

# Obilježja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože u eri pandemije COVID-19

---

**Hadžavdić, Ayla**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:188302>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ayla Hadžavdić**

**Obilježja novodijagnosticiranih zloćudnih  
tumora kože u eri pandemije COVID-19**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc. Zrinke Bukvić Mokos i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Zrinka Bukvić Mokos

## **POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**5 – FU – 5 –** floururacil

**BCC –** bazocelularni karcinom kože (engl. basal cell carcinoma)

**BRAF –** engl. B – Raf Proto – Oncogene, Serine/Threonine Kinase

**CDKN2A –** inhibitor o ciklinu ovisne kinaze

**COVID-19 –** engl. Coronavirus disease 2019

**DNK –** deoksiribonukleinska kiselina

**Hh –** Hedgehog signalni put

**HIV –** virus humane imunodeficijencije (engl. human immunodeficiency virus)

**IFN –** interferon

**LMM –** lentigo maligna melanom

**MEK –** engl. mitogen-activated extracellular signal regulated kinase

**MM –** melanom

**MMS –** Mohsova mikrografska kirurgija (engl. Mohs micrographic surgery)

**MR –** magnetska rezonancija

**MSCT –** višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. multislice computed tomography)

**NMSC –** nemelanomski zloćudni tumor kože (engl. nonmelanoma skin cancer)

**PTCH1 –** engl. protein patched homolog 1

**SARS-CoV-19 –** engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

**SCC –** planocelularni karcinom kože (engl. squamous cell carcinoma)

**SNLB –** biopsija limfnog čvora „čuvara“ (engl. sentinel lymph node biopsy)

**SSM –** površinsko šireći melanom (engl. superficial spreading melanoma)

**UVB –** ultraljubičaste B zrake (engl. ultraviolet B)

**UVR –** ultraljubičasto zračenje (engl. ultraviolet rays)

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1.    BAZOCELULARNI KARCINOM.....	1
1.1.1. Definicija.....	1
1.1.2. Epidemiologija.....	1
1.1.3. Etiopatogeneza.....	1
1.1.4. Klinička slika.....	3
1.1.5. Dijagnoza.....	3
1.1.6. Terapija.....	3
1.1.7. Prognoza.....	4
1.2.    PLANOCELULARNI KARCINOM KOŽE.....	4
1.2.1. Definicija.....	4
1.2.2. Epidemiologija.....	4
1.2.3. Etiopatogeneza.....	5
1.2.4. Klinička slika.....	5
1.2.5. Dijagnoza.....	6
1.2.6. Terapija.....	6
1.2.7. Prognoza.....	8
1.3.    MELANOM.....	8
1.3.1. Definicija.....	8
1.3.2. Epidemiologija.....	8
1.3.3. Etiopatogeneza.....	9
1.3.4. Klinička slika.....	9
1.3.5. Dijagnoza.....	10
1.3.6. Terapija.....	14
1.3.7. Prognoza.....	14
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>16</b>
<b>3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA.....</b>	<b>16</b>

<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>17</b>
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>18</b>
5.1. Raspodjela tumora (BCC, SCC, MM) prema spolu u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini .....	19
5.2. Usporedba dobi pri postavljanju dijagnoze tumora (BCC, SCC, MM) u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini .....	21
5.3. Usporedba lokalizacije tumora (BCC, SCC, MM) u promatranim razdobljima u 2019. i 2020. godini .....	22
5.4. Veličine tumora (BCC, SCC i MM) u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini	24
5.5. Patohistološka obilježja melanoma u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini.	26
5.6. Usporedba vremenskog razdoblja između primjećivanja novonastalih lezija do posjete liječniku u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini.....	28
5.6.1. Usporedba vremenskog razdoblja između primjećivanja novonastalih NMSC do posjete liječniku u 2019. i 2020. godini .....	28
5.6.2. Usporedba vremenskog razdoblja između primjećivanja novonastalog melanoma do posjete liječniku u 2019. i 2020. godini .....	29
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>31</b>
6.1. Nemelanomski zloćudni tumori kože.....	32
6.2. Melanom .....	33
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>36</b>
<b>8. ZAHVALE</b> .....	<b>37</b>
<b>9. LITERATURA</b> .....	<b>38</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>44</b>

## SAŽETAK

### Obilježja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože u eri pandemije COVID-19

Ayla Hadžavdić

U ožujku 2020. god. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pandemiju bolesti COVID-19 te je u središtu aktivnosti svih zdravstvenih sustava postala skrb za oboljele i borba protiv širenja ove, do tada nepoznate bolesti. Tijekom prvih nekoliko mjeseci uvedene su brojne javnozdravstvene mjere među kojima je socijalno distanciranje bilo jedno od najbitnijih. Sve navedeno nerijetko je rezultiralo odgađanjem planiranih pregleda, što je moglo dovesti do odgode u postavljanju dijagnoze zloćudnih bolesti, uključujući i zloćudne tumore kože. Stoga je cilj ovog istraživanja bio u našoj populaciji ispitati utjecaj COVID-19 pandemije na broj novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože te promjene u njihovim obilježjima.

U istraživanje su uključeni bolesnici kojima je u Klinici za dermatovenerologiju KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u vremenskim razdobljima 01.04.–01.10.2019. i 01.04-01.10.2020. dijagnosticiran nemelanomski zloćudni tumor kože (uključujući bazocelularni (BCC) i planocelularni karcinom kože (SCC) ili melanom (MM). U navedenom razdoblju 2019. god. navedene dijagnoze postavljene su u ukupno 132 bolesnika, a 2020. god. u 53 bolesnika. S obzirom na to da je u pojedinih bolesnika istovremeno dijagnosticirano više zloćudnih tumora kože, 2019. god. je dijagnosticirano 160 (107 BCC, 32 SCC i 21 MM), a 2020. god. 64 (38 BCC, 10 SCC i 16 MM) zloćudna tumora kože, što ukazuje na jasan trend smanjenja broja zloćudnih umora kože u 2020. god. Niti u jednoj vrsti tumora nije dokazana statistički značajna razlika između 2019. i 2020. god. u distribuciji oboljelih prema spolu i dobi. U 2020. god. zabilježen je značajno veći promjer BCC ( $P=0,031$ ) i MM ( $P=0,011$ ) u odnosu na 2019. god. Stadij MM prema Breslowu također je bio veći u 2020. god. ( $P=0,029$ ). Nadalje, u bolesnika s NMSC razdoblje od primjećivanja kožne lezije do posjeta liječnika bilo je dulje u 2020. god. ( $P=0,030$ ).

Iako rezultati ovog istraživanja mogu ukazivati na rizik kasnijeg postavljanja dijagnoze i lošije prognoze novodijagnosticiranih zloćudnih tumora u pandemijskom razdoblju, potrebne su daljnje studije koje bi uključile veći broj ispitanika i dulje ispitivano razdoblje kako bi se cjelovito istražio utjecaj pandemije COVID-19 na obilježja i prognozu zloćudnih tumora kože.

Ključne riječi: melanom, bazocelularni karcinom, planocelularni karcinom, COVID-19 pandemija.

## **SUMMARY**

### **Features of newly diagnosed malignant skin tumors in the COVID-19 pandemic era**

Ayla Hadžavdić

In March 2020 the World Health Organization declared a pandemic of COVID-19; consequently, the care for COVID-19 patients and the fight against the spread of this previously unknown disease became the focus of activity of all health systems. During the first few months, numerous public health measures were introduced, among which social distancing was one of the most important. All of the above often resulted in the postponement of planned medical examinations, which could delay the diagnosis of malignant diseases, including malignant skin tumors. Therefore, our study aimed to examine the impact of the COVID-19 pandemic on the number of newly diagnosed malignant skin tumors and changes in their characteristics in our population.

The study included patients who were diagnosed with a non-melanoma malignant skin tumor (including basal cell (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC)) or melanoma (MM) at the Department of Dermatology and Venereology, University Hospital Center Zagreb and School of Medicine University of Zagreb, in the periods 01.04.-01.10.2019. and 01.04-01.10.2020. In the investigated period of 2019, the above-mentioned diagnoses were made in a total of 132 patients, and in 2020. in 53 patients. Considering that several malignant skin tumors were diagnosed in one patient at the same time, 160 malignant skin tumors were diagnosed in 2019 (107 BCC, 32 SCC, and 21 MM), and 64 (38 BCC, 10 SCC, and 16 MM) in 2020, which indicates a clear trend of reduction in the number of malignant skin tumors in 2020. Considering the distribution of patients according to gender and age, no statistically significant difference between 2019 and 2020 was proven in all types of tumors. In 2020. a significantly larger diameter of BCC ( $P=0.031$ ) and MM ( $P=0.011$ ) was recorded compared to 2019. The MM stage, according to Breslow, was also higher in 2020 ( $P=0.029$ ). Furthermore, in patients with NMSC, the period from noticing a skin lesion to visiting a doctor was longer in 2020 ( $P=0.030$ ). Although the results of this study may indicate the risk of diagnostic delay and worse prognosis of newly diagnosed malignant tumors in the pandemic period, further studies that would include a larger number of subjects and a more extended investigated period are needed to wholly investigate the impact of the COVID-19 pandemic on the characteristics and prognosis of malignant tumors.

Key words: melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, COVID-19 pandemic.



## **1. UVOD**

Zloćudne tumore kože možemo podijeliti u dvije skupine: nemelanomski zloćudni tumori kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) i melanom (lat. melanoma malignum, MM) (1, 2). Nemelanomski zloćudni tumori kože su najčešći zloćudni tumori kože, a u tu skupinu tumora ubrajamo bazocelularni (engl. basal cell carcinoma, BCC) i planocelularni karcinom (squamous cell carcinoma, SCC) (2). Bazocelularni karcinom, kojeg nazivamo i bazaliom, najčešći je zloćudni tumor kože te čini 75-80% svih NMSC, dok je planocelularni karcinom drugi po učestalosti i čini oko 25% svih NMSC (2). U skupinu NMSC uključujemo i druge, rjeđe oblike tumora poput karcinoma Merkelovih stanica, *dermatofibrosarcoma protuberans*, adneksalnih tumora i primarnih limfoma kože (3).

