

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

KLINIČKA MEDICINA



**KLINIČKE I DERMOSKOPSKE KARAKTERISTIKE
DISPLASTIČNIH NEVUSA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Nada Vučković

Kandidat:

dr Milana Ivkov-Simić

Novi Sad, 2014.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska teza
Ime i prezime autora: AU	Milana Ivkov-Simić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Nada Vučković
Naslov rada: NR	Kliničke i dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2014.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	broj poglavlja 7, stranica 120, slika 21, grafikona 22, tabela 45, referenci 112.
Naučna oblast: NO	medicina
Naučna disciplina: ND	dermatovenerologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Sindrom displastičnog nevusa; Dermoskopija; Kožne neoplazme; Dijagnoza; Znaci i simptomi; Melanom.
UDK	616.5-006.8
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, UV Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	

Izvod: IZ

Uvod: Od kada je prvi put opisan pre 30 godina, kod porodica obolelih od melanoma kože, displastični nevus je predmet debate. Klinički najznačajnija kontroverza je da se displastični nevus klinički često smatra sumnjivim i da se teško razlikuje od ranog melanoma kože. Ovakav klinički izgled displastičnog nevusa je razlog čestih nepotrebnih ekscizija, jednog od najčešćih nevusa čoveka.

Ciljevi: Ispitati kliničke i dermoskopske karakteristike patohistološki potvrđenih displastičnih nevusa, i utvrditi učestalost displastičnih nevusa među sumnjivim melanocitnim lezijama koje su odabrane kliničko-dermoskopskim pregledom.

Metode: U analitičkoj kliničkoj studiji, u prospektivnom delu, koristili smo kliničko-dermoskopski pristup po predloženom protokolu za selekciju sumnjivih melanocitnih lezija za eksciziju. Ekscidirano je 279 lezija. Od ukunog broja, 83 su bile lezije veoma sumnive na melanom kože, kod 116 lezija melanom nije mogao biti isključen u diferencijalnoj dijagnozi, a 80 lezija su imponovale dobroćudne i ekscidirane su zbog smetnji koje su pricinjavale pacijentu. Klinički su lezije opisivane prema ABCD akronimu (A za asimetriju, B za nepravilnost ivica, C za nepravilnu prebojenost i D za veličinu preko 5 mm). Za dermoskopski opis lezija su korišćeni algoritmi *Analiza struktura* i *Lista od sedam tačaka*.

Rezultati: Nakon histopatološkog pregleda ekscidiranih 279 lezija, 242 lezije su bile nevusi, od kojih 131 displastični nevus, koji je analiziran posebno za potrebe ove studije, dok su 47 lezija činili melanomi kože. Histopatološki potvrđeni displastični nevusi su proistekli dominantno iz grupa lezija kliničko-dermoskopski upućenih kao sumnjive na melanom ili iz grupe gde melanom nije mogao biti isključen u diferencijalnoj dijagnozi OR 2,49 (95%CI 1,51-4,11) $p=0,0003$. Svako ispitano kliničko obeležje ponaosob i u svim mogućim kombinacijama, je bilo od značaja samo za melanoma kože $p<0,0001$. Nije bilo značajnih razlika u grupi displastičnih nevusa i ostalih nevusa. Displastične nevuse su činile sumnivim njihove dermoskopske karakteristike. Kod ovih nevusa je bila češća multikomponentna struktura OR 4,84 (95%CI 2,87-8,16) $p<0,0001$ i nepravilne globule OR 7,32 (95%CI 3,35-15,99) $p<0,0001$. Nepravilne mrlje su uočene kod 90/96 displastičnih nevusa i kod 41/47 melanoma bez značajne razlike.

Zaključak: Klinički displastični nevusi nisu imali kliničke karakteristike koje se obično koriste za njihov opis, te klinički nisu imali znake sumnjivih lezija. Klinički su izgledali poput banalnih nevusa. Kombinovani kliničko-dermoskopski pristup za odabir sumnjivih lezija je ukazao na značaj nekih dermoskopskih obeležja. Multikomponentna struktura i nepravilne globule su se više javljale kod displastičnih nevusa. Poseban je značaj nepravilnih mrlja koje su podjednako često bile uočavane i kod displastičnih nevusa i tankih melanoma.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>Predsednik: Doc.dr Zorica Gajinov, docent, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za dermatovenerologiju.</p> <p>Član: Prof.dr Dejan Vučković, redovni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za patologiju.</p> <p>Član: Doc.dr Željko Mijušković, docent, Medicinski fakultet Vojnomedicinska akademija, Beograd.</p> <p>Član: Doc.dr Milan Matić, docent, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za dermatovenerologiju.</p> <p>Član: Doc.dr Sonja Prčić docent, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za dermatovenerologiju.</p> <p>Rezervni član: Prof. dr Slobodan Stojanović, vanredni profesor, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za dermatovenerologiju.</p> <p>Rezervni član: Doc.dr Mirjana Živojinov, docent, Medicinski fakultet Novi Sad, Katedra za patologiju.</p>

University of Novi Sad
Medical Faculty
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. thesis
Author: AU	Milana Ivkov-Simić
Mentor: MN	Nada Vučković, , M.D. Ph.D., Full Professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Pathology.
Title: TI	Clinical and dermoscopic characteristics of dysplastic nevi
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	AP Vojvodina
Publication year: PY	2014.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad

Physical description: PD	Number of chapters 7, number of pages 120, Number of images 21, number of figures 22, Number of tables 45, number of citations 112.
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Dermatovenereology
Subject, Key words SKW	Dysplastic Nevus Syndrome; Dermoscopy; Skin Neoplasms; Diagnosis; Signs and Symptoms, Melanoma
UC	616.5-006.8
Holding data: HD	Library of Medical faculty, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Serbia.
Note: N	

Abstract: AB

Background: Dysplastic nevus, a benign melanocytic lesion has been a matter of debate over the last thirty years, since its first description in families with melanoma. The most important controversy is that dysplastic nevus is usually considered to be suspicious, not easily distinguishable from early melanoma by its clinical appearance. This is followed by numerous unnecessary excisions of a nevus that is considered to be one of the most common in humans.

Objectives: To describe the clinical and dermoscopic characteristics of dysplastic nevus, and to investigate its proportion in suspicious melanocytic lesions using clinicodermoscopic approach.

Methods: In an analytical clinical study, in the prospective part of the study, we used a combined clinicodermoscopic approach according to a proposed protocol, to select lesions for excision. A total of 279 lesions were excised. Of the total number, 83 were very suspicious for melanoma, 116 where melanoma could not be excluded, and eighty were considered to be benign. Still they were excised because they were a burden for patients. Clinical appearance was studied using *ABCD* acronym (A for asymmetry, B for border irregularity, C for color variegation, and D for diameter of more than 5mm). Dermoscopic description of lesions was performed according to algorithms *Pattern Analysis* and *Seven-point Checklist*.

Results: After histopathological analysis of the 279 lesions, 242 lesions were nevi, among them 131 dysplastic nevi that were analyzed separately for the purpose of this study and 47 lesions were skin melanoma. Histopathologically proven dysplastic nevus originated mainly from a group of lesions clinicodermoscopically recognized as suspicious of melanoma, or a group where melanoma could not be excluded OR 2.49 (95%CI 1.51-4.11) $p=0.0003$. Each examined clinical feature alone or in any possible combination of features was important only for melanoma $p<0.0001$. There were no significant differences between dysplastic nevus group and a group of nevi. Dermoscopic features were more important for the overall suspicious appearance. Multicomponent structure OR 4.84 (95%CI 2.87-8.16) $p<0.0001$ and irregular globules OR 7.32 (95%CI 3.35-15.99) $p<0.0001$ were frequent. Irregular blotches were found in 90/96 and 41/47, dysplastic nevus and melanoma respectively, without significant differences.

Conclusion: Clinically dysplastic nevi did not show clinical characteristics that were usually used to describe them, and did not show signs of suspicious lesions. Clinically, they looked more like banal nevi. The combined clinicodermoscopic approach to select suspicious melanocytic lesions, revealed some dermoscopic features that were often seen in dysplastic nevi, like the multicomponent structure and the irregular globules, while the irregular blotches were a feature shared both by dysplastic nevi and melanoma.

Accepted on Scientific Board on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>President: Zorica Gajinov, M.D. Ph.D., Assistant Professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Dermatology.</p> <p>Member: Dejan Vučković, M.D. Ph.D., Full Professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Pathology.</p> <p>Member: Željko Mijušković, M.D. Ph.D., Assistant Professor, Military Medical Academy Medical Faculty Defence University Belgrade, Department of dermatovenereology.</p> <p>Member: Milan Matić, M.D. Ph.D., Assistant Professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Dermatology.</p> <p>Member: Sonja Prčić, M.D. Ph.D., Assistant Professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Dermatology.</p> <p>Reserve Member: Slobodan Stojanović, M.D. Ph.D., Associate Professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Dermatology.</p> <p>Reserve Member: Mirjana Živojinov, M.D. Ph.D., Assistant Professor, Medical Faculty Novi Sad, Department of Pathology.</p>

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Melanocitne proliferacije	1
1.1.1. Definicija i podela melanocitnih proliferacija	1
1.1.2. Nastanak melanocitnih proliferacija	3
1.1.2.1. Melanocit kao osnovni elemenat melanocitnih proliferacija	3
1.1.2.2. Nevogeneza	3
1.2. Displastični nevus	5
1.2.1. Istorijat displastičnog nevusa i displastičnog nevus sindroma	5
1.2.2. Terminologija displastičnog nevusa	6
1.2.3. Kliničke karakteristike displastičnog nevusa	6
1.2.4. Dermoskopske karakteristike displastičnog nevusa	8
1.2.5. Histopatološke karakteristike displastičnog nevusa	9
1.2.5.1. Problem displazije	10
1.2.5.2. Korelacija između patologa	10
1.2.5.3. Korelacija displazije nevusa i rizika za melanom	12
1.2.6. Epidemiologija i evolucija displastičnih nevusa	13
1.2.6.1. Učestalost displastičnih nevusa	13
1.2.6.2. Uloga ultraljubičastih zraka na nastanak displastičnih nevusa	13
1.2.6.3. Eruptivni displastični nevusi	14
1.2.7. Kontroverze vezane za displastični nevus	14
1.2.8. Marker rizika za melanom	15
1.2.9. Progresija displastičnog nevusa u melanom	15
1.2.10. Klinički pristup prema pacijantima sa displastičnim nevusima	16
1.3. Dermoskopija	17
1.3.1. Istorijat dermoskopije	19
1.3.2. Tehnika dermoskopije	20
1.3.3. Dermoskopski algoritmi	21
2. CILJ RADA	23
3. NAUČNE HIPOTEZE	24

4. MATERIJAL I METOD RADA	25
4.1. Kombinovano kliničko-dermoskopski pristup ispitivanju pacijenata	25
4.2. Dermoskopski izveštaj	25
4.3. Dermoskop i digitalna dermoskopija	29
4.4. Algoritam u dva koraka	29
4.4.1. Algoritam u dva koraka - Analiza struktura	32
4.4.2. Algoritam u dva koraka - Lista od sedam tačaka	35
4.5. Primeri pacijenata iz studije	36
4.6. Grupe lezija upućene na eksciziju i grupe lezija nakon histopatološke analize – grupe ispitanika	41
4.7. Statistička obrada	41
5. REZULTATI	43
5.1. Upućene grupe za eksciziju i grupe prema patohistološkim nalazima	44
5.2. Učestalost patohistološkog nalaza displastičnog nevusa u odnosu na sve ostale lezije	44
5.3. Osnovne karakteristike ogledne grupe i kontrolnih grupa za ispitivanje	47
5.3.1. Ogledna grupa displastičnih nevusa	47
5.3.2. Kontrolna grupa nevusa	48
5.3.3. Kontrolna grupa melanoma	49
5.4. Anamnestički podaci kod osoba sa displastičnim nevusima	50
5.4.1. Opšte karakteristike pola i uzrasta osoba sa displastičnim nevusima	50
5.4.2. Fototip kože prema Fitzpatrick-u	51
5.4.3. Rizično ponašanje u odnosu na ultraljubičaste zrake	52
5.4.4. Uočene promene lezije	53
5.4.5. Subjektivne tegobe	55
5.4.6. Lična i porodična anamneza za ranije tumora kože	56
5.5. Kliničke karakteristike displastičnih nevusa	57
5.5.1. Lokalizacija lezija	57
5.5.2. Broj lezija	59
5.5.3. Lentigo solaris na leđima	60
5.5.4. Displastični nevus sindrom	60
5.5.5. Klinički znaci ABCDE	60
5.6. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa	64

5.6.1. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa prema algoritmu	
Lista od 7 tačaka	64
5.6.2. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa prema algoritmu	
Analiza struktura	67
5.6.2.1. Analiza struktura - opšti obrazac	67
5.6.2.2. Analiza struktura - lokalne strukture	67
5.6.3. Dermoskopska podela displastičnih nevusa prema dermoskopskom tipu lezija i rasporedu pigmenta	72
5.6.3.1. Dermoskopska podela prema dermoskopskom tipu lezija	72
5.6.3.2. Dermoskopska podela DN prema rasporedu pigmenta u leziji	73
6. DISKUSIJA	76
6.1. Upućene grupe za eksciziju i grupe prema patohistološkim nalazima	76
6.2. Učestalost patohistološkog nalaza displastičnog nevusa u odnosu na sve ostale lezije	76
6.3. Osnovne karakteristike ogledne grupe i kontrolnih grupa za ispitivanje	79
6.3.1. Ogledna grupa displastičnih nevusa	79
6.3.2. Kontrolna grupa nevusa	79
6.3.3. Kontrolna grupa melanoma	79
6.4. Anamneza	81
6.4.1. Opšte karakteristike pola i uzrasta, tip kože prema Fitzpatrick-u i rizično ponašanje u odnosu na ultraljubičaste zrake	81
6.4.2. Lična i porodična anamneza za ranije tumore kože	82
6.4.3. Uočene promene lezije i subjektivne tegobe	83
6.5. Kliničke karakteristike	86
6.5.1. Lokalizacija lezija, lentigo solaris, broj nevusa i DNS	86
6.5.2. Klinički znaci ABCDE	89
6.6. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa	93
6.6.1. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa prema algoritmu	
Lista od sedam tačaka	93
6.6.2. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa prema algoritmu	
Analiza struktura	97
6.6.2.1. Analiza struktura - opšte karakteristike	97
6.6.2.2. Analiza struktura - lokalne strukture	98
6.6.3. Dermoskopski tipovi i raspored pigmenta kod displastičnih nevusa	101

7. ZAKLJUČCI	105
8. LITERATURA	109

1. UVOD

Melanocitni nevusi su izuzetno česti u opštoj populaciji. Jedan od njih je i displastični nevus koji se zbog nekih svojih karakteristika često razmatra odvojeno od ostalih i običnih nevusa. Od kada je opisan, displastični nevus je predmet epidemioloških, dermatoloških patohistoloških, molekularnih istraživanja, odakle proističu brojni stavovi u pogledu njegovog nastanka, izgleda, kliničkog značaja i patohistologije. Klinički, najvažnija od svega je njegoa potencijalna povezanost sa melanomom kože, koja datira od kada je ovaj nevus najpre i opisan. Iako postoje brojna istraživanja koja su imala u fokusu ovaj nevus, često su bila nedostatna u pogledu patohistološkog nalaza, za koji se zna da je zlatni standard u dijagnostici lezija kože. Još uvek ne postoji saglasnost da je displastični nevus jedinstveni kliničko-patološki entitet.

Na drugoj strani je maligna melanocitna lezija – melanom. Melanom je ređi tumor kod čoveka, ali ukoliko se ne dijagnostikuje dovoljno rano, može imati za posledicu dramatične konsekvence vezane za uznapredovalu bolest.

Dermoskopija je novija pomoćna dijagnostička metoda, namenjena pre svega detekciji i dijagnostici lezija kože, ali doprinosi i širem sagledavanju pre svega melanocitnih lezija kože (1-3).

Kombinovana kliničko-dermoskopska ispitivanja sumnjivih melanocitnih lezija kože koja su u fokusu imala patohistološki potvrđen displastični nevus, do sada nisu objavljivana.

1.1. Melanocitne proliferacije

1.1.1. Definicija i podela melanocitnih proliferacija

Benigne lezije kao posledica melanocitne proliferacije čine spektar promena i dele se na melanocitne hiperplazije i melanocitne neoplazije (4). Termin melanocitne neoplazije označava prisustvo melanocitnih ćelija u gnezdima, koja se definišu kao tri ili više ćelija u međusobnom neposrednom kontaktu, poznato i kao teke. Ova gnezda mogu biti smeštena u epidermisu, dermisu ili u drugim tkivima. Ovakva neoplazija predstavlja nevus, a melanociti

koji ga formiraju se nazivaju nevomelanociti. Termin melanocitne hiperplazije se odnosi na povećanje broja melanocita koji su vezani za bazalni sloj epidermisa. Molekularni poremećaji koji dovode do melanocitnih neoplazija i melanocitnih hiperplazija su još uvek u fazi istraživanja (5). Dok se specifični molekularni markeri precizno ne definišu, definitivna subklasifikacija melanocitnih lezija nije moguća. Ova heterogena grupa se za sada klasifikuje na osnovu kliničkih (Tabela 1), dermoskopskih i mikroskopskih karakteristika.

Tabela 1. Klinička podela melanocitnih proliferacija (4)

Benigne lezije	Melanocitne neoplazije	Kongenitalni melanocitni nevus
		Nevus spilus
		Običan stečeni melanocitni nevus
		Atipični/displastični melanocitni nevus
		Plavi nevus
		Pigmentni Spitz nevus, Reed nevus
		Nodalni nevus
	Melanocitne hiperplazije	Lentigo simplex
		Lentigo solaris
	Maligne lezije - melanomi	Podtipovi melanoma
Nodularni melanom		
Lentigo maligna melanom		
Akralni lentiginozni melanom		
Druge varijante		Dezmoplastični melanom, mukozalni melanom, spicoidni melanom, nevoidni melanom
		Retki tipovi

1.1.2. Nastanak melanocitnih proliferacija

1.1.2.1. Melanocit kao osnovni element melanocitnih proliferacija

Osnovna ćelija svih melanocitnih proliferacija je melanocit. Smatra se da melanociti nastaju od neuralne kreste. Za njihovu migraciju prema koži su odgovorni brojni signalni putevi koji su još u fazi ispitivanja. Melanociti se integrišu u epidermis i obezbeđuju sintezu melanina, koji omogućava zaštitu okolnih keratinocita od ultraljubičastog zračenja. Osim ove osnovne funkcije mogu imati i ulogu u helaciji metala, endokrinu i imunošku funkciju. Kod melanocita izloženih ultraljubičastom zračenju i oksidativnom stresu može doći do mutacija. U idealnoj situaciji će se oštećeni melanocit eliminisati (5). Smatra se da i odrasle osobe u svojim tkivima poseduju matične ćelije koje su slične embrionalnim prekursorima matičnih ćelija.

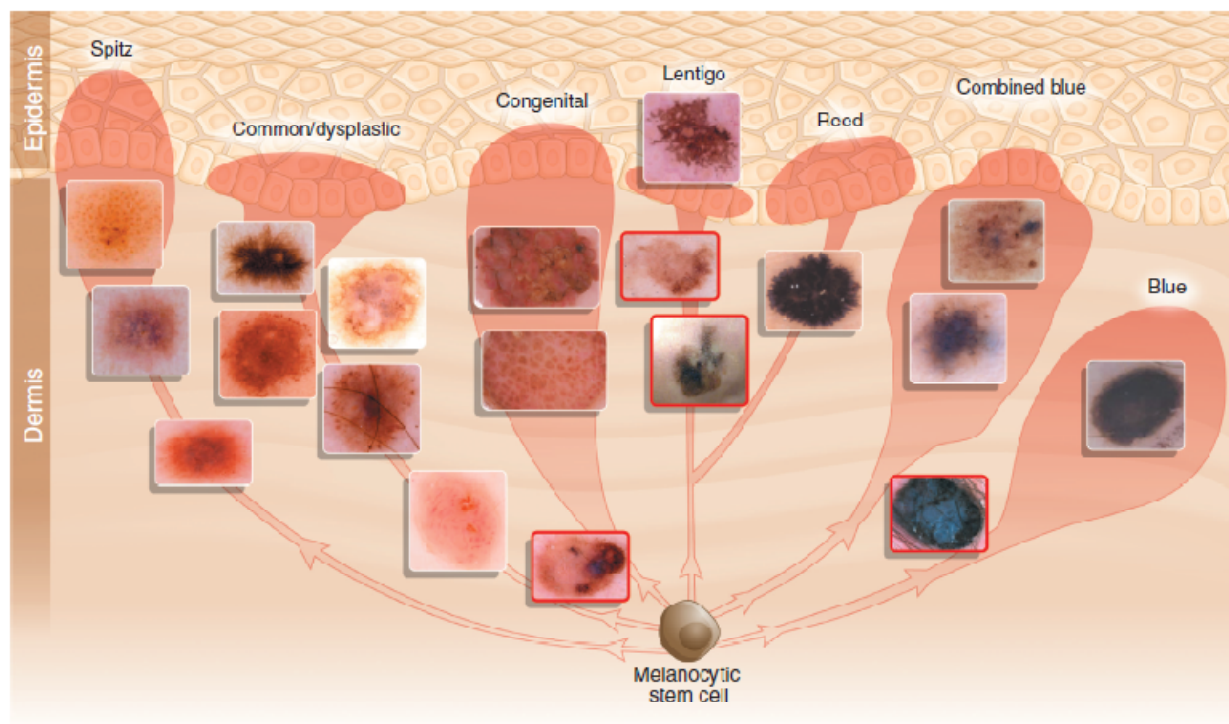
Šire posmatrano matične ćelije imaju dve osnovne karakteristike. One se samoobnavljaju i svojom deobom održavaju populaciju matičnih ćelija. Osim toga, one obezbeđuju diferentovane ćerke ćelije specifičnog tkivnog tipa. Smatra se da su matične ćelije normalno prisutne u koži i da postoji nekoliko potencijalnih populacija matičnih ćelija koje mogu dovesti do stvaranja različitih melanocitnih lezija (Slika 1).

Ranije predloženi modeli nastanka melanoma su ukazivali na postupni proces gde kutani melanociti od nevusa i displastičnog nevusa mogu dovesti do nastanka melanoma. Međutim, oko tri četvrtine melanoma nastaju na nepromenjenoj koži, a oko polovine nevusa koji su udruženi sa melanomom pokazuju znake displastičnog nevusa (6). Ovi rezultati, između ostalog, ukazuju da se melanom ne mora razvijati iz displastičnog nevusa, da nevus kao prekursor melanoma nije neophodan, bar ne za većinu melanoma. Stoga su novija molekularna istraživanja usmerena i na razmatranje odvojene matične ćelije dobroćudnih melanocitnih lezija i melanoma (5).

1.1.2.2. Nevogeneza

Nevogeneza se odnosi na poreklo i pravac rasta nevusnih ćelija. Najpre je Unna predložio proces poznat kao *migracije naniže*, koji podrazumeva naseljavanje melanocitnih ćelija iz epidermisa u dermis (5, 8). Ova teorija smatra da nevusi nastaju od epidermisa, zbog povećanog broja melanocita na dermo-epidermalnom spoju (lentigo simplex, junkcioni

nevus) formirajući vremenom gnezda melanocita (compound nevus), a u daljem toku migriraju kompletno u dermis (dermalni nevus).



Slika 1: Rast melanocitnih neoplazmi. Melanocitne neoplazme pokazuju brojne morfološke oblike na površini kože pacijanata. Pretpostavlja se da svaki od ovih oblika ima u svojoj osnovi posebnu mutaciju, razvojnu fazu i posebni lokalni signalni milje. Teoretski, ove lezije potiču od zajedničke prekursorne ćelije. U zavisnosti od mutacija i lokalnih faktora, neoplazma migrira i razvija se u regiji epidermisa ili dermisa. Preuzeto iz: Grichnik JM, sa sar. 2008 (5).

Cramer je 1988. godine predložio proces - *migracija naviše*, odnosno proces migracije ćelija prema epidermisu. On pretpostavlja da prekursorna ćelija melanocita potiče od pluripotentne ćelije neuralne kreste, koja tokom embriogeneze migrira duž nerava prema dermisu, tamo sazreva i napokon završava kao funkcionalni melanocit u epidermisu. Izvesno ograničenje ovih teorija je što su zasnovane na histopatološkim analizama celularne morfologije iz poprečnih preseka nevusa u momentu biopsije, koji su ekscidirani kod pacijenata različitih uzrasnih grupa iz nepoznatih razloga (5). Jedan od načina određivanja pravca rasta nevusa - nevogeneze - je ispitivanje nevusa u njihovom razvoju. Opservacije i studije in vivo tehnika, poput dermoskopije i konfokalne mikroskopije su doprinele novom konceptu teorije nevogeneze (5, 9). Date su pretpostavke za modifikovan sled događaja u životnom ciklusu nevusa, tj. teorija da nastanak nevusa ima dva različita puta, odnosno

moгуće je da se migracija odvija u oba pravca (10, 11). Do novog koncepta se došlo zahvaljujući ispitivanju morfoloških promena koje karakterišu rast nevusa (12), melanoma (13), uočavanju dominantnih tipova nevusa kod ljudi različitih tipova kože i različite starosne dobi (14, 15), analizom različitih struktura prema anatomskoj lokalizaciji lezija i dokumentovanjem involucije nevusa tokom godina (16, 17). U toku je aktivna naučna debata vezana za pravac migracije nevusnih ćelija. Aktuelni su napori da se pronikne u složeni proces neovogeneze, postoje pokušaji obuhvatanja svih do sada poznatih konceptata, razmatranje njihovih prednosti i mana, kao i sučeljavanje ovih konceptata sa molekularnim ispitivanjima nevusa i melanoma koja su u zamahu (5, 8).

1.2. Displastični nevus

1.2.1. Istorijat displastičnog nevusa i displastičnog nevus sindroma

Iako je porodična pojava melanoma objavljena prvi put sredinom prošlog veka, prva tri rada koja su od značaja za nastanak termina *displastični nevus (DN)* i njegovu vezu sa melanomom su se pojavila osamdesetih godina prošlog veka.

Prema radu Duffy sa saradnicima, u kom je analiziran i istorijat DN, konstatovano je prvi Wallace H. Clark sa saradnicima Univerziteta u Pensilvaniji opisao 37 pacijenta iz šest porodica kod kojih je postojala anamneza melanoma i nazvao ovu pojavu *B-K nevus sindromom*, na osnovu inicijala pacijenata koji su bili veoma saradljivi u ovom ispitivanju (1). Nakon toga je Henry T. Lynch sa saradnicima objavio sličan fenotip nevusa kod porodica kod kojih se javljao melanom. Ovaj sindrom su autori nazvali *Porodični atipični multipli-nevus melanom sindrom (engl. Familial atypical multiple-mole melanoma - FAMMM)*, smatrajući da prethodno opisani *B-K sindrom* nije dovoljno deskriptivan, a da novi naziv predstavlja bolju osnovu za prepoznavanje i razumevanje ovog novog sindroma (1). Potom je David Elder sa saradnicima Univerziteta u Pensilvaniji sproveo ispitivanje i ranije opisani sindrom nazvao *Sindrom displastičnih nevusa (engl. Dysplastic nevus syndrome - DNS)*, pri čemu je naglasio postojanje sporadičnih i porodičnih varijanti sindroma. Opisujući epiteloidnu ćelijsku displaziju i lentiginoznu ćelijsku displaziju koju je uočio kod ovih nevusa, pretpostavio je da displastični nevusi predstavljaju prekuzore melanoma na osnovu displazije koja je mikroskopski uočena (1). Kontroverze koje su se pojavile u periodu od 1978. do 1980.

godine, kada su ovi radovi objavljeni, aktuelne su i danas. Stoga, danas postoji više definicija *Sindroma displastičnih nevusa* (Tabela 2) (1).

1.2.2. Terminologija displastičnog nevusa

Konsenzus konferencija Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. National Institutes of Health - NIH) je, između ostalog, definisala histološke osnove *ranog melanoma* i *displastičnog nevusa*. Preporučena je promena nomenklature i prestanak upotrebe naziva *displastičnog nevusa*, a preporučeni naziv za *DN* je *nevus sa poremećajem arhitektonike* koga bi pratio iskaz o postojanju displazije i opis stepena melanocitne displazije (blaga, srednja, teška). Nisu date preporuke za klinički tretman kada su ove lezije u pitanju (18, 19). Međutim i nakon konsenzusa predloženi termin nije naišao na potpuno prihvatanje među članovima Američkog udruženja dermatopatologa (engl. American Society of Dermatopathology-ASDP), niti među aktivnim članovima Američke dermatološke akademije (engl. American Academy of Dermatology-AAD) (20). Terminologija vezana za ovaj nevus, je i dalje predmet diskusije u brojnim editorijalima (21). Jedan od novijih editorijala predlaže da se potpuno izostavi bilo koji naziv za *DN* osim melanocitni nevus ili eventualno *Clark-ov nevus* kako je to predložio Ackermann (kao počast osobi koja je prvi put opisala ovakvu leziju, sa naglaskom da je u pitanju samo varijanta nevusa), jer svaki drugi termin dovodi do konfuzije i neadekvatnog tretmana (preteranog broja ekscizija) pacijenta sa ovakvim lezijama (22).

1.2.3. Kliničke karakteristike displastičnog nevusa

U svom prvom radu posvećenom displastičnom nevusu, Clark je opisao ogromnu kliničku varijabilnost ovih melanocitnih lezija. Opisan je veći broj lezija od 10-100, najizraženijih na gornjem delu trupa i ekstremitetima, različite veličine od 5-15 mm, različite boje i oblika (1). Potonje studije su dalje precizirale kliničke opise displastičnog nevusa. Tucker sa saradnicima, je klinički definisao ove nevuse kao veće od 5 mm, u celini ravne ili sa ravnom komponentom i sa još dve ili tri potrebne karakteristike: 1. Varijabilna pigmentacija 2. Asimetrične ili iregularne ivice 3. Nejasne ivice (1, 24). Holandska grupa je definisala *atipični nevus* pomoću sledećih svojstava: dijametar veći od 5 mm, nejasna ivica, asimetrični oblik, nepravilna pigmentacija i ružičasti ton (1). Ovi nevusi su obično izolovani, retko mogu biti grupisani (1, 23).

Tabela 2: Predložene definicije *Displastičnog nevus sindroma (DNS)* (1)

Kriterijumi Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. National Institutes of Health - NIH)	Pojava melanoma kod jednog ili više prvostepenih ili drugostepenih rođaka	
	Veliki broj nevusa (veći od 50), od kojih su neki klinički atipični	
	Nevusi sa određenim histološkim karakteristikama	
Kriterijumi holandske radne grupe	Sporadični DNS	Melanom i jedan ili više izraženo klinički atipičnih nevusa
	Porodični familijarni DNS	Dva bliska rođaka sa melanomom (sa ili bez atipičnih nevusa)
		Jedan ili više rođaka sa atipičnim nevusima
Britanska grupa – DNS skor	1 bod	Više od 100 nevusa veličine veće od 2 mm (više od 50 nevusa kod osoba mlađih od 20 ili starijih od 50 godina)
	1 bod	Više od dva atipična nevusa
Ukupni skor preko 2 pacijent ima DNS	1 bod	Više od 1 nevusa u glutealnoj regiji
	1 bod	Više od 2 nevusa na dorzalnoj strani stopala

Međutim, nedostatak histološke i kliničke korelacije DN predstavlja manu većine studija i veoma su retke one gde je ta korelacija ispitivana (1).

Krajem devedesetih godina prošlog veka Piepkorn i sar. su objavili studiju analize patohistoloških nalaza DN lezija. Najpre su odabirane lezije po klinički predloženim kriterijumima za DN, kod kojih su uočavane različite karakteristike za patohistološki nalaz DN. Potom su u drugoj fazi studije uključene i lezije bez kliničkih znaka za DN, pri čemu su takođe uočavani patohistološki kriterijumi za DN. Autori su zaključili da ovaj entitet nije uvek

istovremeno i klinički i histološki, odnosno da histološka displazija nije uvek praćena kliničkom atipijom (25).

1.2.4. Dermoskopske karakteristike displastičnog nevusa

U svojoj studiji Hofmann-Wellenhof i saradnici daju predlog dermoskopske slike i klasifikacije Clark-ovih nevusa. Studija je na osnovu dermoskopskih struktura pokazala šest morfoloških tipova nevusa i pet tipova prema karakterističnom rasporedu pigmenta u ovim lezijama (Tabela 3 i 4) (26).

Tabela 3. Podela Clark-ovih nevusa na osnovu morfoloških tipova i uočenih struktura (26)

Tip	Definicija i glavne dermoskopske karakteristike
Retikularni	Pigmentna mreža
Globularni	Mnogobrojne globule i tačke
Homogeni	Homogena braon pigmentacija
Retikularno-globularni	Tri i više okca pigmentne mreže i tri i više globula ili tačke
Retikularno-homogeni	Tri i više okca pigmentne mreže uz homogenu braon pigmentaciju u najmanje četvrtini lezije
Globularno-homogeni	Tri i više globula ili tačke uz homogenu braon pigmentaciju u najmanje četvrtini lezije
Neklasifikovani	Bez specifične strukture

Ni jedan Clark-ov nevus nije imao sve tri osnovne melanocitne karakteristike, na osnovu podele Hofmann-Wellenhof – a. Poseban značaj istraživanja je da većina pojedinaca ima jedan predominantni tip Clark-ovih nevusa (26, 27).

Nakon formiranja ove dermoskopske klasifikacije atipičnih nevusa, Blum sa saradnicima ju je iskoristio u ispitivanju razlikovanja malignih od benignih melanocitnih lezija. Osim već postojeće klasifikacije, dodao je tip sa sve tri strukture takozvani multikomponentni

tip (pigmentna mreža - retikulum, homogena pigmentacija i globule). Ovim istraživanjem je ustanovljen značajno češći dermoskopski nalaz lezija sa tri strukture istovremeno, kao i nalaz ekscentrične periferne hiperpigmentacije kod malignih u odnosu na benigne melanocitne lezije i na osnovu toga se preporučuje ekscizija ovakvih lezija kao suspektnih na melanom ili bar praćenje ovakvih lezija u intervalu od 3 meseca (28).

Tabela 4. Podela Clark-ovih nevusa na osnovu rasporeda pigmenta (26)

Pigmentacija	Definicija
Jednakomerno pigmenovani	Bez razlika u nijansi pigmenta
Centralno hipopigmentovani	Hipopigmentacija (značajano svetlija od ostatka lezije) okružena sa tamnijim delom lezije
Ekcentrični hiperpigmentovani	Hiperpigmentacija (značajno tamnija od ostatka lezije) koja doseže rub lezije
Centralno hiperpigmentovani	Hiperpigmentacija (značajno tamnija od ostatka lezije) okružena sa svetlijim delom
Multifokalno hipo-hiperpigmentovani (engl. patchy type)	Multifokalan, naizmeničan raspored hipo- i hiperpigmentacija

1.2.5. Histopatološke karakteristike displastičnog nevusa

Poput brojnih kontraverzi vezanih za DN, izvesne dileme postoje i kada je u pitanju njegova patohistologija. Prvi patohistološki opis je dao Clark sa saradnicima (Tabela 5) (1). Iako su kriterijumi koje je predložio Clark ostali osnova za histopatološki nalaz, usledili su i drugi stavovi u vezi sa kriterijumom svetlosne mikroskopije kod DN (1). Među najznačajnijima su kriterijumi Univerziteta u Pensilvaniji, kriterijumi Svetske zdravstvene organizacije – SZO (engl. World Health Organization – WHO) koji podrazumevaju major i minor kriterijume za dijagnozu DN (Tabela 6), kriterijumi Kooperativne grupe evropske organizacije za istraživanje i terapiju malignih tumora (engl. European Organization for

Research and Treatment of Cancer) (Tabela 7), kao i kriterijumi Duke univerziteta (engl. Duke University grading system) (Tabela 8) (1). Poput postojećih razlika u kriterijumima za histološku dijagnozu, postoji u literaturi dosta primera koji ukazuju na manje ili veće neslaganje između ispitivača. Među njima su oni koji smatraju da DN nikada nije u potpunosti okarakterisan i da ne predstavlja poseban entitet (25). Među najistaknutijim zagovornicima ovakvog pogleda na DN je Bernard Ackerman. On je često kritikovao nedovoljnu konzistentnost upotrebe termina *dysplasia* u patologiji i diskutovao o znacima klinički atipičnog i histološki displastičnog nevusa. Ackerman se zalagao, da se svi nevusi mogu klasifikovati na četiri tipa: 1. Unna nevuse sa polipoidnom morfologijom i zadebljanjem papilarnog dermisa; 2. Meisher nevus, koji je polukuglast sa nevusnim ćelijama koje su kupasto/klinasto raspoređene, 3. Spitz nevus koga karakteriše benigna silueta epiteloidnih vretenastih ćelija koje imaju velika jedra i obilnu citoplazmu i 4. Clark ili displastični nevus (1).

1.2.5.1. Problem displazije

Displazija je složenica grčkog porekla, sačinjena od reči dys- (loš ili nefunkcionalan) i -plasia (rast, razvoj ili promena), a odnosi se na promenu u citologiji u pravcu neoplazije ili maligniteta. Prvobitni opisi DN, posebno njegovih histoloških karakteristika, ukazivali su da ove lezije imaju sličan karakter kao epitelijalna displazija koja se uočava kod aktiničnih keratoza, polipa kolona i cervikalne intraepitelijalne displazije, za koje je poznato da su potencijalno prekurzorne lezije karcinoma. Podaci da je DN stvarno prekurzor melanoma, nisu ubedljivi iz do sada objavljene literature. Može se smatrati da je potreban novi konsenzus koji bi približio poimanje DN studentima, lekarima, dermatolozima i svima koji brinu o pacijentima sa klinički atipičnim nevusima, kako bi se mogla poslati jasnija poruka o potencijalnom (ili suprotno) nastanku melanoma u ovim nevusima. Kako je već navedeno, u tom smislu je Konsenzus konferencija NIH) preporučila promenu nomenklature i prestanak upotrebe naziva *displastičnog nevusa*, a preporučeni naziv za DN je *nevus sa poremećajem arhitektonike*, ali je ona naišla na veoma slabo prihvatanje u praksi (1, 20).

