

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ**

**REZUMAT**  
**TEZĂ DE DOCTORAT**

***ROLUL INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE NON-INVAZIVE ÎN  
RAPORT CU EXAMENUL HISTOPATOLOGIC PENTRU  
ORIENTAREA DIAGNOSTICULUI ÎN DIFERITE AFECȚIUNI  
CUTANATE***

**Conducător științific:**

**PROF.UNIV.DR. CĂLIN GIURCĂNEANU**

**Student-doctorand:**

**DR. ANDRA GEORGIANA PEHOIU**

## Introducere

Numeroase metode de diagnostic imagistic non-invaziv sunt disponibile în prezent pentru evaluarea patologiei cutanate tumorale unele deja consacrate pentru utilitatea lor practică, printre care dermatoscopia și videodermatoscopia altele emergente cum sunt tomografia în coerență optică, HD-OCT (high definition sau cu rezoluție mare), microscopia confocală, ecografia și ultrasonografia cutanată, toate acestea fiind metode non-invazive, rapide, ușor reproductibile, ce se efectuează *in vivo*, în timp real și care nu necesită prelucrări suplimentare, cum este cazul biopsiei cutanate cu examinare histopatologică, ce reprezintă standardul de aur în ceea ce privește acuratețea diagnostică în dermatologie.

Comparativ cu dermatoscopia care este deja cunoscută în domeniu, existând numeroase studii cu privire la utilitatea ei în diagnosticul și evaluarea leziunilor cutanate, tomografia în coerență optică, respectiv HD-OCT se află încă în stadiul de cercetare și up-gradare neexistând foarte multe date în literatura de specialitate cu privire la aplicațiile OCT și HD-OCT în patologia dermatologică. În acest mod sunt necesare studii suplimentare cu privire la aplicabilitatea tomografiei de coerență optică în practica dermatologică, atât în ceea ce privește evaluarea leziunilor tumorale dar și a altor tipuri de leziuni cutanate inflamatorii sau de altă natură.

## Obiective

Obiectivul general al acestei cercetări este evaluarea mai multor tipuri de leziuni cutanate tumorale și non-tumorale ce aparțin pacienților selectați, din punct de vedere al abordării clinice și paraclinice pre-operatorii, prin cele 3 metode de diagnostic: dermatoscopie, tomografie în coerență optică cu rezoluție înaltă și ulterior examen histopatologic.

Unul dintre obiectivele majore ale acestui studiu este să susțină cât mai mult acuratețea diagnostică paraclinică în anumite leziuni cutanate printr-o corelare, eventual suprapunere între informațiile obținute prin aceste metode imagistice paraclinice. Luând în

considerare astfel o analiză combinată, se pot emite anumite concluzii legate de sensibilitatea și specificitatea metodelor în raport cu gold standardul examenului histopatologic în diferite leziuni, orientând cât mai exact și rapid clinicianul în stabilirea unei metode terapeutice adecvate, care să reducă primordial suferința pacienților și nu în ultimul rând costurile materiale.

Printre obiectivele specifice ale studiului se numără:

- descrierea și analiza dermoscopică a leziunilor tumorale și inflamatorii introduse în studiu;
- descrierea și analiza caracteristicilor leziunilor tumorale și inflamatorii selectate prin tomografie în corență optică cu rezoluție înaltă;
- descrierea și analiza aspectelor histopatologice prin colorația hematoxilin eozină a leziunilor tumorale și inflamatorii selectate;
- corelarea caracteristicilor leziunilor analizate, combinat, prin metodele de investigație imagistică;
- completarea criteriilor de stabilire a diagnosticului, cu determinarea elementelor structurale specifice în afecțiunile selectate;
- orientarea în ceea ce privește utilitatea HD-OCT ca metodă intermediară non-invazivă de diagnostic situată între dermoscopie și examen histopatologic.

În partea generală a tezei sunt prezentate indicațiile și principiile de funcționare ale acestor metode imagistice susținute de numeroase studii internaționale exemplificate. Astfel, modul de acțiune principal al dermoscopiei, indiferent de tipul instrumentului utilizat are la bază anumite fenomene fizice ale luminii, cum ar fi reflexia, refracția, dispersia și absorbția, care permit interacțiunea luminii cu suprafața pielii, în prezența unor medii cu caracteristici și proprietăți fizice diferite.

Tomografia în corență optică este o tehnică imagistică emergentă, ce are la bază principiul interferometriei Michelson, respectiv interferența radiației infraroșii cu țesuturile vii, dispozitivul transmițând o undă luminoasă către țesutul ce se dorește analizat și în același timp captează semnalul generat de interferența luminii reflectate de țesut cu o undă de referință prestabilită (Podoleanu, 2005; Schmidt, 1999).

HD –OCT respectiv OCT cu rezoluție înaltă (high definition) este o tehnică mult mai nouă, îmbunătățită ce are la bază același principiu al OCT –ului convențional, capabilă să ofere mai multe detalii ale arhitecturii cutanate în cele mai multe cazuri trecând de structurile epidermice.

În practica curentă dar și în scop de cercetare există mai multe tipuri de sisteme OCT fiecare având la bază principii înrudite de funcționare.

În dermatologie OCT este utilizată în prezent pentru diagnosticul diferitelor tipuri de tumori cutanate dar și în scop de cercetare în diferite alte leziuni inflamatorii sau alte afecțiuni ale structurilor anexe și nu numai (Cao et al., 2015; Gambichler et al. 2015, Mogensen et al., 2009; Schmitz et al., 2013). OCT și în special HD- OCT sunt tehnici prin care se pot analiza diferite leziuni cutanate uneori chiar până la modificări de nivel celular după unii autori (Gambichler et al., 2014; Avanki et al., 2011).

Stratificarea **epidermului**, ce îmbracă aspectul unei benzi longitudinale neîntrerupte omogene ca și culoare, oferă modificări la scanarea OCT în special prin diferențe de grosime ( grosime mai mare față de aria de referință sau subțiere a epidermului) sau la aspectul ondulat al suprafeței cutanate (ondularea/văluirea exagerată a suprafeței cutanate de referință).

**Stratul cornos** este evidențiat ca o bandă continuă, densă, negru-gri localizată continuu la suprafața epidermului foarte clar vizibil la nivelul palmelor și plantelor. Studii înrudite din literatura de specialitate evidențiază capacitatea OCT de a determina și măsura cu precizie grosimea epidermului (Gambichler, 2011; Josse, 2011).

**Joncțiunea dermo-epidermică** este vizibilă de asemenea ca o bandă continuă de intensitate mare (negru intens) la nivelul tegumentului nealterat. Discontinuitatea joncțiunii dermo-epidermice, sugerează prezența unui proces patologic.

**Dermul** la nivelul tegumentului sănătos generează o imagine mai luminoasă, datorită numărului normal de fibre de colagen, omogene, generând o bandă luminoasă uniformă (Gambichler et al., 2014; Avanki et al., 2011; Pierce et al., 2004).

**Structurile vasculare** apar ca și cavități de diferite forme, negru intens, observate mai ales la nivelul dermului papilar și uneori la nivelul papilelor. Numărul sau calibrul acestora poate varia și în funcție de localizarea anatomică.

**Structurile anexe** pot fi identificate de asemenea prin scanarea OCT, varietatea detaliilor fiind însă influențată de mai mulți factori cum ar fi rezoluția, penetranța, incidența, aria

anatomică, etc. Vizualizarea foliculilor piloși se poate realiza în oricare dintre incidențele HD-OCT. Aceștia generează o umbră negru-gri cu diferite grade de intensitate, în porțiunea superficială a dermului. Ductele glandelor sudoripare sunt mai greu de vizualizat din cauza semnalului luminos mic care poate să fie umbrat de alte structuri din rețeaua structurală matriceală dermică. Aceste structuri anexe pot fi evidențiate ocazional în funcție de localizări anatomice sau incidențe așa cum arată unele studii în domeniu (Welzel et al. 2001; Gambichler et al., 2011; Gambichler et al., 2014).

În cazul anumitor tumori cutanate cum sunt carcinoamele bazocelulare și spinocelulare, prin tehnica OCT se poate observa o dezorganizare a arhitecturii normale epidermice și dermice, în comparație cu tegumentul perilezional, în formele superficiale observându-se mai rapid insulele de celule tumorale, la HD OCT putând fi identificabilă chiar și palisadarea periferică a celulelor bazaloide. Penetrabilitatea limitată a acestei metode imagistice face uneori imposibilă determinarea exactă a grosimii tumorale, foarte importantă în unele tipuri de cancere cutanate, în special în melanom, aceasta fiind mai exactă și reală în tumorile foarte superficiale ( $<1$  mm). Studii mai noi susțin posibilitatea identificării subtipurilor de carcinom bazocelular prin HD OCT însă informațiile sunt concludente în special în cazul celor superficiale (Boone et al., 2015; Boone et al., 2012).

Diferențierea carcinoamelor bazocelulare superficiale de keratozele actinice este greu de realizat prin tehnica OCT convențională, aceasta fiind mai mult utilă în stabilirea marginilor lezionale raportate la aspectul arhitecturii cutanate perilezionale și mai puțin a celor profunde. Cu toate acestea, cercetări mai noi asociate tehnicii OCT cu rezoluție înaltă permit vizualizarea mult mai detaliată a modificărilor structurale și chiar celulare a acestor tipuri de leziuni făcând posibil până la un anumit punct diferențierea *in vivo* a celor două tipuri de leziuni maligne și premaligne cum ar fi dezorganizare arhitecturală a straturilor epidermului și dermului, prezența de striuri albicioase puncte și mici arii de culoare gri/alb ce corespund hiperkeratozei (Mogensen et al., 2009; Maier et al., 2012).

Aplicațiile mai noi ale OCT prin îmbunătățirea rezoluției interesează și alte afecțiuni cutanate, boli inflamatorii cronice, boli de țesut conjunctiv și în evaluarea anexelor, cum sunt afecțiunile unghiale sau ale părului datorită clarității mult îmbunătățite a imaginii sau diferitelor software-uri încorporate ce pot evidenția culori diferite (Boone et al. 2013). Astfel, în cazul psoriazisului OCT-ul poate fi utilizat atât pentru confirmarea diagnosticului

cât și pentru monitorizarea răspunsului terapeutic. (Welzel, 2003; Morsy et al., 2010; Lacarrubba et al., 2015).

