boehncke WH, Brand C, Braun R, Gaide O, Hafner J, Hunger R, Itin P, Kaeuper G, Lautenschlager S, Mainetti C, Streit M. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14026.

91. Graells J, Ojeda R, García-Cruz A. Efecto del imiquimod comparado con la cirugía sobre el campo de cancerización en el carcinoma basocelular. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:53–59.

92. Demirseren DD, Ceran C, Aksam B, Demirseren ME, Metin A. Basal cell carcinoma of the head and neck region: a retrospective analysis of completely excised 331 cases. *J Skin Cancer* 2014; 2014: 858636.

93. Malik V, Goh KS, Leong S, Tan A, Downey D, O'Donovan D. Risk and outcome analysis of 1832 consecutively excised basal cell carcinomas in a tertiary referral plastic surgery unit. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010 Dec; 63(12):2057-63.

94. Fitzpatrick JE, Whalen EA. Basal cell carcinoma or not? Histological variants and mimics of the most common cutaneous malignancy. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1999; 18 (1): 15-24.

95. Kumar P, Orton CI, McWilliam PLJ, Watson S. Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit. *British Journal of Plastic Surgery* 2000; 53(7):563–6.

96. Breuninger H, Dietz K. Prediction of Subclinical Tumor Infiltration in Basal Cell Carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 17(7): 574–78.

97. Palmer, V. M. and Wilson, P. R. (2013), Incompletely Excised Basal Cell Carcinoma: Residual Tumor Rates at Mohs Re-Excision. *Dermatologic Surgery*, 39: 706–718. doi: 10.1111/dsu.12113.

98. Vučković N. Histološke i hemijske karakteristike lokalnih recidiva primarnih malignih tumora epidermisa. 1993. Doktorska disertacija Novi Sad: 178.

99. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015;90(3):377–383. doi:10.1590/abd1806-4841.20153304.

100. Farhi D, Dupin N, Palangié A, Carlotti A, Avril MF. Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg*. 2007 Oct; 33(10):1207-14.

101. Salasche SJ, Amonette RAJ. Morpheaform basal-cell epitheliomas. A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *Dermatol Surg Oncol*. 1981 May; 7(5):387-94.

102. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg* 2006; 32: 542-51.

103. Constantino D, Lowe L, Brown DL. Basosquamous carcinoma – an under-recognized, high risk cutaneous neoplasm: case study and review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2006; 59: 424-8.

104. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basosquamous carcinoma treatment with Mohs micrographic surgery. *Cancer* 2005; 104 (1): 170-5.

105. 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 Aug; 27(8):985-9.

106. Радна група за национални водич за меланом. Меланом - превенција дијагностика и лечење. Министарство здравља републике Србије, Београд 2014: 16.

## 8. ПРИЛОЗИ

1. формулари: „Информација за испитаника“ и „Сагласност информисаног испитаника“ - ћирилично писмо

Информација за испитаника

Поштована/и,

На Клиници за кожно-венеричне болести КЦ Војводина у току је истраживање под називом: „КОРЕЛАЦИЈА КЛИНИЧКИ И ПАТОХИСТОЛОШКИ ОДРЕЂЕНЕ ЛАТЕРАЛНЕ МАРГИНЕ КОД БАЗОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА КОЖЕ“, чији је циљ прецизно, микроскопско утврђивање спољашње границе ове честе врсте тумора/израслине на кожи. Клиничким прегледом ова врста тумора је пронађена и на Вашој кожи.