### **1.1. BAZOCELULARNI KARCINOM**

#### **1.1.1. Definicija**

BCC je sporo progredirajući zloćudni tumor kože podrijetla iz bazalnih keratinocita, dlačnog folikula i lojnih žlijezda, kojeg karakterizira nizak maligni potencijal (2).

#### **1.1.2. Epidemiologija**

Incidencija BCC u bijele populacije Sjeverne Amerike je u porastu (4). Najviša incidencija BCC u svijetu je u Australiji gdje se godišnje dijagnosticira 1000 novih slučajeva na 100 000 stanovnika (5). U Europi se najveći godišnji porast broja oboljelih bilježi u Ujedinjenom Kraljevstvu (5). U Republici Hrvatskoj je u razdoblju od 2003. do 2005. godine stopa incidencije BCC-a iznosila 54,9/100 000 u muškaraca i 53,9/100 000 u žena (6). Dijagnoza BCC češće se postavlja u osoba u čijoj anamnezi postoji podatak o profesionalnom ili rekreativnom boravku na otvorenom (7).

#### **1.1.3. Etiopatogeneza**

Vodeću ulogu u nastanku BCC ima ultraljubičasto zračenje (engl. ultraviolet radiation, UVR), a najvažnije je djelovanje UV zraka u području B spektra (UVB) valne duljine 280-320 nm,

budući da se one gotovo u potpunosti apsorbiraju u epidermisu (8, 9). Glavni izvor UVR je Sunce (8), a rizik za nastanak BCC povećan je i u osoba koje se dugotrajno izlažu umjetnim izvorima UVR poput solarija (10) te izvorima koji se koriste u terapijske svrhe (2). Intenzivno intermitentno izlaganje UVR glavni je rizični faktor za razvoj BCC (11). Djelovanjem UVB zraka dolazi do izravnog oštećenja DNK bazalnih keratinocita (9). Tumorski protein p53 je regulator staničnog ciklusa te omogućuje apoptozu oštećenih stanica. Djelovanjem UVR dolazi do mutacije p53, a posljedično raste rizik maligne alteracije stanica (9, 12). UVB i indirektno utječe na zloćudnu preobrazbu keratinocita imunosupresivnim djelovanjem te stvaranjem prostaglandina i citokina koji oštećuju DNK (13, 14). Nadalje, kao rizični čimbenik navodi se i izloženost kemijskim karcinogenima poput anorganskog arsena (2). Povećan rizik za razvitak BCC imaju osobe fototipa I i II prema Fitzpatricku (15). Fitzpatrick-ova klasifikacija fototipova temelji se na količini pigmenta u koži, boji kose i očiju te na tome kako koža reagira na izloženost sunčevim zrakama. Obuhvaća šest fototipova, pri čemu je fototip I najsvjetliji, a fototip VI najtamniji tip kože (Tablica 1) (16). Imunosuprimirani bolesnici nakon transplantacije solidnih organa imaju 5-10 puta veći rizik za razvoj BCC nego opća populacija, ovisno o duljini trajanja i vrsti imunosupresivne terapije te izlaganju UVR kroz godine (2). Osobe koje su preboljele BCC imaju povećan rizik od ponovnog oboljenja (2). BCC se također češće pojavljuje u genetski predisponiranih osoba kao što su bolesnici s Gorlin-Goltz-ovim sindromom te *xerodermom pigmentosum* (2, 9). U patogenezi sporadičnog bazalioma i bazalioma koji nastaje u oboljelih od Gorlin-Goltz-ova sindroma važnu ulogu ima Hedgehog (Hh) signalni put koji se aktivira prilikom obnove tkiva (17,18), to jest mutacija tumor supresor gena Patched proteina 1 (PTCH1) koji ima važnu ulogu u modulaciji Hh signalnog puta (17).

Tablica 1. Fototipovi kože prema Fitzpatricku (prilagođeno prema referenci 16)

	BOJA KOŽE, KOSE I OČIJU	OSJETLJIVOST KOŽE
Fototip I	izrazito blijeda koža, plava ili crvena kosa, plave ili zelene oči	uvijek izgori, a nikad ne tamni
Fototip II	blijeda koža, plave oči	lako izgori, a teško potamni
Fototip III	svijetlo smeđa koža	ponekad izgori, a lagano tamni
Fototip IV	smeđa koža	minimalno izgori, a uvijek potamni
Fototip V	tamno smeđa koža	rijetko izgori, a uvijek potamni
Fototip VI	tamno smeđa do crna	nikada ne izgori; visoko pigmentirana koža

#### **1.1.4. Klinička slika**

Predilekcijska mjesta za nastanak BCC jesu fotoekspozirani predjeli kože, a na licu su to najčešće gornje dvije trećine lica iznad zamišljene linije koja spaja kut usnice i resicu uške (9). Pojavljuje se i na ostalim područjima bogatim dlačnim folikulima kao što su trup i ekstremiteti (19). Bazaliomi se uglavnom razvijaju kao *de novo* promjene (9). Prema morfološkim obilježjima BCC, nodularni oblik je najčešći te čini oko 60% svih BCC (2). Očituje se kao nodus ili papula sjajne površine prožete teleangiektazijama, često s uleknutim središtem koje može biti pokriveno krustom (9). Drugi najčešći oblik je površinski BCC (2). Za razliku od nodularnog oblika koji se najčešće pojavljuje u području glave, površinski BCC se najčešće pojavljuje na ekstremitetima i trupu kao oštro ograničena makula ili plak (2). Morfeiformni BCC je treći po učestalosti, a očituje se kao bjelkasti ili žućkasti plak nejasnih rubova (2). Za razliku od ostalih podtipova, morfeiformni BCC je agresivniji, a karakteriziran je izraženijom lokalnom destrukcijom i većom sklonošću recidivima (20). Ulcus rodens oblik je BCC koji se često pojavljuje na licu i vlasištu kao egzulcerirana tvorba koja nalikuje na SCC, što je važno u diferencijalnoj dijagnozi (19). BCC izuzetno rijetko metastazira, i to u osoba s uznapredovanim i egzulceriranim BCC, te kod recidiva bolesti (21).

#### **1.1.5. Dijagnoza**

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike, a dermatoskopski pregled omogućava bolji pregled rubova i otkrivanje inspekcijom nevidljivih teleangiektazija ili pigmentacije (22). Dijagnoza se potvrđuje histološkom analizom bioptata (9).

#### **1.1.6. Terapija**

Odabir metode liječenja BCC ovisi o uznapredovalosti bolesti, lokalizaciji tumora te dobi bolesnika (9). Kirurško liječenje prvi je izbor za primarne tumore smještene na kozmetski i funkcionalno prikladnim mjestima, s visokim postotkom izlječenja (9, 20, 23). Mohsova mikrografska kirurgija (engl. Mohs micrographic surgery, MMS) se izvodi pri uklanjanju tumora promjera većeg od 2 centimetra ili tumora koje se nalaze na mjestima neprikladnima za totalnu eksciziju, a također se može koristiti u liječenju recidiva (20, 24). Radioterapija je metoda izbora u bolesnika s primarnim BCC u kojih postoji kontraindikacija za kirurško

liječenje, a često se primjenjuje i u bolesnika s recidivom bolesti nakon provedenog kirurškog liječenja te (9, 20). Niskorizični, površinski BCC mogu se uspješno liječiti i kriokirurgijom, fotodinamskom terapijom te lokalnom primjenom 5-fluoruracila (5-FU) ili imikvomida (9, 20, 25). U liječenju nodularnih BCC dolazi u obzir i intralezionalna primjena interferona (IFN) (26). Uznapredovali oblici BCC i metastaze mogu se liječiti sustavnom primjenom lijekova poput vismodegiba i sonidegiba (9, 27).

### **1.1.7. Prognoza**

Nakon provedenog liječenja primarnog BCC prognoza je uglavnom dobra, a spori rast tumora omogućuje njegovo pravodobno otkrivanje (9). Što se tumor dijagnosticira u kasnijoj fazi, to je prognoza bolesti lošija zbog većeg rizika lokalne invazije BCC ili, u vrlo rijetkim slučajevima, pojave udaljenih metastaza (21). Rizik za recidiv bolesti ovisi o lokalizaciji tumora, pri čemu veći rizik imaju bolesnici s tumorom na glavi i vratu nego na udovima i trupu (20). Rezultati liječenja su bolji kod primarnog BCC nego kod recidiva (20). Nakon provedenog liječenja, preporučuje se praćenje bolesnika tijekom pet godina zbog rizika za recidiv bolesti ili pojavu nekog drugog oblika zloćudnog tumora kože (9).

## **1.2. PLANOCELULARNI KARCINOM KOŽE**

### **1.2.1. Definicija**

SCC je zloćudni tumor kože koji potječe iz suprabazalnih keratinocita te pokazuje sklonost lokalnoj destruktiji tkiva i razvoju regionalnih i udaljenih metastaza (2).

### **1.2.2. Epidemiologija**

Najveći broj novodijagnosticiranih SCC u svijetu je u Australiji (5). Omjer dijagnosticiranih BCC i SCC u Australiji iznosi 5:2 (28). U Europi se najveći godišnji porast novodijagnosticiranih slučajeva bilježi, kao i kod BCC, u Ujedinjenom Kraljevstvu (4). U Republici Hrvatskoj je od 2003. do 2005. godine stopa incidencije za SCC iznosila 14,6/100 000 u muškaraca, a 13,9/100 000 u žena (6). Dijagnoza se češće se postavlja u osoba u čijoj anamnezi postoji podatak o učestalom profesionalnom ili rekreativnom boravku na otvorenom (7).