Studiul prezent se încadrează în categoria celor prospective și pornește de la o investigație seriată prin cele două metode de diagnostic non invaziv, dermatoscopia și HD-OCT a unor leziuni cutanate maligne sau premaligne, de tipul carcinomului bazocelular, keratozelor actinice dar și keratozelor seboreice, unul dintre principalii imitatori ale altor cancere cutanate, mai ales în cazul traumatismelor. Sunt analizate într-o măsură mai mică și aspecte ale altor tipuri de leziuni, inclusiv boli inflamatorii cronice, cum ar fi psoriazisul. Ambele tipuri de investigații, dermatoscopia convențională dar și cea digitală, precum și tomografia în coerență optică cu rezoluție înaltă se efectuează în timp real, *in vivo*, relativ rapid.

Prin stocarea și compararea datelor obținute cu aceste două tehnici imagistice în studierea unei leziuni tegumentare în același moment evolutiv și fără a interfera cu componentele structurale ale leziunii în cauză, pot să fie furnizate informații valoroase asociate tehnicii HD-OCT. Corelarea în timp real a datelor obținute sunt esențiale pentru a eticheta acuratețea aspectelor structurale lezionale evaluate prin HD-OCT. Prin urmare, o serie de aspecte morfologice ale leziunilor analizate, cum ar fi, delimitarea și stabilirea exactă a dimensiunii sau marginilor leziunilor, absența/prezența sau tipul vascularizației, prezența/absența pigmentului, a ulcerăției, ar trebui să fie determinate similar prin cele 2 metode paraclinice comparativ cu examenul histopatologic, ceea ce ar determina o fidelizare în acuratețea informațiilor obținute prin scanarea HD-OCT. În plus, în funcție de tipul leziunilor analizate există o serie de detalii arhitecturale care nu sunt accesibile analizei dermatoscopice, lacune pe care tehnica HD-OCT le-ar putea completa, cum ar fi detalii asociate joncțiunii dermo-epidermice, dermului reticular, etc. În final, suprapunerea și compararea datelor obținute prin cele 2 metode imagistice ar putea fi suficiente pentru abordarea terapeutică în majoritatea afecțiunilor cutanate, fie că vorbim de tumori sau alte boli inflamatorii, prin urmare sunt necesare studii continue cu privire la aplicabilitatea tomografiei de coerență optică de rezoluție înaltă în practica diagnostică dermatologică.

## Material și metodă

Cercetarea actuală a fost desfășurată în secția Clinică de Dermatologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias, București. În acest studiu au fost incluși pacienți cu vârsta de peste 18 ani, care s-au prezentat în regim ambulatoriu pentru consultații dermatologice privind diferite tipuri de afecțiuni cutanate. Nu a existat o limită superioară a vârstei și toți subiecții au semnat un consimțământ informat.

Leziunile incluse în studiu au fost evaluate mai întâi clinic, ulterior au fost realizate fotografiile macroscopice ale acestora cu o camera foto cu rezoluție mare, model Cannon. Ulterior, fiecare pacient, respectiv fiecare leziune a fost investigată mai întâi prin tehnica dermatoscopiei, fiind utilizat un dermatoscop digital și anume Fotofinder, Dermoscope Tech Screen Software GmbH, BadBirnback. Pentru scanarea tomografică a leziunilor cutanate a fost folosit tomograful în coerență optică de tip Agfa HealthCare Mortsels, Belgia. Acesta furnizează imagini cu rezoluție înaltă (HD - high definition). Având la bază optica laser cu principiul fizic al undelor infraroșu, acesta permite o penetrabilitate de până la 1mm, oferind o rezoluție de 3 micrometrii atât axial cât și lateral. Sursa de lumină este reprezentată de o lampă de halogen cu bandă largă a cărei undă centrală este 1300 nm, iar câmpul de vizualizare măsoară 1,8 x 1,5 mm. Se pot obține imagini de înaltă rezoluție, cu redarea structurilor de dimensiuni până la 3 $\mu$ . Fiecare leziune inclusă în studiu a beneficiat de un număr variabil de capturi, trecând atât prin modul en face, slice dar și 3D. Parametrii identificați și analizați în imaginile preluate prin tomografia în coerență optică au fost concordați cu datele din literatura de specialitate din studii similare, și au fost reprezentați de dispoziția normală a straturilor epidermice în raport cu tegumentul sănătos, liniaritatea stratului cornos sau prezența de scuame/cruste la suprafața cutanată, vizibilitatea joncțiunii dermo-epidermice, delimitarea între dermul superficial și profund, simetria, claritatea marginilor lezionale ( laterale și în profunzime), evidențierea de structuri speciale.

În cazul examenului histopatologic, toate piesele trimise către examinare au fost prelucrate conform standardelor, de asemenea parametrii identificați și analizați pe secțiunile histopatologice au fost concordanți cu datele din literatura și au fost considerați și exprimați sub formă de variabile categorice dihotomice, pentru realizarea analizei statistice ulterioare și pentru compararea datelor și valorilor obținute prin cele două metode imagistice.

În cadrul prezentei lucrări, analiza statistică și reprezentările grafice au fost realizate cu ajutorul aplicației specializate IBM SPSS Statistics 20.

În acest studiu a fost introdus un număr total de 104 de pacienți, care au întrunit criteriile de includere și care au prezentat patologii cutanate după cum urmează:

- carcinom bazocelular 30 pacienți; au fost analizate un număr de total de 55 de tumori, 26 de leziuni de tip carcinom bazocelular superficial și 29 de leziuni de tip carcinom bazocelular solid.
- keratoze actinice 15 pacienți; au fost analizate 25 leziuni de tip keratoză actinică
- keratoze seboreice 20 pacienți; au fost analizate 30 leziuni de tip keratoză seboreică

În categoria altor afecțiuni, au fost introduși:

- 12 pacienți cu psoriazis; au fost analizate 27 de plăci de psoriazis vulgar și pustulos
- 5 pacienți cu angioame; au fost analizate 12 leziuni vasculare
- 4 pacienți cu mycozis fungoides (stadiul de placă)
- 3 pacienți cu sclerodermie localizată

Restul de 15 pacienți au prezentat alte patologii inflamatorii ( lupus eritematos, dermatomiozită, pemfigus vulgar, urticarie vasculitică, vitiligo, sarcom Kaposi ) însă numărul mic al acestora a împiedicat realizarea unei analize statistice obiective, aceștia fiind doar enumerați.

Un număr semnificativ al pacienților introduși în lotul de studiu au prezentat mai mult de o leziune cutanată de interes investigațional, inclusiv în cazul carcinoamelor bazocelulare, fiind pacienți cu 2 sau mai multe astfel de tumori simultane, uneori cu forme clinice diferite. De asemenea și în cazul afecțiunilor inflamatorii au fost analizate mai multe leziuni din arii anatomice distincte dar ale aceluiași pacient.

De asemenea în acest studiu a fost introdus un număr de 25 de voluntari sănătoși, caucazieni, pentru a putea identifica aspecte arhitecturale OCT cât mai exacte ale tegumentului indemn și a avea un aspect de referință comparativ cu tegumentul afectat- 15 voluntari cu vârsta între 20-40 ani și 10 voluntari cu vârsta între 41-70 ani, respectiv 7 bărbați și 18 femei.

## Aspecte patologice HD-OCT

### Carcinoame bazocelulare

O serie de aspecte au fost identificate ca fiind comune în aproape toate subtipurile cutanate incluse, cel mai semnificativ fiind prezența insulelor sau cuiburilor tumorale, la 21 de tumori solide/infiltrative și 20 superficiale. Cuiburile (noduli tumorali/insule/mase tumorale), sunt structuri bine delimitate, ovoide sau cu forme neregulate, de dimensiuni variabile, cu refractilitate scăzută, întunecate, gri - cenușiu sau negru. Aceste agregate de celule tumorale hiporeflexive, întunecate, întrerup stratificarea imediat subepidermică, uneori conectate încă la aceasta, sau la nivelul dermului până în 1/3 medie, și apar simultan la scanarea verticală și orizontală. Marginea insulelor apare mai puțin refractilă față de masa tumorală, ca un inel sau cerc periferic negru intens, neîntrerupt.

În interiorul insulelor, celulele tumorale par să aibă o distribuție relativ uniformă, cu aspect de puncte, unele alungite cu reflectivitate crescută, gri deschis-albicios, față de periferia închisă. În cazul CBC superficiale, cuiburile tumorale au avut dimensiuni mai mici, uneori forme neregulate, lobulate, ce au fost vizualizate cu dispoziție intermitentă de-a lungul stratului bazal. Conexiunea acestora cu epidermul cu întreruperea JDE, a fost prezentă în 10 din CBC solide (47,62%) și în 13 din cele superficiale (65,00%). Scanarea în modul vertical a HD-OCT a permis o identificare mai rapidă a acestora. Scanarea HD-OCT slice a permis vizualizarea insulelor în 72,73% din cazuri în special în forma solidă, răspândite în derm solitare sau în conexiune.

Prezența stromei peritumorale, este un alt aspect care a putut fi observat în 32 de cazuri la scanarea verticală HD-OCT (58,18%) și în 41 de cazuri (74,55%) la cea orizontală. Acesta apare ca arie cu reflectivitate mare, alb intens, ce înconjoară neregulat insulele tumorale. Tumorile solide, cu insule tumorale de dimensiuni mari, palisadate uniform periferic, au prezentat stromă în cantitate mai mare față de cele superficiale. Distrugerea aranjamentului sau compresia fibrelor de colagen, din apropierea cuiburilor sau intercalate printre acestea, modifică birefringența pielii și determină zone liniare cu aspect intens reflectiv - alb strălucitor, mai ales în cazul formelor solid - infiltrative.

Prezența infiltratului inflamator a fost urmărit atât la scanarea verticală cât și la cea orizontală a HD-OCT ca zone cu reflectivitate mare, alb intens, formate din numeroase puncte

alb strălucitor uneori cu zonă centrală întunecată ce poate sugera nucleu celular atipic. Unele puncte sunt alungite, altele rotunde, unele cu dimensiuni mai mari, cu captare diferită a semnalului luminos, ce sugerează un posibil polimorfism al infiltratului inflamator. Tipul celular exact al infiltratului nu a putut fi identificat la scanarea OCT însă în incidență verticală a putut fi apreciat mai degrabă cantitativ în jurul insulelor tumorale mai ales în cazul CBC solid infiltrative 72,41% față de cele superficiale 46,15 %.

În ceea ce privește modificările vasculare de la nivel tumoral acestea au fost prezente în 54,55 % din tumori. Vasele apar ca arii cu semnal scăzut, respectiv găuri întunecate, negru intens, ce pot să apară uneori juxtapse pe insulele tumorale sau încercuind neregulat inelul tumoral periferic.

