

# Odnos mitozna melanoma na pojavnost metastaza u sentinel limfnom čvoru kod melanoma tanjih od 2 mm

---

Nikolov, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:979118>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tea Nikolov**

**Odnos mitozna melanoma na pojavnost  
metastaza u sentinel limfnom čvoru kod  
melanoma tanjih od 2mm**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u KB Dubrava, Klinici za kirurgiju, Zavodu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zdenka Staneca i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

**Kratice:**

***MM***-maligni melanom

***AJCC***- American Joint Committee on Cancer

***UICC***- Union for International Cancer Control

***SZO***- Svjetska zdravstvena organizacija

***ESMO***- Europsko društvo za medicinsku onkologiju

## SADRŽAJ:

1. SAŽETAK .....	1
2. SUMMARY .....	1
3. UVOD .....	1
3.1. Etiologija melanoma .....	1
3.2. Incidencija i epidemiologija .....	1
3.3. Prevencija .....	2
3.3.1. Primarna prevencija .....	2
3.3.2. Sekundarna prevencija .....	2
3.3.3. Tercijarna prevencija .....	3
3.4. Klinička slika .....	3
3.5. Dijagnostika .....	3
3.6. Patohistološka analiza .....	4
3.6.1. Načini rasta malignog melanoma .....	4
3.6.2. Određivanje stupnja invazivnosti malignog melanoma .....	4
3.6.3. Histološka klasifikacija .....	5
3.6.3.1. Površinski šireći melanom .....	6
3.6.3.2. Nodularni melanom .....	6
3.6.3.3. Lentigo maligno melanom .....	6
3.6.3.4. Akralni lentiginozni melanom .....	7
3.6.3.5. Dezmoplastični melanomi .....	7
3.6.4. Vrsta i izgled stanica .....	8
3.6.5. Količina pigmenta .....	8
3.6.6. Količina upalnog infiltrata .....	8
3.6.7. Ulceracija .....	9
3.6.8. Mitotska aktivnost .....	9
3.6.9. Stadiji malignog melanoma .....	9
3.7. Liječenje .....	11
3.7.1. Sentinel limfni čvor .....	11
3.7.2. Biopsija senitinel limfnog čvora .....	11
3.7.3. Limfadenektomija .....	12
3.7.4. Liječenje in transit metastaza .....	12
3.7.5. Kirurško liječenje metastatske bolesti .....	12
3.7.6. Radioterapija .....	12
3.7.7. Sustavno liječenje metastatskog melanoma .....	13
3.8. Prognoza .....	15
4. HIPOTEZA I CILJ .....	16
4.1. Hipoteza .....	16
4.2. Cilj rada .....	16
5. METODE I BOLESNICI .....	17
6. REZULTATI .....	19
7. DISKUSIJA .....	23
8. ZAKLJUČAK .....	26
9. ZAHVALE .....	27
10. LITERATURA .....	28
11. ŽIVOTOPIS .....	32

## 1. SAŽETAK

Cilj rada je ispitati jesu li mitoze vjerodostojan pokazatelj metastaza u sentinel limfnom čvoru. U istraživanje je uključeno 120 bolesnika s melanomom. Nakon rutinske predoperacijske obrade bolesnika (kompletna krvna slika, koagulogram, biokemijski nalazi, elektrokardiogram, telerendgenogram srca i pluća), limfoscintigrafski se određuje lokalizacija sentinel limfnog čvora. Za svakog bolesnika obrađeni su sljedeći podaci: prisutnost ulceracije, debljina melanoma po Breslowu, tip rasta, vaskularna invazija, patohistološki nalaz jednog ili više sentinel limfnih čvorova (prisutnost metastaza). Od ukupno 120 bolesnika, 59 je muškaraca i 61 žena. Nije bilo statistički značajne razlike između dobi bolesnica i bolesnika (t-test  $p=0,53$ ). Lokalizacija melanoma u 120 bolesnika uključenih u istraživanje najčešće je uključivala trup i to u 61 bolesnika (50,8%). Najčešće zastupljen melanom je površinsko šireći melanom (SSM) u 95 bolesnika (79,2%). Ulceracija je prisutna u 40 bolesnika (33,3%), regresija melanoma je zamijećena u 2 bolesnika (1,7%), vaskularna invazija u 7 bolesnika (5,8%), limfocitna infiltracija tumora u 14 bolesnika (11,7%), a više od jedne mitoze po kvadratnom milimetru u 3 bolesnika (2,5%). U 27 bolesnika (22,5%) u sentinel limfnom čvoru nalazila se metastaza. U 11 bolesnica i 16 bolesnika sentinel limfni čvor bio je metastatski promijenjen. Lokalizacija melanoma između spolova statistički se značajno razlikuje ( $p=0,014$ ), te je u žena češća na udovima (28/61, 45,9%), a u muškaraca na trupu (36/59, 60,3%). Dob, spol, lokalizacija melanoma nemaju prognostičku vrijednost prisutnosti metastaze u sentinel limfnome čvoru. Mitoze nisu statistički značajan prognostički čimbenik. Debljina melanoma ( $p=0,00001$ ) i ulceracija ( $p=0,007$ ) statistički su značajni prognostički pokazatelji metastaza u sentinel limfnome čvoru što je analizirano univarijatnom logističkom regresijom.

Ključne riječi: mitoze melanoma, metastaze melanoma, sentinel limfni čvor

## 2. SUMMARY

The aim of the study was to examine if mitosis was a significant prognostic factor of positive sentinel lymph node. This study included 120 patients with melanoma. After a routine pre-surgery treatment of the patients (complete blood count, coagulogram, biochemical findings, electrocardiogram, x-ray of the heart and lungs), lympho-scintigraphy determines localization of sentinel lymph node. For each patient the following data were analyzed: the presence of ulceration, Breslow thickness melanoma, a type of growth, vascular invasion, histopathological finding of one or more sentinel lymph nodes (presence of metastases). There were 59 men and 61 women out of the 120 patients. No statistically significant differences between patients' age and patients were determined (t-test,  $p = 0.53$ ). The most common localization of melanoma of the 120 patients was on the body of 61 patients (50.8%). Most frequent melanoma is superficial spreading melanoma (SSM) in 95 patients (79.2%). Ulceration was present in 40 patients (33.3%), regression of melanoma was observed in 2 patients (1.7%), vascular invasion in 7 patients (5.8%), lymphocytic infiltration of the tumor in 14 patients (11.7%), and more than one mitosis per square millimeter in 3 patients (2.5%). In 27 patients (22.5%) of sentinel lymph node metastasis was located. In 11 out of 16 patients with sentinel lymph node metastasis was changed. Localization of melanoma between the sexes was statistically significant ( $p = 0.014$ ), and is more common in women on the limbs (28/61, 45.9%), and in men on the body (36/59, 60.3%). Age, gender, localization of melanoma have prognostic value of the presence of metastases in the sentinel lymph node. Mitosis was not statistically significant prognostic factor. The thickness of the melanomas ( $p = 0.00001$ ) and ulceration ( $p = 0.007$ ) were statistically significant prognostic indicators of metastasis in sentinel lymph node as analyzed univariate logistic regression.