Базоцелуларни карцином коже (у даљем тексту БЦК) има изузетно добру прогнозу ако се не време и правилно лечи. Најчешћи метод лечења БЦК је хируршко уклањање истог – операција која се спроводи у локалној анестезији. Досадашња истраживања су потврдила да се највећи број БЦК комплетно одстрани уколико се исече и 5 милиметара здравог ткива у непосредној околини БЦК (онај део коже око БЦК на коме се голим оком види здрава а не тумором измењена кожа). Ова истраживања су спроведена на начин да се исечено ткиво прегледа под микроскопом да би се видело да тумор не прелази исечене границе. У истраживању у коме ћете Ви учествовати, пре исецања тумора (са стандардних 5 мм здравог ткива) обележиће се оком видљива граница промене, а у следећој фази ће се та линија под микроскопом упоредити са правом, голи оком невидљивом границом тумора и разлика измерити у десетим деловима милиметра. До сада у Србији није било спроведено истраживање овог типа, а и у свету их има мало, али су иста показала да је довољно одстранити тумор и са 2 милиметра здравог ткива да би се постигло излечење. Примена резултата овог истраживања била би уштеда здравог ткива како би се побољшао функционални и естетски резултат лечења. Ако је нпр БЦК пречника 1 цм исецањем 2 мм око тумора (а не 5мм) сачувало би се око 1.5 цм<sup>2</sup> здравог ткива.

Сама процедура подразумева давање локалног анестетика у кожу, чишћење и припрему оперативног поља, обележавање клиничке границе БЦК хируршким ножем, исецање БЦК и стандардних 5 мм здравог ткива, затварање настале хируршке ране.

Сви подаци добијени током узимања стандардне историје болести, као и резултати лечења су поверљиви тј загарантована је њихова тајност.

Од истраживања не треба да очекујете никакву материјалну или другу личну корист. Ваше учешће у истраживању је добровољно.

Слободни сте да о овом истраживању поставите питања и добијете додатне информације од Др Браниславе Гајић у директном контакту или путем телефона: 021 484 3448.

Ваш не пристанак на учешће или Ваше одустајање од учешћа у истраживању у било којој фази истраживања неће утицати на даљи ток Вашег лечења и однос лекара или другог особља КЦВ према Вама.

Уколико прихватате да учествујете у истраживању, молим Вас да потпишете понуђени образац.

Са поштовањем,

Др Бранислава Гајић

Клиника за кожно-венеричне болести, КЦ Војводине.

## **САГЛАСНОСТ ИНФОРМИСАНОГ ИСПИТАНИКА**

Ја, \_\_\_\_\_ (име и презиме испитаника)  
прочитала/о сам и разумела/о текст Информације за испитаника који се односи на истраживање о базоцелуларном карциному коже, а које се спроводи на Клиници за кожно-венеричне болести КЦ Војводине у Новом Саду.

На сва евентуална додатна питања у вези са наведеним истраживањем могла/могао сам добити одговор од истраживача, Др Браниславе Гајић.

Упозната /упознат сам да мој не пристанак на учешће у истраживању или одустајање од истраживања у било ком моменту неће утицати на даљи ток мог лечења. Гарантује ми се тајност личних података. Од овог истраживања не очекујем никакву личну корист.

Свесно и добровољно пристајем да учествујем у истраживању, на начин и под условима описаним у Информацији за испитаника.

\_\_\_\_\_  
Потпис испитаника

\_\_\_\_\_  
Потпис истраживача, лекара

2. формулар: „Информација за испитаника и Сагласност информисаног испитаника“ - латинично писмо

Informacija za ispitanika

Poštovana/i,

Na Klinici za kožno-venerične bolesti KC Vojvodina u toku je istraživanje pod nazivom: „KORELACIJA KLINIČKI I PATOHISTOLOŠKI ODREĐENE LATERALNE MARGINE KOD BAZOCELULARNOG KARCINOMA KOŽE“, čiji je cilj precizno, mikroskopsko utvrđivanje spoljašnje granice ove česte vrste tumora/izrasline na koži. Kliničkim pregledom ova vrsta tumora je pronađena i na Vašoj koži.