### **Keratoze actinice**

Toate cele 25 de leziuni de tip keratoze actinice au evidențiat caracteristici comune la scanarea HD-OCT. O trăsătură comună întâlnită în aceste cazuri este reprezentată de dezorganizarea arhitecturală întâlnită la nivelul epidermului.

Îngroșarea straturilor superficiale ale epidermului și întreruperea stratului cornos evidențiază o altă trăsătură comună a leziunilor de tip keratoză actinică la scanarea OCT observată în 92% dintre cazurile analizate. Pentru un rezultat cât mai precis în cazul leziunilor hipertrofice scanarea s-a realizat și înainte și după îndepărtarea scuamei în exces. Îngroșarea focală prezentă la nivelul epidermului este însoțită și de întreruperea stratului cornos în unele zone ale leziunii. La nivelul porțiunii superioare epidermice se observă prezența unei benzi relativ continue de culoare întunecată intercalată pe alocuri cu striuri albicioase, împreună cu puncte și zone gri ce poate sugera prezența hiperkeratozei și parakeratozei. Modificările au fost întâlnite în 23 din cele 25 de cazuri analizate.

La scanarea OCT – verticală s-a putut observa o intrare neregulată a semnalului OCT ceea ce generează absența delimitării exacte a straturilor cutanate, mai ales la nivelul straturilor granulos și spinos. Scanarea OCT *en face* evidențiază în partea profundă a epidermului, (posibil la nivelul straturilor granulos/spinos) prezența de structuri cu aspect de cercuri cu dimensiuni mici, unele alungite, albicioase cu zone centrale întunecate ce pot sugera existența keratinocitelor displazice, posibil atipii nucleare.

Imaginile 3D ale scanării HD-OCT evidențiază structuri elongate întunecate, cu margini netede, cu aspect lărgit ce sunt asociate cu prezența de rete ridges modificate.

Aspectul de fagure atipic, cu prezența de structuri neregulate, alungite sau cercuri mici ce sugerează keratinocite neregulate, unele hipereflective sau cu zonă centrală neagră, au fost prezente în cazurile de KA cu displazie histopatologică importantă.

Modificările vasculare au fost întâlnite la nivelul dermului superficial – multiple zone bine delimitate, liniare fine, rotund - ovalare, uneori cu margine îngroșată dar netedă, negru intens, lipsite de transluență, dimensiuni variabile, cu dispoziție intermitentă.

În unele cazuri a fost vizibilă și inflamație perivasculară – puncte strălucitoare, alb-argintii, cu reflectivitate crescută –posibil infiltrat inflamator. În foarte puține situații s-a putut observa la scanarea *en face* prezența de structuri mari, rotunde, negru închis în centrul cărora semnalul apare luminos strălucitor ce poate sugera diskeratoză.

### **Keratoze seboreice**

Cu ajutorul imaginilor 3D au putut fi identificate modificări structurale semnificative față de tegumentul perilezional și în același timp sugerând prezența unor leziuni benigne prin vizibilitatea joncțiunii dermo-epidermice în majoritatea leziunilor sau prezența de papile dermice relativ bine delimitate. La scanarea orizontală în leziunile plane s-a putut observa un pattern de „fagure de miere” relativ regulat, imagine cu aspect intercalat între zone de culoare albicioasă și întunecată, cu derivări în special de la nivelul stratului spinos și/sau granulos, dar sugerând în mare măsură benignitatea leziunilor analizate. Joncțiunea dermo-epidermică, deși clară în multe dintre leziuni, a fost imposibil de identificat în cazul keratozelor seboreice traumatizate, în mare măsură datorită edemului și inflamației.

Cu toate acestea, modificări tipice ale KS au putut fi observate la scanarea verticală a HD-OCT, respectiv prezența de invaginări pline de keratină la suprafața tumorală precum și proiecții epidermice în 25 (83,33%) din totalul de 30 leziuni. Aceste structuri au fost identificate ca niște cordoane alungite, destinse cu semnal scăzut OCT, respectiv structuri de culoare neagră cu diferite forme, uneori cu aspect de con alungit, ce se extind către porțiunea inferioară a epidermului, unele în contact cu stratul bazal, sau întrerupând liniaritatea și continuitatea JDE.

Papilele dermice ce apar ca structuri de culoare mai închisă față de cea a epidermului, lărgite comparativ cu tegumentul perilezional, au putut fi identificate în 66,66% din cazuri, mai ales în forma hiperkeratozică histopatologică. Aspectul de fagure de miere al stratului spinos a fost identificat în 24 (80,00%) dintre leziunile analizate. La HD –OCT se observă o imagine formată din structuri ovalare sau rotunde cu centrul închis la culoare și intercalat cu semnal OCT crescut cu reflectivitate înaltă, de culoare alb-argintiu. Imaginea este omogenă, posibil datorită absenței atipiilor cito-nucleare keratinocitare semnificative, însă cu prezența de celule alungite. Acestea pot sugera prezența hiperkeratozei.

Un aspect caracteristic al KS este reprezentat de prezența chisturilor de keratină. Scanarea 3D a permis identificarea de pseudochisturi cornoase în straturile epidermului în 83.33% dintre leziunile analizate. Acestea se pot observa ca structuri de obicei rotund - ovalare, de reflectivitate mai mică față de restul epidermului, de culoare neagră, cu distribuție neregulată. În funcție de incidență sau distribuție la nivelul epidermului precum și densitate a conținutului keratinic, pot apărea, foarte rar, ușor hiperreflective, dar cu aspect concentric sugestiv.

Modificarea aspectului vascular față de tegumentul perilezional cu vascularizație crescută sau vasodilatație - structuri rotunde cu aspect de găuri întunecate sau structuri liniare îngroșate cu margini negru închis, cu hiporefectivitate a semnalului au putut fi identificate în dermul papilar în majoritatea cazurilor.

Scanarea 3D HD-OCT a permis identificarea de structuri hiperreflective, intens luminoase, alb strălucitor, uneori cu aspect de puncte sau stelat la nivelul dermului papilar și în unele cazuri în epiderm sugerând prezența infiltratului inflamator cel mai probabil limfocitar, în 50,00% din cazuri, acesta corelându-se cu aspectul și istoricul de traumatizare a leziunilor.

## Corelații ale investigațiilor imagistice

### Carcinoame bazocelulare

Unele dintre elementele structurale enumerate anterior sunt echivalente și prezente în toate tipurile de investigații, cum sunt insulele tumorale. Acestea au fost prezente în 100,00% din cazuri la examenul histopatologic, foarte bine delimitate cu celule tumorale cu distribuție puțin dezorganizată, însă cu aspect monomorf, fără atipii sau mitoze aberante. Celule cu aspect bazaloid au încadrat periferia acestor cuiburi în dispoziția caracteristică palisadată. Prezența aspectului de clefting - separarea celulelor clonale maligne de stroma peritumorală a fost întâlnită în unele cazuri la secțiunile de HE. În cazul HD-OCT insulele tumorale, au fost identificate la 41 din 55 de tumori în modul vertical (74,55%) și respectiv la 40 în modul orizontal HD-OCT (72,73%). Echivalentul dermatoscopic al acestora este reprezentat de globule (blue-grey globules) și cuiburi (blue-ovoid nests) de diferite dimensiuni de culoare gri albastru prezente în 85,45% din cazuri și respectiv în cazul cuiburilor, în 80,00% din cazuri. Prezența insulelor tumorale este identificată dermatoscopic și prin prezența de structuri foliacee, prezente în 47,27% din cazuri sau structuri în spiță de roată, prezente în 41,81% din cazuri.

Stroma peritumorală a fost evidențiată în majoritatea cazurilor de CBC infiltrative, 72,41%, atât la scanarea HD-OCT slice cât și histopatologic. Stroma conjunctivă abundentă a fost evidențiată în 34 (61,82%) dintre tumori, atât superficiale cât și solide. Prezența fibrozei la examenul dermatoscopic este reprezentată de prezența zonelor astructurate de culoare albă. Aceasta a fost întâlnită în 50,91% din cazurile analizate, mai ales în lumină polarizată.

În ceea ce privește infiltratul inflamator, histopatologic a fost prezent în 100% din cazuri. Acesta a avut caracter polimorf sau cu predominanța limfocitelor la nivelul dermului superficial dar și profund, în unele cazuri cu melanofage intra și peritumoral, abundent în 37 din cele 55 de tumori (67,27%) și moderat în 18 (32,73%). În cazul investigației OCT în jurul insulelor tumorale a putut fi evidențiat marcat infiltrat inflamator la 35 de tumori

(63,64%) la scanarea verticală. A fost interpretat ca fiind semnificativ în cazul tumorilor solid infiltrative și moderat în restul tipurilor.

Privind vascularizația, numeroase mici hemoragii peri sau intratumorale în special în cazul CBC ulcerate precum și ectazii vasculare intra și peritumoral au fost evidențiate la examenul histopatologic în 51 din tumori (92,73%), cu o predominanță mai mare în cazul CBC solide – 27 din 29 de tumori (93,10%).

Reacție desmoplazică intra și peri tumorală însoțită de arii cu hiperemie a fost vizibilă histopatologic mai ales în cazul CBC solide și ulcerate, 10 cazuri (34,48%) și în 5 cazuri (19,23%) de CBC superficiale pe secțiunile histopatologice.

La scanarea HD-OCT nu au fost identificate zone cu caracteristici necrotice sau reacție desmoplazică intra și peritumoral, spre deosebire de examenul histopatologic.

Tegumentul perilezional a prezentat modificări de tip elastoza în aproape toate cazurile sau degenerescență actinică bazofilă dermală ce a putut fi evidențiată în 84,61% în fovelele superficiale și în 68,97% în formele solid infiltrative la examenul histopatologic. Aceste tipuri de modificări nu au putut fi identificate la explorarea OCT. La dermatoscopie au fost evidențiate structuri foliacee negative, cu aspect de zone depigmentate, în 20% din localizările de la nivelul feței și trunchiului superior, ce pot sugera elastoza dermică.

Dezorganizarea epidermică, întreruperea liniarității JDE de către insulele tumorale a fost identificată atât la scanarea OCT vertical - 42 de cazuri (76,36%) cât și la colorația HE în 51 din cazuri (94,55%). Invazia la nivelul dermului profund a putut fi identificată la colorația H-E în cazul a 20 de tumori (36,36%) în timp ce în cazul a 4 tumori solid infiltrative s-a identificat invazie la nivelul hipodermului (7,27%). În restul cazurilor modificările canceroase au ocupat dermul reticular și mediu.

În cazul scanării OCT determinarea invaziei profunde este imposibil de cuantificat din cauza penetrabilității limitate a fascicolului luminos.

