

ИЗВЕШТАЈ ОД  
НАУЧНО ИСТРАЖУВАЧКИОТ ПРОЕКТ

**КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА НА ПРЕДОПЕРАТИВНА И ПОСТОПЕРАТИВНА  
ДИЈАГНОЗА КАЈ МЕЛАНОМ НА КОЖА**

Скопје,

Септември 2021

Главен истражувач

Виш. науч. сор. д-р Лазо Новески

**НАСЛОВ НА ПРОЕКТОТ:**

**КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА НА  
ПРЕДОПЕРАТИВНА И  
ПОСТОПЕРАТИВНА ДИЈАГНОЗА КАЈ  
МЕЛАНОМ НА КОЖА**

**НАУЧНА ОБЛАСТ:  
ПОТЕСНО ПОДРАЧЈЕ:**

**ХИРУРГИЈА  
ОНКОХИРУРГИЈА**

**КАТЕДРА-НОСИТЕЛ НА  
ПРОЕКТОТ:**

**Клиника за пластична и реконструктивна  
хирургија**

**ДРУГИ КАТЕДРИ УЧЕСНИЦИ ВО  
ИСТРАЖУВАЊЕТО:**

**Клиника за дерматовенерологија**

**ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ:**

**Виш. науч. сор. д-р Лазо Новески**

**ТРАЕЊЕ НА ПРОЕКТОТ  
(временска рамка):**

**3 години**

**ЛИЦЕ ЗА КОНТАКТ (Адреса,  
телефон, Email):**

**Лазо Новески, 071 229 412  
lazo\_noveski@yahoo.com**

<b>ЛИСТА НА ИСТРАЖУВАЧИ</b>		
<b>Истражувач</b>	<b>Институција</b>	<b>E-mail</b>
Виш. науч. сор. д-р Лазо Новески <i>Главен истражувач</i>	Клиника за пластична и реконструктивна хирургија	lazo_noveski@yahoo.com
Проф. д-р Елизабета Мирчевска <i>Истражувач</i>	Клиника за пластична и реконструктивна хирургија	elizabetamircevska@yahoo.com
Проф. д-р Боро Цонов <i>Истражувач</i>	Клиника за пластична и реконструктивна хирургија	bdzonov@yahoo.com
Доц. д-р Софија Пејкова <i>Истражувач</i>	Клиника за пластична и реконструктивна хирургија	sofija.pejkova@plasticsurgery.com.mk
Науч. сор д-р Маргарита Пенева <i>Истражувач</i>	Клиника за пластична и реконструктивна хирургија	mapeneva@yahoo.com
Проф. д-р Владимир Мирчевски <i>Истражувач</i>	Клиника за неврохирургија	Vladimir.mircevski@yahoo.com
Проф. д-р Лазар Тодоровиќ <i>Истражувач</i>	Клиника за детска хирургија	todoroviclazar@yahoo.com
Асс. д-р Розета Соколовска <i>Истражувач</i>	Клиника за детска хирургија	sokolovaroza@yahoo.com
Прим. д-р Небојша Пешиќ <i>Истражувач</i>	Клиника за дерматовенерологија	pesicnebojsa@yahoo.com
Асс. д-р Зорица Зафировиќ <i>Истражувач</i>	Клиника за дерматовенерологија	derma_med2003@yahoo.com
Проф. д-р Светозар Антовиќ <i>Истражувач</i>	Клиника за дигестивна хирургија	svetozarantovic@yahoo.com

## **Извадок**

**Вовед.** Меланом може да се развие во секоја возраст. Земајќи го во предвид континуируаниот пораст на инциденцата и високиот морталитет во напреднатите стадиуми, раната дијагноза е предуслов за успешно лечење на меланомот.

**Цел** на оваа студија е да се утврди совпаѓањето помеѓу дерматолошката (со дермоскопија), хируршката и патохистолошката дијагноза кај пациентите со суспектен наод за меланом на кожа; да се утврди совпаѓањето помеѓу хируршката и патохистолошката дијагноза кај пациентите со суспектен наод за меланом на кожа, во отсуство на дерматолошки наод; да се утврди оправданоста на задолжителна употреба на дермоскопија во предоперативниот протокол кај меланом на кожа и со тоа да се избегнат непотребни хируршки интервенции.

**Материјал и методи.** Оваа ретроспективно-проспективна студија беше работена во периодот од 2016 до 2020, на ЈЗУ Клиниката за пластична и реконструктивна хирургија во Скопје. Вклучени беа испитаници од двата пола, од сите возрасти, со упатна дијагноза меланом на кожа. Направена е споредба помеѓу клиничката и патохистолошката дијагноза на пациентите, врз основа на наодите кои се дел од вообичаениот протокол на работа. Кај некои од пациентите од проспективниот дел на студијата, предоперативно, беше направена дермоскопија.

**Резултати.** Во периодот од 2016 до 2020 на Клиниката за пластична и реконструктивна хирургија беа оперирани 535 пациенти поврзани со дијагноза меланом и вклучени во студијата. Дермоскопија беше направена само кај 19.7% од пациентите.

Од вкупно 535 анализирани случаи, кај 469 (87,5%) има предоперативен дерматолошки наод. Кај 329 од овие пациенти упатната дијагноза е во прилог на меланом. Кај 140 случаи со дерматолошки наод различен од меланом е добиен патохистолошки наод за меланом, 30% од 469 случаи со дерматолошки наод.

Од 329 случаи со дерматолошки наод во прилог на меланом кај 289 случаи е добиен патохистолошки наод за меланом, а кај 40 случаи е добиен патохистолошки наод различен од меланом.

Од 66 случаи без дерматолошки наод, со хируршка дијагноза различна од меланом се оперирани 27 пациенти, со патохистолошки наод за меланом- 41%. Со дијагноза за меланом без претходен дерматолошки преглед се оперирани 39 случаи, од кои кај 12 случаи патохистолошкиот наод е во прилог на меланом.

Од 58 пациенти кај кои беше направена дермоскопија, кај 78% имаше совпаѓање помеѓу дермоскопската и патохистолошката дијагноза.

Од 468 патохистолошки потврдени меланоми само кај два случаи првичен патохистолошки наод беше различен од меланом, па при барање за ревизија беше утврдена дијагноза за меланом. Просечното време на чекање на патохистолошки наод кај примарен меланом изнесуваше 25,7 дена.

**Заклучок.** Резултатите од оваа студија покажаа висок процент на погрешни предоперативни дијагнози, што наведува на потребата од воведување на дермоскопијата како задолжителна метода во дијагностичкиот процес кај меланомот.

**Клучни зборови:** меланом, дермоскопија, погрешна дијагноза, патохистологија

## **Abstract**

**Introduction.** Melanoma can develop at any age. Taking into account the increase in incidence and high mortality in advanced stages, early diagnosis is a prerequisite for successful treatment of melanoma.

**The aim** of this study was to determine the concordance between dermatological (with dermoscopy), surgical and pathohistological diagnosis in patients with a suspicious finding of skin melanoma; to determine the concordance between surgical and pathohistological diagnosis in patients with suspected skin melanoma findings, in the absence of dermatological findings; to determine the justification of the mandatory use of dermoscopy in the preoperative protocol in skin melanoma and thus to avoid unnecessary surgical interventions.

**Material and methods.** This retrospective-prospective study was conducted in the period from 2016 to 2020, at the PHI Clinic for Plastic and Reconstructive Surgery in Skopje. Respondents of both sexes, of all ages, with a referral diagnosis of skin melanoma were included. A comparison is made between the clinical and pathohistological diagnosis of patients, based on the findings that are part of the usual work protocol. On some of the patients from the prospective part of the study, dermoscopy was performed preoperatively.

**Results.** In the period from 2016 to 2020, 535 patients related to the diagnosis of melanoma and included in the study were operated on at the Clinic for Plastic and Reconstructive Surgery. Dermoscopy was performed on only 19.7% of patients.

