



**Sveučilište  
Sjever**

**Završni rad br. 788/SS/2016**

## **Melanom – epidemiološka analiza**

Sonja Kanđera 4063/601

Varaždin, prosinac 2016.





**Sveučilište  
Sjever**

**Odjel za biomedicinske znanosti**

**Završni rad br.788/SS/2016**

## **Melanom – epidemiološka analiza**

**Student**

Sonja Kandera,

**Mentor**

Dr. sc. Biserka Pigac, dr. med., prof. v. š.

Varaždin, prosinac 2016.

## Prijava završnog rada

### Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za biomedicinske znanosti	
PRISTUPNIK	Sonja Kandžera	MATIČNI BROJ 4063/601
DATUM	12.09.2016.	KOLEGIJ Patologija
NASLOV RADA	Melanom - epidemiološka analiza Melanoma - epidemiological analysis	
MENTOR	dr.sc.Biserka Pigac, dr.med.spec.pat.	ZVANJE profesor visoke škole
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. Jurica Veronek, mag. med. techn., predsjednik 2. dr.sc.Biserka Pigac, mentor 3. doc. dr. sc. Hrvoje Vražić, član 4. Melita Sajko, dipl. med. techn., zamjenski član 5. _____	

### Zadatak završnog rada

BROJ	788/SS/2016
------	-------------

OPIS

Melanom je jedan od najzloćudnijih tumora kože. Nastaje iz pigmentnih stanica melanocita koji maligno alteriraju. Najčešće se javlja na koži, no osim na koži može se javiti i na sluznicama (rektum, anus, nos...), oku (mrežnica) i u živčanom sustavu. Broj oboljelih od melanoma je u stalnom porastu i to je jedan od tumora sa najvećom ekspanzijom u posljednjim godinama. Godišnje povećanje oboljelih je oko 7 %. U Republici Hrvatskoj godišnje se otkrije oko 580 novootkrivenih melanoma. Javlja se uglavnom između 20. i 60. god. života, s vrhom incidencije u 5. desetljeću. Vrlo rijetko se javlja u dječjoj dobi. Histopatološka analiza pruža niz podataka koji osim u postavljanju dijagnoze mogu pomoći u određivanju prognoze i terapije bolesnika. Najčešća su četiri histološka tipa koja se međusobno razlikuju po sjelju, tipu stanica, načinu rasta i kliničkom ponašanju (površinsko šireći, nodularni, lentigo maligna i akrolentiginozni melanom.) Rana dijagnoza je temeljni cilj i preduvjet uspješnog liječenja melanoma. U dijagnostici melanoma važna je anamneza, klinički pregled i patohistološka analiza. U liječenju je najvažnije što ranije otkriti melanom i potom kirurški načiniti eksciziju primarnog tumora sa odgovarajućom širinom ruba zdrave kože. U nekim slučajevima ovisno o stadiju primjenjuje se kemoterapija, imunoterapija i radioterapija.

#### U RADU JE POTREBNO:

1. Napisati uvod.
2. Opisati dijagnozu i liječenje melanoma.
3. Opisati ciljeve, metode i rezultate istraživanja.
4. Literatura.

ZADATAK URUČEN

19.10.2016



## **Predgovor**

Tema ovog diplomskog rada odabrana je, obrađena i pisana s posvetom i sjećanjem na moju sestru Silviju koja je preminula od melanoma 2008. godine u svojoj četrdesetoj godini života.

Diplomski rad izrađen je u Općoj bolnici Varaždin, na Odjelu za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, pod vodstvom dr. sc. Biserke Pigac, dr. med., prof. v. š. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## **Zahvale**

Zahvaljujem se svojoj mentorici dr. sc. Biserki Pigac, dr. med., prof. v. š., hvala joj na nesebičnoj stručnoj pomoći i potpori te dragocjenim uputama, savjetima i sugestijama tijekom izrade ovog rada.

Veliko hvala svojoj glavnoj sestri Renati Dumenčić, bacc. med. techn. na strpljenju, upornosti, svesrdnoj pomoći tijekom cijelog školovanja a najviše joj hvala što je vjerovala u mene.

Zahvaljujem svojoj rukovoditeljici Odjela za psihijatriju u Našicama, dr. Snježani Vondraček dr. med. na pomoći i podršci tijekom cijelog mog školovanja.

Na kraju hvala mojim roditeljima i djeci Janu i Dini na podršci, pomoći i strpljenju.

## Sažetak

Melanom je jedan od najzloćudnijih tumora kože. Nastaje iz pigmentnih stanica melanocita koji maligno alteriraju a imaju sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. Čini oko 5 % svih primarnih zloćudnih tumora kože, ali je odgovoran za oko 80 % svih smrtnih slučajeva kožnih tumora. Godišnje povećanje oboljelih je oko 7 %. U Republici Hrvatskoj godišnje se otkrije oko 580 novootkrivenih melanoma. Melanom nastaje na nepromijenjenoj koži ili iz prekursorskih lezija. Najčešće se javlja na koži, no može se javiti i na sluznicama, oku i u živčanom sustavu. Najveći maligni potencijal imaju divovski urođeni i displastični nevusi. Melanom je najčešće tamne boje, od smeđe do crne, no može biti i bez pigmenta. Melanom prolazi kroz tri faze rasta: melanoma in situ (faza pojave malignih melanocita u epidermisa), radijalna faza (označava fazu lateralnog širenja) i vertikalna faza (faza invazije dermisa). Prema kliničkim značajkama i histološkoj slici razlikujemo 4 najčešća tipa: površinsko šireći melanom - SSM, nodularni melanom - NM, lentigo maligna melanom - LMM i akralno lentiginozni melanom - ALM. Najčešći je površinsko šireći melanom s najvećom pojavnošću na leđima u muškaraca i na donjim udovima u žena. Klinički znakovi koji upućuju na sumnju na melanom su asimetričan oblik, nepravilni, nazubljeni ili izbrazdani rubovi, boja koja može varirati od svijetlosmeđe do tamnosmeđe, veličine obično veće od 6 mm. Prognoza melanoma je primarno povezana sa debljinom tumora (Breslow), postojanjem ulceracija te povećanim brojem mitozâ. Prema relativnoj stopi petogodišnjeg preživljenja prognoza za 0-stadij ima 97 %, I-stadij ima 90-95 % / 75 %, IIA-stadij ima 80 % / 65 %, IIB-stadij ima 72-75 % / 50-60 %, IIC-stadij ima 53 % / 44%, III-stadij ima 45 % a IV-stadij ima 10 % preživljenja. Kod udaljenih metastaza u IV stadiju ovisno o jednom ili više metastatskih sjela stopa preživljenja u jednoj godini se smanjuje. Ostali nepovoljni prognostički čimbenici su regresija dijela tumora, mikrosateliti, starija životna dob te muški spol. Terapija je uvijek radikalna kirurgija, 1-3 cm u zdravo. Ako se u regionalnim limfnim čvorovima dokažu metastaze, izvodi se i disekcija limfnih čvorova. Rana dijagnoza i edukacija ključ su uspješnog liječenja melanoma. Osobe koje imaju melanom ili rakom kože opterećenu obiteljsku anamnezu ili imaju displastični nevus sindrom (nakupine displastičnih nevusa) treba dermatološki pregledavati najmanje jednom godišnje.

**Ključne riječi:** melanom, patohistologija melanoma, sentinel limfni čvor, prevencija melanoma, prognoza melanoma.

## Summary

Melanoma is one of the most malignant skin cancers. It begins in the skin's pigment-producing cells called melanocytes which undergo a malignant alteration and have tendency to metastasize both lymphatic and hematogenous. Melanoma accounts for 5% of primary skin cancers but is responsible for 80% of deaths from skin cancer. There are 580 new cases of melanoma diagnosed in Croatia each year. Melanoma can arise from normal appearing skin or in precursor lesions. It typically affects the skin but can also occur in mucous membranes, eyes and the nervous system. Giant dysplastic nevi present at birth have a very high potential to become malignant. The majority of melanomas are black or brown but can also be non pigmented. There are three stages of melanoma: melanoma in situ (in this phase melanocytes become malignant within the basal layer of the epidermis), the radial phase (considers the lateral expansion) and the vertical growth phase (with invasion into dermis). According to the clinical characteristics and histological picture there are 4 basic types of melanomas: superficial spreading melanoma – SSM, nodular melanoma – NM, lentigo maligna melanoma – LMM, and acral lentiginous melanoma – ALM. The most common is superficial spreading melanoma which is most likely to occur on the back in men and the legs in women. Clinical signs that may indicate melanoma are asymmetrical form, irregular, jagged or notched edges, colour that can vary from light to dark brown and a size usually larger than 6 mm in diameter. The prognosis for melanoma is closely related to tumor thickness, the presence of ulceration and the increase in mitotic rate. The 5-year relative survival rate is as follows: stage 0 - 97%, stage I – 90-95% / 75%, stage IIA – 80% / 65%, stage IIB – 72-75% / 50 – 60%, stage IIC – 53% / 44%, stage III – 45%, and stage IV – 10%. Depending on one or more distant metastases in stage IV, the survival rate after one year declines. Other unfavourable prognostic factors are the presence of regression, microsatellites, older age and male gender. Therapy is always radical surgery that cuts 1 to 3 cm in healthy tissue. If regional lymph node metastases are detected, lymph node dissection can be performed. Early detection of melanoma and education are keys to successful treatment. Individuals who are diagnosed with melanoma or have a family history of melanoma or dysplastic nevus syndrome (a large number of dysplastic nevi) should be dermatologically checked at least once a year.

**Key words:** melanoma, pathohistology of melanoma, sentinel lymph node, melanoma prevention, prognosis for melanomas



## **Popis korištenih kratica**

**SZO** - Svjetska zdravstvena organizacija

**LMM** - lentigo maligni melanom

**DN** - displastični nevus

**SSM** - površinsko šireći melanom

**NM** - nodularni melanom

**ALM** - akralni lentiginozni melanom

**MM** - maligni melanom

**DNA** - deoksiribonukleinska kiselina

**RNA** - ribonukleinska kiselina

**SLN** - sentinel limfni čvor

**BLČS** - biopsija limfnog čvora stražara

**M** - muško - tj. muškarci

**Ž** - žensko - tj. žene

# Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Obrada zadatka .....	3
2.1. Definicija melanoma.....	3
2.2. Incidencija i epidemiologija .....	3
2.3. Etiologija .....	4
2.4. Klinička slika i prekursori .....	5
2.5. Patohistologija .....	6
2.5.1. Način rasta melanoma.....	6
2.5.2. Određivanje stupnja invazivnosti.....	6
2.5.3. Histološki tipovi melanoma .....	7
2.5.4. Vrsta i izgled stanica .....	11
2.5.5. Količina pigmenta .....	12
2.5.6. Količina upalnog infiltrata .....	12
2.5.7. Ulceracija .....	12
2.5.8. Mitotska aktivnost.....	12
2.6. Stadij i TNM klasifikacija .....	12
2.7. Dijagnoza.....	15
2.7.1. Anamneza .....	16
2.7.2. Klinički pregled .....	16
2.7.3. Molekularna dijagnostika.....	17
2.7.4. Dijagnostika regionalnih metastaza .....	17
2.8. Liječenje .....	18
2.8.1. Liječenje primarnog tumora.....	18
2.8.2. Sentinel limfni čvor.....	19
2.8.3. Biopsija sentinel limfnog čvora .....	19
2.8.4. Limfadenektomija .....	20
2.8.5. Adjuvantna terapija .....	20
2.8.6. Praćenje pacijenata s melanomom .....	21
2.8.7. Prognoza .....	21
2.9. Prevencija melanoma.....	22
2.10. Zdravstvena njega.....	24
3. Istraživanje .....	26

3.1. Cilj istraživanja.....	26
3.2. Materijali i metode.....	27
4. Rezultati .....	27
4.1. Spol.....	27
4.2. Dob .....	28
4.3. Lokalizacija malignog melanoma.....	29
4.4. Histopatološka analiza po Clarku i Breslowu.....	30
5. Rasprava .....	33
6. Zaključak.....	35
Literatura .....	36
Popis slika.....	38

# 1. Uvod

Melanom jedan je od najzloćudnijih tumora kože. Nastaje iz pigmentnih stanica melanocita koji maligno alteriraju. Najčešće se javlja na koži, no osim na koži može se javiti i na sluznicama (rektum, anus, nos...), oku (mrežnica) i u živčanom sustavu. Čini oko 5 % svih primarnih zloćudnih tumora kože, ali je odgovoran za oko 80 % svih smrtnih slučajeva kožnih tumora. Broj oboljelih od melanoma je u stalnom porastu i to je jedan od tumora sa najvećom ekspanzijom u posljednjim godinama. Godišnje povećanje oboljelih je oko 7 %. U Republici Hrvatskoj godišnje se otkrije oko 580 novootkrivenih melanoma [1].