Bazocelularni karcinom kože (u daljem tekstu BCK) ima izuzetno dobru prognozu ako se ne vreme i pravilno leči. Najčešći metod lečenja BCK je hirurško uklanjanje istog – operacija koja se sprovodi u lokalnoj anesteziji. Dosadašnja istraživanja su potvrdila da se najveći broj BCK kompletno odstrani ukoliko se iseče i 5 milimetara zdravog tkiva u neposrednoj okolini BCK (onaj deo kože oko BCK na kome se golim okom vidi zdrava a ne tumorom izmenjena koža). Ova istraživanja su sprovedena na način da se isečeno tkivo pregleda pod mikroskopom da bi se videlo da tumor ne prelazi isečene granice. U istraživanju u kome ćete Vi učestvovati, pre isecanja tumora (sa standardnih 5 mm zdravog tkiva) obeležiće se okom vidljiva granica promene, a u sledećoj fazi će se ta linija pod mikroskopom uporediti sa pravom, goli okom nevidljivom granicom tumora i razlika izmeriti u desetim delovima milimetra. Do sada u Srbiji nije bilo sprovedeno istraživanje ovog tipa, a i u svetu ih ima malo, ali su ista pokazala da je dovoljno odstraniti tumor i sa 2 milimetra zdravog tkiva da bi se postiglo izlečenje. Primena rezultata ovog istraživanja bila bi ušteda zdravog tkiva kako bi se poboljšao funkcionalni i estetski rezultat lečenja. Ako je npr BCK prečnika 1 cm isecanjem 2 mm oko tumora (a ne 5mm) sačuvalo bi se oko 1.5 cm<sup>2</sup> zdravog tkiva.

Sama procedura podrazumeva davanje lokalnog anestetika u kožu, čišćenje i pripremu operativnog polja, obeležavanje kliničke granice BCK hirurškim nožem, isecanje BCK i standardnih 5 mm zdravog tkiva, zatvaranje nastale hirurške rane.

Svi podaci dobijeni tokom uzimanja standardne istorije bolesti, kao i rezultati lečenja su poverljivi tj zagarantovana je njihova tajnost.

Od istraživanja ne treba da očekujete nikakvu materijalnu ili drugu ličnu korist. Vaše učešće u istraživanju je dobrovoljno.

Slobodni ste da o ovom istraživanju postavite pitanja i dobijete dodatne informacije od Dr Branislave Gajić u direktnom kontaktu ili putem telefona: 021 484 3448.

Vaš ne pristanak na učešće ili Vaše odustajanje od učešća u istraživanju u bilo kojoj fazi istraživanja neće uticati na dalji tok Vašeg lečenja i odnos lekara ili drugog osoblja KCV prema Vama.

Ukoliko prihvatate da učestvujete u istraživanju, molim Vas da potpišete ponuđeni obrazac.

Sa poštovanjem,

Dr Branislava Gajić

Klinika za kožno-venerične bolesti, KC Vojvodine.

#### SAGLASNOST INFORMISANOG ISPITANIKA

Ja, \_\_\_\_\_ (ime i prezime ispitanika)

pročitala/o sam i razumela/o tekst Informacije za ispitanika koji se odnosi na istraživanje o bazocelularnom karcinomu kože, a koje se sprovodi na Klinici za kožno-venerične bolesti KC Vojvodine u Novom Sadu.

Na sva eventualna dodatna pitanja u vezi sa navedenim istraživanjem mogla/mogao sam dobiti odgovor od istraživača, Dr Branislave Gajić.

Upoznata /upoznat sam da moj ne pristanak na učešće u istraživanju ili odustajanje od istraživanja u bilo kom momentu neće uticati na dalji tok mog lečenja. Garantuje mi se tajnost ličnih podataka. Od ovog istraživanja ne očekujem nikakvu ličnu korist.

Svesno i dobrovoljno pristajem da učestvujem u istraživanju, na način i pod uslovima opisanim u Informaciji za ispitanika.

\_\_\_\_\_  
Potpis ispitanika

\_\_\_\_\_  
Potpis istraživača, lekara