Out of a total of 535 analyzed cases, 469 (87.5%) had preoperative dermatological findings. In 329 of these patients the referral diagnosis was in favor of melanoma. In 140 cases with a dermatological finding other than melanoma, a pathohistological finding of melanoma was obtained, 30% of 469 cases with a dermatological finding.

Out of 329 cases with dermatological findings in addition to melanoma, in 289 cases a pathohistological finding for melanoma was obtained, and in 40 cases a pathohistological finding other than melanoma was obtained.

Out of 66 cases without dermatological findings, 27 patients with a surgical diagnosis other than melanoma were operated on, with a pathohistological finding for melanoma - 41%. With a diagnosis of melanoma without prior dermatological examination, 39 cases have been operated, of which in 12 cases the pathohistological finding is in support of melanoma.

Of the 58 patients who underwent dermoscopy, 78% had a matching dermoscopic and pathohistological diagnosis.

Out of 468 pathohistologically confirmed melanomas, only in two cases the initial pathohistological finding was different from melanoma, so a diagnosis of melanoma was made upon request for revision. The average waiting time for a pathohistological finding in primary melanoma was 25.7 days.

**Conclusion.** The results of this study showed a high percentage of erroneous preoperative diagnoses, which indicates the need to introduce dermoscopy as a mandatory method in the diagnostic process in melanoma.

**Keywords:** melanoma, dermoscopy, misdiagnosis, pathohistology

## **ВОВЕД**

Меланомот не претставува често заболување, но, споредено со останатите малигни заболувања, има најголем пораст на инциденцата во последните 20 години. Според СЗО во светот годишно се откриваат 160 000 нови случаи. Во САД во 2010 г. се новооткриени 68200 случаи, со 8700 смртни случаи. Еден од 75 жители во тек на животот се очекува дека ќе заболи од меланом, во однос на 1/600 жители во 1960 г. или 1/150 во 1985 г. Инциденца на меланом во светот е во пораст за околу 4% годишно за белата раса, со најголем пораст во Австралија каде стапката се дуплира на секој 10 години. Припадниците на црната раса се со многу помал ризик од појава на заболување (0,9/100000) [1-6].

За разлика од овие податоци на Светската Здравствена Организација, според податоците од Националниот регистар на малигни заболувања кој се води при Републичкиот завод за здравствена заштита за периодот од 1995-2005 г. нема согледувања за пораст на инциденцата на новооткриени случаи (инциденца од 2,6 за жени и 2,2 за мажи на 100000 жители). На Клиниката за пластична и реконструктивна хирургија бројот на пациенти оперирани од меланом на кожа е во пораст. Во 2006 г оперирани се 80, во 2007г. 96, во 2008г. 97, во 2009г. 110, 2010г. 120, во 2011г. 141 и во 2012г. 151 пациент.

Годишно во светот од меланом умираат 48 000 заболени. Степенот на морталитет е во корелација со високата стапка на инциденца. Од податоците добиени од Националниот регистар, забележлива е континуирано висока стапка на смртност, што упатува на посериозен пристап во дијагностицирање и терапија на оваа болест.

Највисока инциденца во светски рамки има Австралија (50/100 000 мажи и 37/100 000 жени). Во Европа највисока инциденца има Норвешка (14.1/100 000 мажи и 15.3/100 000 жени). Најниска инциденца забележана е во азиските земји. Сметано во глобални рамки, инциденцата расте со приближувањето кон Екваторот.

Инциденцата на меланомот е значително повисока кај претставниците на белата раса.

Ризикот за меланом е речиси идентичен и за жените и за мажите. Се смета дека кај мажите најчесто се развива меланом на грбот и вратот, а кај жените на нозете.

Меланом може да се развие во секоја возраст, но кај деца е редок (иако се опишани случаи и под 15 годишна возраст). Најчесто се јавува помеѓу 40-70 години, со средна вредност од 53 години при дијагностицирање, со тенденција за појава во помлада возраст [7].

### ***Дијагностицирање на меланомот***

Земајќи го во предвид континуираниот пораст на инциденцата и високиот морталитет во напреднатите стадиуми, раната дијагноза е предуслов за успешно лечење на меланомот.

Врз основа на клиничкиот преглед, дијагнозата се поставува во 48 - 81% од случаите, што се уште претставува широк дијапазон за овој потенцијално фатален малигнен тумор.

Дијагностицирањето на меланомот на кожа се изведува со дијагноза на примарниот тумор, дијагноза на регионални и дијагноза на далечни метастази.

Покрај прашањата поврзани со општата состојба, анамнезата треба да содржи прашања насочени целно, кои се однесуваат на постоење на меланом во потесно семејство, претходно дијагностициран меланом, присуство на атипични невуси, присуство на гигантски конгенитален невус, податок за сончеви опекотини, употреба на солариум, податок за имуносупресија.

Физикалниот преглед треба да опфати инспекција на целата кожа со аднексите, аногениталната регија и видливите слузници.

За полесно препознавање на развој на меланомот важни се неколку карактеристики кои треба да се следат кај секоја промена на кожата: асиметрија, неправилни граници, промена на бојата, дијаметар поголем од 6 mm, зголемување, издигнување, означени како ABCDE карактеристики [8- 17].

Со иста цел за полесно и рано откривање на развој на меланом во Англија е дизајнирана и листа на мајорни и минорни знаци кои треба да се следат [6].

#### *Мајорни знаци:*

- промена на големината
- промена на бојата
- промена на формата

#### *Минорни знаци:*

- инфламација
- крварење, улцерација или круста
- промена на осет, јадеж
- лезија со дијаметар поголем од 7mm.

Од *неинвазивните имџинг методи* за дијагностицирање на меланомот најчесто се користат фотографирање со дигитална камера на суспектните промени во тек на редовните контроли и дермоскопија, како помошно дијагностичко средство кое овозможува егзаминација на површината на кожата, епидермисот и папиларниот дермис со апарат – дермоскоп [18-21].

Дермоскопија (микроскопија на епилуминисценција, микроскопија на површината на кожата) е метод *in vivo* за проценка на структурите во рамките на епидермисот и дермисот. Тоа е проверен, лесен за спроведување дијагностички тест, кој вклучува преглед на кожни лезии, главно меланоцитни, со зголемување од 10 пати кај традиционалните дерматоскопи и 70 до 100 пати зголемување кај видео дермоскопите [22, 23]. Дермоскопите користат неполаризирана светлина за која е потребно потопување (ултразвучен гел, масло или вода) или поларизирана светлина за која не се потребни течности за потопување. Употребата на дермоскопија при дерматолошки консултации го продолжува вкупното време на прегледот за само 72 s [24], па затоа вреди да се користи дермоскопија за да се проценат сите лезии на телото на испитаниот пациент за време на рутински преглед на дерматологија. Така е опишано во литературата, но во пракса, дермоскопијата на меланоцитни лезии на целото тело со подготовка на документацијата и описот трае од 30 до 40 мин. Дермоскопијата треба да биде основна дијагностичка алатка што ја користат не само

искусни дерматолози, туку исто така треба да се користи при скрининг на меланоцитни лезии извршени од разни специјалисти како онколози, хирурзи и општи лекари [23, 25]. Дермоскопијата се карактеризира со 83% чувствителност и 69% специфичност за откривање на меланоми [26]. Во клиничката пракса е исклучително важно да се знае правилната проценка на лезиите на телото на пациентот во однос на техничките процедури, како и основните познавања на дерматоскопијата.