Melanom tipično izgleda kao pigmentirana kožna lezija crne ili tamnosmeđe boje, nepravilnih asimetričnih rubova i promjera većeg od 6 mm. Tipično je da stalno raste a postoje dva tipa rasta: radijalni (horizontalno, površinsko širenje) i vertikalni rast (prema dubini i visini). Osim lokalne agresivnosti karakterizira ga i sklonost ranom limfogenom i/ili hematogenom metastaziranju. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, melanom nastaje u 80 % bolesnika na mjestu pigmentacije, tj. madeža [2]. Maligna alteracija češća je u displastičnim nego nedisplastičnim madežima, u prirođenim nego stečenim, u velikima nego malima madežima. Znatno rjeđe nastaje na nepromijenjenoj koži. U Europi je dva puta češći u žena nego u muškaraca. Pojavljuje se većinom u srednjoj životnoj dobi, dok je pojava prije puberteta rijetkost. U 1 od 7 % bolesnika s melanomom je uočeno obiteljsko pojavljivanje tog tumora. Po lokalizaciji melanom u predjelu leđa, proksimalnim dijelovima udova, vratu i vlasištu imaju nešto lošiju prognozu. Gledajući utjecaj čimbenika iz okoliša na učestalost melanoma zna se da je vrlo važan utjecaj ultraljubičastog zračenja, osobito na učestalost lentigo maligna melanoma (LMM). Dugotrajno, nekontrolirano izlaganje suncu s nastankom opekline u djetinjstvu utječe na veću učestalost melanoma tijekom kasnijeg života. Epidemiološka istraživanja su do sada upozorila na veću učestalost melanoma u osoba svijetle puti koje su bile izložene dugotrajnom, jakom djelovanju sunčeva svjetla. Također se opaža veća učestalost melanoma u zemljama bliže ekvatoru s većim brojem sunčevih dana. (Australija, Novi Zeland, Izrael...) U postavljanju dijagnoze, stupnjevanju bolesti te praćenju bolesnika s melanomom, od neprocjenjive važnosti je interdisciplinarni pristup i timski rad, koji podrazumijeva sudjelovanje dermatologa, kirurga, patologa, onkologa, radiologa, liječnika obiteljske medicine kao i same osobe - bolesnika. Sama prognoza bolesti ovisi o stadiju bolesti u kojemu je postavljena dijagnoza i provedenom liječenju. U Hrvatskoj nas još uvijek iznimno zabrinjava

što se melanom najčešće otkrije tek u uznapredovanoj fazi kada su izgledi za izlječenje manji, pa je poticanje edukacije o toj bolesti u općoj populaciji od iznimnog značenja.

U ovom završnom radu provedeno je retrospektivno istraživanje u Općoj bolnici Varaždin, na Odjelu za patologiju, citologiju i sudsku medicinu.

Izvor podataka za ovaj rad bile su povijesti bolesti i patohistološki nalazi pacijenata.

Rad se bazira na istraživanju koje obuhvaća razdoblje od kraja 2014. godine do početka 2016. godine. U samom istraživanju obuhvaćeno je 16 pacijenata, od čega 8 žena i 8 muškaraca.

## **2. Obrada zadatka**

### **2.1. Definicija melanoma**

Melanom je zloćudni tumor kože, podrijetla iz melanocita. Naziv potječe od pigmenta melanina, koji je prisutan u velikom broju slučajeva. Klinički se očituje na različite načine i razlikuje se u boji, od hiperpigmentiranih do amelanotičnih promjena [3]. Karakterizira ga lokalna agresivnost i sklonost ranom limfogenom i/ili hematogenom metastaziranjem [3].

### **2.2. Incidencija i epidemiologija**

Prema zadnjim podacima Registra za rak Republike Hrvatske od 1988. do 2008. godine učestalost melanoma povećala se za 149 % za muškarce i 130 % za žene, a smrtnost od melanoma za 50 %. Zadnji podaci iz 2013. godine govore da u Republici Hrvatskoj od melanoma oboli 13,5 muškaraca i 11,2 žena na 100 000 ljudi. U Hrvatskoj je te godine dijagnosticirano ukupno 527 novooboljelih od melanoma ili 12,3 na 100 000 stanovnika [4].

Po podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), 2 - 3 milijuna ljudi godišnje oboli od nekog oblika zloćudnog tumora kože, a 132.000 oboli od melanoma, od čega godišnje umre 41 000 ljudi. U svijetu, ovisno o zemljopisnim područjima, broj novooboljelih raste između 3 - 7 % godišnje [4].

Epidemiološke studije o učestalosti melanoma pokazuju da se broj oboljelih jako razlikuje prema geografskom položaju. U području Australije i Novog Zelanda 10 puta je više bolesnika nego u Europi, što je u izravnoj vezi s oštećenjem ozonskog zaštitnog omotača koji filtrira UV zračenje [3]. Incidencija i mortalitet stalno su u porastu.

U Europi najveća učestalost zabilježena je u Norveškoj, Danskoj i Švedskoj (porast incidencije melanoma s 2,5 na 100 000 stanovnika 1958. godine na 11,6 na 100 000 stanovnika 1980. godine dok je niža incidencija zabilježena u Poljskoj, Rumunjskoj, Bugarskoj, Sloveniji i Hrvatskoj). U Hrvatskoj je incidencija za muškarce 5,9, a za žene 4,7 na 100 000 stanovnika [3].

Melanom se uglavnom javlja između 20. i 60. godine života, s vrhom incidencije u 5. desetljeću [3]. Vrlo rijetko se javlja u dječjoj dobi. Displastični nevusi osobito u obitelji s obiteljskim

melanomom povećavaju rizik melanoma u djece. Osobe s jednim ili više rođaka u 1. koljenu koji u anamnezi imaju melanom su u većoj opasnosti (i do 6 – 10 puta) od onih bez opterećene obiteljske anamneze [5].

Melanom češće se javlja u osoba svijetle kože, zelenih i/ili plavih očiju i plave ili crvene kose. Incidencija melanoma je približno deset puta veća u bijelaca nego u crnaca koji žive na istom području [3].

### **2.3. Etiologija**

Melanom nastaje kao posljedica maligne transformacije melanocita ili alteracije nevus stanica u prekursorskim lezijama [3]. Takve promjene najčešće se zbivaju u kongenitalnom i displastičnom nevusu (DN), u LMM ili melanocitnom plavom nevusu [3].

Pravi uzrok nastanka melanoma još uvijek je nepoznat. Postoje brojne hipoteze koje pokušavaju dovesti u uzročnu vezu tog tumora i određene egzogene i endogene čimbenike. Ono u čemu se brojni autori slažu je da postoji velika povezanost u nastanku melanoma i količini izloženosti UV zračenju. Osobito se naglašava povezanost opekline kože izazvanih UV zračenjem, u ranom djetinjstvu i kasnijoj pojavi melanoma. Stoga među egzogene čimbenike se svrstava UV zračenje, oštećenje ozonskog sloja, onkogeni virusi, (retrovirusi, papiloma virusi) kemikalije, (poliklorinati i polivinilklorid) i lijekovi (imunosupresivi). Unatoč ranijem mišljenju, prema današnjim saznanjima, nije se uočio utjecaj oralnih kontraceptiva ili nadomjesnih estrogena u nastanku melanoma. Izloženost UV zračenju se ipak smatra glavnim rizičnim čimbenikom u razvoju svih karcinoma kože pa tako i melanoma. Uloga UV zračenja u patogenezi karcinoma kože je dokazana u brojnim studijama kao i u eksperimentalnoj fotokarcinogenezi. Naime, melanin apsorbira UV zračenje u melanocitima, a oslobođena energija otpušta slobodne radikale koji dovode do mutacija na uzvojnici deoksiribonukleinske kiseline a to ima za posljedicu stvaranja brojnih benignih promjena, tj. nevusa [3]. Izlaganje suncu jakog intenziteta unutar prvih deset godina života i ukupan broj nevusa su najjači rizični faktori za razvoj melanoma. Važno je za spomenuti i utjecaj umjetnog UV svjetla koje se koristi u terapijske i kozmetičke svrhe u nastanku melanoma. Nasljeđe ima također vrlo važnu ulogu u razvoju melanoma. Udio bolesnika s anamnestičkim podatkom o melanomu u obitelji u ukupnom broju bolesnika s melanomom iznosi 8-12 % [5].

## 2.4. Klinička slika i prekursori

Ne postoji klinički tipične slike melanoma. No uvijek treba posumnjati ukoliko se primijete znakovi na koži kao što su: pigmentirana, naročito crna ili tamno plava mrlja ili madež koji se povećava, promjene boje postojećeg madeža, naročito širenje crvene, bijele ili plave pigmentacije u okolno tkivo, promjene kože iznad pigmentiranog mjesta kao što su promjene u čvrstoći ili obliku i znakovi upale kože koja okružuje već postojeći madež.

Melanom se može razviti na prethodno nepromijenjenoj koži ili iz prekursorskih lezija koje uključuju kongenitalne i stečene melanocitne nevuse, displastične nevuse (DN) i lentigo maligna (LM), a vrlo rijetko može nastati i iz melanocitnog plavog nevusa i kod oboljenja pod nazivom xeroderma pigmentosum [3]. Kongenitalni melanocitni nevusi su prisutni kod rođenja, dok stečeni melanocitni nevusi nastaju u tijeku života.

DN su pigmentirane lezije kože građene od nevus stanica. Kliničke osobine DN su nejednolika pigmentacija, nepravilan oblik, neoštri rubovi prema zdravoj koži, promjera su većeg od 5 mm. Karakterizira ih ne samo klinička, već i histološka atipija. Najčešće su nasljedno uvjetovane, makar se javljaju i sporadično. Incidencija pojavnosti sporadičnih DN u populaciji je 5-10 %. U osoba sa više od šest DN postoji statistički potvrđen porast incidencije melanoma. DN zapaženi su u obiteljima s visokom incidencijom melanoma, iako se mogu javiti i nevezano za pozitivnu obiteljski anamnezu.

SZO postavila je osnovne kriterije, na temelju pet glavnih simptoma pri promjeni nevusa u melanom, poznatih kao ABCDE simptomi, koji označavaju A - asymmetry (asimetriju) - nepravilan oblik madeža, B - border irregularity (nepravilnost rubova) - nazubljeni, nepravilni, izbrazdani rubovi, C - (color variegation) promjene i/ili nejednolikost boje, D - diameter (promjer) – sumnja ako je madež veći od 6 mm i E - elevation (uzdignutost) pigmentirane lezije iznad kože – madež koji je s vremenom narastao. Neki autori govore i o simptomu F - feeling (osjećaj) - dugotrajni osjećaj bolnosti, svrbeža ili peckanje u madežu. Izgled melanoma je vrlo različit. Kod nekih se javljaju sve gore navedene promjene, dok drugi mogu imati jednu do dvije neobične značajke. Melanom je obično tamnosmeđe do crne boje, a dio tumora može biti bez pigmenta. Rijetko se pojavljuje amelanotični melanom koji označava melanom potpuno bez melanina. Melanom prati neuobičajena morfološka raznolikost, jer tumor može varirati po veličini, obliku, boji, dubini prodora tumorskog tkiva, kao i u sekundarnim promjenama, primjerice vlaženju, stvaranju krasta, erozija, ulceracija.



## 2.5. Patohistologija

Histopatološka analiza pruža niz podataka koji osim u postavljanju dijagnoze mogu pomoći u određivanju prognoze i terapije bolesnika. Mikroskopskom pretragom dobiju se podaci o: načinu rasta, odnosno stupnju njegove invazije, histološkom tipu, vrsti stanica, količini pigmenta melanina, upalnoj infiltraciji na bazi i rubovima, ulceraciji i broju mitozama.

### 2.5.1. Način rasta melanoma

Melanom može pokazivati dva načina rasta, radijalni i vertikalni. Radijalna faza rasta (horizontalno, površinsko širenje) - karakterizirana je histološki proliferacijom melanocita u epidermisu uzduž bazalne membrane (melanom in situ) i/ili proliferacijom u površinskom dijelu papilarnog dermisa. Tumori u ovoj fazi rasta imaju izrazito povoljnu prognozu. Vertikalna faza rasta (rast prema dubini i visini) – karakterizirana je sposobnošću proliferacije tumora i stvaranje tumorske mase u dermisu [3].