HD-OCT permite stabilirea diagnosticului de CBC prin identificarea acestor aspecte morfologice prezente în proporții variabile. Prezența insulelor tumorale cu inelul

periferic întunecat reprezintă cel mai frecvent și caracteristic element structural care orientează diagnosticul de CBC. De asemenea, dimensiunile și formele insulelor tumorale, precum și localizarea acestora în raport cu membrana bazală sau structurile epidermice permit diferențierea între subtipurile tumorale, superficiale și infiltrativ-solide.

### ***Keratoze actinice***

Principalele modificări asociate cu diagnosticul HD-OCT al keratozelor actinice este asociat cu dezorganizare și hiperplazie epidermică asociată cu hiperkeratoză sau întreruperea stratului cornos, aceste modificări fiind vizibile în 23 din cazurile analizate la examenul histopatologic în timp ce dermatoscopic sunt traduse prin prezența structurilor în rozetă vizibile în lumină polarizată în 80,00% din cazurile analizate, cu dimensiuni mai mari în cazul formelor clinice eritematoase.

Prezența eritemului difuz sau pseudorețelei de culoare roz intens-roșu, la examenul dermatoscopic, este corelată cu prezența unui proces vascular anormal la nivelul leziunilor, vizibil atât pe secțiunile histopatologice cât și la scanarea HD-OCT. Acest aspect dermatoscopic a fost identificat în 88.00% din cazuri, în timp ce modificări vasculare au fost vizibile la scanarea HD-OCT 3D în 84.00% din cazurile analizate. Comparând modificările componente vasculare, ectazii sau număr crescut de capilare turgescențe la nivelul dermului papilar, acestea au fost prezente în 23 de leziuni la examenul histopatologic față de scanarea OCT care a evidențiat pattern vascular anomal în 21 de cazuri.

Semne ale unui proces patologic de keratinizare sunt reprezentate dermatoscopic și de prezența de structuri galbene opace, arii astructurate albe cu mase centrale de keratină. Prezența scuamelor albicioase la dermatoscopie, de asemenea, sugerează hiperkeratoza marcată histopatologic. La examinarea HD-OCT aceste modificări au fost asociate cu aspectul anormal de fagure, prezent în 88.00% din cazuri.

O trăsătură comună, întâlnită la examinarea H-E este reprezentată de degenerescenta actinică bazofilă dermală, marcată în 20 din leziunile analizate. Modificarea

epiteliului inferior cu alterări cito nucleare – tahicromazie, hipertrofie nucleară, pleomorfism, a putut fi observată indiferent de forma histopatologică întâlnită, comparativ cu scanarea OCT, unde aberațiile celulare, respectiv keratinocite atipice și diskeratotice au fost identificate într-un număr mic de leziuni, numai la scanarea 3D, doar în stadiul de KIN II-III, comparativ cu secțiunile histopatologice unde au fost prezente în 100.00% din cazuri. Aceste modificări displazice au fost observate cu precădere afectând epidermul și în special keratinocitele bazale, interfolicular. Prezența mitozelor keratinocitare atipice a fost observată doar pe secțiunile histopatologice și nu la scanarea OCT. Gradul de neoplazie intraepitelială keratinocitară – KIN- a putut fi stabilit cu exactitate, de asemenea, doar la examenul histopatologic.

Diskeratoza nu a fost identificată la evaluarea dermatoscopică, cu o frecvență scăzută la scanarea OCT (20 - 40%) față de acuratețea mai mare a examenului histopatologic.

Elastoza de la nivelul dermului, vizibilă în 92,00% la colorația HE nu a fost identificată la scanarea OCT sau dermatoscopie. La nivelul epidermului se poate observa scuamotizare bazală și prezența de keratinocite apoptotice sau a spongiozei și exudație fibrinoasă subiacentă, elemente identificate doar pe secțiunile histopatologice. O altă trăsătură comună întâlnită în 20 din cazurile analizate histopatologic este degenerescența actinică bazofilă dermală. Infiltratul inflamator în cantitate moderată sau marcată a putut fi evidențiat și la nivelul scanării HD-OCT modul 3D/en face, în 15 din cazurile analizate, în special KIN II-III, ca imprecis delimitate cu semnal hiperreflectiv- argintiu strălucitor la nivelul cărora se pot distinge structuri rotunde uneori cu centrul de culoare neagră ce pot fi asociate cu prezența celulelor inflamatorii.

### ***Keratoze seboreice***

Au fost identificate mai multe tipuri leziuni din punct de vedere histopatologic însă cu predominanța formei hiperkeratozice (papilomatoză/hiperkeratoză marcată) și acantozice (hiperkeratoză/papilomatoză redusă, cu strat gros de celule bazale între chisturi) și foarte puține adenoide cu coloane de celule bazaloide cu un aspect întretăiat sau ramificat. Prezența hiperkeratozei în cazul examenului histopatologic a fost evidențiată în 27 ( 90,00%) din cazuri în timp ce la HD- OCT aceasta a fost vizibilă în 24 din cazuri (80,00% ).

Prezența invaginărilor epidermice a fost de asemenea vizibilă la HD-OCT en face în 83,00% din cazuri și respectiv în 100,00% la examenul histopatologic. La acesta din urmă, extinderea cordoanelor proliferative keratinocitare în contact cu straturile profunde ale epidermului și modificarea liniarității JDE a fost mai clară în 70,00% din cazuri.

Un element frecvent întâlnit asociat keratozelor seboreice este reprezentat de prezența papilomatozei și hiperkeratozei, uneori însoțit de acantoză, vizibil la scanarea OCT în peste 80,00% din cazuri, asociat cu prezența de fisuri (ridges) sau cu aspectul de amprentă la magnificarea dermatoscopică.

Formațiunile specifice keratozelor seboreice respectiv pseudochiștii de keratină au fost vizibili în 100,00% din cazuri la histopatologie și în 83,33% la examinarea 3D HD-OCT. Prezența joncțiunii dermo-epidermice a fost vizibilă în toate cele 30 de cazuri la examinarea histopatologică și în 56,66% la examinarea HD- OCT.

Proliferarea epidermică și aspectul de fagure de miere, îngroșat, atipic, respectiv la examenul histopatologic prezența de proliferare epidermală papilomatoasă, a putut fi identificată în 100,00% din cazuri la examinarea histopatologică și în 80,00% la scanarea HD-OCT en face, în detrimentul acantozei.

Alternanța ortokeratozei cu parakeratoză a fost vizibilă cu certitudine doar la secțiunile histopatologice în 20 (66,66%) dintre cazuri. Acantoză a fost vizibilă în 25 (83,33%) din cazuri la secțiunile histopatologice și în 33,33% din cazuri la scanarea 3D HD-OCT, ceea ce sugerează sensibilitatea mult redusă a celei din urmă.

Pe secțiunile histopatologice s-a putut evidenția o pigmentare semnificativă a keratinocitelor bazale, în 76,66% din cazuri, însă la scanarea HD-OCT nu au fost asociate modificări de pigmentare.

Privind marginile leziunilor, acestea au fost precis delimitate la examenul histopatologic în 100,00% din cazuri atât în profunzime cât și lateral. De asemenea la dermatoscopie, leziunile mai puțin elevate au prezentat margini bine delimitate, cu invaginații relativ abrupte, ascuțite doar în cele plane. Marginile laterale lezionale au fost identificate și la scanarea HD-OCT prin raportare la stratificarea neîntreruptă epidermică a tegumentului perilezional.

Vascularizație crescută dar nespecifică, a fost identificată și la examenul histopatologic și la scanarea HD-OCT, de asemenea mai proeminentă în cazul leziunilor traumatizate.

## Aspecte și corelații în alte afecțiuni cutanate

### *Leziuni vasculare – angioame*

La scanarea HD-OCT 3D se poate observa o întrerupere a liniarității joncțiunii dermo-epidermice precum și a stratificării cutanate epidermice. La nivelul dermului și epidermului se poate observa prezența de structuri cu dimensiuni variabile și forme rotund - ovalare, alăturate, de culoare întunecată, ce sunt asociate cu hiporefectivitate. Aspectul este unul omogen, în ciuda diferențelor de dimensiuni a structurilor de culoare neagră, ce reprezintă lacunele vasculare, cu dispoziție centrală.

Marginile profunde ale leziunilor sunt imposibil de vizualizat cel mai probabil din cauza semnalului OCT diminuat, datorită consistenței lezionale, comparativ cu alte afecțiuni sau cu tegumentul indemn. În cazul leziunilor traumatizate respectiv, 41,66%, prezența crustei hemactice a redus și mai mult penetrabilitatea semnalului OCT către zonele profunde. În unele cazuri se pot observa multiple structuri vasculare întunecate negru intens, cu forme variabile și calibru mare în 1/3 derm superficial, în funcție de incidență. Aprecierea limitelor laterale lezionale sunt greu de cuantificat, mai ales în cazul leziunilor de dimensiuni mari sau în cazul celor care sunt suprapuse peste tegument perilezional eritematos sau cu telangiectazii fine perilezionale.

### *Psoriazis vulgar*

HD-OCT a evidențiat o serie de caracteristici asociate psoriazisului vulgar, cum ar fi delimitarea clară și exactă a stratului cornos. Îngroșarea epidermului și prezența hiperkeratozei, au fost identificate în aproape toate cazurile la HD-OCT slice/vertical dar și la examenul dermatoscopic prin prezența de scuame cu aspect pluristratificat, sidefii, ce acoperă uniform întreaga suprafață a plăcii în 100,00% din cazuri.

Prezența parakeratozei, a putut fi vizualizată în anumite părți ale plăcii ca zone mici, cu absorbție crescută de lumină, alb strălucitor, cu structuri hiper-reflective nucleate. In ceea ce privește delimitarea joncțiunii dermo-epidermice aceasta a putut fi identificată cu exactitate

doar în anumite părți ale plăcii, cel mai probabil din cauza infiltratului inflamator existent în cantități diferite care poate genera o imagine blurată.

Pătrunderea semnalului luminos la nivelul dermului superficial în anumite zone lezionale a oferit detalii despre aspectul rete ridges. Acest lucru a putut fi observat în special la nivelul plăcilor la care nu a fost evidentă o îngroșare semnificativă a epidermului, deși reflectivitatea de la nivelul leziunii a fost cu mult mai redusă comparativ cu pielea perilezională. În leziunile în care acest lucru a fost vizibil, rete ridges au îmbrăcat un aspect modificat, acestea apărând fie într-un număr mai mare sau lărgite/alungite, coalescente în porțiunea lor inferioară. Alterări au fost observate și la nivelul papilelor dermice, care apar destinse, hiperplaziate sugerând prezența papilomatozei. Aceste aspecte sunt comparabile cu trăsăturile descrise la examenul histopatologic.