*Инвазивна методи* која најчесто се користи за поставување на дијагноза на меланомот е биопсијата. Тоа е темелна дијагностичка метода која се применува кај сите суспектни пигментирани промени. Само врз основа на биопсијата и хистолошкиот наод може да се постави дијагнозата на меланомот. Биопсијата може да биде ексцизиска, која опфаќа потполна ексцизија на пигментната промена, 1 - 2 mm во здраво ткиво. Се изведува во локална анестезија; инцизиска биопсија - се изведува кај големи промени кои не мора во целост да се отстранат пред да се добие дефинитивна хистолошка дијагноза, и кај промени на одредени регии (лице, рака, стопало) кај кои комплетна ексцизија би го нарушила естетскиот изглед и инцизиска (punch) биопсија, кај која се земаат делови со посебен инструмент од највисокиот или најнеправилниот дел на пигментната промена. Се ексцидира 5 - 7mm ексцизат кој се состои од кожа во цела дебелина и поткожно ткиво. Субунгвална биопсија, се изведува после отстранување на нокт или правење прозорче на истиот кај меланом со таква локализација.



## **МОТИВ**

Меланомот на кожата има најголем пораст на инциденцата во последните 20 години, поради што интензивно расте и бројот на извршени хируршки интервенции на пигментирани лезии на кожата.

Употребата на соодветни предоперативни дијагностички методи, меѓу кои и дермоскопијата, во голема мера може да го намали стравот на пациентите од меланом, како и да овозможи намалување на непотребните хируршки интервенции.

Во Р. Македонија не постојат податоци за совпаѓањето помеѓу дерматолошката, хируршката и патохистолошката дијагноза кај пациентите со суспектен наод за меланом на кожа.

Сето ова, како и долгогодишното искуство во третирањето на меланомот на кожа, претставува мотив за изработка на оваа студија.

## **ЦЕЛИ**

1. Да се утврди совпаѓањето помеѓу дерматолошката (со дермоскопија), хируршката и патохистолошката дијагноза кај пациентите со суспектен наод за меланом на кожа.
2. Да се утврди совпаѓањето помеѓу хируршката и патохистолошката дијагноза кај пациентите со суспектен наод за меланом на кожа, во отсуство на дерматолошки наод.
3. Да се утврди оправданоста на задолжителна употреба на дермоскопија во предоперативниот протокол кај меланом на кожа и со тоа да се избегнат непотребни хируршки интервенции.
4. Создавање на база на податоци за пациенти со меланом на кожа.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Испитувањето претставува проспективно-ретроспективна студија.

Студијата беше работена на ЈЗУ Клиника за пластична и реконструктивна хирургија, Скопје. Вклучени беа испитаници од двата пола, од сите возрасти, со упатна дијагноза меланом на кожа.

Во *ретроспективниот дел* од студијата анализирани се наодите од пациентите кои биле оперирани на Клиниката за пластична и реконструктивна хирургија со приемна или патохистолошка дијагноза за меланом на кожата, во периодот од 1.1.2016 до 30.6. 2018 (30 месеци).

Кај овие пациенти беше направена споредба помеѓу клиничката и патохистолошката дијагноза, врз основа на наодите кои се дел од вообичаениот протокол на работа.

*Проспективниот дел од студијата* ги опфати наодите на пациентите кои се оперирани на Клиниката за пластична и реконструктивна хирургија со приемна или патохистолошка дијагноза за меланом на кожата, во периодот од 1.7.2018г. до 31.12. 2021г.

Кај некои од овие пациенти, предоперативно, беше направена дермоскопија.

Кај сите пациенти од проспективниот дел на студијата беше спроведен соодветен *протокол за работа*:

1. предоперативен протокол
  2. оперативен протокол
  3. постоперативен протокол
1. *Предоперативниот протокол* опфати клиничка дијагноза на примарната болест (физикален преглед, дерматолошки преглед).
  2. *Оперативен протокол*  
Отстранувањето на примарната лезија беше направено со радикална хируршка екцизија на меланомот во здраво ткиво, во зависност од клиничкиот наод, 1 до 2 цм од маргините на лезијата. Дефектот на кожата беше saniран со три различни хируршки техники (директна сутура, локален хируршки флeп и слободен кожен трансплантат) во зависност од локализацијата и големината на лезијата.
  3. *Постоперативниот протокол* се состои од неколку фази и опфати:
    - ✓ рано постоперативно следење до заздравување на оперативните рани;
    - ✓ редовни контролни прегледи на 3 месеци во тек на првите 2 години и на 6 месеци до 5 години од првата операција.

Врз основа на податоците од студијата направени се анализи за:

1. Совпаѓање на клиничката со патохистолошката дијагноза кај пациентите од ретроспективниот дел на студијата.
2. Совпаѓање на дерматолошката, хируршката и патохистолошката дијагноза кај пациентите од проспективниот дел на студијата.
3. Споредба на резултатите од ретроспективниот и проспективниот дел на студијата.

## РЕЗУЛТАТИ

Во периодот од 2016 до 2020 на Клиниката за пластична и реконструктивна хирургија беа оперирани 790 пациенти поврзани со дијагноза меланом (Табела 1).

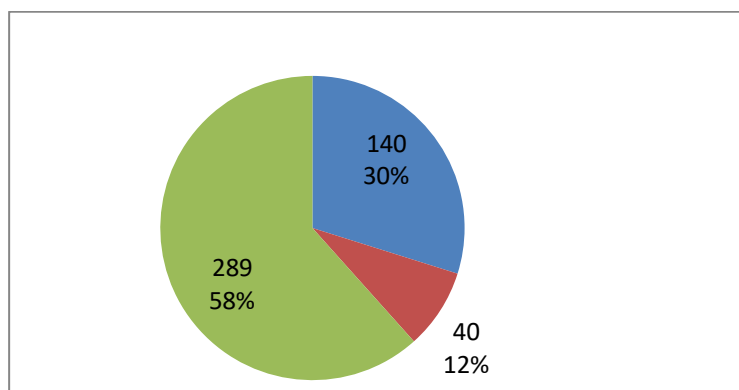
Од вкупниот број оперирани случаи, 535 пациенти беа вклучени во студијата.

Дермоскопија беше направена на 58 пациенти од проспективниот дел, од вкупно 294 оперирани пациенти, односно само кај 19.7% .

Од вкупно 535 анализирани случаи кај 469 (87,5%) има предоперативен дерматолошки наод. Кај 329 од овие пациенти упатната дијагноза е во прилог на меланом. Мора да напоменеме дека поради сугестибилноста се земени во предвид и дијагнози како *melanoma in obs.* Кај 221 од 329-те пациенти, упатната дијагноза содржи повеќе диференцијално дијагностички ентитети (**најчесто 2-3**), а кај 108 случаи беше упатната дијагноза само **Melanoma (вклучително и 51 со дермоскопски наод за меланом)** (слика 1).

Кај 140 случаи со дерматолошки наод различен од меланом (вклучително и 7 со дермоскопски наод) е добиен патохистолошки наод за меланом, 30% од 469 случаи со дерматолошки наод (лажно негативен - **false negative**) (слика 1)..

Од 329 случаи со дерматолошки наод во прилог на меланом (вклучително и 51 со дермоскопски наод) кај 289 случаи е добиен патохистолошки наод за меланом, а кај 40 случаи (вклучително и 6 со дермоскопски наод) е добиен патохистолошки наод различен од меланом, 12% од 329 (лажно позитивен - **false positive**) (слика 1).



Слика 1. Пациенти со предоперативен дерматолошки наод

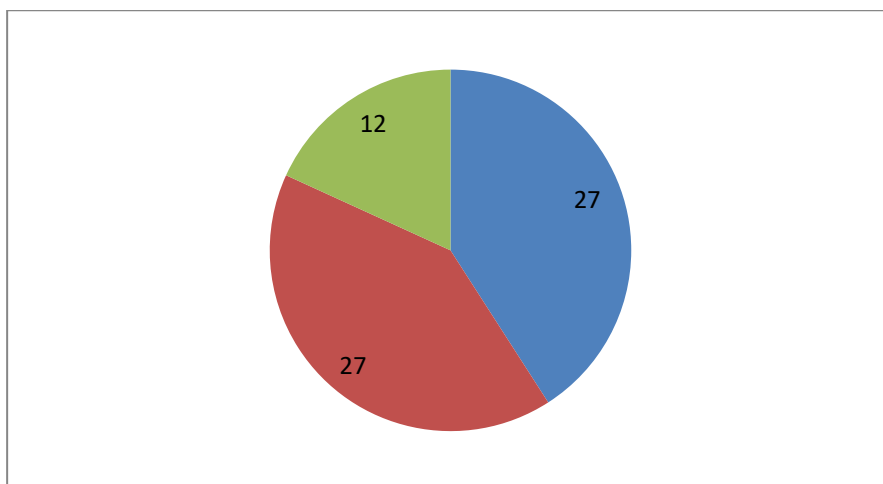
Најчести дерматолошки дијагнози различни од **меланом** при упатување на хируршки третман, кои во голема мера беа прифатени од хирургот при иницијалниот третман се прикажани во Табела 1.