### 2.5.2. Određivanje stupnja invazivnosti

Suvremeno stupnjevanje bolesti (staging) zahvaljujemo patolozima Clarku i Breslowu. Clark je 1969. godine prvi dokazao korelaciju dubine tumora s učestalošću metastaziranja i pogoršanjem prognoze bolesnika. On je primarni melanom klasificirao u pet stupnjeva, ovisno o dubini kože koja je zahvaćena tumorom. Breslow je godinu dana kasnije postavio sličnu korelaciju, ali je kao kriterij uzeo debljinu samog tumora. Stupanj invazivnosti melanoma je moguće odrediti na dva načina [3].

a) ovisno o histološkoj razini kože koji tumor infiltrira, prema Clarku (Tablica 2.5.2.1.) i

b) ovisno o debljini tumora u milimetrima, prema Breslowu (Tablica 2.5.2.2.)

Stupanj I	Tumor samo u epidermisu (melanoma in situ)
Stupanj II	Tumor infiltrira u papilarni dermis
Stupanj III	Tumor ispunjava i proširuje papilarni dermis, te tumori koji se nalaze na papilarno retikularnoj granici, ali ne zahvaćaju retikularni sloj kože
Stupanj IV	Tumor infiltrira retikularni dermis
Stupanj V	tumor infiltrira supkutano masno tkivo

Tablica 2.5.2.1. Stupnjevanje melanoma prema Clarku [3].

Debljina melanoma prema Breslowu se vrši uz pomoć baždarenog okularnog mikroskopa, i to od gornjega ruba granularnog sloja epidermisa, okomito, do najdubljeg dijela tumora. Ako je tumor ulceriran, mjeri se od dna vrijeda (krusta na površini vrijeda se ne mjeri), okomito, do najdubljeg dijela tumora.

Stupanj I	tanji od 0,76 mm
Stupanj II	0,76 – 1,50 mm
Stupanj III	1,51 – 2,25 mm
Stupanj IV	2,26 – 3,00 mm
Stupanj V	deblji od 3,00 mm

Tablica 2.5.2.2. Stupnjevanje melanoma prema Breslowu [3].

### 2.5.3. Histološki tipovi melanoma

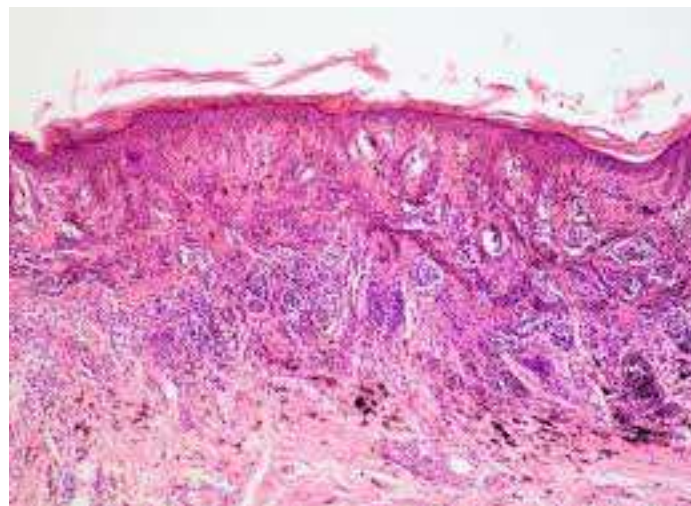
Histološki razlikujemo tri faze u progresiji melanoma: melanom *in situ* koji predstavlja najraniju fazu razvoja melanoma, u cijelosti se nalazi u epidermisu i ne prodire kroz bazalnu membranu; fazu horizontalnog širenja, kada dolazi do prodora melanomskih stanica kroz bazalnu membranu u gornji papilarni sloj dermisa i fazu vertikalnog širenja, u kojoj melanom prodire dublje u dermis ili čak u potkožno masno tkivo. Ovisno o fazi razvoja melanoma, može se procijeniti potencijalna sposobnost metastaziranja, što je ključno za određivanje prognoze i odabira prikladnog oblika liječenja. U prvoj, najranijoj fazi melanoma *in situ* i u fazi horizontalnog širenja melanom rijetko metastazira, dok je prognoza lošija u vertikalnoj fazi rasta, kada se smatra da melanom zadobiva veću sposobnost metastaziranja. Danas morfološki razlikujemo četiri najčešća histološka tipa melanoma koja se međusobno razlikuju po sijelu, tipu stanica, načinu rasta i kliničkom ponašanju [3].

**Površinsko šireći melanom** (engl. *superficial spreading melanoma*, SSM) predstavlja najčešći tip melanoma kože i pojavljuje se u oko 70 % slučajeva. (slika 2.5.3.1.) Nastaje iz običnog ili DN najčešće u osoba srednje životne dobi. Tipično je asimptomatski, obično se dijagnosticira dok je manji od LM a pojavljuje se najčešće na nogama u žena te na prsima u muškaraca. Promjena je obično u obliku plaka s nepravilnim uzdignutim, induriranim svijetlo smeđim ili smeđim područjima, na kojima se često nalaze crvene, bijele, crne ili plave točke ili maleni, ponekad izbočeni plavo–crni čvorići. Ponekad je vidljiv ružičasto do crveni ton (upalna reakcija

strome). Tijekom radijalne faze je ravan s lagano uzdignutim rubovima, a u vertikalnoj fazi površina postaje neravna, čvorasta, katkad veruciformna. Tumor je obično promjera većeg od 1 cm i često ulceriran na površini. U histološkoj slici prisutna je pagetoidna proliferacija atipičnih melanocita koja ima posljedicu zadebljanje epidermisa. (slika 2.5.3.2.) Atipične stanice su nepravilno raspoređene unutar epidermisa, pojedinačno ili u nakupinama, te zahvaćaju većinom gornje dijelove epidermisa na način sličan Pagetovoj bolesti. U dermisu prisutan je upalni infiltrat. Horizontalni način rasta traje obično dugo, nakon čega prelazi u vertikalni, invazivni oblik tumora [8].



Slika 2.5.3.1. Prikaz kliničke slike površinsko širećeg melanoma (SSM) Izvor: <https://www.google.hr.wikipedia.org>

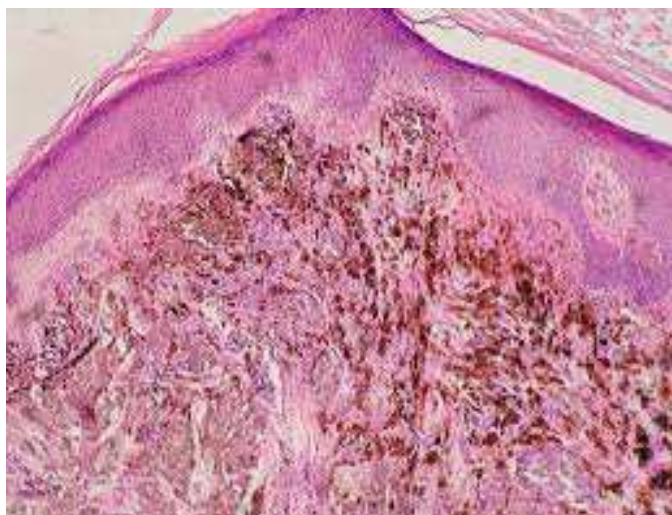


Slika 2.5.3.2. Prikaz histopatološke slike površinsko širećeg melanoma (SSM) Izvor: I. Nola: Kliničko - patološki čimbenici i značajke staničnog ciklusa u predviđanju ishoda melanoma kože, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2005.

**Nodularni melanom** (engl. melanoma nodulare, MN) je drugi po učestalosti a pojavljuje se između 15-30 % slučajeva, također u srednjoj životnoj dobi podjednako u oba spola. (slika 2.5.3.3.) Obilježava ga brz početak i relativno kratka anamneza od nekoliko mjeseci do dvije godine. Nastaje na nepromijenjenoj koži u obliku smeđe-crnog čvorića na trupu, glavi i vratu. Karakteriziran je isključivo vertikalnom fazom rasta atipičnih melanocita čime se objašnjava izrazita agresivnost ovog tumora. Raste u obliku polipa ili čvora te je često ulceriran. Razlikuju se dva klinička oblika nodularnog melanoma, čvorasti i ravno-rastući tip. Čvorasti tip se u početku vidi kao malo, uglavnom homogeno crno polje, koje brzo prelazi u polu-kuglasti čvor, glatke površine, jednakomjerno plavkasto-crne boje. Ponekad se mogu naći ulceracije. Obilježava ga vertikalna faza rasta. Ravnorastući tip se vidi kao tamnosmeđe do crno polje koje se povećava, izdiže iznad razine kože i oštro je ograničeno od okoline. Obilježava ga radijalna faza rasta. Tumor se sastoji pretežito od epiteloidnih melanomskih stanica koje kod uznapredovanih malignih melanoma prodiru u retikularni dermis i potkožno tkivo. (slika 2.5.3.4.) Melanomske stanice rastu prema površini, što dovodi do ulceracija. U histološkoj slici nazočne su intradermalni sferoidalni čvorići sastavljeni od velikih epiteloidnih melanocita s izraženim jezgrama dok atipični melanociti pokazuju svijetle jezgre i izražene jezgrice [3].



Slika 2.5.3.3. Prikaz kliničke slike nodularnog melanoma (NM) Izvor: I. Nola: Kliničko - patološki čimbenici i značajke staničnog ciklusa u predviđanju ishoda melanoma kože, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2005.



Slika 2.5.3.4. Prikaz histopatološke slike nodularnog melanoma (NM) Izvor: I. Nola: Kliničko - patološki čimbenici i značajke staničnog ciklusa u predviđanju ishoda melanoma kože, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2005.

**Lentigo maligna melanom** (lentigo maligna melanoma, **LMM**) čini do 15 % svih melanoma. (slika 2.5.3.5.) Razvija se iz LM, lezije koju karakterizira višegodišnja radijalna faza rasta. S prijelazom u vertikalnu fazu rasta nastaje LMM. Pojavljuje se na licu (nos, obrazi, čelo) ili drugim područjima izloženima suncu kao asimptomatska plosnata svijetlo smeđa do smeđa, nepravilna makula promjena 2–6 cm ili mrlja s crnim točkicama nepravilno raspoređenima na njezinoj površini. Obolijevaju najčešće osobe starije životne dobi [8].



Slika 2.5.3.5. Prikaz kliničke slike lentigo maligna melanoma (LMM) Izvor: [www.enzyklopaedie/dermatologie.de/pictures/0241112.jpg](http://www.enzyklopaedie/dermatologie.de/pictures/0241112.jpg)

**Akralni lentiginozni melanom (ALM)** se javlja do 10 % slučajeva svih malignih melanoma (MM). Nastaje na akralnim predjelima u osoba starije životne dobi, najčešće na dlanovima, stopalima, noktima i sluznicama. (slika 2.6.) Ne prethode mu nevusi, niti nastaje na fotoekspoziranim mjestima. Ovaj oblik čini 5 % svih melanoma u bijelaca, dok je u osoba afroameričkog i azijskog podrijetla najčešći oblik melanoma (60-72 %). Najčešće se pojavljuje u dobi od 65 godina a češći je u muškaraca. Obilježava ga pojava nepravilno oblikovanih makuloznih promjena s tonovima boja od smeđe do crne. Nakon dužeg vremena prelazi iz radijalne faze u vertikalnu. Uglavnom je crne boje, no može biti i bez pigmenta (amelatonični melanom). Poseban oblik je subungvalni ALM koji se klinički manifestira kao pigmentni uzdužni trak ispod nokta. Tumor deformira nokat. Horizontalni i vertikalni rast je podjednako prisutan kod ovog melanoma. Agresivan je u kliničkom toku i ima lošu prognozu [8].



Slika 2.5.3.6. Prikaz kliničke slike akrolentiginoznog melanoma (ALM) na noktu i stopalu.

Izvor: [www.my-personaltrainer.it](http://www.my-personaltrainer.it)

Postoje još izuzetno rijetki melanomi kao što su: melanom sluznica, amelanotični melanom, melanom balnonastih stanica, melanom svijetlih stanica, verukozni melanom, maligni plavi nevus, melanom u đinovskom dlakavom nevusu, dezmoplastični – neurotropni melanom, miksoidni melanom [8].