Comparativ cu tegumentul perilezional la nivelul plăcilor de psoriazis a putut fi observat un număr mai mare de capilare, la nivelul dermului superficial (1/3 superioară) continuu sau, în unele zone ale leziunii, în papilele dermice destinse, acestea generând un aspect de mici cavitați de culoare negru închis, fie liniare, fie rotund/ovalare. Dermatoscopic, pe suprafața lezională au fost identificate vase cu aspect monomorf, punctate, pe alocuri puțin încolăcite, distribuite de obicei regulat, pe toată suprafața lezională, cu o sensibilitate de 100.00%, mai ales după îndepărtarea scuamei aderente

În ceea ce privește **mycozisul fungoides**, aspectele OCT identificate nu suportă sensibilitatea examenului histopatologic. Îngroșarea stratului cornos, ștergerea joncțiunii dermo-epidermice și prezența de arii hiperreflective ce sugerează o cantitate foarte mare de infiltrat aberant atât la nivelul dermului papilar și uneori în locul JDE, sunt insuficiente pentru aspectul tipic histopatologic limfocitar alterat, cu prezența de limfocite cerebriforme, cu nuclei hiper cromatici ce au fost găsite fie izolate, fie grupate în 100,00% din cazuri, pe secțiunile de hematoxilin eozină.

Scanarea HD-OCT în cazul **sclerodermiei localizate** a evidențiat de asemenea modificări semnificative față de pielea sănătoasă, atât la nivelul epidermului cât și în derm. În cazul leziunilor recente, prezența edemului și inflamației abundente a fost tradusă la OCT ca un aspect uniform dens al dermului, în asocieră cu o rețea anormală de fibre de colagen. Fibrele de colagen prezintă modificări atât de grosime – acestea apar ca fiind îngroșate, scurtate sau intercalate dar și de dispoziție fiind distribuite într-un patrn paralel cu straturile

superficiale epidermice, generând o imagine continuă omogenă a dermului papilar și blocând prin densitatea acestora pătrunderea și răspândirea în profunzime a fascicolului luminos în partea profundă a dermului reticular.

Comparând scanarea plăcilor de morfee prin metoda tomografiei în coerență optică cu examenul histopatologic s-au putut observa elemente comune capabile să certifice diagnosticul. Prezența matricei anormale a fibrelor de colagen, îngroșate, scurtate și intercalate, a fost vizibilă la scanarea HD-OCT cu modificări de captare a semnalului luminos, cât și la examenul histopatologic. Absența foliculilor pilosebacei a fost și ea observată la scanarea verticală a HD-OCT, element confirmat și histopatologic dar și dermatoscopic.

## Discuții și Concluzii

Studiul prezent pornește de la o investigație succesivă a unor leziuni cutanate maligne sau premaligne prin mai multe metode de diagnostic paraclinic. Luând în considerare faptul că tomografia în coerență optică nu reprezintă încă o tehnică consacrată în practica dermatologică, aflându-se în momentul actual încă în stadiul de cercetare, am corelat diversele aspecte și patternuri obținute aplicând această metodă imagistică cu elementele evidențiate prin dermatoscopie și respectiv histopatologie, acestea din urmă fiind proceduri de referință, respectiv “gold standardul” în cazul diagnosticului dermatologic.

Având în vedere necesitatea unui diagnostic rapid și minim invaziv în anumite tumori cutanate maligne și premaligne, am introdus în acest studiu unele dintre cele mai frecvent întâlnite formațiuni tumorale tegumentare, respectiv carcionamele bazocelulare, keratoze actinice și seboreice, dar și afecțiuni inflamatorii, cu scopul de a cerceta calitatea și utilitatea informațiilor rezultate prin scanarea HD-OCT și ulterior compararea rezultatelor obținute cu cele de la examenul dermatoscopic.

Tehnicile imagistice utilizate sunt complementare și oferă informații care își găsesc echivalent la aspectul histopatologic, respectiv dermatoscopia oferă informații atât de suprafață cum ar fi dimensiunea, simetria, culoarea dar și arhitecturale, generate de vizualizarea suprapusă a straturilor orizontale ale diferitelor tipuri de celule. Astfel prin dermatoscopie se pot vizualiza prezența de globule, puncte, tipul sau modificările vasculare, marginile lezionale sau alte particularități structurale. Pentru o mai bună acuratețe a datelor obținute, leziunile introduse în studiul prezent au fost analizate și din punct de vedere histopatologic.

Pornind de la diversele clasificări și algoritmi de diagnostic enumerate în literatura de specialitate, care au la bază elemente structurale vizualizate prin această metodă, am putut corela ulterior datele obținute prin aplicarea tomografiei în coerență optică cu scopul de a determina potențialul diagnostic al acestora din urmă față de leziunile maligne sau benigne cutanate selectate. În ultimii ani o atenție sporită a fost îndreptată în determinarea specificității OCT, ca metodă de diagnostic infailibilă în confirmarea diferitelor afecțiuni cutanate, mai ales

cancere cutanate atât melanocitare cât și non melanocitare, cu rezultate diferite în funcție de patologia aleasă, tipul sistemului OCT utilizat, formă clinică, etc. Astfel, într-un studiu realizat de Olsen J. s-a constatat că diagnosticarea leziunilor CBC prin tehnica OCT are o sensibilitate de la 86%-95% și o specificitate de la 81%-98% (Olsen et al., 2016). Markowitz et al. a prezentat ca procent de diagnosticare corectă pentru examenul clinic o valoare de 57,4%, pentru dermatoscopie 69,6% și pentru OCT 87,8%, iar gradul de sensibilitate de 62,9% pentru examenul clinic, 78,6% pentru dermatoscopie și 92,9% pentru OCT (Markowitz et al., 2015)

Tomografia în corență optică și mai ales high definition OCT permite identificarea captării de imagini verticale dar și în plan orizontal precum și captare 3D a tegumentului analizat, oferind informații *in vivo* comparabile cu examenul histopatologic asociate cu modificările cutanate din diverse formațiuni tegumentare cum sunt vascularizația, suprapunerea structurilor epidermice, joncțiunea dermo-epidemică, sau caracteristicile dermului superficial. Pornind de la datele existente în studii precedente asemănătoare cu cercetarea actuală, am găsit ca fiind utilă obținerea de informații prin utilizarea acestor metode imagistice precum și corelarea datelor obținute, pentru a stabili elemente de concordanță și/sau complementaritate între cele doua tehnici imagistice non-invazive și examinarea invazivă histopatologică, țintind către o posibilă elaborare de protocoale noi non-invazive, rapide care ar putea să ghideze ușor diagnosticul clinic în tumori cutanate cum sunt carcinomul bazocelular, keratozele actinice sau seboreice sau să confirme unele patologii inflamatorii (Boone et al, 2013; Boone et al, 2016; Hossam et al., 2015; Welzel et al., 2003; Boone et al., 2012; Maier et al., 2015; Gambichler et al., 2014; Mogensen et al., 2011; Coleman et al., 2013; Ulrich et al., 2007; Aneesh et al., 2011; Schuh et al., 2016, Marneffe et al., 2016).

Având la început o analiză completă a aspectului la HD-OCT al tegumentului normal în diferite zone anatomice, prin prezența lotului format din 25 de pacienți clinic sănătoși introduși în studiu, am putut identifica cu ușurință prezența modificărilor diverse patologice. Date precum evidențierea stratificării uniforme a epidermului, prezența și grosimea stratului cornos în funcție de localizarea anatomică (diferențele de grosime de la nivelul palmelor și plantelor față de alte zone anatomice), aspectul ușor modificat al joncțiunii dermo-epidermice în funcție de localizarea anatomică, respectiv mai rectiliniu la nivelul zonei cervicale și cu un grad variabil de ondulație în alte zone, cum ar fi de exemplu trunchiul sau

membrele, au fost esențiale pentru orientarea rapidă și precisă a gradului de dezorganizare tisulară la nivel lezional.

Epidermul împreună cu stratificarea sa neîntreruptă, a fost evidențiat la scanarea HD-OCT ca o bandă continuă, omogenă, de grosime variabilă, prezentând un semnal de penetranță superior dermului subiacent. Grosimea epidermului nu a fost determinată cu exactitate pentru fiecare patologie analizată, acest lucru făcându-se selectiv doar în unele afecțiuni, comparându-se aspectul țesutului sănătos cu zona afectată, măsurând distanța dintre cel mai superficial punct de penetrare al fascicolului luminos – primul vârf de intensitate, și cel de-al doilea vârf raportat la joncțiunea dermo-epidermică, tehnică susținută și de alte cercetări, însă determinarea grosimii epidermului nu a constituit obiectivul major al acestei cercetări, spre deosebire de alte studii (Gamblicher et al, 2006; Welzel J et al, 2004). Imediat sub joncțiunea dermo-epidermică a cărei integritate și liniaritate este esențială în stabilirea unui proces patologic cu extindere către straturile profunde ale pielii, s-au putut identifica caracteristici ale dermului în special superficial, dar și reticular. Intensitatea semnalului luminos prezintă penetrabilitate diferită la nivelul dermului în afecțiunile analizate, însă suficientă pentru a oferi detalii legate de vascularizație, de aspectul arhitectural generat de modificările matricei celulare sau extracelulare a fibrelor de colagen în funcție de unghiul de secțiune.

O limitare a tomografiei în coerență optică este reprezentată de penetrabilitatea destul de redusă în profunzimea tegumentului, puțin peste 1 mm, astfel că în majoritatea cazurilor este imposibil de obținut informații despre dermul profund sau hipoderm, cum ar fi de exemplu stabilirea marginilor profunde ale leziunilor. De asemenea tot din aceeași limitare, leziunile care sunt foarte mult elevate deasupra planului cutanat nu au putut fi introduse în studiu, deoarece ar fi fost imposibilă distingerea tegumentului perilezional normal, făcând astfel improbabilă identificarea elementelor structurale obținute în absența unui plan de referință. O delimitare clară între dermul papilar și reticular nu este posibilă în majoritatea leziunilor analizate prin rezoluția OCT chiar și cu funcția actuală de high definition. Datele obținute cu privire la aspectele elementelor dermice se aliniază cu cele din alte studii (Gambichler T., 2007(B); Gambichler T., 2011; Avanki et al., 2011; de Giorgi, 2005, Podoleanu et al., 2005).