### **3. UVOD**

Melanom je jedan od najmalignijih tumora kože i vidljivih sluznica, koji ima vrlo veliku učestalost brzoga metastatskog širenja putem limfe i krvi. Melanom je u posljednjih pet godina došao na listu najčešćih malignih bolesti.

#### **3.1. Etiologija melanoma**

Melanom je maligni tumor koji se razvija kao rezultat maligne transformacije stanica kože melanocita. Melanociti su embrionalnog porijekla neuralnog grebena. Melanomi se u većini slučajeva javljaju na koži, no mogu nastati na bilo kojem drugom mjestu na koje stanice neuralnog grebena migriraju tijekom embrionalnog razvoja, poput gastrointestinalnog trakta, oka i vagine. Pozitivna obiteljska anamneza postoji u 5-10% pacijenata. Najvažniji čimbenik za nastanak melanoma je izlaganje sunčevim UVA i UVB zrakama. Zračenje ima kumulativan učinak tako da je bitno povremeno, ali intenzivno izlaganje suncu, a posebno opekline u bilo kojoj životnoj dobi. Ostali čimbenici koji povećavaju rizik za nastanak melanoma su svijetla kosa i oči, te blijeda put, zatim benigni i/ili displastični melanocitni nevusi, imunosupresivna stanja, upotreba solarija i obiteljski melanom [3,22].

#### **3.2. Incidencija i epidemiologija**

Broj oboljelih od melanoma je u stalnom porastu i to je jedan od tumora s najvećom ekspanzijom u poslednjih nekoliko godina. U RH u 2010 godini incidencija ove bolesti za muškarce iznosi 295 ili 13, 8/100 000, a za žene incidencija iznosi 260 ili 11, 4/100 000. Mortalitet od ove bolesti iste godine iznosi za muškarce 104 ili 4, 9/100 000, a za žene je 98 ili 4, 3/100 000. Od svih malignih tumora u Republici Hrvatskoj, melanom čini 2.6% novooboljelih muškaraca i 2.7% novooboljelih žena u 2010. U usporedbi s ostalim europskim zemljama mortalitet je visok, dok je incidencija i u RH je srednje visoka. Godišnji porast incidencije melanoma je čak 5%, a porast mortaliteta je



3%. U nekim zemljama poput Norveške, Švedske, Australije, Sjedinjenih Država zabilježena je stabilizacija incidencije melanoma nakon više desetljeća porasta. U Sjedinjenim Državama incidencija melanoma 2009. u muškaraca je 27,2/100000 i 16,7/100000 za žene, a mortalitet je 4,1/100000 za muškarce i 1,7/100000 za žene. Godišnji porast incidencije 1985-2009 je bio 2,6% (2,9% za muškarce i 2,3% za žene). U Ujedinjenom Kraljevstvu incidencija 1975 godine iznosila je 3,2/100000, a 2009. 17,2/100000.

U južnoj Europi i dalje je prisutan porast incidencije melanoma, što se može objasniti socioekonomskim razlikama, kao i u nedostatku raširenih preventivskih mjera [19].

### **3.3. Prevencija**

#### **3.3.1. Primarna prevencija**

Primarna prevencija obuhvaća uklanjanje rizičnih čimbenika stoga se preporuča izbjegavanje pretjerane izloženosti ultraljubičastim zrakam i korištenje odgovarajuće zaštite za kožu odjećom, šeširima, uporaba sredstava za zaštitu od Sunca. Važna je i edukacija bolesnika o zaštiti od Sunca, rizičnim faktorima u nastanku melanoma, te samopregledu madeža.

#### **3.3.2. Sekundarna prevencija**

Sekundarna prevencija je rano otkrivanje bolesti. Bolest je važno otkriti u što ranijoj odnosno 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. Radi se screening osoba visokog rizika, tj. bolesnika s xeroderma pigmentosum, gigantskim kongenitalnim nevusima, pod imunosupresivnom terapijom, obiteljskim melanomom, brojnim (>50) madežima i treba ih redovito kontrolirati.

### 3.3.3. Tercijarna prevencija

Tercijarna prevencija je skup mjera kojima je cilj usporiti već podmakle patološke procese, ograničavanje morbiditeta i produženje života osoba s otkrivenom bolesti [23].

### 3.4. Klinička slika

Za pamćenje ranih simptoma melanom koristi se akronim ABCDE, A(asimetrija), B(border), C(color), D(dijametar), E(elevacija). Sumnju na melanom pobuđuje promjena na postojećem madežu, ali i nastanak promjene na prethodno nepromijenjenoj koži. Prva promjena obično je povećanje promjera madeža, melanom je uglavnom veći od 6mm. Na početku raste u širinu, a kasnije i u dubinu. Boja se mijenja u tamniju. Varijacije mogu biti crne, crvene, plave i smeđe. Rubovi prema okolnoj koži su nepravilni. Površina mu je izdignuta. Kod evidentnog melanoma mogu se naći ulceracije, čvorići ili krvarenja, a također i satelitski čvorovi u okolini.

Najčešće metastaziraju limfogeno u regionalne limfne čvorove, a može se zaustaviti u limfnim pukotinama okolne kože te nastaju tipični crni satelitski čvorovi do nekoliko milimetara promjera [3,10].

### 3.5. Dijagnostika

Svaku pigmentiranu leziju koja pokazuje znak promjene treba biopsirati. Biopsijom se moraju zahvatiti svi slojevi kože, a za lezije manje od 2cm najbolje je učiniti ekcizijsku biopsiju. Tim se postupkom odstranjuje čitava lezija i patohistološka analiza bit će potpuna [14].

### 3.6. Patohistološka analiza

Patohistološka analiza pruža niz podataka koji pomažu u postavljanju dijagnoze, određivanju prognoze i terapije bolesnika. Mikroskopskom pretragom dobiju se podaci o:

- načinu rasta tumora, odnosno stupnju njegove invazije
- histološkom tipu tumora
- vrsti i izgledu stanica
- količini pigmenta melanina
- upalnoj infiltraciji na bazi i rubovima
- ulceracija
- mitoze

#### 3.6.1. Načini rasta malignog melanoma

Melanom može pokazivati radijalni i vertikalni načina rasta,. Radijalna faza rasta karakterizirana je histološki proliferacijom melanocita u epidermisu uzduž bazalne membrane (MM in situ) i/ili u površinskom dijelu papilarnog dermisa. Smatra se da tumori u ovoj fazi rasta imaju izrazito povoljnu prognozu. Vertikalnu fazu rasta karakterizira sposobnost proliferacije tumora i stvaranje tumorske mase u dermisu [6].