#### **2.5.4. Vrsta i izgled stanica**

Veličina i izgled tumorskih stanica u dermisu pokazuju velike varijacije. Ipak se mogu razlikovati dva tipa stanica, kubični i vretenasti. Većina tumora pokazuje oba tipa stanica, ali

obično jedan prevladava. Kubične su češće nego vretenaste. Citološke osobine melanoma uključuju velike jezgre, istaknute jezgrice, debele i nepravilne stanične membrane, nepravilne citoplazmatske melanizacije, mitoze u dubokim dijelovima dermisa i atipične mitoze [3].

#### **2.5.5. Količina pigmenta**

Količina pigmenta melanina vrlo se razlikuje u melanomu. U nekim tumorima se veća količina melanina nalazi ne samo unutar tumorskih stanica nego i u melanofagima koji se nalaze u stromi. U drugima nema znakova melanina u hematoksilin-eozinom obojenim preparatima. Međutim, bojenjem preparata sa srebrnim nitratom otkriva u većine malignih melanoma koji izgledaju amelanotični nekoliko stanica sa melaninom [3].

#### **2.5.6. Količina upalnog infiltrata**

U ranim invazivnim melanomima na bazi tumora nalazi se mononuklearni upalni infiltrat. Kada jednom dođe do dublje invazije dermisa upalni infiltrat se smanjuje, a u uznapredovalim stadijima može biti odsutan [3].

#### **2.5.7. Ulceracija**

Ulceracija se definira kao odsustvo netaknutog epidermisa iznad većeg dijela melanoma, a smatra se znakom biološki agresivnijeg oblika tumora koji ima veću sposobnost metastaziranja te upozorava na lošiju prognozu [3].

#### **2.5.8. Mitotska aktivnost**

Odnosi se na broj mitozu po kvadratnom milimetru. Više od 5 mitozu po mm<sup>2</sup> ukazuje na lošiju prognozu, a smatra se da je broj mitozu u tumoru bolji prognostički čimbenik od ulceracije. Prognoza je lošija ako je melanom lokaliziran na trupu i glavi u usporedbi s udovima, ako se radi o nodularnom melanomu ili površinsko širećem u odnosu na lentigo maligna melanom, te ako su bolesnici starije dobi i muškog spola [3].

### **2.6. Stadij i TNM klasifikacija**

Debljina primarnog tumora prije se određivala prema Clarku i Breslowu, no danas uz njih koristi se i TNM klasifikacija koja uz debljinu primarnog tumora u obzir uzima i ostale najvažnije prognostičke faktore kao što je prisutnost ulceracije, broj mitozu.

Najčešće korišten sustav danas je stupnjevanje prema AJCC (American Joint Committee on Cancer) koje se temelji na opsežnoj studiji Balcha i sur., službeno prihvaćeno u siječnju 2010. godine. Bazira se na uobičajenom TNM stupnjevanju prema: T–osobinama primarnog tumora, N–metastazama regionalnih limfnih čvorova i M–prisutnosti udaljenih metastaza. Sustav se temelji na znanstveno utvrđenim prognostičkim čimbenicima. Osmišljen je tako da svaki viši stupanj predstavlja i statistički značajno lošiju prognozu. Stadiji 1 i 2 odnose se na lokaliziranu bolest, stadij 3 na bolest uz zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, a stadij 4 na bolest uz prisutnost udaljenih metastaza. Sustav je prihvaćen od strane SZO.

Prema smjernicama AJCC najvažniji pokazatelji određivanja stadija melanoma su debljina tumora, ulceracije primarnog tumora, mitotički indeks, imunohistokemijski dokazane mikrometastaze te razina LDH. U određivanju prognoze melanoma koristi se TNM-klasifikacija [9]. (Tablice 2.6.1., 2.6.2., 2.6.3., i 2.6.4.)

<b>T stupnjevanje</b>	<b>Debljina tumora u milimetrima</b>	<b>Ulceracija</b>
Tis	-	melanom in situ, nema invazije
T1	$\leq 1,00$	a: bez ulceracije, br. mitoza $< 1\text{mm}^2$ Clark II/III b: s ulceracijom ili br. mitoza $\geq 1\text{mm}^2$ Clark III/IV
T2	1,01 – 2,00	a: bez ulceracije b: s ulceracijom
T3	2,01 – 4,00	a: bez ulceracije b: s ulceracijom
T4	$\geq 4,00$	a: bez ulceracije b: s ulceracijom

Tablica 2.6.1. Prikaz: T – klasifikacije primarnog tumora prema AJCC iz 2010. godine. Izvor: [9].



<b>N stupnjevanje</b>	<b>Br. lokalnih limfnih čvorova sa metastazom</b>	<b>Vrsta metastaza</b>
N0	histološki dokazano odsustvo lokalnih metastaza	
N1	1 limfni čvor	a: mikrometastaze b: makrometastaze
N2	2 – 3 limfnih čvora	a: mikrometastaze b: makrometastaze c: in transit metastaze ili sateliti bez metastaza regionalnih limfnih čvorova
N3	4 i više limfna čvora	Ili in transit metastaze ili sateliti uz metastaza regionalnih limfnih čvorova

Tablica 2.6.2. Prikaz: N – klasifikacije lokalnih limfnih čvorova kod melanoma prema AJCC iz 2010. godine. Izvor: [9].

<b>M stupnjevanje</b>	<b>Lokalizacija udaljenih metastaza</b>	<b>Serumski LDH</b>
M0	bez udaljenih metastaza	
M1a	koža, potkožno tkivo, limfni čvor udaljen od regionalnog limfnog čvora	uredan
M1b	pluća	uredan
M1c	ostali visceralni organi bilo koje udaljene metastaze	uredan povišen

Tablica 2.6.3. Prikaz: M – klasifikacije udaljenih metastaza kod melanoma prema AJCC iz 2010. godine. Izvor: [9].

Stadij po AJCC	TNM stupnjavanje
0	Tumor in situ
1A	T1a NO MO
1B	T1b NO MO T2a NO MO
2A	T2b NO MO T3a NO MO
2B	T3b NO MO T4a NO MO
2C	T4b NO MO
3A	T1 – 4a N1a MO T1 – 4a N2a MO
3B	T1 – 4b N1a MO T1 – 4b N2a MO T1 – 4a N1b MO T1 – 4a N2b MO T1 – 4a N2c MO
3C	T1 – 4b N1b MO T1 – 4b N2b MO T1 – 4b N2c MO bilo koji T N3 MO
4	bilo koji T, bilo koji N, M1

Tablica 2.6.4. Prikaz svrstavanja kožnog melanoma u stadije po AJCC iz 2010. godine. Izvor: [9].

## 2.7. Dijagnoza

Rana dijagnoza je temeljni cilj i preduvjet uspješnog liječenja. U dijagnostici melanoma važna je anamneza, klinički pregled i patohistološka analiza. Od neinvazivnih metoda

neizostavna je dermoskopija. To je dijagnostički postupak kojim se postiže in vivo vizualizacija kožnih morfoloških struktura - epidermisa, epidermo - dermalne granice i papilarnog dermisa. Ekscizijska biopsija je temeljna dijagnostička metoda. S obzirom na varijabilnost i složenost limfatične drenaže, posebice nekih tjelesnih regija (glava, vrat, trup, ramena) limfoscintigrafija i limfatično obilježavanje te biopsija sentinel-čvora (čvor-čuvar) danas su neizostavni dio dijagnostike i liječenja malignog melanoma. Kada se posumnja na melanom, potrebno je temeljito pregledati kožu čitavog tijela i vidljive sluznice, uz pregled limfnih čvorova. Potrebno je anamnestički ispitati za simptome vezane uz gastrointestinalni sustav, mozak, kosti i opće simptome poput umora, povišene tjelesne temperature, gubitka tjelesne težine, glavobolje, motoričke ispade i slično. Laboratorijske pretrage provode se ovisno o prisutnim simptomima i znakovima bolesti. Simptomi poput krvarenja, osjećaj svrbeža, napetosti ili nastanak ulceracije u području lezije mogu ukazati na nastanak melanoma, premda se ti simptomi javljaju najčešće u uznapredovanoj bolesti [6].

### **2.7.1. Anamneza**

Bolesniku je potrebno uzeti opširnu osobnu i obiteljsku anamnezu. Treba obratiti pozornost na podatke o melanomu i sindromu displastičnog nevusa u obiteljskoj anamnezi. Važni simptomi za dijagnozu su i subjektivne i objektivne promjene u području postojećih nevusa (svrbež, peckanje, krvarenje, rast, pojava papula, nodusa, hiperpigmentacija, krvarenje). Treba uzeti u obzir i radnu anamnezu, fototip kože i navike izlaganja UV-zračenju.

### **2.7.2. Klinički pregled**

Klinički pregled podrazumijeva pregled kože i vidljivih sluznica u odgovarajućoj osvijetljenoj prostoriji. Potrebno je obratiti pozornost na interdigitalne, intertriginozne predjele i genitalnu regiju, te pregledati adneксе kože (kosa, nokti). U analizi pigmentnih promjena primjenjuje se *metoda „ABCDE“*, *metoda „Tri C“* (C – boja (eng. colour), C – kontura (eng. contour), C – promjena (eng. change) te *metoda „Glasgow 7-point check list“* [promjena veličine, nepravilan oblik, nejednolikost boje (3 glavna kriterija), promjer veći od 7 mm, upala, krvarenje/vlaženje, promjena osjeta (4 manje važna kriterija)].

*Dermoskopija* je rutinska metoda u dermatologiji koj podrazumijeva pregled ručnim (eng. hand-held) dermatoskopom, stereomikroskopom, kamerom ili digitalnim imaging sustavom.

*Pregled Woodovom svjetiljkom (ultravioletna svjetiljka)* ponekad može pomoći pri procjeni veličine i dubine pigmentne promjene.

*Konfokalna laserska skenirajuća mikroskopija (CSLM)* je neinvazivna pretraga kože ili svježeg nefiksiranog biopata kože infracrvenim koherentnim laserskim signalom. Primjenjuje se u dijagnostici, a posebno u diferencijaciji melanocitnih kožnih promjena [10].

### **2.7.3. Molekularna dijagnostika**

Molekularna laboratorijska dijagnostika obuhvaća analizu DNA/RNA i njihovih produkata, koja bi trebala pomoći u otkrivanju, klasifikaciji, prognozi, odabiru liječenja i praćenju odgovora na liječenje. Suvremene tehnike izdvajanja, kvantifikacije, amplifikacije i hibridizacije nukleinskih kiselina nalaze svoju primjenu u nastojanju da se pristup bolesnika što više individualizira. Najvažnije molekulske metode su hibridizacija DNA i hibridizacija DNA *in situ*, DNA čipovi (za određivanje genetskog profila tumora), PCR (lančana reakcija polimerazom), RT-PCR (lančana reakcija polimerazom uz reverznu transkriptazu; za određivanje genetske ekspresije određenog tumorskog biljega). RT-PCR zasad najviše obećava u otkrivanju cirkulirajućih melanomskih stanica koje mogu poslužiti kao prognostički čimbenik i u otkrivanju metastaza u limfnim čvorovima, koje služe kao pomoć pri određivanju stadija bolesti. Biljezi otkriveni tim metodama mogu poslužiti i pri odabiru bolesnika prikladnih za liječenje novom generacijom lijekova [11].

### **2.7.4. Dijagnostika regionalnih metastaza**

*Limfoscintigrafija* je intradermalno injiciranje radioizotopa  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur-koloida uz ožiljak prethodne ekscizijske ili incizijske biopsije uz snimanje gama-kamerom, pri čemu se označi jedan ili više sentinel-čvorova [11].

*PET/CT* (pozitronska emisijska tomografija / kompjutorizirana tomografija) je standardna metoda u praćenju bolesnika s melanomom u kojoj se koristi radiofarmak FDG ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksiglukoza). Koristi se za dijagnozu, inicijalni „staging“ bolesnika, te praćenje tijekom „restaginga“. U oko 25-60 % bolesnika s melanomom plan liječenja se mijenja temeljem nalaza PET/CT-a [11].

*Biopsija sentinel - čvora* je dijagnostički postupak za identifikaciju sentinel-čvora limfatičkog drenažnog bazena. Indikacije za biopsiju sentinel-čvora su melanomi debljine  $> 1$  mm uz preduvjet klinički negativnih limfnih čvorova, melanom debljine  $< 0,9$  mm stadija T1b s

ulceracijom ili stupnjem IV ili V prema Clarku i klinički negativnim regionalnim limfnim čvorovima te tanki melanomi debljine  $< 1$  mm s vertikalnom fazom progresije, ulceracijom, ekstenzivnom regresijom te muškarci srednje i starije životne dobi. Kontraindikacije su prethodna široka lokalna ekscizija (šira od 2 cm) i prethodne rekonstrukcije lokalnim režnjevima, prethodna biopsija ili disekcija limfnih čvorova odgovarajućeg limfnog bazena, svježi ožiljak lokaliziran između mjesta injiciranja radioizotopa ili boje i sentinel-čvora te alergije na radioizotop ili boju [8]. Ako se patohistološkom analizom dokažu metastaze, učini se terapijska limfadenektomija.