1.2.5.2. Korelacija između patologa

Većina studija je pokazala dobru reproducibilnost kod jednog ispitivača, ali slabiju među različitim ispitivačima kada je histopatološki nalaz DN u pitanju. Jedna od najvećih poteškoća je vezana za rangiranje melanocitne displazije (29). Za pregled ovih lezija, posebno je važna njihova diferencijacija prema melanomu i u tom smislu veoma je važan pregled

eksperta za melanocitne lezije. Ipak ova diferencijacija melanoma i nevusa je ponekad veoma teška, čak i za eksperte histopatologe za pigmentne lezije kože (30, 31).

Napredak u dermatopatologiji sa uvođenjem novih molekularnih tehnika, sa otkrivanjem novih biomarkera, trebali bi da otvore nove perspective i omoguće klasifikaciju lezija koja će biti objektivna, reproducibilna i prognostički značajna (8).

Tabela 5: Histološki kriterijumi DN (Clark) (1)

Arhitektonski	Gnezda pregrađuju prečke
	Gnezda na bočnim stranama prečki
	Pojedinačne ćelije između gnezda, gnezda su brojnija
	Lentiginozna izduženja prečki
	Anastomozirane prečke
Odgovor domaćina	Mrljast limfocitni infiltrat
	Eozinofilna fibroplazija
	Lamelarna fibroplazija
	Upadljivi krvni sudovi
Citološki	Različit stepen atipije (mali do srednje veliki)
	Pojedinačne (ako ih ima) mitoze
	Retka velika jedra

Tabela 6: Kriterijumi SZO za dijagnozu displastičnog nevusa (1)

Glavni kriterijumi	Bazalna proliferacija atipičnih melanocita, proširena na 3 prečke izvan dermalne komponente Proliferisale ćelije u lentiginoznom rasporedu ili izgled epiteloidnih ćelija
Sporedni kriterijumi	Lamelarna ili eozinofilna fibroza (fibroplazija) Novoformirani krvni sudovi (neovaskularizacija) Inflamatorni infiltrat

1.2.5.3. Korelacija displazije nevusa i rizika za melanom

Većina studija koje su pokušavale da utvrde da li je DN marker, tj pokazatelj rizika za melanom su kao nedostatak imale činjenicu da su DN utvrđivani fenotipski, tj konstatovani kao klinički atipični, bez patohistološke verifikacije (1).

Tabela 7. Kriterijumi kooperativne grupe Evropske organizacije za istraživanje i terapiju malignih tumora (1)

Običan nevus	< 2 karakteristike navedene za displastičan nevus
Displastični nevusi	≥ 3 od sledećih karakteristika: izražena junksionalna proliferacija, nejednaka gnezda nevusa, velika jedra, limfocitni infiltrat
Melanoma in situ	Pagetoidni rast, kontinuirana junksionalna proliferacija

Tabela 8. Kriterijumi Duke Univerziteta (1)

Poremećaj arhitektonike	Junkciona komponenta gnezda na obe ivice
	U celini posmatrano simetrija
	>5% gnezda u međusobnom kontaktu
	Suparabazalno širenje (izraženo ili na ivici)
	>50% konfluencije proliferacije
	Nema proliferacije pojedinačnih ćelija ili je fokalna (0-1kriterijum= blaga, 2-3= srednje izražena, 4-6=izražena)
Citološka atipija	Okrugla ili ovalna euhromatična jedra
	Jedra veća nego jedra bazalnih keratinocita
	Prominentna jedarca
	Dijametar ćelija duplo veći nego kod bazalnih keratinocitna (0-1 kriterijuma=blaga, 2= srednje izražena, 3-4=izražena)

Jedno od ređih ispitivanja sa histopatološkom potvrdom je sproveo Arumi-Uria sa saradnicima, retrospektivno ispitivanje 6275 patohistoloških rezultata *displastičnih nevusa* odnosno *nevusa sa poremećajem arhitektonike* kako je u radu navedeno. Upoređen je nalaz blage (kod 2504 slučaja) srednje (kod 1657 slučajeva) i teške ćelijske atipije (kod 320) sa ličnom anamnezom melanoma koja je pronađena kod 5,7% sa blagom, 8,1% sa srednjom i

19,7% slučajeva pacijenata sa teškom ćelijskom atipijom. Utvrđeno je da verovatnoća lične anamneze melanoma za bilo kog pacijenta sa *nevusima sa poremećajem arhitektonike* veća ukoliko je veći stepen atipije DN, tj da je rizik za nastanak melanoma veći kod osoba koje imaju *nevuse sa poremećajem arhitektonike*, tj *displastične nevuse* sa određenim stepenima atipije (32). I u ispitivanju Piepkorn sa sar, je utvrđen češći nalaz histološke displazije kod nevusa u osoba sa melanomom, zatim nešto manji kod njihovih rođaka i najmanji kod kontrolne grupe, iako je i kod ovog ispitivanja bila prisutna varijacija među ispitivačima (29).

1.2.6. Epidemiologija i evolucija displastičnih nevusa

1.2.6.1. Učestalost displastičnih nevusa

Prevalencija DN u opštoj populaciji je nepoznata, s obzirom da je većina istraživanja bila zasnovana na kliničkim ispitivanjima bez histološke potvrde (1). Ispitivanje koje je sproveo Steijlen sa saradnicima kod osoba kod kojih je rađena autopsija je utvrdilo prevalenciju od 10% DN, zasnovano na histološkim kriterijumima (33). Piepkorn i sar. su u populacionoj studiji utvrdili prevalenciju histološki potvrđenog DN od 20% prilikom kliničke selekcije, pa sve do 53% (kod uključenja i lezija manjih od 5 mm) među pripadnicima bele rase u američkoj državi Juta (25). U daljim ispitivanjima populacionog karaktera Piepkorn sa saradnicima poredi učestalost histološki potvrđenog DN kod 5 ispitivača, nalazi učestalost DN kod 14-43% u kontrolnoj grupi pacijenata, kod 28-77% srodnika osoba sa melanomom i kod 15-75% osoba sa melanomom (29).

Displastični nevusi se javljaju sa većom prevalencijom kod mlađe populacije, prevashodno mlađih od 30 i 40 godina, u odnosu na stariju uzrasnu grupu. Displastični nevusi su lezije, koje mogu biti dinamične, postati više ili manje klinički atipični, ali većina njih ostaje stabilna ili regredira tokom vremena (34).

Predilekcija za displastične nevuse su delovi tela izloženi intermitentnom delovanju sunca (posebno trup). Varijacije u prevalenciji su u osnovi odraz genetskih faktora, kao i uticaja okoline, posebno izlaganja suncu (1, 2). Jednim delom su ove razlike posledica razlika u metodologiji ispitivanja (35, 36).

1.2.6.2. Uloga ultraljubičastih zraka na nastanak displastičnih nevusa

Kontroverze postoje i u ovom segmentu poimanja displastičnih nevusa. Naime, postoje studije koje ne pokazuju korelaciju između veće izloženosti ultraljubičastim zracima i

broja nevusa kod pacijenta (1, 37). Sa druge strane, postoje mnogobrojni podaci o značajno povećanom broju nevusa na koži koja je intermitentno i hronično izlagana suncu (35-38). Većina studija koja je se bavila ispitivanjem ultraljubičastog zračenja i nastanka DN (u poređenju sa običnim nevusima) je teška za interpretaciju, zbog činjenica da su rađena samo na osnovu kliničke dijagnoze DN (1).

1.2.6.3. Eruptivni displastični nevusi

Neka stanja su povezana sa naglim nastankom većeg broja običnih i DN. Ovo se prevashodno odnosi na stanja imunosupresije, poput hemoterapije nakon karcinoma, hemoterapije kod dece zbog leukoza, stanjima nakon transplantacije organa i uzimanje imunosupresivne terapije ili HIV infekcije. U novije vreme su opisani ovakvi nevusi i nakon uzimanja melanotropnog peptida u sklopu upotrebe solarijuma (1). Alaibac sa saradnicima je opisao eruptivne nevuse kod dece, adolescenata i mladih odraslih osoba sa transplantiranim bubregom, koji su se manifestovali dermoskopski perifernim rubom globula i znacima rasta (39). U jednom slučaju nakon transplantacije bubrega, kada je nakon 4 godine došlo do odbacivanja organa i prestanka imunosupresije, opisano je povlačenje eruptivnih nevusa (40).

1.2.7. Kontroverze vezane za displastični nevus

Od kada se počeo upotrebljavati termin DN krajem sedamdesetih godina prošlog veka postao je izvor kontroverze i konfuzije. U osnovi problema je: da li (i u kojoj meri) ova lezija predstavlja premalignu leziju i da li će progredirati u melanom. Postoje shvatanja da je DN lezija koja predstavlja poseban entitet i ima poseban klinički značaj, dok drugi potpuno negiraju ovakav koncept. *Displastični nevus* je najpre opisan kod porodica kod kojih se javljao melanom i tako je implicirano da ove lezije imaju veći rizik za prelazak u melanom nego *nedisplastični nevusi*. Isticanje DN kao *premaligne* odnosno *lezije koja prethodi melanomu* ukazuje da su DN analogni aktiničnim keratozama ili polipima kolona koju mogu progredirati u karcinom. Dalji izvor konfuzije je upotreba kao sinonima *atipičnih nevusa* i *displastičnih nevusa* u literaturi. Ovo je neadekvatno iz dva razloga. Prvo, *atipični nevus* je klinički pojam, dok je *displastični nevus* histološki pojam. Drugo ovi pojmovi nisu sinonimi s obzirom da lezije koje nemaju kliničke atipije mogu pokazati histološki displaziju, kao što i neki DN ne moraju imati kliničku atipiju (1, 25).

1.2.8. Marker rizika za melanom

Mnogobrojne dosadašnje studije ukazuju da pacijenti sa DN imaju veći rizik za melanom. Ova udruženost je najpre uočena u porodicama obolelih od melanoma, gde je ustanovljeno da članovi ovih porodica imaju veći broj DN, iako neki članovi porodice nisu imali DN. Neke studije su pokazale povećan rizik za sporadični (neporodični) melanom kod pacijenta sa DN (1), u rasponu od 4-15 puta. Smatra se da je broj kako običnih nevusa tako i DN važan nezavisni faktor za nastanak melanoma kože. Rizik za melanom kože, kod osoba sa brojem nevusa preko 100 u poređenju sa osobama sa brojem nevusa 0-15, je skoro sedam puta veći i smatra se izuzetno značajnim (RR=6,89; 95%CI: 4,63-10,25). Takođe rizik za nastanak melanoma kod osoba sa pet DN u odnosu na osobe bez DN nosi sa sobom šest puta veći rizik (RR=6,52; 95%CI: 3,78-11,25) (41). Iako ima dosta podataka da je postojanje DN udruženo sa povećanjem rizika za melanom kod tih individua, nalaz melanoma nastalih iz nevusa kod takvih pacijenta pokreće pitanje da li DN ili običan nevus imaju veću verovatnoću progresije ka melanomu (1).

1.2.9. Progresija displastičnog nevusa u melanom

Na osnovu navedenog, DN predstavlja marker rizika za melanom. Međutim, malo je podataka o tome da pojedinačni DN ima veću tendenciju za progresiju u melanom nego običan nevus. Melanom kože nastaje *de novo* u 15-65% slučajeva (na naizgled *normalnoj* koži), ili na osnovu različitih melanocitnih *potencijalnih prekurzora* u 35-85% (41). Da li DN i u kojoj meri predstavlja premalignu leziju? Prema nekim dosadašnjim studijama histopatološki dokazane povezanosti DN sa melanomom iznosi oko 20% slučajeva (1). Kada je nevus povezan sa melanomom, ispitivano je da li češće u pitanju DN ili običan nevus (Tabela 9).

Postoji potencijalni rizik u interpretaciji melanoma porekla nevusa, pa čak i na osnovu patohistoloških rezultata. Naime, postoji mogućnost da je u pitanju koliziona lezija, što može uticati na precenjen broj melanoma povezanih sa nevusom. Takođe, moguće je i da melanom uništi svoj nevus prekurzor i da ne možemo dokazati ostatke nevusa, te da je slučaj povezanosti melanoma i nevusa veći od prikazanih (1).

U novije vreme *in vivo* tehnike mogu da pomognu boljem sagledavanju ove veze, kao i kliničke slike DN uopšte. Naime tehnika konfokalne mikroskopije veoma dobro može uočiti poremećaj arhitektonike, ali su citološki poremećaji još uvek nedovoljno jasni i precizno

definisani. Ispitivanja su do sada rađena na malom broju slučajeva, ali sa ohrabrujućim rezultatima (45).

Tabela 9. Analizirani melanomi povezani sa nevusom

Broj melanoma	Melanom i običan nevus	Melanom i DN	Ispitivači
210	10%	32%	Black, 1988. (42)
1126	79%	21%	Sagebiel, 1993. (43)
147	44%	54%	Skender-Kalnenas, 1995. (44)
1606	57%	43%	Bevona, 2000. (6)

1.2.10. Klinički pristup prema pacijentima sa displastičnim nevusima

Jedinstven stav u kliničkom pristupu pacijentima sa DN još ne postoji. Takođe ne postoje vodiči za pristup ovim pacijentima, s obzirom na i dalje aktuelnu naučnu debatu vezanu za nastanak ovih lezija, njihove kliničke, histološke karakteristike, povezanost sa melanomom bilo u smislu markera za melanom ili prekursorne lezije. Među lekarima postoje značajne razlike u kliničkom pristupu pacijentima sa displastičnim nevusima. Sudija Trpp i saradnika to upravo potvrđuje. Naime, ispitano je 456 dermatologa, članova Američke dermatološke akademije, od kojih je oko 80% imalo radno iskustvo dermatologa preko 5 godina. Većina, njih 98%, je smatrala da koncept displastičnog nevusa postoji i imala je različite stavove u pogledu nomenklature, pregleda, praćenja pacijenata (kako u pogledu kompletnog pregleda kože i potrebe za učestalim kontrolama, tako i po pitanju fotodokumentacije celog tela), odstranjivanja lezija, upotrebe i svrsihodnosti dermoskopije. Gotovo jedinstveni su bili samo u stavu da je kod ovih pacijenata neophodan samopregled lezija kože i da je potrebna zaštita od sunca (46). Ackermann je u odgovoru na ovaj rad oštro kritikovao i dalje postojeću kontraverzu među vodećim stručnjacima, koja je pokazana u radu, ukazujući između ostalog na preklapanje kliničkih kriterijuma za melanom i DN, donekle histoloških, te da se na taj način nastavlja kontraverza oko jednog od najčešćih

nevusa kod čoveka (47). Još od kada je Piepkorn uočio slabu korelaciju kliničkih i histoloških karakteristika DN, preko studija nevusa i melanoma malih dimenzija, počinje se dovoditi u pitanje kliničko poimanje DN (25, 48-50). Nadalje, vremenom dolazi do veće upotrebe dermoskopije i novih istraživanja u tom pravcu, dolazi do promena stavova u pogledu nevusa i potencijalno sumnjivih lezija (51, 52).

Argenziano sa saradnicima, daje predlog klasifikacije nevusa koja ne uključuje postojanje DN, dok Hofmann-Wellenhof sa saradnicima, daje predlog klasifikacije atipičnih nevusa, čije performanse u razlikovanju benignih od malignih melanocitnih dalje ispituje Blum sa sar (27, 28, 53). Na osnovu rada Gachon i saradnika, koji je posvećen procesu prepoznavanja melanoma, kompleksnim procesom preoznavanja slike na osnovu kognitivnog i komparativnog pristupa (54), Marghoob sa saradnicim daje šematski prikaz dermoskopskih struktura koje ukazuju na dobroćudnost, za razliku od zloćudnosti melanocitne lezije (55). Na kraju Zalaudek sa saradnicima, Goodson sa saradnicima i Puig sa saradnicima, nezavisno, na osnovu dosadašnjih saznanja, uključujući dermoskopska, kao i ostale anamnestičke i kliničke fakore od značaja za potencijalni rizik melanoma, daju savete za kombinovani kliničko-dermoskopski pristup pregledu pacijenta sa nevusima (56-59). Dermoskopija, prevashodno kao pomoćna dijagnostička metoda za pregled lezija kože, dobija ulogu *dermatološkog stetoscopa* (3).

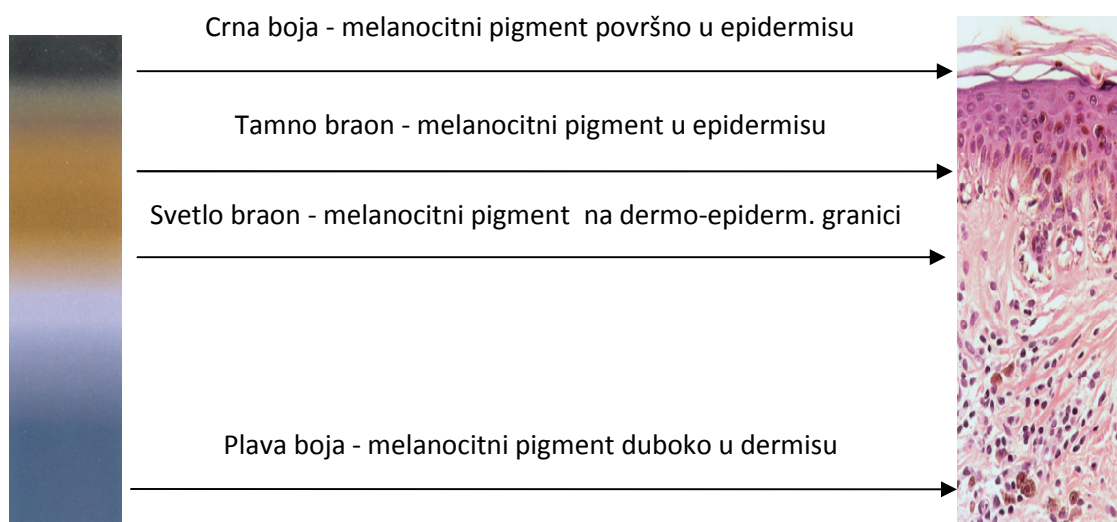
1.3. Dermoskopija

Dermoskopija je pomoćna dijagnostička metoda, namenjena prevashodno boljoj dijagnostici lezija kože. Među lezijama kože, poseban akcenat je dat na dermoskopsku dijagnostiku melanoma kože, odnosno na njegovo što ranije prepoznavanje i razlikovanje u odnosu na dobroćudne lezije kože (60-64). U tom smislu je njenom primenom načinjen korak napred u dijagnostici melanoma. Naime, osamdesetih godina prošlog veka uvedeno je ABCD pravilo koje je zasnovano na jednostavnim kliničko-morfološkim znacima melanoma. ABCD pravilo je akronim koji označava kliničko-morfološke znake, koje vidimo golim okom, i odnosi se na postojanje asimetrije lezije, nepravilnih ivica, različitih boja i promera lezije preko 6 mm (engl. ABCD-Asymmetry, Border irregularity, Color variegation, and Diameter more than 6 mm), te da je takva lezija sumnjiva na melanom kože. ABCD pravilu je dodat peti kriterijum E (engl. Evolution i Elevation) za promene tokom vremena, ali istovremeno i za

nejednako izdignute, što je dodatno povećavalo šanse za rano otkrivanje melanoma. Pomoću ABCDE pravila je započeta era otkrivanja značajno tanjih melanoma, ali ovaj metod nije adekvatan za male melanome pravilnog oblika i boje kakvi se mogu javiti u oko 12% slučajeva (49, 50, 65). Osim toga, moguće su i brojne nepotrebne ekscizije s obzirom da mnogi benigni melanocitni nevusi mogu imitirati melanom u kliničkom smislu posebno klinički atipični nevusi (66).

Tehnika dermoskopije omogućava neinvazivno, in vivo uočavanje i posmatranje morfoloških promena koje nije moguće videti golim okom i na taj način uspostavlja vezu između makroskopske kliničke dermatologije i mikroskopske dermatopatologije (61, 67).

Slika 2. Boja u dermoskopiji po smeštaju melanocitnog pigmenta u pojedinim nivoima kože



Upotrebom dermoskopa, mogu se videti različite strukture određene veličine, boje i rasporeda. Strukture i prateće boje koje se uočavaju dermoskopom na horizontalnom nivou, imaju svoje ekvivalente – pre svega melanocitni pigment u patohistološkom nalazu na vertikalnom nivou, te na osnovu boja u dermoskopiji možemo donositi određene zaključke o smeštaju melanina prema dubini kože. Ovo je posebna dermoskopska morfologija, koja može olakšati razlikovanje melanocitnih od nemelanocitnih lezija, kao i benignih od malignih tumora (61, 68, 69). Iako je dermoskopija, prevashodno usmerena na što ranije prepoznavanje pigmentnih lezija kože sumnjivih na malignu alteraciju sa posebnim akcentom na melanom kože (17, 51, 52, 70, 71) ona pomaže smanjenju broja nepotrebnih ekscizija, odnosno smanjenju odnosa ekscidiranih benignih u odnosu na maligne lezije (62, 64, 70-74). Klinički lekari koji intenzivno koriste dermoskopiju pokazuju značajno povećanje senzitivnosti

(procenat melanoma korektno dijagnostikovanih) i specifičnosti (procenat nemelanoma korektno dijagnostikovanih) dijagnoze melanoma upotrebom ove tehnike, u odnosu na dijagnozu *golim okom*. U skorašnjoj, najvećoj do sada meta analizi 13 studija koje su sprovedene među specijalistima je pokazano da je (64):

1. pouzdanost dijagnoze značajno veća sa dermoskopijom nego bez nje – OR 4,0 (95% CI 3,0-5,1) prema 2,7 (95% CI 1,9-3,4) $p=0,001$.
2. srednja senzitivnost povećana za 19% (83,2% prema 69,9%) i
3. srednja specifičnost povećana za 6,2% (85,8% prema 80,8%).

Dok su ove studije pokazale bolju detekciju melanoma koji nisu prepoznati golim okom (poboljšana senzitivnost), dramatični efekat dermoskopije na specifičnost se najbolje uočava njenim uticajem na stepen ekscizija. U randomizovanom ispitivanju među specijalistima poređen je pregled *golim okom* sa pregledom *golim okom* i dermoskopijom. Uočeno je smanjenje broja pacijenta koji se upućuju na biopsiju za 42% u grupi koja je sprovedla pregled uz dermoskopiju $p=0,01$. (64, 75). Ovakav rezultat je konzistentan sa retrospektivnom studijom koja je pokazala značajnu redukciju u maligno-benignom odnosu. Naime, broj ekscidiranih benignih lezija da bi se pronašla maligna lezija (maligno benigni odnos) je od 1:18 u pre-dermoskopskom periodu smanjen na 1:4 u dermoskopskom periodu, gde su dermoskopiju koristili klinički lekari sa iskustvom dermoskopije ($P=0,04$) (64, 72). Sa druge strane, među lekarima koji ne koriste dermoskopiju dijagnostički rezultati u smislu maligno-benignog odnosa se nisu popravili (od 1:12 do 1:14). Osim prepoznavanja sumnjivih melanocitnih lezija, zapažanja i radovi u oblasti dermoskopije pigmentnih lezija kože doprinose i saznanjima o njihovoj biološkoj prirodi (11, 12, 14).

Međutim, iako upotrebom dermoskopije težimo postizanju što pouzdanije i preciznije dijagnoze, mnogo je važnije da pravovremeno i što preciznije pronađemo leziju koju je potrebno ekscidirati i patohistološki verifikovati, s obzirom da patohistološki pregled predstavlja *zlatni standard dijagnoze* lezija kože.

1.3.1. Istorijat dermoskopije

Istorijat in vivo mikroskopije kože datira od 1951. godine kada je Goldman u svrhu dijagnoze sistematski ispitivao pigmentne lezije kože. Mac Kie je 1971. godine oživela in vivo

mikroskopiju kože, koja je bila skoro zaboravljena. Fritsch i Pachlaner su 1980. godine prvi put u međunarodnoj literaturi opisali pigmentnu mrežu. Termin *epiluminiscentna mikroskopija (ELM)* su uveli austrijanci Pehamberger, Steiner i Wolff 1987. godine, kada su koristili in vivo površnu mikroskopiju sa imerzionim uljem radi pregleda 3000 pigmentnih lezija kože. Nakon dve godine je ustanovljena standardizovana terminologija epiluminiscentne mikroskopije i uočavanih struktura sa varijabilama na Konsenzusu komiteta za analitičku morfologiju (engl. Consensus Meeting of the Committee on Analytical Morphology) održanom u Hamburgu u Nemačkoj. Od tada i u narednim godinama je standardni dermoskopski algoritam *Analiza struktura* podlegao nekim modifikacijama i danas je među najvažnijim algoritmima za pregled pigmentnih lezija kože metodom dermoskopije (60).

Indikacija za dermoskopiju u kliničkom radu je najpre bila usmerena na pigmentne lezije kože. Ubrzo se proširio broj indikacija za dermoskopiju, te se ona sada koristi i u dijagnostici inflamatornih dermatoza, infektivnih dermatoza i za praćenje efekata terapije. Ipak je i danas njena najvažnija indikacija - detekcija melanoma kože. Prihvatanje i upotreba dermoskopije je napredovala zahvaljujući značajnoj naučnoj komunikaciji, putem sve većeg broja objavljivanih radova u proteklim godinama, posebno izahvaljujući aktivnosti Međunarodnog udruženja za dermoskopiju (engl. International Dermoscopy Society-IDS).

Dermoskopija je poznata pod različitim nazivima kao: površna mikroskopija kože, epiluminiscentna mikroskopija, dermatoskopija i videodermatoskopija. Termin *dermoskopija* koji u današnje vreme ima najveći internacionalni konsenzus, je prvi upotrebio Friedman sa saradnicima 1991. godine (61).

1.3.2. Tehnika dermoskopije

Tehnika dermoskopije se sastoji u nanošenju na kožu tečnosti ili gela (mineralnog ulja, alkohola, vode, ultrazvučni gel), a zatim pregled pomoću sočiva koja se drže u ruci, pregleda dermoskopom, stereomikroskopom, kamerom ili digitalnim sistemom za prikazivanje slike. Uvećanje različitih instrumenata varira od 6 do 40 pa čak i 100 puta. Dermoskop koji ima široku primenu ima uvećanje 10 puta i sasvim je dovoljan za rutinske preglede pigmentnih lezija kože. Tečnost koja se nanosi na površinu lezije eliminiše refleksiju

sa površine kože i omogućava da kornealni sloj bude providan što obezbeđuje bolje uočavanje pigmentnih struktura u epidermisu, na dermo-epidermalnoj granici i u površnom sloju derma. Osim toga, oblik krvnih sudova u površnom vaskularnom pleksusu se može jasno uočavati ovom metodom (61). Postoje i dermoskopi koji imaju polarizovano svetlo i omogućuju posmatranje lezija bez nanošenja fluida na njenu površinu (75, 76).

1.3.3. Dermoskopski algoritmi

Morfološke promene koje dermoskopski možemo uočiti u pigmentnim lezijama kože su tokom proteklih dvadesetak godina najpre uočavane i opisivane, a potom su uspostavljeni algoritmi koji nam omogućavaju da *čitamo* pigmentne lezije kože. Da bi upotreba dermoskopa zaista bila od koristi u rutinskom radu, uspostavljeni su različiti algoritmi, ispitivane su njihove karakteristike u pogledu senzitivnosti i specifičnosti, njihove međusobne performanse, a sve u cilju da se zadovolje potrebe lekara koji bi dermoskop koristili svakodnevno kod većeg broja pacijenata ili povremeno (Tabela 10) (66, 69). Osim navedenih algoritama koji se duže koriste, formiraju se i novi, obično jednostavniji npr. *KEŠ algoritam* (engl. *CASH algorithm*), *BLINK algoritam* (engl. *BLINCK algorithm*), *Lista od tri tačke* (engl. *Three-point checklist*) sa težnjom da se dermoskopija pojednostavi, poboljša i proširi njena upotreba. Osim toga preispituje se upotreba starijih algoritama u odnosu na nove, kao i nedostaci ranijih postojećih (79-84).

Tabela 10. Senzitivnost, specifičnost i pouzdanost dijagnoze različitih dermoskopskih algoritama

Algoritam	Analiza struktura (engl. Patten analysis)			Lista od sedam tačaka (engl. 7 chek poinlist)			ABCD pravilo u dermoskopiji (engl. ABCD Rule of Dermatoscopy)			Metod bodovanja po Menzies-u (engl. Menzies Scoring Method)		
	(76)	(77)	(78)	(76)	(77)	(78)	(76)	(77)	(78)	(76)	(77)	(78)
Literatura	(76)	(77)	(78)	(76)	(77)	(78)	(76)	(77)	(78)	(76)	(77)	(78)
Senzitivnost	85%	68%	85%	78%	81%	92%	84%	78%	78%	85%	85%	/
Specifičnost	79%	85%	61%	65%	73%	35%	75%	80%	46%	75%	78%	/
Pozdanost dijagnoze	71%	77%	69%	58%	77%	53%	76%	79%	56%	81%	81%	/

Kako pouzdanost dijagnoze, specifičnost i senzitivnost nijednog od postojećih algoritama nije potpuna, kod upotrebe dermoskopa i bilo kog od algoritama, koriste se i dodatni metodološki pristupi koji povećavaju pouzdanost dijagnostike (76, 81). Ovi pristupi

se koriste u cilju što boljeg odabira lezija koje ne zahtevaju eksciziju kao dobroćudne, te prepoznavanja suspektnih, čak i kada izostanu klasični znaci melanoma koje pokazuju dermoskopski algoritmi. U tom smislu je važan: kompletan pregled svih lezija kože, preporučljivo bez kliničke preselekcije (85), kliničko-dermoskopski pristup dijagnostici (57), prepoznavanje *nevus tipa* osobe, poznavanje znaka rasta lezije i njenih karakteristika u odnosu na uzrast (58, 59), poznavanje *znaka ružnog pačeta* (*engl. Ugly duckling sign*), znaka *Crvenkape* (*engl. Little Red Riding Hood sign*) (86-88), poznavanje preduslova za praćenje lezija koje nemaju aktuelno znake melanoma i drugo (89-92). Sve ove pomoćne metode uz dermoskopski algoritam su pre svega usmerene na prepoznavanje svake lezije koja bi potencijalno mogla biti melanom, odnosno nepropuštanje dijagnoze melanoma (57-59, 87, 93, 94). Iako je isprva delovalo da je takav pristup pregledu komplikovan, pokazano je da on ne zahteva znatno više vremena nego uobičajen pregled golim okom i da je adekvatan za rutinski rad (95).

2. CILJ RADA

1. Utvrđivanje učestalosti patohistološkog nalaza displastičnog nevusa u odnosu na sve ispitivane melanocitne lezije.
2. Utvrđivanje kliničkih karakteristika patohistološki verifikovanih displastičnih nevusa.
3. Utvrđivanje dermoskopskih karakteristika i pojedinačnih dermoskopskih struktura kod patohistološki verifikovanih displastičnih nevusa.

3. NAUČNE HIPOTEZE

1. Patohistološke karakteristike displastičnog nevusa se javljaju bez značajne razlike i kod klinički displastičnih nevusa i kod drugih nevusa bez klinički displastičnih karakteristika.

2. Kod grupe dermoskopski suspektnih melanocitnih lezija koje patohistološki odgovaraju nevusu, značajno se čeće javlja patohistološki oblik displastičnog nevusa.

4. MATERIJAL I METOD RADA

4.1. Kombinovani kliničko-dermoskopski pristup ispitivanju pacijenata

Pregledani su pacijenti sa lezijama na koži po redosledu dolaska na pregled. Pregled je koncipiran kao kliničko-dermoskopski pregled i obuhvatio je relevantne podatke iz anamneze, kompletan klinički pregled cele kože i dermoskopiju svih lezija na koži, a prema preporukama za predlog dermoskopskog izveštaja (Tabela 11). Konceptija ovakvog pregleda je zasnovana na ukupnim dosadašnjim saznanjima iz literature, vezanim za što adekvatniji pristup pacijentima kod kojih se vrši pregled kože, tj. lezija kože. (57-59, 85-88). Cilj ovakvog sveobuhvatnog pristupa je: da se prepoznaju kao suspektne lezije samo one koje zahtevaju eksciziju i patohistološku verifikaciju – *zlatni standard dijagnoze* i da se jasno prepoznaju i maksimalno izbegavaju sve nepotrebne ekscizije dobroćudnih lezija. Pri tome se osim anamneze, kliničkog pregleda i dermoskopije određenim dermoskopskim algoritmima, koriste i dopunski metodološki pristupi. Ovi dopunski metodološki pristupi se prevashodno odnose na način dermoskopiranja, gde se pregledaju sve lezije kože bez kliničke preselekcije (57-59, 85, 88). Na taj način, osim analitičke dermoskopske morfologije koju obezbeđuje upotreba dermoskopskog algoritma, koristi se *komparativni pristup* pregleda lezija (88), određuje *nevus tip* kod pacijenta (56, 59), pronalazi eventualno znak *ružnog pačeta* ili *crvenkape* (86-88), što u pogledu utrošenog vremena zadovoljava rutinski pregled, a pruža do sada najprihvatljiviji put za uočavanje sumnjivih lezija (95).

4.2. Dermoskopski izveštaj

U skladu sa Predlogom dermoskopskog izveštaja Medunarodnog udruženja za dermoskopiju (eng. International Dermoscopy Society - IDS) (Tabela 11) (96), najpre su za svakog pacijenta uzeti osnovni anamnestički podaci: starost, pol, podaci o promeni neke posebne kožne lezije tokom vremena, postojanje subjektivnih simptoma u predelu neke

posebne kožne lezije, povredi lezije, fototip kože po Fitzpatrick-u, podaci iz lične i porodične anamneze o melanomu, nemelanomskim tumorima kože, podaci o ranijem pregorevanju na suncu, posebno u detinjstvu i povređivanju neke pigmentne kožne lezije (Tabela 11) (Prilog 1).

Tabela 11. Dermoskopski izveštaj: Minimum kriterijuma po preporuci članova odbora Medunarodnog udruženja za dermoskopiju (eng. International Dermoscopy Society - IDS)(96)

Glavni podaci	Kriterijumi koje je potrebno navesti	Status za uključivanje *
1. Važni klinički podaci o pacijentu	Starost, fototip kože, broj nevusa, lična i porodična anamneza za melanom. Osim ovoga potrebni su podaci o promenama ispitivane lezije.	Preporučuje se
2. Klinički opis promene	Lokalizacija promene, postojanje kliničkih ABCDE znaka (eng. <i>asymmetry, border irregularity, color variegation, diameter >5 mm, and evolution</i>)	Preporučuje se
3. Analiza u dva koraka	Relevantne dermoskopske karakteristike koje kategorišu promenu kao melanocitnu ili kao nemelanocitnu*	Preporučuje se
4. Standardizovani termini	Upotreba standardizovanih termina koji opisuju dermoskopske strukture**	Preporučuje se
5. Korišćeni algoritam	Algoritam za razlikovanje između benignih i malignih lezija***	Po izboru
6. Instrument za uveličavanje	Tip instrumenta i uvećanje koje je pri tome korišćeno	Preporučuje se
7. Slike tumora	Kliničke i/ili dermoskopske slike	Preporučuje se
8. Dijagnoza	Dati specifičnu dijagnozu ili opisni izveštaj i/ili diferencijalnu dijagnozu	Preporučuje se
9. Preporuka za dalji tretman	Krajnja preporuka u vezi sa tretmanom promene (npr. biopsija, ekscizija, praćenje)	Preporučuje se
10. Komentar za patologa	Podaci koji mogu uticati na usmeravanje i sečenje uzorka	Po izboru

Napomena statusa za uključivanje *preporučuje se* – znači da postoji u svakom izveštaju, *po izboru* znači da nije neophodan podatak, ali da se preporučuje ako je moguće.

* Relevantne dermoskopske karakteristike koje kategorišu leziju kao melanocitnu ili kao nemelanocitnu, odnosno neklasifikovanu (Slika 3, Tabela 12).

** Standardizovani termini *dermoskopskih struktura* (69)

*** Posebni *dermoskopski algoritmi* su sistematizovani i objavljeni nakon konsenzusa. (69)

Prilog 1							
ANAMNEZA							
IME I PREZIME, GODIŠTE, KONTAKT TELEFON, DATUM ZAKAZANE EKSCIZIJE							
<i>1. Promena pigmentne kožne lezije (PKL)</i>							
Rast u visinu						da	ne
Rast u širinu						da	ne
Promena boje						da	ne
Povreda						da	ne
Povlačenje ranije postojeće pkl						da	ne
Bez ikakvih promena						da	ne
<i>2. Subjektivni siptomi</i>							
Svrab						da	ne
Bol							
Nelagodnost u predelu PKL						da	ne
3. Tip kože	I	II	III	IV	V	VI	
4. Opekotine od sunca u detinjstvu						da	ne
5. Opekotine od sunca kasnije u životu						da	ne
6. Lična anamneza za melanom						pozitivna	negativna
7. Porodična anamneza za MM						pozitivna	negativna
8. Lična anamneza za nemelanomske tumore						pozitivna	negativna
9. Porodična anamneza za nemelanomske tumore						pozitivna	negativna
10. Lična anamneza op drugih nevusa ili ove lezije						pozitivna	negativna

Nakon toga je usledio klinički pregled (Tabela 11) (Prilog 2) svih pigmentnih kožnih lezija na koži i dermoskopski pregled (Tabela 3, 4, 11-16, Slika 3).