#### 3.6.2. Određivanje stupnja invazivnosti malignog melanoma

Prije samog liječenja maligne bolesti, dijagnoza se potvrđuje biopsijom. Kod melanoma se biopsijom postiže potvrda dijagnoze i određuje stupanj lokalne proširenosti bolesti, što omogućuje ispravno liječenje. Suvremeno stupnjevanje bolesti (staging) zahvaljujemo dvojici patologa. Clark je 1969. godine prvi dokazao korelaciju dubine tumora s učestalošću metastaziranja i pogoršanjem prognoze bolesnika [4]. 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. Izvorno prema Breslowu dubina je podijeljena na skupine [6].

Stupanj invazivnosti MM-a moguće je odrediti na dva načina [25]:

- a) prema Clarku, ovisno o histološkoj razini kože koju tumor infiltrira
- b) prema Breslowu, ovisno o debljini tumora u milimetrima

Breslow klasifikacija:

- debljina 0.75 mm ili manja,
- debljina 0.76 - 1.5 mm,
- debljina 1.51- 4 mm,
- debljina veća od 4 mm.

Clarkova klasifikacija:

- razina I - zahvaća samo epidermis (melanoma in situ); nema invazije,
- razina II - invadira papilarni dermis no ne papilarno-retikularnu dermalnu granicu,
- razina III - invadira i širi papilarni dermis, no nema ga u retikularnom dermisu,
- razina IV - invadira retikularni dermis no ne i subkutano tkivo,
- razina V - invadira subkutano tkivo

### 3.6.3. Histološka klasifikacija

Klinički je u većini slučajeva teško razlikovati melanom od drugih lezija, pa se sve sumnjive lezije moraju patohistološki verificirati nakon biopsije. 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, možemo procijeniti potencijalnu sposobnost metastaziranja, što je ključno za određivanje prognoze

i odabir 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 MM-a koja se međusobno razlikuju po sijelu, tipu stanica, načinu rasta i kliničkom ponašanju [6,22].

#### 3.6.3.1. Površinski šireći melanom

Površinsko šireći melanom čini otprilike 70% svih melanoma. Histološki, karakteristične stanice prisutne su u gnijezdima duž dermo-epidermalnog spoja, no također migriraju u stratum granulosum ili stratum corneum. Te stanice mogu invadirati papilarni dermis s inflamatornim limfocitnim infiltratom. Klinički, ovi površinski šireći melanomi nastaju de novo, a mogu se i razviti iz prethodno postojećih displastičnih nevusa. Tipično, lezija se mijenja polako tijekom nekoliko mjeseci do 2-5 godina. Obično su ravni no mogu postati nepravilni i izdignuti u kasnijim stadijima. Lezije su prosječno 2 cm u promjeru, sa zonama različitih boja i perifernim izbočinama, indentacijama ili oboje. Najčešće nastaju na leđima i nogama, ali mogu biti na svim predjelima tijela.

#### 3.6.3.2. Nodularni melanom

Nodularni melanom čine otprilike 15-30% dijagnoza melanoma. Na površini tumora česte su ulceracije s manjim krvarenjima. Ovaj tumor karakterizira brz vertikalni rast i invazija dermisa. Tipično su plavocrni. Mogu nastati de novo, bez preegzistirajućih lezija, razvijaju se mjesecima do dvije godine.

#### 3.6.3.3. Lentigo maligna melanom

Lentigo maligna melanom predstavlja 4-10% svih melanoma. Na staničnoj razini, dermalne i epidermalne promjene od izlaganja suncu moraju biti prisutne.

Histološki nalazimo hiperkromatske stanice nepravilna oblika koje tvore vretenaste tvorbe. Epidermis je atrofičan, dok dermis sadrži solarnu elastozu s kroničnim upalnim infiltratima. S kliničkog stajališta, lentigo maligna melanomi su obično veći od 3 cm, ravni, potamnjeni i započinju kao male pjegaste lezije. Javljaju se na suncu izloženim područjima (npr. licu i vratu starijih osoba). Znatne nepravilnosti ruba su prisutne. Lentigo maligni melanom obično se razvija unutar Hutchinsonove melanocitne pjege (lentigo maligna). Kada se debljina tumora i njegova lokacija uzmu u obzir, prognoza za ove melanome vjerojatno nije gora nego za druge podtipove.

#### 3.6.3.4. Akralni lentiginozni melanom

Akralni lentiginozni melanom čini 2-8% svih melanoma u bijelaca i 35-60% svih melanoma u tamnoputih osoba. Prisutna je celularna proliferacija duž dermalno-epidermalne granice s mikroinvazijom u papilarni dermis. Stanice imaju povećanu produkciju melaninskih granula, koje ispunjavaju njihove dendritičke nastavke. Akralni lentiginozni melanom javlja se na dlanovima šaka, ispod ležišta noktiju i na tabanima. Mogu se javiti na dlanovima i stopalima kao ravne, oker ili smeđe mrlje s nepravilnim rubovima. Sublingvalne ili subungvalne lezije mogu biti smeđe ili crne, s ulceracijama u kasnijim stadijima. Nema korelacije s gorom prognozom za ove lezije kada se uzme u obzir debljina tumora.

#### 3.6.3.5. Dezmoplastični melanomi

Dezmoplastični melanomi čine otprilike 1% slučajeva melanoma. imaju tendenciju perineuralne invazije, osobito u glavi i vratu. Skloniji su lokalnoj rekurenciji no imaju nižu učestalost regionalnih metastaza.

#### 3.6.4. Vrsta i izgled stanica

Veličina i izgled tumorskih stanica u dermisu pokazuju velike varijacije. Ipak, mogu se razlikovati dva tipa stanica, kubični i vretenasti. Većina tumora pokazuje oba tipa stanica, ali obično jedan prevladava. Kubične stanice češće su nego vretenaste i imaju tendenciju smještaja unutar alveolarnih formacija. Alveolarno raspoređene kubične stanice okružene su tankim vlaknima kolagena koja sadržavaju malo fibroblasta. Citološke osobine melanoma uključuju velike jezgre, istaknute jezgrice, debele i nepravilne stanične membrane, nepravilne citoplazmatske melanizacije, mitoze u dubokim dijelovima dermisa i atipične mitoze. Osim toga obraća se pozornost na postojanje varijacije u veličini, asimetrija, pagetoidno širenje, konfluirajući rast, skraćivanje ili potpun nestanak epidermalnih grebena, nazubljenost dermoepidermalne granice, celularnost, stvaranje velikih žarišta, gubitak dermalne strukture, izostanak dozrijevanja stanica u dubljim dijelovima melanoma i perineuralna invazija [6].

#### 3.6.5. Količina pigmenta

Količina pigmenta melanina vrlo se razlikuje u MM-u. 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, no bojenje preparata sa srebrnim nitratom otkriva u većine malignih melanoma koji izgledaju amelanotični nekoliko stanica s melaninom [6].