### 1.2.3. Etiopatogeneza

Glavni rizični čimbenik za razvoj SCC je izlaganje prirodnom izvoru UVR i umjetnim izvorima koji se koriste u terapijske svrhe ili za umjetno tamnjenje (8). Kumulativni učinak UVR glavni je rizični faktor za razvoj SCC (11). Također se kao rizični čimbenici izdvajaju kemijski karcinogeni poput katrana, čađe, arsena te naftnih derivata (2, 9). Infekcija podtipovima 16 i 18 humanog papiloma virusa (HPV) povezana je s povećanim rizikom za nastanak SCC, najčešće na području glave i vrata te anogenitalno (29). Nadalje, imunosupresija je značajan čimbenik rizika za nastanak SCC. Primjerice, SCC se često javlja u bolesnika s infekcijom humanim virusom imunodeficiencije (engl. human immunodeficiency virus, HIV) te u oboljelih od leukemije ili limfoma (30). U ovih bolesnika SCC je najčešće biološki agresivniji u odnosu na imunokompetentne osobe (6). Nakon transplantacije solidnih organa rizik za razvoj SCC je 40-250 puta veći nego u općoj populaciji, a ovisi o trajanju i vrsti imunosupresivne terapije te izlaganju UVR tijekom više godina (2). Povećan rizik za razvoj SCC imaju osobe s fototipom kože I-III prema Fitzpatricku (2, 15, 16). Pušenje povećava rizik za nastanak SCC u predjelu jezika i usana (9, 31). Nadalje, SCC se češće pojavljuje u području kroničnih ožiljaka, vrijedova i opekline (32). U genetski predisponiranih osoba, primjerice u osoba s okulokutanom albinizmom, Ferguson-Smith sindromom ili *xerodermom pigmentosum*, rano se pojavljuju mnogobrojni zloćudni tumori kože, a najčešće SCC. Ovaj tumor se također češće pojavljuje u bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o preboljenom SCC (2, 9).

Razvoj SCC započinje djelovanjem rizičnih čimbenika na keratinocyte te posljedičnog oštećenja i mutacije njihove DNK (9). Važnu ulogu u razvoju SCC ima mutacija p53 koja može biti uzrokovana djelovanjem UVB, virusa, kemijskog karcinogena ili nasljednom mutacijom (33). Zbog mutacije, p53 gubi sposobnost kontrole staničnog ciklusa i apoptoze keratinocita (12). Delecije kromosoma 3, 9, 11 i 17 također mogu imati ulogu u patogenezi SCC (9).

### 1.2.4. Klinička slika

Za razliku od BCC koji se uglavnom razvija *de novo*, SCC najčešće nastaje iz prekanceroza. Kumulativno djelovanje UVR dovodi do nastanka aktiničkih oštećenja i prekanceroza te karcinoma *in situ*, koji mogu progredirati u SCC (9). SCC najčešće nastaje iz aktiničke keratoze, a među karcinomima *in situ* najčešći prekursori SCC su Bowenova bolest i eritroplazija Queyrat

(9). Planocelularni karcinom se najčešće razvija na koži lica i vrata, donjoj usnici, uški te dorzalnoj strani ruku (9). Nadalje, SCC često nastaje u području kroničnih ožiljaka (34). Morfološki razlikujemo egzofitični i endofitični oblik (35). Egzofitični oblik se očituje kao hiperkeratotički ili verukozni čvorić koji progresijom bolesti može ulcerirati, dok je endofitični karakteriziran pojavom lezije koja ne cijeli te je prekrivena krastom (35). Moguće je krvarenje iz lezije (9). SCC je lokalno agresivniji u odnosu na bazaliom. Može limfogeno metastazirati u regionalne limfne čvorove, a učestalost metastaza se procjenjuje na 0,5-6%. Također je moguća i perineuralna invazija (9, 35).

### **1.2.5. Dijagnoza**

Dijagnoza bolesti se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike, a potvrđuje se histološkom analizom bioptata (2). Radiološkom obradom procjenjujemo proširenost i stadij bolesti, najčešće višeslojnom kompjutoriziranom tomografijom (engl. multislice computed tomography, MSCT) ili magnetskom rezonancijom (MR) (9, 35). Biopsija limfnog čvora „čuvara“ (engl. sentinel lymph node biopsy, SLNB) provodi se kod visoko rizičnih tumora (36). Osnovna klasifikacija SCC jest TNM-klasifikacija (Tablica 2) (35).

### **1.2.6. Terapija**

Metoda liječenja ovisi o lokalizaciji i veličini tumora, dobi bolesnika te postojanju metastaza (9). Totalna kirurška ekscizija tumora metoda je prvog izbora u liječenju primarnih tumora koji se nalaze na kozmetički i funkcionalno prikladnom mjestu (9,37). Radioterapija je metoda izbora u starijih osoba, neoperabilnih tumora te, u postoperativnom liječenju visokorizičnih SCC (2, 38). Recidivi SCC zahtijevaju reeksciziju (35). Također, prekanceroze i dobro diferencirani tumori manji od jednog centimetra mogu se liječiti kriokirurgijom te ekskohleacijom uz elektrokoagulaciju (37). Površinski i niskorizični tumori mogu se liječiti fotodinamskom terapijom te lokalnom primjenom 5-FU i imiquomida (37). Lokalno uznapredovali SCC te udaljene metastaze u imunokompetentnih bolesnika mogu se liječiti imunoterapijom odnosno primjenom cepilimaba (39).

Tablica 2. TNM klasifikacija SCC kože (prilagođeno prema referenci 35)

PRIMARNI TUMOR (T)	
Tis	<i>in situ</i> karcinom
T1	tumor $\leq$ 2 cm
T2	tumor veći od 2, a manji od 4 cm
T3	tumor $>$ 4 cm ili manja erozija kosti ili perineuralna invazija ili duboka invazija
T4	<b>T4a</b> - tumor s invazijom kortikalisa kosti / koštane srži <b>T4b</b> – tumor zahvaća bazu lubanje / kralježnicu uključujući <i>foramen magnum</i> ili vertebralni foramen do epiduralnog prostora
REGIONALNI LIMFNI ČVOROVİ (N)	
N0	nema metastaza
N1	jedan ipsilateralni limfni čvor $\leq$ 3cm bez ektranodalne ekstenzije (ENE)
N2	<b>N2a</b> – jedan ipsilateralni limfni čvor 3 - 6 cm, bez ENE <b>N2b</b> – multipli ipsilateralni limfni čvorovi, bez ENE <b>N2c</b> – kontralateralni, ipsilateralni limfni čvorovi $\geq$ 6cm, bez ENE
N3	<b>N3a</b> – metastaze u limfnim čvorovima $>$ 6 cm, bez ENE <b>N3b</b> – metastaze u jednom/više limfnih čvorova, ENE
METASTAZE (M)	
M0	nema udaljenih metastaza
M1	udaljene metastaze

Legenda: cm: centimetar; ENE: ektranodalna ekstenzija.

### **1.2.7. Prognoza**

Stopa mortaliteta u SCC je 1-4%, a ishod bolesti je lošiji što se tumor otkrije u kasnijoj fazi (35, 40). Prognoza ovisi o veličini primarnog tumora, lokalnoj uznapređovalosti te postojanju regionalnih i udaljenih metastaza (35). Tumori promjera manjeg od 2 cm imaju bolje petogodišnje preživljenje u odnosu na bolesnike s većim primarnim tumorom (35). Pojavom regionalnih metastaza karcinoma glave i vrata smanjuje se stopa preživljenja za oko 50% (35). Lokalni recidivi pojavljuju se u oko 20-25% bolesnika, a najčešće u prve dvije godine od postavljanja dijagnoze primarnog tumora (35, 41). Nakon provedenog liječenja bolesnika se prati idućih pet godina zbog rizika za recidiv ili pojavu novog SCC ili drugih zloćudnih tumora kože (9, 41).

## **1.3. MELANOM**

### **1.3.1. Definicija**

Melanom je zloćudni tumor koji nastaje iz melanocita te pokazuje sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju (9).

### **1.3.2. Epidemiologija**

Melanom je po učestalosti treći najčešće dijagnosticirani tumor kože (42). Najčešće se pojavljuje u pripadnika bijele rase, a unazad nekoliko desetljeća bilježi se godišnji porast incidencije za 2-5% (35). Godine 2020. najveći broj novodijagnosticiranih melanoma je otkriven na Novom Zelandu i Australiji gdje je godišnja stopa incidencije iznosila 35,8/100 000 stanovnika (43). U SAD, Novom Zelandu i Australiji incidencija je deset puta veća nego u Europi (35). U Republici Hrvatskoj se unazad 20 godina također bilježi porast incidencije melanoma za 149% u muškaraca i 130% u žena (44). Stopa incidencije melanoma u Republici Hrvatskoj je u 2018. god. iznosila 25,4/100 000 u muškaraca, a 20,1/100 000 u žena (45). Za razliku od NMSC koji uglavnom nastaju u starijoj životnoj dobi, melanom se javlja i u osoba srednje životne dobi te u mlađih osoba (44), dok se u djece javlja rijetko (35). Prosječna životna dob u kojoj se postavlja dijagnoza je 57 godina (46). Dijagnoza u ranijoj životnoj dobi se češće postavlja u žena, a u starijoj životnoj dobi u muškaraca (46). U žena bijele rase u dobi od 25 do



29 godina melanom je najčešći zloćudni tumor (44). U dobi od 25 do 50 godina bilježi se linearan porast oboljelih, a zatim dolazi do smanjenja porasta učestalosti, naročito u žena (46). Iako se melanom pojavljuje rjeđe od NMSC, od ukupnog mortaliteta zloćudnih tumora kože melanom je odgovoran za čak 80% smrtnih ishoda (35).