## 2.8. Liječenje

U liječenju najvažnije je što ranije otkriti melanom i potom kirurški načiniti eliptičnu eksciziju primarnog tumora sa odgovarajućom širinom ruba zdrave kože. U nekim slučajevima ovisno o stadiju primjenjuje se kemoterapija, imunoterapija i radioterapija. Kirurška terapija za melanom utemeljena je na predviđanju rizika za lokalnu rekurenciju i metastatsku bolest i potencijalnu morbidnost operacije. Ako se lezija nije proširila izvan primarnog mjesta, potencijalno je izlječiva.

### 2.8.1. Liječenje primarnog tumora

Primarna terapijska metoda u liječenju melanoma je **kirurški zahvat** i to nekoliko milimetara od ruba lezije. Provodi se nakon patohistološke analize i određivanja stadija bolesti. Široka ekscizija (3-5 cm od ruba tumora) se više ne vrši jer može remetiti određivanje lokalizacije limfnog čvora stražara .

Prema sadašnjim preporukama melanoma in situ (Tis) liječi se ekscizijom primarnog tumora i okolnog zdravog tkiva, kože i potkožnog tkiva, sa širinom rubnog isječka zdravog okolnog tkiva od 0,5 do 1 cm, uz histološku kontrolu. Pri liječenju invazivnog melanoma tanjeg od 1 mm ili debljine 1 mm (T1) dovoljna je ekscizija širine 1 cm. Melanom debljine 1 do 2 mm (T2) uspješno se liječi rubnom isječkom do 2 cm širine, ako je to moguće s obzirom na lokalizaciju tumora. Za stadij T3 (primarni melanom debljine 2 do 4 mm) prihvaćena je širina rubnog isječka od 2 cm. U bolesnika s primarnim tumorom debljim od 4 mm bilježi se visoki rizik lokalnih recidiva [5]. Liječi se ekscizijom s rubom od 2 do 3 cm, jer nema dokaza da uži rub ekscizije pridonosi nastanku lokalnih recidiva i nastanku regionalni i udaljenih metastaza. Veličina kirurške ekscizije ne ovisi samo o dubini tumora, već i sekundarnim promjenama (ulceracije),

histološkom tipu melanoma te dobi i općem stanju bolesnika. Nakon ekscizije primarnog tumora i okolnog zdravog potkožnog tkiva, rana se primarno šiva. Zahvat se obično izvodi u lokalnoj anesteziji, najčešće ambulantno. Valja istaknuti da su velike ekscizije melanoma T3 i T4 lokaliziranih na licu (nos, vjeđe) često vrlo teško izvedive, pa se iz funkcijskih i estetskih razloga rubovi mogu smanjiti [5]. U primjeni su brojne rekonstrukcijske metode koje se odabiru prema veličini i složenosti rane nakon ekscizije. U rekonstrukciji se primjenjuju slobodno zatvaranje rane, slobodni kožni presadci, lokalni režanj, vezani režanj, perforatorski i slobodni režanj. Cijeljenje rane ovisi o mnogim čimbenicima: anatomska obilježja ekscidiranog predjela, prokrvljenost i inervacija te sposobnost cijeljenja okolnih tkiva. Nepovoljno utječu: starija dob, loša prokrvljenost, dijabetes, ranija radioterapija te loša tehnika kirurga.

### **2.8.2. Sentinel limfni čvor**

Sentinel limfni čvor je prvi limfni čvor u koji se drenira područje primarnog tumora melanoma. Određivanje sentinel limfnog čvora radi se trostrukom metodom (limfoscintigrafija, vitalna boja, gama kamera.)

### **2.8.3. Biopsija sentinel limfnog čvora**

Biopsija sentinel limfnog čvora je kao minimalno invazivna, visoko vrijedna prognostička metoda za melanom. Budući da je prisutnost ili odsutnost stanica melanoma u limfnim čvorovima najjači pokazatelj preživljenja i rizika od recidiva, biopsija sentinel limfnog čvora ima važnu ulogu u stagingu melanoma i preporučena je od strane AJCC iz 2010. godine. Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima najvažniji su prognostički pokazatelj za recidive i preživljenje bolesnika. Indikacije za biopsiju limfnog čvora su: T1a- debljina više od 0,75 mm, pozitivni duboki rubovi, limfovaskularna invazija, mlađa dob (<40 godina), T1b, melanom deblji od 1 mm te operabilne in transit metastaze. Kontraindikacije za biopsiju limfnog čvora su klinički pozitivni regionalni limfni čvorovi, kutane metastaze, svježi ožiljak između primarnog tumora i regionalnog limfnog bazena, loše opće stanje bolesnika, prisustvo drugih malignih bolesti s očekivanim preživljenjem manjim od 3 mjeseca te alergije na limfazurin ili tehnetium sulfur colloid. Nakon limfoscintigrafskog određivanja SLN pristupa se biopsiji limfnog čvora stražara, u cilju pronalaženja mikrometastaza u navedenom limfnom čvoru. Ako je BLČS negativna, može se očekivati sa sigurnošću od 99 % da su i ostali regionalni čvorovi bez metastaza. Mogućnost za postojanje preskačućih metastaza (kada se preskoči najbliži limfonodalni bazen a metastaza se pojavi u narednom bazenu) je oko 2 %. Ako je BLČS pozitivna pacijent se svrstava u IIIa stadij bolesti po AJCC. Pacijentima sa pozitivnom BLČS

indicira se kompletna limfadenektomija zbog velike mogućnosti da je bolest zahvatila limfni bazen. Ekscizija primarnog tumora s odgovarajućom širinom ruba danas je standardni kirurški protokol uz biopsiju limfnog čvora čuvara u određenim stadijima [8].

#### **2.8.4. Limfadenektomija**

Limfadenektomija može omogućiti dugoročno preživljenje bolesnika u čak 35 % slučajeva. Indikacije za limfadenektomiju su pozitivan sentinel limfni čvor ili klinički evidentna metastaza u limfnom čvoru, potpuna anatomska disekcija limfnog bazena (vrat, aksila, ingvinum), disekcija ilijačnih i opturatornih limfnih čvorova kad je Clouquetov čvor pozitivan, više od 3 limfna čvora metastatski promijenjena u disektatu ingvinuma te kada CT ukazuje na metastaze [12].

#### **2.8.5. Adjuvantna terapija**

Adjuvantna terapija melanoma podrazumijeva kemoterapiju, imunoterapiju i radioterapiju. Tom se terapijom ne može promijeniti tok bolesti, ali se može produžiti razdoblje remisije u bolesnika s diseminiranom bolesti, pa je kod prognostički povoljnih melanoma nema smisla primijeniti [13].

**Radioterapija** se u liječenju malignog melanoma može primijeniti kao samostalna terapija ili u kombinaciji s drugima terapijama (kirurška terapija, kemoterapija). U usporedbi s ostalim zloćudnim tumorima, invazivni melanom je relativno radiorezistentan. Indikacije za primjenu radioterapije su inoperabilni tumori u kojih bi kirurška terapija zahtijevala veliki rekonstrukcijski zahvat. Jedna od tih indikacija je *lentigo maligna melanoma* u starijih bolesnika u predjelu lica. Poslijeoperacijska radioterapija primarnog tumora indicirana je kod dezplastičnog melanoma glave i vrata, u debelih ili ulceriranih melanoma, pozitivnih resekcijskih rubova ako nema mogućnosti reekscizije te u lokalnih recidiva, a može se koristiti i pri liječenju regionalnih limfnih metastaza te u palijativne svrhe.

**Kemoterapija** - melanom zahtijeva sustavno liječenje za kojeg ne postoji definiran standard. Liječenje varira od monoterapije do polikemoterapije te kombinacija s biokemoterapijom. U monoterapiji se najčešće primjenjuju *dakarbazin* kod kojeg se vidi povoljan terapijski učinak u bolesnika s metastazama melanoma u koži i potkožnom tkivu i *tomozolamid*, peroralni citostatik širokog spektra. U polikemoterapiji često se primjenjuje protokol CVD (cisplatin, vinblastin, dakarbazin).

### **2.8.6. Praćenje pacijenata s melanomom**

Učestalost kontrolnih pregleda ovisi o stadiju bolesti. Prvih pet godina nakon operacije primarnog tumora je period najznačajnijeg praćenja budući da se 90 % metastaza pojavljuje unutar tog razdoblja. Kod pacijenata s melanomom postoji povećani rizik od razvitka drugoga primarnog melanoma, koji se prema statističkim podacima, kreće od 1 do 8 %. Stoga su u pacijenata s melanomom iznimno važni redoviti pregled kože, uz dermatološki pregled po potrebi [14].

Anamnestički podaci, simptomi i nalaz kliničkog pregleda kože, te nalaz sentinela biopsije ključni su u određivanju daljnjih kontrolnih laboratorijskih i pretraga koje će se provoditi u praćenju pojedinog pacijenata s melanomom. Najčešće se metastaze otkriju pri fizikalnom pregledu i redovitim pretragama ili pretragama koje se provode zbog određenih simptoma koje pacijent signalizira. Najčešće mjesto pojave metastaza je koža i potkožno tkivo, zatim limfni čvorovi, pluća, jetra i mozak. Kontrolna obrada uključuje detaljan dermatološki pregled, a ovisno o stadiju bolesti i fizikalni internistički pregled, te laboratorijske pretrage (ALP, LDH, onkomarkeri tirozinaza, S 100-B i MIA) i ultrazvučni pregled abdomena, perifernih limfnih čvorova i postoperativnog ožiljka. CT se smatra boljom dijagnostičkom metodom od rendgena pluća. PET/CT pretraga primjenjuje se kod tumora viših stadija te kod sumnje na razvoj metastatskih promjena. Kod dokazane metastatske bolesti danas treba testirati i BRAF V600E mutaciju jer je kod pacijenata koji ju imaju moguća ciljana terapija lijekom koji blokira BRAF V600E molekulu, vodeću u aktivaciji stanica melanoma [15].

U početku je pacijente potrebno pratiti svakih 3 do 6 mjeseci (ovisno o stadiju bolesti), a potom se, nakon dvije godine, učestalost pregleda i dijagnostičke obrade smanjuje (ovisno o kliničkoj slici i nalazima). Ne postoje u potpunosti ujednačene smjernice za praćenje pacijenata s melanomom i među europskim zemljama postoje manje razlike u praćenju tih pacijenata. Praćenje i primjenu dijagnostičkih postupaka treba odrediti u skladu s nacionalnim smjernicama, ali pristup svakom pacijentu treba biti individualan.

Važno je naglasiti važnost psihološke podrške u pacijenata s melanomom, budući da se radi o ozbiljnoj, potencijalno smrtnoj bolesti [15].

### **2.8.7 Prognoza**

Loši prognostički faktori su sljedeći: debljina tumora (gora prognoza za deblje lezije), dokaz tumora u regionalnim limfnim čvorovima (stadij III bolesti), veći broj pozitivnih limfnih



čvorova, prisutnost udaljenih metastaza (stadij IV), anatomsko mjesto (lezije na trupu i/ili licu imaju goru prognozu nego lezije na ekstremitetima), prisutnost ulceracije, muški spol. Za izražavanje prognoze se koristi relativna stopa preživljenja, gdje se svatko tko umre od drugih razloga (nemelanomskih) ne računa. Prognoze se temelje na petogodišnjem preživljenju od trenutka dijagnoze i početka liječenja [5].

**Stadij 0:** petogodišnje preživljenje je 97 %,

**Stadij 1:** petogodišnje preživljenje je 90-95 %. Ako biopsija sentinel čvora pokaže nalaz melanoma u limfnom čvoru, petogodišnje preživljenje pada na 75 %.

**Stadij IIA:** petogodišnje preživljenje je otprilike 85 %. Ako biopsija sentinel čvora da nalaze o melanomu u limfnom čvoru, petogodišnje preživljenje pada na 65 %.

**Stadij IIB:** petogodišnje preživljenje je 72-75 %. Ako biopsija sentinel čvora pokaže melanom u limfnim čvorovima, petogodišnje preživljenje pada na 50-60 %.