#### 3.6.6. Količina upalnog infiltrata

U ranim invazivnim malignim melanomima na bazi tumora nalazi se mononuklearni upalni infiltrat. Kada jednom dođe do dublje invazije dermisa, upalni infiltrat se smanjuje, a u uznapredovanim stadijima može biti odsutan [6].

### 3.6.7. 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 [6].

### 3.6.8. 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 [6].

### 3.6.9. Stadiji malignog melanoma

Godine 1992. AJCC usvojio je staging sustav za melanom, temeljen na patohistološkom nalazu te na TNM klasifikaciji.

Danas se najsveobuhvatnijim smatra sustav stupnjevanja prema AJCC-u iz 2010. godine [18]. Bazira se na uobičajenom TNM stupnjevanju prema: T – osobinama primarnog tumora, N – metastazama regionalnih limfnih čvorova i M – prisutnosti udaljenih metastaza [9]. Ovaj se sustav temelji na znanstveno utvrđenim prognostičkim čimbenicima, a osmišljen je tako da svaki viši stupanj ujedno 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. U bolesnika s više primarnih melanoma, stadij se određuje u odnosu na melanom s najlošijim prognostičkim karakteristikama [15]. Opisani sustav danas je prihvatila SZO, EORTC i UICC.



Tablica 3.6.1. Primarni tumor

TX	primarni tumor se ne može procijeniti
TO	nema dokaza primarnog tumora
Tis	melanoma in situ; zahvaća samo epidermis
t1	tumor 1 mm ili manje debljine
t2	tumor je 1.01 - 2 mm debljine
t3	tumor je 2.01-4 mm debljine
t4	tumor deblji od 4 mm

Tablica 3.6.2. Regionalni limfni čvorovi

NX	ne može se procijeniti jesu li zahvaćeni limfni čvorovi
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima,
N1	metastaza u jednom limfnom čvoru
N2	metastaze u 2-3 limfna čvora
N3	metastaze u 4 ili više limfnih čvorova

Tablica 3.6.3. Udaljene metastaze

MX	ne mogu se procijeniti udaljene metastaze,
M0	nema udaljenih metastaza,
M1	udaljene metastaze
M1a	metastaze u kožu ili subkutano tkivo ili udaljene limfne čvorove
M1b	metastaze u pluća
M1c	metastaze u druge organe

### 3.7. Liječenje

Liječenje je prvenstveno kirurško. Eliptična ekcizija može dovesti do izlječenja velikog broja pacijenata. Za tumore in situ radi se ekcizija sa slobodnim rubom od 0,5cm [2], za tumore koji su manji od 1,0mm, 1 cm ruba, za tumore od 1,01 – 2mm, 2,01 – 4mm i veći od 4mm preporuča se 2 cm ruba [21].

#### 3.7.1. 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) [17].

#### 3.7.2. Biopsija sentinel limfnog čvora

Unazad dva desetljeća potvrđeno je da je biopsija sentinel limfnog čvora kao minimalno invazivna, visoko vrijedna prognostička metoda za melanom [12]. 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 [16]. Indikacije za biopsiju limfnog čvora su: T1a- debljina više od 0,75mm, 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.

### 3.7.3. 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 [19,26].

### 3.7.4. Liječenje in transit metastaza

Preporuke za liječenje in transit metastaza su: ekscizija do zdravih rubova, izolirana infuzija/perfuzija ekstremiteta (melphalan), hipertermijska izolirana perfuzija ekstremiteta (više od 5 metastaza) [19].

### 3.7.5. Kirurško liječenje metastatske bolesti

Preporuke za kirurško liječenje metastatske bolesti su: ekscizija kožnih i resektabilnih limfatičnih metastaza, resekcija solitarnih parenhimnih metastaza (pluća, mozak, jetra...), palijacijsko odstranjenje metastaza- na crijevima (sprečavanje ileusa), koža (sanitarno, sprečavanje ulceracije) [19].

### 3.7.6. Radioterapija

Istraživači M. D. Anderson Cancer Centera su predložili adjuvantno zračenje kod bolesnika s dezmoplastičnim melanomom, nekompletnim ekscizijama, kod rekurentne bolesti, melanoma debljih od 4 mm s ulceracijom i/ili satelitozom. Zračenje je 30 Gy u 6 Gy frakcijama i rezultatom od 89% lokoregionalne kontrole bolesti. Dokazano je da nakon 3 godine 94% operiranih bolesnika i 90% bolesnika liječenih zračenjem su bez znakova bolesti. Također, istraživanje s Mayo Klinike pokazalo je da je interval bez pojave recidiva grupi zračenih bolesnika bio 20 mjeseci, a koji nisu bili zračeni je 9 mjeseci, a median

preživljena je za zračene bolesnike bio 33 mjeseca, a nezračenih bolesnika 22 mjeseca. Dogovoreno je da su indikacije za primarnu radioterapiju u slučaju kada nije moguć radikalni kirurški tretman, kad je loše opće stanje bolesnika, veliki inoperabilni proces i nepovoljno sijelo primarnog tumora. Indikacije za adjuvantnu radioterapiju kod lokaliziranog melanoma su: debela primarna lezija s ulceracijom i satelitozom, dezmoplastični neurotropni melanomi s inadekvatnim resekcijskim rubovima te pozitivne margine nakon optimalne resekcije, a kod postojanja limfatičkih metastaza su: ekstrakapsularno širenje, više od 4 pozitivna limfna čvora u disektatu, veličina metastatskih čvorova veća od 3 cm, više od 2 zahvaćena limfna čvora u disektatu vrata ili veća od 2 cm te recidiv bolesti nakon prijašnje potpune disekcije limfnih čvorova.

Indikacije za palijacijsku radioterapiju su metastaze mozga, koštane metastaze za prevencija patoloških fraktura, antidolorozna te mekotkivne inoperabilne metastaze [19].

### 3.7.7. Sustavno liječenje metastatskog melanoma

U usporedbi s konvencionalnom kemoterapijom novi lijekovi pokazali su impresivnu antitumorsku aktivnost te znatniju efikasnost liječenja. Razvojem imunoterapijskih lijekova kao što je Ipilimumab, monoklonalno protutijelo na citotoksični T-limfocitni antigen-4 (CTLA-4) te kinaznih inhibitora kao što je Vemurafenib, selektivni inhibitor B-Raf/MEK signaliziranja u melanomima s mutacijom u kodonu *V600E BRAF* gena, dokazano je značajno produljenje preživljenja, povećanje razine odgovora na terapiju ili produljenje vremena do progresije bolesti.