Comparând aspectele obținute prin cele două tehnici imagistice cu examenul histopatologic, informațiile obținute au putut fi susținute și corelate cu cele din alte cercetări, în leziunile analizate. Afectarea arhitecturii epidermice a fost întâlnită în toate tipurile de leziuni incluse în studiu, fie prin modificări de grosime sau structură. Astfel, în majoritatea leziunilor de tip keratoze seboreice la nivelul epidermului s-a putut observa prezența hiperkeratozei ce apare ca o bandă continuă cu reflectivitate scăzută întreruptă inegal de prezența de striuri albicioase. Îngroșări ale epidermului, întreruperea stratului cornos, modificări de tip hiperkeratoză/parakeratoză au fost identificate și în unele cazuri de keratoze actinice analizate sau afecțiuni inflamatorii cum ar fi psoriazisul vulgar. Dezorganizarea epidermică cu ștergerea joncțiunii dermo-epidermice a fost vizibilă în aproape toate cazurile de carcinoame bazocelulare analizate, indiferent de subtipul histopatologic, solid/infiltrativ sau superficial. Sensibilitatea și specificitatea HD-OCT în cazul modificărilor de la nivelul epidermului a fost comparabilă în majoritatea cazurilor cu rezultatul examenului histopatologic, considerat gold standard de diagnostic în oricare dintre leziunile analizate, respectiv în carcinoamele bazocelulare într-un procent de 76.36 % , în keratozele actinice până la 84,00 din cazuri în funcție de subtipul histopatologic, iar în keratozele seboreice între 80,00-83,00% din cazuri (  $p < 0,05$ ).

În ceea ce privește modificările joncțiunii dermo-epidermice acestea au fost vizualizate cu o sensibilitate de peste 76% în cazul CBC la scanarea OCT respectiv, 56,66% în cazul keratozelor seboreice traumatizate și mai puțin în cazul keratozelor actinice cu un grad de neoplazie intraepitelială semnificativă la examenul histopatologic. Statistic, există o corelație semnificativă între absența inflamației și gradul de dezorganizare al straturilor epidermice, prezența hiperplaziei cu sau fără hiperkeratoză și claritatea joncțiunii la scanarea HD-OCT. Acest element arhitectural a fost mai puțin decelabil în leziunile traumatizate, ulcerate, inflamate sau cu îngroșare epidermică importantă, astfel încât datele obținute în studiul actual, referitoare la vizibilitatea scăzută a joncțiunii sunt susținute teoretic (Welzel et al., 2004; Maier et al., 2013; Boone et al., 2013; Gambichler, 2011).

În cazul CBC un element caracteristic histopatologic este reprezentat de prezența insulelor tumorale, cu specificitate și sensibilitate de 100,00%, care sunt celule tumorale, grupate de obicei în formațiuni rotund ovalare sau cordoane, cu diferite localizări (conectate cu epidermul, în dermul superficial, reticular sau invazive în hipoderm și subcutanat. Echivalentul acestora la examinarea HD-OCT este reprezentat de prezența de structuri, de

asemenea rotund - ovalare, de diferite dimensiuni, întunecate, de culoare negru închis sau gri cenușiu, înconjurate de o margine mai puțin intensă ca centrul lezional și un inel periferic neîntrerupt, negru foarte intens, ce poate sugera dispoziția caracteristică a celulelor tumorale în palisadă ce sugerează insulele tumorale. Acest element structural a fost identificat într-un procent ridicat indiferent de subtipul clinic al CBC, 76,73%, reprezentând un criteriu valid de diagnostic, oferind o sensibilitate crescută a HD-OCT și o asociere semnificativă statistic atât cu examenul histopatologic cât și cu dermatoscopia, unde elementele menționate apar ca și globule sau cuiburi ovoide albastru gri (80,00%), puncte, structuri în spiță de roată, în concordanță cu datele din literatură. (*The chi-square statistic is 2,5286,  $p < .05$ .*) (Maier et al., 2013; Boone et al., 2015; Boone et al., 2012, Gambichler et al., 2007; Gambichler et al., 2014, Hussain et al., 2015).

Studiul prezent a evidențiat, de asemenea, o strânsă corelație între modificările structurale întâlnite în keratozele actinice la scanarea HD-OCT comparativ cu examenul histopatologic și dermatoscopic, cum ar fi dezorganizarea epidermică, hiperkeratoza sugerată de prezența unei benzi continue de culoare neagră, întreruptă aleator de striuri albicioase neregulate și zone gri, în porțiunea distală a imaginii OCT verticale și/sau orizontale, în 92.00% din cazuri, elemente cu semnificație diagnostică și statistică. Întreruperea stratului cornos ( în 84.00%) precum și aspectul anormal de fagure (în 88.00%) sunt elemente structurale cu concordanță histopatologică, prin prezența hiperplaziei epidermice, hiperkeratoză, parakeratoză, diskeratoză, acantoză și dermatoscopic prin prezența de orificii foliculare dilatate, structuri de tip rozetă ( în 80.00%), elemente ce sunt corelate cu alte cercetări similare. ( $p < .05$ ) (Boone et al., 2013; Boone et al. , 2016; Mogensen et al., 2009; Boone et al., 2015).

În acest studiu au fost evidențiate și elemente structurale caracteristice keratozelor seboreice de asemenea cu corespondență histopatologică și dermatoscopică, cum ar fi îngroșarea și proliferarea epidermică (în 80,00% din cazuri), prezența invaginărilor epidermice și keratochiștilor (în 83,33% din cazuri), prezența papilomatozei ( în 33,33% din cazuri). Dermatoscopic, frecvența acestor structuri a fost întâlnită în procent de 93,33% sub formă de pseudochisturi, orificii comedoniene, în procent de 83,33%, ceea ce evidențiază o corelație statistică similară între cele 2 metode imagistice și examenul histopatologic, unde proliferarea epidermică cu hiperkeratoza, pseudochisturile și papilomatoza au fost întâlnite

între 90,00% și 100,00% din cazuri. (*the result is  $p < .05$* ). Aceste modificări cu semnificație diagnostică au fost raportate și în alte studii de specialitate. (Boone, 2014).

Pentru o mai bună comparație și pentru a crește exactitatea diagnostică a imaginilor HD-OCT în ceea ce privește anumite tumori cutanate, am analizat în cercetarea curentă și câteva cazuri de alte afecțiuni cronice, cum sunt psoriazisul vulgar, mycozisul fungoides în stadiul de placă și leziuni ce implică rețeaua dermică colagenică, cum este sclerodermia localizată. De asemenea, tumorile de tipul CBC, care clinic au prezentat un aspect globulos, au fost comparate vizual, cu modificările înregistrate în angioamele cutanate, cu sau fără aplicarea unor filtre OCT cu polarizare diferită, pentru stabilirea unor modificări caracteristice ale ambelor. Prin urmare aspectele arhitecturale identificate în cazul carcinoamelor de tipul insulelor tumorale oferă imagine diferită lacunelor vasculare angiomatoase al căror conținut dens reduc semnificativ penetrabilitatea semnalului OCT. Raportarea HD-OCT și dermatoscopie în cazul psoriazisului vulgar, evidențiază modificări demne de aspectul histopatologic în favoarea HD-OCT, respectiv îngroșarea epidermică și hiperkeratoza au fost întâlnite în 100.00% din cazuri în cazul plăcilor de psoriazis. O parte dintre aspectele menționate mai sus, au avut echivalent semnificativ statistic comparativ cu dermatoscopia și cu examenul histopatologic. Aspectele identificate se aliniază cu cele existente în literatura de specialitate (Lacarrubba et al., 2015; Boone et al., 2013; Zafar, et al., 2014; Morsy et al., 2010; Welzel et al., 2003; Gambichler et al., 2005). O sensibilitate și specificitate scăzută au fost întâlnite în cazul mycozisului fungoides în studiul actual, unde scanarea HD-OCT nu a evidențiat trăsături structurale caracteristice, deși în literatura de specialitate există studii care susțin modificări fenotipice celulare citoplasmice și nucleare (nucleolare) la scanarea OCT (Boone et al., 2013; Gambichler et al., 2013; Phillips et al., 2011). În cazul sclerodermiei localizate, au putut fi înregistrate imagini clare HD-OCT, identificându-se cu ușurință modificări în special la nivelul dermului, generate cel mai probabil de rețeaua anormală de colagen, susținute și de partea teoretică. (Su P et al., 2015). Ar fi utilă cercetarea acestor observații în studii ulterioare, pentru a putea crește sensibilitatea HD-OCT, posibil pe un număr mai mare de pacienți și/sau în mai multe tipuri de afecțiuni inflamatorii, corelate eventual și cu alte metode paraclinice de diagnostic, cum ar fi microscopia confocală sau detalii imunohistochimice.

Cercetarea actuală este prima de acest fel, unicentrică, care realizează o analiză directă între aspectul dermatoscopic și cel determinat prin tomografia în coerență optică,

comparativ cu examenul histopatologic, într-un numar convenabil de formațiuni tumorale benigne și maligne, conținând și o comparație reală cu tegumentul sănătos din diferite zone anatomice dar și cu alte aspecte structurale din diferite leziuni inflamatorii sau alte tumori cutanate de tipul angioamelor, cu sistemul high definition OCT, modelul Skintell. Raportările anterioare din literatura de specialitate, au fost realizate fie multicentric, fie pe un număr mai mic de cazuri, fie restricționate la un singur tip de tumoră cutanată sau fără succesiunea tuturor investigațiilor aplicate, absența unui lot martor de pacienți sănătoși care să obiectiveze modificările patologice în raport cu caracteristicile demografice prezente, sau cu utilizarea altor sisteme OCT ( ex. Vivosight) (di Ruffano et al., 2018; Maier et al., 2013; Boone et al., 2015; Boone et al., 2012; Jemec et al., 2015; Gambichler et al., 2007; Gambichler et al., 2014; Hussain et al., 2015; Boone et al., 2013; Mogensen et al., 2009; Boone et al., 2015; Boone, 2016, Markowitz et al., 2015, Markowitz et al., 2016).