### 1.3.3. Etiopatogeneza

Glavni egzogeni rizični čimbenik za razvoj melanoma je UVR, poglavito djelovanje UVB zraka (44). Važnu ulogu ima intenzivno intermitentno izlaganje Sunčevim zrakama i nastanak opeklina, a ključno je razdoblje djetinjstva i adolescencije (44). UVB zrake dovode do direktnog oštećenja DNK melanocita i mutacije p53 što dovodi do proliferacije mutiranih melanocita (44). UVB zrake imaju i indirektan utjecaj na razvoj melanoma imunosupresivnim učinkom na organizam (44). Na utjecaj UVR osjetljivije su osobe svijetle puti odnosno fototipa kože I i II prema Fitzpatricku (44). Drugi ključni čimbenik u razvoju melanoma je pozitivna obiteljska anamneza na melanom (47). U osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom s godinama raste kumulativni rizik razvoja melanoma (47). Inhibitor kinaze ovisne o ciklinu (CDKN2A) koji se nalazi na kromosomu 9p2 je gen koji ima važnu ulogu u razvoju obiteljskog melanoma (44). Povećan rizik za nastanak melanoma imaju i imunosuprimirani bolesnici, HIV-pozitivni bolesnici, bolesnici s transplantiranim organima te oni oboljeli od leukemije ili limfoma (47). Preboljeli NMSC ili melanom u anamnezi također povećavaju rizik za razvoj melanoma (47). Mutacija BRCA2 gena povećava rizik za nastanak melanoma čak tri puta (48). Nadalje, povećan rizik za nastanak melanoma imaju i osobe s povećanim ukupnim brojem urednih nevusa te osobe s gigantskim kongenitalnim nevusima (49).

### 1.3.4. Klinička slika

Melanom većinom nastaje *de novo*, a u oko 25% slučajeva se razvija iz prethodno postojećih displastičnih nevusa (44). Rijetko može zahvatiti i sluznicu, a pritom najčešće nastaje na sluznici nosne i usne šupljine (44).

Najčešći oblik je površinsko šireći melanom (engl. superficial spreading melanoma, SSM) te čini 70% svih melanoma kože (49). Dijagnoza SSM se češće postavlja u žena i u dobi od 30 do 50 godina (49). Može nastati *de novo* ili iz displastičnog nevusa (49). Lezija je karakterizirana sporim horizontalnim rastom te kasnijim brzim vertikalnim rastom. U početku se očituje kao

nejednoliko pigmentirana makula slabo ograničenih rubova, a u uznapredovaloj fazi kao nodus (49). Najčešće se pojavljuje na nogama u žena i na leđima u muškaraca (44).

Drugi po učestalosti je nodularni oblik koji čini 15-30% melanoma te je u odnosu na SSM agresivniji (44). Češće se dijagnosticira u muškaraca nakon šestog desetljeća života (49). Uglavnom nastaje kao *de novo* promjena. Za razliku od SSM, u razvoju nodularnog oblika postoji samo vertikalna faza rasta (49). Najčešće se pojavljuje na koži glave, vrata i trupa (44). Lentigo maligna melanom (lat. lentigo maligna melanoma, LMM) čini 15% melanoma, a razvija se na mjestima kronično izloženima suncu, najčešće na nosu i obrazima (50). Pojavljuje se u starijoj životnoj dobi, a nastaje iz prekursorske lezije lentigo maligna (50). Oko 5% lentigo maligna prelazi u invazivni LMM (49). Očituje se kao sporo rastuća nejednoliko pigmentirana makula nepravilnog ruba (49).

Akralni lentiginozni melanom čini oko 2-8% svih melanoma kože. Najčešće se dijagnosticira u muškaraca u sedmom desetljeću života, a to je ujedno i najčešći melanom u pripadnika tamnijih rasa (44,49). Pojavljuje se na dlanovima, tabanima te ispod noktiju (49). Amelanotični melanom čini 2-8% svih melanoma te se očituje kao ulceracija ili lezija boje mesa nalik BCC ili SCC (44).

Postoji još nekoliko rijetkih podvrsta melanoma kao što su primarni okularni melanom, dezmoplastični-neurotropni melanom, verukozni melanom te nevoidni melanom (44).

Melanom vrlo rano metastazira; širi se lokalno te limfogeno u regionalne limfne čvorove a hematogeno u jetru, pluća, kosti i mozak (35,44).

### **1.3.5. Dijagnoza**

Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničkog pregleda te pregleda dermatoskopom koji nam omogućava bolji prikaz suspektne lezije, njezinih rubova i boje (44). U skupinu suspektnih lezija uključujemo asimetrične promjene nepravilnih rubova te promjera većeg od šest milimetara. Također u skupinu suspektnih lezija uključujemo one iznad razine kože, čvrste konzistencije s tendencijom rasta (35). Boja melanoma najčešće nije jednolična već se unutar promjene nalazi više različitih pigmentacija smeđe, crne, ali i crvene boje (35). Pojava naglog rasta ili krvarenja iz nevusa te subjektivni osjećaj peckanja i svrbeža također može upućivati na malignu transformaciju (35). Navedene promjene pamtimo mnemotehnikom 'ABCDEFGF pravilo melanoma' (Tablica 3) (44).

Tablica 3. ABCDEFG pravilo melanoma (prilagođeno prema referenci 44)

A (engl. asymmetry)	asimetrija
B (engl. boarder)	rub
C (engl. color)	boja
D (engl. diameter)	promjer veći od 6 mm
E (engl. elevation, evolution)	zadebljanje, uzdignuće
F (engl. feel)	bol, svrbež, krvarenje
G (engl. growth)	rast

Dijagnozu melanoma potvrđujemo patohistološkim pregledom uzorka dobivenog ekscizijskom biopsijom (35). Dobiveni bioptat mora biti pune debljine kože, do potkožnog masnog tkiva, s okolnim rubom zdrave kože 1 do 2 milimetra (35). Nakon potvrđene patohistološke dijagnoze melanoma određujemo proširenost bolesti (35). Prvi postupak pri određivanju proširenosti bolesti jest limfoscintigrafija i SLNB koja se uvijek izvodi kod tumora debljine veće od jednog milimetra, a nekada i kod melanoma debljine 0,75-1 mm (u slučaju prisutnosti visokorizičnih obilježja, poput prisutnosti ulceracije, broja mitozā  $\geq 1/\text{mm}^2$  ili limfovaskularne invazije) (44,51).

Radiološku obradu koristimo za procjenu proširenosti bolesti. Obrada je indicirana ukoliko postoji zahvaćenost limfnih čvorova te uključuje CT toraksa, abdomena i zdjelice te MR mozga, a koristi se i pozitronska emisijska tomografija/kompjutorizirana tomografija (PET/CT) koja omogućuje dobar prikaz ranih metastaza (47).

Prvo stupnjevanje melanoma uveo je Clark prema dubini invazije tumora u pojedine slojeve kože (Tablica 4), a Breslow je stupnjevao melanom prema debljini lezije izraženoj u milimetrima (Tablica 5) (51).

Ipak, TNM-klasifikacija je danas osnovni model klasifikacije melanoma (Tablica 6) (51).

Tablica 4. Stupnjevanje melanoma prema Clarku (prilagođeno prema referenci 9)

Stupanj prema Clarku	Dubina invazije
I	tumor je ograničen na epidermis (melanom <i>in situ</i> )
II	tumor probija bazalnu membranu i infiltrira gornji dio papilarnog dermisa
III	tumor ispunjava papilarni dermis
IV	tumor zahvaća retikularni dermis
V	tumor prodire u subkutis

Tablica 5. Stupnjevanje melanoma prema Breslowu (prilagođeno prema referenci 51)

Stupanj prema Breslowu	Debljina tumora u milimetrima (mm)
I	< 0,75 mm
II	0,76 – 1,5 mm
III	1,51 – 2,25 mm
IV	2,26 – 3,00 mm
V	> 3 mm

Tablica 6. TNM klasifikacija melanoma (prilagođeno prema referenci 51)

PRIMARNI TUMOR (T)	
Tis	melanom <i>in situ</i>
T1	melanom debljine $\leq 1$ mm <b>1a</b> – bez ulceracija i broj mitozā $< 1/\text{mm}^2$ <b>1b</b> – s ulceracijama ili broj mitozā $\geq 1/\text{mm}^2$
T2	melanom debljine 1,01 – 2,0 mm <b>2a</b> – bez ulceracija i broj mitozā $< 1/\text{mm}^2$ <b>2b</b> – s ulceracijama ili broj mitozā $\geq 1/\text{mm}^2$
T3	melanom debljine 2,01 – 4,0 mm <b>3a</b> – bez ulceracija i broj mitozā $< 1/\text{mm}^2$ <b>3b</b> – s ulceracijama ili broj mitozā $\geq 1/\text{mm}^2$
T4	melanom debljine $> 4,0$ mm <b>4a</b> – bez ulceracija i broj mitozā $< 1/\text{mm}^2$ <b>4b</b> – s ulceracijama ili broj mitozā $\geq 1/\text{mm}^2$
REGIONALNI LIMFNI ČVOROVİ (N)	
N0	nisu otkrivene regionalne metastaze
N1	(a, b) 1 regionalni limfni čvor zahvaćen tumorom  ili <i>in-transit</i> , satelitska i/ili mikrosatelitna metastaza bez presadnice u limfne čvorove
N2	(a, b, c) 2-3 zahvaćena regionalna limfna čvora  ili <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitna metastaza s presadnicom u 1 limfni čvor
N3	(a, b, c) $\geq 4$ tumorom zahvaćena čvora  ili <i>in-transit</i> , satelitske ili mikrometastaze s $\geq 2$ presadnice u limfne čvorove ili srasli limfni čvorovi
Podkategorije: a) mikrometastatski presadi; b) makrometastatski presadi; c) <i>in-transit</i> metastatski sateliti zvan limfnih čvorova	

METASTAZE (M)	
M0	nema udaljenih metastaza
M1a	koža, potkožno tkivo i/ili udaljeni limfni čvorovi
M1b	plućne metastaze
M1c	ostale visceralne metastaze
M1d	metastaze u središnji živčani sustav

### 1.3.6. Terapija

Primarno liječenje melanoma je kirurško, a sam opseg zahvata ovisi o lokalizaciji i histološkom tipu bolesti (35,51).