Standard selekcioniranja bolesnika koji su kandidati za liječenje ciljanom terapijom ili imunoterapijom jest genotipizacija tumorske DNA na *BRAFV600E* mutaciju u primarnom melanomu ili po mogućnosti u DNA izolatu tumorske metastaze. Važno nam je razlučiti one bolesnike kod kojih takvo liječenje neće polučiti zadovoljavajući terapijski odgovor, nego će upravo suprotno, potencirati toksičnost, progresiju bolesti i druge neželjene nuspojave lijekova. Prema novim smjernicama (ESMO) iz 2012. godine, optimalna strategija liječenja

metastatskog melanoma neresektabilnog kliničkog stadija bolesti III ili stadija IV, temelji se na uporabi vemurafeniba kod bolesnika koji su nosioci *BRAFV600E* mutacije, i ipilimumaba kao prve odnosno druge linije liječenja kod bolesnika bez *BRAFV600E* mutacije. Različiti citotoksični lijekovi kao što su dakarbazin (DTIC), temozolamid, taksani, viblastin, karmustin (BCNU) te soli platine koriste se u mono/polikemoterapijskim protokolima kao druga linija liječenja u *BRAFV600E* (-) melanomu nakon relapsa/progresije po liječenju ipilimumabom i kao treća linija prema ECOG/KPS statusu bolesnika, kliničkim nalazima i tijeku bolesti. Prema ESMO smjernicama, kod bolesnika s resektabilnom bolešću kliničkog stadija III, moguća je adjuvantna primjena visokih doza interferona- $\alpha$ 2b u trajanju do 1 godine ili pegiliranog interferona- $\alpha$  u trajanju do 5 godina. Kirurško odstaranja lokoregionalnih recidiva ili pojedinačnih udaljenih metastaza treba se razmatrati kod bolesnika s dobrim performance statusom kao potencijalna mjera kontrole bolesti. Paliјativna radioterapija treba biti terapijska opcija kod bolesnika sa simptomatskim moždanim ili bolnim koštanim metastazama, dok se stereotaktična iradiјacija treba koristiti u slučajevima kod kojih postoji samo nekoliko izoliranih moždanih metastaza [7,19].

### 3.8. Prognoza

Prema statističkim podacima American Cancer Societyja, melanom je u SAD-u jedan od tumora s najboljom prognozom. Petogodišnje preživljavanje je 90 posto [25].

#### 3.8.1. Tablica desetogodišnjeg preživljenja [25]

< 0,76 mm	97,9%
> 0,75-1,5 mm	90,7%
1,50-3,00 mm	75,4%
3,00 -4,00 mm	55%
>4,00 mm	40%
Pozitivni regionalni limfni čvorovi	30%
Udaljene metastaze	10%

## **4. HIPOTEZA I CILJ**

### **4.1. Hipoteza**

Odnos mitoze melanoma kao pokazatelj metastaza u sentinel limfnom čvoru kod melanoma tanjih od 2mm.

### **4.2. Cilj rada**

Cilj rada je da se vidi ako su mitoze vjerodostojan pokazatelj metastaza u sentinel limfnom čvoru.

## 5. METODE I BOLESNICI

Istraživanje je provedeno na Klinici za plastičnu kirurgiju Kliničke bolnice «Dubrava» te na Odjelu za patologiju Kliničke bolnice «Dubrava» u Zagrebu. Na bolesnicima sa sumnjom na melanomom, kliničkog stadija I i II, učinjena je ekscizijska biopsija u lokalnoj infiltracijskoj anesteziji (lidokain 2%). Eliptičnom ekscizijom oko melanoma sa slobodnim rubovima od 1–3 mm, učini se ekscizija melanoma pune debljine kože. Preparat se potom šalje na patohistološku analizu.

Materijal se obrađuje standardiziranim histološkim tehnikama, a tijekom mikroskopiranja zabilježe se i dodatni prognostički pokazatelji, koji se standardno određuju za svaki melanom, kao što su: prisutnost ulceracije, tip rasta (radijalni ili vertikalni), mitotski indeks, histološki tip melanoma (površinsko šireći melanom, nodularni melanom, lentigo maligna melanom, akralni lentiginozni melanom, dezmoplastični melanom), postojanje limfocitne infiltracije, opis histoloških rubova preparata, prisutnost vaskularne invazije, regresije te postojanje neurotropizma kod dezmoplastičnog neurotoropnog melanoma.

Bolesnici kojima je postavljena dijagnoza melanoma (klinički stadij I i II) patohistološki nakon biopsije na gore opisan način, zaprimaju se na Kliniku za plastičnu kirurgiju Kliničke bolnice «Dubrava» .

U istraživanje je uključeno 120 bolesnika s melanomom liječenih na Klinici za plastičnu kirurgiju Kliničke bolnice "Dubrava". Od 120 bolesnika, 59 je muškaraca i 61 žena.

Nakon rutinske predoperacijske obrade bolesnika (kompletna krvna slika, koagulogram, biokemijski nalazi, elektrokardiogram, telerendgenogram srca i pluća), na dan operacijskog zahvata na Odjelu za nuklearnu medicinu Kliničke bolnice «Dubrava», limfoscintigrafski se određuje lokalizacija sentinel limfnog čvora. Ukoliko je patohistološki bila prisutna metastaza u sentinel limfnom čvoru, onda je učinjena lifadenektomija.

Zatim je napravljena patohistološka obrada preparata reekscidiranog ožiljka i sentinel limfnog čvora.



Za svakog bolesnika obrađeni su sljedeći podaci: prisutnost ulceracije, debljina melanoma po Breslowu, tip rasta, vaskularna invazija, patohistološki nalaz jednog ili više sentinel limfnih čvorova (prisutnost metastaza). Za bolesnike u kojih je učinjena limfadenektomija, dodatno je zabilježen i patohistološki nalaz limfadenektomijskog preparata s brojem limfnih čvorova, prisutnost mikroskopskih ili makroskopskih metastaza i eventualna prisutnost konglomerata limfnih čvorova.

Brojčane varijable u istraživanju su prikazane u svojim originalnim mjerenjima, dok su kategoričke varijable u svrhu traženja pokazatelja binarizirane.

Statistička usporedba brojčanih pokazatelja prema skupinama binarnih varijabli učinjena je t-testom, a kategoričkih pokazatelja  $\chi^2$  testom. Utjecaj pokazatelja na metastaze u limfnom čvoru određivane su univarijatnom i multivarijatnom regresijskom analizom.

## 6. REZULTATI

Od ukupno 120 bolesnika s melanomom , 59 je muškaraca i 61 žena. Srednja vrijednost dobi svih bolesnika iznosi 55,9 godina (raspon 20–89 godina, medijan 58,0, SD 16,9). Srednja dob bolesnica je 54,9 godine (raspon 20–83, medijan 58,0, SD 17,3), a srednja dob bolesnika je 56,9 godina (raspon 20–89, medijan 59, SD 16,5). Nije bilo statistički značajne razlike između dobi bolesnica i bolesnika (t-test  $p=0,53$ ).

Lokalizacija melanoma u 120 bolesnika uključenih u istraživanje najčešće je uključivala trup i to u 61 bolesnika (50,8%), potom noge u 39 bolesnika (32,5%), dok je na rukama melanom nastao u 16 bolesnika (13,3%). Najrjeđe su liječeni bolesnici s melanomom u području glave i vrata kojih je bilo četiri (3,3%).