Prilog 2.		
KLINIČKI PREGLED PACIJENTA		
1. Broj nevusa		
a-Manje od 10		
b-Između 10-50		
c-Između 50-100		
d-Preko 100		
2. Lentigo solaris na leđima	da	ne
3. Lokalizacija suspektne promene		
a-Glava i vrat		
b-Gornji ekstremiteti		
c-Donji ekstremiteti		
d-Trup		
d1-Prednja strana		
d2-Zadnja strana		
e-Dlanovi i tabani		
f-Vidljive mukoze		
4. Veličina suspektne promene		
a-Manja od 6 mm		
b-Veća i jednako 6 mm		
5. Klinički izgled		
Izgled displastik nevusa (ABCD)		
A-Asimetričan (eng. Assimetry)	da	ne
B-Nepravilnih ivica (eng. Border irregularity)	da	ne
C- Različite boje u leziji (eng.Color variegatition)	da	ne
D- Veličine 6 mm i više (Diametar more than 5 mm)	da	ne

Kliničkim pregledom je određeno postojanje Lentigo solaris kod pacijenta i ukupan broj nevusa. Dermoskopskom pregledu kod pacijenata nije prethodila klinička preselekcija pigmentnih kožnih lezija koje će biti dermoskopski pregledane, tj. sve pigmentne kožne lezije su pregledane dermoskopski, pre definitivnog odabira. Kod odabrane lezije su određeni: lokalizacija lezije, njena veličina, oblik, ivice i boja.

4.3. Dermoskop i digitalna dermoskopija

Dermoskopski pregled je sproveden in vivo pomoću aparata HEINE Delta 20[®] koji uvećava 10 puta, sa 6-LED osvetljenjem i kontaktnim sočivom 23 mm sa skalom, uz upotrebu ultrazvučnog gela ili medicinskog alkohola.

One lezije koje su predviđene za eksciziju su dokumentovane - fotografisane najpre onako kako ih uočavamo klinički sa obuhvatanjem regije tela na kojoj se lezija nalazi digitalnim fotoaparatom Canon PowerShot A540. Nakon toga je dermoskop, koji se koristi i za in vivo pregled pigmentnih kožnih lezija, te odabir lezija za eksciziju, povezan pomoću HEINE Photo adaptera 52 i adaptera LA-DC52F za Canon PowerShot A540 da bi se dobila dermoskopska-digitalna fotografija lezije. Kao i prilikom redovnog pregleda korišćen je alkohol ili ultrazvučni gel koji je obezbedio adekvatan kontakt sa kožom i dobar uvid u dermoskopske strukture i kvalitetnu dermoskopsku-digitalnu fotografiju. Osim ove opreme, upotrebljena je memorijska kartica, kao i kartica za prenos podataka u personalni računar.

Za svakog pojedinačnog pacijenta je formiran poseban direktorijum sa osnovnim podacima, kliničkom fotografijom lezije i dermoskopskom-digitalnom fotografijom, kao i izveštajem dermoskopskog pregleda gde je na šemi tela označena regija na kojoj se nalazi odabrana pigmentna kožna lezija. Ovi podaci su služili za dalju analizu podataka, kada je dobijena pismena saglasnost.

4.4. Algoritam u dva koraka

Za analizu lezija kože su korišćeni ustanovljeni dermoskopski algoritmi (69, 97). Najpre je korišćen *PRVI KORAK - Algoritam za diferencijaciju melanocitnih od nemelanocitnih lezija* (Slika 3, Tabela 12), a potom je u *DRUGOM KORAKU* (Slika 3) za dalje razlikovanje

melanocitnih lezija tj. za razlikovanje nevusa i melnoma, na koje je usmereno ovo ispitivanje, korišćen dermoskopski algoritam *Analiza struktura* (eng. *Patten analysis*) (Tabela 13-15) i algoritam *Lista od sedam tačaka* (eng. *7 chek poinlist*) (Tabela 16).

Slika 3. Algoritam u dva koraka

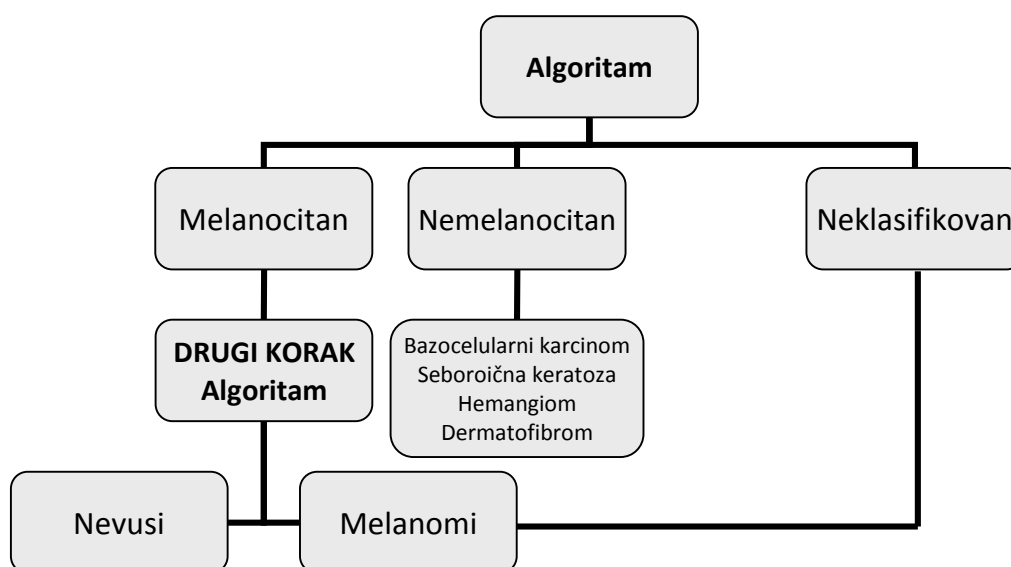


Tabela 12. **PRVI KORAK** Algoritam za razlikovanje melanocitnih od nemelanocitnih lezija (69, 97)

Pigmentne lezije kože	Dermskopske strukture	Komentar
Melanocitna lezija	Pigmentna mreža	Dovoljno je uočiti najmanje jednu od navedenih 5 karakteristika
	Agregacija globula	
	Grančice	
	Homogeno plava pigmentacija	
	Paralelne strukture	
Seboroična keratoza	Ciste nalik miliama	Prvi uslov je da nema nijedne od pet melanocitnih karakteristika, a drugi, postojanje najmanje jedne od 4 navedene karakteristike
	Cista nalik komedonima	
	Strukture poput otisaka prstiju na periferiji lezije	
	Fisure i ragade	
Bazocelularni karcinom	Arborizovani krvni sudovi	Prvi uslov je da nema nijedne od pet melanocitnih karakteristika, a drugi, postojanje najmanje jedne od navedenih 6 karakteristika.
	Strukture poput lista javora	
	Jajolika gnezda sivo-plave boje	
	Multiple sivo-plave tačkice/globule	
	Ulceracija	
	Struktura poput paoka na točku	
Vaskularne lezije- angiomi	Crveno-plave lakune	Bez melanocitnih karakteristika, uz postojanje jedne od navedenih lakuna
	Crveno-crne lakune	
Dermatofibromi	Centralna bela mrlja okružena pigmentnom mrežom	Bez melanocitnih karakteristika
Neklasifikovane lezije		Bez ijedne od navedenih karakteristika

4.4.1. Algoritam u dva koraka - Analiza struktura

Tabela 13. **DRUGI KORAK Analiza struktura – opšte karakteristike** (69,97)

Dermskopski kriterijumi	Definicija	Dijagnoza
Retikularna struktura	Pigmentna mreža koja zahvata uglavnom celu leziju	Melanocitni nevus
Globularna struktura	Mnogobrojne, različite veličina, kružne ili ovalne, sa različitim nijansama braon i sivo-crne boje	Melanocitni nevus
Kaldrmasta struktura	Velike, zbijene, blago angularne globularne strukture, koje podsećaju na kaldrmu	Dermalni nevus
Homogena struktura	Difuzna, braon, plavo-siva do sivo-crna pigmentacija. Uočava se u odsustvu ostalih lokalnih karakteristika	Melanocitni (plavi) nevus
Zvezdasta struktura	Zrakasta pigmentna struktura, radijalnog rasporeda na ivici lezije	Spitz/Reed nevus
Paralelna struktura	Pigmentacija na dlanovima i tabanima koja prati sulkuse i grebene	Akralni nevus/melanom
Multikomponentna struktura	Kombinacija tri ili više gore navedenih struktura	Melanom
Nespecifična struktura	Pigmentna lezija bez gore navedenih struktura	Verovatno melanom

Tabela 14. DRUGI KORAK Analiza struktura – lokalne karakteristike I deo (69,97)

Dermoskopski kriterijumi	Definicija	Dijagnoza
Pigmentna mreža	<p>Pravilna pigmentna mreža:</p> <p>Mreža, svetlo-braon do tamno-braon boje, sa malim pravilnim otvorima mreže i tankim linijama mreže, u okviru lezije raspoređena manje-više pravilno. Obično je ka periferiji lezije sve tanja i svetlija.</p>	Dobročudna melanocitna lezija
	<p>Nepravilna pigmentna mreža:</p> <p>Mreža crne, braon ili sive boje sa nepravilnim otvorima i debelim linijama.</p>	Melanom
Tačke/globule	Crne, braon, kružne ili ovalne, različitih veličina strukture pravilno ili nepravilno raspoređene u okviru same lezije.	<p>Pravilne:</p> <p>Dobročudna melanocitna lezija</p> <p>Nepravilne:</p> <p>Melanom</p>
Grančice	Loptasta ili prstasta proširenja koje se vide na ivici lezija. Mogu nastati od mrežaste strukture, ali češće to nije slučaj. Različite su boje od vrlo svetlo braon do crne.	<p>Pravilne - benigne melanocitne lezije (Spitz/Reed nevus)</p> <p>Nepravilne - melanom</p>
Plavo-beli veo	Područje bez struktura, sliveno plave pigmentacije prekriven providnom belom <i>staklastom</i> strukturom. Ne zahvata celu leziju i obično odgovara klinički eleviranom delu lezije.	Melanom

Tabela 15. **DRUGI KORAK Analiza struktura – lokalne karakteristike II deo** (69,97)

Dermskopski kriterijumi	Definicija	Dijagnoza
Regresivne strukture	Bela depigmentacija (liči na ožiljak) i/ili plave <i>zrna bibera granule</i> , obično se uočavaju u neravnim oblastima lezije	Melanom
Hipopigmentacija	Oblasti sa manje pigmentacije u odnosu na celu leziju	nespecifično
Mrlje	Crne, braon, i/ili sive mrlje bez uočljive strukture sa simetričnim ili asimetričnim rasporedom u okviru lezije	Simetrično - benigna melanocitna lezija Asimetrično -melanom
Vaskularne strukture	U vidu zapete ili srpa	Dermalni nevus
	U vidu ukosnice	Pravilan raspored ukazuje na seboroičnu keratozu Nepravilan raspored - verovatno melanom
	Tačkasti krvni sudovi	Melanom
	Liearno iregularni krvni sudovi	Melanom
	Krvni sudovi i/ili crvenilo sa regresivnim strukturama	Melanom
Posebna lokalizacija - Lice	Tipična pseudo mreža (okrugle, ovalne, iste veličine rupice koje odgovaraju ranijim otvorima folikula)	Dobročudna melanocitna lezija
	Anularno-granularna struktura (multiple plavo-sive tačkice koje okružuju folikularne otvore, anularno granularnog izgleda)	Melanom
	Siva pseudomreža (sivkasta pigmentacija oko folikularnih otvora, nastala konfluiranjem anularno – granularnih struktura)	Melanom

4.4.2. Algoritam u dva koraka - Lista od sedam tačaka

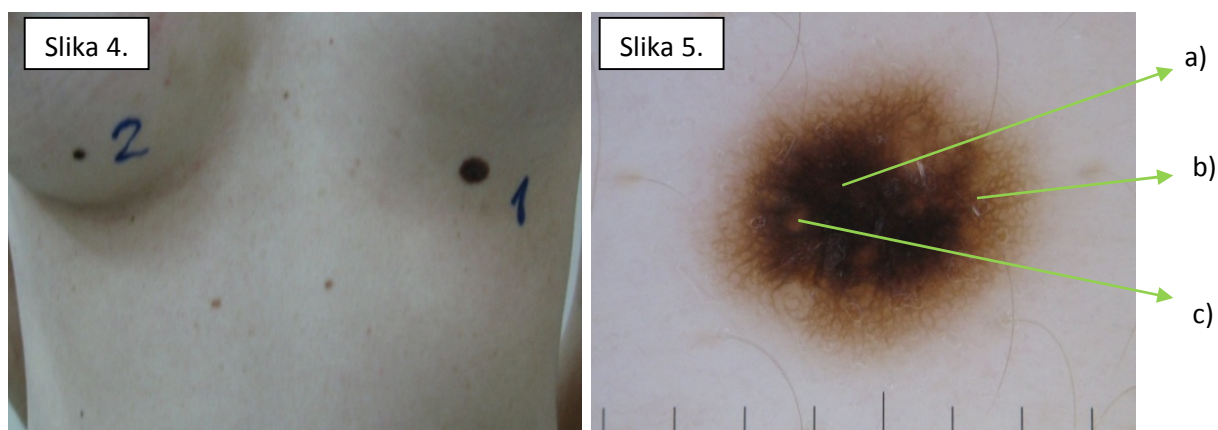
Lista od sedam tačaka (eng. 7-point checklist) je varijanta *Analize struktura*. Ona ima manje kriterijuma koje je potrebno identifikovati analizirati u odnosu na *Analizu struktura*, uz postojanje bodovanja – kvantifikovanja određenih kriterijuma. Potrebno je identifikovati major i minor kriterijume. Major kriterijumi donose 2 boda, a minor 1 bod. Skor veći od 3 ima senzitivnost od 95% za melanom (69). *Lista od sedam tačaka* nema kriterijume koji bi se koristili za promene koje nisu melanocitne, kao što su seboroična keratoza ili pigmentni bazocelularni karcinom.

Tabela 16. *Lista od 7 tačaka* – bodovanje (69)

Kriterijumi	Promene	Bodovi
Major	Nepravilna pigmentna mreža	2
	Nepravilna vaskularna struktura	2
	Plavo-beli veo	2
Minor	Nepravilne grančice (pseudopode, radijalno grananje)	1
	Nepravilna pigmentacija/nepravilne mrlje	1
	Nepravilne tačke/globule	1
	Zone regresije	1

4.5. Primeri pacijenata iz studije

Primer 1. 26 godina, ženski pol, primetila je rast nekih mladeža, npr. ispod leve dojke, negativna lična i porodična anamneza za melanom, negira pregorevanje na suncu i upotrebu solarijuma, fototip kože po Fitzpatrick-u III, broj nevusa 10-50. Upućena od hirurga, radi pregleda dve lezije ispod dojki sumnjivih na alteraciju, na dermoskopski pregled.



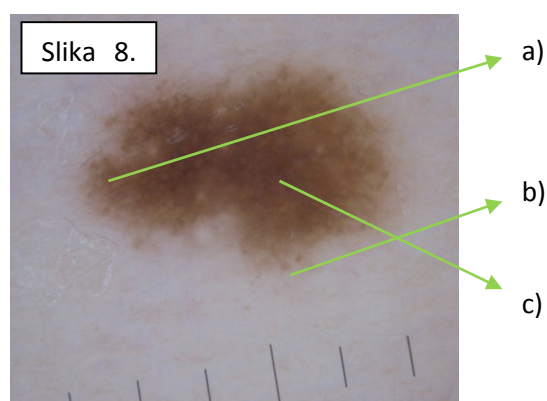
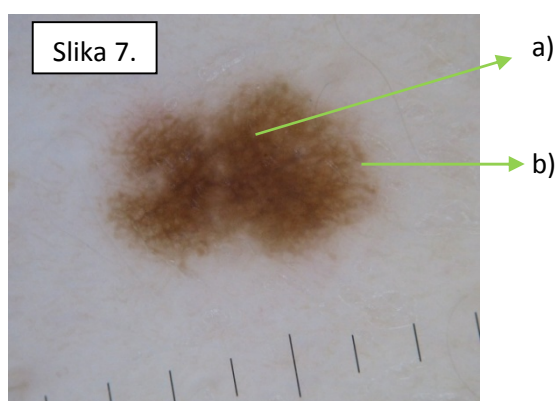
Slika 4: Makrofotografija lezije broj 2 **Slika 5:** Dermoskopski lezija broj 2 - melanocitna lezija, 5x4 mm, simetrična homogeno retikularne strukture. Strelice - centralno a) *crna lamela* (eng. black lamela) - odlika pacijentkinjinog *nevus tipa*, periferno b) *pigmentna mreža* potpuno pravilna saćastog izgleda bez fragmentacije, prekinuta u pojedinim delovima fiziološkim nalazom c) *hipopigmentacija* koje odgovaraju mestima folikula dlake.

Kliničko-dermoskopski nalaz – lezija nije suspektna i odgovara nevusu. Patohistološki nalaz – Naevus pigmentosus compound dysplasticus.



Primer 2. 43 godine, muški pol, javio se na pregled zbog mnogo mladeža, nije primetio posebne promene mladeža, negativna lična i porodična anamneza za melanom, pregorevanje na suncu 2 x u životu, fototip kože po Fitzpatrik-u II, broj nevusa preko 100. Kliničko-dermoskopski nije uočena lezija suspektna na alteraciju, ali je su odabrane lezije za praćenje, (primer

lezije pod brojem 2 na trupu desno – slika 6).



Slika 6: Makrofotografija lezije, pod brojem 2. **Slika 7:** Dermoskopski (prvi pregled) - melanocitna lezija, 4,5x3 mm, strelice - a) retikularne strukture sa pojedinačnim b) retkim perifernim globulama (u neskladu sa uzrastom pacijenta - znaci rasta). **Slika 8:** Dermoskopski (drugi pregled, nakon 4 meseca): melanocitna lezija, sa promenom strukture, strelice - a) diskretnija pigmentna mreža b) periferne globule - dalji rast i formiranje c) mrlja – *brisanje* ranije mreže, promena oblika lezije.

Kliničko-dermoskopski nalaz: lezija je suspektna na alteraciju, zbog promene lezije, pre svega strukturalne, pojave diskretnih mrlja i *brisanje* pigmentne mreže, blago nepravilnih globula koje nisu u skladu sa uzrastom pacijenta, pokazuju znake perifernog širenja – znake rasta. Patohistološki nalaz – Naevus pigmentosus compound dysplastucus gradus III (NPCDvsd).

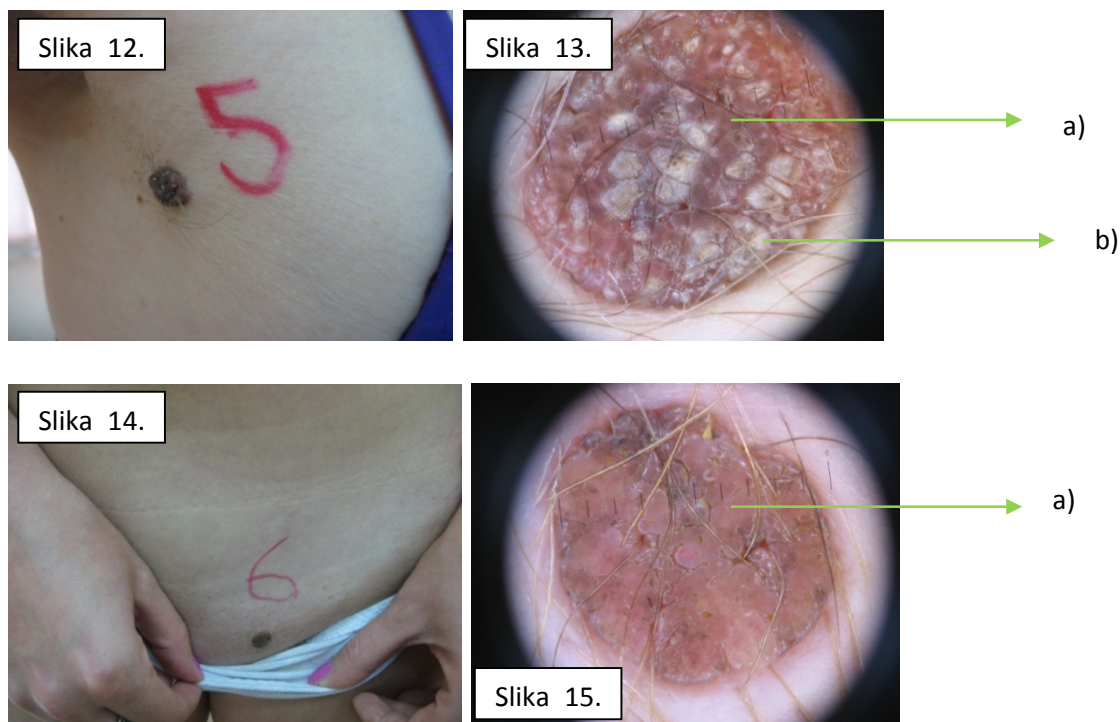
Primer 3. 53 godine, muški pol, javio se na pregled zbog sumnjive lezije na leđima koju je primetila supruga. Negativna lična i porodična anamneza za melanom, negira pregorevanje na suncu, Ficpatrick tip kože III, broj nevusa 50 - 100.



Slika 9: Makrofotografija, lokalizacija **Slika 10:** Klinička fotografija **Slika 11:** Dermoskopski - melanocitna lezija, 7x7 mm, multikomponentna, uočava se (strelice) a) nepravilna pigmentna mreža – retikulum, b) nepravilne globule c) nepravilna granularnost - melanofagija d) regresija koja zahvata oko 30% lezije e) *milky-red* krvni sudovi

Kliničko-dermoskopski nalaz lezija paravertebralno levo je visoko suspktna na melanom. Patohistološki nalaz - Melanoma malignum cutis, superficijelno šireći tip, Clark III, Breslow II, najveća dubina 0,8 mm.

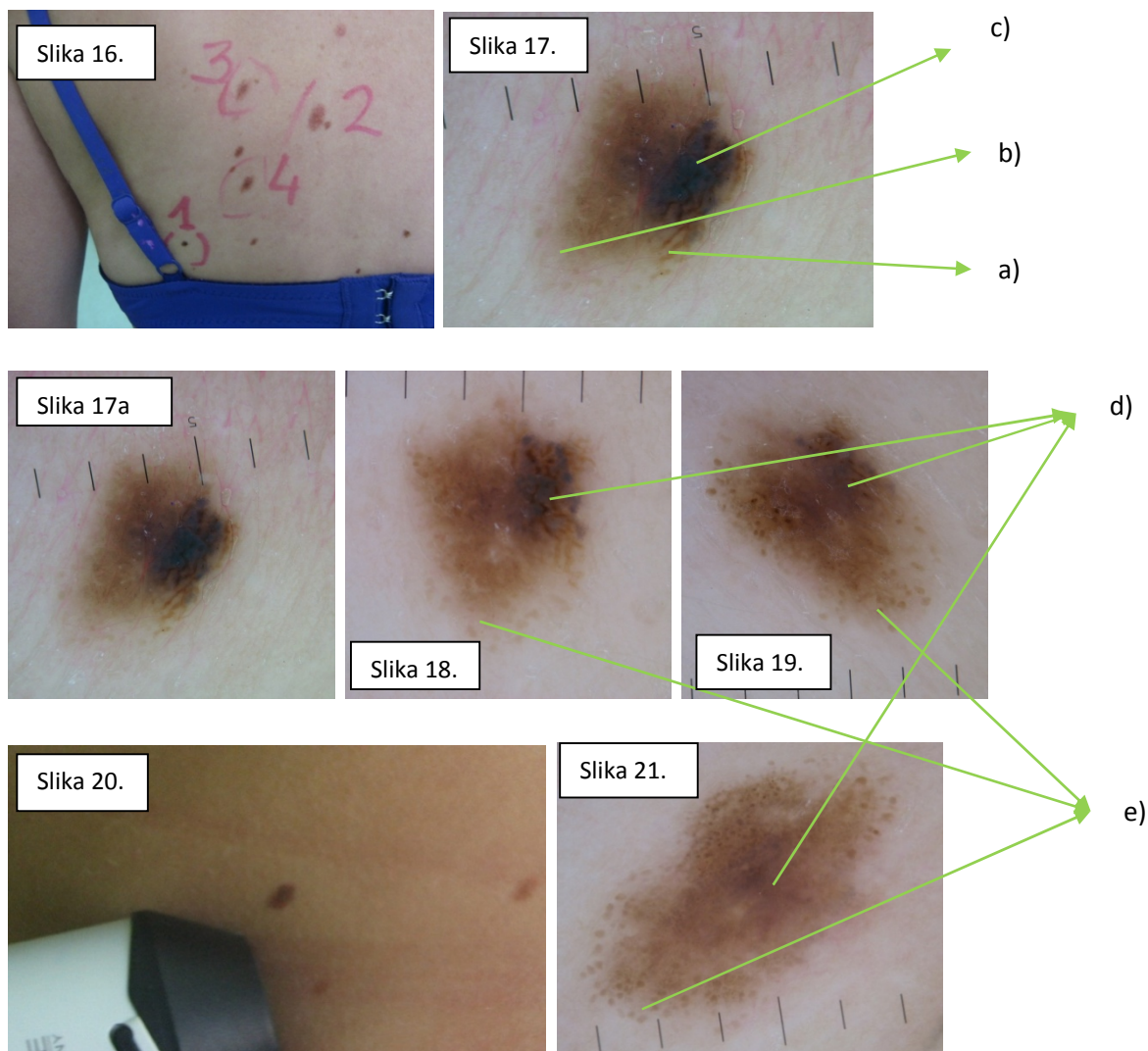
Primer 4. 26 godina, ženski pol, primetila je rast (u visinu) mladeža ispod desnog pazuha i pubično, koje inače ima jako dugo, povremno ih povređuje. Upućena od hirurga. Negativna lična i porodična anamneza za melanom, negira pregorevanje na suncu i upotrebu solarijuma, Ficpatrik tip kože III, broj nevusa 50-100.



Slika 12: Makrofotografija Unna nevusa (označena brojem 5) **Slika 13:** Dermoskopski (lezija broj 5): melanocitna lezija, strelice - a) globularni (kaldrmasti nevus), mestimično b) krustoskvame u kriptama papilomatozne lezije, uredne strukture. **Slika 14:** Markrofotografija Unna nevusa (označena brojem 6) **Slika 15:** Dermoskopski (lezija broj 6): melanocitna lezija, strelica - a) globularni (kaldrmasti nevus), uredne strukture.

Kliničko-dermoskopski nalaz lezija (na slikama 12-15) nisu suspektne na alteraciju i odgovaraju nevusima. Patohistološki nalaz obe lezije – Naevus pigmentosus epidermalis verrucosus.

Uz kompletan pregled svih lezija bez kliničke preselekcije, uočena je suspektna lezija, na leđima infraklavikularno levo označena brojem 1 koja je istovremeno bila *ružno pače*, pri prvom pregledu (Slika 16). Pacijentkinja upućena hirurгу, sa praćenjem do termina ekscizije. U periodu od 8 meseci lezija se menja dermoskopski (Slike 18, 19, 21).



Slika 16: Makrofotografija suspektne lezije pod brojem 1 **Slika 17 i 17a:** Dermoskopska fotografija suspektne lezije, prvi pregled: 4x3 mm, multikomponentna sa – strelice - a) nepravilnom pigmentnom mrežom, b) retkim diskretnim nepravilnim globulama i c) ekscentričnim fokusom hiperpigmentacije u vidu mrke mrlje, bez regresije. **Slike 18. i 19:** Dermoskopske slike praćenja lezije, dolazi do – strelice- d) polaganog gubitka ekscentričnog fokusa hiperpigmentacije i e) izrazitog razvoja nepravilnih perifernih globula, koje pokazuju asimetričan rast (globule su u početku bile tek u naznakama). **Slika 20.** Makrofotografija lezije neposredno pre ekscizije, nije suspektna klinički. **Slika 21.** Dermoskopska fotografija lezije neposredno pre ekscizije: multikomponentna, asimetričnih struktura u okviru lezije, nepravilne mrlje i globule, izrazita promena strukture za kratko vreme - lezija je veoma sumnjiva na alteraciju.

Patohistološki nalaz - Naevus pigmentosus compund typus dysplasticus gradus III (NPCDvsd)

4.6. Grupe lezija upućene na eksciziju i grupe lezija nakon histopatološke analize – grupe ispitanika

Pregledani su pacijenti sa lezijama na koži po redosledu dolaska na pregled, kliničko-dermoskopskim pristupom, napred opisanim.

Kod pacijenta je uočena 281 lezija sumnjiva na melanocitnu leziju i upućene su na eksciziju i patohistološki pregled. Uspostavljene su tri grupe koje su se razlikovale po redosledu hitnosti.

1. Prva grupa benignih melanocitnih lezija
2. Druga grupa suspektnih (sumnjivih), graničnih (eng. Borderline) melanocitnih lezija
3. Treća grupa lezija visoko suspektnih na melanom

Prva grupa benignih melanocitnih lezija je obuhvatala melanocitne lezije koje su na osnovu anamneze, kliničkog i dermoskopskog pregleda benigne prirode, ali su upućene na elektivnu eksciziju iz nekog od sledećih razloga: lezija smeta pacijentu, lezija je na delu tela gde je povređuje - što smeta pacijentu, lezija pričinjava tegobe tj. pacijent ima subjektivne simptome koje ne toleriše ili pacijent iz estetskih razloga želi da ukloni leziju.

Druga grupa - suspektnih lezija, je obuhvatila melanocitne lezije za koje se na osnovu anamneze, kliničkog i dermoskopskog pregleda ne može tvrditi da su benigne. Naime, kod pacijenata sa multiplim displastičnim nevusima, kod pacijenata koji su imali melanom kože, porodičnu anamnezu melanoma ili su imali neki drugi izražen faktor rizika za melanom, odabrana je lezija sa najizraženijom atipijom ili *ružno pače lezija* (eng. *Ugly duckling*) uočena kompletnim pregledom kože, bez kliničke preselekcije.

Treća grupa lezija – visoko suspektnih na melanom, koje su na osnovu anamneze, kliničkog i dermoskopskog pregleda veoma verovatno melanomi.

4.7. Statistička obrada

Najpre su formirane tabele kontingencije za dijagnostičke kategorije ogledne grupe displastičnih nevusa, kontrolne grupe nevusa i kontrolne grupe melanoma za sve

posmatrana obeležja anamneze, kliničke slike i dermoskopskih karakteristika i struktura. Posmatrana obeležja su postavljena dihotomno i obeležavana kao prisutna sa jedan i odsutna sa nula.

Računata je relativna učestalost obeležja kod melanocitnih lezija kako ogledne, tako i kontrolnih grupa na osnovu tabela kontingencije koje su bile formirane za svako obeležje.

Za patohistološki verifikovane displastične nevuse svako obeležje anamnestičkog, kliničkog i dermoskopskog karaktera posebno je analizirano u odnosu na ista obeležja u kontrolnim grupama regresionom analizom. Svako obeležje kod displastičnih nevusa je određivano u pogledu svoje specifičnosti i senzitivnosti, da bi nadalje bila određena vrednost predviđanja (eng. positive likelihood ratio - OR) koji se predstavlja kao odnos (1-senzitivnost/specifičnost). Vrednost predviđanja (OR) pokazuje koliko puta je veća verovatnoća da će se posmatrano obeležje javiti kod pacijenata sa displastičnim nevusom u odnosu na ista obeležja u kontrolnim grupama. Za svaku izračunatu vrednost predviđanja je izračunat i 95% interval poverenja (eng. 95% Confidence Interval – 95% CI). Računata je p vrednost hi-kvadrat testom da bi se utvrdila statistička značajnost asocijacije među obeležjima. P vrednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnim.

Statistička obrada podaka je izvršena upotrebom programa Microsoft Excel 2007® i statističkog softverskog paketa za biomedicinske nauke MedCalc®.

5. REZULTATI

Ispitivanje je sprovedeno na Klinici za Kožno-venerične bolesti u Novom Sadu Kliničkog centra Vojvodina u periodu od 01.01.2008. do 31.12.2012. godine. Pacijenti su po redosledu dolaska na pregled pregledani, pri čemu je u okviru redovnog rada - detekcije svih premalignih i malignih lezija kod 2055 pacijenata, dermoskopski fotodokumentovano 4694 lezija. Pacijenti su upućivani na eksciziju lezija i patohistološki pregled ukoliko je uočena lezija koja je suspektna na alteraciju ili lezija koja izrazitije smeta pacijentu. Ekscidirana je 281 lezija sa sumnjom na melanocitnu leziju. Za 80 lezija se smatralo da su benigne prirode, bilo je 116 suspektnih lezija - za koje nije bilo moguće isključiti alteraciju i 85 lezija za koje se smatralo da odgovaraju melanomu kože. Pacijenti koji su uključeni u ovo ispitivanje su morali imati patohistološki nalaz ekscidirane lezije - koja je melanocitna, uz pismeni pristanak za uključenje u ispitivanje. Na osnovu patohistološkog nalaza, dve lezije koje su bile sumnjive na melanom kože su isključene iz ispitivanja, jer je jedna odgovarala bazocelularnom karcinomu, a druga seboroičnoj keratozi. U dalje ispitivanje je uključeno 279 lezija, ekscidirano kod 186 pacijenata. Ispitanici su bili uzrasta od 15-85 godina, prosečne starosti $41,14 \pm 14,56$. Među ispitanicima je bilo 173/279 žena, prosečne starosti $40,06 \pm 13,67$ i 107/279 muškaraca, prosečne starosti $43,39 \pm 14,74$.

Formirane su grupe za ispitivanje prema definitivnoj patohistološkoj dijagnozi – *zlatnom standardu*:

1. Ogledna grupa displastičnih nevusa (DN) sa 131 lezijom
2. Kontrolna grupa ostalih melanocitnih nevusa sa 101 lezijom
3. Kontrolna grupa melanoma sa 47 lezija

5.1. Upućene grupe za eksciziju i grupe prema patohistološkim nalazima

Nakon patohistološkog nalaza lezija upućenih na eksciziju, formirane su grupe za dalju analizu (Tabela 17):

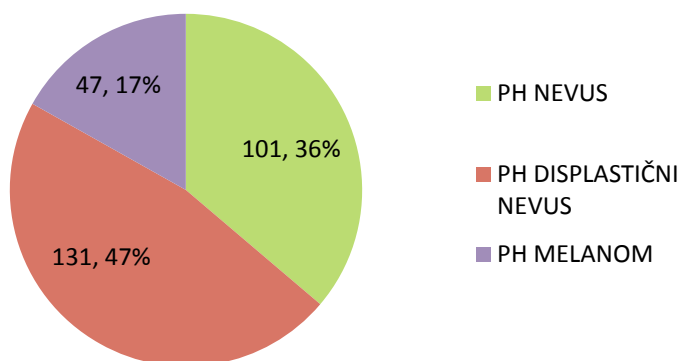
Tabela 17. Lezije upućene na eksciziju

	Benigne lezije	Suspektne lezije	Lezije visoko suspektne na melanom	Σ
Patohistološki nevus	79	15	7	101
Patohistološki DN	1	101	29	131
Patohistološki melanom kože	0	0	47	47
Σ	80	116	83	279

5.2. Učestalost patohistološkog nalaza displastičnog nevusa u odnosu na sve ostale lezije

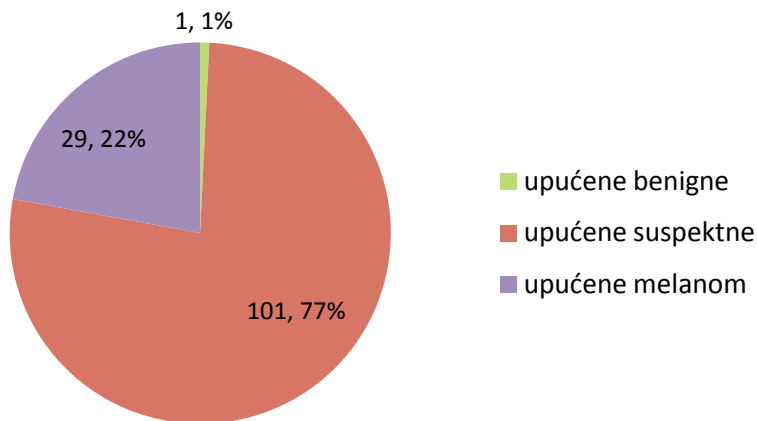
Patohistološkim pregledom, 279 melanocitnih lezija dokazan je 131 displastični nevus (Grafikon 1).

Grafikon 1. Patohistološki nalaz ekscidiranih melanocitnih lezija



Najveći broj patohistološki dokazanih displastičnih nevusa (77%) je proistekao iz grupe lezija koje su na osnovu kliničko-dermoskopskih karakteristika upućene na eksciziju kao suspektne, manje iz grupe lezija upućene na eksciziju kao veoma suspektne na melanom (22%), a najmanje iz grupe upućenih benignih lezija (1%) (Grafikon 2).

Grafikon 2. Patohistološki nalaz displastičnih nevusa iz svih upućenih grupa za eksciziju



S obzirom da je 99% patohistološki potvrđenih DN proistekao iz lezija koje su upućene na eksciziju kao suspektne (n=116), potom iz grupe lezija upućene na eksciziju kao veoma suspektne na melanom (n=83), posmatran je patohistološki nalaz svih upućenih suspektnih melanocitnih lezija na eksciziju (Tabela 18).