Nakon pathistološke potvrde dijagnoze MM provodi se daljnje kirurško liječenje koje uključuje reeksciziju ožiljka i SLNB. Ukoliko se u uklonjenom limfnom čvoru nakon SLNB dokažu metastaze indicirana je u istom aktu radikalna disekcija ostalih regionalnih limfnih čvorova (51). U bolesnika s mikrometastazom u jednom limfnom čvoru ili kod ulceracije primarnog tumora može se koristiti adjuvantna imunoterapija primjenom visokodoznog IFN-alfa i pegiliranog IFN-alfa (51). Ukoliko je zahvaćeno četiri ili više limfnih čvorova ili je došlo do širenja tumora izvan čahure čvora ili su limfni čvorovi međusobno srasli indicirana je adjuvantna radioterapija, a u uznapredovalih inoperabilnih tumora koristi se palijativna radioterapija (51). Metastatska bolest liječi se kemoterapijom, a u podskupina bolesnika koji imaju BRAF mutaciju koriste se BRAF inhibitori – vemurafenib, dabrafenib ili kombinacija BRAF i MEK inhibitora – dabrafenib + tremetinib, te vemurafenib + kobimetinib. Koristi se i imunoterapija koja je usmjerena na jačanje imunskog sustava, a to su protutijela usmjerena na specifične receptore limfocita i tumorskih stanica – ipilimumab, nivolumab i pembrolizumab (51).

### 1.3.7. Prognoza

U bolesnika s lokaliziranom bolesti glavni prognostički čimbenici su debljina primarnog tumora, postojanje ulceracija te mitotski indeks (44). Dobru prognozu imaju tumori debljine

manje od 1 mm, dok se s povećanjem debljine tumora pogoršava prognoza bolesti (51). Prisutnost mikroskopskih satelitskih lezija povećava rizik pojave recidiva bolesti (44). Nadalje, prognoza ovisi o dobi, spolu i tipu kože bolesnika te obiteljskoj anamnezi (35). Najveći mortalitet se bilježi u muškaraca starije životne dobi (44). Jedan od loših prognostičkih čimbenika jest pojava ulceracije (44). Kad je riječ o lokalizaciji melanoma, najlošiju prognozu imaju melanomi smješteni na koži glave i vrata, a melanomi na udovima imaju bolju prognozu od melanoma na trupu (51). Zbog ranih limfogenih i hematogenih metastaza melanom je jedan od najagresivnijih zloćudnih tumora kože te je vrlo važno njegovo rano otkrivanje i liječenje (44).

## **2. HIPOTEZA**

U vrijeme pandemije broj novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože je manji, a njihov stupanj progresije je veći u odnosu na predpandemijsko vrijeme.

## **3. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA**

Opći cilj istraživanja jest ispitati utjecaj COVID-19 pandemije na broj novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože te promjene u njihovim obilježjima.

Specifični ciljevi istraživanja jesu:

1. usporediti raspodjelu zloćudnih tumora kože po spolu u oba promatrana razdoblja;
2. usporediti dob pri postavljanju dijagnoze zloćudnih tumora kože prije i tijekom pandemije;
3. usporediti veličinu zloćudnih tumora kože pri postavljanju dijagnoze prije i tijekom pandemije;
4. usporediti obilježja melanoma pri postavljanju dijagnoze prije i tijekom pandemije koja uključuju patohistološki stadij primarnog tumora (pT), debljinu primarnog tumora prema Breslowu, dubinu invazije prema Clarku, postojanje ulceracija, limfoneuralne i perineuralne invazije te mitotski indeks;
5. usporediti vremensko razdoblje između primjećivanja novonastalih lezija do posjete liječniku prije i tijekom pandemije.



#### 4. ISPITANICI I METODE

Iz baze podataka Klinike za dermatovenerologiju KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu izdvojeni su podaci o bolesnicima kojima je u istoj Klinici u vremenskim razdobljima 01.04.2020.-01.10.2020. (pandemijsko vrijeme) i 01.04.2019.-01.10.2019. (predpandemijsko vrijeme) na temelju anamneze, kliničke slike i patohistološke analize dijagnosticiran nemelanomski zloćudni tumor kože (uključujući bazocelularni i planocelularni karcinom kože) ili melanom.

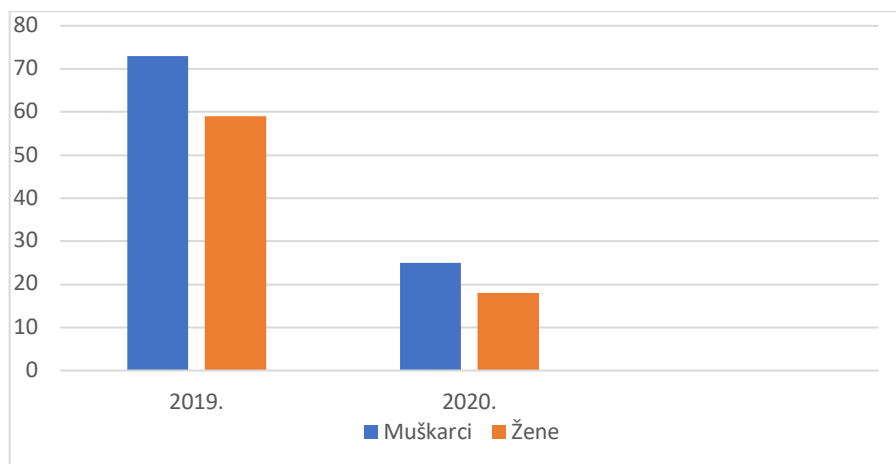
Izdvojeni podaci uključili su dob i spol bolesnika, vremensko razdoblje između primjećivanja novonastalih lezija do posjete liječniku, smještaj tumora te promjer tumora prilikom postavljanja dijagnoze. U bolesnika s dijagnosticiranim melanomom dodatno su zabilježeni sljedeći parametri: patohistološki stadij primarnog tumora (pT), debljina primarnog tumora prema Breslowu, dubina invazije po prema Clarku, postojanje ulceracija, limfoneuralne i perineuralne invazije te mitotski indeks. U istraživanje nisu uključeni bolesnici kojima nije patohistološki potvrđena dijagnoza zloćudnog tumora kože (BCC, SCC ili melanom).

Svi podaci o ispitanicima zaštićeni su šifrom te su poznati isključivo voditeljima istraživanja. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb (Klasa: 8.1-22/31-2, Broj: 02/013 AG) i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Klasa: 641-01/22-02/01, Broj: 380-59-10106-22-111/42).

Za statističku analizu korišten je *software* JASP (Verzija 0.10.2, Dostupno na: [jasp-stats.org](http://jasp-stats.org)) u kojemu smo uspoređivali prikupljene podatke u 2019. i 2020. godini. Za usporedbu numeričkih varijabli dviju grupa korišten je Mann-Whitneyev test, budući da se radilo o malom uzorku te zbog toga što promatrano obilježje nije pratilo normalnu raspodjelu. Također, korišten je Kruskal-Wallisov test. Za usporedbu frekvencija između grupa korišten je Hi-kvadrat test. Statistički značajnim smatrale su se P vrijednosti manje od 0,05.

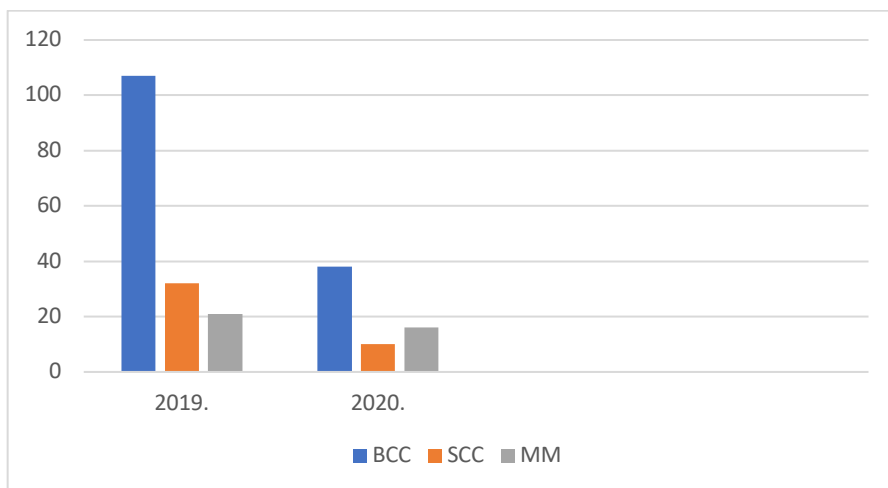
## 5. REZULTATI

U istraživanje je ukupno uključeno 185 bolesnika (98 muškaraca i 87 žena). U razdoblju od 01.04. do 01.10.2019. godine u istraživanje je bilo uključeno 132 bolesnika (73 muškaraca i 59 žena), dok je u razdoblju od 01.04 do 01.10.2020. godine uključeno 53 bolesnika (25 muškaraca i 28 žena) (Slika 1).



Slika 1. Distribucija prema spolu bolesnika oboljelih od zloćudnih tumora kože u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini.

U pojedinih je bolesnika istovremeno novodijagnosticirano više zloćudnih tumora kože, pa ukupan broj tumora u oba ispitivana razdoblja iznosi 224 (145 BCC, 42 SCC i 37 MM). U 2019. godini dijagnosticirano je 160 zloćudnih tumora kože (107 BCC, 32 SCC i 21 MM) dok je u 2020. godini dijagnosticirano 64 zloćudna tumora kože (38 BCC, 10 SCC i 16 MM) (Slika 2). U 2020. godini bilježi se smanjenje broja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože za 60%.



Slika 2. Prikaz broja novodijagnosticiranih bazocelularnih karcinoma, planocelularnih karcinoma kože i melanoma u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini.

BCC: bazocelularni karcinom; SCC: planocelularni karcinom kože; MM: melanom.

Iako nije dokazana statistički značajna razlika između ukupnog broja novodijagnosticiranih tumora u 2019. i 2020. godini ( $H_i=4.767$ ,  $P=0,092$ ; Hi-kvadrat test), uočen je jasan trend smanjenja broja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože u ispitivanom razdoblju u 2020. godini (Tablica 7).