Tablica 6.1. Raspodjela lokalizacije melanoma prema spolu (postoji statistički značajna razlika među spolovima,  $\chi^2$  test  $p=0,014$ ),

Lokalizacija	Muškarci	Žene
Glava i vrat	3 (5,2%)	1 (1,6%)
Trup	36 (60,3%)	25 (40,0%)
Ruka	9 (15,5%)	7 (11,5%)
Noga	11 (18,0%)	28 (45,9%)

Najčešće zastupljen melanom je površinsko šireći melanom (SSM) u 95 bolesnika (79,2%), potom nodularni melanom (NM) u 20 bolesnika (16,7%), a najrjeđe je zastupljen akrolentiginozni melanom (ALM) u 5 bolesnika (4,2%).

Učestalost melanoma među spolovima ne razlikuje se ( $\chi^2$  test  $p=0,62$ ), a najzastupljeniji melanom je površinsko šireći melanom u 81,0% muškaraca i 77,1% žena. Učestalost vrsta melanoma među spolovima prikazan je u tablici 6.2.

Tablica 6.2. Raspodjela vrste melanoma prema spolu

Vrsta melanoma	Muškarci	Žene
ALM	2 (3,5%)	3 (4,9%)
SSM	47 (81,0%)	47 (77,1%)
NM	9 (15,5%)	11 (18,0%)

Ulceracija je prisutna u 40 bolesnika (33,3%), regresija melanoma je zamijećena u 2 bolesnika (1,7%), vaskularna invazija u 7 bolesnika (5,8%), limfocitna infiltracija tumora u 14 bolesnika (11,7%), a više od jedne mitoze po kvadratnom milimetru u 3 bolesnika (2,5%). Razlike među spolovima u prognostičkim pokazateljima nisu statistički značajne, a navedene su u tablici 6.3.

Tablica 6.3. Raspodjela prognostičkih pokazatelja prema spolu

Prognostički pokazatelji	Muškarci	Žene	$\chi^2$ test
Ulceracija	20 (34,5%)	20 (32,8%)	p=0,90
Regresija	1 (1,7%)	1 (1,6%)	p=0,98
Angioinvazija	3 (5,2%)	4 (6,6%)	p=0,73
Upalni odgovor	5 (8,6%)	9 (14,7%)	p=0,28
Mitoze	2 (3,5%)	1 (1,6%)	p=0,54

U 97 bolesnika (80,8%) bila je samo jedna regija u kojoj se nalazi sentinel limfni čvor, dok su u preostalih 23 bolesnika (19,2%) bile dvije ili više limfnih regija sa sentinel limfnim čvorom.

U 27 bolesnika (22,5%) u sentinel limfnom čvoru nalazila se metastaza.

U 11 bolesnika i 16 bolesnika sentinel limfni čvor bio je metastatski promijenjen.

Ne postoji statistička razlika između broja sentinel limfnih čvorova između muškaraca i žena (t-test p=0,14).

Tablica 6.4. Povezanost prognostičkih pokazatelja na metastaze u sentinel limfnom čvoru (kategoričke varijable)

Prognostički pokazatelj		Broj negativnih sentinel limfnih čvorova	Broj pozitivnih sentinel limfnih čvorova	$\chi^2$ vrijednost u $\chi^2$ testu	p
Spol	M	43	16	1,42	0,23
	Ž	50	11		
Regija melanoma	Trup	44	17	7,04	0,07
	Noga	29	10		
	Ruka	16	0		
	Glava i vrat	4	0		
Vrsta melanoma	NM	12	8	4,43	0,22
	SSM	77	18		
	ALM	4	1		
Ulceracija*	+	25	15	7,74	0,005
	-	68	12		
Regresija*	+	2	0	0,59	0,44
	-	91	27		
	-	89	24		
	-	81	25		
Prisutnost mitozaza*	+	2	1	0,21	0,65
	-	91	26		

\* + prisutna/pozitivna; - odsutna/negativna

Kako bi se definirali pokazatelji pojave metastaza u sentinel limfnom čvoru provedena je i univarijatna logistička regresija svih 120 bolesnika kao i svake grupe bolesnika. U 120 bolesnika univarijatnom logističkom regresijom određeni su statistički značajni pokazatelji pojave metastaza u sentinel limfnom čvoru. Pokazatelji su: debljina melanoma ( $p=0,00001$ ), odnos debljine melanoma i debljine kože ( $p=0,0002$ ) i ulceracija ( $p=0,006$ ), dok dob, spol, debljina kože, regresija, angioinvazija, upalni odgovor, mitotski indeks nemaju prognostički utjecaj. Omjer vjerojatnosti za debljinu melanoma iznosi 1,44, za odnos debljine melanoma i debljine kože 3,24, a za ulceraciju 3,40. Podaci univarijatne analize sažeti su u tablici 6.5. Tablica 6.5. Univarijatna logistička regresija za pokazatelje metastaze u sentinel limfnom čvoru.

N=120	Faktor regresije	Omjer vjerojatnosti	p=
Spol	0,52	1,69	0,23
Dob	-0,0005	0,99	0,97
Debljina melanoma	0,36	1,44	0,00001
Ulceracija	1,22	3,40	0,007
Regresija	-26,26	0,00	0,31
Angioinvazija	1,02	2,78	0,22
Prisutnost mitoz	0,56	1,75	0,66

\*DM/DK-omjer debljine melanoma i debljine kože

Multivarijatnom logističkom regresijom je analizirana prisutnost metastaza u sentinel limfnom čvoru, a kao pokazatelji uzeti su: debljina melanoma, odnos debljine melanoma i debljine kože te ulceracija. Ti su pokazatelji u univarijatnoj logističkoj regresiji bili statistički značajni pokazatelji. Rezultati multivarijatne logističke regresije ukazuju da debljina melanoma, kao i omjer debljine melanoma i debljine kože te ulceracija nisu statistički značajni pokazatelji metastaza u sentinel limfnom čvoru u 120 bolesnika obuhvaćenih istraživanjem.

## 7. DISKUSIJA

Dob je prognostički pokazatelj, a prognoza starijih bolesnika (iznad 60 godina) se smatra lošijom od prognoze mlađih bolesnika. Dob bolesnika u ovome istraživanju je u prosjeku 55,9 godina, medijan 58 godina (M-56,9, medijan 59, Ž-54,9, medijan 58), što je nešto viša dob od dobi opisane u literaturi. U objavljenim istraživanjima dob bolesnika iznosi od 47 do 54 godina što je nešto niža dob od dobi iz provedene studije.