**Stadij IIC:** petogodišnje preživljenje je približno 53 %. Ako biopsija sentinel čvorova pokaže melanom u limfnim čvorovima, petogodišnje preživljenje pada na 44 %.

**Stadij III:** petogodišnje preživljenje je približno 45 %. Više je ako se melanom proširio samo na jedan čvor a niže ako se proširio na više od 3 čvora. Više je ako se širenje može vidjeti samo mikroskopski. Niže je ako je melanom ulceriran.

**Stadij IV:** petogodišnje preživljenje je približno 10 %. Više je ako se proširio na kožu ili udaljene limfne čvorove. U ovom stadiju s udaljenim metastazama, ako je samo jedno metastatsko mjesto, jednogodišnje preživljenje je 36 %, no pada na 13 % sa 2 metastatska mjesta. Pacijenti s 3 ili više metastatskim mjesta esencijalno imaju 0 % preživljenja u prvoj godini.

## **2.9. Prevencija melanoma**

Prevencija melanoma je ključna u smanjenju rizika od obolijevanja od melanoma. Dobro je poznata primarna, sekundarna i tercijarna prevencija melanoma.

U primarnoj prevenciji melanoma najvažnija je edukacija sveukupne populacije stanovništva počevši od najranijeg dječjeg doba. Stručnjaci smatraju da je oko 90 % nemelanomskih tumora i dvije trećine melanoma uzrok pretjerano izlaganje suncu. Stoga je u prevenciji nužna edukacija i pravilna zaštita od sunca. Kako opekotine od sunca u djetinjstvu povećavaju rizik od nastanka melanoma, edukaciju je potrebno započeti već u vrtićima i školama kao dio sustavnog obrazovanja [15]. Vrlo važno je izbjegavanje prekomjerne izloženosti Suncu, solariju, te zaštita od UV zračenja. Brojni stručnjaci upozoravaju na važnost redovite upotrebe sredstava sa zaštitnim faktorom od UV – zračenja, nošenje prikladne odjeće, pokrivala za glavu i sunčanih naočala. No važno je naglasiti izbjegavanje sunca tijekom najtoplijih sati u danu, između 10 i 17 sati i što češći boravak u hladu. Jednako važno je i poticanje odgovornog ponašanja prema vlastitom zdravlju – redovito provođenje samopregleda pri promatranju pigmentiranih promjena na koži i sluznicama. Što se više senzibilizira stanovništvo na uočavanje i prepoznavanje sumnjivih promjena na tijelu poboljšat će se njihovo pravovremeno javljanje na dermatološki pregled. Edukacija javnosti može se provoditi po opisanim ABCDEF kriterijima, a treba se provoditi kroz letke, edukacijske knjižice, TV i radio emisije, te preko novina i časopisa.

Edukacija treba biti usmjerena na:

1. Zaštitu od UV zračenja.

Osnovni izvor je sunce ali i solariji i različite UV lampe. Treba izbjegavati pretjerano izlaganje ultraljubičastim zrakama, naročito kada je sunce najjače, poticati korištenje zaštite za kožu-zaštitne kreme koje kada se koriste je potrebno redovito obnavljati mazanjem, koristiti zaštitnu odjeću-kapu, šešire zaštitne naočale.

2. Rizične faktore u nastanku melanoma.

Osobe koje imaju povećan rizik: osobe svijetle puti koje lako izgore na suncu, osobe koje su imale sunčane opekline u djetinjstvu, oni koji provode puno na suncu ili se intenzivno izlažu tijekom kraćeg perioda (godišnjih odmora), ljubitelji solarija, osobe koje imaju 50 i više madeža, svi stariji od 50 godina, osobe koje imaju opterećenu obiteljsku povijest ili osobe na imunosupresivnoj terapiji.

3. Samopregled madeža.

Uočavanje novih i /ili praćenje sumljivih. Svaka osoba a naročito ona povećanog rizika treba samopregled obavljati jedan puta mjesečno a posjetiti dermatologa jedan puta godišnje. Osobe treba poučiti kako činiti samopregled te ih naučiti ABCDE pravilo kliničkog pregleda i uputiti ih kako prepoznati rizične madeže.

Sekundarna prevencija je rano otkrivanje bolesti i označava što raniju dijagnostiku i liječenje melanoma. Bolest je važno otkriti u što ranijoj asimptomatskoj fazi kako bi se ona mogla izliječiti odnosno njezin tijek zaustaviti ili usporiti. Treba prepoznati osobe s čimbenicima rizika i obaviti rani pregled i dijagnostiku. Prevenciju treba provoditi na osobama visokog rizika tj. bolesnika s oboljenjem pod nazivom xeroderma pigmentosum, divovskim kongenitalnim nevusima, pod imunosupresivnom terapijom, obiteljskim melanomom, brojnim (>50) madežima i treba ih redovito, barem 1 puta godišnje kontrolirati.

Tercijarna prevencija je skup mjera kojima je cilj usporiti već poodmakle patološke procese, ograničavanje morbiditeta i produženje života osoba s otkrivenom bolesti, obuhvaća ograničavanje morbiditeta i produženje preživljenja bolesnika s uznapredovalim melanomom. U bolesnika s već dokazanim invazivnim primarnim melanomom redovitim kliničko-laboratorijskim obradama prati se bolesnike da bi se na vrijeme uočile sekundarne promjene.

## **2.10. Zdravstvena njega**

Briga za zdravlje javlja se obično u trenutku kada smo ga izgubili, kad smo suočeni s dijagnozom zloćudne bolesti. Svaka osoba živi u uvjerenju da je nepovrediva i besmrtna. Takav je stav u redu jer život bi lako mogao izgubiti smisao ako bismo vjerovali u skori kraj.

*„Potvrđena dijagnoza u sekundi je srušila moj svijet. Uzdrmala ga je jačinom najrazornijeg potresa. Oštra bol spoznaje uvukla me u vrtlog, dok mi je um grozničavo razmišljao sve je to neka greška. Cijeli svijet se rasplamsao u atome, a ja pokušavam sve sastaviti u cjelinu. Uvijek mislimo da se bolest događa nekome drugome ili nekim drugim ljudima o kojima samo slušamo ili čitamo“ [16].*

U sustavu skrbi medicinska sestra je prva osoba s kojom bolesnici i drugi korisnici zdravstvenih usluga dolaze u doticaj. Stupanj zadovoljstva ovise o načinu kako izvodi postupke. Da bi smo osigurali kvalitetu moramo osim sustavnog planiranja i uvođenja standarda u zdravstvenu njegu biti jako pažljivi u dokumentaciji. U procesu zdravstvene njege onkološkog bolesnika dokumentacija je sastavni dio procesa zdravstvene njege jer omogućuje njezinu kvalitetu i razvoj. Važno je da bolesnik sudjeluje u planiranju zdravstvene njege i samozbrinjavanju. Medicinska sestra će u dogovoru s bolesnikom izraditi plan zdravstvene njege, planirati ciljeve

i intervencije. Plan sestrinske skrbi je dokument u kojem su obuhvaćene sve faze procesa a to su: procjena stanja, planiranje, provođenje i evaluacija.

Procjena stanja je prvi korak u skrbi bolesnika. Treba procijeniti funkcioniranje pojedinca i utvrditi njegove probleme: fizičke, psihičke, socijalne i duhovne. Osnovna svrha procjene je utvrditi specifične potrebe kako pojedinca tako i obitelji. Metode prikupljanja podataka su intervju, promatranje, mjerenje i analiza.

Medicinska sestra prikuplja podatke vezane uz svaki od navedenih obrazaca i zaključuje da li postoji problem. Razgovor između bolesnika i medicinske sestre vrlo je važan budući da bolesniku daje osjećaj zanimanja za njega. Time pozitivno utječemo na razvijanje povjerljivog odnosa.

Obrasci zdravstvenog funkcioniranja uključuju:

- percepciju vlastitog stanja
- prehranu
- eliminaciju
- spavanje-odmor
- percepciju samog sebe
- sučeljavanje i toleranciju na stres
- sustav vrijednosti i stavovi
- fizikalni pregled

Slijedi ocjena trenutnog stanja u kojoj bilježimo psihički i fizički izgled. To uvelike ovisi o samoj sposobnosti opažanja pojedine medicinske sestre. Pri procjeni općeg tjelesnog stanja sa malignom bolesti često se koristi i Karnofsky skala. Ona govori o funkcioniranju pacijenata, njegovim sposobnostima i količini pomoći koju mu je potrebo pružiti (vrijednosti u %).

Najčešće sestrinske dijagnoze koje su prisutne kod pacijenata oboljelih o maligne bolesti:

Anksioznost u/s nedostatkom specifičnog znanja o bolesti

Dehidracija u/s povraćanja kao nuspojave kemoterapijskog liječenja

Oštećenje sluznice usne šupljine u/s primjenom neoplastičnih lijekova

Proljev u/s primjenom neoplastičnih lijekova

Visoki rizik za infekciju u /s suprimiranim imunološkim sustavom

Visoki rizik za oštećenje kože u/s primjenom kemoterapije

Poremećaj self imagea u/s nuspojavama kemoterapije-alopecija

Socijalna izolacija u/s depresije

Umor u/s bolešću i liječenjem

Provođenje procesa zdravstvene njege temelji se na savjesnom radu medicinske sestre jer ona kao član multidisciplinarnog tima sudjeluje u svim aktivnostima zbrinjavanja onkološkog bolesnika. Dobro vođena i savjesno ispunjavana medicinska dokumentacija rezultira željenom cilju. Na taj se način postiže kontinuirani prijenos informacija i unapređenja zdravstvene skrbi.

*„Bolesni ljudi se nakon susreta s negativnim ljudima osjećaju umorno i iscrpljeno. Pozitivni ljudi šire veselje, radost i ljubav, pozitivne emocije, bez obzira s kakvim se teškoćama susreću u životu. Poklanjaju svoju vitalnu energiju koja im se onda kao bumerang vraća. Takve su osobe uvijek rado viđen gost. Analiziraj malo ljude oko sebe. Sada si posebno podložna negativnoj energiji. Predstojeće dane izbjegavaj negativne ljude i provodi dane s svojim srodnim dušama i pozitivnim ljudima. Tražim smijeh i pjesmu. Osjećam kako se punim snagom i optimizmom zbog te potrebe. Znam tko će mi to donijeti. Mora to i ONA znati. Sigurna sam da zna „ [16].*

### **3. Istraživanje**

#### **3.1. Cilj istraživanja**

Cilj ovog rada je prikazati epidemiološku analizu malignog melanoma.

## 3.2. Materijali i metode

Retrospektivno istraživanje provedeno je u Općoj bolnici Varaždin, na Odjelu za patologiju, citologiju i sudsku medicinu.

Izvor podataka za istraživanje su bile povijesti bolesti i patohistološki nalazi pacijenata.

U istraživanju je obuhvaćeno razdoblje od kraja 2014. godine do početka 2016. godine.

Istraživanje je obuhvatilo 16 pacijenata, od čega 8 žena i 8 muškaraca.

Raspon dobi je od 22 do 85 godina. Najmlađi pacijent ima 22 godine a najstariji pacijent 85 godina. Prosječna dob pacijenata je 52,5 godina, kod žena prosječna dob 53,75 godina, te kod muškaraca 64,37 godina.

S obzirom na dob pacijenti su se razvrstali na dobne skupine.

S obzirom na lokalizaciju melanoma pacijenti su se razvrstali na pet skupina: glavu, vrat, trup, ruka i noga.

Analizirani su i histopatološki podaci stupnjevani od I–V prema Clarku i Breslowu.

## 4. Rezultati

### 4.1. Spol

U istraživanju je obuhvaćeno 16 pacijenata, 8 žena i 8 muškaraca. (Tablica 4.1.)