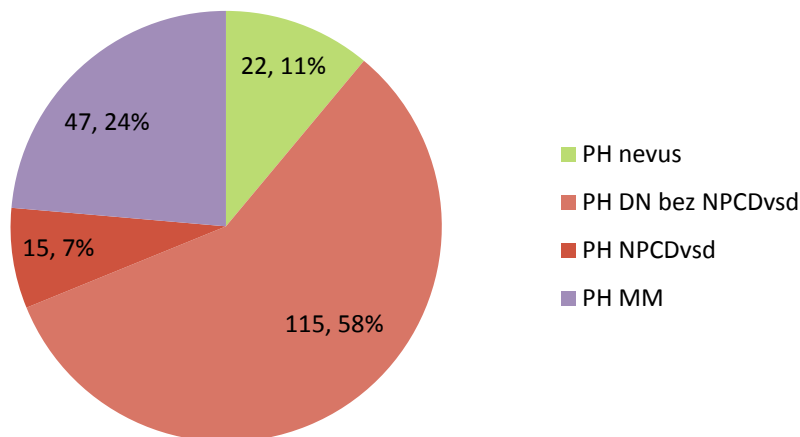
Tabela 18. Lezije upućene kao suspektne i lezije visoko suspektne na melanom i njihov definitivni patohistološki nalaz

	PH nevus	PH DN	PH melanom	Σ
suspektne	15	101	0	116
suspektne na melanom	7	29	47	83
Σ	22	130	47	
OR	1,53	2,49	0,0075	
95%CI	0,6-3,93%	1,51-4,11%	0,001-0,12%	
p	0,37	0,0003	0,0006	

Iz Tabele 18. se vidi da se u grupi klinički i dermoskopski suspektne melanocitne lezije koje patohistološki odgovaraju nevisu tj. benignoj melanocitnoj leziji, čeće javlja patohistološki oblik displastičnog nevisa OR 2,49 (CI 1,51%-4,11%) p=0,0003.

S obzirom da po nekim shvatanjima displastični nevisi (DN) sa visokim stepenom displazije (Naevus pigmentosus compound dysplasticus sa visokim stepenom displazije - NPCDvsd), imaju poseban značaj, izdvojeni su iz grupe patohistološki potvrđenih displastičnih nevisa (Grafikon 3).

Grafikon 3. Patohistološki nalaz upućenih suspektne lezije i upućenih visoko suspektne na melanom



Ovakvo prikazan patohistološki nalaz svih ekscidiranih suspektne melanocitne lezije (grupe suspektne i grupe visoko suspektne na melanom) bi mogao odražavati i maligno - benigni odnos. Ovaj odnos predstavlja broj benignih lezija koje je potrebno ekscidirati da bismo pronašli malignu leziju. Naime, sensu stricto, zloćudne lezije su samo melanomi kože, kojih je pronađeno 24%. Na osnovu toga maligno-benigni odnos je iznosio 1:3,17, što znači da je bilo potrebno ekscidirati 3,17 benignih lezija - nevisa da bi se patohistološkim pregledom dijagnostikovala jedna maligna lezija - melanom.

5.3. Osnovne karakteristike ogledne grupe i kontrolnih grupa za ispitivanje

5.3.1. Ogledna grupa displastičnih nevusa

U oglednoj grupi displastičnih nevusa ispitanici su bili prosečne starosti $40,75 \pm 12,37$, od 15 do 78 godina, 61 osoba muškog i 70 ženskog pola.

U oglednoj grupi displastičnih nevusa postojali su različiti tipovi na osnovu patohistološkog nalaza (Grafikon 4):

NPCD - Naevus pigmentosus compound dysplasticus

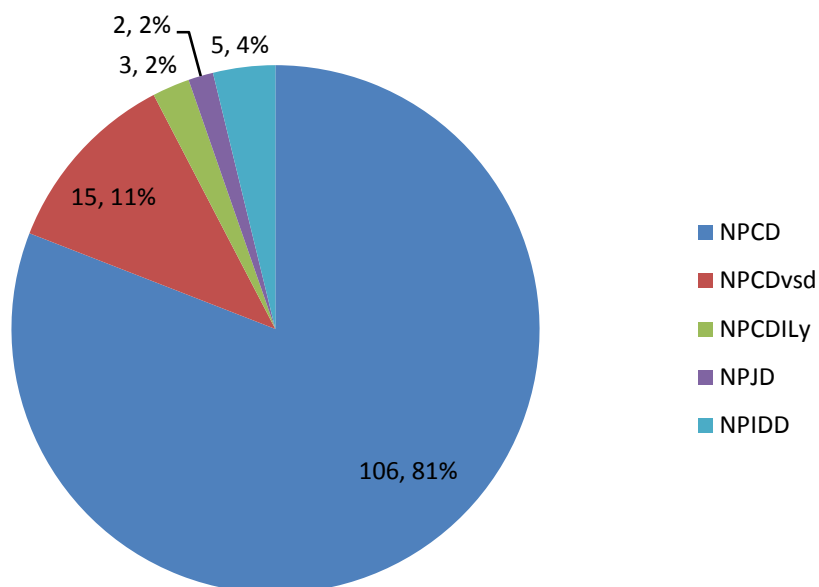
NPCDvsd - Naevus pigmentosus compound dysplasticus visokog stepena displazije (engl. High grade)

NPCDLy - Naevus pigmentosus compound dysplasticus sa limfocitnom infiltracijom

NPJD - Naevus pigmentosus junctionalis dysplasticus

NPIDD - Naevus pigmentosus intradermalis dysplasticus

Grafikon 4. Tipovi displastičnih nevusa na osnovu patohistološkog nalaza



5.3.2. Kontrolna grupa nevusa

U kontrolnoj grupi nevusa ispitanici su bili prosečne starosti $36,15 \pm 12,80$, od 18 do 76 godina, 23 osoba muškog i 78 ženskog pola.

U kontrolnoj grupi nevusa postojali su različiti patohistološki tipovi (Grafikon 5):

NPIV - Naevus pigmentosus intradermalis verrucosus

NPI – Naevus pigmentosus intradermalis

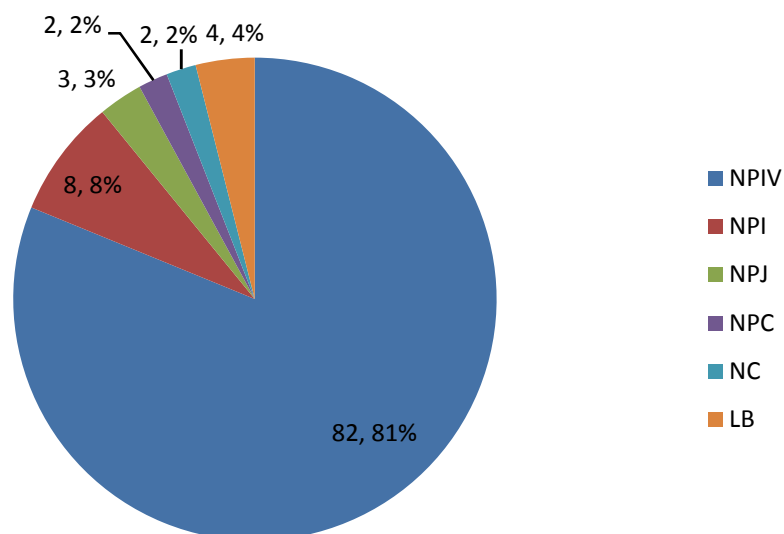
NPJ – Naevus pigmentosus junctionalis

NPC – Naevus pigmentosus compound

NC – Naevus ceruleus

LB – Lentigo benigna

Grafikon 5. Patohistološki tipovi kontrolne grupe nevusa



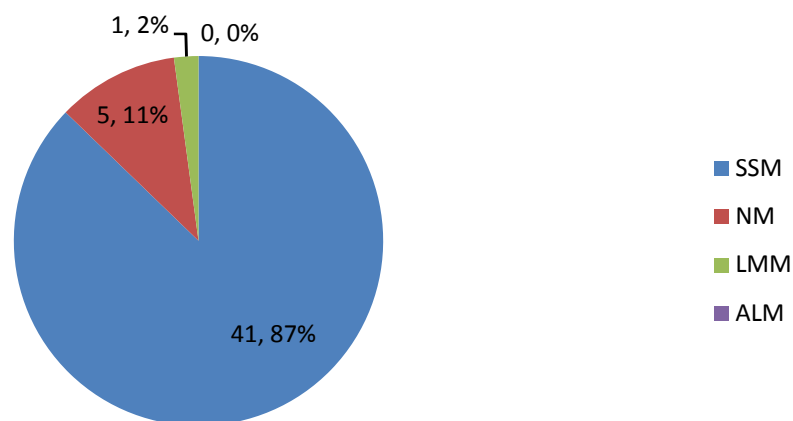
5.3.3. Kontrolna grupa melanoma

U kontrolnoj grupi melanoma ispitanici su bili prosečne starosti $52,45 \pm 17,67$, od 19 do 85 godina, 23 osoba muškog i 24 ženskog pola.

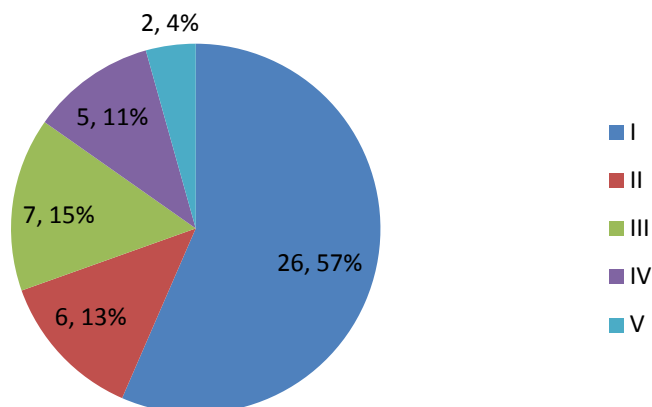
U kontrolnoj grupi melanoma postojali su različiti patohistološki tipovi (Grafikon 6), određenih karakteristika Breslow dubine (Grafikon 7) i dubine u milimetrima (Grafikon 8) i (Tabela 19):

Uočeno je najviše površno širećih melanoma (engl. superficial spreading melanoma - SSM), potom nodularnih melanoma (NM), a najmanje lentigo maligna melanoma (LMM). Nije bilo akralno lentiginoznih melanoma (ALM), niti onih lokalizovanih na vidljivim sluznicama (Grafikon 6).

Grafikon 6. Patohistološki tipovi kontrolne grupe melanoma



Grafikon 7. Breslow dubina kontrolne grupe melanoma



Lezije melanoma kože dubine manje od 1 mm su bile najčešće. Nije bilo Melanoma in situ (Grafikon 8).

Grafikon 8. Najveća dubina tumora kontrolne grupe melanoma

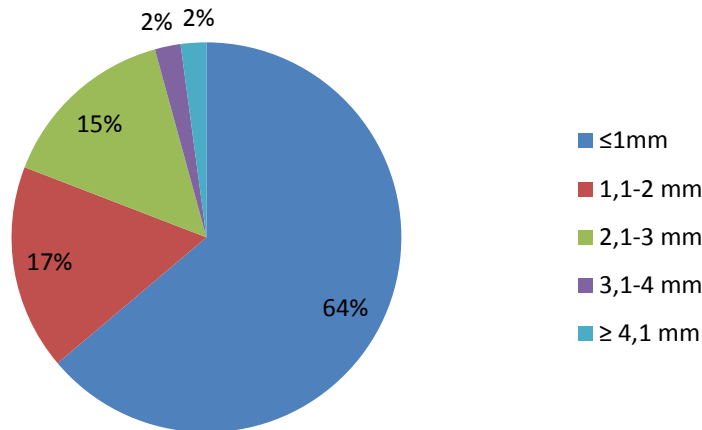


Tabela 19. Ostale karakteristike dubine (mm) kontrolne grupe melanoma

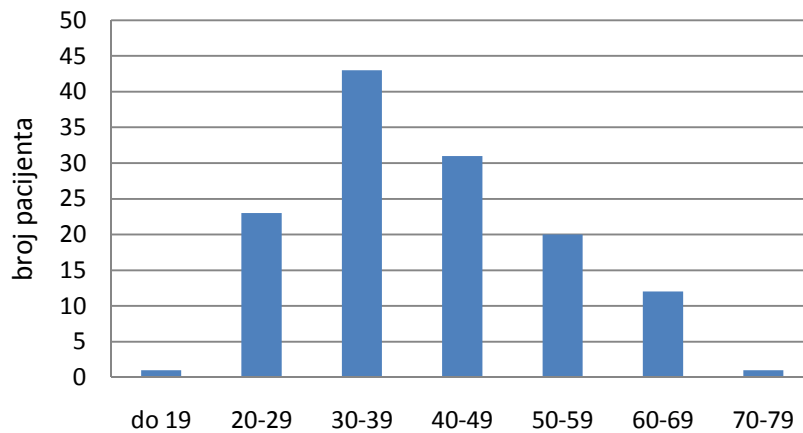
	Minimum dubine (mm)	Maksimum dubine (mm)	Srednja vrednost i standaradna devijacija (mm)
SVI MELANOMI (n 47)	0,4	8	1,29 ± 1,32
SSM i LMM (n 42)	0,4	2,9	0,99 ± 0,73
NM (n 5)	1,5	8	3,50 ± 2,51

5.4. Anamnestički podaci kod osoba sa displastičnim nevusima

5.4.1. Opšte karakteristike pola i uzrasta osoba sa displastičnim nevusima

Pacijenti ogledne grupe displastičnih nevusa su bili uzrasta od 15-78 godina, prosečne starosti $40,75 \pm 12,37$ godina, bilo je 53% osoba ženskog pola i 47% muškaraca. Najviše ispitanika (33%) ogledne grupe DN je bilo uzrasne dobi od 30-39 godina dok je 74% ispitanika ogledne grupe DN bilo uzrasta od 20 do 49 godina (Grafikon 9).

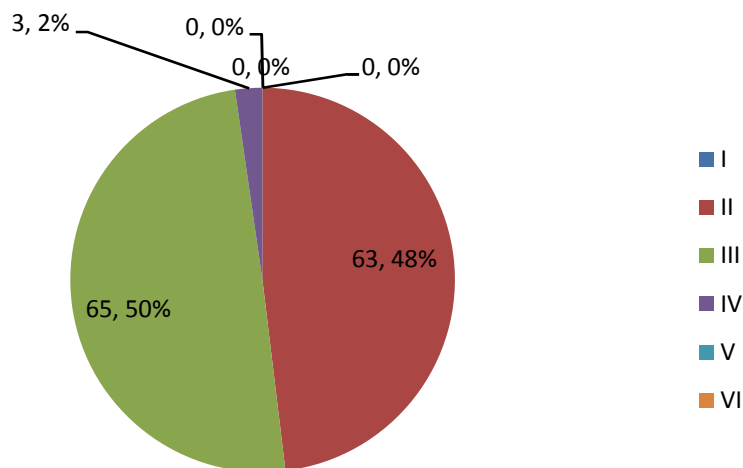
Grafikon 9. Godine života pacijenata sa displastičnim nevusima



5.4.2. Fototip kože po Fitzpatrick-u

Nije bilo osoba sa fototipom kože po Fitzpatrick-u I, V i VI, kako u ogleđnoj grupi DN tako i u kontrolnim grupama nevusa i melanoma (Grafikon 10 i Tabela 20).

Grafikon 10. Fototip kože po Fitzpatrick-u kod osoba sa displastičnim nevusima



U ogleđnoj grupi DN je bilo više osoba sa fototipom kože po Fitzpatrick-u II (Tabela 20) OR 1,49 (95%CI 0,98-2,26) $p=0,06$.

Tabela 20. Fototip kože po Fitzpatrick-u

Tip kože		N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
II	Da	28	0,62	63	1,49	16	0,83	107
	Ne	73	(0,37-1,01) P = 0,06	68	(0,98-2,26) P = 0,06	31	(0,43-1,59) P = 0,57	172
III	Da	66	1,38	65	0,72	30	1,29	161
	Ne	35	(0,86-2,22) P = 0,18	66	(0,48-1,09) P = 0,13	17	(0,68-2,45) P = 0,43	118
IV	Da	8	1,9	3	0,52	1	0,48	12
	Ne	93	(0,76-4,83) P = 0,17	128	(0,14-1,9) P = 0,32	46	(0,06-3,81) P = 0,49	267

5.4.3. Rizično ponašanje u odnosu na ultraljubičaste zrake

Uočeno je rizično izlaganje ultraljubičastim zracima (UV) u ogleđnoj grupi displastičnih nevusa i to posebno nakon 14 godine života, tj. nakon *dečijeg uzrasta* (Grafikon 11, Tabela 21), u kontrolnoj grupi melanoma u istom periodu života (Tabela 21). Osim toga uočeno je češća pojava opekotina od sunca u detinjstvu kod kontrolne grupe nevusa i izlaganje ultraljubičastim zracima u okviru solarijuma (Tabela 21). Međutim, ni jedan od uočenih nalaza nije bio posebno statistički značajan, posmatrajući ogleđnu i kontrolne grupe, osim pregorevanja nakon *dečijeg uzrasta*, u kontrolnoj grupi melanoma OR 2,02 (95%CI 0,19-3,43) p=0,01 (Tabela 21).

Grafikon 11. Rizično ponašanje u odnosu na UV zrake kod ogleđne grupe displastičnih nevusa

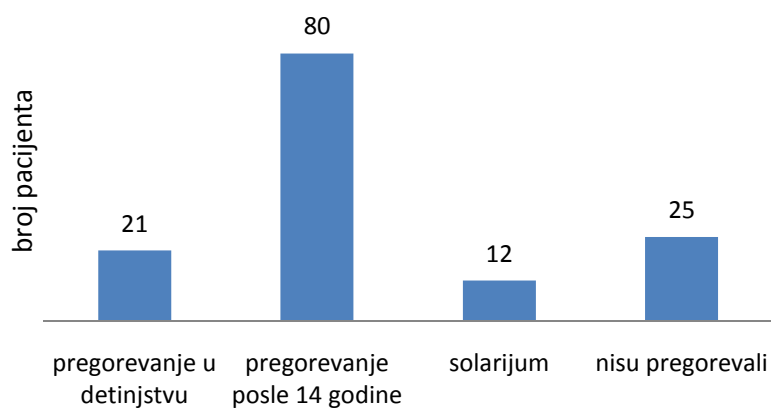


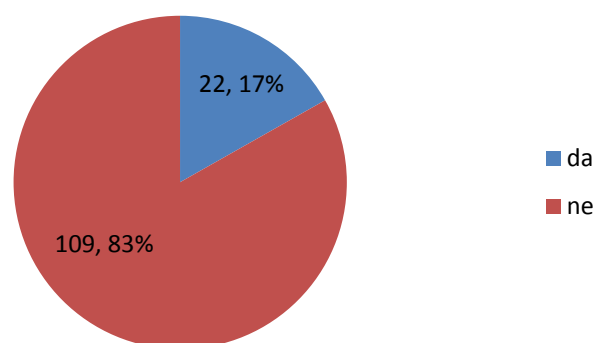
Tabela 21. Rizično izlaganje ultraljubičastim zracima

		N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
u detinjstvu	Da	22	1,17	21	0,9	8	0,93	51
	Ne	79	(0,79-1,74) P = 0,45	110	(0,61-1,33) P = 0,58	39	(0,46-1,88) P = 0,84	228
kasnije u životu	Da	29	0,51	80	1,37	30	2,02	139
	Ne	72	(0,35-0,74) P = 0,0005	51	(1,02-1,83) P = 0,4	17	(0,19-3,43) P = 0,01	140
solarijum	Da	12	1,15	12	0,93	4	0,85	28
	Ne	89	(0,69-1,9) P = 0,60	119	(0,57-1,53) P = 0,78	43	(0,33-2,23) P = 0,75	251

5.4.4. Uočene promene lezije

Promenu lezija je uočilo 17% pacijenta ogledne grupe DN (Grafikon 12), od uočenih promena dominirao je rast u širinu, a nije se javljalo povlačenje ranije postojeće lezije (Grafikon 13). Ipak, u poređenju sa kontrolnim grupama, ogledna grupa displastičnih nevusa se izdvaja posebno i statistički značajno da promene nema, odnosno da za nju pacijenti ne znaju - OR 3,37 (95%CI 2,01-5,65%) $p < 0,0001$. Sa druge strane, pacijenti kontrolne grupe nevusa su posebno isticali promenu i to posebno rast u visinu i povrede lezije, sa statističkom značajnošću ($p < 0,0001$). Ispitanici kontrolne grupe melanoma su statistički značajno ($p < 0,0001$) isticali promene lezije, posebno u pogledu rasta u širinu i promene boje lezije (Tabela 22).

Grafikon 12. Uočena promena kod displastičnih nevusa



Grafikon 13. Priroda uočenih promena kod pacijenata sa displastičnim nevusima

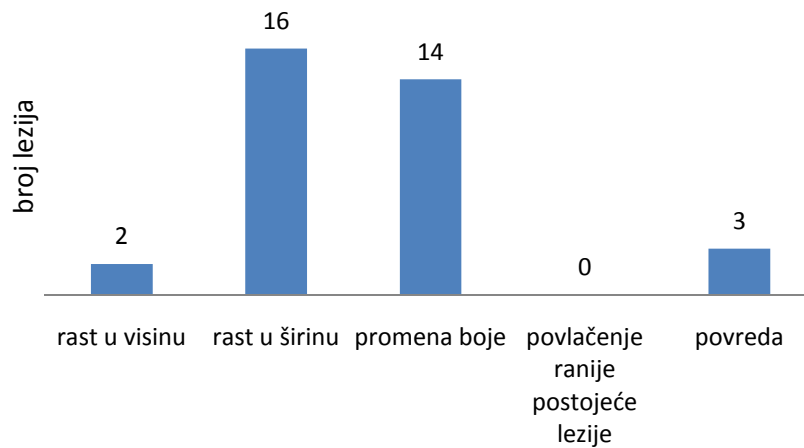


Tabela 22. Uočene promene na lezijama

Promena		N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
Promena	Da	57	1,9	22	0,3	34	3,84	113
	Ne	44	(1,20-3,02)	109	(0,18-0,50)	13	(1,94-7,60)	166
			P = 0,006		P < 0,001		P = 0,001	
Rast u visinu	Da	47	3,32	2	0,06	9	0,9	58
	Ne	54	(2,04-5,39)	129	(0,01-0,25)	38	(0,42-1,97)	221
			P < 0,0001		P = 0,0001		P = 0,8	
Rast u širinu	Da	6	0,26	16	0,57	33	9,6	55
	Ne	95	(0,11-0,62)	115	(0,31-1,03)	14	(4,81-19,16)	224
			P = 0,002		P = 0,063		P < 0,0001	
Promena boje	Da	0	0,02	14	0,59	33	11,64	47
	Ne	101	(0,002-0,4)	117	(0,31-1,11)	14	(5,78-23,42)	232
			P = 0,009		P = 0,11		P < 0,0001	
Povreda	Da	63	5,35	3	0,08	0	0,03	66
	Ne	38	(3,28-8,72)	128	(0,02-0,25)	47	(0,002-0,56)	213
			P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,02	
Bez promena ne/ne zna	Da	44	0,53	109	3,37	13	0,26	166
	Ne	57	(0,33-0,83)	22	(2,01-5,65)	34	(0,13-0,52)	113
			P = 0,006		P < 0,0001		P = 0,0001	

S obzirom da su pacijenti kontrolne grupe nevusa posebno isticali navedene promene, razmatrani su i drugi anamnestički podaci koji su dobijeni od najvećeg broja

pacijenata kontrolne grupe nevusa sa patohistoškom dijagnozom Nevus pigmentosus intradermalis verrucosus 88% (82/101).(Tabela 23).

Tabela 23. Kontrolna grupa nevusa - podgrupa Nevus pigmentosus intradermalis verrucosus

Lezija od ranije		Suspektna lezija za pacijenta		Lična anamneza za melanom		Porodična anamneza za melanom	
81/82	99%	80/82	98%	15/82	18%	9/82	11%

5.4.5. Subjektivne tegobe

Subjektivne tegobe kod ispitanika ogledne grupe DN su bile retke i javljale su se u 8% slučajeva. Poređenjem sa ispitanicima kontrolne grupe melanoma se pokazalo da lezije melanoma češće daju subjektivne simptome, prvenstveno osećaj svraba, dok je osećaj nelagodnosti u predelu lezije imao manji značaj (Tabela 24).

Tabela 24. Subjektivni simptomi

		N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
Svrab	Da	0	0,11	5	0,88	7	3,9	12
	Ne	101	(0,01-1,8)	126	(0,30-2,56)	40	(1,45-10,48)	267
			P = 0,12		P = 0,82		P = 0,007	
Bol	Da	0	2,75	0	2,13	0	5,9	0
	Ne	101	(0,05-139,7)	131	(0,04-107,7)	47	(0,12-300,2)	279
			P = 0,6		P = 0,71		P = 0,38	
Nelagodnost	Da	4	0,78	5	0,75	5	2,25	14
	Ne	97	(0,25-2,43)	126	(0,26-2,13)	42	(0,77-6,58)	265
			P = 0,67		P = 0,59		P = 0,14	
Bez tegoba	Da	97	2,5	121	1,24	35	0,3	253
	Ne	4	(0,85-7,33)	10	(0,58-2,66)	12	(0,14-0,65)	26
			P = 0,09		P = 0,57		P = 0,002	
Sa tegobama	Da	4	0,4	10	0,8	12	3,34	26
	Ne	97	(0,14-1,2)	121	(0,38-1,72)	35	(1,54-7,21)	253
			P = 0,1		P = 0,57		P = 0,002	

5.4.6. Lična i porodična anamneza za ranije tumore kože

Uočeno je ranije postojanje tumora kože, posebno melanoma u ličnoj anamnezi (LA) kod ispitanika ogledne grupe displastičnih nevusa. Nalaz melanoma u porodičnoj anamnezi (PA) je bio nešto učestaliji kako kod osoba ogledne grupe DN, tako i kod ispitanika kontrolne grupe nevusa. Takođe, nešto češći je bio nalaz porodične anamneze (PA) za nemelanomske tumore kože (engl. Non melanoma skin cancer-NMSC) kod ispitanika ogledne grupe displastičnih nevusa. Svi ovi nalazi nisu imali statističku značajnost među grupama. Učestaliji nalaz nemelanomskih tumora kože u ličnoj anamnezi statistički značajnije ($p=0,003$) se izdvaja samo kod pacijenata kontrolne grupe melanoma (Tabela 26).

Tabela 26. Lična i porodična anamneza na nemelanomske tumore kože i melanom

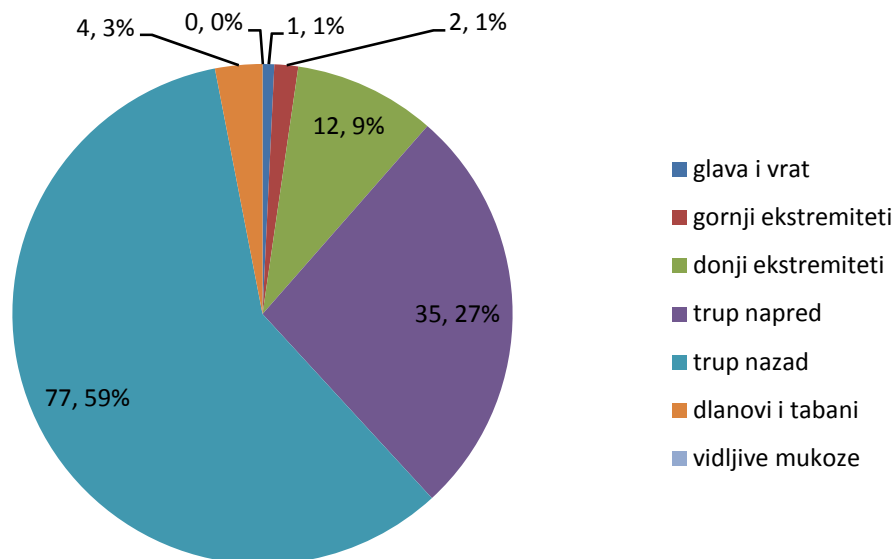
		N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
LA za MM								
Da	15	0,86	31	1,53	1	0,11	47	
Ne	86	(0,46-1,62)	100	(0,92-2,55)	46	(0,01-0,8)	232	
		P = 0,6		P = 0,1		P = 0,03		
PA za MM								
Da	10	1,07	13	1,07	3	0,66	26	
Ne	91	(0,5-2,3)	118	(0,53-2,16)	44	(0,19-2,29)	253	
		P = 0,86		P = 0,85		P = 0,52		
LA za NMSC								
Da	2	0,45	3	0,52	7	3,89	12	
Ne	99	(0,1-2,04)	128	(0,14-1,9)	40	(1,45-10,48)	267	
		P = 0,3		P = 0,32		P = 0,007		
PA za NMSC								
Da	1	0,92	2	1,43	0	0,83	3	
Ne	100	(0,1-8,9)	129	(0,24-8,6)	47	(0,04-16,36)	276	
		P = 0,94		P = 0,7		P = 0,9		

5.5. Kliničke karakteristike displastičnih nevusa

5.5.1. Lokalizacija lezija

U ogleđnoj grupi DN 86% lezija je bilo lokalizovano na trupu (Grafikon 14).

Grafikon 14. Lokalizacija displastičnih nevusa



Trup je bio najzastupljenija lokalizacija i za lezije kontrolnih grupa, nevusi su se javljali u 73/101 (72%), a melanomi u 13/47 (48%) slučajeva. Ipak lokalizacija lezija ogleđne grupe DN na trupu je bila dominantnija i statistički značajnija u odnosu na kontrolne grupe OR 1,65 (95% CI 0,94-2,9) $p=0,08$ (Tabela 27). Kada je trup kao lokalizacija lezija podeljen na prednju i zadnju stranu (prevažodno zbog lakše dostupnosti pogledu bez upotrebe dodatnih ogleđala), na prednjoj strani su dominantno bile lezije kontrolne grupe nevusa OR 1,92 (95%CI 1,21-3,1) $p=0,006$. Procentualno na prednjoj strani trupa dominiraju nevusi 47/101 (47%), zatim DN 35/131 (27%), a potom melanomi 5/47 (11%). Nasuprot tome, na zadnjoj strani trupa procentualno lezije kontrolne grupe melanoma su bile najzastupljenije 28/47 (60%), potom lezije ogleđne grupe DN 77/131 (59%) i na kraju lezije kontrolne grupe nevusa 28/101 (27%). Sve melanocitne lezije su bile ređe na gornjim i donjim ekstremitetima. Na gornjim ekstremitetima je procentualno bilo 3/101 (3%) nevusa, 2/131 (2%) DN i 2/47 (4%) melanoma, bez statistički značajne razlike. Na donjim ekstremitetima nevusa je bilo 7/101 (7%), DN 12/131 (9%) i najviše melanoma 6/47 (13%), bez statističke značajnosti. Displastični

nevusi su bili retko akrolokalizovani, nije ih bilo na vidljivim mukozama, na noktima, bez statistički značajne razlike među ispitivanim grupama (Tabela 27) .

Tabela 27. Lokalizacija lezija

		N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
Glava i vrat	Da	14	1,98	1	0,09	6	1,8	21
	Ne	87	(0,96-4,06) P = 0,06	130	(0,01-0,71) P = 0,02	41	(0,68-4,72) P = 0,23	258
Gornji ekstremiteti	Da	3	1,19	2	0,6	2	1,73	7
	Ne	98	(0,3-4,69) P = 0,8	129	(0,12-2,94) P = 0,53	45	(0,35-8,58) P = 0,5	272
Donji ekstremiteti	Da	7	0,76	12	1,02	6	1,49	25
	Ne	94	(0,32-1,81) P = 0,53	119	(0,5-2,11) P = 0,95	41	(0,57-3,85) P = 0,4	254
Trup	Da	73	0,73	112	1,65	33	0,66	218
	Ne	28	(0,43-1,22) P = 0,23	19	(0,94-2,9) P = 0,08	14	(0,33-1,31) P = 0,23	61
Trup - napred	Da	47	1,92	35	0,80	5	0,26	87
	Ne	54	(1,21-3,1) P = 0,006	96	(0,51-1,28) P = 0,36	42	(0,10-0,69) P = 0,006	192
Trup - nazad	Da	28	0,39	77	1,60	28	1,66	131
	Ne	75	(0,24-0,65) P = 0,0003	54	(1,06-2,45) P = 0,03	19	(0,89-3,12) P = 0,11	148
Dlanovi i tabani	Da	0	0,30	4	2,17	0	0,64	4
	Ne	101	(0,02-5,65) P = 0,42	127	(0,53-8,8) P = 0,28	47	(0,03-12,17) P = 0,77	275
Vidljive mukoze	Da	2	2,8	0	0,42	0	1,17	2
	Ne	99	(0,39-20,13) P = 0,31	131	(0,02-8,85) P = 0,58	47	(0,06-24,72) P = 0,92	277

5.5.2. Broj lezija

Preko 50 nevusa na telu je uočen kod 70% pacijenata ogledne grupe DN (Grafikon 15). Oglednu grupu DN je u odnosu na kontrolne grupe izdvojio veliki broj nevusa (preko 100) OR 1,79 (95%CI 1,17-2,72) p=0,007 (Grafikon 15, Tabela 28) .

Grafikon 15. Broj nevusa na telu kod osoba sa displastičnim nevusima

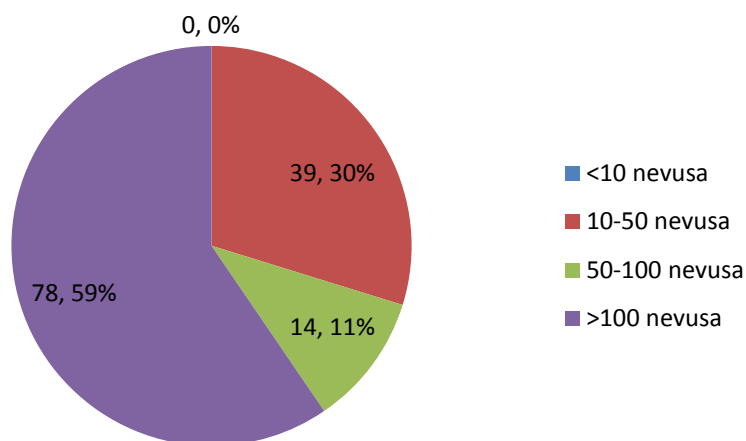


Tabela 28. Broj nevusa

		N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
<10	Da	2	1,11	0	0,19	3	3,74	5
	Ne	99	(0,21-5,8) P = 0,9	131	(0,01-3,46) P = 0,26	44	(0,86-16,2) P = 0,08	274
10 do 50	Da	16	0,54	39	1,22	17	1,63	72
	Ne	85	(0,3-0,98) P = 0,04	92	(0,77-1,93) P = 0,4	30	(0,85-3,13) P = 0,14	207
50 do 100	Da	47	2,32	14	0,32	15	1,25	76
	Ne	54	(1,45-3,73) P = 0,0005	117	(0,17-0,59) P = 0,0003	32	(0,64-2,44) P = 0,51	203
>100	Da	36	0,67	78	1,79	12	0,42	126
	Ne	65	(0,42-1,08) P = 0,09	53	(1,17-2,72) P = 0,007	35	(0,21-0,84) P = 0,01	153
>50		N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Uk
	Da	83	1,76	92	0,9	27	0,51	202
	Ne	18	(0,99-3,12) P = 0,05	39	(0,57-1,42) P = 0,65	20	(0,27-0,97) P = 0,04	77

5.5.3. Lentigo solaris na leđima

Lentigo solaris je viđen kod 47% pacijenata ogledne grupe DN. U većem broju je solarni lentigo na leđima uočen pre svega kod ispitanika kontrolne grupe melanoma, a potom, statistički značajnije, kod osoba u oglednoj grupi DN, $p=0,02$ (Tabela 29).

Tabela 29. Lentigo solaris na leđima

	N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
Da	19	0,37	62	1,42	27	2,14	108
Ne	82	(0,21-0,64)	69	(0,34-2,16)	20	(1,14-3,99)	171
		P = 0,0004		P = 0,09		P = 0,02	

5.5.4. Displastični nevus sindrom

Displastični nevus sindrom (DNS) je uočen kod 22% osoba ogledne grupe DN. Nalaz DNS je češće uočen kod ispitanika ogledne grupe DN u odnosu pacijente kontrolnih grupa OR 1,92 (95% CI 1,12-3,3) $p=0,02$ (Tabela 30).

Tabela 30. Displastični nevus sindrom

	N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
DNS Da	4	0,28	29	1,92	3	0,46	36
Ne	97	(0,09-0,8)	102	(1,12-3,3)	44	(0,14-1,6)	243
		P = 0,02		P = 0,02		P = 0,2	

5.5.5. Klinički znaci ABCDE

U ovom radu klinički znaci koje obuhvata akronim ABCDE obrađeni su kod svih melanocitnih lezija ogledne i kontrolnih grupa (Tabela 31). Nadalje, klinički znaci su obrađeni posebno kod ogledne grupe DN i kontrolne grupe nevusa kao benignih lezija (Tabela 33), ali i ABCDE klinički znaci u svrhu analize samih lezija DN u okviru grupe patohistološki potvrđenih lezija radi komparacije sa kliničkim obeležjima (Tabele 34-37).

Klinički znaci ABCDE, obrađeni kod svih melanocitnih lezija, pokazali su ubedljivo češću asimetriju, nepravilne ivice i razlike boje kod lezija kontrolne grupe melanoma ($p <$

0,0001). Takođe, kod kontrolne grupe melanoma je češća bila dimenzija 6 mm i više ($p = 0,03$), kao i podaci o promeni tj. evoluciji lezije ($p = 0,001$) (Tabela 31).