În ceea ce privește vascularizația întâlnită la nivelul leziunilor, a fost posibilă identificarea acesteia la scanarea HD-OCT, precum și cuantificarea cantitativă dar și calitativă a dimensiunilor, formei sau distribuției structurilor vasculare, raportată atât la țesutul sănătos cât și între diferitele tipuri de tumori sau leziuni cutanate. În acest studiu am încercat să corelez aspectul de vascularizație mai accentuată comparativ cu pielea sănătoasă dar și să descriu modelul și frecvența vaselor în tumorile și leziunile inflamatorii analizate, comparându-le cu prezența vaselor la examenul dermatoscopic și în majoritatea cazurilor și histopatologic, pentru a obiectiva acuratețea datelor obținute prin analiza HD-OCT. Rezultatele au arătat o concordanță diferită în funcție de leziunile analizate respectiv: 54,55% în cazul CBC la scanarea OCT comparativ cu dermatoscopia, 96,31%, în KA modificările vasculare au fost întâlnite în 84,00% la HD-OCT comparativ cu dermatoscopia de 88,00% și de sub 56,00% în cazul keratozelor seboreice. De asemenea un număr crescut de vase a fost observat la scanarea OCT și în cazul psoriazisului, mycozisului fungoides și vascularizație redusă, uneori absentă, în cazul plăcilor cronice de sclerodermie. Rezultatele statistice au avut semnificație relevantă între prezența vascularizației crescute la nivel lezional comparativ cu țesutul sănătos ( $p < 0,01$ ). Cu toate acestea o specificitate și sensibilitate mai mare a vaselor în cazul CBC este netă în favoarea dermatoscopiei, HD-OCT neoferind detalii legate de aspectul tipic arborescent al acestora. Totodată, detaliile vasculare generează mai puțină importanță diagnostică, în cazul KA, KS sau alte afecțiuni inflamatorii, din cauza lipsei amănuntelor specifice ale pereților sau tipului capilarelor, HD-OCT oferind mai multe detalii asociate calibrului, formei și distribuției lezionale.

Detalii privind aria peritumorală au fost obținute prin toate cele trei metode, fiind înregistrate modificări și aspecte diferite în funcție de patologia analizată. Astfel în cazul CBC, prezența stromei peritumorale a fost decelată la scanarea OCT orizontală în 74,55%, fiind bine reprezentată în 61,82% din cazuri. Comparând cu examenul dermatoscopic, unde echivalentul acestui aspect este tradus prin prezența ariilor astructurate de culoare albă – fibroză- întâlnită în 50,91%, din cazuri reiese că HD-OCT prezintă o sensibilitate mai mare în ceea ce privește decelarea modificărilor perilezionale, însă mai mică față de examenul histopatologic, unde detalii asociate stromei conjunctive peritumorale au fost descrise în 100,00% din cazuri.

Caracterul superior al examenului histopatologic este asociat și cu posibilitatea determinării și a altor aspecte ce țin de tegumentul perilezional, care pot aduce informații în plus referitor la un viitor prognostic local sau general. Prin urmare modificări de tipul elastozei sau degenerescentei bazofile dermale au fost descrise în 84.61% din formele superficiale ale CBC și în 68.97% din formele solid infiltrative. Sensibilitatea OCT a fost înregistrată ca fiind scăzută în evaluarea modificărilor dermale perilezionale, vizualizându-se totuși prezența unor arii alb intens, cu aspect de cordoane suprapuse și comprimate, ce pot sugera alterarea rețelei colagenice, modificare descrisă ca efect de stretching în alte studii, (Boone et al., 2014) comparativ cu examenul dermatoscopic care asociază modificări de tip structuri negative sau lentiginoase ce pot sugera agresiune actinică, însă, de asemenea, fără certitudinea oferită de examenul histopatologic.

Studiul prezent nu susține prezența modificărilor lezionale la scanarea HD-OCT în funcție de fenotip, asemănător microscopiei confocale, unde tegumentul cu pigment melaninc crescut generează imagini mai clare comparativ cu fenotipul deschis. Cu toate acestea, în literatura de specialitate există studii care susțin apropierea HD-OCT de caracteristile microscopiei confocale prin care aceste aspecte pot fi determinate (Boone et al., 2013).

De asemenea în cercetarea actuală, determinarea pigmentării bazale din diferitele tumori analizate, nu a putut fi identificată precum și morfologia exactă celulară în cazul infiltratelor inflamatorii dermice, comparativ cu alte cercetări (Boone et al., 2013; Gambichler, 2007).

Marginile lezionale tumorale au fost descrise ca fiind precis sau imprecis delimitate, în imaginile obținute prin cele 2 metode diagnostice și raportate la limitele de rezecție histopatologică. Aspectul clar delimitat al marginilor profunde ale tumorilor cutanate incluse nu s-a putut realiza dermatoscopic și nici la scanarea HD-OCT indiferent de incidența, decât în foarte puține cazuri, în leziuni foarte superficiale, așadar fără semnificație statistică. Prin urmare, stabilirea limitelor profunde lezionale nu reprezintă o afinitate a sistemului HD-OCT cu rezoluția actuală încorporată, acest lucru putând să scadă acuratețea monitorizării anumitor tratamente în tumorile maligne și premaligne prin reevaluarea lezională HD-OCT în dinamică sau să orienteze imprecis excizia chirurgicală de obicei cu deficit în exces. Evaluarea marginilor laterale a arătat o concordanță semnificativă, în special în cazul leziunilor benigne de tipul keratozelor seboreice și mai mică în cazul CBC sau keratozelor actinice infiltrative, posibil și datorită capacității 3D a HD-OCT de a analiza leziunea, comparativ cu dermatoscopia, care deși oferă o scanare doar în plan orizontal, de cele mai multe ori suprapune corect diametrul modificărilor lezionale cu cele evidențiate prin examenul histopatologic.

Un alt neajuns al studiului prezent a fost reprezentat de caracteristicile tehnice ale sistemului OCT utilizat, care în ciuda rezoluției înalte față de sistemul convențional, a prezentat o penetrabilitate scăzută în structurile profunde cutanate. De asemenea dimensiunea mică, de doar câțiva mm, a lentilei sondei de captare, a îngreunat poziționarea corectă la nivelul leziunilor pentru obținerea unei imagini nedistorsionate. De asemenea, au fost necesare numeroase capturi seriate pentru a acoperi întreaga suprafață lezională.

HD-OCT ofera în același timp o claritate a imaginilor satisfăcătoare, putând fi identificate elemente arhitecturale care în mod curent sunt furnizate de examenul histopatologic, atât epidemice, legate de stratificarea cutanată - strat cornos, granulos, spinos, bazal, joncțiune dermo-epidemică, elemente de detaliu de la nivelul dermului, cum sunt densitatea sau aspectul vaselor de sânge, aglomerări celulare asociate inflamației, modificări ale uniformității rețelei colagenice precum și structuri specifice, cum sunt insulele tumorale cu dispoziție variabilă în cazul CBC sau pseudochisturile de keratină în cazul KS. Alte modificări vizibile până în momentul prezent doar prin metoda histopatologică, sunt reprezentate de prezența hiperkeratozei, parakeratozei, posibil acantoză, papilomatoză, ulcerații focale, vascularizație accentuată difuză.

Ambele tipuri de investigații imagistice prezintă informații cu valoare diagnostică importantă comparabile cu examenul histopatologic, acestea fiind complementare. Așadar compararea datelor obținute prin cele două proceduri este utilă în aprecierea calității și utilității datelor furnizate prin tomografia în coerență optică, tehnică emergentă, incomplet studiată până în prezent, în multe dintre afecțiunile cutanate. Prin coroborare, informațiile obținute ar putea fi suficiente pentru un diagnostic de certitudine, însă fără invazivitatea și riscurile asociate biopsiei cutanate.

Studiul de față a arătat corelații cu semnificație statistică în ceea ce privește prezența de structuri specifice la nivelul epidermului și dermului în funcție de patologia analizată ce își găsesc echivalent la examenul dermatoscopic și histopatologic. Dispersia semnalului HD-OCT până la nivelul structurilor dermice este direct suprapusă cu grosimea și modificările epidermice și cu gradul de absorbție luminoasă și refracție al componentelor cutanate, nefiind influențate în mod direct de prezența pigmentului melanic, așa cum se întâmplă în cazul dermatoscopiei, unde melanina din straturile epidermice superficiale împiedică vizibilitatea modelului arhitectural subiacent (leziuni melanocitare intens pigmentate). Cu toate acestea multe dintre structurile remarcate la scanarea OCT sunt vizibile și la dermatoscopie, de exemplu insulele tumorale din CBC traduse prin prezența globulelor și cuiburilor ovoide, prezența orificiilor foliculare dilatate și structurilor în rozetă ce sunt corelate cu aspectul de fagure atipic, hiperkeratoză la OCT în KA, prezența pseudochiștilor de keratină la OCT ce sunt apanajul KS suprapuse cu orificiile comedoniene și structurile milia la dermatoscopie, prezența papilomatozei din psoriazisul vulgar la OCT corelată cu zonele astructurate albicioase și scuame la dermatoscopie, prezența vascularizației modificate ca densitate, toate acestea în concordanță cu datele din literatura de specialitate.

Putem estima cu ușurință că tomografia în coerență optică poate fi considerată o procedură prin care poate fi apreciată simetria și intensitatea haosului sau dezorganizării stratificării cutanate normale, acest lucru fiind un parametru esențial, în primă fază, pentru diferențierea substratului malign sau benign al leziunilor ce se doresc evaluate. De asemenea în acest studiu a putut fi evidențiată utilitatea OCT în diferențierea *in vivo* a subtipurilor de carcinoame bazocelulare, respectiv subîmpărțite în două categorii, superficiale sau nodulare-infiltrative, precum și posibilitatea aprecierii în mai mică măsură a gradului infiltrativ-neoplazic în cazul keratozelor actinice, aceste date corelându-se cu examenul histopatologic.

Tomografia în coerență optică este o metodă imagistică de diagnostic emergentă, non-invazivă, cu un raport pozitiv cost-eficiență, cu potențial crescut de aplicabilitate în sectorul dermatologic în special pentru evaluarea patologiei tumorale melanocitare și nonmelanocitare, benigne sau maligne.

Studiul de față semnifică un punct de plecare pentru o posibilă cercetare mai amplă, implicând în paralel mai multe tipuri de afecțiuni cutanate, tumorale, inflamatorii, infecțioase, poate pe un număr considerabil mai mare de pacienți, cu sau fără corelarea și cu alte metode imagistice simultan, cum sunt microscopia confocală, ultrasonografia cutanată sau chiar sisteme OCT diferite (dynamic OCT, doppler OCT, polarization-sensitive, optical coherence elastography, spectroscopic OCT). Informațiile obținute prin cercetarea actuală pot constitui premisele dezvoltării unui posibil protocol eminent neinvaziv, în vederea stabilirii diagnostice rapide în cazul anumitor tumori cutanate, pentru direcționarea rapidă a opțiunii terapeutice, inclusiv necesitatea exciziei chirurgicale, sau chiar monitorizarea răspunsului la tratamentul medicamentos în alte afecțiuni inflamatorii și infecțioase.