**Табела 1.** Најчести дерматолошки дијагнози различни од **меланом** при упатување на хируршки третман

Дерматолошки дијагнози	Број на случаи
различни типови на невуси	83
carcinoma basocellulare	21
carcinoma planocellulare	13
keratosis seborrhoica	11
haemangioma	5
keratoacanthoma	3
granuloma pyogenicum	2
dermatofibroma	2

Од 66 случаи без дерматолошки наод, упатени од матичен лекар или лекар од друга специјалност, со хируршка дијагноза различна од меланом се оперирани 27 пациенти, со патохистолошки наод за меланом- 41% (**false negative**) (Слика 2).

Со дијагноза за меланом без претходен дерматолошки преглед се оперирани 39 случаи, од кои кај 12 случаи патохистолошкиот наод е во прилог на меланом, а кај 27 случаи е различен од меланом- 69 % од 39 случаи ( **false positive**) (Слика 2).



**Слика 2.** Случаи без дерматолошки наод со хируршка дијагноза различна од меланом

Со оглед на тоа дека висок процент (87,5%) од случаите имаа дерматолошки наод кој во пракса е високо сугестибилен за хирургот, се одлучивме во анализата да ги обединиме дерматолошкиот и хируршкиот наод како **КЛИНИЧКА ДИЈАГНОЗА**

Анализата на совпаѓањето помеѓу дерматолошката (со и без дерматоскопски наод), хируршката и патохистолошката дијагноза ги покажа резултатите прикажани во Табела 2.

**Табела 2.** Вкупно оперирани пациенти на клиниката во периодот од 2016 до 2020 поврзани со меланом

Година	клиничка дијагноза +/-	- / +PH	+ / - PH	MS	reexcisio	Sentinel лимфна жлезда	Вкупно
2016	57	26	9	56	-	-	148
2017	62	41	9	66	5	-	183
2018	56	40	12	37	11	-	156
2019	79	38	19	26	7	9	178
2020	47	22	18	27	8	3	125
<b>Вкупно</b>	<b>301</b>	<b>167</b>	<b>67</b>	<b>212</b>	<b>31</b>	<b>12</b>	<b>790</b>

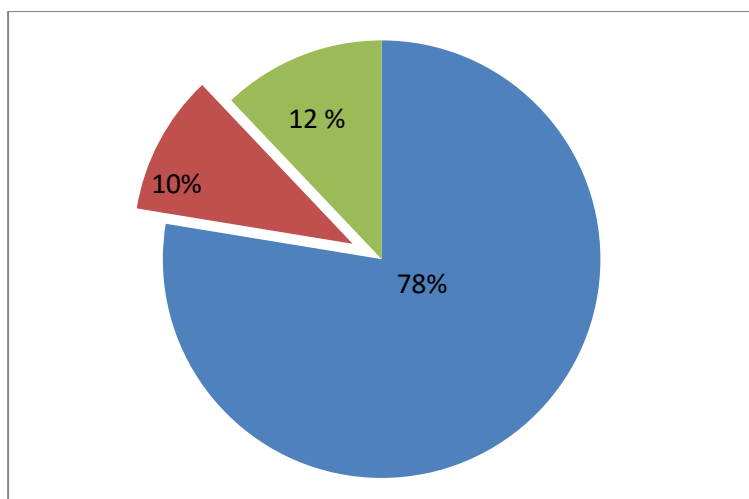
-/+ клиничка дијагноза различна од меланом со патохистолошки наод за меланом(false negative)

+/- клиничка дијагноза за меланом со негативен патохистолошки наод (false positive)

Од 58 пациенти кај кои беше направена дермоскопија, кај 78% имаше совпаѓање помеѓу дермоскопската и патохистолошката дијагноза (Табела 3, слика 3).

**Табела 3.** Погрешни дијагнози со дермоскопија (од вкупно направени 58)

	Дермоскопски наод	Патохистолошки наод
1	melanoma	acanthosis
2	melanoma	Ca basocellulare
3	melanoma	poroma
4	melanoma	Nevus atipicus
5	melanoma	Ca basocellulare
6	melanoma	Nevus dysplasticus
7	Ca basocellulare	Melanoma IIA
8	Nevus pygmentosus	Melanoma IA
9	Nevus dysplasticus	Melanoma IB
10	Nevus atipicus	Melanoma IB
11	nevus	Melanoma IIB
12	nevus	Melanoma in situ
13	dermatofibroma	Melanoma IIB



**Слика 3.** Совпаѓање меѓу дерматоскопските и патохистолошките дијагнози

- Дерматоскопска дијагноза меланом – патохистолошка дијагноза различна од меланом (overdiagnosed- false positive)
- Дерматоскопска дијагноза различна од меланом – патохистолошка дијагноза меланом (misdiagnosed- false negative)
- Дерматоскопска дијагноза меланом – патохистолошка дијагноза меланом

Од анализата на совпаѓањето на клиничката (дерматолошка и хируршка) и патохистолошката дијагноза произлегоа резултатите прикажани во табелите 4, 5, 6 и слика 4 и 5.

**Табела 4.** Совпаѓање на клиничка и патохистолошка дијагноза кај примарен меланом

Година	Клиничка дијагноза +/+	-/+	+/-	Вкупно
2016	57 (62%)	26 (28%)	9 (10%)	92
2017	62 (55%)	41 (37%)	9 (8%)	112
2018	56 (52%)	40 (37%)	12 (11%)	108
2019	79 (58%)	38 (28%)	19 (14%)	136
2020	47 (54%)	22 (25%)	18 (21%)	87
Вкупно	301 (56%)	167 (31%)	67 (13%)	535

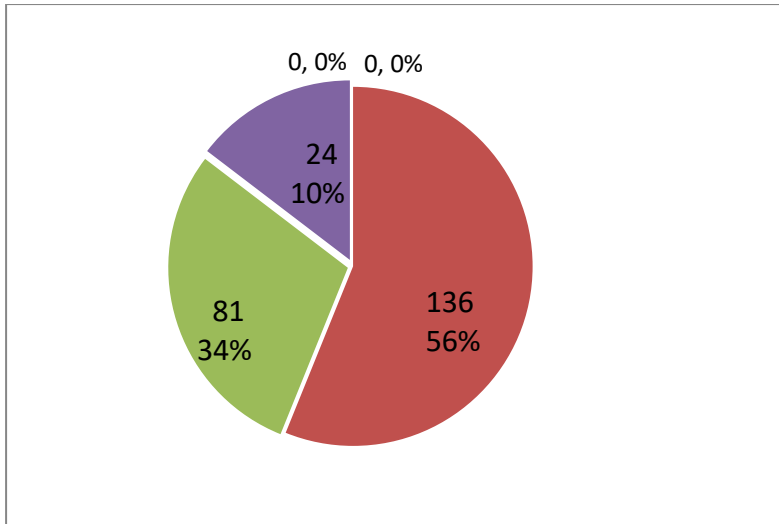
**Табела 5.** Совпаѓање помеѓу клиничката и патохистолошката дијагноза во ретроспективниот дел од студијата

.../...	+++ / +++	--- / +++	+++ / ---	ВКУПНО
2016	57	26	9	92
2017	62	41	9	112
2018	17	14	6	37
вкупно	136	81	24	241