Tabela 31. Klinički znaci ABCDE kod svih melanocitnih lezija

		N	OR (95%CI)	DN	OR (95%CI)	MM	OR (95%CI)	Σ
A	Da	4	0,13	29	0,86	36	9,96	69
	Ne	97	(0,04-0,35) P = 0,0001	102	(0,53-1,42) P = 0,57	11	(4,81-20,61) P < 0,0001	210
B	Da	8	0,23	29	0,77	38	11,48	75
	Ne	93	(0,11-0,5) P = 0,0002	102	(0,47-1,26) P = 0,3	9	(5,3-24,89) P < 0,0001	204
C	Da	14	0,39	33	0,82	34	6,39	81
	Ne	87	(0,21-0,73) P = 0,003	98	(0,51-1,3) P = 0,4	13	(3,21-12,74) P < 0,0001	198
D	Da	86	1,54	90	0,59	44	3,93	220
	Ne	15	(0,84-2,86) P = 0,17	41	(0,37-0,94) P = 0,03	3	(1,18-13,12) P = 0,03	59
E	Da	57	1,9	22	0,3	34	3,84	113
	Ne	44	(1,20-3,02) P = 0,006	109	(0,18-0,50) P < 0,001	13	(1,94-7,60) P = 0,001	166

Prema rezultatima prikazanim u Tabeli 31, kod lezija u oglednoj grupi DN nije uočen značaj ni jednog ABCDE kliničkog znaka obrađenog kod svih melanocitnih lezija. Samo kod lezija kontrolnih grupa su uočene češće dimenzije preko 5 mm, i to izrazitije i sa većom statističkom značajnošću kod melanoma OR 3,93 95% CI 1,18-13,12 $p=0,02$. Nasuprot tome, kod ogledne grupe displastičnih nevusa veličina lezije manja od 6 mm javljala se češće OR 1,7 95%CI 1,06 – 2,7 $p=0,03$ statistički značajno, u odnosu na lezije kontrolne grupe nevusa i melanoma (Tabela 31).

Tabela 32. Učestalost obeležja po akronimu ABCDE u ogleđnoj i kontrolnim grupama u relativnim brojevima

	Nevusi		DN		MM	
	odnos	%	odnos	%	odnos	%
A	4/101	4	29/131	22	36/47	77
B	8/101	8	29/131	22	38/47	81
C	14/101	14	33/131	25	34/47	72
D	86/101	85	90/131	69	44/47	94
E	57/101	56	22/131	17	34/47	72

Tabela 33. ABCDE kod nevusa

	DN 131	OR (95%CI)	N 101	OR (95%CI)	Σ 232
A					
Da	29	1,71	4	0,25	33
Ne	102	(0,99-2,98)	97	(0,09-0,72)	199
		p=0,05		p=0,01	
B					
Da	29	1,5	8	0,45	37
Ne	102	(0,87-2,57)	93	(0,20-1,01)	195
		p=0,14		p=0,05	
C					
Da	33	1,33	14	0,63	47
Ne	98	(0,80-2,20)	87	(0,33-1,21)	185
		p=0,28		p=0,16	
D					
Da	90	0,7	86	1,82	176
Ne	41	(0,43-1,12)	15	(0,98-3,41)	56
		p=0,14		p=0,05	
E					
Da	22	0,39	57	2,51	79
Ne	109	(0,23-0,67)	44	(1,56-4,05)	153
		p=0,0005		p=0,0002	

Klinički znaci ABCD, posmatrani samo kod ogleđne grupe DN, analizirani su u Tabelama 34-37. Ova obeležja DN: asimetrija, nejasne ivice, raznolika prebojenosti lezija i dijametar veći od 5 mm, se nisu pokazali značajnim kod patohistološki pregledanih DN, osim po obeležju veličine, tj. dijametra i to samo kada je izabrano obeležje pojedinačno posmatrano prema drugim obeležjima (Tabela 34). Dijametar lezija DN preko 5 mm je bio četiri puta češći i bio je statistički veoma značajan OR 4,16 (95%CI 2,76-6,27) $p < 0,0001$ u

odnosu na sva ostala obeležja kliničke atipije kod lezija izolovano posmatrane ogledne grupe DN (Tabela 34).

Tabela 34. Patohistološki verifikovani displastični nevusi i njihova klinička obeležja

	A	OR (95% CI)	B	OR (95% CI)	C	OR (95% CI)	D	OR (95% CI)	Σ
da	29	0,54	29	0,54	33	0,64	90	4,16	181
ne	102	0,34-0,84	102	0,34-0,84	98	0,41-0,98	41	2,76-6,27	343
		p=0,07		p=0,07		p=0,04		p < 0,0001	

Kod izolovane grupe lezija DN, posmatrana su druga klinička obeležja DN u kombinaciji sa obeležjem dijametra (AD, BD, CD – Tabela 35) i (ABD, ACD, BCD – Tabela 36). Lezije koje poseduju ova obeležja u odnosu na one koja ne poseduju, nisu se razlikovala ni po učestalosti niti po statističkoj značajnosti. Nadalje, kada je posmatrano postojanje kliničkih obeležja DN u kombinacijama (AB, ABC – Tabela 37) lezije koje poseduju ova obeležja u odnosu na one koja ne poseduju se takođe nisu razlikovale ni po učestalosti niti po statističkoj značajnosti.

Naime, displastični nevusi bez obzira da li imaju neko obeležje kliničke atipije (displazije) kao samostalno obeležje (Tabela 34), ili u kombinaciji sa drugim obeležjima atipije (displazije) (Tabela 35-37), ili ga nemaju podjednako često, daju patohistološki oblik displastičnog nevusa tj. kliničke karakteristike DN ne ukazuju na histološku atipiju. Samo lezije koje imaju dijametar preko 5 mm su se, kao izolovano obeležje kliničkih znaka ABCD u okviru ispitivanja samo DN, pokazale 4 puta češće kod lezija DN, OR 4,16 (95%CI 2,76-6,27) $p < 0,0001$ (Tabela 34), ali to nije bio slučaj kada je obeležje dijametra lezije dodato drugim obeležjima u prikazanim kombinacijama (Tabela 35-37). Takođe značaj dijametra lezije većeg od 5 mm nije uočen kod ispitanih lezija DN ni kada je ogledna grupa DN poređena sa kontrolnom grupom nevusa (Tabela 33), niti kada su razmatrane sve melanocitne lezije u odnosu na kliničke znake ABCDE (Tabela 31). Prema prikazanom, lezije DN kako su ovde ispitane nisu upečatljive ni po jednom kliničkom obeležju koje se uobičajeno koristi. Na ovaj način se potvrđuje prva postavljena hipoteza ove disertacije.

Tabela 35. Patohistološki verifikovani DN i kombinacije njihovih kliničkih obeležja I

	AD	OR (95% CI)	BD	OR (95% CI)	CD	OR (95% CI)	Σ
da	119	0,98	119	0,98	123	1,04	361
ne	143	0,74-1,30	143	0,74-1,30	139	0,79-1,38	425
		p=0,87		p=0,87		p=0,77	

Tabela 36. Patohistološki verifikovani DN i kombinacije njihovih kliničkih obeležja II

	ABD	OR (95% CI)	ACD	OR (95% CI)	BCD	OR (95% CI)	Σ
da	148	0,97	152	1,01	152	152	452
ne	245	0,77-1,23	241	0,80-1,28	241	241	727
		p=0,81		p=0,9		p=0,9	

Tabela 37. Patohistološki verifikovani DN i njihova klinička obeležja III

	AB	OR (95% CI)	ABC	OR (95% CI)	Σ
da	58	0,97	91	1,02	149
ne	204	0,68 - 0,36	302	0,76-0,38	506
		p=0,84		p=0,88	

5.6. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa

5.6.1. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa prema algoritmu *Lista od 7 tačaka*

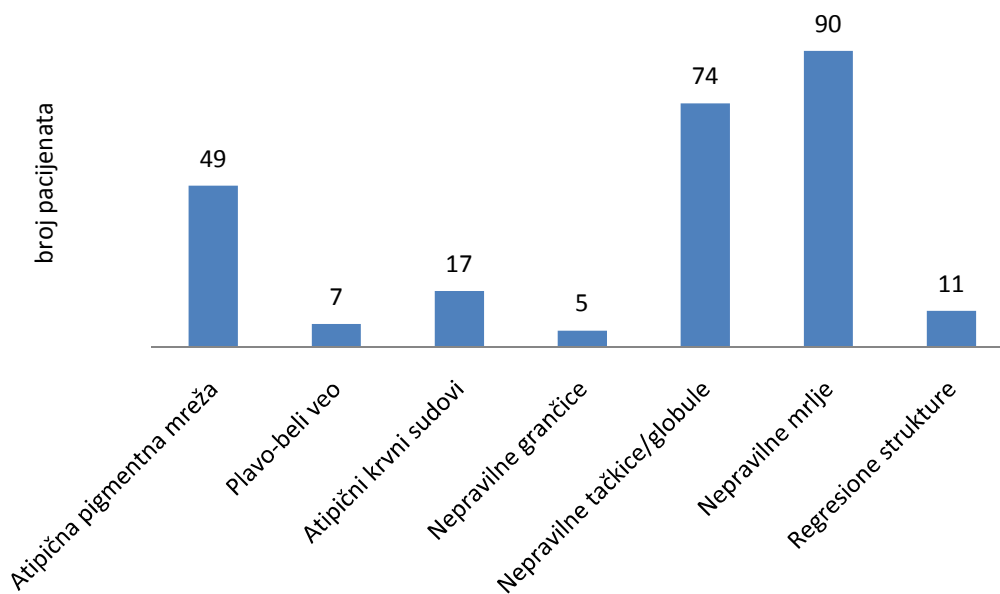
Maksimalni mogući skor na osnovu major i minor kriterijuma *Liste od 7 tačaka* je 10. Rezultati skora kod ogledne grupe displastičnih nevusa, kontrolne grupe nevusa i kontrolne grupe melanoma su dati u Tabeli 38.

Tabela 38. SKOR Liste od 7 tačaka

	max	min	Srednja vrednost ± Standardna devijacija
Nevusi	5	0	0,54 ± 1,11
DN	5	0	2,46 ± 1,04
Melanomi	9	3	5,72 ± 1,65

Rezultat bodovanja major i minor kriterijuma *Liste od 7 tačaka* kod ogledne grupe displastičnih nevusa dati su na Grafikonu 19, Tabela 39. Od kriterijuma koje daje ovaj algoritam najčešće su kod DN bile zastupljene nepravilne mrlje u 69% slučajeva, potom nepravilne tačkice/globule sa 56% i atipična pigmentna mreža kod 37% lezija.

Grafikon 19. Lista od 7 tačaka kod grupe displastičnih nevusa



Prema analizi dermoskopskih kriterijuma ogledne i kontrolnih grupa ovim algoritmom, iako se kod DN po redosledu učestalosti najčešće javljaju nepravilne mrlje, nepravilne globule i tačkice, a zatim nepravilna mreža, sa većom statističkom značajnošću u odnosu na kontrolnu grupu melanoma javljaju se samo nepravilne globule i tačkice OR 1,91 (95% CI 1,25-2,90, p=0,0026) (Tabela 39). Sve ostale napred navedene karakteristike, iako često detektovane kod DN, se mnogo jasnije izdvajaju i češće javljaju, odnosno statistički su

značajnije kod kontrolne grupe melanoma (Tabela 39). Ovaj nalaz je razumljiv jer je algoritam koncipiran prevashodno da detektuje malignu melanocitnu leziju.

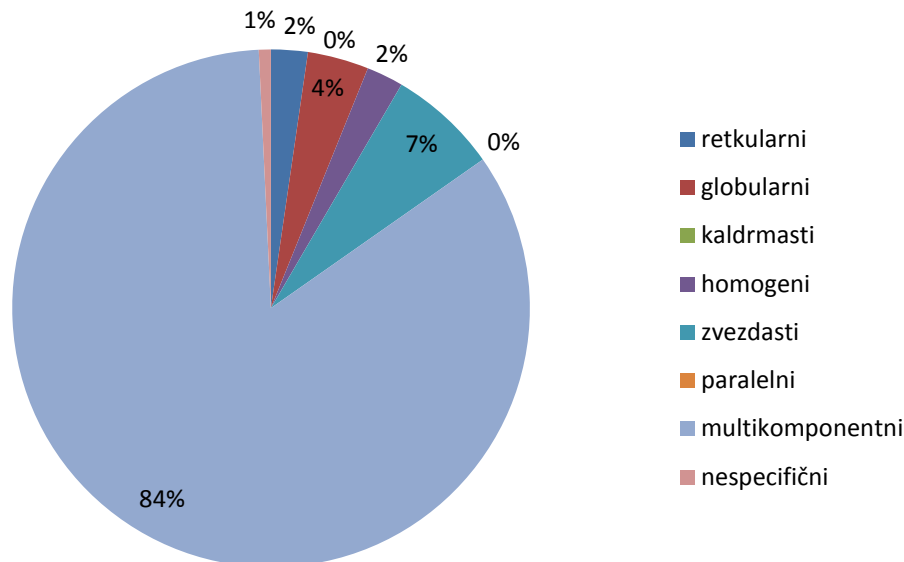
Tabela 39. Lista od 7 tačaka

	N	OR	DN	OR	MM	OR	Σ
	101	(95% CI)	131	(95% CI)	47	(95% CI)	279
Atipična pigmentna mreža							
Da	7	0,17	49	1,36	29	3,68	85
Ne	94	(0,08-0,38)	82	(0,88-2,11)	18	(1,94-6,98)	194
		P < 0,0001		P = 0,16		P = 0,0001	
Plavo-beli veo							
Da	3	0,19	7	0,35	29	9,91	39
Ne	98	(0,06-0,62)	124	(0,15-0,80)	18	(5,03-19,54)	240
		P = 0,0063		P = 0,0129		P < 0,0001	
Atipični krvni sudovi							
Da	3	0,14	17	0,7	29	7,56	49
Ne	98	(0,04-0,47)	114	(0,39-1,27)	18	(3,89-14,69)	230
		P = 0,0014		P = 0,24		P < 0,0001	
Nepravilne grančice							
Da	0	0,1	5	0,81	8	4,2	13
Ne	101	(0,01-1,65)	126	(0,28-2,33)	39	(1,64-10,77)	266
		P = 0,11		P = 0,7		P = 0,003	
Nepravilne tačkice/globule							
Da	14	0,24	74	1,91	25	1,67	113
Ne	87	(0,13-0,44)	57	(1,25-2,90)	22	(0,90-3,11)	166
		P < 0,0001		P = 0,0026		P = 0,11	
Nepravilne mrlje							
Da	14	0,15	90	2,03	41	6,31	145
Ne	87	(0,08-0,27)	41	(1,31-3,14)	6	(2,60-15,35)	134
		P < 0,0001		P = 0,0015		P < 0,0001	
Regresione strukture							
Da	0	0,04	11	0,68	22	6,56	33
Ne	101	(0,002-0,60)	120	(0,33-1,40)	25	(3,33-12,93)	246
		P = 0,02		P = 0,30		P < 0,0001	

5.6.2. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa prema algoritmu *Analiza struktura*

5.6.2.1. Analiza struktura – opšti obrazac

Grafikon 20. Analiza struktura kod ogledne grupe DN – opšti obrazac



Najčešći (84%), ujedno statistički veoma značajan morfološki oblik lezija ogledne grupe DN prema opštim karakteristikama algoritma *Analiza struktura* je multikomponentni obrazac OR 4,84 (95% CI 2,87-8,16) $p < 0,0001$ (Grafikon 20 i Tabela 40). Opšti obrazac algoritma je takođe jasno izdvojio nespecifični obrazac kod kontrolne grupe melanoma i globularni obrazac kod kontrolne grupe nevusa. Zvezdasti obrazac, se pak podjednako često može sresti kod ogledne grupe DN i kod kontrolne grupe melanoma bez statistički značajne razlike, ali ne kod ogledne grupe nevusa (Tabela 40).

5.6.2.2. Analiza struktura – lokalne strukture

Analizom podataka lokalnih struktura algoritma *Analaza struktura* (Tabela 41) kod ogledne grupe DN se posebno izdvojila češća pojava pigmentne mreže u odnosu na ostale melanocitne lezije kod 102/131 lezija OR 3,07 (95% 1,91-4,93) $p < 0,0001$. Ipak je daljom analizom pigmentne mreže utvrđena češća i statistički značajna pojava nepravilne pigmentne mreže kod kontrolne grupe melanoma 29/47 OR 4,49 (95%CI 1,65-12,23) $p = 0,003$.

Tabela 40. Analiza struktura – opšti obrazac

	N	OR	DN	OR	MM	OR	Σ
	101	(95% CI)	131	(95% CI)	47	(95% CI)	279
Retkularni - mrežasti							
Da	0	0,39	3	2,16	0	0,83	3
Ne	101	(0,02-7,60)	128	(0,43-10,83)	47	(0,04-16,36)	276
		P = 0,53		P = 0,35		P = 0,90	
Globularni							
Da	78	8,01	5	0,09	0	0,02	83
Ne	23	(4,71-13,62)	126	(0,04-0,24)	47	(0,001-0,41)	196
		P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,01	
Kaldrmastni							
Da	0	2,75	0	2,13	0	5,88	0
Ne	101	(0,05-139,7)	131	(0,04-107,7)	47	(0,12-300,2)	279
		P = 0,61		P = 0,71		P = 0,38	
Homogeni							
Da	3	1,39	3	1,07	0	0,44	6
Ne	98	(0,34-5,68)	128	(0,26-4,33)	47	(0,02-7,99)	273
		P = 0,64		P = 0,93		P = 0,58	
Zvezdasti							
Da	3	0,54	9	1,3	3	1,2	15
Ne	98	(0,15-1,90)	122	(0,55-3,05)	44	(0,33-4,32)	264
		P = 0,34		P = 0,55		P = 0,78	
Paralelni							
Da	0	2,75	0	2,13	0	5,88	0
Ne	101	(0,05-139,7)	131	(0,04-107,7)	47	(0,12-300,2)	279
		P = 0,61		P = 0,71		P = 0,38	
Multikomponentni							
Da	17	0,19	110	4,84	18	0,57	145
Ne	84	(0,11-0,33)	21	(2,87-8,16)	29	(0,30-1,08)	134
		P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,09	
Nespecifični							
Da	0	0,05	1	0,07	26	11,56	27
Ne	101	(0,003-0,75)	130	(0,01-0,53)	21	(5,75-23,24)	252
		P = 0,031		P = 0,0101		P < 0,0001	

Nadalje, kod ogledne grupe DN izdvojio se značaj nalaza nepravilnih globula i tačkica kod 74/82 lezija OR 7,32 (95%CI 3,35-15,99) p<0,0001 (Tabela 41). Ipak same globule, njihovo prisustvo je pre svega i statistički značajno odlika kontrolne grupe nevusa OR 9,08 (95%CI 4,55-18,11) p<0,0001 (Tabela 41).

Tabela 41. Analiza struktura – lokalne strukture I deo

		N	OR	DN	OR	MM	OR	Σ
		101	(95%CI)	131	(95%CI)	47	(95%CI)	279
pigmentna mreža								
nedostaje	Da	88	7,76	29	0,33	13	0,44	130
	Ne	13	(4,14-14,54)	102	(0,20-0,52)	34	(0,22-0,87)	149
			P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,02	
prisutna	Da	13	0,13	102	3,07	34	2,28	149
	Ne	88	(0,07-0,24)	29	(1,91-4,93)	13	(1,15-4,51)	130
			P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,02	
pravilna	Da	7	1,51	53	1,4	5	0,22	65
	Ne	6	(0,48-4,70)	49	(0,84-2,32)	29	(0,08-0,61)	84
			P = 0,48		P = 0,19		P = 0,003	
nepravilna	Da	6	0,66	49	0,72	29	4,49	84
	Ne	7	(0,21-2,07)	53	(0,43-1,19)	5	(1,65-12,23)	65
			P = 0,48		P = 0,19		P = 0,003	
tačkice/globule								
nedostaju	Da	11	0,29	49	1,44	22	2,11	82
	Ne	90	(0,15-0,58)	82	(0,93-2,22)	25	(1,13-3,96)	197
			P = 0,0004		P = 0,11		P = 0,02	
prisutne	Da	90	3,41	82	0,7	25	0,47	197
	Ne	11	(1,73-6,70)	49	(0,45-1,08)	22	(0,25-0,89)	82
			P = 0,0004		P = 0,11		P = 0,02	
pravilne	Da	79	9,08	8	0,14	0	0,02	87
	Ne	11	(4,55-18,11)	74	(0,06-0,30)	25	(0,001-0,41)	110
			P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,01	
nepravilne	Da	11	0,11	74	7,32	25	40,38	110
	Ne	79	(0,06-0,22)	8	(3,35-15,99)	0	(2,42-672,7)	87
			P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,01	
grančice								
nedostaju	Da	100	6,49	125	1,35	37	0,24	262
	Ne	1	(0,85-49,40)	6	(0,52-3,51)	10	(0,10-0,56)	17
			P = 0,07		P = 0,54		P = 0,0011	
postoje	Da	1	0,15	6	0,74	10	4,17	17
	Ne	100	(0,02-1,17)	125	(0,28-1,92)	37	(1,77-9,78)	262
			P = 0,07		P = 0,54		P = 0,001	
pravilne	Da	1	9	1	0,65	2	0,81	4
	Ne	0	(0,31-262,7)	5	(0,06-7,32)	8	(0,12-5,50)	13
			P = 0,20		P = 0,73		P = 0,83	
nepravilne	Da	0	0,11	5	1,54	8	1,23	13
	Ne	1	(0,004-3,24)	1	(0,14-17,34)	2	(0,18-8,33)	4
			P = 0,20		P = 0,73		P = 0,83	

Tabela 42. Analiza struktura – lokalne strukture II deo

		N	OR	DN	OR	MM	OR	Σ
		101	(95%CI)	131	(95%CI)	47	(95%CI)	279
plavo beli veo								
nedostaje	Da	100	15,29	124	2,71	18	0,09	242
	Ne	1	(2,07-113,0)	7	(1,17-6,25)	29	(0,05-0,19)	37
			P = 0,0075		P = 0,02		P < 0,0001	
prisutan	Da	1	0,07	7	0,37	29	10,54	37
	Ne	100	(0,01-0,48)	124	(0,16-0,85)	18	(5,33-20,85)	242
			P = 0,0075		P = 0,02		P < 0,0001	
mrlje								
nedostaju	Da	85	6,55	35	0,45	5	0,15	125
	Ne	16	(3,65-11,74)	96	(0,29-0,71)	42	(0,06-0,38)	154
			P < 0,0001		P = 0,0005		P = 0,0001	
prisutne	Da	16	0,15	96	2,23	42	6,82	154
	Ne	85	(0,09-0,27)	35	(1,41-3,50)	5	(2,62-17,75)	125
			P < 0,0001		P = 0,0005		P = 0,0001	
pravilne	Da	3	3,22	6	0,96	1	0,35	10
	Ne	13	(0,81-13,61)	90	(0,34-2,73)	41	(0,04-2,82)	144
			P = 0,095		P = 0,94		P = 0,33	
nepravilne	Da	13	0,3	90	1,04	41	2,85	144
	Ne	3	(0,07-1,23)	6	(0,37-2,96)	1	(0,35-22,9)	10
			P = 0,095		P = 0,94		P = 0,33	
hipopigmentacija								
prisutna	Da	0	0,03	23	1,14	21	4,31	44
	Ne	101	(0,002-0,43)	108	(0,65-1,98)	26	(2,23-8,34)	235
			P = 0,0106		P = 0,65		P < 0,0001	
nedostaje	Da	101	38,36	108	0,88	26	0,23	235
	Ne	0	(2,34-629,0)	23	(0,51-1,53)	21	(0,12-0,45)	44
			P = 0,0106		P = 0,65		P < 0,0001	
regresione strukture								
prisutne	Da	0	0,04	8	0,54	22	7,3	30
	Ne	101	(0,002-0,67)	123	(0,24-1,21)	25	(3,68-14,52)	249
			P = 0,025		P = 0,14		P < 0,0001	
nedostaje	Da	101	24,82	123	1,85	25	0,14	249
	Ne	0	(1,50-409,7)	8	(0,82-4,16)	22	(0,07-0,27)	30
			P = 0,025		P = 0,14		P < 0,0001	

Tabela 43. Analiza struktura – lokalne strukture III deo

		N	OR	DN	OR	MM	OR	Uk
		101	(95%CI)	131	(95%CI)	47	(95%CI)	279
vaskularne strukture								
prisutni	Da	79	4,3	19	0,2	29	1,93	127
	Ne	22	(2,53-7,29)	112	(0,12-0,35)	18	(1,02-3,63)	152
			P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,04	
nedostaju	Da	22	0,23	112	4,93	18	0,52	152
	Ne	79	(0,14-0,39)	19	(2,87-8,45)	29	(0,28-0,98)	127
			P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,04	
prisutni								
tačkasti	Da	2	0,21	8	5,87	4	1,29	14
	Ne	77	(0,05-0,95)	11	(2,02-17,06)	25	(0,39-4,26)	113
			P = 0,04		P = 0,001		P = 0,67	
poput zareza	Da	77	25	0	0,02	0	0,01	77
	Ne	2	(5,87-106,4)	19	(0,001-0,28)	29	(0,001-0,18)	50
			P < 0,0001		P = 0,005		P = 0,002	
nepravilno linearni	Da	0	0,03	8	3,89	12	3,78	20
	Ne	79	(0,002-0,55)	11	(1,39-10,88)	17	(1,57-9,10)	107
			P = 0,02		P = 0,01		P = 0,003	
poput ukosnice	Da	2	1,62	0	1,29	0	0,85	2
	Ne	77	(0,22-11,76)	19	(0,06-27,83)	29	(0,04-18,20)	125
			P = 0,63		P = 0,87		P = 0,92	
milky red areas	Da	0	0,03	4	1,14	20	9,54	24
	Ne	79	(0,002-0,44)	15	(0,35-3,76)	9	(3,86-23,54)	103
			P = 0,01		P = 0,82		P < 0,0001	
granularity								
prisutni	Da	7	0,6	2	0,12	22	7,04	31
	Ne	94	(0,25-1,40)	129	(0,03-0,53)	25	(3,55-13,95)	248
			P = 0,23		P = 0,005		P < 0,0001	
nedostaju	Da	94	1,68	129	8,06	25	0,14	248
	Ne	7	(0,71-3,94)	2	(1,90-34,22)	22	(0,07-0,28)	31
			P = 0,23		P = 0,005		P < 0,0001	
pravilni	Da	7	41,47	0	0,55	1	0,14	8
	Ne	0	(2,13-807,0)	2	(0,02-12,73)	21	(0,02-1,19)	23
			P = 0,01		P = 0,71		P = 0,07	
nepravilni	Da	0	0,02	2	1,81	21	7,3	23
	Ne	7	(0,001-0,47)	0	(0,08-41,62)	1	(0,84-63,43)	8
			P = 0,01		P = 0,71		P = 0,07	

Pojava mrlja (engl. Bloches) u leziji kao lokalne karakteristike algoritma *Analiza struktura* uočena je 2 puta češće kod DN OR 2,23 (95%CI 1,41-3,59) p=0,0005, ali ipak se vidi znatno češće i statistički značajno kod melanoma 6,82 (95% 2,62-17,75) p=0,0001 kada se

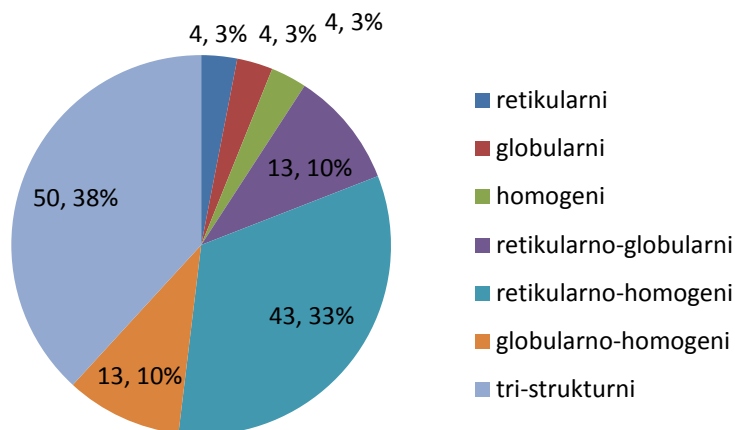
mrlje posmatraju kod svih melanocitnih lezija. Osim toga i nepravilne mrlje su često uočene kod ogledne grupe DN, pri čemu se izdvojio značaj nalaza nepravilnih globula kod DN 74/82 OR 7,32 95% CI 3,35-15,99 $p < 0,0001$ (Tabela 41). Po pitanju krvnih sudova u leziji, kao odlike lokalnih karakteristika ovog algoritma, kod ogledne grupe DN se oni retko nalaze, tj. nema ih u leziji u 112/131 OR 4,93 (95%CI 2,87-8,45) $p < 0,0001$. Granularnost (kao odlika melanofagije) se posebno jasno izdvojila kod ogledne grupe DN kao retka pojava, tj nema je kod 129/131 (OR 8,06 95%CI 1,90-34,22 $p = 0,005$), za razliku od kontrolne grupe melanoma kod kojih se značajno češće javlja 22/47 (OR 7,04 95% 3,55-13,95 $p < 0,0001$) (Tabela 42). Kod ogledne grupe DN u odnosu na kontrolne grupe nije uočen značaj vaskularnih struktura one su se retko javljale, statistički značajno zastupljeni – kod 19/131 lezije OR 4,93 (95%CI 2,87-8,45) $p < 0,0001$. Veoma sličan slučaj, još izraženiji je nedostatak granularnosti OR 8,06 (95%CI 1,90-34,22) $p = 0,005$.

5.6.3. Dermoskopska podela displastičnih nevusa prema dermoskopskom tipu lezija i rasporedu pigmenta

5.6.3.1. Dermoskopska podela prema dermoskopskom tipu lezija

Dermoskopski tip kod ogledne grupe DN je pokazao dominantnu pojavu kompleksnijih morfoloških tipova, a među njima je najzastupljeniji bio najkompleksniji tri-strukturni tip sa 38% (Grafikon 22). Ovaj tip je istovremeno veoma zastupljen kod kontrolne grupe melanoma, znatno više i sa većom statističkom značajnošću u odnosu na oglednu grupu DN (Tabela 44). Takođe kontrolna grupa nevusa statistički značajno nije pokazala postojanje najkompleksnijeg morfološkog tipa (Tabela 44). Po zastupljenosti morfoloških dermoskopskih tipova slede najpre retikularno-homogeni sa 33%. Ovaj tip je bio skoro iste učestalosti i kod ogledne grupe DN i kontrolne grupe melanoma, nešto veće statističke značajnosti ($p = 0,01$) kod ogledne grupe DN (Tabela 44). Podjednako su sa 10% bili zastupljeni retikularno-globularni i homogeno-globularni tip (Grafikon 21).

Grafikon 21. Dermoskopski tip nevusa kod grupe displastičnih nevusa



5.6.3.2. Dermoskopska podela DN prema rasporedu pigmenta u leziji

Dermoskopska podela DN prema rasporedu pigmenta, u ogleđnoj grupi DN najčešće (44%) pokazuje multifokalnu hiper- i hipopigmentaciju, statistički značajno više u odnosu na kontrolne grupe OR 1,79 (95% CI 1,16-2,75) $p=0,008$ (Grafikon 22 i Tabela 45). Po redosledu učestalosti rasporeda pigmenta kod ogleđne grupe DN sledi jednakomerna pigmentacija (Grafikon 22). Međutim, iako se ređe javlja (14%), ekscentrična periferna hiperpigmentacija je nalaz posebnog značaja i u poređenju sa kontrolnim grupama se izdvaja OR 1,86 (95%CI 0,96-3,60) $p=0,07$. Takođe, raspored pigmenta koji se značajnije ističe u ogleđnoj grupi DN u odnosu na kontrolne grupe je centralna hipopigmentacija OR 2,25 (95%CI 1,01-5,01) $p=0,05$ (Tabela 45).

Grafikon 22. Dermoskopska podela prema rasporedu pigmenta kod displastičnih nevusa

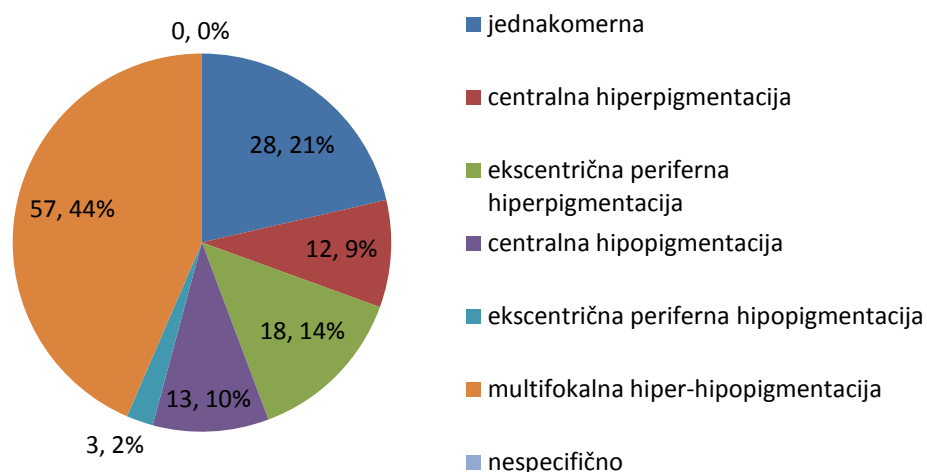


Tabela 44. Dermoskopski tipovi displastičnih nevusa

	N	OR	DN	OR	MM	OR	Uk
	101	(95% CI)	131	(95% CI)	47	(95% CI)	279
Retikularni							
Da	2	0,92	4	1,43	0	0,44	6
Ne	99	(0,18-4,63)	127	(0,40-5,17)	47	(0,02-7,99)	273
		P = 0,92		P = 0,58		P = 0,58	
Globularni							
Da	77	7,84	4	0,08	0	0,03	81
Ne	24	(4,63-13,27)	127	(0,03-0,22)	47	(0,002-0,42)	198
		P < 0,0001		P < 0,0001		P = 0,01	
Homogeni							
Da	4	1,4	4	1,07	0	0,34	8
Ne	97	(0,41-4,74)	127	(0,32-3,61)	47	(0,02-5,92)	271
		P = 0,59		P = 0,92		P = 0,46	
Retikularno-globularni							
Da	3	0,5	13	1,81	0	0,17	16
Ne	98	(0,14-1,76)	118	(0,84-3,89)	47	(0,01-2,85)	263
		P = 0,28		P = 0,13		P = 0,22	
Retikularno-homogeni							
Da	5	0,19	43	1,82	11	1,14	59
Ne	96	(0,08-0,50)	88	(1,15-2,90)	36	(0,55-2,37)	220
		P = 0,0007		P = 0,0113		P = 0,73	
Globularno-homogeni							
Da	7	0,72	13	1,07	6	1,42	26
Ne	94	(0,30-1,73)	118	(0,53-2,16)	41	(0,55-3,67)	253
		P = 0,47		P = 0,86		P = 0,46	
Tri-strukturni							
Da	3	0,07	50	1,46	30	4,17	83
Ne	98	(0,02-0,23)	81	(0,94-2,25)	17	(2,17-7,97)	196
		P < 0,0001		P = 0,09		P < 0,0001	

Tabela 45. Klasifikacija displastičnih nevusa prema rasporedu pigmenta

	N	OR	DN	OR	MM	OR	Σ
	101	(95% CI)	131	(95% CI)	47	(95% CI)	279
Jednakomerna							
Da	78	5,53	28	0,44	0	0,02	106
Ne	23	(3,28-9,35) P < 0,0001	103	(0,28-0,72) P = 0,001	47	(0,001-0,28) P = 0,0044	173
Centralna hiperpigmentacija							
Da	6	0,82	12	1,31	2	0,58	20
Ne	95	(0,32-2,10) P = 0,68	119	(0,62-2,76) P = 0,48	45	(0,13-2,55) P = 0,47	259
Ekscentrična periferna hiperpigmentacija							
Da	2	0,24	18	1,86	2	0,52	22
Ne	99	(0,05-1,02) P = 0,05	113	(0,96-3,60) P = 0,07	45	(0,112-2,28) P = 0,39	257
Centralna hipopigmentacija							
Da	0	0,1	13	2,25	0	0,21	13
Ne	101	(0,01-1,65) P = 0,11	118	(1,01-5,01) P = 0,05	47	(0,01-3,56) P = 0,28	266
Ekscentrična periferna hipopigmentacija							
Da	2	0,78	3	0,91	2	1,73	7
Ne	99	(0,16-3,84) P = 0,77	128	(0,23-3,58) P = 0,89	45	(0,35-8,58) P = 0,50	272
Multifokalna hiper-hipopigmentacija							
Da	12	0,31	57	1,79	15	1,09	84
Ne	89	(0,16-0,60) P = 0,0005	74	(1,16-2,75) P = 0,008	32	(0,56-2,11) P = 0,80	195
Nespecifično							
Da	1	0,09	0	0,03	26	11,56	27
Ne	100	(0,01-0,70) P = 0,02	131	(0,002-0,58) P = 0,019	21	(5,74-23,24) P < 0,0001	252

6. DISKUSIJA

6.1. Upućene grupe za eksciziju i grupe prema patohistološkim nalazima

U ovom radu, kako je navedeno u metodologiji, sproveden je kombinovani kliničko-dermoskopski pristup selekcije lezija za eksciziju i patohistološki pregled. Osim anamneze i kliničkog pregleda, primenjeni su dermoskopski algoritmi i drugi metodološki pristupi koje se koriste pri dermoskopiranju, a od pomoći su za što bolje razlikovanje lezija (69, 72, 75, 85, 88, 89). Ispitivanje je koncipirano na osnovu redovnog kliničkog rada, sa ciljem da se što bolje pronikne u problematiku DN sa kliničkog i dermoskopskog aspekta.