Cercetarea prezentă își dorește să atribuie tomografiei în coerență optică cu rezoluție înaltă un rol intermediar ca metodă infailibilă diagnostică, lipsită de riscuri, în diferite afecțiuni cutanate, poziționată între examenul dermatoscopic limitat la vizualizarea detaliilor structurale exclusiv în plan orizontal și invazivitatea examenului histopatologic.

## Bibliografie selectivă

- Avanaki, M. R., & Hojjatoleslami, A. (2013). Skin layer detection of optical coherence tomography images. *Optik*, 124(22), 5665-5668.
- Boone, M. A. L. M., Marneffe, A., Suppa, M., Miyamoto, M., Alarcon, I., Hofmann-Wellenhof, R., ... & Del Marmol, V. (2015). High-definition optical coherence tomography algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and from squamous cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(8), 1606-1615.
- Boone, M. A., Norrenberg, S., Jemec, G. B. E., & Del Marmol, V. (2012). Imaging of basal cell carcinoma by high-definition optical coherence tomography: histomorphological correlation. A pilot study. *British journal of dermatology*, 167(4), 856-864.
- Boone, M., Norrenberg, S., Jemec, G., & Del Marmol, V. (2013). High-definition optical coherence tomography: adapted algorithmic method for pattern analysis of inflammatory skin diseases: a pilot study. *Archives of dermatological research*, 305(4), 283-297.
- Boone, M. A. L. M., Suppa, M., Marneffe, A., Miyamoto, M., Jemec, G. B. E., & Del Marmol, V. (2016). A new algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and squamous cell carcinoma based on in vivo analysis of optical properties by high-definition optical coherence tomography. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(10), 1714-1725.
- Boone, M. A. L. M., Suppa, M., Pellacani, G., Marneffe, A., Miyamoto, M., Alarcon, I., ... Del Marmol, V. (2015). High-definition optical coherence tomography algorithm for discrimination of basal cell carcinoma from clinical BCC imitators and differentiation between common subtypes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(9), 1771-1780.
- Boone, M. A. L. M., Suppa, M., Marneffe, A., Miyamoto, M., Jemec, G. B. E., & Del Marmol, V. (2016). A new algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and squamous cell carcinoma based on in vivo analysis of optical properties by high-definition optical coherence tomography. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(10), 1714-1725.
- Boone, M. A., Norrenberg, S., Jemec, G. B., & Del Marmol, V. (2014). High-definition optical coherence tomography imaging of melanocytic lesions: a pilot study. *Archives of dermatological research*, 306(1), 11-26.
- Boone, M., Jemec, G. B., & Del Marmol, V. (2012). High-definition optical coherence tomography enables visualization of individual cells in healthy skin: comparison to reflectance confocal microscopy. *Experimental dermatology*, 21(10), 740-744.
- Boone, M. A., Norrenberg, S., Jemec, G. B., & Del Marmol, V. (2013). Imaging actinic keratosis by high-definition optical coherence tomography. Histomorphologic correlation: a pilot study. *Experimental dermatology*, 22(2), 93-97.
- Cao, T., & Tey, H. L. (2015). High-definition optical coherence tomography—an aid to clinical practice and research in dermatology. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13(9), 886-890.
- Coleman, A. J., Richardson, T. J., Orchard, G., Uddin, A., Choi, M. J., & Lacy, K. E. (2013). Histological correlates of optical coherence tomography in non-melanoma skin cancer. *Skin Research and Technology*, 19(1), e10-e19.

- De Giorgi, V., Stante, M., Massi, D., Mavilia, L., Cappugi, P., & Carli, P. (2005). Possible histopathologic correlates of dermoscopic features in pigmented melanocytic lesions identified by means of optical coherence tomography. *Experimental dermatology*, *14*(1), 56-59.
- di Ruffano Ferrante, L., Dinnes, J., Deeks, J. J., Chuchu, N., Bayliss, S. E., Davenport, C., ... & Tehrani, H. (2018). Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, *12*, CD013189-CD013189
- Gambichler, T., Pljakic, A., & Schmitz, L. (2015). Recent advances in clinical application of optical coherence tomography of human skin. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, *8*, 345.
- Gambichler, T., Plura, I., Kampilafkos, P., Valavanis, K., Sand, M., Bechara, F. G., & Stücker, M. (2014). Histopathological correlates of basal cell carcinoma in the slice and en face imaging modes of high-definition optical coherence tomography. *British Journal of Dermatology*, *170*(6), 1358-1361.
- Gambichler, T., Valavanis, K., Plura, I., Georgas, D., Kampilafkos, P., & Stücker, M. (2014). In vivo determination of epidermal thickness using high-definition optical coherence tomography. *British Journal of Dermatology*, *170*(3), 737-739.
- Gambichler, T., Jaedicke, V., & Terras, S. (2011). Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects. *Archives of dermatological research*, *303*(7), 457-473.
- Gambichler, T., Boms, S., Stücker, M., Kreuter, A., Moussa, G., Sand, M., ... & Hoffmann, K. (2006). Epidermal thickness assessed by optical coherence tomography and routine histology: preliminary results of method comparison. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *20*(7), 791-795.
- Gambichler, T., Orlikov, A., Vasa, R., Moussa, G., Hoffmann, K., Stücker, M., & Bechara, F. G. (2007). In vivo optical coherence tomography of basal cell carcinoma. *Journal of dermatological science*, *45*(3), 167-173.
- Gambichler, T., Moussa, G., Sand, M., Orlikov, A., Altmeyer, P., & Hoffmann, K. (2005). Correlation between clinical scoring of allergic patch test reactions and optical coherence tomography. *Journal of biomedical optics*, *10*(6), 064030.
- Hossam, D., Sadek, A., Alaguizy, R., Abouzeid, F., & Monir, N. (2015). Subsurface Cutaneous Imaging Techniques. *Egyptian Dermatology Online Journal*, *369*(3245), 1-21.
- Hussain, A. A., Themstrup, L., & Jemec, G. B. E. (2015). Optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma. *Archives of dermatological research*, *307*(1), 1-10.
- Josse, G., George, J., & Black, D. (2011). Automatic measurement of epidermal thickness from optical coherence tomography images using a new algorithm. *Skin Research and Technology*, *17*(3), 314-319.
- Lacarrubba, F., Pellacani, G., Gurgone, S., Verzi, A. E., & Micali, G. (2015). Advances in non-invasive techniques as aids to the diagnosis and monitoring of therapeutic response in plaque psoriasis: a review. *International journal of dermatology*, *54*(6), 626-634.
- Maier, T., Braun-Falco, M., Hinz, T., Schmid-Wendtner, M. H., Ruzicka, T., & Berking, C. (2013). Morphology of basal cell carcinoma in high definition optical coherence tomography: en-face and slice imaging mode, and comparison with histology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *27*(1), e97-e104.
- Markowitz, O., Schwartz, M., Feldman, E., Bienenfeld, A., Bieber, A. K., Ellis, J., ... & Siegel, D. M. (2015). Evaluation of optical coherence tomography as a means of

- identifying earlier stage basal cell carcinomas while reducing the use of diagnostic biopsy. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 8(10), 14.
- Marneffe, A., Suppa, M., Miyamoto, M., Del Marmol, V., & Boone, M. (2016). Validation of a diagnostic algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and squamous cell carcinoma by means of high-definition optical coherence tomography. *Experimental dermatology*, 25(9), 684-687.
- Mogensen, M., Jørgensen, T. M., Nürnberg, B. M., Morsy, H. A., THOMSEN, J. B., Thrane, L., & Jemec, G. B. (2009). Assessment of optical coherence tomography imaging in the diagnosis of non-melanoma skin cancer and benign lesions versus normal skin: observer-blinded evaluation by dermatologists and pathologists. *Dermatologic Surgery*, 35(6), 965-972
- demy of Dermatology and Venereology*, 27(1), e97-e104.
- Mogensen, M., Nürnberg, B. M., Thrane, L., Jørgensen, T. M., Andersen, P. E., & Jemec, G. B. (2011). How histological features of basal cell carcinomas influence image quality in optical coherence tomography. *Journal of biophotonics*, 4(7-8), 544-551.
- Mogensen, M., Nürnberg, B. M., Forman, J. L., Thomsen, J. B., Thrane, L., & Jemec, G. B. E. (2009). In vivo thickness measurement of basal cell carcinoma and actinic keratosis with optical coherence tomography and 20-MHz ultrasound. *British Journal of Dermatology*, 160(5), 1026-1033.
- Morsy, H., Kamp, S., Thrane, L., Behrendt, N., Saunder, B., Zayan, H., ... & Jemec, G. B. (2010). Optical coherence tomography imaging of psoriasis vulgaris: correlation with histology and disease severity. *Archives of dermatological research*, 302(2), 105-111.
- Olsen, J., Themstrup, L., De Carvalho, N., Mogensen, M., Pellacani, G., & Jemec, G. B. E. (2016). Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 16, 44-49.
- Pierce, M. C., Strasswimmer, J., Park, B. H., Cense, B., & de Boer, J. F. (2004). Advances in optical coherence tomography imaging for dermatology. *Journal of investigative dermatology*, 123(3), 458-463.
- Phillips, K. G., Wang, Y., Choudhury, N., Swanzey, E., Lagowski, J., Kulesz-Martin, M., ... & Levitz, D. (2011). Dermal reflectivity determined by optical coherence tomography is an indicator of epidermal hyperplasia and dermal edema within inflamed skin. *Journal of biomedical optics*, 16(4), 040503.
- Podoleanu, A. G. (2005). Optical coherence tomography. *The British journal of radiology*, 78(935), 976-988.
- Schmidt, J. M. (1999). Optical coherence tomography (OCT): a review. *IEEE Journal of selected topics in quantum electronics*, 5(4), 1205-1215.
- Schmitz, L., Reinhold, U., Bierhoff, E., & Dirschka, T. (2013). Optical coherence tomography: its role in daily dermatological practice. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 11(6), 499-507.
- Suh, K., Han, S., Lee, K., Park, J., Jung, S., Kim, S., & Jang, M. (2014). Mites and burrows are frequently found in nodular scabies by dermoscopy and histopathology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(5), 1022-1023.
- Su, P., Cao, T., Tang, M. B., & Tey, H. L. (2015). In vivo high-definition optical coherence tomography: a bedside diagnostic aid for morphea. *JAMA dermatology*, 151(2), 234-235.
- Ulrich, M., Stockfleth, E., Roewert-Huber, J., & Astner, S. (2007). Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*, 157, 56-58.
- Welzel, J. (2001). Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Research and Technology: Review article*, 7(1), 1-9.