.../... Клиничка (дерматолог, хирург) дијагноза / патохистолошка дијагноза

+ ++ дијагноза за меланом

--- дијагноза различна од меланом



**Слика 4.** Приказ на совпаѓање помеѓу клиничката и патохистолошката дијагноза во ретроспективниот дел од студијата

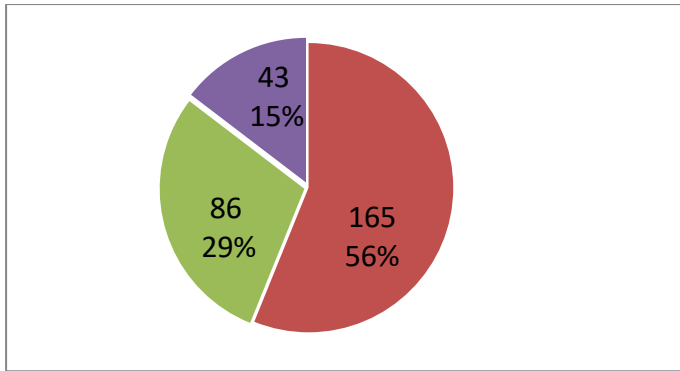
- Клиничка дијагноза меланом, патохистолошка дијагноза различна од меланом (false positive)
- Клиничка дијагноза различна од меланом, патохистолошка дијагноза меланом (false negative)
- Совпаѓање помеѓу клиничката и патохистолошката дијагноза

**Табела 6.** Совпаѓање помеѓу клиничката и патохистолошката дијагноза во проспективниот дел од студијата

.../...	+++ / +++	--- / +++	+++ / ---	<b>Вкупно</b>
2018	39	26	6	71
2019	79	38	19	136
2020	47	22	18	87
<b>вкупно</b>	<b>165</b>	<b>86</b>	<b>43</b>	<b>294</b>

.../... Клиничка (дерматолог, хирург) дијагноза / патохистолошка дијагноза  
 + ++ дијагноза за меланом  
 --- дијагноза различна од меланом





**Слика 5.** Приказ на совпаѓање помеѓу клиничката и патохистолошката дијагноза во проспективниот дел од студијата

- Клиничка дијагноза меланом, патохистолошка дијагноза различна од меланом (false positive)
- Клиничка дијагноза различна од меланом, патохистолошка дијагноза меланом (false negative)
- Совпаѓање помеѓу клиничката и патохистолошката дијагноза

Од 468 патохистолошки потврдени меланоми само кај два случаи првичен патохистолошки наод беше различен од меланом, па при барање за ревизија беше утврдена дијагноза за меланом.

**Табела 7.** Време на чекање на патохистолошки наод кај случаи поврзани со меланом

Денови	Број на случаи со примарен меланом	Број на случаи со МС
1-10	25	6
11-20	60	24
21-30	46	7
31-40	28	6
41-50	14	/
51-60	5	3
61-70	5	/
71-80	1	/
81-90	1	/
91-100	1	/
<b>Вкупно</b>	<b>186</b>	<b>46</b>

Просечното време на чекање на патохистолошки наод кај примарен меланом изнесуваше 25,7 дена (3-91), а просечното време на чекање на патохистолошки наод кај меланомски метастази изнесуваше 20,7 дена (8-55) (Табела 7).

**Табела 8.** Преглед на совпаѓање на дијагнозите во однос на хирурзите кои работеле

хирург	+++ / +++	---- / +++	+++ / ----	вкупно	Процент на грешка
1	8	3	8	19	57%
2	8	8	1	17	53%
3	22	10	5	37	40%
4	57	18	6	81	30%
5	12	10	5	27	55%
6	21	8	4	33	36%
7	1	1	1	3	67%
8	29	17	6	52	44%
9	20	22	5	47	57%
10	19	17	4	40	52%
11	29	4	3	36	19%
12	13	10	3	26	50%
13	27	15	7	49	45%
14	13	8	2	23	43%
15	22	16	7	45	51%
вкупно	301	167	67	535	44%

Направена е анализа на поединечни грешки од страна на хирурзите кои работеа на пациентите со меланом, што е прикажано во Табела 8, при што се забележливи големи индивидуални разлики во работењето.

## ДИСКУСИЈА

И покрај зголемената свесност за меланом кај лекарите и популацијата, се уште е голем бројот на случаи каде дијагнозата се поставува доцна, односно болеста не се дијагностицира на време.

Со порастот на инциденцата на меланомот, која е најголема споредено со сите други малигноми, дијагностицирањето на кожните меланоцитни лезии го зголемува предизвикот кај лекарите при интерпретација и класификација на медицинските податоци. Современите дијагностичките критериуми дозволуваат зголемена субјективност, што предизвикува разликите во дијагностичките наоди помеѓу лекарите да бидат се поочигледни и поголеми при интерпретација на наодите кај меланоцитните лезии.

Дијагностичките грешки при третман на меланомот се предмет на анализа во неколку студии [27-30]. Резултатите од нашата студија не совпаѓаат во целост со публикуваните податоци. Основна разлика во оваа студија е што се анализирани и лажно позитивни и лажно негативни дијагнози. Вообичаено во литературата се среќаваат анализи кои опфаќаат само лажно негативни наоди [27-30]. Исклучително висок процент (44%) на дијагностички грешки претставува аларм за дополнителни анализи и за преземање мерки за поправање на состојбата. Паѓа во очи дека поголемиот број на грешки е направен во групата лажно негативни дијагнози.

Според Њуман-Токер и сор. дијагностичка грешка претставува неуспех да се постави точно и навремено објаснување за здравствен проблем кај пациентот, или неуспех во комуникација со пациентот за здравствениот проблем [27]. Штетата од промашената дијагноза се дефинира како одложување или неуспех во третман на здравствена состојба која е присутна, каде работната дијагноза е погрешна или не постои (лажно негативна), или како третман применет за состојба која не постои (лажно позитивна). Во неговото истражување за грешки кај повеќе групи болести („Big Three“), не се земени во предвид лажно позитивните случаи, па процентот на погрешни дијагнози (лажно негативни) за меланом е 13,6%. Во студијата се користени податоци од Регистерот за рак во Квинсленд (Queensland Cancer Registry) [27].

Уште во 2003 година Озборн направил анализа на грешки во дијагностицирање на меланом кај 730 случаи, во зависност од специјалноста на докторите кои ја поставиле дијагнозата [28]. Според неговите резултати процентот на грешки изнесувал 29% кај дерматолозите, 19% кај пластични хирурзи, 54% кај матичните лекари и 55% кај лекарите од други специјалности.

Резултатите од студијата на Урбанчек и сор. покажуваат дека кај 936 хистолошки потврдени меланоми, погрешна дијагноза е поставена кај 16% од пациентите. И во оваа студија не се земени во предвид лажно позитивните дијагнози [29].

Олга Симонеску во својата студија ги нагласува грешките направени во сите чекори на дијагностичкиот процес и во третманот кај 33 пациенти со меланом. Таа евидентирала 166 грешки во сите сегменти на процесот, и тоа: 36 клиничко дијагностички грешки, 31 хируршка, 24 патохистолошки грешки, 13 грешки со sentinel node биопсија, 17 грешки во стејдинг и 45 грешки во третманот [30].

За жал, денес е достапна многу малку литература која го обработува прашањето на грешки при дијагнозата на меланом, како и причината за тие грешки. Уште во 1985 година, Акерман, многу пред своето време, изразил надеж и убедување дека ниден човек не треба да умре од меланом [31, 32]. Неговите ставови биле засновани на сознанието дека хистопатолошки меланомот може да биде дијагностициран кога е ограничен на епидермис, пред да го инвадира дермисот (*melanoma in situ*). Но, тој го занемарил прашањето како меланомот во толку рана фаза да биде клинички препознаен и опериран. Во негово време меланомот бил најчесто дијагностициран кога веќе бил улцерирен или крварел. Воведувањето на ABCD правилото во средина на 80-тите години многу помогнало клинички да се препознае меланомот и пациентите да побараат порано медицинска помош. Но, ни ова правило не е доволно меланомот да се препознае и дијагностицира со голо око во ран стадиум.