SPOL	BROJ	POSTOTAK
Ž	8	50 %
M	8	50 %
UKUPNO	16	100 %

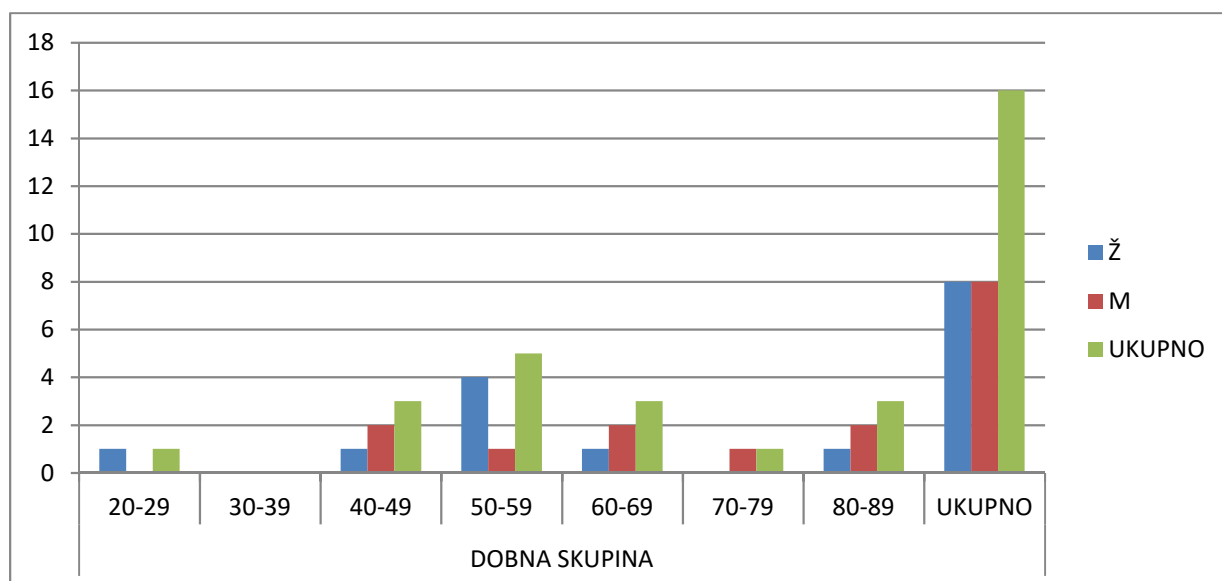
Tablica 4.1.1. Raspodjela pacijenata po spolu. Izvor: autor

## 4.2. Dob

Najmlađi pacijent ima 22 godine a najstariji pacijent ima 85 godina. S obzirom na podatke o starosti, pacijenti su razvrstani u dobne skupine. Prosječna dob pacijenata je 52,5 godina, kod žena je prosječna dob 53,75 godina, a kod muškaraca 64,37 godina. Kod žena najviše pacijenata (4 ili 50 %) je bilo u dobnoj skupini od 50-59 godina, po jedna pacijentica (12,5 %) je bila u dobnim skupinama 40-49 i 60-69 te po jedna pacijentica (12,5 %) u dobnoj skupini 20-29 i 80-89 godina starosti. Kod muškaraca najviše pacijenta (2 ili 25,0 %) je bilo u dobnim skupinama 40-49, 60-69 i 80-89 godina a po jedan pacijent (12,5 %) je bio u dobnoj skupini 50-59 i 70-79 godina starosti. U ukupnom broju pacijenata najviše je pacijenata (5 ili 31,25 %) u dobnoj skupini 50-59, po troje pacijenata (18,75 %) je bilo u dobnim skupinama 40-49, 60-69 i 80-89 dok je po jedan pacijent (6,25 %) bio u dobnoj skupini 20-29 i 70-79. (Tablica 4.2.1. Grafikon 4.2.1.)

SPOL	DOBNA SKUPINA							UKUPNO
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
Ž	1 (12,5 %)	0 (0,00 %)	1 (12,5 %)	4 (50,0 %)	1 (12,5%)	0 (0,00 %)	1 (12,5 %)	8 (100 %)
M	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (25,0 %)	1 (12,5 %)	2 (25,0 %)	1 (12,5 %)	2 (25,0 %)	8 (100 %)
UKUPNO	1 (6,25 %)	0 (0,00 %)	3 (18,75 %)	5 (31,25 %)	3 (18,75 %)	1 (6,25 %)	3 (18,75 %)	16 (100 %)

Tablica 4.2.1. Raspodjela pacijenata po dobnim skupinama i spolu. Izvor: autor



Grafikon 4.2.1. Grafički prikaz po dobnim skupinama i spolu. Izvor: autor

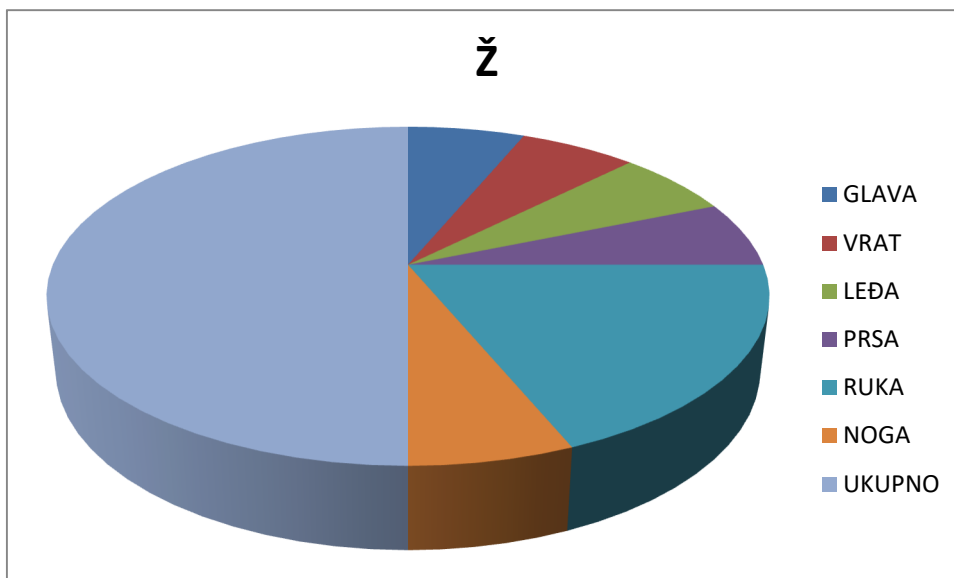
### 4.3. Lokalizacija malignog melanoma

S obzirom na lokalizaciju malignog melanoma pacijenti su razvrstani u slijedeće skupine: glavu, vrat, leđa, prsa, ruka i noga. (Tablica 4.3.) Dobiveni rezultati kod žena u ovom istraživanju su pokazali šarolikost u lokalizaciji. (Grafikon 4.2.) Najčešća lokalizacija (3 ili 37,5 %) su bile ruke, dok je po jedna pacijentica (12,5 %) imala maligni melanom lokaliziran na glavi, vratu, leđima, prsima i nozi. U muškaraca najviše pacijenata (7 ili 87,5 %) je imalo maligni melanom lokalizirano na leđima i jedan (12,5 %) pacijent na prsima. (Grafikon 4.3.)

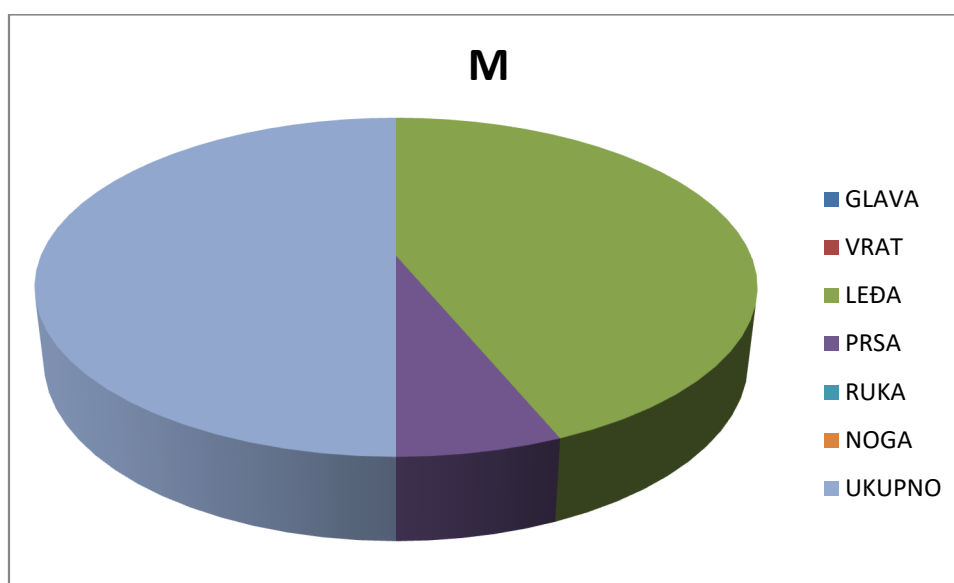
LOKALIZACIJA	Ž	%	M	%	UKUPNO	%
GLAVA	1	12,5	0	0	1	6,25
VRAT	1	12,5	0	0	1	6,25
LEĐA	1	12,5	7	87,5	8	50,00
PRSA	1	12,5	1	12,5	2	12,5
RUKA	3	37,5	0	0	3	18,75
NOGA	1	12,5	0	0	1	6,25
UKUPNO	8	100	8	100	16	100

Tablica 4.3.1. Lokalizacija malignog melanoma prema spolu. Izvor: autor





Grafikon 4.3.1. Prikaz lokalizacije malignog melanoma kod žena. Izvor: autor



Grafikon 4.3.2. Prikaz lokalizacija malignog melanoma kod muškaraca. Izvor: autor

#### 4.4. Histopatološka analiza po Clarku i Breslowu

Histopatološka analiza je ključna u određivanju prognoze i terapije bolesnika.

Analizirani su histopatološki podaci odnosno stupnjevanje prema Clarku i Breslowu te T-klasifikacija po spolu i lokalizaciji. (Tablica 4.4.1.)

LOKALIZACIJA	Ž										UKUPNO	
	BRESLOW					CLARK						T-klasifikacija
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V		
GLAVA					1					1	pT4b	1
VRAT	1						1				pT1a	1
LEĐA	1						1				pT1a	1
PRSA	1						1				pT1a	1
RUKA		1						1			pT2a	3
					1			1			pT3a	
	1						1				pT1a	
NOGA		1						1			pT2a	1
UKUPNO	4	2	0	0	2	0	4	3	0	1		8

LOKALIZACIJA	M										UKUPNO	
	BRESLOW					CLARK						T-klasifikacija
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V		
LEĐA					1				1		pT4b	7
	4						4				pT1a-svi	
		1					1				pT1a	
		1						1			pT1a	
PRSA				1				1			pT3a	1
UKUPNO	4	2	0	1	1	0	5	1	2	0		8
UKUPNO Ž i M	8	4	0	1	3	0	9	4	2	1		16

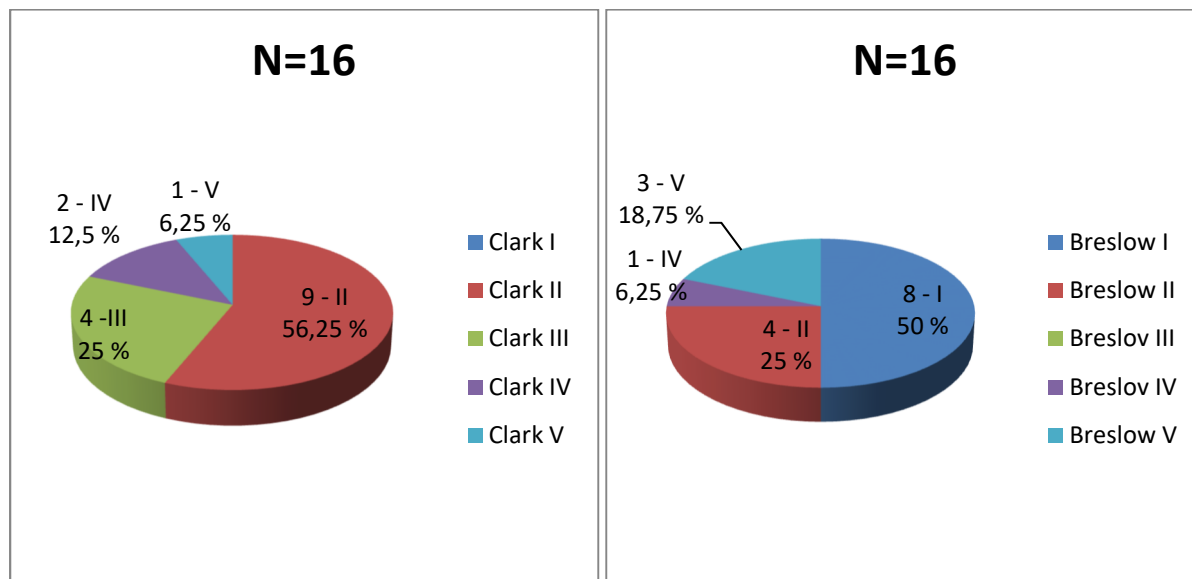
Tablica 4.4.1. Prikaz stupnjevanja po Clarku i Breslowu te T- klasifikacija po spolu i lokalizaciji. Izvor: autor

Kod žena najviše tumora je u skupini Clark II (N=4 -vrata, leđa, prsa i ruka) zatim Clark III (N=3- ruka, ruka, noga), i Clark V (N=1-glava). Tumora u skupini Clark I i IV nema. Kod muškaraca najviše tumora je u skupini Clark II (N=5-svi leđa), zatim Clark IV (N=2-leđa i prsa) i Clark III (N=1-leđa) dok tumora u skupini Clark I i V nema.