Jedan od važnih prognostičkih pokazatelja je i lokalizacija melanoma. U ovoj je studiji melanom bio najčešće lokaliziran na trupu (61/120) a najrjeđe na glavi i vratu (4/120). Lokalizacija melanoma na udovima ima bolju prognozu u odnosu na lokalizaciju melanoma na trupu, ali se analiza lokalizacija nije pokazala kao neovisan prognostički pokazatelj. Neka istraživanja također su pokazala da melanomi lokalizirani distalno na ekstremitetima imaju lošiju prognozu od proksimalnije lokaliziranih melanoma. Melanomi lokalizirani na glavi i vratu imaju lošiju prognozu od ostalih lokalizacija melanoma s desetogodišnjim preživljenjem 68–76,1% u odnosu na ostale lokalizacije melanoma koje imaju desetogodišnje preživljenje 83–92,1%. Bolesnici s melanomom na glavi imaju 1,84 puta veći rizik od smrti u odnosu na melanome ostalih lokalizacija.

Najčešći tip melanoma u radu bio je površinsko šireći melanom (SSM) u 79,2% bolesnika, potom nodularni melanom (NM) u 16,7%, a najrjeđi je bio akrolentiginozni melanom (ALM) u 4,2% slučajeva. To odgovara raspodjeli melanoma iz literature, gdje je učestalost SSM u 70–80 %, NM u 15–30% te ALM u 2–8%.

Ulceracija ima važnu ulogu u prognozi melanoma. Vjeruje se da ulceracija nastaje zbog sekundarne ishemije tumora radi prebrzog rasta tumora. U vlastitom istraživanju ulceracija je bila prisutna u 40 (33,3%) bolesnika te u 18 od 38 (47,4%) bolesnika koji su imali metastazu u sentinel limfnom čvoru.

Univarijatom analizom ulceracija je značajan pokazatelj metastaze u sentinel limfnom čvoru, dok multivarijatom analizom nije. U brojnim studijama ukazano je da ulceracija značajno smanjuje preživljenje bolesnika s melanomom.

Ulceracija povećava i rizik od smrti za 1,4–1,86 puta u odnosu na neulcerirane lezije. Zasigurno je da i veličina ulceracije, tj. omjer širine ulceracije s vertikalnom fazom rasta tumora ima određeno značenje u prognozi bolesnika s melanomom. Pokazano je da je omjer širine ulceracije i debljine melanoma u vertikalnoj fazi rasta od 2% značajan pokazatelj metastaze u sentinel limfnom čvoru, a omjer od 5% značajan je prognostički pokazatelj u preživljenju bolesnika s melanomom.

U radu mitotski indeks je bio prisutan u 3 bolesnika, te nije bio statistički značajan u predviđanju metastaza u sentinel limfnom čvoru. Vrlo važno mjesto među prognostičkim pokazateljima melanoma zauzima i broj mitozu po kvadratnom milimetru, odnosno, mitotski indeks, što je potvrđeno i uvrštavanjem broja mitozu u najnoviju AJCC-ovu klasifikaciju.

18-godišnja studija Angera i sur. 2010. godine pokazala je da mitotski indeks po milimetru kvadratnom korelira s lošijim ishodom ( $p = 0.0007$ ). Po mitotskom indeksu (0 kad ga nema ili 1 kada je  $>$  ili  $= 1$  po  $\text{mm}^2$ ) uspostavljen je prognostički pokazatelj: ako je zbroj 3 ili više skoro svi pacijenti (91,7%) su imali sistemsku bolest. 5-godišnje preživljenje bilo je približno 70% [1].

Istraživanje Wang i sur. 2013. godine u kojem je sudjelovalo 127 pacijenata pokazalo je da mitoze koreliraju sa stupnjevanjem po Clarku i stupnju ekspresije Ki-67 ( $P < 0.05$ ). Univarijantna analiza indicira da stupanj ekspresije Ki-67 ( $P = 0.043$ ), mitoze ( $P = 0.030$ ) i TNM stupanj ( $P < 0.001$ ) utječu na preživljenje pacijenata. Multivarijantna analiza je pokazala da je TMN stupanj jedini neovisni prognostički factor [27].

Opservacijska studija koju su napravili Betti R i sur. 2014. god pokazala je da od 873 melanoma, 626 (71.8%) su imali de novo melanom, a 247 (28.2%) nevusom povezani melanom. Broj pacijenata s prisutnim ulceracijama i  $\text{MR} \geq 1$  mitozu/ $\text{mm}^2$  nije bio značajnije različit u te dvije grupe (19.6% i 16.3%) pa nam u tom slučaju nije dao bolju ili lošiju prognozu [5].

U studiji koju su proveli Konofaos P i sur. 2014. godine od 144 uključena pacijenta, 37 su imali pozitivan sentinel limfni čvor što je bilo predkazujuće za mitotski indeks ( $p=0.019$ ) [11].

Slično je pokazano u analizi koje su proveli Thareja i sur. 2014. godine gdje korelacija između mitotskog indeksa i pozitivnog limfnog čvora nije bila statistički značajna [24].

S druge strane, mnoge studije su pokazale da mitoze imaju utjecaj na metastaze u sentinel limfnom čvoru kao u istraživanju Sekula Gibbs i sur iz 2014. godine [20]. Također je studija provedena od strane Eriksson H i sur. iz 2014. godine gdje je mitotski indeks 1-10 mitoza/mm<sup>2</sup> (HR: 1.69, 95% CI: 1.16-2.45), >10 mitoza/mm<sup>2</sup> (HR: 2.27, 95% CI: 1.46-3.52) pokazao signifikantan rezultat [8]. Istraživanje Mahiques Santos L i sur. iz 2014. godine pokazalo je korelaciju pozitivnog sentinel limfnog čvora s mitotskim indeksom <1 mitoza/mm<sup>2</sup> u grupi pacijenata je bio 0.838 (95% CI, 0.758-0.926) [13].



## 8. ZAKLJUČAK

Analizom podataka istraživanja koje je provedeno na Klinici za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju na 120 bolesnika s melanomom može se zaključiti.

- a) Lokalizacija melanoma između spolova statistički se značajno razlikuje ( $p=0,014$ ), te je u žena češća na udovima (28/61, 45,9%), a u muškaraca na trupu (36/59, 60,3%).
- b) Dob, spol, lokalizacija melanoma nemaju prognostičku vrijednost prisutnosti metastaze u sentinel limfnome čvoru.
- c) Debljina melanoma ( $p=0,00001$ ) i ulceracija ( $p=0,007$ ) statistički su značajni prognostički pokazatelji metastaza u sentinel limfnome čvoru što je analizirano univarijatnom logističkom regresijom.
- d) Mitoze nisu statistički značajan prognostički čimbenik

## 9. ZAHVALE

*Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Zdenku Stanecu na pomoći u izradi ovog diplomskog rada. Također se zahvaljujem i dr.sc. Franji Rudmanu na pomoći u prikupljanju literature, prijedlozima i primjedbama tijekom izrade rada.*

*Zahvaljujem se ostalim članovima povjerenstva na evaluaciji diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na moralnoj i materijalnoj potpori u cijelom školovanju.*