Со воведувањето на дермоскопијата се направи револуционерен напредок во дијагностицирање на меланомот во ран стадиум, пред да може да биде дијагностициран врз основа на макроскопски (со голо око видливи) знаци и критериуми, со што се створени услови да се реализира и визијата на Акерман.

Но, се чини дека во реалноста овие очекувања не се остваруваат. Иако инциденца на меланом во ран стадиум е драматично зголемена во последната декада, се чини дека стапката на морталитет поради меланом во напреднат стадиум останува стабилна. Русо причините за ваквата состојба ги припишува на биологијата на туморот, погрешно верување и неедуцираност кај пациентите и грешки во пристапот и третманот направени од докторите [31].

Меланомот опфаќа фамилија на тумори со различен потенцијал за растење и метастазирање. За среќа, поголем дел растат површно со години пред да стекнат потенцијал за вертикален раст и метастазирање. Меѓутоа околу 10% од потврдените меланоми се брзо растечки, со висока биолошка агресивност да инвадираат во дермисот за само неколку месеци, со што е помала можноста и за пациентот и за докторот да ги откријат во рана фаза [32]. Постојат податоци дека некои нодуларни меланоми можат да растат вертикално до 0,5 mm месечно, што значи дека за 3-4 месеци стекнуваат потенцијал за метастазирање [33].

Проблемот со агресивната биологија на туморот станува нејасен и во склоп на сознанијата и хипотезите за развој на некои меланоми од дермални клетки, што е различно од конвенционалниот концепт за развој на меланом со трансформација на епидермални меланоцити. Уште поголема дилема кај овие брзо растечки меланоми (примарно дермални, чисто нодуларни) отвара и постоењето на податоци дека се развиваат кај пациенти со мал број на невуси или без познати ризик фактори. Иако претставуваат мал дел од сите меланоми, дефинитивно имаат висок импакт во морталитетот, и тоа влијание се чини дека е невозможно да се елиминира. Со тоа, се чини дека и постоечките скрининг стратегии нема да бидат успешни за ваквите пациенти, што наведува на потреба од нивно дополнување [31].

Во секојдневната пракса, могу пациенти меланомите се препознаваат во напредната фаза на болеста, поради недостаток на свесност или проширено погрешно убедување. Истражувањето на Пиколо на 1026 возрасни жени во Италија покажало дека 82% од нив верувале дека екцизија на постоечки бемки е опасна, и дека самата операција може да предизвика влошување, односно малигнизација на истите [34].

Поврзаноста на социо-економскиот статус и дебелината-стадиумот на меланомот е реферирана во неколку студии кои покажуваат дека нискиот социо-економски статус е асоциран со повисок стадиум на меланомот при дијагностицирање, како и со зголемен морталитет кај истите [31].

Затоа скрининг програмите, ако не се комбинирани со систематски напори да се сузбијат овие погрешни верувања, можат да бидат неефикасни во подигањето на свеста.

Најверојатна причина поради која докторите грешат кај меланомот не е нивната способност да го препознаат, туку тие не си даваат шанса да го видат и испитаат. Познато е дека голем процент од меланомите се откриени од страна на пациентите, а останатиот дел од меланомите треба да биде откриен од страна на докторите. Затоа, тие треба клинички да ги испитаат сите пигментирани промени кај пациентите, што во поголем број случаи не се прави. Дури и дерматолозите применуваат целосен преглед на кожата кај само 30 % од пациентите. Тоа подразбира дека приближно кај 400 прегледани пациенти се пропушта еден меланом. Во пракса, нереално е да се очекува кај сите пациенти да се изврши комплетен преглед на кожата. Затоа, комплетен преглед се препорачува да биде задолжителен кај индивидуи кои припаѓаат на високо ризични групи. Епидемиолошките податоци се добро познати: високо ризичните групи вклучуваат индивидуи со анамнеза за: 1) малигном на кожа, 2) повеќе од 20 невуси на рака (што е предиктивно за висок вкупен број невуси и 3) оштетена кожа од сонце а непокриени регии [31].

Стратегијата за комплетен преглед на тело се препорачува да се применува и на ниво на матичен лекар, што во некои држави дава одлични резултати.

Воведувањето на дермоскопијата како метода претставува дијагностичка револуција во полето на кожните малигноми. За жал, многу мал број од пациентите од нашата студија имаа дермоскопски наод, што наведува на некоректен пристап во дијагностичкиот процес. Од пациентите со направена дермоскопија (58), 22% беа со погрешна дијагноза, што е далеку подобро од вкупниот број на грешки кај останатите пациенти (44%). И покрај малиот број на анализирани пациенти, примената на дермоскопијата се покажува како супериорна дијагностичка метода, што укажува на потребата од нејзино воведување како задолжителен дел од дијагностичкиот процес.

Кај многу автори може да се најдат сугестии за подобрување во изведувањето на дермоскопијата, со цел да се избегнат грешки во наодите. Според Каминск-Гразина-Винциорек основните грешки при дерматоскопија може да се поделат на грешки предизвикани од недоволно знаење и грешки заради избор на погрешна метода (процедурални или технички грешки)[21].

*Грешки базирани на знаење*

Неточна проценка на избраните лезии при дерматоскопија:

- Недостаток на доволно знаење поврзано со дефинирање на основни или главни дерматоскопски обрасци или дерматоскопски структури, како што е неуспехот да се разликуваат псевдоподите од периферните топчиња или ленти; во потрага по структури како што се кристални структури со неполаризирана светлина.

- Погрешно дефинирање на асиметрични лезии - треба да се земе предвид асиметријата во распоредот на структурите, не само асиметријата на обликот на лезијата.

- Незнаење за критериумот на моделот меланоцитни лезии и т.н. „потпис невус“ карактеристичен за пациентот, што може да резултира со непотребна хируршка ексцизија (5-10 меланоцитни лезии при еден дерматоскопски преглед).

- Недостаток на знаење за дерматоскопскиот список на контролни точки и проценка само според списокот со една точка, на пр. Класификација на ABCD според Столц.

- Проценка на дерматоскопија без употреба на нестандартни критериуми како што е симптом на „грдо пајче“, симптом на знак „фенси изглед“ меѓу други меланоцитни лезии или проценка на дерматоскопија без употреба на нестандартни критериуми во однос на опишаните во литературата.

- Недостаток на способност да се препознаат дерматоскопските карактеристики на меланом *in situ* кога стандардните критериуми за дерматоскопија не успеваат.

- Терапевтско донесување одлуки засновано само на изолирани дерматоскопски критериуми.

- Недостаток на клиничка и дерматоскопска верификација, како и дерматоскопска и хистолошка потврда.

- Незнаење на симулатори на меланом и неуспех во контекст на диференцијална дијагноза на симулатори на меланом и меланом.

#### *Процедурални (технички) грешки*

#### *Избор на лезии за дерматоскопија*

Најчеста грешка направена од лекарите е дерматоскопска проценка само на избрани лезии, односно лезии индицирани од пациентот или избрани од лекар врз основа на клиничка проценка на ABCDE или морфолошки лезии - црни лезии, најголеми во дијаметар, покачени или оние лоцирани на места каде што можат да бидат иритирани (долна облека, акрални области).

Одлуката за извршување на хируршка ексцизија на сомнителни лезии треба да се донесе врз основа на споредба со други лезии. Во студијата на Аргенцијано и сор. [35], одлуката за ексцизија на сомнителна лезија по морфолошка проценка на единечно место во дерматоскопија е донесена во 55% од случаите, но таа е намалена на 14% по компаративна анализа со други лезии. За да се изберат неколку лезии за ексцизија, се препорачува да се подготви мапа на телото на пациентот, за да се дадат насоки за хирургот. Може да биде корисна и фотографија направена со сопствен телефон на пациентот, со цел да се обележат областите и редоследот на ексцизија [36]. Исто така, треба да се потенцира дека треба да се испитаат сите лезии на телото, не само на меланоцитните, туку и розовите нодули, така што нема да се превидат меланомите кои ги исполнуваат критериумите на EFG (покачени, цврсти и растечки) [37].