Ekscidirana je 281 lezija sa sumnjom na melanocitnu leziju. Za 80 lezija se smatralo da su benigne prirode; bilo je 116 suspektnih lezija – za koje nije bilo moguće isključiti alteraciju i 85 lezija za koje se smatralo da odgovaraju melanomu kože. Po pristizanju patohistološkog nalaza, dve lezije koje su bile sumnjive na melanom kože su isključene iz ispitivanja, jer je jedna odgovrala bazocelularnom karcinomu, a druga seboroičnoj keratozi. U dalje ispitivanje je uključeno 279 lezija, pacijenti su bili uzrasta od 15-85 godina, prosečne starosti $41,14 \pm 14,56$. Formirane su grupe za ispitivanje prema definitivnoj patohistološkoj dijagnozi: ogledna grupa displastičnih nevusa (DN) sa 131 lezijom, kontrolna grupa ostalih melanocitnih nevusa sa 101 lezijom i kontrolna grupa melanoma sa 47 lezija.

6.2. Učestalost patohistološkog nalaza displastičnog nevusa u odnosu na sve ostale lezije

Nakon ekscidiranih i patohistološki pregledanih 279 melanocitnih lezija, pronađen 131 displastični nevus (Grafikon 1). Rezultati su pokazali da je 99% patohistološki potvrđenih DN, proistekao iz lezija koje su po svojim kliničko-dermoskopskim karakteristikama upućene na eksciziju kao suspektne, gde su nije mogao isključiti melanom (101/131), 77%, potom iz

grupe lezija upućene na eksciziju kao veoma suspektne na melanom (29/131) 22%, a najmanje iz grupe upućenih benignih lezija (1/131, 1%) (Grafikon 2). Nakon patohistološkog pregleda svih upućenih suspektnih melanocitnih lezija na eksciziju u Tabeli 18. je dat rezultat pregleda. Rezultat pokazuje da se kod lezija koje su na eksciziju bile upućene kao suspektne, a nakon patohistološkog pregleda je bilo utvrđeno da su benigne, češće javlja patohistološki oblik displastičnog nevusa OR 2,49 (95%CI 1,51%-4,11%) $p=0,0003$ u ovom slučaju. Ovaj rezultat je veoma značajan i potvrđuje drugu postavljenu hipotezu. Displastični nevus, iako je dobroćudna lezija – nevus, javlja se kod određenih pacijenata i ima određene karakteristike koje ga u nekim situacijama čine sumnjivom lezijom, te se ponekad teško može razlikovati od melanoma. O tome govore i podaci prikazani na Grafikonu 3, gde je 15 lezija (7%) svih upućenih suspektnih imalo dijagnozu DN sa visokim stepenom displazije, za koga se zna da ima poseban značaj među svim displastičnim nevusima.

U rezultatima je na Grafikonu 3. prikazan patohistološki nalaz svih ekscidiranih suspektnih melanocitnih lezija koje su detektovane kombinovanim kliničko-dermoskopskim pristupom (grupe suspektnih i grupe visoko suspektnih na melanom). Ovako prikazan patohistološki verifikovan nalaz, može odražavati maligno-benigni odnos. Odnosno, kod svih lezija koje su upućene na eksciziju iz razloga potvrde ili isključenja melanoma, a nisu ekscidirane iz estetskih razloga, ovaj odnos predstavlja broj benignih lezija koje je potrebno ekscidirati da bismo pronašli malignu leziju. Naime, *sensu stricto*, zloćudne lezije su samo melanomi kože, kojih je u ovom radu pronađeno 24%. Na osnovu toga maligno-benigni odnos je iznosio 1:3,17, što znači da je bilo potrebno ekscidirati 3,17 benignih lezija – nevusa – da bi se patohistološkim pregledom dijagnostikovala jedna maligna lezija – melanom. Ovakav rezultat je sličan literaturnim podacima (72) i poželjan je ukoliko želimo poboljšati specifičnost dijagnostike, tj. izbeći nepotrebne ekscizije (64, 72).

Za smanjenje maligno-benignog odnosa, a da se pri tome ne propusti dijagnoza melanoma osim dobrog poznavanja dermoskopskih algoritama, potrebni su dodatni metodološki pristupi pri upotrebi dermskopije, koji pomažu boljem odabiru lezija za eksciziju i/ili praćenje (72, 75, 85, 88, 89). Poseban značaj ima iskustvo u upotrebi dermoskopije (72, 73, 76-78). Carli sa saradnicima je među prvima ispitivao performanse dermoskopije u pogledu maligno-benignog odnosa, neposredno pošto se ona počela više upotrebljavati (72). Rad je obuhvatio period od 1997-2001, retrospektivno je pregledano

3053 lezije, od kojih je bilo 10,4% melanoma. Šest dermatologa je upućivalo lezije na eksciziju, od toga su dvoje koristili dermoskopiju redovno, a četvero je nije koristilo. Period ispitivanja je takođe podeljen, na period pre i nakon početka veće upotrebe dermoskopije. Pre-dermoskopski period je bio do 1997. godine, tranzicioni period 1998. godine i period redovne upotrebe dermoskopije od 1999-2001. Kod dvoje dermoskopista, koji su redovno upotrebljavali ovu pomoćnu dijagnostičku metodu, maligno-benigni se odnos popravio. Kod ova dva ispitivača, u periodu kada se dermoskopija nije upotrebljavala, maligno-benigni odnos je bio 1:18, a u periodu upotrebe dermoskopije se smanjio i iznosio 1:4,3. Sa druge strane, nije bilo promene kod dermatologa koji nisu koristili dermoskopiju i taj odnos je u prvom periodu bio 1:11, a kasnije 1:14 (72).

Često se ističe poboljšanje senzitivnosti detekcije melanoma upotrebom dermoskopije, ali je njen doprinos možda i važniji u poboljšanju specifičnosti dijagnostike i pomoći u smanjenju broja nepotebnih ekscizija, odnosno smanjenju odnosa ekscidiranih benignih u odnosu na maligne lezije (64, 72, 74). Klinički lekari koji se intenzivno bave dermoskopijom pokazuju značajno povećanje senzitivnosti (procenat melanoma korektno dijagnostikovanih) i specifičnosti (procenat nemelanoma korektno dijagnostikovanih) dijagnoze melanoma upotrebom ove tehnike, u odnosu na dijagnozu *golim okom*. U skorašnjoj i najvećoj do sada meta analizi 13 studija koje su sprovedene među specijalistima pokazano je da (64) je:

1. pouzdanost dijagnoze značajno veća sa dermoskopijom nego bez nje – OR 4,0 (95% CI 3,0-5,1) prema 2,7 (95% CI 1,9-3,4) $p=0,001$.
2. srednja senzitivnost povećana za 19% (83,2% prema 69,9%) i
3. srednja specifičnost povećana za 6,2% (85,8% prema 80,8%).

Dok su ove studije pokazale bolju detekciju melanoma, koji nisu prepoznati *golim okom* (poboljšana senzitivnost), dramatični efekat dermoskopije na specifičnost se najbolje uočava njenim uticajem na stepen ekscizija. U randomizovanom ispitivanju među specijalistima poređen je pregled *golim okom* sa pregledom *golim okom* i dermoskopijom. Uočeno je smanjenje broja pacijenta koji se upućuju na ekscizionu biopsiju za 42% u grupi koja je sprovedla pregled uz dermoskopiju $p=0,01$ (64, 72).

6.3. Osnovne karakteristike ogledne grupe i kontrolnih grupa ispitanika

6.3.1. Ogledna grupa displastičnih nevusa

U oglednoj grupi displastičnih nevusa je ispitana 131 lezija. Pacijenti su bili prosečne starosti $40,75 \pm 12,37$, od 15 do 78 godina, 61 osoba muškog i 70 ženskog pola. Postojali su različiti tipovi DN na osnovu patohistološkog nalaza. Najzastupljeniji je bio Naevus pigmentosus compound dysplasticus (NPCD) 81%, potom Naevus pigmentosus compound dysplasticus visokog stepena displazije (NPCDvsd) 11%, a ređe su bili zastupljeni Naevus pigmentosus compound dysplasticus sa limfocitnom infiltracijom (NPCDLy) 2%, Naevus pigmentosus junctionalis dysplasticus (NPJD) 2% i Naevus pigmentosus intradermalis dysplasticus (NPIDD) sa 4% (Grafikon 4).

6.3.2. Kontrolna grupa nevusa

U kontrolnoj grupi nevusa pregledana je 101 lezija. Ispitanici su bili prosečne starosti $36,15 \pm 12,80$, od 18 do 76 godina, 23 osobe muškog i 78 ženskog pola. U kontrolnoj grupi nevusa postojali su različiti patohistološki tipovi, prikazani na Grafikonu 5. Najzastupljeniji je bio Naevus pigmentosus intradermalis verrucosus (NPIV) 81%, potom Naevus pigmentosus intradermalis (NPI) sa 8%, a ređi su bili Naevus pigmentosus junctionalis (NPJ) 3%, Naevus pigmentosus compound (NPC) 2%, Naevus ceruleus (NC) 2% i Lentigo benigna (LB) sa 4%.

6.3.3. Kontrolna grupa melanoma

U kontrolnoj grupi melanoma je bilo 47 lezija. Ispitanici su bili prosečne starosti $52,45 \pm 17,67$, od 19 do 85 godina, 23 osoba muškog i 24 ženskog pola. U kontrolnoj grupi melanoma postojali su različiti patohistološki tipovi (Grafikon 6), određenih karakteristika Breslow dubine (Grafikon 7) i dubine u milimetrima (Grafikon 8) i (Tabela 19). Najviše je bilo površno širećih melanoma 81%, potom nodularnih melanoma (NM) 11%, a najmanje lentigo maligna melanoma (LMM) 2%. Nije bilo akralno lentiginoznih melanoma (ALM), niti lokalizovanih na vidljivim sluznicama (Grafikon 6).

Melanomi koji su detektovani ovom studijom se ne mogu porediti sa podacima iz naše opšte populacije. Naime, u našoj zemlji do sada nemamo sveobuhvatno registrovanje tipova melanoma i njihove dubine, mada se u perspektivi očekuje napredak u ovom smislu, značajnim zalaganjem Srpskog lekarskog društva (SLD), odnosno intersekcijских odbora različitih specijalnosti SLD, koje se bave melanomom. Podaci dobro uspostavljenih registara govore da je, na primer, u Nemačkoj, analizom 69962 melanoma do marta 2008. godine nađeno površno širećih melanoma 59%, nodularnih 21%, lentigo maligna melanoma 11%, akralno lentiginoznih 4% i drugih melanoma 6% (98). Podaci američkog registra - SEER (eng. Surveillance, Epidemiology and End Result) za period od 1978-2007. godine na osnovu registrovanih 46108 melanoma, pokazuju (na osnovu varijacija po godinama) sledeći nalaz: površno širećih melanoma 61-70%, nodularnih 12-20%, lentigo maligna melanoma 10-15%, akralno lentiginoznih 1-2%, amelanotičnih melanoma 1-2% i drugih melanoma 2-8% (99).

U ovom ispitivanju kod kontrolne grupe melanoma, nije bilo melanoma in situ, dubina melanoma je bila u rasponu 0,4-8,0 mm, a srednja dubina svih melanoma je iznosila $1,29 \pm 1,32$ (Tabela 19). Na osnovu dubine melanoma u milimetrima najviše je bilo lezija manje i jednako 1 mm – 64%, potom 1,1-2,0 mm 17%, od 2,1-3,0 mm 15%, a najmanje od 3,1-4,0 i preko 4,1 mm - po 2% (Grafikon 8).

Kako je već navedeno u našoj zemlji po postojećim populacionim i hospitalnim registrima ne postoje objedinjeni podaci za celu zemlju o dubini melanoma kože. Prema podacima iz literature registra Australije za period od 1990. do 2006. godine, na ispitanih 139943 slučaja melanoma, dubina manja i jednako 1 mm je uočena kod 60,5% muškaraca i 65,4% žena, dubina 1,01-2 mm ista kod muškaraca i žena 14,2%, 2,01-4 mm kod 9,5% muškaraca i 7,9% žena, preko 4 mm kod 5,7% muškaraca i 4,4% žena, a nepoznata dubina melanoma je bila kod 10,1% muškaraca i 8,2% žena. Američki SEER registar (101 – Tabela 1) beleži u periodu 1988-2006, 153124 melanoma, među njima, manje i jednako 1 mm 65-73%, 1,01-2 mm 15%, 2,01-4 mm 8%, a preko 4 mm 5% (101).

S obzirom da melanomi dubine manje ili jednako 1 mm uz adekvatnu terapiju imaju najbolju prognozu i stopu preživljavanja (66), naši rezultati sa 64% melanoma dijagnostikovanih i lečenih u tom stadijumu su zadovoljavajući.

6.4. Anamneza

6.4.1. Opšte karakteristike pola i uzrasta, fototip kože po Fitzpatrick-u i rizično ponašanje u odnosu na ultraljubičaste zrake

U ovom radu pacijenti ogledne grupe displastičnih nevusa su bili uzrasta 15-78 godina, prosečne starosti $40,75 \pm 12,37$ godina, bilo je 53% osoba ženskog pola i 47% muškaraca. Najviše ispitanika ogledne grupe DN (33%), je bilo iz grupe mladih odraslih ljudi od 30-39 godina, dok je 74% ispitanika ogledne grupe DN bilo uzrasta od 20 do 49 godina (Grafikon 9).

Nije bilo osoba sa fototipom kože po Fitzpatrick-u I, V I VI, kako u oglednoj grupi DN tako i u kontrolnim grupama nevusa i melanoma (Grafikon 10 i Tabela 20). U oglednoj grupi DN poređenjem sa kontrolnim grupama je bilo više osoba sa Fitzpatrick tipom kože II (Tabela 20) OR 1,49 (95%CI 0,98-2,26) $p=0,06$.

Anamnestički podaci koje su dali pacijenti sa lezijama DN se u mnogome poklapaju sa literaturnim podacima. Prema svim navedenim karakteristikama ispitivane populacije, kako po pitanju starosti, fototipa kože, odnosa muškaraca i žena, ovde prikazani rezultati su veoma slični radu Halpern i saradnika, koji su sprovedli svoje ispitivanje na teritoriji Filadelfije i Vašingtona koji je slične geografske širine kao i naša zemlja (34).

Rizično izlaganje ultraljubičastim zracima u oglednoj grupi displastičnih nevusa je uočeno više nakon dečijeg uzrasta, u poređenju sa kontrolnim grupama. Pojedinačno posmatrano, u relativnim brojevima, ispitanici sa DN su bili rizično izloženi ultraljubičastim zracima: u detinjstvu 16% (21/131), u odraslom dobu 61% (81/131), a solarijum je koristilo 9% (12/131) pacijenata. Ovo rizično ponašanje je delom bilo akcidentalno, kada su ispitanici navodili da *su zaspali na suncu* tokom odmora, najčešće na moru, delom je rezultat profesionalnog izlaganja ultravioletnom zračenju – bio je veliki broj osoba koje se bave poljoprivredom kao svojim osnovnim zanimanjem – a delom rezultat još nedovoljno razvijene svesti o štetnom delovanju solarijuma i društveno raširenim doživljajem preplanulog tena kao znaka zdravlja i prestiža koji ukazuje na mogućnosti putovanja. Među našim ispitanicima broj pregorevanja (bolne opekotine u trajanju duže od dva dana i/ili pojava plikova na koži) je bio redak i svodio se na 1-2 u toku života, mada te podatke treba prihvatiti sa rezervom .

U literaturi je poznat, mada još nedovoljno razjašnjen put i način nastanka nevusa, ali je on svakako genetski determinisan i pod uticajem faktora okoline (1, 2). Od uticaja faktora okoline, prevashodno je intermitentno delovanje ultravioletnih zraka odlučujuće za formiranje novih nevusa, displastičnih nevusa i faktor rizika za melanom kože (35, 36, 41).

6.4.2. Lična i porodična anamneza za ranije tumore kože

U ovom radu je uočeno ranije postojanje tumora kože kod pacijenta. Melanom u ličnoj anamnezi kod ispitanika ogledne grupe DN je postojao u 24% (31/131) slučajeva, kod osoba kontrolne grupe nevusa u 15% (13/101) i kod osoba kontrolne grupe melanoma u 2% (1/46) slučajeva. Melanom kože u ličnoj anamnezi se javljao malo češće kod pacijenata ogledne grupe DN, u odnosu na kontrolne grupe OR 1,53 (95%CI 0,92-2,55) $p=0,1$, ali bez statističke značajnosti. Melanom u porodičnoj anamnezi je uočen kod osoba ogledne grupe DN u 10% (13/131), kod osoba kontrolne grupe nevusa takođe 10% (10/101), a kod pacijenata kontrolne grupe melanoma u 6% (3/44) slučajeva. Nalaz melanoma u porodičnoj anamnezi kod osoba ogledne grupe DN, nije bio statistički značajno veći u poređenju sa kontrolnim grupama. Samo je kod ispitanika kontrolne grupe melanoma uočen učestaliji nalaz nemelanomskih tumora kože u ličnoj anamnezi 15% (7/47), statistički značajnije ($p=0,003$) u odnosu na ispitanike ogledne grupe DN i kontrolne grupe nevusa (Tabela 26). Češći nalaz DN u ličnoj anamnezi osoba koje su imale melanom kože je delom posledica multiplih ekscizija kod pacijenta sa otkrivenim melanomom kože. Naime, ove osobe su, kako se i preporučuje, češće kontrolisane dermoskopski. S obzirom da je kod njih često uočavan još neki faktor rizika osim anamneze ranijeg melanoma, poput neuobičajenih nevusa dermoskopski, posledica jesu bile multiple ekscizije. Slična situacija se javljala u nekim slučajevima kontrolne grupe nevusa, posebno kod kliničkog Unna tipa, patohistološkog nalaza Naevus pigmentosus intradermalis verrucosus, gde je 18% osoba imalo pozitivnu ličnu anamnezu za melanom kože, te je poštovana želja ovih bolesnika koji su već operisali melanom, da se lezija koja ih brine, ukloni (Tabela 23).

Veliko ispitivanje slučajeva sa različitih geografskih širina, koja je obuhvatila 21 instituciju širom sveta sa 15 *case control* studija, 5421 melanoma i 6966 kontrolnih lezija je pokazalo da kod osoba koje imaju i jedan klinički atipični nevus u odnosu na osobe bez njih postoji 4 puta veći za nastanak melanoma, RR 4,0 (95% CI 2,8- 5,8) (36).

6.4.3. Uočene promene lezije i subjektivne tegobe

U ovom ispitivanju promenu izgleda lezija je uočilo 17% pacijenta iz ogledne grupe DN (Grafikon 12). Od uočenih promena dominirao je rast u širinu (16/35) i promena boje (14/35) (Grafikon 13). Ipak, u poređenju sa kontrolnim grupama, kod ogledne grupe displastičnih nevusa se izdvaja posebno i statistički značajno da ispitanici ne primećuju promene, odnosno da za promenu pacijenti ne znaju – OR 3,37 (95%CI 2,01-5,65%) $p < 0,0001$ (Tabela 22). U ovom ispitivanju povreda lezije nije ni od kakvog značaja za oglednu grupu DN. Praktično, lezija DN ne uznemirava pacijenta. Sa druge strane, za kontrolnu grupu nevusa i kontrolnu grupu melanoma promena lezije ima velik značaj, i subjektivno, i statistički (Tabela 22). Naime, kod ispitanika kontrolne grupe nevusa povreda lezije se izraženo i statistički jasno izdvaja OR 5,35 (95%CI 3,28-8,72%) $p < 0,0001$, uz podatak da lezija raste u visinu koji je takođe izražen i statistički značajan OR 3,32 (95%CI 2,04-5,39) $p < 0,0001$ i to kako u odnosu na oglednu grupu DN, tako i u odnosu na kontrolnu grupu melanoma (Tabela 22). Kontrolna grupa melanoma je statistički značajno isticala promene lezije OR 3,84 (95% CI 1,94-7,6), $p = 0,001$. Pacijenti u kontrolnoj grupi melanoma ističu rast lezije u širinu OR 9,6 (95% CI 4,81-19,16) $p < 0,0001$ i veoma je izražena promena boje lezije OR 11,64 (95% CI 5,78-23,42) $p < 0,0001$, izrazito statistički značajna u oba slučaja (Tabela 22). Navedene promene kod melanoma su očekivane i potvrđuju da ovakve anamnestičke podatke treba uzeti u obzir kao prilog potencijalne alteracije (51). Međutim, podatak da je kontrolna grupa nevusa pokazala izražene i statistički značajne promene u pogledu rasta lezije (u visinu) i povrede je intrigantan. Naime, DN su benigne lezije, a ogledna grupa DN se jasno izdvojila od kontrolne grupe nevusa, da navedenih promena nema. Stoga je razmotren razlog ovakvog rezultata kod kontrolne grupe nevusa, i oni su detaljnije analizirani (Tabela 23). U kontrolnoj grupi nevusa je bilo 81% (82/101) lezija sa patohistološkom dijagnozom Nevus pigmentosus intradermalis verrucosus, koji klinički odgovaraju Unna nevusima – lezijama pretežno estetskog karaktera. Podaci u radu pokazuju da je 99% ovih lezija od ranije bilo na koži pacijenta i da oni za njih znaju (Tabela 23). Uprkos tome, pacijenti smatraju 98% ovih lezija sumnjivim i zabrinuti su za njih, smatraju da su baš one potencijalno opasne, posebno zbog povremene traumatizacije. Nadalje, ličnu anamnezu za melanom kože je imalo 18% pacijenata sa ovim lezijama, a porodičnu anamnezu melanoma 11% istih pacijenata

(Tabela 23). Podatak da pacijenti prezentuju navedene promene – rast lezije u visinu i povrede – su podaci koji nam ukazuju da pacijenti često iz tih razloga traže pomoć lekara i bivaju upućivani na dermoskopski pregled. Ovaj podatak je značajan jer nam pruža priliku da kompletnim pregledom pacijenta i dermoskopijom bez kliničke preselekcije detektujemo lezije koje potencijalno imaju znatno veći zdravstveni značaj (Poglavlje 4. Materijal i metod rad; 4.5. Primeri pacijenata iz studije; Primer 4; Slike 12-21). Naime, kada nam se pacijenti jave zabrinuti zbog Unna nevusa, uzimanje osnovne anamneze o rizičnim faktorima za melanom i kompletan pregled kože, treba da budu *conditio sine qua non*, za detekciju potencijalno suspektnih lezija i melanoma kože. Hipotetički, da se kod ovakvih pacijenta ne pregleda kompletna koža i ne uzme u obzir rizik za melanom, dijagnoza melanoma bi se mogla propustiti, ili značajno odložiti. Ovaj podatak je takođe važan, posebno kada se uzme u obzir da je lokalizacija Unna nevusa dominantno na trupu (158/234), zatim na vratu (33/234), poglavini (19/234), ekstremitetima 15/234 i na licu, kako su pokazali Sančez Jus i saradnici. (102). Ovakav nalaz bi mogao biti razlog da se nepotpuna anamneza i parcijalni pregled (kako klinički, tako i dermoskopski) kod pacijenata sa promenjenim i traumatizovanim Unna nevusima ne preporučuje, kada se jave na pregled. Postoji potencijalni *bias*, da su pacijenti sa ovim nevusima delom iz kontrolne grupe melanoma. Međutim, s obzirom da je ispitivanje koncipirano tako da su pacijenti po redosledu dolaska na pregled pregledani kliničko-dermoskopski i upućivani na eksciziju lezija, potencijalni *bias* je stoga posledica samo činjenice da se na dermoskopski pregled javlja veći broj pacijenata koji imaju određeni rizik za tumore kože i melanom, te da se kod njih ovakve lezije iako dominantno estetskog karaktera radije ekscidiraju. Jedan razlog za češće ekscizije ovih lezija je zbog njihove voluminoznosti i otežanog dermoskopskog praćenja, a drugi je da ovi pacijenti budu mirniji u pogledu svojih prvobitnih sumnji. Ovakav rezultat otvara dva puta. Sa jedne strane omogućava da pregledamo ove pacijente i da im nakon kompletnog pregleda kože i dermoskopije bez kliničke preselekcije ukažemo na dobroćudnost ovakvih lezija, ali i da u slučaju da procenimo da pacijenta nije moguće potpuno razuveriti u takve tvrdnje, omogućimo planiranje elektivne ekscizije kako bi poboljšali saradljivost pacijenta i olakšali dalje sprovođenje mera sekundarne prevencije melanoma kako sa strane pacijenta, tako i iz aspekta lekara. Naime opisani su, iako veoma retko, slučajevi nastanka melanoma iz ove vrste lezije, te iako retke potencijalno su moguće (103).

Podaci iz literature takođe ukazuju na promene kod DN i u većem procentu nego u ovom uzorku. Halpern i saradnici, ispituju promene lezija DN u vremenskom kontekstu (petogodišnjeg praćenja pacijenata) i prema njihovoj starosti, kliničkim dokumentovanjem. Od 593 ispitana nevusa, 297 (51%) su pokazali znake promene tokom praćenja od 89 meseci. Autori su primetili da su displastični nevusi, klinički dinamične lezije, da mogu postati više ili manje klinički atipični, ali većina njih ostaje stabilna ili regredira tokom vremena u svim starosnim grupama (34).

Strauss sa saradnicima je u retrospektivnoj studiji koja je imala osnovni cilj utvrđivanje kliničkih prediktora teške displazije kod melanoma in situ i invazivnih melanoma, pratio patohistološke nalaze i anamnestičke podatke o uočenim promenama lezija (51). Studija je obuhvatala 434 melanocitne lezije, od toga 198 običnih nevusa, 19 Spic, 22 plavih ili kongenitalnih nevusa, 98 displastičnih nevusa, 29 in situ melanoma i 77 invazivnih melanoma (srednje dubine $1,4 \pm 1,8$ mm). Strauss i saradnici su dobili podatke o uočenim promenama kod svih lezija prevashodno kod invazivnih melanoma, statistički značajno u odnosu na ostale ispitane lezije $p < 0,0001$, kao i u našem slučaju. U radu Strauss-a pojedinačno ispitivan karakter promene, ukazuje da je promena boje i oblika uočena najčešće kod invazivnih melanoma 52%, zatim kod nevusa sa visokim stepenom displazije i in situ melanoma 45%, kod atipičnih nevusa 53%, a najređa je bila kod drugih benignih nevusa 21% (običan nevus, Spic nevus, plavi nevus). Jedan od najvažnijih zaključaka rada je da je promena među najvažnijim kliničkim prediktorima za invazivni melanom (51). Međutim, kada su Strauss i saradnici poredili DN prema leziji melanoma in situ, promena veličine je uočena kod 20/98 DN, promena boje i oblika kod 37/98 DN lezija, ali bez statističke značajnosti u odnosu na lezije melanoma in situ. Jedan od zaključaka rada Strauss-a je da zbog nedostatka značajnijih kliničkih razlika među ispitivanim displastičnim nevusima i lezijama melanoma in situ, treba imati nizak prag za izbor lezija koje treba uputiti na hiruršku eksciziju. Razlog za to leži u činjenici da su ove lezije sličnih kliničkih karakteristika, razlikuju patohistološki i po prognostičkom značaju. (51).

U ovom radu pacijenti ogleadne grupe DN nisu osećali izrazite subjektivne simptome u poređenju sa ispitanicima kontrolnih grupa (Tabela 24). Pacijenti iz kontrolne grupe melanoma navodili su izraženije *tegobe* OR 3,34 (95%CI 1,54-7,21) $p=0,002$, prevashodno češćeg osećaja svraba OR 3,9 (95%CI 1,45-10,48) $p=0,007$.

Strauss sa saradnicima (51), nalazi dominantne subjektivne simptome kod invazivnih melanoma RR 4,37 (95%CI 1,64-11,63) $p=0,003$ u odnosu na ostale ispitivane lezije. Isti autori kod DN uočavaju promene kao krvarenje, stvaranje krusta, svrab ili bol kod svega 4/98 lezija pacijenata. Kada su subjektivne simptome uočene kod DN poredili sa subjektivnim simptomima kod in situ melanoma, nije uočena nikakva statistički značajna razlika (51). Ovi podaci su u skladu sa našim rezultatima za oglednu grupu DN. Neuočavanje razlika između DN i in situ melanoma, i u pogledu subjektivnih simptoma (poput navedenih vezanih za promene lezije), navodi Strauss-a i saradnike da lezije DN i in situ melanoma po ovim karakteristikama smatraju graničnim i predlažu ih za eksciziju (51).

6.5. Kliničke karakteristike

6.5.1. Lokalizacija lezija, lentigo solaris, broj nevusa i DNS

Na trupu je bilo 86% svih displastičnih nevusa ogledne grupe (Grafikon 14). Trup je bio najzastupljenija lokalizacija i za lezije kontrolnih grupa. Lezije kontrolne grupe nevusa su se nalazile na trupu u 72%, dok su lezije kontrolne grupe melanoma bile na trupu u 48% slučajeva. Ipak lokalizacija lezija ogledne grupe DN na trupu je bila dominantnija i statistički značajnija u odnosu na kontrolne grupe OR 1,65 (95% 0,94-2,9) $p=0,08$ (Tabela 27).

Kada je trup kao lokalizacija lezija podeljen na prednju i zadnju stranu (prevažodno u smislu lake dostupnosti pogledu bez upotrebe dodatnih ogledala za samopregled), na prednjoj strani su se dominantno javljale lezije kontrolne grupe nevusa OR 1,92 (95%CI 1,21-3,1) $p=0,006$ poređenjem sa oglednom grupom DN i kontrolnom grupom melanoma (Tabela 27). Izraženo u procentima napred na trupu dominiraju lezije ogledne grupe nevusa 47% (47/101), zatim lezije kontrolne grupe DN 27% (35/131), a potom lezije kontrolne grupe melanoma 11% (5/47).

Nasuprot tome, na zadnjoj strani trupa u relativnim brojevima, dominiraju lezije kontrolne grupe melanoma 60% (28/47), potom lezije ogledne grupe DN 59% (77/131) i na kraju lezije kontrolne grupe nevusa 27% (28/101). Ipak, iako je poređenjem značaja lokalizacije lezija na zadnjoj strani trupa kod ogledne grupe DN i kontrolne grupe melanoma nađen sličan OR (DN - 1,6; melanomi – 1,66) statistički je značajniji za oglednu grupu DN ($p=0,03$).

Sve melanocitne lezije su bile ređe na gornjim i donjim ekstremitetima. Na gornjim ekstremitetima je bilo lezija kontrolne grupe nevusa 3% (3/101), lezija ogleadne grupe DN 2% (2/131) i lezija kontrolne grupe melanoma 4% (2/47), bez statistički značajne razlike. Na donjim ekstremitetima dominiraju lezije kontrolne grupe melanoma 13% (6/47), potom lezije ogleadne grupe DN 9% (12/131), a najmanje je uočeno lezija kontrolne grupe nevusa 7% (7/101), bez statističke značajnosti. Displastični nevusi su bili retko akrolokalizovani, nije ih bilo na vidljivim mukozama, na noktima, bez statistički značajne razlike među ispitivanim grupama (Tabela 27) .

U literaturi postoje veoma slični nalazi, da su predilekciona mesta za displastične nevuse delovi tela najviše izloženi intermitentnom delovanju sunca, posebno trup (35, 36). U radu Sagebiel i sar. gde su posmatrani histološki oblici DN u odnosu na godine života, jasno je uočena pojava DN posebno na trupu, pa se u zaključku navodi potreba kompletnog pregleda tela u okviru skrining programa, kao i značaj samopregleda (104).

Zaključak koji se može izvesti na osnovu ovde prikazanih rezultata, uzevši u obzir učestaliji nalaz DN i melanoma na zadnjoj strani trupa, ističe ne samo potrebu samopregleda, već pravilnu tehniku sprovedenog samopregleda koji pomoću primene pomoćnih ogledala omogućavae dobro sagledvanje kože celog trupa, posebno njegove zadnje strane. U tom smislu je posao lekara da dobro objasni pravilan samopregled, kao meru prevencije uznapredovale bolesti potencijalnog melanoma i da svakako i sam obavi pregled kompletne kože i vidljivih sluznica.

U ovom radu, preko 50 nevusa na telu je imalo 70% pacijenata iz ogleadne grupe DN (Grafikon 15). Samo broj nevusa preko 100, je izdvojio ogleadnu grupu DN u odnosu na kontrolne grupe OR 1,79 (95%CI 1,17-2,72) p=0,007 (Grafikon 15, Tabela 28).

U svojoj analizi DN, Halpern sa saradnicima je, kako je već rečeno, ustanovio najveći broj DN kod mlađe životne dobi oko 30-40 godina, dinamiku lezija DN, ali i činjenicu da je broj DN u direktnoj vezi sa ukupnim brojem nevusa na telu (34). Drugi radovi koji analiziraju broj nevusa na koži dominatno porede sam broj nevusa sa rizikom za nastanak melanoma, što je i najznačajniji razlog sagledavanja broja nevusa na telu pacijenta. Tako Gandini sa saradnicima u meta-analizi nalazi skoro 7 puta veći rizik za melanom kod osoba sa preko 100

nevusa na telu u poređenju sa onima čiji je broj lezija manji od 15, RR 6.89 (95% CI 4,63-10,25) (41).

U kontekstu ovakvog kliničkog nalaza DN među mnogobrojnim nevusima kože, dermoskopija može zauzeti važno mesto. Naime, Seidinari sa saradnicima su razmatrali dermoskopiju lezija kože sa i bez kliničke preselekcije lezija koje će se dermoskopirati. U rezultatima navode da klinička preselekcija sa dermoskopskim pregledom detektuje svega 62% lezija koje zahtevaju praćenje ili hiruršku eksciziju i u tom smislu zaključuje i preporučuje dermoskopiju bez kliničke preselekcije (85). Nadalje, u tom kontekstu se može postaviti pitanje da li je takav pristup rezervisan samo za istaživačke uslove ili se može primeniti u praksi. Stoga je Zalaudek sa saradnicima sprovela istraživanje vremena koje je potrebno samo za klinički pregled i posebno za dermoskopski pregled. Iako se vreme potrebno za jedan i drugi pregled razlikovalo, uočena razlika je bila potpuno prihvatljiva spram rizika koji može doneti neblagovremno pronalaženje lezije za eksciziju ili praćenje u kraćim vremenskim intervalima. Konkretno, ukupno vreme koje je bilo potrebno za kompletan pregled kože je iznosilo 70 sekundi, dok je sa dermoskopijom iznosilo 142 sekunde $p=0,001$. Pacijenti su selektovani prema ukupnom broju nevusa. Interesantan nalaz rada je da se u zavisnosti od ukupnog broja nevusa, vreme za kompletan klinički pregled kože nije povećavalo, ali je uz upotrebu dermoskopa uočeno linearno povećanje potrebnog vremena, do maksimalno 252 sekunde za preko 50 lezija (95).

Lentigo solaris je uočen kod 47% pacijenata ogledne grupe DN. Kod većeg broja ispitanika je uočen solarni lentigo na leđima u oglednoj grupi DN i u kontrolnoj grupi melanoma (Tabela 29).

Displastični nevus sindrom (DNS) je uočen kod 22% osoba ogledne grupe DN, češće kod ispitanika ogledne grupe DN OR 1,92 (95% CI 1,12-3,3) $p=0,02$ u odnosu na ispitanike kontrolnih grupa (Tabela 30). S obzirom na mnoge definicije DNS, razumljivo je da se on ponekad koristi arbitrarno. U opštoj populaciji Velike Britanije, DNS je pronađen kod oko 2%, a pokušaj skorovanja ovog sindroma unekoliko može ublažiti razlike koje su posledica njegovog različitog poimanja (105). Kod porodica sa melanomom, DNS se javlja do oko 15%, iako se smatra da svega 5% melanoma proističe iz grupe koja ima DNS. Kod populacije pacijenata sa DN koji su ovde obrađeni, procenat DNS je visok i verovatno ne odražava DNS u

opštoj populaciji, što je možda posledica dominantno pregleda osoba sa velikim brojem nevusa i sa DNS. Ako je ovako visok procenat DNS posledica grupisanja *rizičnih* pacijenata sa velikim brojem nevusa i DNS u ambulanti za dermoskopiju tercijerne zdravstvene ustanove, to je dobar nalaz, s obzirom da se zbog DNS smatraju populacijom povećanog rizika za nastajanje melanoma (41). Na potencijalni *bias* se nije moglo uticati, kako je već navedeno, jer su pacijenti pregledani po redosledu dolaska na dermoskopski pregled.

Za samu dermoskopiju pacijenti sa mnogobrojnim nevusima i DNS ne predstavljaju poteškoću, jer se oni mogu sa lakoćom u razumnom vremenskom roku pregledati, potom i kontrolisati, bez obzira na primenjeni dermoskopski algoritam. Kompletним pregledom lezija bez kliničke preselekcije može se uočiti dominantan nevus tip, moguće prisustvo lezija tipa *ružno pače*, ili na drugi način suspektne lezija, koja zahteva praćenje ili eksciziju i na taj način se može obezbediti adekvatnija, ranija dijagnostika melanoma bez mnogobrojnih nepotrebnih ekscizija (57-59, 86-90, 92, 93).

6.5.2. Klinički znaci ABCDE algoritma

U ovom radu su klinički znaci koje obuhvata akronim ABCDE obrađeni kod svih melanocitnih lezija ogledne i kontrolnih grupa (Tabela 31). Nadalje, obrađeni su klinički znaci ABCD posebno kod ogledne grupe DN i kontrolne grupe nevusa kao benignih lezija (Tabela 33), ali i klinički znaci ABCD u svrhu analize samih DN, isključivo u oglednoj grupi patohistološki potvrđenih DN (34-37).