Tablica 7. Prikaz ukupnog broja tumora u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini

	UKUPAN BROJ TUMORA U OBA ISPITIVANA RAZDOBLJA	2019.	2020.	P
BCC	145	107	38	
SCC	42	32	10	
MM	37	21	16	
UKUPNO	224	160	64	$H_i = 4.767$ $P = 0,092$

### 5.1. Raspodjela tumora (BCC, SCC, MM) prema spolu u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini

Od ukupno 107 BCC dijagnosticiranih u 2019. godini, njih 56 BCC je dijagnosticirano u muškaraca, a 51 u žena, dok je u 2020. godini od ukupno 38 BCC njih 18 BCC dijagnosticirano

u muškaraca, a 20 u žena. Nije dokazana statistički značajna razlika ( $Hi=0.182$ ,  $P=0,669$ ; Hi-kvadrat test) u omjeru muškaraca i žena u 2019. i 2020. godini.

U 2019. godini, od ukupno 32 SCC, njih 23 je utvrđeno u muškaraca, a 9 u žena, dok je u 2020. godini od ukupno 10 SCC njih 6 utvrđeno u muškaraca, a 4 u žena. Ponovno, nije dokazana statistički značajna razlika ( $Hi=0.503$ ,  $P=0,478$ ; Hi-kvadrat test) u omjeru muškaraca i žena u 2019. i 2020. godini.

U 2019. godini 9 MM je dijagnosticirano u muškaraca, a 12 u žena, dok je u 2020. godini 7 MM dijagnosticirano u muškaraca te 9 u žena. Niti ovdje nije dokazana statistički značajna razlika ( $Hi=0.003$ ,  $P=0,957$ ; Hi-kvadrat test) u omjeru muškaraca i žena u 2019. i 2020. godini.

U 2019. i 2020. godini ukupan broj novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože u muškaraca iznosio je 119, dok je ukupan broj u žena 105, te nije dokazana statistički značajna razlika ( $Hi=0.646$ ,  $P=0,421$ ; Hi-kvadrat test) u omjeru muškaraca i žena u 2019. i 2020. godini (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože prema spolu

	2019.	2020.	UKUPNO U 2019. I U 2020.	P
BCC	107	38	145	P=0,669
Muškarci	55	18	73	
Žene	52	20	72	
SCC	32	10	42	P=0,478
Muškarci	23	6	29	
Žene	9	4	13	
MM	21	16	37	P=0,957
Muškarci	9	7	16	
Žene	12	9	21	
UKUPAN BROJ TUMORA	160	64	224	P=0,421
Muškarci	88	31	119	
Žene	72	33	105	

## 5.2. Usporedba dobi pri postavljanju dijagnoze tumora (BCC, SCC, MM) u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini

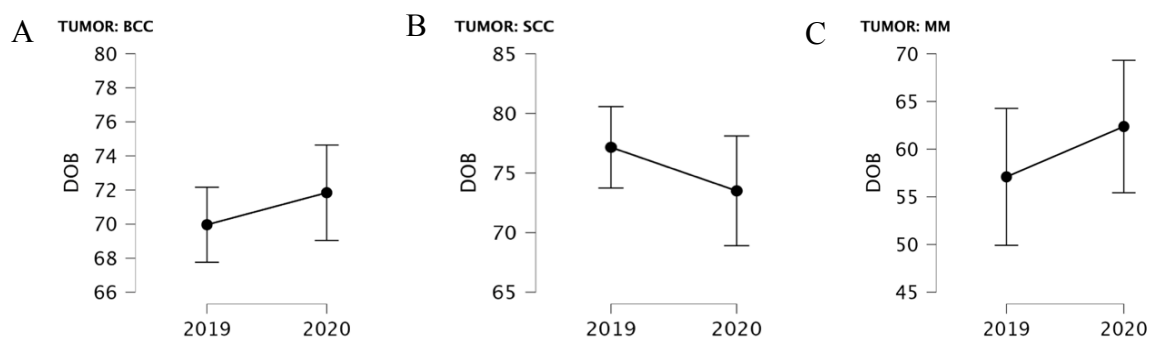
Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze BCC u 2019. godini bila je 69,96 godina (70,07 godina za muškarce i 69,84 godina za žene). U 2020. godini prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze BCC bila je 71,84 godina (74,39 godine za muškarce i 69,55 za žene). Dijagnoza BCC u 2020. godini postavljala se prosječno u starijoj životnoj dobi u muškaraca, dok se u žena prosječno postavljala u istoj životnoj dobi. Ipak, nije dokazana statistički značajna razlika u dobi između dva promatrana razdoblja ( $U=1924.500$ ,  $P=0,627$ ; Mann-Whitney test) (Slika 3).

U 2019. godini prosječna dob pri postavljanju dijagnoze SCC bila je 77,16 godine (76,09 godina za muškarce i 79,89 godina za žene) dok je u 2020. godini prosječna dob pri postavljanju dijagnoze bila je 73,5 godina (72,83 godina za muškarce i 74,5 godine za žene).

Dijagnoza SCC u 2020. godini postavljala se prosječno u mlađoj životnoj dobi i u muškaraca i u žena. Ponovno, nije dokazana statistički značajna razlika u dobi između dva promatrana razdoblja ( $U=209.000$ ,  $P=0,151$ ; Mann-Whitney test) (Slika 3).

Prosječna dob prilikom postavljanja dijagnoze melanoma u 2019. godini bila je 57,1 godina (62,44 godina za muškarce i 53,08 godine za žene). U 2020. godini prosječna dob iznosila je 62,38 godine (65,71 godina za muškarce te 59,78 godina za žene).

Dijagnoza melanoma u 2020. godini postavljala se prosječno u starijoj životnoj dobi i u muškaraca i u žena. Kao i kod NMSC, nije dokazana statistički značajna razlika u dobi između dva promatrana razdoblja ( $U=138.000$ ,  $P=0,365$ ; Mann-Whitney test) (Slika 3).

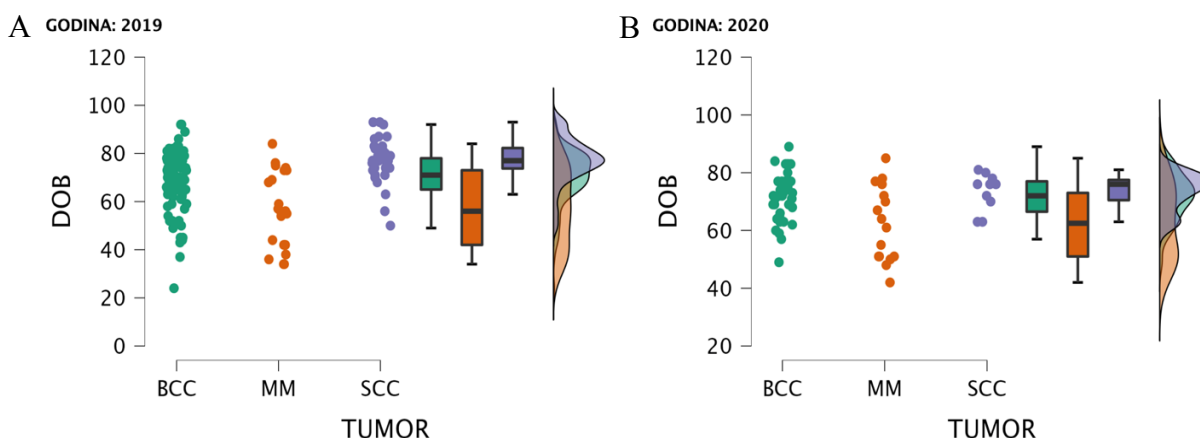


Slika 3. Grafički prikazi usporedbe dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze BCC ( $U=1924.500$ ,  $P=0,627$ ; Mann-Whitney test) (Slika 3A); dijagnoze SCC ( $U=209.000$ ,  $P=0,151$ ;

Mann-Whitney test) (Slika 3B) i dijagnoze MM ( $U=138.000$ ,  $P=0,365$ ; Mann-Whitney test) (Slika 3C) među ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini.

BCC: bazocelularni karcinom; SCC: planocelularni karcinom kože; MM: melanom.

Koristeći Kruskal-Wallisov test (omnibus test) dokazana je statistička razlika između dobi prilikom postavljanja dijagnoze sve tri vrste tumora u 2019. godini ( $P<0,001$ ) i 2020. godini ( $P=0,033$ ) (Slika 4).



Slika 4. Grafički prikaz usporedbe dobi bolesnika kojima je postavljena dijagnoza BCC, SCC i MM u ispitivanom razdoblju u 2019. godini ( $P<0,001$ ; Kruskal-Wallis test) (Slika 4A) i u ispitivanom razdoblju u 2020. godini ( $P=0,033$ ; Kruskal-Wallis test) (Slika 4B).

BCC: bazocelularni karcinom; SCC: planocelularni karcinom kože; MM: melanom.

### 5.3. Usporedba lokalizacije tumora (BCC, SCC, MM) u promatranim razdobljima u 2019. i 2020. godini

U 2019. godini dokazano je 107 BCC, a najčešća lokalizacija tumora bilo je lice (49,53%). Svi dokazani BCC lica nalazili su se u gornje dvije trećine lica, a najviše na području nosa. Ostale česte lokalizacije tumora bila su područje leđa (13,08%) i ruku (10,28%).

U 2020. godini ukupno je dijagnosticirano 38 BCC te se u odnosu na 2019. godinu bilježi smanjenje broja novih slučajeva za 64,49%. Najčešća lokalizacija u 2020. godini također je lice (39,47%), a zatim vlasište (13,16%), leđa (10,53%), uške (10,53%), prsa i vrat (10,53%) (Tablica 9).

Tablica 9. Lokalizacije BCC u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini

Lokalizacija	2019. N (%) N ukupno = 107	2020. N (%) N ukupno = 38
lice	53 (49,53)	15 (39,47)
vlasište	5 (4,67)	5 (13,16)
uška	8 (7,48)	4 (10,53)
prsa i vrat	8 (7,48)	4 (10,53)
ruka	11 (10,28)	3 (7,89)
noga	3 (2,9)	2 (5,26)
leđa	14 (13,08)	4 (10,53)
abdomen	5 (4,67)	1 (2,63)

U 2019. godini ukupno je dijagnosticirano 32 SCC. Najčešća lokalizacija SCC u 2019. godini bila je lice (43,75%), a zatim uška (12,5%) te područje nogu (12,5%) i ruku (12,5%). U 2020. godini utvrđena je dijagnoza 10 SCC. U odnosu na 2019. godinu bilježi se smanjenje broja novih slučajeva za 71.43%. Najčešća lokalizacija SCC u 2020. godini bile su lice (50%) te prsa (20%) i vrat (20%) (Tablica 10).