Kod žena najviše tumora je u skupini Breslow I (N=4-vrata, leđa, prsa i ruka), zatim i Breslow II (N=2-prsa i noga) i Breslow V (N=2-glava i ruka). Tumora u skupini Breslow III i IV kod žena nema. Kod muškaraca najviše tumora je u skupini Breslow I (N=4-svi leđa), zatim Breslow II (N=2-oba leđa), Breslow IV (N=1-prsa) i Breslow V (N=1-leđa) dok tumora u skupini Breslow III nema.

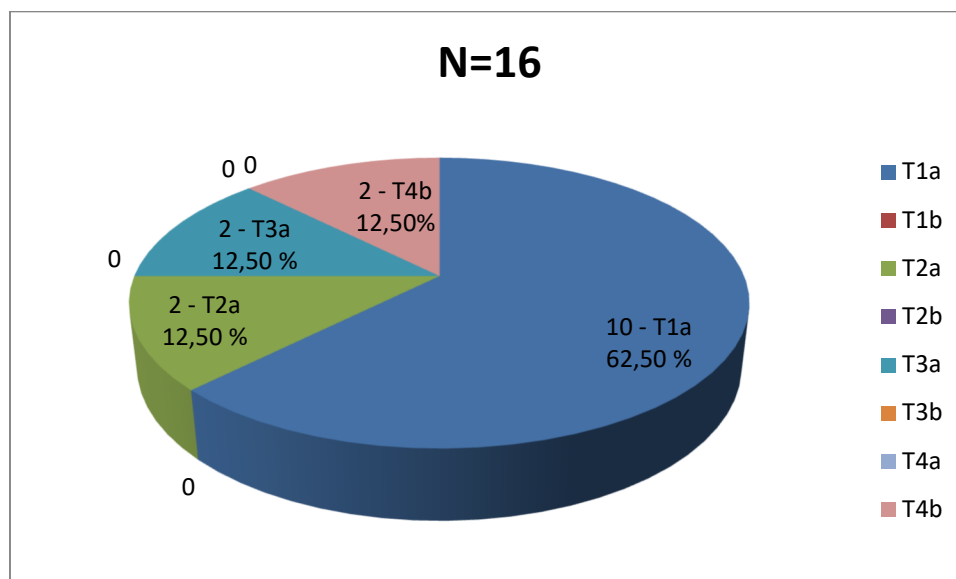
Ukupno gledajući (N=16) stupnjevanje po Clarku i Breslowu (Grafikon 4.4.) dobiveni su slijedeći rezultati: Clark II (N=9 ili 56,25 %), Clark III (N=4 ili 25 %) i Clark IV (N=3 ili 18,75 %) a Breslow I (N=8 ili 50 %), Breslow II (N=4 ili 25 %), Breslow IV (N=1 ili 6,25 %) i

Breslow V (N=3 ili 18,75 %). Malignog melanom Clark I i V nema kao ni malignog melanoma Breslow IV .



Grafikon 4.4.1. Distribucija ukupnog broja malignog melanoma prema Clarku i Breslowu.  
Izvor: autor

Prema T-klasifikaciji po AJCC (Tablica 2.3.) u ukupnom broju (N=16) u ovoj analizi dobili smo slijedeće rezultate: pT1a (N=10) Ž-4 (vrat, leđa, prsa i ruka) i M-6 (leđa), pT2a (N=2) samo Ž-2 (ruka i noga), pT3a (N=2) Ž-1 (ruka) i M-1 (prsa) i pT4a (N=2) Ž-1 (glava) i M-1 (leđa). T1b, T2b, T3b, i T4a u ovoj analizi nema.



Grafikon 4.4.2. Distribucija ukupnog broja malignog melanoma po T-klasifikaciji po AJCC.  
Izvor: autor

## 5. Rasprava

Maligni melanom je jedan od najzločudnijih tumora kože.

Karakteriziran je lokalnom agrešćivnošću i sklonošću ranom prvenstveno limfogenom i/ili hematogenom metastaziranjem.

Incidencija malignog melanoma se povećava brže nego li u bilo kojem drugom zločudnom tumoru. Stopa smrtnosti je još uvijek velika.

Pravi uzrok nastanka melanoma još uvijek je nepoznat. Postoji velika povezanost u nastanku melanoma i izloženosti UV zračenju.

Ne postoji tipična klinička slika melanoma. Uvijek treba posumnjati na melanom ako se uoče promjene na koži koje se promatraju na osnovi ABCDE (F) simptoma.

Patohistološka analiza ključna je u postavljanju dijagnoze a vrlo važna je i u određivanju prognoze i terapije bolesnika. Stadiji melanoma temelje se na dvije klasifikacijske sheme, jedna je utemeljena na vertikalnoj debljini lezije, a druga na anatomskoj razini invazije slojeva kože.

S obzirom na spol, na temelju proučavanja u Europi, melanom dva je puta češći kod žena nego kod muškaraca, dok je u većini američkih studija taj odnos 1:1 [3].

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da nema značajnije prevalencije među spolovima.

Melanom se uglavnom javlja između 20. i 60. godine života, s vrhom incidencije u 5. desetljeću [3].

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju dosadašnje epidemiološke studije s time da se uočava još i pojavnost i u najstarijim dobnim skupinama.

Uočeno je da se 75 % melanom pojavljuje na otkrivenim dijelovima kože, te da pojedina anatomska mjesta pokazuju veću sklonost razvoja ovog tumora među različitim etničkim skupinama [3]. Najčešća lokalizacija melanoma kod muškaraca bijele rase su trup, gornji ekstremiteti, glava i vrat, a kod žena leđa, potkoljenice, gornji ekstremiteti, glava i vrat [3]. Kod pripadnika crne i žute rase, melanom se češće javlja na tabanima, mukoznim membranama,

stopalima i noktima [3]. Točan razlog češćeg razvoja melanoma na akralnim mjestima u pripadnika crne rase nije još utvrđen [3].

Iz rezultata našeg istraživanja također se vidi da je kod muškaraca trup najčešća lokalizacija ali isto tako se i vidi da kod žena leđa i potkoljenica nisu najčešća lokalizacija pojavnosti melanoma.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su ruke kod žena istaknute kao mjesto najčešće lokalizacije malignog melanoma.

## 6. Zaključak

Na temelju rezultata retrospektivnog istraživanja provedenog u Općoj bolnici u Varaždinu na Odjelu za patologiju, citologiju i sudsku medicinu može se zaključiti sljedeće:

1. Nema prevalencije među spolovima.
2. Prosječna dob pacijenata je 52,5 godina. Kod žena prosječna dob je 53,75 godina, a kod muškaraca prosječna dob je 64,37 godina. Najviše pacijenata (5 ili 31,25 %) bilo je u dobnoj skupini 50-59 godina.
3. Najčešća lokalizacija malignog melanoma kod muškaraca je na trupu a kod žena je najčešća lokalizacija malignog melanoma na ruci.
4. Kod oba spola najviše tumora bilo je u skupini Clark II odnosno Breslow I.

Rano otkrivanje je temeljni cilj i preduvjet uspješnog liječenja, a postavlja se na temelju anamneze, kliničkog pregleda, dermatoskopije, biopsije i po potrebi disekcije sentinel limfnog čvora. Melanom je jedan od rijetkih tumora koji se, ako se otkrije u ranoj fazi, uspješno liječi kirurškom terapijom. Stoga je vrlo važna prevencija, odnosno dobra edukacija pučanstva.

„Uvijek sam se oslanjala na pozitivno razmišljanje. Mislim da sve bolesti idu iz glave. Da li nešto trebam naučiti? Ne znam, vrijeme će pokazati svoje. Sada samo znam da sam spremna na bespoštednu borbu protiv nepozvanog gosta. Da li je to moja utakmica života? Ne znam, ali znam da je moram dobiti.“

Silvija Težak

## Literatura

- [1] Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten br. 33., Zagreb, 2010.
- [2] <http://www.vasezdravlje.com/printable/izdanje/clanak/908/>
- [3] I. Nola: Kliničko - patološki čimbenici i značajke staničnog ciklusa u predviđanju ishoda melanoma kože, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2005.
- [4] <http://www.plivazdravlje.hr>, objavljeno 05.09.2016.
- [5] [www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/dermatologija/rak-koze/melanom](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/dermatologija/rak-koze/melanom)
- [6] [www.onkologija.hr/melanom/melanom-dijagnoza/](http://www.onkologija.hr/melanom/melanom-dijagnoza/)
- [7] J.Lipozenčić i sur.: Dermatovenerologija, 3. izmijenjeno i nadopunjeno izdanje, Medicinska naklada. Zagreb, 2008.
- [8] J.Lipozenčić, A.Pašić.: Dermatološka onkologija, 1. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
- [9] F.Rudman, Z.Stanec.: Sedma verzija AJCC-ove TNM-klasifikacije melanoma, Medix, Vol.16 No.87/88 Lipanj 2010.
- [10] F.Rudman, R.Milanović: II. Simpozij, Melanom: nove spoznaje, prijedlog protokola liječenja, Medix, Vol.18 No.103 Prosinac 2012.
- [11] N.Parać: Melanom – etiopatogeneza, dijagnoza i liječenje, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, 2014.
- [12] I. Damjanov, S.Jukić, M.Nola, Patologija, 3. doručeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
- [13] T.Šoša, Ž. Sutlić, Z. Stanec, I.Tonković i sur.: Kirurgija, Naklada Ljevak, Zagreb, 2007.

- [14] Ž. Čubrilović: Uloga sestre u predoperativnoj pripremi bolesnika oboljelih od malignog melanoma na smanjenu anksioznost, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, 2014.
- [15] M.Šitum, M.Kolić.: Prevencija melanoma i drugih zloćudnih tumora kože u Hrvatskoj, Medix, Vol.18 No.100 Srpanj 2012.
- [16] Pisani zapis moje sestre Silvije oboljele od melanoma 2007.
- [17] F.Rudman: Odnos debljine melanoma i debljine kože kao prognostički pokazatelj metastaza u sentinel limfnom čvoru, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, 2010.
- [18] M.Nola, I.Damjanov i sur.: Patologija – priručnik za pripremu ispita, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
- [19] M.Bagatin, M.Virag: Maksilofacijalna kirurgija, Udžbenik, Školska knjiga, Zagreb, 1991.
- [20] M.Vurnek Živković: Psihološki status i percepcija bolesti u pacijenta s melanomom. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; 2011.
- [21] B.Kapitarić, Z.Kos, M.Neuberg: Zdravstvena njega onkološkog bolesnika, Skripta za kolegij, 2013.



## Popis slika

- Slika 2.5.3.1. Klinička slika površinsko širećeg melanoma. Izvor: <https://www.google.hr.wikipedia.org>.....8
- Slika 2.5.3.2. Histopatološka slika površinsko širećeg melanoma. Izvor: I. Nola: Kliničko - patološki čimbenici i značajke staničnog ciklusa u predviđanju ishoda melanoma kože, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2005.....8
- Slika 2.5.3.3. Klinička slika nodularnog melanoma. Izvor: I. Nola: Kliničko - patološki čimbenici i značajke staničnog ciklusa u predviđanju ishoda melanoma kože, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2005.....9
- Slika 2.5.3.4. Histopatološka nodularnog melanoma. Izvor: I. Nola: Kliničko - patološki čimbenici i značajke staničnog ciklusa u predviđanju ishoda melanoma kože, Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2005.....10
- Slika 2.5.3.5. Klinička slika lentigo maligna melanoma. Izvor: [www.enzyklopaedie-dermatologie.de-pictures-024114.jpg](http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de-pictures-024114.jpg).....10
- Slika 2.5.3.6. Klinička slika akrolentiginoznog melanoma na noktu i stopalu. Izvor: [www.my-personaltrainer.it](http://www.my-personaltrainer.it).....11



IZJAVA O AUTORSTVU  
I  
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, SONJA KANDERA (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom MELANOM - EPIDEMIOLOŠKA ANALIZA (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Sonja Kander  
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, SONJA KANDERA (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom MELANOM - EPIDEMIOLOŠKA ANALIZA (upisati naslov) čiji sam autor/ica.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Sonja Kander  
(vlastoručni potpis)