Analizom kliničkih znaka ogledne grupe DN, koje obuhvata akronim ABCDE kako je obrađen kod svih melanocitnih lezija (Tabela 32) je uočena: asimetrija i nepravilnost ivica u oba slučaja javljali kod 22% (29/131) lezija, neravnomernost boje kod 25% (33/131) slučaja, dijametar od 6 mm ili veći kod 69% (90/131), a evolucija kod 17% (22/131) lezija.

Klinički znaci koje obuhvata akronim ABCDE kako je obrađen kod svih melanocitnih lezija, je pokazao značajno češću asimetriju, nepravilne ivice i razlike boje kod lezija kontrolne grupe melanoma ($p < 0,0001$). Takođe, kod kontrolne grupe melanoma je češća bila dimenzija 6 mm i više ($p = 0,03$), kao i postojanje anamnestičkih podataka o promeni tj. evoluciji lezije ($p = 0,001$) (Tabela 31). Prema prikazanom u Tabeli 31, u oglednoj grupi DN nije uočen značaj ni jednog kliničkog znaka ABCDE obrađen kod svih melanocitnih lezija. Samo kod oglednih grupa su uočene češće dimenzije preko 5 mm, i to izrazitije i sa većom

statističkom značajnošću kod melanoma OR 3,93 95% CI 1,18-13,12 $p=0,02$. Naprotiv kod ogledne grupe displastičnih nevusa je bila češća veličina lezije manja od 6 mm OR 1,7 95%CI 1,06-2,7 $p=0,03$, tj. lezije DN su bile češće dimenzije ispod 6 mm statistički značajno, u odnosu na kontrolne grupe nevusa i melanoma (Tabela 31).

Klinički znaci ABCD, posmatrani samo kod ogledne grupe DN, su analizirani u Tabelama 34-37. Ovi znaci DN, asimetrija, nejasne ivice, raznolika prebojenosti lezija i dijametar veći od 5 mm, se nisu pokazala značajnim kod patohistološki pregledanih DN, osim po obeležju veličine, tj. dijametra, i to samo kada je obeležje pojedinačno posmatrano (Tabela 34). U ovom kontekstu, dijametar lezija DN preko 5 mm, kada je izolovano posmatran, bio je u odnosu na sva ostala obeležja kliničke atipije kod DN četiri puta češći i bio je statistički veoma značajan OR 4,16 (95%CI 2,76-6,27) $p<0,0001$ (Tabela 34.). Dijametar kao važno obeležje DN, kako je prikazano u Tabeli 34, nije se izdvojio po češćoj zastupljenosti niti kao statistički značajan kada je posmatran u odnosu na druge melanocitne nevuse (Tabela 33), a nije se izdvojio ni po češćoj zastupljenosti kada je posmatran u odnosu na sve melanocitne lezije uključujući melanome (Tabela 31). Kada su posmatrana sva druga klinička obeležja DN u kombinaciji sa obeležjem dijametra (AD, BD, CD – Tabela 35) i (ABD, ACD, BCD – Tabela 36) lezije koje poseduju ova obeležja u odnosu na ona koja ne poseduju nisu se razlikovala i jednako su kao rezultat imale patohistološki potvrđen displastični nevus. Nadalje, kada je posmatrano postojanje kliničkih obeležja DN u kombinacijama (AB, ABC – Tabela 37) lezije koje poseduju ova obeležja u odnosu na one koje ih ne poseduju, takođe se nisu razlikovale i jednako su kao rezultat imale patohistološki potvrđen displastični nevus. Prema navedenom, potvrđuje se prva postavljena hipoteza. Naime, displastični nevusi bez obzira da li imaju neko obeležje kliničke atipije (displazije) kao samostalno obeležja (Tabela 34) ili u kombinaciji sa drugim obeležjima atipije (displazije) (Tabela 35-37) ili ga nemaju, podjednako često daju patohistološki oblik displastičnog nevusa. Drugim rečima, kliničke karakteristike DN ne ukazuju na histološku atipiju ni u prisustvu atipičnih obeležja, niti u njihovom odsustvu. Lezije koje imaju dijametar preko 5 mm su se kao izolovano obeležje ABCD akronima u okviru ispitivanja samo DN pokazale 4 puta češće, OR 4,16 (95%CI 2,76-6,27) $p<0,0001$ (Tabela 34), ali to nije bio slučaj kada je obeležje dijametra lezije dodato drugim obeležjima u prikazanim kombinacijama (Tabela 35-37). Takođe, značaj dijametra lezije većeg od 5 mm nije uočen kod ispitanih lezija DN ni kada je ogledna grupa DN

poređena sa kontrolnom grupom nevusa (Tabela 33), niti kada su razmatrane sve melanocitne lezije u odnosu na kliničke znake ABCDE (Tabela 31).

Prema prikazanom, lezije DN kako su ovde ispitane nisu upečatljive ni po jednom kliničkom obeležju koje se uobičajeno koristi.

Carli sa sar. (107) je među retkim istraživačima koji je kod histološki potvrđenih običnih i displastičnih nevusa poredio njihove kliničke karakteristike na osnovu ABCDE znaka sa njihovim dermoskopskim karakteristikama. Ovo ispitivanje je obuhvatilo 168 melanocitnih nevusa. Autori su poredili kliničke karakteristike lezija običnih nevusa u odnosu na DN, prema znacima ABCDE, kod 90 nevusa i 78 DN. Nije uočena statistički značajna razlika između lezija nevusa i DN po svim kriterijumima kod Carli i sar (107). U prikazanim rezultatima, i kod ogledne grupe DN, i kod kontrolne grupe nevusa, su asimetrija i nejasno izražene ivice i raznolikost boje bile zastupljene u nižem procentu nego što je to ustanovio Carli sa sar. U ovom prikazanom radu nevusi su pokazali asimetriju u 4% slučajeva, nejasnu ivicu kod 8% lezija, nejednaku boju kod 14% lezija (Tabela 32), dok je kod Carli sa sar. učestalost ovih obeležja u procentima iznosila za asimetriju 37%, ivice 51%, boju 57%. Kada su u pitanju DN takođe je postojala razlika u procentima za napred navedena obeležja. U ovom radu DN su pokazali asimetriju u 22%, nejasne ivice kod 22%, nejednakomernu boju kod 25% (Tabela 32), dok su kod Carli sa sar. ove vrednosti po navedenom redosledu iznosile 33%, 46%, 63%. Dijametar lezija preko 5 mm je bio približan, te je u ovde prikazanim rezultatima za kontrolnu grupu nevusa bio 85%, a za oglednu grupu DN 69% (Tabela 32). Kod rezultata Carli sa sar. ove vrednosti su iznosile 67% za nevuse i 78% za DN. Evolucija lezije nevusa je u ovom radu iznosila 56%, skoro isto kao kod Carli sa sar. gde se javila u 52% slučaja. Za razliku od Carli-jevih rezultata koji su pokazali da i DN evoluira tokom vremena u 49%, u ovom radu ona je utvrđena kod tek 17% lezija (Tabela 32).

Međutim, prema ovim podacima nema razlika među benignim melanocitnim lezijama bez obzira na to da li su u pitanju obični nevusi ili DN, na osnovu kliničkih znaka ABCDE, tj. imaju veoma slične karakteristike kako u ovde navedenim podacima, tako i u rezultatima Carli sa sar. Jedina statistički značajna razlika kod benignih melanocitnih lezija prikazana u ovom radu se odnosi na izraženiju evoluciju kontrolne grupe nevusa OR 1,9 (95% CI 1,20-3,02) $p=0,006$. Ova razlika je prodiskutovana ranije u odeljku anamnestičkih podataka o promeni lezija, pre svega nevusa kliničkog Unna tipa.

Dijametar lezija kako sumnjivih nevusa, pre svega DN, tako i melanoma, kao i sami znaci ABCD, takođe je bitan element istraživanja u literaturi, prevashodno radi otkrivanja melanoma u što ranije stadijumu. Značaj dijametra lezija se razmatra kako kod nevusa tako i kod melanoma (25, 108-111).

Još od kada je Piepkorn uočio slabu korelaciju kliničkih i histoloških karakteristika DN, preko studija nevusa i melanoma malih dimenzija, počinje se dovoditi u pitanje kliničko poimanje DN, pre svega njegovih dimenzija. Piepkorn i sar. su u populacionoj studiji utvrdili prevalenciju histološki potvrđenog DN od 20% prilikom kliničke selekcije, pa sve do 53% (kod uključenja i lezija od 5 mm i manje) među pripadnicima bele rase američke savezne države Juta. Naime, još krajem devedesetih godina prošlog veka, kada je objavljen rad kao važan zaključak je navedeno da klinička slika DN ne korelira uvek/često dobro sa histološkim nalazom displastičnog nevusa (25).

U prilog nedovoljnog značaja D elementa akronima ABCD koji se odnosi na DN, Braun-Falco sa sar. su analizirali 261 ekscidrani nevus, dimenzija ne većih od 4 mm, kod osoba prosečne starosti 40 godina. Utvrđeno je da se i kod ovako malih lezija u 188/261 (72%) slučajeva javljaju jasni mikroskopski znaci DN. Osim toga kod 103/188, javljali su se i različiti stepeni diplazije. Ona je bila u 55% slučajeva blaga, srednje izražena kod 39% lezija, a veoma izražena kod 6% DN (108).

Svrishodnost primene kliničkog algoritma ABCDE za detekciju melanoma, koji se ujedno poklapa u najvećm delu sa kliničkim karakteristikama DN, se ponekad dovodi u pitanje (109), posebno kada su u pitanju suspektne lezije i melanomi malog dijametra i pravilnog oblika.

U ispitivanju Goldsmith sa sar. se potvrđuje značaj ovog akronima, za detekciju melanoma. Međutim, posebno u slučajevima malih melanoma, predlaže se zamena slova D koje označava dijametar-promer lezije, za novo D – koje bi označavalo tamnu boju (eng. Darkness) (110). Autori su analizirali male melanome u periodu od 10 godina sa ukupno 1619 invazivnih melanoma. Mali melanomi dimenzija do 6 mm čine sve značajniji deo ukupnog broja melanoma, kako su autori razmatrali za period od 12 godina (111).

Nadalje, kod slučajeva melanoma u dečijem uzrastu ukazano je na nedostatke akronima ABCD, u potrazi za lezijom klinički suspektnom na melanom. Na osnovu ispitivanja dat je predlog da se za dečiji uzrast akronim sačuva, potpuno preimenuje, da mu značenje bude sasvim drugačije. Autori su sugerisali da za sumnju na melanom, znaci ABCD u dečijem

uzrastu ukazuju na: amelanotičnu leziju, koja krvari ili se naglo izdiže, ravnomerene boje, koja je pri tome novonastala, bez obzira na dijametar (eng. A = Amelanotic B = Bleeding, Bump C = Color uniformity D = De novo, any Diameter). Ovako predloženi akronim ima određene sličnosti sa akronimom za melanome EFG (eng. elevated, firm, growing progressively for 1 month), koji je predložio svojevremeno Kelly sa saradnicima. S obzirom da je u dečijem uzrastu relativno česta slična klinička reakcija kao rezultat ujeda insekata i folikulitisa, prigodnom se smatra kratkotrajna opservacija pre biopsije (112).

Abbasi sa saradnicima je, podstaknut radovima u kojima se objavljuju melanomi malih dimenzija čija učestalost varira od 3-14%, ispitivao svrsishodnost primene pravila dijametara kao sumnje na melanom, pri čemu je poredio dijametar ekscidiranih melanoma sa veličinom ekscidiranih drugih nevusa i DN. Naime, on je koristio podatke kohort studije koja je ispitivala suspektne melanocitne lezije, koje su ekscidirane kao bi se isključio melanom. U studiji je ekscidirano 1657 lezija, od kojih je 853 bilo manje od 6 mm. Od ukupnog broja lezija, detektovano je 8,4% melanoma i 61,3% DN. Uočeno je da se dimenzija 5 mm i manje kod ekscidiranih melanoma sreće u 17% slučajeva, kod DN u 39% slučajeva, dok je kod običnih nevusa to slučaj u 41% lezija (65).

Iako je od uvođenja ABCD pravila započela nova značajna era ranijeg otkrivanja melanoma, ovaj akronim je predmet daljih kritika kako eminentnih stručnjaka koji se bave pigmentnim lezijama kože, ali i granično razumljiv/nejasan i pacijentima kada je u pitanju razlikovanje melanoma i DN (109, 113).

6.6. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa

6.6.1. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa prema algoritmu Lista od 7 tačaka

Rezultati bodovanja major i minor kriterijuma *Liste od 7 tačaka* kod ogledne grupe DN dati su na Grafikonu 16, Tabela 38. Od kriterijuma koje daje ovaj algoritam kod lezija ogledne grupe DN bile su zastupljene nepravilne mrlje u 90/131 (69%) slučajeva, potom nepravilne tačkice/globule sa 74/131 (56%) i atipična pigmentna mreža kod 49/131 (37%) (Tabela 39).

Prema analizi dermoskopskih kriterijuma kod lezija ogledne i kontrolnih grupa, algoritmom *Lista od sedam tačaka*, iako se po redosledu učestalosti kod lezija ogledne grupe DN najčešće javljaju nepravilne mrlje, nepravilne globule i tačkice, a zatim nepravilna mreža, sa većom statističkom značajnošću u odnosu na kontrolnu grupu melanoma se javljaju samo nepravilne globule i tačkice OR 1,91 (95% CI 1,25-2,90, $p=0,0026$) (Tabela 39). Sve ostale napred navedene karakteristike, iako često detektovane kod lezija ogledne grupe DN, mnogo se jasnije, češće i statistički značajnije javljaju kod kontrolne grupe melanoma, i to po sledećem redosledu: plavo beli veo, atipični krvni sudovi, regresione strukture, nepravilne grančice, nepravilne mrlje, nepravilna mreža (Tabela 39). Ovaj nalaz je razumljiv jer je algoritam koncipiran prevashodno da detektuje malignu melanocitnu leziju.

Razmatran je rezultat češćeg i statistički značajnijeg javljanja nepravilnih tačkica/globula kod lezija ogledne grupe DN u odnosu na lezije kontrolne grupe melanoma OR 1,91 (95%CI 1,25-2,90) $p=0,0026$ (Tabela 39). Naime, nepravilne globule, kako je prikazano prema ovim podacima (Tabela 39), su postojale kod 25/47 (53%) lezija kontrolne grupe melanoma i, kako je napred navedeno, kod 74/131 (56%) lezija ogledne grupe DN.

Same nepravilne globule su definisane kao crne, braon ili sive okrugle ili ovalne, različite veličine nepravilno razmeštene u leziji (69). Tačkice i globule se razlikuju po veličini, pri čemu globule po veličini premašuju 0,1 mm (97, 115). Ukoliko su globule pravilnog rasporeda, ukazuju na dobroćudnu melanocitnu leziju (12, 69, 115). Sa druge strane, njihov neravnomeran raspored u leziji, nejednaka veličina i boja, ako nije u kontekstu dermoskopskih struktura ostalih lezija kod pacijenta, ili pojava kod starijih pacijenata kada se ne očekuje rast lezije, može da ukaže na leziju sumnjivu na alteraciju (12, 55, 59, 69).

U literaturi, kao rezultat međunarodnog konsenzusa (69), analizom struktura pomoću algoritma *Lista od sedam tačaka*, nepravilne globule i tačkice se nalaze na četvrtom mestu po redosledu značajnosti i učestalosti kod melanoma sa OR 5,2 (95%CI 3,0-8,8), nakon nepravilne pigmentne mreže, nepravilnih grančica i regresionih struktura. Međutim, usaglašenost između istraživača za ovo obeležje algoritma nije bilo idealno tj. k vrednost je bila 0,34 (95%CI 0,33-0,35), a saglasnost kod jednog istog ispitivača je bila veoma dobra – $k=0,70$ (95%CI 0,11-1,00) (69), što znači da svi istraživači ne doživljavaju izgled globula na isti način. Ipak, budući da njihova periferna lokalizacija predstavlja dermoskopsko obeležje rasta lezije, one mogu biti veoma važne (12).

Da bi bolje razjasnili same globule i njihov značaj u melanocitnim lezijama, u skorašnjem ispitivanju Xu i saradnika sprovedena je njihova detaljnija morfološka analiza (13). Naime, uprkos postojećoj osnovnoj definiciji globula kod melanocitnih lezija (69), autori su podelili melanocitne globule na 6 tipova po morfologiji, na tri tipa po distribuciji (ekscentrične, asimetrične grupice, periferni rub globula) i na 3 tipa po varijabilnosti globula (oblika, veličine, pigmentacije). Bez detaljnije analize globula Xu i saradnici nalaze globule bilo kog tipa kod 64% (112/175) melanoma i kod 48,3% (154/319) DN. Ova ne tako izražena razlika u učestalosti globula u ovom radu je dalje razmatrana po njihovom tipu, rasporedu i varijabilnosti (13).

Anesi sa saradnicima je analizirao 198 melanocitnih lezija. Od tog ukupnog broja, su nakon patohistološkog pregleda, 102 lezije dijagnostikovane kao displastični nevusi, 96 lezija su bile melanomi, od toga 24 in situ melanomi, a ostale 72 lezije su odgovarale tankim melanomima do 0,6 mm dubine (u proseku 0,3 mm). Detektovane DN i tanke melanome su analizirali po različitim dermoskopskim obeležjima, pa i globulama i tačkicama. I ovi autori su detaljnije delili globule i tačkice na 6 tipova, a njihova učestalost u lezijama je prema tim tipovima iznosila od 3,0-44,9% kod svih 198 posmatranih lezija (76).

Može se zaključiti, prema podacima iz navedene literature, da se globule javljaju često i kod DN i kod melanoma, posebno tankih, a sa kliničkog aspekta je važno da je reproducibilnost ovog obeležja kod istog istraživača dobra, tako da u praktičnom smislu, leziju sa iole suspektnim globulama, posebno kod odrasle osobe, treba ekscidirati ili kratkoročno pratiti.

Do ovog zaključka je najpre došao Kittler sa saradnicima, koji je među prvima proučavao globule i njihov značaj prevashodno prema uzrastu pacijenta (12). Naime, Klittler sa saradnicima je ispitivao učestalost i karakteristike nevusa upotrebom digitalne dermoskopije (12). Tokom perioda od prosečno 12 meseci je fotodokumentovano i praćeno 1612 lezija kod 385 pacijenata, prosečne starosti 34,2 godine. Nije uočena promena izgleda lezija kod 94,7%, a jeste kod 5,3% (86/1612) lezija. Karakteristike simetričnog uvećanja su imale 72 lezije (83,7%). Posmatran je trend povećanja nevusa u odnosu na starost pacijenta i uočeno da se javlja dominantno kod osoba mlađih od 20 godina $p=0,001$, odnosno da je obrnuto proporcionalan uzrastu pacijenta. Raspored globula u okviru lezije je okarakterisan kao ravnomeran, centralni ili po tipu perifernog ruba globula u okviru lezije. Nalaz perifernog ruba globula je bio 28 puta češći kod lezija koje su se uvećavale. Ekscizija lezija koje su se

povećavale je preporučena kod odraslih, a kod dece je urađena ukoliko su roditelji to zahtevali. Ekscidirano je 46,5% lezija koje su se povećavale. Patohistološki nalaz lezija osoba mlađih od 20 godina nije pokazivao nikakve znake koje bi ukazivale na DN. Kod lezija osoba starijih od 20 godina, histološki su postojali znaci fibroplazije, elongacije epidermalnih prečki i premošćavanje, ali nalaz nije bio potpuno konkluzivan za DN. Nije bilo melanoma kože. Sve lezije su pokazale veoma pigmentovana gnezda junkciono smeštenih nevusnih ćelija, te je periferni nalaz globula tada potvrđen kao znak rasta melanocitne lezije viđen dermoskopski (12).

Pojava mrlja kod pacijenata sa DN je takođe intrigantna. One se javljaju prema našim rezultatima kod 90/131 (69%) lezija ogledne grupe DN, što je najčešći nalaz bilo kog obeležja prema algoritmu *Lista od sedam tačaka* (Poglavlje 4. Material i metod rad; 4.5. Primeri pacijenata iz studije; Primer 2. Slike 7. i 8. Primer 4; Slike 12-21). Istovremeno, nalaz nepravilnih mrlja kod lezija kontrolne grupe melanoma je još češći 41/47 OR 6,56 (95% CI 3,33-12,93) i statistički veoma značajan $p < 0,0001$ u odnosu na oglednu grupu DN i kontrolnu grupu nevusa.

Mrlje u lezijama su takođe nalaz koji ima lošu reproducibilnost između istraživača ($k=0,24$ 95%CI 0,24-0,25), a dobru kod jednog istraživača ($k=0,67$ 95%CI 0,07-1,00) (69). U radu konsenzusa je takođe uočen značajniji nalaz nepravilnih mrlja kod melanoma u odnosu na nemelanome, tj. sve ostale nevuse bez izdvajanja DN, OR 4,0 95%CI 2,7-5,7 (69).

U već pomenutom radu Anessi sa saradnicima ispituje 23 dermoskopske strukture sa posebnim akcentom na mrlje (eng. blotches) (76). Od 198 melanocitnih lezija 102 lezije su patohistološkim pregledom dijagnostikovane kao atipični nevusi, 96 lezija su bile melanomi, od toga 24 in situ melanomi, a ostale 72 lezije su odgovarale tankim melanomima do 0,6 mm dubine (u proseku 0,3 mm) (76). Svetlo braon bestrukturna područja (mrlje) su pronađene kod 4/102 lezije atipičnih nevusa i kod 63% lezija tankih melanoma. Autori su zaključili da su ovakve mrljaste strukture veoma važan prediktor tankih melanoma. Daljom statističkom analizom 23 posmatrane dermoskopske strukture za tanke melanome su se kao najznačajnije strukture izdvojile: svetlo braon bestrukturna područja, nejednaka distribucija pigmenta, regresija, nepravilne braon globule i pigmentna mreža sa jasnom granicom (*prekid ivice*) (76).

6.6.2. Dermoskopske karakteristike displastičnih nevusa prema algoritmu *Analiza struktura*

Analiza struktura je najstariji i najkompleksniji algoritam, koji uobičajeno koriste osobe koje svakodnevno ili veoma često rade dermoskopiju. Algoritam *Analiza struktura* je veoma blizak *funkcionisanju* ljudskog mozga (54, 76). *Lista od sedam tačaka* i *Analiza struktura* su veoma slični algoritmi, pri čemu je *Lista od sedam tačaka* izvedena iz *Analize struktura*, pojednostavljena, sa kvantifikovanjem major i minor kriterijuma. U principu, svi jednostavniji algoritmi su uvođeni kako bi se olakšala upotreba dermoskopije među neekspertima i kako bi se širila njena upotreba, mada je ispitivanje Carli i saradnika pokazalo da je algoritam *Analiza struktura* sasvim pristupačan za učenje i kod osoba bez iskustva dermoskopije (78).

6.6.2.1. Analiza struktura - opšte karakteristike

Multikomponentni obrazac je najčešći (84%), i ujedno statistički veoma značajan morfološki oblik lezija ogleadne grupe DN u odnosu na kontrolne grupe, prema opštim karakteristikama algoritma *Analiza struktura* OR 4,84 (95% CI 2,87-8,16) $p < 0,0001$ (Grafikon 17 i Tabela 40). Opšti obrazac algoritma *Analiza struktura* je takođe jasno izdvojio nespecifični obrazac kod kontrolne grupe melanoma i globularni obrazac kod kontrolne grupe nevusa (Tabela 40). Zvezdasti obrazac, se pak podjednako često može sresti kod ogleadne grupe DN i kod kontrolne grupe melanoma bez statistički značajne razlike, ali ne i kod kontrolne grupe nevusa (Tabela 40). U već spominjanom radu konsenzusa među dermoskopistima (69) obrađeni su osnovni i najviše upotrebljavani algoritmi: *Algoritam u dva koraka*, potom *Analiza struktura*, *Lista od sedam tačaka*, *Menzies algoritam* i *Dermoskopki ABCD algoritam*. Razmatrane su dermoskopske performanse algoritama u celini, kao i svih pojedinačnih struktura u okviru svakog od navedenih algoritama. Tada je urađena i analiza algoritama i pojedinačnih struktura svakog u pogledu saglasnosti kako među istraživačima, tako i kod svakog pojedinačno (k vrednost). Ispitivane su pri tome 33 lezije melanoma (nije data dubina lezija melanoma) i 70 lezija nevusa od kojih su 36 bili DN, mada nisu posebno obrađivani kao u ovom radu, već integralno u okviru ostalih nevusa (69). Rezultati rada ovog konsenzusa, u pogledu opštih karakteristika algoritma *Analiza struktura* su pokazali oko 4 puta češći nalaz multikomponentne strukture kod melanoma u odnosu na nevuse OR 4,3 (95%CI 2,5-7,4), a nespecifične strukture manje od 2 puta češće kod

melanoma u odnosu na nevuse OR 1,4 (95%CI 0,7-3,0) (69). Za razliku od navedenog rada, u našem radu multikomponentna struktura, prema opštem obrascu Analize struktura, jeste odlika lezija ogledne grupe DN, a nalaz nespecifičnog opšteg obrasca prema ovom algoritmu je preko 10 puta češći kod lezija kontrolne grupe melanoma u odnosu na ostale ispitane melanocitne lezije OR 11,56 (95%CI 5,75-23,24) $p < 0,0001$.

6.6.2.2. Analiza struktura - lokalne strukture

Analizom lokalnih struktura algoritma *Analiza struktura*, kod 102/131 lezija ogledne grupe DN se posebno izdvojila češća pojava pigmentne mreže u odnosu na kontrolne grupe ostalih melanocitnih lezija OR 3,07 (95% 1,91 - 4,93) $p < 0,0001$ (Tabela 41). Pigmentna mreža je bila značajan nalaz i kod kontrolne grupe melanoma, gde se javlja kod 34/47 lezija OR 2,28 (95%CI 1,15-4,51) $p = 0,02$ (Tabela 41). Iako je sama pigmentna mreža bila češći nalaz kod lezija ogledne grupe DN u odnosu na lezije kontrolne grupe melanoma, i to jasno statistički značajnija $p < 0,0001$, pojava atipične pigmentne mreže se ipak videla više kod lezija kontrolne grupe melanoma. Atipična pigmentna mreža je kod kontrolne grupe melanoma (29/47) bila skoro 5 puta češća, OR 4,49 (95%CI 1,65 - 12,23) $p = 0,003$.

Ovakve nijanse u razmatranju struktura u leziji i jesu odlika ovog kompleksnog algoritma *Analiza struktura* u odnosu na njoj blizak algoritam *Listu od 7 tačaka*. Naime, ovakve ipak diskretne razlike, koje su u ovom ispitivanju došle do izražaja, često i potaknu dermoskopiste da radije koriste složeni algoritam, jer je atipija pigmentne mreže često jedan od prvih ili među prvim i najznačajnijim znacima graničnih lezija i tankih melanoma. Svakako predstavlja signal da je lezija suspektna (69, 116). Naime u dermoskopiji se često koristi izraz *prekid ivice* (76, 116) ili ranije spomenuta fragmentacija pigmentne mreže, negde njena jača naglašenost, ili samo *brisanje mreže* i pojava mrlja (76), što su sve upozoravajući znaci, koje možemo otkriti u jednoj leziji među mnogobrojnim sličnim kod jedne osobe koja ima određeni nevus tip (56) i na taj način blagovremeno na osnovu ovako delikatnih promena ekscidirati leziju (116).

Sama atipična pigmentna mreža je među najjasnijim i najizraženijim lokalnim strukturama algoritma *Analiza struktura*, koja ukazuje na melanom u odnosu na nemelanome OR 9,05 (95%CI 5,1-16,0) prema konsenzusu među dermoskopistima (69).

Argenziano sa saradnicima je dao predlog dermoskopske klasifikacije nevusa gde postoji poseban, takozvani retikularni nevus (stečeni nevus). Njega posebno karakteriše pigmentna mreža, a odražava najčešće nevuse stvorene na trupu, u mlađoj odrasloj životnoj dobi, koji kasnije u poodmaklom životu mogu nestati. Prema predloženoj dermoskopskoj klasifikaciji nevusa, iako je nazvan retikularni (stečeni) nevus, potpuno odgovara po opisu morfologije i histološkog nalaza opšte poznatom atipičnom tj. displastičnom nevusu (117).

Nalaz atipičnih globula kod lezija ogledne grupe DN 74/82 OR 7,32 95% CI 3,35-15,99 $p < 0,0001$ je bio veoma značajan, ali i redovna karakteristika lezija kontrolne grupe melanoma (Tabela 41). Kakve su karakteristike samih globula i tačkica kao struktura, do koje mere atipične globule mogu pokazati svoju varijabilnost i koliki je njihov značaj je već prodiskutovano u prethodnom odeljku analize istih struktura kod algoritma *Lista od sedam tačaka* (12, 13, 55, 59, 69, 76, 97, 115).

U ovom prikazanom radu, pojava mrlja viđenih algoritmom *Analiza struktura* je uočena 2 puta češće kod lezija ogledne grupe DN - OR 2,23 (95%CI 1,41-3,59) $p = 0,0005$, ali ipak se vidi znatno češće i statistički značajnije kod melanoma 6,82 (95% 2,62-17,75) $p = 0,0001$ (Tabela 42).

Kada se govori o detekciji mrlja u melanomima u okviru algoritma *Analiza struktura* postoje zanimljivi podaci. Od devet karakteristika algoritma *Analiza struktura* (opšti obrazac, pigmentna mreža, globule/tačkice, grančice, plavo-beli veo, hipopigmentacija, regresione strukture, vaskularne strukture i mrlje), prepoznavanje mrlja ima najmanju saglasnost između različitih ispitivača (eng. Interobserver agreement) $k = 0,21$ (95%CI 0,20-0,21) i dobre performanse prepoznavanja ove strukture kod jednog ispitivača (eng. Intraobserver agreement) 0,67 (raspon 0,06-1,00) (69). Međutim, istovremeno je od 24 dermoskopska kriterijuma, koji su od značaja za detekciju melanoma, detekcija mrlja po OR bila na šestom mestu. Za detekciju melanoma je najvažnija najpre atipična pigmentna mreža OR 9,0, (95%CI 5,1-16,0), iregularne grančice 5,8 (95%CI 3,5-9,6), regresione strukture 5,4 (95%CI 2,9-10,0), nepravilne globule i tačkice 4,8 (95%CI 2,8-8,0), ukupni multikomponentni obazac 4,8 (95%CI 2,5-7,4) i nepravilne mrlje 4,1 (95%CI 2,7-6,4) (69).

Anesi sa saradnicima, kako je već spomenuto, su ispitali seriju od 198 melanocitnih lezija. Bilo je 102 DN, 96 lezija su bile melanomi, od toga 24 in situ melanomi, a ostale 72

lezije su odgovarale tankim melanomima do 0,6 mm dubine (u proseku 0,3 mm). Svetlo braon bestrukturna područja (mrlje) su pronađene kod 4/102 lezije atipičnih nevusa i kod 63% lezija tankih melanoma. Na taj način su autori zaključili da su ovakve strukture veoma važan prediktor tankih melanoma. Daljom statističkom analizom 23 posmatrane dermoskopske strukture za tanke melanome se izdvojilo 5 najznačajnijih: svetlo braon bestrukturna područja, nejednaka distribucija pigmenta, regresija, nepravilne braon globule i pigmentna mreža sa jasnom granicom (*prekid ivice*) (76).

U ovom radu, krvni sudovi u leziji, kao odlike lokalnih karakteristika algoritma *Analiza struktura*, kod lezija ogledne grupe DN se izdvajaju kao jako retka pojava. Naime, krvni sudovi nisu uočeni kod 112 od 131 lezije DN. U odnosu na ostale lezije kontrolnih grupa, lezije ogledne grupe DN skoro 5 puta ređe pokazuju krvne sudove OR 4,93 (95%CI 2,87-8,45) $p < 0,0001$. Sa druge strane upečatljivo je i statistički veoma značajno, uočavanje krvnih sudova kod kontrolne grupe nevusa kod 79/101 lezija, a u odnosu na sve ispitivane lezije OR 4,3 (95%CI 2,53-7,29) $p < 0,0001$. Ovaj nalaz je zapravo potpuno uobičajen posebno kod papilomatoznih Unna nevusa, za koje je već navedeno da dominiraju u studiji u okviru kontrolne grupe nevusa (Grafikon 5, Tabela 23). Naime, ove lezije posebno često pokazuju krvne sudove poput zareza ili ukosnice što je jedan od njihovih najkarakterističnijih nalaza (118). U našem radu melanomi takođe imaju izraženiju pojavu krvnih sudova, mada ne do te mere zastupljene u lezijama i sa takvom statističkom značajnošću u poređenju sa kontrolnom grupom ostalih nevusa. Iz rezultata se vidi da učestalost dermoskopski vidljivih krvnih sudova kod lezija kontrolne grupe melanoma nije tako velika, ali mnogo je važnija vrsta krvnih sudova koje se pojavljuju u melanocitnim lezijama (118). Naime, pojava krvnih sudova kod melanoma u 29/47 slučajeva je u odnosu na ostale melanocitne lezije ogledne grupe DN i kontrolne grupe nevusa pokazala OR 1,93 (CI95% 1,02-3,63) $p = 0,04$ (Tabela 43). Ovakav nalaz krvnih sudova po algoritmu *Analiza struktura* je u potpunosti komparabilan sa nalazom konsenzusa dermoskopista (69). Konsenzus je pokazao gotovo identičan nalaz kao u našem ispitivanju i pojavu krvnih sudova kod melanoma u odnosu na nemelanome OR 1,5 (95%CI 0,7-3,3) (69). U našem radu je, prilikom dalje diferencijacije krvnih sudova, kod kontrolne grupe melanoma uočena izrazita pojava nepravilno linearnih OR 3,78 (95%CI 1,57-9,10) $p = 0,003$ i mlečno beličastih regija (eng. Milky red areas) OR 9,54 (95%CI 3,86-23,54) $p < 0,0001$ (Tabela 43) što su posebne karakteristike melanoma (118, 119). Krvni sudovi,

njihov oblik i raspored u leziji su od presudnog značaja u dermoskopiji kako za melanocitne, tako i za nemelanocitne lezije. Naime, krvni sudovi su ključni za diferencijaciju lezija, pogotovo kada nedostaju drugi uobičajeni znaci za melanocitnu leziju, a nezamenljivi su kada je potrebno potvrditi/isključiti sumnju na amelanotični melanom dermoskopijom (118, 119).

U našem ispitivanju je takođe uočeno izrazito odsustvo granularnosti (kao odlike melanofagije) kod lezija ogledne grupe DN – nije uočena kod 129 od 131 lezije, a u odnosu na kontrolne grupe ovaj nalaz je bio 8 puta izraženiji i statistički značajan OR 8,06 95%CI 1,90-34,22 $p=0,005$ (Tabela 43). Nasuprot tome, granularnost je kod kontrolne grupe melanoma česta pojava (posebno nepravilna), uočena kod 22/47 lezija, u odnosu na ostale ispitane melanocitne lezije jasno i statistički veoma značajno OR 7,04 95% 3,55-13,95 $p<0,0001$ (Tabela 43). Kod melanoma, granularnost je i u literaturi takođe jasno uočena, posebno kada je kombinovana sa regresijom (120). U našem radu regresija kod melanoma se takođe sasvim jasno izdvojila kod kontrolne grupe melanoma u odnosu na ostale lezije OR 7,3 (95%CI 3,68-14,52) $p<0,0001$ (Tabela 42).

6.6.3. Dermoskopski tipovi i raspored pigmenta kod displastičnih nevusa

Podela lezija na osnovu dermoskopske klasifikacije nevusa je u ovom radu sačinjena na osnovu rezultata dva rada. Prvi je rad Hofmann-Wellenhof i saradnika iz 2001. godine koji su postavili osnove ove klasifikacije, dok su Blum i saradnici 2003. godine analizirali klasifikaciju na patohistološki verifikovanim nevusima i melanomima, dodajući u tipove nevusa novi tri-strukturni tip (27, 28).

U svojoj studiji Hofmann-Wellenhof i saradnici daju predlog dermskopske slike i klasifikacije Clark-ovih nevusa. U cilju postavljanja ovakve klasifikacije autori su pregledali, dokumentovali i analizirali 829 lezija sa morfološkim kliničkim karakteristikama Clark-ovog nevusa kod 23 pacijenta. Preduslov za selekciju pacijenata je bio da su imali patohistološki dokazan jedan displastične nevus ($n=15$) ili melanom kože ($n=8$), a da su pored toga imali još bar 10 nevusa Clark kliničkih karakteristika na telu. Studija je na osnovu dermoskopskih struktura pokazala šest morfoloških tipova nevusa i pet tipova prema karakterističnom rasporedu pigmenta u ovim lezijama (Tabela 3 i 4) (27). Hofmann-Wellenhof i saradnici kao najčešće nalaze tipove melanocitnih lezija uočavaju retikularni tip 24%, potom kombinacije

retikularno-homogenog tipa 20% i globularno homogeni tip 18%, nije se moglo okarakterisati 1% lezija, a za globularni tip i homogeni, ili tip bez struktura nije navedena učestalost. Hofmann-Wellenhof sa saradnicima su posebno zapazili da većina pojedinaca ima jedan dominantni tip Clark-ovih nevusa (26), što je veoma značajan nalaz i u suštini odgovara radu Zalaudek sa saradnicima da su tipovi nevusa vezani za tip kože (56). Ovakav nalaz, da jedna osoba ima dominantan tip nevusa je osnova za pronalazak lezije *ružno pače* – lezije koja se razlikuje od ostalih na koži pacijenta (86, 87), ukoliko se sve lezije pregledaju bez kliničke preselekcije (85). Takvi rezultati i pronalaženje dodatnih dermoskopskih znaka, dermoskopskih tipova lezija, osim redovnih algoritama su način da se detektuje sumnjiva lezija na alteraciju, naročito kada po dermoskopskom algoritmu nemamo dovoljno znaka za sumnjivu leziju (55, 57, 58, 88). Analizom lezija prema rasporedu pigmenta Hofmann-Wallenhof sa saradnicima najčešće nalaze jednakomerno pigmenovani tip koji je viđen kod 33% lezija nevusa (26). Multifokalno hipo-hiperpigmentovani raspored pigmenta (eng. patchy type) je viđen kod 29% lezija i uočeno je da je veoma čest kod retikularno-globularnih i retikularno-homogenih tipova lezija. Ekcentričnu hipopigmentaciju, koja se karakteriše fokalnim područjem periferne hipopigmentacije bez struktura, autori nalaze relativno retko (4%), smatraju je klinički manje značajnom, ali je treba imati u vidu jer se može zameniti sa melanomom koji pokazuje ekcentričnu zonu regresije (27). Po mišljenju Hofmann-Wallenhafa, ekcentrični hiperpigmentovani oblik pigmenta u leziji je od najvećeg značaja (nazivaju ga i simulator melanoma), s obzirom da ova grupa obično obuhvata i melanom in situ ili rani invazivni oblik melanoma. Karakteriše se ekcentrično postavljenom hiperpigmentacijom koja doseže rub lezije. Javlja se kod 7,2% Clark-ovih nevusa, obično kod retikularnih i retikularno-homogenih tipova.