*Zahvaljujem se svom dečku Alanu Bačiću i sestri Marini Nikolov koji su uvijek bili puni strpljenja, razumijevanja i pozitivnih riječi za mene u lijepim i teškim trenucima života tijekom mog školovanja.*

*Također i svim mojim prijateljima na pruženoj podršci.*

## 10. LITERATURA

- 1) Anger M1, Friedhofer H, Fukutaki MF, Ferreira MC, Landman G., Primary cutaneous melanoma: an 18-year study. Clinics (Sao Paulo). 2010 Mar; 65(3):257-63.
- 2) Apalla Zoe, Tzellos Thrasivoulos, Kyrgidis Athanassios, Mocellin Simone, Chan An-Wen, Haque Hussain Shaheen, Pilati Pierluigi. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2013; Issue 1
- 3) Bagatin M, Virag M: MAKSILOFACIJALNA KIRURGIJA, udžbenik, Školska knjiga, Zagreb, 1991.
- 4) Bartlett E, Gimotty P, Sinnamon A, Wachtel H, Roses RE, Schuchter L, Xu X, Elder D, Ming M, Elenitsas R, Guerry D, Kelz R, Czerniecki B, Fraker D, Karakousis G., Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. 2014 Feb; 21(2):643-9
- 5) Betti R, Santambrogio R, Cerri A, Vergani R, Moneghini L, Menni S., Observational study on the mitotic rate and other prognostic factors in cutaneous primary melanoma arising from naevi and from melanoma de novo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Feb 14.
- 6) Budisavljević I, Babarović E, Ljubačev A, Mustać E, Zamolo G, Patohistološki pokazatelji i mitotski indks kao prognostički faktori kod primarnih melanoma kože, medicina fluminensis 2012, Vol.48, No.2,p.164-172
- 7) Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001215.

- 8) Eriksson H1, Frohm-Nilsson M, Järås J, Kanter-Lewensohn L, Kjellman P, Månsson-Brahme E, Vassilaki I, Hansson J., Prognostic factors in localized invasive primary cutaneous malignant melanoma -results of a large population-based study. *Br J Dermatol.* 2014 Jun 7.
- 9) Forsea A, Melanoma Staging and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010, 18(4):279-288
- 10) Göhl J, Hohenberger W, Merkel S., Malignant melanoma. *Chirurg.* 2009 Jun;80(6):559-67
- 11) Konofaos P1, Karypidis D, Chrisostomidis C, Kostopoulos E, Champsas G, Papadopoulos O. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a propos of 144 cases. *J. BUON.* 2014 Jan-Mar;19(1):263-72.
- 12) Kyrgidis A, Tzellos T, Mocellin S, Apalla Z, Lallas A, Pilati P, Stratigos A. Sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection for early cutaneous melanoma (Protocols). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue:1. Art. No. :CD010307
- 13) Mahiques Santos L, Oliver Martinez V, Alegre de Miquel V., Sentinel lymph node status in melanoma: prognostic value in a tertiary hospital and correlation with mitotic activity. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Jan-Feb; 105(1): 60-8
- 14) Petrescu I, Condrea C, Alexandru A, Dumitrescu D, Simion G, Severin E, Albu C, Albu D *Chirurgia (Bucur).* Diagnosis and treatment protocols of cutaneous melanoma: latest approach 2010. 2010 Sep-Oct;105 (5):637-43
- 15) Piris A1, Lobo AC, Duncan LM *Dermatol Clin.* Melanoma staging: where are we now? 2012 Oct;30(4):581-92,

- 16) Plótár V, Liskay G, Ladányi A, Tóth E. New TNM classification (AJCC 2009) and the pathological significance of sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *Magy Onkol.* 2013 Jun; 57(2):68-72.
- 17) Rogan S A, Kovačić K, Kusić Z 2007 Sentinel lymph node concept and its role in the management of melanoma patients. *Acta Clin Croat* 46:175-185
- 18) Rudman F., Stanec Z., Sedma verzija AJCC-ove TNM-klasifikacije melanoma. *MEDIX*, Vol.16 No.87/88 Lipanj 2010.
- 19) Rudman F, Milanović R, II. simpozij „Melanom: nove spoznaje, prijedlog protokola liječenja“. *MEDIX*, Vol.18 No.103 Prosinac 2012.
- 20) Sekula-Gibbs S, Shearer M., Sentinel node biopsy should be offered in thin melanoma with mitotic rate greater than one. *Dermatol Surg.* 2011 Aug; 37(8):1080-8
- 21 ) Sladden MJ<sup>1</sup>, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, Hollis S, Lens MB, Thompson JF. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD004835
- 22) Šitum M, 2001 Zloćudni tumori kože i mekih tkiva. *MEDICUS* 2001 Vol. 10, No.2, 237-245.
- 23) Šitum M., Kolić M., Prevencija melanoma i drugih zloćudnih tumora kože u Hrvatskoj. *MEDIX*, Vol.18 No.100 Srpanj 2012.
- 24 ) Thareja S, Zager JS, Sadhwani D, Thareja S, Chen R, Marzban S, Jukic DM, Glass LF, Messina J. Analysis of tumor mitotic rate in thin metastatic melanomas compared with thin melanomas without metastasis using both the hematoxylin and eosin and anti-phosphohistone 3 IHC stain. *Am J Dermatopathol.* 2014 Jan;36(1):64-7.

25) Virag M: Deset predrasuda i nešto više činjenica o melanomu, MEDICINAR, 2004; vol. 46. br.1 14-18. Nastavni tekst.

26) Virag M: Disekcije vrata, MEDICINAR, 1999; vol. 40, suppl. 1, 45-49.

27) Wang Y, Xue WC, Si L, Cui CL, Lu AP, Cao DF, Guo J, Li ZW., Correlation between tumor cell proliferation and prognosis of primary cutaneous malignant melanoma in 127 patients. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2013 Mar;42(3):178-81

## 11. ŽIVOTOPIS

Tea Nikolov rođena je u Zadru 22.12.1989. Nakon završene osnovne škole Šime Budinić upisuje Gimnaziju Jurja Barakovića koju završava kao jedna od najboljih učenika generacije. Tijekom srednje škole dva puta je sudjelovala na županijskom, a jednom na državnom natjecanju iz hrvatskog jezika. Po završetku srednje škole upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, te se nakon prve godine prebacuje na Sveučilište u Zagrebu. Tijekom studija aktivno sudjeluje u volonterskom radu udruge CroMsic unutar koje je tijekom 2012/2013 obnašala funkciju lokalnog dužnosnika za ljudska prava i mir. Sudjelovala je u mnogim drugim volonterskim akcijama unutar i van udruge. Za vrijeme ljeta 2013. radila je na stručnoj praksi u klinici u Tours-u (Francuska). Odlično se služi engleskim jezikom u govoru i pismu, a njemačkim jezikom na osnovnoj razini. U slobodno vrijeme bavi se sportom i putovanjima.