Друга грешка е игнорирање на мали меланоцитни лезии при дерматоскопска проценка. Повеќето лекари веруваат, врз основа на класификацијата на клиничкиот ABCD, дека само лезии со дијаметар над 5 mm можат да бидат меланоми. Според литературата, меланомите со дијаметар помал од 6 mm претставуваат 11,4% - 38,2% од сите меланоми [38-41]. Во студијата на де Џорџи и сор. [42] 34 меланоми се идентификувани меѓу 103 меланоцитни лезии со дијаметар <6 mm (33%). Во студијата на Боно и сор. [43] меѓу 924 меланоми, 22 (2,4%) биле микромеланоми, со дијаметар помал од 3 mm. Клиничките критериуми ABCD во дијагнозата на меланом со дијаметар <6 mm не функционираат [42]. Дерматоскопија на меланоми со дијаметар помал од 5 mm обично открива нетипични садови, неправилна боја, присуство на атипични топчиња или точки, неправилни радијални ленти и регресивни области [44].

Друга грешка е користење дерматоскопија во временски интервали без можност за воспоставување на профилот на меланоцитичен невус. Покрај тоа, треба да се изврши целосен преглед на кожата на телото (ТБСЕ) [45]. Невнимателно испитување

на пациентот кога пациентот не сака да се соблече поради лажно чувство на срам, избегнувајќи преглед на пределот на гениталиите, задникот или кога нема согласност на пациентот да ги испита дисталните делови на телото, на пр. пациентот не сака да ги соблече чевлите или не сака да ја чешла косата, што за жал е често однесување на пациентите, може да доведе до погрешна дијагноза на меланом. Апсолутната конзистентност при дермоскопскиот преглед треба да биде трајна навика во медицинската пракса.

Ризикот од занемарување на малигна лезија поради неуспехот да се изврши ТБСЕ е 2,17% [45]. Во моментот, дермоскопијата се смета за точен метод за откривање на меланом, како и минимизирање на непотребните хируршки ексцизии утврдени според бројот потребен за ексцизија (NNE), дефиниран како однос на бројот на ексцидирани лезии кон бројот на ексцидирани меланоми [46, 47]. Недостаток на знаење поврзано со факторите што можат да влијаат на дермоскопските обрасци на лезијата според правилото „4 × 4 × 6“ [48] може да предизвика непотребни хируршки ексцизии на лезиите. Покрај тоа, дермоскопскиот преглед на сончани пациенти или оние кои користат средства за потемнување, што може да ја смени бојата на дермоскопскиот модел, честопати доведува до погрешна дијагноза на меланом [49-51].

Исклучително е важно да се воспостават дермоскопски стратегии за следење на пациентите според индивидуалните потреби. Аргенџиано и др. [52] сугерираат дермоскопско следење во прелиминарната проценка, а потоа, доколку е потребно, набљудување на избрани лезии на секои 3 месеци дури и во следните 54 месеци [52]. Дермоскопијата ќе се изврши со краткотраен мониторинг, со следење по 3 месеци (промени карактеристични за меланом се забележуваат во рок од 2-4 месеци), среднорочен мониторинг со следење по 6 месеци или долгорочен мониторинг со годишно следење (особено за бавно растечки меланоми) [52]. Стапката на усогласеност е 84% со краткорочен протокол за следење, 63% со среднорочен мониторинг и 30% со долгорочен мониторинг [52]. Интервалите за следење зависат и од возраста на пациентот. Средниот период на дермоскопско следење е 20 месеци [53] поради веројатноста за развој на бавно растечки меланом (СГМ). Критериумите за вклучување на лезија за дермоскопско набудување вклучуваат асиметрија на бојата, ретикуларната шема и структурите на регресија [53]. Раните меланоми откриени со дигитално следење може да го намалат нивниот дијаметар. Дермоскопска карактеристика за дијагностицирање на меланом само во контекст на компаративно следење беше мало проширување на дијаметарот на фокуси помали од 2 mm [24]. Во најголемата дермоскопска студија поврзана со бавно растечки меланом [53], дермоскопските карактеристики што сугерираат на неговиот развој вклучуваат недостаток на промена на дијаметарот и недостаток на проширување (75% од случаите) и најмногу мало зголемување на дијаметарот до 2 mm, неорганизација на поголемите структури при дермоскопија, губење на меланоцитна мрежа во корист на бесструктурни области, појава на нови бои (исчезнува светло-кафеава боја, се појавува темно кафеава боја и се забележуваат повеќе бои како црвена, бела, сива, црна и сина), и имаше нови карактеристики на дермоскопски меланом типични за меланом, односно негативна мрежа и сино-бели структури [54]. Кај меланомот кој се карактеризира со никакви симптоми кои укажуваат на дијагностицирање на меланом, т.н. некарактеристичен меланом, само краткорочни контроли со дигитално набљудување овозможува негова дијагноза [55].

Во нашата студија, од 468 патохистолошки потврдени меланоми само кај два случаи првичниот патохистолошки наод беше различен од меланом, па при барање за ревизија беше утврдена дијагноза за меланом.

## **ЗАКЛУЧОК**

Резултатите од оваа студија покажаа голем број на случаи на меланом кои се некоректно дијагностицирани. Поголем дел од меланомите беа оперирани без претходна дермоскопија, што претставува област на која треба да се работи, со цел да се подобри третманот на пациентите и да се избегнат непотребни оперативни зафати.

Од анализата во оваа студија може да се заклучи дека постои потреба од подобра едукација на полето на онкодерматологијата за дерматолозите, хирурзите и матичните лекари, кои се обично прв контакт на пациентите со пигментни лезии на кожата. Во правилен пристап кон пациентите со меланом важна улога имаат и менаџерите на здравствените установи со инсистирање за примена на постоечките протоколи за работа.