Tablica 10. Lokalizacija SCC u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini

Lokalizacija	2019. N (%) N ukupno = 32	2020. N (%) N ukupno = 10
lice	14 (43,75)	5 (50)
vlasište	3 (9,38)	0 (0)
uška	4 (12,5)	0 (0)
prsa i vrat	3 (9,38)	2 (20)
ruka	4 (12,5)	1 (10)
noga	4 (12,5)	1 (10)
leđa	0 (0)	1 (10)

U 2019. godini dijagnosticiran je 21 melanom. Najčešća lokalizacija melanoma u 2019. godini bili su ruka (19,04%), noga (19,04%), leđa (19,04%) i abdomen (19,04%) (Tablica 11). U žena se melanom najčešće nalazio u području nadlaktice (23,03%) i potkoljenice (23,03%) dok se u muškaraca najčešća nalazio na području leđa (30%).

U 2020. godini dokazano 16 melanoma te se u odnosu na 2019. bilježi smanjenje novih slučajeva za 23,8%. Najčešća lokalizacija melanoma u 2020. bila je ruka (31,25%), a zatim noga (25%) i leđa (25%). U žena se melanom najčešće nalazio na nadlaktici (22,22%) i potkoljenici (22,22%), a u muškaraca na nadlaktici (50%).

Tablica 11. Lokalizacija MM u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini

Lokalizacija	2019. N (%) N ukupno = 21	2020. N (%) N ukupno = 16
lice	2 (9,5)	0 (0)
vlasište	2 (9,5)	2 (12,5)
prsa i vrat	1 (4,76)	1 (6,25)
ruka	4 (19,04)	5 (31,25)
noga	4 (19,04)	4 (25)
leđa	4 (19,04)	4 (25)
abdomen	4 (19,04)	0 (0)

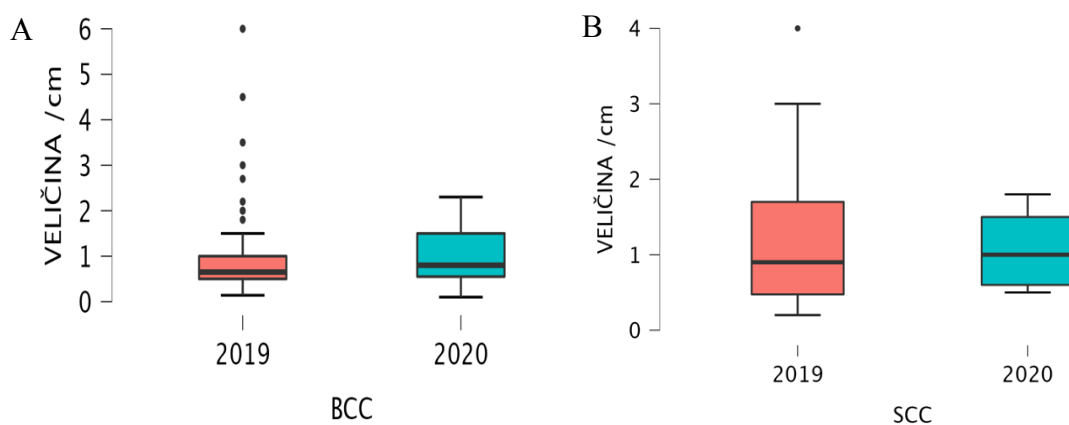
#### 5.4. Veličine tumora (BCC, SCC i MM) u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini

Prosječan promjer BCC u 2019. godini bio je 0,94 cm, s rasponom od 0,14 do 4,5 cm dok je u 2020. godini prosječan promjer BCC iznosio 1,04 cm u rasponu od 0,1 do 2,3 cm. (Slika 5). Dokazana je statistički značajna razlika ( $U=998.000$ ,  $P=0,031$ ; Mann-Whitney test) u promjeru BCC u dva promatrana razdoblja, odnosno u 2020. godini utvrđen je statistički značajno veći promjer novodijagnosticiranih BCC.

Prosječan promjer SCC u 2019. godini bio je 1,38 cm, s rasponom od 0,2 do 4 cm dok je u 2020. godini prosječna veličina bila 1,07 cm u rasponu od 0,5 do 1,7 cm. (Slika 5).



Nije dokazana statistički značajna razlika u promjeru SCC ( $U=38.500$ ,  $P=0,377$ ; Mann-Whitney test) između dva ispitivana razdoblja.

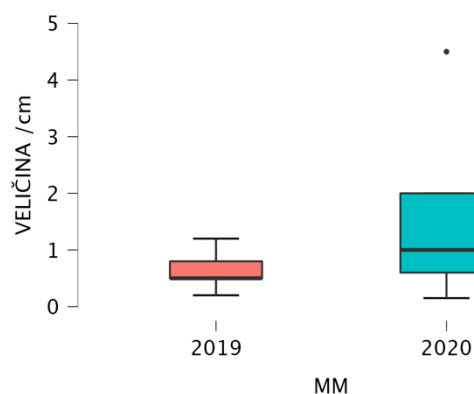


Slika 5. Grafički prikaz usporedbe raspona promjera BCC ( $P=0,031$ ; Mann-Whitney test) (Slika 5A) i SCC ( $P=0,377$ ; Mann-Whitney test) (Slika 5B) među ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini.

BCC: bazocelularni karcinom; SCC: planocelularni karcinom kože

Prosječan promjer MM u 2019. godini bio je 0,62 cm, s rasponom od 0,2 do 1,2 cm dok je prosječan promjer MM u 2020. godini iznosio 1,35 cm s rasponom od 0,3 do 2 cm što je više od dva puta veće od prosječnog promjera u 2019. godini (Slika 6).

Dokazana je statistički značajna razlika ( $U=66.000$ ,  $P=0,011$ ; Mann-Whitney test) u promjeru MM u dva ispitivana razdoblja, odnosno došlo je do značajnog povećanja promjera MM u 2020. godini.



Slika 6. Grafički prikaz usporedbe raspona promjera MM među ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini ( $P=0,011$ ; Mann-Whitney test).

MM: melanom.

## 5.5. Patohistološka obilježja melanoma u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini

U 2019. godini, od ukupnog broja (21) MM, dijagnosticirana su 2 MM *in situ*, 16 u T1a stadiju, 1 u T1b stadiju te 2 u T4a stadiju (Tablica 12). U 2019. godini njih 85,71% je otkriveno u ranijoj fazi bolesti (*in situ* i T1a).

U 2020. godini (od ukupno 16) 2 MM su otkrivena *in situ*, 6 u T1a stadiju, 1 u T1b stadiju, 3 u T2a stadiju, 1 u T2b stadiju, 1 u T3b stadiju te 2 u T4b stadiju (Tablica 12). Udio MM koji su se nalazili u ranim stadijima (*in situ* i T1a) je bio 50%, što je manje nego u 2019. godine.

Tablica 12. Usporedba patohistološkog stadija primarnog tumora (pT) u 2019. i 2020. godini.

pT	2019.	2020.
<i>In situ</i>	2	2
T1a	16	6
T1b	1	1
T2a	0	3
T2b	0	1
T3a	0	0
T3b	0	1
T4a	2	0
T4b	0	2

Ipak, usporedbom patohistološkog stadija primarnog tumora u 2019. i 2020. godini nije utvrđena statistička značajna razlika ( $Hi=6,61$ ,  $P = 0,085$ ; Hi-kvadrat test).

Određivanjem debljine primarnog tumora prema Breslowu, u ispitivanom razdoblju u 2019. godini 14 MM je klasificirano kao Breslow I, 3 kao Breslow II i 2 kao Breslow IV (Tablica 13). Od ukupnog broja melanoma u 2019. godini njih 76,19% je imalo debljinu manju od 0,75 milimetara (Breslow I). U 2 preparata potvrđeno je postojanje ulceracija. U niti jednom preparatu nije potvrđeno postojanje limfoneuralne ili perineuralne infiltracije. U 4 preparata potvrđen je mitotski indeks veći od 0, svi su iznosili 1 po  $mm^2$ .

U ispitivanom razdoblju u 2020. godini 5 MM je klasificirano kao Breslow I, 2 kao Breslow II, 5 kao Breslow III te 2 kao Breslow IV (Tablica 13). Od ukupnog broja otkrivenih MM njih

43,75% imalo je debljinu manju od 0,75 milimetara. U 4 preparata potvrđeno je postojanje ulceracija. U niti jednom MM nije potvrđeno postojanje limfoneuralne ili perineuralne infiltracije. U 5 preparata potvrđen je mitotski indeks prosječno 2,3 po mm<sup>2</sup> u rasponu od 2 do 9 po mm<sup>2</sup>.

Tablica 13. Usporedba stadija po Breslowu u 2019. i 2020. godini.

Breslow	2019.	2020.
I	14	5
II	3	2
III	0	5
IV	2	2

Utvrđena je statistički značajna razlika u debljini primarnog tumora (stadij po Breslowu) u 2019. i 2020. godini, odnosno došlo je do porasta broja novodijagnosticiranih melanoma koji su imali debljinu višu od 0,75 milimetara (Hi=4,76, P=0,029; Hi-kvadrat test).

Određivanjem dubine invazije prema Clarku u ispitivanom razdoblju u 2019. godini, 2 MM su bila dijagnosticirana u stadiju I, 13 ih je dokazano u stadiju II, 2 u stadiju III, 3 u stadiju IV te 1 u stadiju V (Tablica 14).

U ispitivanom razdoblju u 2020. godini 4 su MM dijagnosticirana u stadiju I, 6 u stadiju II, 2 u stadiju III, 3 u stadiju IV te 1 u stadiju V (Tablica 14).

Tablica 14. Usporedba stadija po Clarku u 2019. i 2020. godini.