Blum sa saradnicima je analizirao prema tipu i rasporedu pigmenta 254 melanocitne lezije, prema predloženim dermoskopskim kriterijuma za DN. On je nakon analize svih lezija, uz prethodno predložene dermoskopske kriterijume za DN, dodao dermoskopskim tipovima i tri-strukturni tip. U radu su pregledom 254 lezije dominirali DN 37,8% (96/254), zatim melanomi kože 29,5% (75/254), potom nevusi bez displazije 25,2%, i ostale lezije (rekurentni nevus, Spitz nevus, kongenitalni nevus, plavi nevus) kojih je bilo 7,5% (19/254). Melanomi su prema dubini bili u 16% (12/75) slučajeva in situ, dok je 84% (61/75) bilo invazivnih melanoma, srednje dubine $0,86 \pm 0,58$, raspona 0,01-3,5 mm. Nadalje, osim 16% melanoma

in situ, lezije do 1 mm su bile zastupljene u 57% slučajeva, a 24% lezija su bile dublje od 1 mm. Prema dermoskopskom tipu lezije, poređenjem benignih melanocitnih lezija (objedinjeno) u odnosu na melanome, autori uočavaju da su prema OR rezultatima retikularni, globularni, homogeni tip i po dve kombinacije ovih tipova karakteristika benignih melanocitnih lezija. Analizom dermoskopskih tipova isti autori uočavaju značajno češću pojavu tri-strukturnog tipa kod lezija melanoma 65/75 u odnosu na benigne melanocitne lezije 22/179. Nevusi koji su imali tri-strukturne karakteristike su bile u 11 slučajeva DN, 5 nevusa bez displazije, 4 Spitz nevusa i jedan plavi nevus. Kada je na isti način analiziran raspored pigmenta u lezijama kod melanoma se izdvojila kao češća i statistički značajna ekscentrična periferna hiperpigmentacija koja je uočena kod 19/75 lezija melanoma i 8/179 nevusa, zatim multifokalna hiper- i hipopigmentacija koja se videla kod 37/75 melanoma i 40/139 nevusa. Ovi autori su zaključili da je ovakva klasifikacija korisna za razlikovanje nevusa od melanoma, kao i da nešto značajnija pojava tri-strukturnog tipa lezije i ekscentrično smeštenog pigmenta kod melanoma ima značaj pri pregledu pacijenta sa multiplim melanocitnim lezijama, te da na ovakve lezije treba posebno obratiti pažnju (28).

U našem radu, na osnovu dermoskopskog tipa, kod lezija ogledne grupe DN uočena je dominantna pojava kompleksnijih morfoloških tipova, a među njima je najzastupljeniji bio najkompleksniji tri-strukturni tip sa 38% (Grafikon 18). Ovaj tip je istovremeno veoma zastupljen kod lezija 30/47 kontrolne grupe melanoma OR 4,17 (95%CI 2,17-7,97) $p < 0,0001$, više i sa većom statističkom značajnošću u odnosu na oglednu grupu DN (Tabela 44), veoma slično onome što je Blum sa saradnicima prikazao (28). Kontrolna grupa drugih nevusa nije pokazala statistički značajno postojanje najkompleksnijeg morfološkog tipa (Tabela 44) i time se jasno izdvojila od DN. Dalje, po zastupljenosti morfoloških dermoskopskih tipova slede najpre retikularno-homogeni sa 33%. Ovaj tip je bio skoro iste učestalosti i kod ogledne grupe DN i kontrolne grupe melanoma, nešto veće statističke značajnosti ($p=0,01$) kod ogledne grupe DN (Tabela 44). Podjednako su sa 10% bili zastupljeni retikularno-globularni i homogeno-globularni tip (Grafikon 18).

Dermoskopska podela DN prema rasporedu pigmenta, u oglednoj grupi DN najčešće (44%) pokazuje multifokalnu hiper- i hipopigmentaciju, statistički značajno više u odnosu na kontrolne grupe OR 1,79 (95% CI 1,16-2,75) $p=0,008$ (Grafikon 19 i Tabela 45), veoma slično kao što su uočili i prethodni autori (27, 28). Po redosledu učestalosti rasporeda pigmenta kod

ogledne grupe DN sledi jednakomerna pigmentacija (Grafikon 19). Ekscentrična periferna hiperpigmentacija, je nalaz posebnog značaja, i u poređenju sa kontrolnim grupama se izdvaja OR 1,86 (95%CI 0,96-3,60) $p=0,07$. Ona je u našem radu uočena češće od ranijih nalaza prethodnog autora 14% prema 4% (28). Takođe, raspored pigmenata koji se značajnije ističe u oglednoj grupi DN u odnosu na kontrolne grupe je centralna hipopigmentacija OR 2,25 (95%CI 1,01-5,01) $p=0,05$.

Svi prikazani rezultati kliničkih i dermoskopskih karakteristika displastičnih nevusa su odraz kombinovanog kliničko-dermoskopskog pristupa, sa uvažavanjem relevantnih anamnestičkih, kliničkih i dermoskopskih kriterijuma, i doprineli su detekciji one grupe displastičnih nevusa koje su bile i suspektne, tj. gde nije bilo moguće isključiti melanom kože. Dok nedvosmislena molekularna ispitivanja ne sagledaju potpunije biološke karakteristike melanocitnih lezija, te njihovo egzaktno razlikovanje, predlažemo u svakodnevnom radu upravo kombinovani kliničko-dermoskopski pristup radi detekcije sumnjivih lezija. Ispostavlja se da sumnjive lezije, ako se ne potvrdi melanom, zaista znatno češće imaju patohistološku sliku displastičnog nevusa. U tom smislu je ovaj nevus značajan. Međutim, ne predlaže se klinička selekcija prilikom odabira lezija za eksciziju i dermoskopiju na osnovu kliničkih znaka displastičnog nevusa, kako je do sada često bila praksa. Naime, displastični nevus ne smatramo kliničko-histološkim entitetom. Takođe, preporučuje se primena dermoskopije, bez kliničke preselekcije, radi pronalaženja sumnjivih lezija gde je potrebno isključiti melanom kože.

7. ZAKLJUČCI

1. Lezije displastičnog nevusa koje su detektovane kombinovano kliničko-dermoskopskim pristupom veoma često imaju karakteristike suspektne lezije. Naime, to su lezije gde se ovakvim pristupom često ne može isključiti eventualna alteracija. Ovim nalazom je potvrđena druga hipoteza ispitivanja.
2. Kombinovani kliničko-dermoskopski pristup sa dermoskopijom bez kliničke preselekcije detektuje melanome, ali i druge benigne lezije. Ipak maligno-benigni odnos je pri tome 1:3,14 i pokazuje opravdanost primene dermoskopije u pogledu izbegavanja nepotrebnih ekscizija dobroćudnih lezija.
3. Najveći broj lezija displastičnog nevusa koje su detektovane kombinovanim kliničko-dermoskopskim pristupom su se javljale kod mlađih odraslih ljudi, uzrasne dobi od 30-49 godina, dok je 74% ovih lezija zastupljeno kod pacijenata starosti 20-49 godina.
4. Osobe kod kojih su detektovane lezije displastičnog nevusa kombinovanim kliničko-dermoskopskim pristupom, retko su primetile neke promene na lezijama –samo u 17% slučajeva. Kada su promene primećene, pacijenti su isticali rast u širinu i promenu boje lezija.
5. Lezije displastičnog nevusa koje su detektovane kombinovanim kliničko-dermoskopskim pristupom u svega 8% slučajeva pričinjavaju subjektivne tegobe pacijentima.
6. Kod osoba sa displastičnim nevusima koji su detektovani kombinovanim kliničko-dermoskopskim pristupom uočena je pojava melanoma kože. U ličnoj anamnezi melanom je imalo 24% ispitanika ogledne grupe displastičnih nevusa, a u porodičnoj

anamnezi 10% ispitanika. On ukazuje na obaveznu meru primarne i sekundarne prevencije melanoma kod ovih osoba.

7. Pacijenti sa patohistološki verifikovanim displastičnim nevusom, koji su detektovani kombinovanim kliničko-dermoskopskim pristupom, češće imaju veliki broj nevusa na telu, preko 50 ili preko 100 nevusa. Nadalje, često se kod ovih pacijenata uočava displastični nevus sindrom (22%). Osim toga, oko polovina pacijenata ima prisutan lentigo solaris na leđima.
8. Lezije displastičnih nevusa koje su detektovane kombinovano kliničko-dermoskopskim pristupom su dominantno bile lokalizovane na trupu kod ispitanika, izrazitije na zadnjoj strani trupa, slično kao i lezije melanoma kontrolne grupe. S obzirom da su na ovaj način detektovane lezije displastičnog nevusa često bile i lezije sumnjive na alteraciju, važan je uvek kompletan pregled kože kod pacijenta, kao i samopregled (uz upotrebu pomoćnih ogledala).
9. Lezije displastičnog nevusa, koje su detektovane kombinovanim kliničko-dermoskopskim pristupom, su bile su statistički značajno manje ili jednako 5 mm, poređenjem sa drugim melanocitnim lezijama kontrolnih grupa. Ovim radom je pokazano da veličina lezije preko 5 mm nije važna karakteristika koja bi ukazala na displastični nevus.
10. Kod lezija displastičnog nevusa koje su detektovane kombinovanim kliničko-dermoskopskim pristupom nije uočen značaj ni jednog ABCD kliničkog znaka. ABCD klinički znaci su imali značaj samo kod detekcije melanoma. U tom pogledu, asimetrija, nepravilne ivice, nejasne ivice lezije, nepravilna prebojenost ne ukazuju značajno na displastične nevuse.
11. Analiza kliničkih znaka displastičnih nevusa putem akronima ABCD samo u okviru izolovane grupe patohistološki dokazanih displastičnih nevusa pokazuje da je samo dijametar lezija preko 5 mm značajan i četiri puta češća karakteristika kod ove vrste nevusa, što pokazuje da displastični nevusi mogu biti veće lezije, ali je napred

navedeno poređenje sa kontrolnim grupama pokazalo da kriterijum veličine ne treba koristiti za njihovo otkrivanje.

12. Karakteristike kliničke atipije ponaosob i kombinovano sa karakteristikom dijametra preko 5 mm sa jedne strane, i bez ovih karakteristika sa druge strane, u okviru samo ispitivane grupe displastičnih nevusa nemaju značaja, tj. ne ukazuju na histološku atipiju. Zato lezije displastičnog nevusa ne bi trebale na osnovu navedenih kliničkih karakteristika tretirati kao sumnjive i/ili klinički značajne. Ovim se potvrđuje prva postavljena hipoteza.
13. Lezije displastičnog nevusa koje su detektovane kombinovano kliničko-dermoskopskim pristupom su prilikom dermoskopije bez kliničke preselekcije pokazivale veoma često znake multikomponentne strukture. Tačnije, uočavane su veoma često i značajno, kako pigmentna mreža-retikulum, pigmentne globule i homogene strukture-mrlje. Primenom algoritma *Analiza struktura* – pregledom opštih karakteristika lezije – multikomponentnu strukturu su imali više i statistički značajnije displastični nevusi u odnosu na melanome.
14. Prema predloženoj podeli displastičnih nevusa na različite tipove prema strukturi i rasporedu pigmenta, osim kompleksne – multikomponentne strukture, uočena je češća pojava kombinovane dermoskopske strukture i to najviše homogeno retikularne.
15. Pigmentna mreža – retikulum, uopšteno je veoma značajan i čest nalaz kod displastičnih nevusa, što je pokazano i algoritmom *Analiza struktura – lokalne karakteristike*. Pri tome je, ipak, nepravilna pigmentna mreža karakteristika melanoma.
16. Atipične globule takođe skreću pažnju na displastičan nevus svojom češćom pojavom, kako je pokazano i algoritmom *Lista od 7 tačaka*, i algoritmom *Analiza struktura*. Ovakav nalaz, posebno kada je jedan od elemenata multikomponentne strukture, predstavlja važan dermoskopski nalaz koji mogu imati displastični nevusi, kako je kod nas pokazano, ali i melanomi. Važno je uočavanje ovih globula, čak i kada su

diskretne, kako bi u okviru kombinovanog kliničko-dermoskopskog pristupa, prevashodno u kontekstu uzrasta osobe i ostalih lezija na telu, mogli pravovremeno posumnjati na sumnjivu leziju.

17. Mrlje su dermoskopska struktura koja se ispoljava kako kroz *Listu od 7 tačaka*, tako i preko algoritma *Analiza struktura*. Mrlje su se javljale često i statistički značajno i kod displastičnih nevusa i kod melanoma (2 puta češće kod DN, kod melanoma 6 puta češće). Mi ovim nalazom ukazujemo na važnost njenog prepoznavanja, da bi se detektovala potencijalno suspektna lezija.

Dosadašnja praksa se najčešće oslanjala na kliničku selekciju prilikom odabira lezija za eksciziju i dermoskopiju, na osnovu kliničkih znaka displastičnog nevusa. Međutim, svi prikazani rezultati kliničkih i dermoskopskih karakteristika displastičnih nevusa koji su odraz kombinovanog kliničko-dermoskopskog pristupa, sa uvažavanjem relevantnih anamnestičkih, kliničkih i dermoskopskih kriterijuma, su doprineli detekciji one grupe displastičnih nevusa koji su bili i suspekti, odnosno gde nije bilo moguće isključiti melanom kože. Dok nedvosmislena molekularna ispitivanja ne sagledaju potpunije biološke karakteristike melanocitnih lezija, te njihovo egzaktno razlikovanje, predlažemo u svakodnevnom radu upravo kombinovani kliničko-dermoskopski pristup radi detekcije sumnjivih lezija.

8. LITERATURA

1. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: From historical perspective to management in the modern era Part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1.e1-16.
2. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: From historical perspective to management in the modern era. Part II. Molecular aspects and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:19.e1-12.
3. Argenziano G, Ferrara G, Francione S, Di Nola K, Martino A, Zalaudek I. Dermoscopy—The Ultimate. Tool for Melanoma Diagnosis. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:142-8.
4. Grichnik JM, Rhodes AR, Sober AJ. Benign Neoplasias and Hyperplasias of Melanocytes. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th Ed Vol 1 and 2:Mc-Graw-Hill; New York 2012. p 1099-1112.
5. Grichnik JM. Melanoma, Nevogenesis, and Stem Cell Biology. *Journal of Investigative Dermatology* 2008;128:2365–80.
6. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol* 2003;139:1620–4.
7. Lang D, Mascarenhas JB, Shea CR. Melanocytes, melanocyte stem cells, and melanoma stem cells *Clinics in Dermatology* 2013;31:166–78.
8. Arumi-Uria M. Dysplastic nevus: the eye of the hurricane. *J Cutan Pathol*. 2008;35(2):16-9.
9. Pellacani G, Scope A, Ferrari B, Pupelli G, Bassoli S, Longo C, Cesinaro AM, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Marghoob AA, Puig S, Seidenari S, Soyer HP, Zalaudek I. New insights into nevogenesis: In vivo characterization and follow-up of melanocytic nevi by reflectance confocal microscopy *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1001-13.
10. Zalaudek I, Ferrara G, Argenziano G. Dermoscopy insights into nevogenesis: “Abtropfung” vs “Hochsteigerung”. *Arch Dermatol* 2007;143:284.

11. Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, Argenziano G, Ferrara G, Petrillo L, et al. A dual concept of nevogenesis: theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:985-92.
12. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2000;136:316-20.
13. Xu J, Gupta K, Stoecker WV, Krishnamurthy Y, Rabinovitz HS, Bangert A, Calcara D, Oliviero M, Malters JM, Drugge R, Stanley RJ, Moss RH, Celebi ME. Analysis of Globule Types in Malignant Melanoma. *Arch Dermatol*. 2009;145(11):1245-51.
14. Zalaudek I, Argenziano G, Mordente I, Moscarella E, Corona R, Sera F, et al. Nevus type in dermoscopy is related to skin type in white persons. *Arch Dermatol* 2007;143:351-6.
15. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob AA, Blum A, Richtig E, et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic nevi. *Br J Dermatol* 2006;154:299-304.
16. Kolm I, Di Stefani A, Hofmann-Wellenhof R, Fink-Puches R, Wolf IH, Richtig E, et al. Dermoscopy patterns of halo nevi. *Arch Dermatol* 2006;142:1627-32.
17. Zalaudek I, Argenziano G, Ferrara G, Soyer HP, Corona R, Sera F, et al. Clinically equivocal melanocytic skin lesions with features of regression: a dermoscopic-pathological study. *Br J Dermatol* 2004;150:64-71.
18. NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992;268:1314-9.
19. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Diagnosis and Treatment of Early Melanoma, January 27-29, 1992. *Am J Dermatopathol* 1993;15:34-43.
20. Shapiro M, Chren MM, Levy RM, Elder DE, LeBoit PE, Mihm MC Jr, Margolis DJ, Gimotty PA, Ming ME. Variability in nomenclature used for nevi with architectural disorder and cytologic atypia (microscopically dysplastic nevi) by dermatologists and dermatopathologists. *J Cutan Pathol* 2004;31:523-30.
21. Hurt MA. The melanocytic nevus described by Clark et al. What is its nature? What should it be named? An answer from history and from logic. *J Cutan Pathol* 2005;32:457-60.

22. Madan R, Chen S. The so-called dysplastic nevus is not dysplastic at all. *Dermatol Pract Conc.* 2013;3(1):1.
23. Marghoob AA, Blum R, Nossa R, Busam KJ, Sachs D, Halpern A. Agminated atypical (dysplastic) nevi: case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2001;137:917-20.
24. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997; 277:1439-44.
25. Piepkorn M, Meyer LJ, Goldgar D, Seuchter SA, Cannon-Albright LA, Skolnick MH, et al. The dysplastic melanocytic nevus: a prevalent lesion that correlates poorly with clinical phenotype. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:407-15.
26. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol* 2001;137:1575-80.
27. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Zalaudek I, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, Soyer HP. Dermoscopic Classification of Clark's Nevi (Atypical Melanocytic Nevi) *Clinics in Dermatology* 2002;20:255-8.
28. Blum A, Soyer HP, Garbe C, Kerl H, Rassner G, Hofmann Wellenhof R. The dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi) is useful to discriminate benign from malignant melanocytic lesions *British Journal of Dermatology* 2003;149:1159-64.
29. Piepkorn MW, Barnhill RL, Cannon- Albright LA, et al. A multiobserver, population-based analysis of histologic dysplasia in melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:707-14.
30. van Dijk MCRF, Aben KKH, van Hees F, Klaasen A, Blokk WAM, Kiemeneij LALM, Ruiter DJ. Expert review remains important in the histopathological diagnosis of cutaneous melanocytic lesions *Histopathology* 2008;52:139-46.
31. Xu X, Elder DE. A Practical Approach to Selected Problematic Melanocytic Lesions. *Am J Clin Pathol* 2004;121(1):S3-S32.
32. Arumi-Uria M, McNutt NS, Finnerty B. Grading of atypia in nevi: correlation with melanoma risk. *Mod Pathol* 2003;16:764-71.
33. Steijlen PM, Bergman W, Hermans J, Scheffer E, Van Vloten WA, Ruiter DJ. The efficacy of histopathological criteria required for diagnosing dysplastic naevi. *Histopathology* 1988;12:289-300.

34. Halpern AC, Guerry D IV, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M, Humphreys T. Natural history of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:51-7.
35. Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children *Int. J. Cancer* 2005;115:121–6.
36. Chang Y, Newton-Bishop JA, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, Berwick M, Bracci PM, Elwood JM, Ernstoff MS, Green AC, Gruis NA, Holly EA, Ingvar C, Kanetsky PA, Karagas MR, Le Marchand L, Mackie RM, Olsson H, Østerlind A, Rebbeck TR, Reich K, Sasieni P, Siskind P, Swerdlow AJ, Titus-Ernstoff L, Zens MS, Ziegler A, Barrett JH. A pooled analysis of Melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes *Int. J. Cancer* 2009;124:420 –8.
37. Rampen FH, Fleuren BA, de Boo TM, Lemmens WA. Prevalence of common “acquired” nevocytic nevi and dysplastic nevi is not related to ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:679-83.
38. Bataille V. Sun Exposure, Sunbeds and Sunscreens and Melanoma. What Are the Controversies? *Curr Oncol Rep* 2013;15(6):526-32.
39. Alaibac M, Piaserico S, Rossi CR, Foletto M, Zacchello G, Carli P, Belloni-Fortina A. Eruptive melanocytic nevi in patients with renal allografts: Report of 10 cases with dermoscopic findings . *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1020-2.
40. Piaserico S, Alaibac M, Belloni Fortina A, Peserico A. Clinical and dermoscopic fading of post-transplant eruptive melanocytic nevi after suspension of immunosuppressive therapy *J Am Acad Dermatol* 2006;54:338-40.
41. Gandini S, Sera F , Cattaruzza MS, Pasquini P,Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I.Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer* 41;2005:28–44.
42. Black WC. Residual dysplastic and other nevi in superficial spreading melanoma. Clinical correlations and association with sun damage. *Cancer* 1988;62:163-73.
43. Sagebiel RW. Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol* 1993;100:322S-5S.
44. Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1995;33:1000-7.

45. Pellacani G, Farnetani F, Gonzalez S, Longo C, Cesinaro AM, Casari A, Beretti F, Seidenari S, Gill M. In vivo confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:e109-21.
46. Tripp JM, Kopf AW, Marghoob AA, Bart RS. Management of dysplastic nevi: A survey of fellows of the American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:674-82.
47. A. Bernard Ackerman "Dysplastic nevus" syndrome: Does a survey make it real? *J Am Acad Dermatol* 2003(3):461-2.
48. Braun-Falco M, Hein R, Ring J, McNutt NS. Histopathological characteristics of small diameter melanocytic naevi. *J Clin Pathol* 2003;56:459-64.
49. Goldsmith SM, Solomon AR. A series of melanomas smaller than 4 mm and implications for the ABCDE rule. *JEADV* 2007;21:929-34.
50. Bono A, Tolomio E, Bartoli C, Carbone A, Tomatis S, Zurrada S, Santinami M. Metamorphosis of melanoma. Trends in size and thickness of cutaneous melanoma over one decade at the Istituto Nazionale Tumori, Milan. *Tumori* 2008;94:11-3.
51. Strauss RM, Elliott F, Affleck P, Boon AP, Newton-Bishop JA. A retrospective study addressed to understanding what predicts severe histological dysplasia /early melanoma in excised atypical melanocytic lesions. *Br J Dermatol* 2007;157:758-64.
52. Burroni M, Sbrano P, Cevenini G, Risulo M, Dell'Eva G, Barbini P, Miracco C, Fimiani M, Andreassi L, Rubegni P. Dysplastic naevus vs. in situ melanoma: digital dermoscopy analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:679-84.
53. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP. Proposal of a new classification system for melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2007; 157: 217-27.
54. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, Gouvernet J, Claudel JP, Lemaitre M, Aleth Richard M, Grob JJ. First Prospective Study of the Recognition Process of Melanoma in Dermatological Practice. *Arch Dermatol*. 2005;141:434-8.
55. Marghoob AA, Korzenko AJ, Changchien L, Scope A, Braun RP, Rabinovitz H. The Beauty and the Beast Sign in Dermoscopy. *Dermatol Surg* 2007;33:1388-91.
56. Zalaudek I, Argenziano G, Mordente I, Moscarella E, Corona R, Sera F, Blum A, Cabo H, Di Stefani A, Hofmann-Wellenhof R, Johr R, Langford D, Malvey J, Kolm I, Sgambato A, Puig S,

Soyer HP, Kerl H. Nevus Type in Dermoscopy Is Related to Skin Type in White Persons. *Arch Dermatol* 2007;143:351-6.

57. Puig S, Argentiano G, Zalaudek I, Ferrara G, Palou J, Massi D, Hofmann-Wellenhof R, Soyer P, Malvehy J. Melanomas That Failed Dermoscopic Detection: A Combined Clinicodermoscopic Approach for Not Missing Melanoma *Dermatol Surg* 2007;33:1262–73.

58. Goodson AG, Grossman D, Lake S. Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:719-35.

59. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using Dermoscopic Criteria and Patient-Related Factors for the Management of Pigmented Melanocytic Nevi. *Arch Dermatol*. 2009;145(7):816-26.

60. Carli P, De Georgi V, Soyer HP, Stante M, Mannone F, Gianotti B. Dermoscopy in the diagnosis of pigmented skin lesions: a new semiology for the dermatologist. *J EADV* 2000;14:353–69.

61. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Argenziano G, Ruocco V. Impact of Dermoscopy on the Clinical Management of Pigmented Skin Lesions. *Clinics in Dermatology* 2002;20:200–2.

62. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343–50.

63. Ruocco E, Argenziano G, Pellacani G, Seidenari S. Noninvasive Imaging of Skin Tumors *Dermatol Surg* 2004;30:301–10.

64. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008;159:669–76.

65. Abbasi NR, Yancovitz M, Gutkowitz-Krusin D, et al. Utility of lesion diameter in the clinical diagnosis of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144: 469-74.

66. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The Evolution of Melanoma Diagnosis: 25 Years Beyond the ABCDs. *Cancer J Clin* 2010;60:301–316.

67. Soyer HP, Kenet RO, Wolf IH, Kenet BJ, Cerroni L. Clinicopathological correlation of pigmented skin lesions using dermoscopy. *Eur J Dermatol*. 2000;10(1):22-8.
68. Soyer HP, Argenziano G, Talamini R, Chimenti S. Is dermoscopy useful for the diagnosis of melanoma? *ArchDermatol* 2001;137:1361–3.
69. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, Binder M, Cerroni L, De Rosa G, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Landthaler M, Menzies SW, Pehamberger H, Piccolo D, Rabinovitz HS, Schiffner R, Staibano S, Stolz W, Bartenjev I, Blum A, Braun R, Cabo H, Carli P, De Giorgi V, Fleming MG, Grichnik JM, Grin CM, Halpern AC, Johr R, Katz R, Kenet RO, Kittler H, Kreusch J, Malvey J, Mazzocchetti G, Oliviero M, Özdemir F, Peris K, Perotti R, Perusquia A, Pizzichetta MA, Puig S, Rao B, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Stanganellil, Tanaka M, Westerhoff K, Wolf IH, Braun-Falco O, Kerl H, Nishikawa T, Wolff K, Kopf AW. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:679-93.
70. Seidenari S, Pellacani G, Martella A. Acquired melanocytic lesions and the decision to excise: Role of color variegation and distribution as assessed by dermoscopy. *Dermatol Surg* 2005;31:184–9.
71. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion—When and how. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:852-71.
72. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi F, Chiarugi A, Giannotti B. Improvement of malignant /benign ratio in excised melanocytic lesions in the dermoscopy era: a retrospective study 1997–2001 *Br J Dermatol* 2004;150:687–92.
73. Terushkin V, Warycha M, Levy M, Kopf AW, Cohen DE, Polsky D. Analysis of the Benign to Malignant Ratio of Lesions Biopsied by a General Dermatologist Before and After the Adoption of Dermoscopy. *Arch Dermatol* 2010;146(3):343-4.
74. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, Bakos RM, Balme B, Bandic J, Bandelloni R, Brunasso AMG, Cabo H, Calcara DA, Carlos-Ortega B, Carvalho AC, Casas G, Dong H, Ferrara G, Filotico R, Gomez G, Halpern A, Ilardi G, Ishiko A, Kandiloglu G, Kawasaki H, Kobayashi K, Koga H, Kovalyshyn I, Langford D, Liu X, Marghoob AA, Mascolo M, Massone C, Mazzoni L, Menzies S, Minagawa A, Nugnes L, Ozdemir F, Pellacani G, Stefania S, Siamas K, Stanganellil, Stoecker WV, Tanaka M, Thomas L, Tschandl P,

Kittler H. Accuracy in melanoma detection: A 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:54-59.

75. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:683-9.

76. Annessi G, Bono R, Sampogna F et al. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:759–67.

77. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2005; 141:1008–14.

78. Carli P, Quercili E, Sestini S, Stante M, Ricci L, Brunasso G, De Giorgi V. Pattern analysis, not simplified algorithms, is the most reliable method for teaching dermoscopy for melanoma diagnosis to residents in dermatology. *Br J Dermatol* 2003;148:981–4.

79. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, Kopf AW, .The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:45-52.

80. Bourne P, Rosendahl C, Keir J, Cameron A. BLINCK—A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermatoscopy findings. *Dermatol Pract Concept* 2012;2(2):12.

81. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, Corona R, Sera F, Blum A, Braun RP, Cabo H, Ferrara G, Kopf AW, Langford D, Menzies SW, Pellacani G, Peris K, Seidenari S, on behalf of THE DERMOSCOPY WORKING GROUP. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *Br J Dermatol* 2006;154:431–7.

82. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. Accuracy of the first step of the dermoscopic 2-step algorithm for pigmented skin lesions. *Dermatol Pract Concept* 2012;2(3):43-9.

83. Henning JS, Stein JA, Yeung J, Dusza SW, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, Kopf AW. CASH Algorithm for Dermoscopy Revisited. *Arch Dermatol* 2008;144 (4):554-5.

84. Argenziano G, Catricala` C, Ardigo M, Buccini, De Simone P, Eibenschutz L, Ferrari A, Mariani G, Silipo V, Sperduti I, Zalaudek I. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol* 2011;164:785–90.
85. Seidenari S, Longo C, F. Giusti F, Pellacani G. Clinical selection of melanocytic lesions for dermoscopy decreases the identification of suspicious lesions in comparison with dermoscopy without clinical preselection. *Br J Dermatol* 2006;154:873–9.
86. Grob JJ, Bonerandi JJ. The “ugly duckling” sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):103-4.
87. Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I, Argenziano G, Marghoob AA. The “Ugly Duckling” Sign Agreement Between Observers. *Arch Dermatol* 2008;144(1):58-64.
88. Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, Buccini P, De Simone P, Eibenschutz L, Ferrari A, Mariani G, Silipo V, Zalaudek I. Dermoscopy of Patients With Multiple Nevi Improved Management Recommendations Using a Comparative Diagnostic Approach. *Arch Dermatol* 2011;147(1):46-9.
89. Kittler H, Guitera P, Riedl E, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol* 2006;142(9):1113-9.
90. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126(5):980-5.
91. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the Optimal Interval for and Sensitivity of Short-term Sequential Digital Dermoscopy Monitoring for the Diagnosis of Melanoma. *Arch Dermatol* 2008;144(4):502-6.
92. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *British Journal of Dermatology* 2008.
93. Brehmer F, Ulrich M, Haenssle HA. Strategies for early recognition of cutaneous melanoma—present and future. *Dermatol Pract Concept* 2012;2(3):6.

94. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, Bakos RM, Balme B, Bandelloni R, Brunasso AMG, Cabo H, Calcara DA, Carlos-Ortega B, Carvalho AC, Casas G, Dong H, Ferrara G, Filotico R, Gomez G, Halpern A, Ilardi G, Ishiko A, Kandiloglu G, Kawasaki H, Kobayashi K, Koga H, Kovalyshyn I, Langford D, Liu X, Marghoob AA, Mascolo M, Massone C, Mazzoni L, Menzies S, Minagawa A, Nugnes L, Ozdemir F, Pellacani G, Stefania S, Siamas K, Stanganelli I, Stoecker WV, Tanaka M, Thomas L, Tschandl P, Kittler H. Accuracy in melanoma detection: A 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:54-9.
95. Zalaudek I, Kittler H, Marghoob AA, Balato A, Blum A, Dalle S, Ferrara G, Fink-Puches R, Giorgio CM, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Moscarella E, Puig S, Scalvenzi M, Thomas L, Argenziano G. Time Required for a Complete Skin Examination With and Without Dermoscopy
A Prospective, Randomized Multicenter Study. *Arch Dermatol* 2008;144(4):509-13.
96. Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer. Dermoscopy report: Proposal for standardization. Results of consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(1):84-95.
97. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Pattern analysis; A two-step procedure for the dermoscopic diagnosis of melanoma. *Clinics in dermatology* 2002;20:236-9.
98. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in Dermatology* 2009;27:3-9.
99. Shaikh WS, Xiong M, Weinstock A. The contribution of Nodular Subtype to Melanoma Mortality in the United States, 1978 to 2007. *Arch Dermatol* 2012;148(1):30-6.
100. Baade P, Meng X, Youlden D, Aitken J, Youl P. Time trends and latitudinal differences in melanoma thickness distribution in Australia 1990-2006. *Int J Cancer* 2012;130:170-8.
101. Criscione VD, Weinstock MA. Melanoma Thickness Trends in the United States, 1988-2006. *Journal of Investigative Dermatology* 2010;130:793-7.

102. Sa'nchez Yus E, del Cerro M, Simo'n RS, Herrera M, Rueda M. Unna's and Miescher's Nevi: Two Different Types of Intradermal Nevus: Hypothesis Concerning Their Histogenesis. *Am J Dermatopathol* 2007;29:141–51.
103. Ackerman AB. A mistake I made from which I learned much: melanoma in preexisting congenital nevus of Unna's type. *Int J Surg Pathol* 2003;11(3);213-7.
104. Sagebiel RW, Banda PW, Schneider JS, Crutcher WA. Age distribution and histologic patterns of dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:975-82.
105. Newton JA, Bradburn M, Bergman W, Osterlind A, Pinney E, Rosdahl I, Scerri L, Weichenthal M, Mant D, Breitbart EW, Karlsson P, Altman DG. Teaching non-specialist health care professionals how to identify the atypical mole syndrome phenotype: a multinational study. *Br J Dermatol* 2000;142:331-7.
106. Newton JA, Bataille V, Griffiths K, Squire JM, Sasieni P, Cuzick J, Bishop DT, Swerdlow A. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1993;29:989-96.
107. Carli P, De Giorgi V, Massi D, Giannotti B. The role of pattern analysis and the ABCD rule of dermoscopy in the detection of histological atypia in melanocytic naevi *British Journal of Dermatology* 2000; 143: 290-7.
108. Braun-Falco M, Hein R, Ring J, McNutt NS. Histopathological characteristics of small diameter melanocytic naevi. *J Clin Pathol* 2003;56:459–64.
109. A. Bernard Ackerman "Dysplastic nevus" syndrome: Does a survey make it real? *JAAD* 2003(3):461-2.
110. Goldsmith SM, Solomon AR. A series of melanomas smaller than 4 mm and implications for the ABCDE rule. *JEADV* 2007;21:929–34.
111. Bono A, Tolomio E, Bartoli C, Carbone A, Tomatis S, Zurrada S, Santinami M. Metamorphosis of melanoma. Trends in size and thickness of cutaneous melanoma over one decade at the Istituto Nazionale Tumori, Milan. *Tumori* 2008;94:11-3.
112. Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: Results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:913-25.

113. Branström et al. Laypersons' Perceptual Discrimination of Pigmented Skin Lesions" J Am Acad Dermatol 2002; 46:667-73.
114. McWhirter JE, Hoffman-Goetz L. Visual images for patient skin self-examination and melanoma detection: A systematic review of published studies. JAAD 2013;69(1):47-55.
115. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cogenetta A. Color Atlas of Dermatoscopy. 2nd ed. Berlin, Germany: Blackwell Science; 2002:20.
116. Panasiti V, Devirgiliis V, Curzio M, Roberti V, Gobbi S, Masciangelo R, Mastrecchia B, Calvieri S, Bottoni U. The reticular point of view in dermatoscopy. J Am Acad Dermatol 2009;61:605-10.
117. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP: Proposal of a new classification system for melanocytic naevi. British Journal of Dermatology 2007;157:217–27.
118. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy Part I. Melanocytic skin tumors. J Am Acad Dermatol 2010;63:361-74.
119. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: A review of vascular structures seen with dermoscopy. Part II. Nonmelanocytic skin tumors J Am Acad Dermatol 2010;63:377-86.
120. Zalaudek I, Argenziano G, Ferrara G, Soyer HP, Corona R, Sera F, Cerroni L, Carbone A, Chiominto A, Cicale L, De Rosa G, Ferrari A, Hofmann-Wellenhof R, Malvey J, Peris K, Pizzichetta MA, Puig S, Scalvenzi M, Staibano S, Ruocco V. Clinically equivocal melanocytic skin lesions with features of regression: a dermoscopic–pathological study British Journal of Dermatology 2004; 150: 64–71.