Но, луѓето се уште почесто умираат од меланом од причини поврзани со културата, образованието и навиките на докторите и пациентите, отколку од причини предизвикани од недостаток на научни сознанија или од несоодветни дијагностички методи. Разбирањето и прифаќањето на овие недостатоци може да помогне медицинската заедница и здравствените авторитети поуспешно да ги насочат нивните напори за подобрување на состојбата.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Urteaga O, Pack G. On the antiquity of melanoma. *Cancer* 1966; 19 (5): 607–10.
2. Bodenham D. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. *Ann R Coll Surg Engl* 1968; 43 (4): 218–39.
3. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, casual pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24:879-97.
4. Goldstein BG, Goldstein AO. Diagnosis and management of malignant melanoma *Am Fam Physician* 2001; 63(7):1359-74.
5. Byrd KM, Wilson DC, Hoyfer SS, Peck GL: Advanced presentation of melanoma in African-Americans. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(1):21-4;142-3.
6. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C: High constant incidence rates of second cutaneous melanomas. *Int J Cancer* 2005; 117: 877-9.
7. Olah J, Gunlai R, Korom I, Kapitany K, Dobozy A: Prognostic factor in patients with dysplastic nevi and melanoma malignum. *J Dermatol Science* 1998; 16: 554-64.
8. Kwon HT, Mayer JA, Walker KK, Yu H, Lewis EC, Belch GE: Promotion of frequent tanning sessions by indoor tanning facilities: two studies. *Am Acad Dermatol* 2002; 46(5):700-5.
9. Zuo L, Weger Y, Yang Q et al. Germline mutation in the p16 binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet* 1996; 12:97-99.
10. Federman DG, Kravetz JD, Kirsner RS. Skin cancer screening by dermatologists: prevalence and barriers; *Am Acad Dermatol* 2002;46(5):710-4.
11. Carey WP, Thompson CJ, Synnestvedt M et al. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patient with familial melanoma. *Cancer* 1994; 3118-25.
12. Abbasi NP, Shaw HM, Rigel DS et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;292(22):2771-6.
13. Sober AJ, Fitzpatrick TB, Mihm MC. Early recognition of cutaneous melanoma. *JAMA* 1979; 242(25):2795-9
14. Noveski L, Dzonov B, Stojmenski S, Angelevska M, Stojanovski S. Sentinel lymph node mapping in patients with melanoma *Acta morphol.* 2012; 9(2):34-7.
15. Noveski Lazo, Tudzarova-Gjorgova S, Dzonov B, Mirchevska E, Pejnova S. Intraoperativa lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with malignant melanoma of the extremities - results of our learning phase *Acta morphol.* 2011; 8(2):75-7.
16. Noveski L, Dzokic Gj, Dzonov B, Zafirova-Ivanovska B, Zhivadinovik J. Predictors of sentinel lymph node status and onset of regional lymph nodes metastases in melanoma *Contributions* 2012; 2: 131–40.
17. Noveski L, Dzhokik G, Pejnova S, Dzhonov B, Peneva M. Predictive factors in malignant melanoma *Acta morphol.* 2012; 9(1):41- 4.
18. Li Y, Shen L Skin Lesion Analysis towards Melanoma Detection Using Deep Learning Network. *Sensors (Basel).* 2018;18(2). pii: E556
19. Borsari S, Pampena R, Benati E, Bombonato C, Athanassios K, Moscarella E<sup>1</sup>, Lallas A, Argenziano G, Pellacani G, Longo C · In vivo dermoscopic and confocal microscopy multi-step algorithm to detect in situ melanomas. *Br J Dermatol.* 2018. doi: 10.1111/bjd.16364.
20. Papageorgiou V, Apalla Z, Sotiriou E, Papageorgiou C, Lazaridou E, Vakirlis S, Ioannides D, Lallas A. The limitations of dermoscopy: false-positive and false-negative tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; doi: 10.1111/jdv.14782.

21. Kamińska-Winciorek G, Placek W. The most common mistakes on dermatoscopy of melanocytic lesions. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(1):33-9.
22. Kaminska-Winciorek G. *Digital dermatology.* Wrocław: Cornetis; 2008.
23. Kaminska-Winciorek G, Spiewak R. Basic dermatoscopy of melanocytic lesions for beginners. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011;65:501–8.
24. Zalaudek I, Kittler H, Marghoob AA, et al. Time required for a complete skin examination with and without dermatoscopy: a prospective, randomized multicenter study. *Arch Dermatol.* 2008;144:509–13.
25. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, et al. Dermoscopy Working Group. Three-point checklist of dermatoscopy: an open internet study. *Br J Dermatol.* 2006;154:431–7.
26. Blum A, Hofmann-Wellenhof R, Luedtke H, et al. Value of the clinical history for different users of dermatoscopy compared with results of digital image analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:665–9.
27. Newman-Toker DE, Wang Z, Zhu Y, Nassery N, Saber Tehrani AS, Schaffer AC, Yu-Moe CW, Clemens GD, Fanai M, Siegal D. Rate of diagnostic errors and serious misdiagnosis-related harms for major vascular events, infections, and cancers: toward a national incidence estimate using the "Big Three". *Diagnosis (Berl).* 2020 14;8(1):67-84.
28. Osborne JE, Chave TA, Hutchinson PE. Comparison of diagnostic accuracy for cutaneous malignant melanoma between general dermatology, plastic surgery and pigmented lesion clinics. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):252-8.
29. Urbancek S, Fedorcova P, Tomkova J, Sutka R. Misdiagnosis of Melanoma: A 7 Year Single-Center Analysis. *Pigmentary Disorders* 2015; 2: 208. doi:10.4172/2376-0427
30. Simionescu O, Blum A, Grigore M, Costache M, Avram A, Testori A. Learning from mistakes: errors in approaches to melanoma and the urgent need for updated national guidelines. *Int J Dermatol.* 2016 Sep;55(9):970-6. doi: 10.1111/ijd.13165. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26712381.
31. Russo T, Lallas A, Brancaccio G, Piccolo V, Alfano R, Argenziano G. No One Should Die of Melanoma: Time for This Vision to Be Realized? *Dermatol Pract Concept.* 2019;9(1):1-3. doi: 10.5826/dpc.0901a01. PMID: 30775138; PMCID: PMC6368076.
32. Greenwald HS, Friedman EB, Osman I. Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: a challenge to the linear progression model. *Melanoma Res.* 2012;22(1):1–8.
33. Brancaccio G, Russo T, Lallas A, Moscarella E, Agozzino M, Argenziano G. Melanoma: clinical and dermoscopic diagnosis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2017;152(3):213–23.
34. Piccolo V, Russo T, Giacomel J, Lallas A, Alfano R, Argenziano G. Dispelling myths concerning pigmented skin lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(6):919–25.
35. Argenziano G, Cacitrala C, Argido M. Dermoscopy of patients with multiple nevi: improvement management recommendations using a comparative diagnostic approach. *Arch Dermatol.* 2011;147:46–9.
36. Kaminska-Winciorek G, Spiewak R. Tips and tricks in the dermatoscopy of pigmented lesions. *BMC Dermatol.* 2012;12:14.
37. Giacomel J, Zalaudek I, Mordente I, et al. Never perform laser treatment of skin tumors with clinical "EFG" criteria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:386–8.
38. Fernandez EM, Helm KF. The diameter of melanomas. *Dermatol Surg.* 2004;30:1219–22.

39. Abbasi NR, Yankowitz M, Gutkowitz-Krusin D, et al. Utility of lesion diameter in the clinical diagnosis of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol.* 2008;144:469–74.
40. Goldsmith SM. A series of melanomas smaller than 4 mm and implications for the ABCDE rule. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:929–34.
41. Helsing P, Loeb M. Small diameter melanoma: a follow-up of the Norwegian Melanoma Project. *Br J Dermatol.* 2004;151:1081–3.
42. De Giorgi V, Savarese I, Rossari S, et al. Features of small melanocytic lesions: does small mean benign? A clinical-dermoscopic study. *Melanoma Res.* 2012;22:252–6.
43. Bono A, Bartoli C, Baldi M, et al. Micro-melanoma detection. A clinical study on 22 cases of melanoma with a diameter equal to or less than 3 mm. *Tumori.* 2004;90:128–31.
44. Pupelli G, Longo C, Veneziano L, et al. Small-diameter melanocytic lesions: morphological analysis by means of in vivo confocal microscopy. *Br J Dermatol.* 2013;168:1027–33.
45. Argenziano G, Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, et al. Total body skin examination for skin cancer screening in patients with focused symptoms. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:212–9.
46. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:54–9.
47. Chen L, Dusza S, Grazzini M, et al. Redefining the number needed to excise. *Australas J Dermatol.* 2013;54:310–2.
48. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 2009;145:816–26.
49. Orpin SD, Preston PW, Salim A. The ‘St Tropez’ sign: a new dermoscopic feature of seborrheic keratoses? *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:707–9.
50. Hofmann-Wellenhof R, Wolf P, Smolle J, et al. Influence of UVB therapy on dermoscopic features of acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:559–63.
51. Kaminska-Winciorek G. Dermatoscopy of melanocytic lesions: an influence of ultraviolet radiation. *Przegl Dermatol.* 2008;95:463–7.
52. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G. Dermoscopic monitoring of melanocytic lesions: clinical outcome and patients compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol.* 2008;159:331–6.
53. Argenziano G, Kittler H, Ferrara G, et al. Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study. *Br J Dermatol.* 2010;162:267–73.
54. Terushkin V, Dusza SW, Scope A, et al. Changes observed in slow-growing melanomas during long-term dermoscopic monitoring. *Br J Dermatol.* 2012;166:1213–20.
55. Jaimes N, Marghoob AA. The morphologic universe of melanoma. *Dermatol Clin.* 2013;31:599–613.