Clark	2019.	2020.
I	2	4
II	13	6
III	2	2
IV	3	3
V	1	1

Usporedbom broja melanoma koji su otkriveni u stadiju I po Clarku u 2019. i 2020. godini nije utvrđena statistički značajna razlika (Hi=1,60, P=0,205; Hi-kvadrat test).

## 5.6. Usporedba vremenskog razdoblja između primjećivanja novonastalih lezija do posjete liječniku u ispitivanim razdobljima u 2019. i 2020. godini

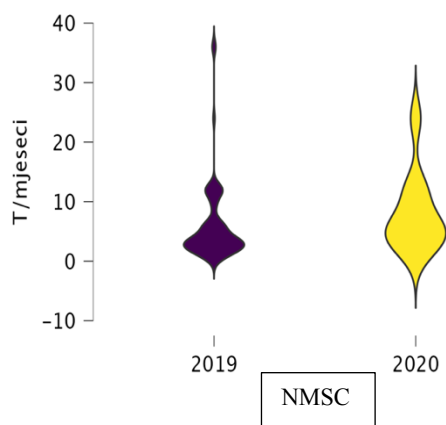
Podatak o vremenskom razdoblju između primjećivanja novonastale lezije do posjete liječniku bio je dostupan u ukupno 108 bolesnika odnosno u 82 bolesnika u 2019. godini te u 26 bolesnika u 2020. godini.

### 5.6.1. Usporedba vremenskog razdoblja između primjećivanja novonastalih NMSC do posjete liječniku u 2019. i 2020. godini

Prilikom postavljanja dijagnoze svih NMSC, u 92 bolesnika je bilo poznato vrijeme primjećivanja novonastale lezije (72 bolesnika u 2019. godini te 21 bolesnik u 2020. godini).

U 2019. godini od primjećivanja novonastale lezije do posjete liječniku i postavljanja dijagnoze NMSC prosječno je prošlo 5,9 mjeseci u rasponu od 0,5 mjeseci do 36 mjeseci. Medijan razdoblja iznosio je tri mjeseca. Nadalje, u 2020. godini prosječno je prošlo 7,9 mjeseci od primjećivanja lezije do posjete liječniku, u rasponu od 1 mjeseca do 24 mjeseci, a medijan je iznosio šest mjeseci (Slika 7).

Za ovaj parametar dokazana je statistički značajna razlika u dva promatrana razdoblja ( $U=471.000$ ,  $P=0,030$ ; Mann-Whitney test) odnosno da je vremensko razdoblje između primjećivanja novonastalih NMSC do posjete liječniku u 2020. godini bilo značajno dulje nego u 2019. godini.



Slika 7. Grafički prikaz raspodjele bolesnika prema vremenu između primjećivanja nemelanomskog zloćudnog tumora kože do javljanja liječniku u 2019. i 2020. godini (U=471.000, P=0,030; Mann-Whitney test).

Promatrajući isključivo novodijagnosticirane BCC (51 bolesnik u 2019. godini, te 14 bolesnika u 2020. godini) prosječno vremensko razdoblje između primjećivanja lezije do odlaska liječniku u 2019. godini bilo je 6,14 mjeseci u rasponu od 1 do 36 mjeseci dok je u 2020. godini prosječno iznosio 7,85 mjeseci u rasponu od 1 do 24 mjeseci.

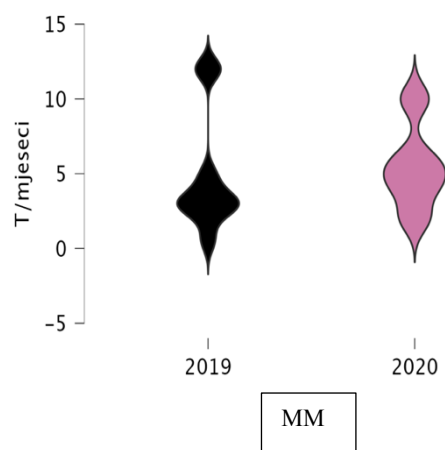
Nije dokazana statistički značajna razlika između dva promatrana razdoblja (U=286.000, P=0,255; Mann-Whitney test).

Nadalje, promatrajući isključivo SCC (18 bolesnika u 2019. godini i 6 u 2020. godini) prosječno vremensko razdoblje između primjećivanja lezije do odlaska liječniku u 2019. godini bilo je 5,25 mjeseci u rasponu od 0,5 do 36 mjeseci dok je u 2020. godini prosječno prošlo 8,17 mjeseci u rasponu od 3 do 12 mjeseci.

Ovdje je dokazana statistički značajna razlika u dva promatrana razdoblja (U=21.000, P=0,028; Mann-Whitney test) odnosno da je vremensko razdoblje između primjećivanja novonastalog SCC do posjete liječniku u 2020. godini bilo značajno dulje nego u 2019. godini.

### **5.6.2. Usporedba vremenskog razdoblja između primjećivanja novonastalog melanoma do posjete liječniku u 2019. i 2020. godini**

Prilikom postavljanja dijagnoze melanoma u 15 bolesnika je bilo poznato vrijeme primjećivanja novonastale lezije (10 bolesnika u 2019. godini i 5 u 2020. godini). Prosječno vremensko razdoblje između primjećivanja lezije do odlaska liječniku u 2019. godini iznosilo je 4,75 mjeseci u rasponu od 0,5 do 12 mjeseci dok je u 2020. godini prosječno vremensko razdoblje bilo 5,4 mjeseci u rasponu od 2 do 10 mjeseci (Slika 8). Pri tome nije dokazana statistički značajna razlika u dva promatrana razdoblja (U=18.500, P=0,457; Mann-Whitney test).



Slika 8. Grafički prikaz raspodjele bolesnika prema vremenu između primjećivanja melanoma do javljanja liječniku u 2019. i 2020. godini. ( $U=18.500$ ,  $P=0,457$ ; Mann-Whitney test)

## 6. RASPRAVA

U ožujku 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pandemiju bolesti COVID-19 (engl. Coronavirus Disease 2019), uzrokovane do tada nepoznatim sojem koronavirusa, nazvanog SARS-CoV-2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (52). Suočeni s pojavom do tada nepoznate bolesti koja je odnosila veliki broj ljudskih života, u središtu aktivnosti svih zdravstvenih sustava postala je skrb za oboljele i borba protiv širenja COVID-19. Uvedene su mnoge javnozdravstvene mjere među kojima je socijalno distanciranje bilo jedno od najbitnijih. To je u prvih nekoliko mjeseci pandemije nerijetko dovelo do odgađanja pregleda koji se nisu smatrali hitnima. Posljedica odgođenih dermatoloških pregleda može biti odgođeno postavljanje dijagnoze zloćudnih tumora kože, zakašnjelo liječenje te lošija prognoza. Stoga je cilj našeg istraživanja bio u našoj populaciji ispitati utjecaj COVID-19 pandemije na broj novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože te promjene u njihovim obilježjima.

Iako u našem istraživanju nije dokazana statistički značajna razlika između ukupnog broja novodijagnosticiranih tumora u 2019. i 2020. godini, uočen je jasan trend smanjenja broja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože u ispitivanom razdoblju u 2020. godini. Naime, u 2020. godini utvrđeno je smanjenje broja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože za 60% (160 tumora u 2019. godini i 64 u 2020). Sukladno dostupnoj literaturi, ovaj trend je potvrđen u više istraživanja (53-56).

Tako su Ferrara i sur. u talijanskoj populaciji u razdoblju od ožujka do svibnja 2020. utvrdili smanjenje ukupnog broja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože za 56,7% u odnosu na ista razdoblja 2018. i 2019. godine. Rezultati navedene studije u skladu su s našima iako u njihovo istraživanje bilo multicentrično i uključeno je znatno više bolesnika iz sedam regija središnje i sjeverne Italije (53)

Prema rezultatima dvaju istraživanja, istovjetan trend je potvrđen i u Ujedinjenom Kraljevstvu (54,55). Earnshaw i sur. su u ožujku 2020. godine utvrdili smanjenje broja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože za 46,15% u odnosu na ožujak 2019. god. (54), dok su Andrew i sur. u razdoblju od ožujka do lipnja 2020. god. zabilježili pad ukupnog broja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože za 68,61% u odnosu na isto razdoblje 2019. godine (55).

Kleemann i sur. su u njemačkoj populaciji usporedili broj novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože u dva razdoblja: 1) 18.03.2019–17.03.2020. i 2) 18.03.2020–17.03.2021. U drugom razdoblju utvrdili su smanjenje broja NMSC za 16% i MM za 7% (56).

Dakle, podaci iz nekoliko europskih zemalja, sukladno našim rezultatima, ukazuju na trend smanjenja broja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože u prvih nekoliko mjeseci pandemije, što bi moglo dovesti do odgode u postavljanju dijagnoze zloćudnih tumora kože u pandemijsko vrijeme te posljedično višeg stadija tumora i lošije prognoze. To potvrđuju rezultati studije provedene u Grčkoj (57). Naime, Seretis i sur. su uočili porast broja ekscizija zloćudnih tumora kože u 2020. godini u odnosu na 2019. godinu za 26,4%, s tim da je porast broja ekscizija SCC bio statistički značajan ( $P=0,024$ ), uz kompliciranije metode kirurške rekonstrukcije (57).

### **6.1. Nemelanomski zloćudni tumori kože**

U našem istraživanju utvrđeno je smanjenje ukupnog broja novodijagnosticiranih BCC u 2020. godini u odnosu na 2019. godinu za 64,49% te SCC za 68,75%.

Naši rezultati su sukladni rezultatima studije Marsona i sur. koji su u svoje istraživanje uključili 4,7 milijuna bolesnika liječenih u 143 dermatološke ordinacije u 13 saveznih država SAD-a. Broj novodijagnosticiranih BCC se u vrhuncu pandemije COVID-19 (od ožujka do svibnja 2020.) smanjio za 51,2% u odnosu na predpandemijsko razdoblje. Nadalje, usporedbom dva navedena razdoblja zabilježen je pad broja SCC za 44,1%, a MM za 43,1% (58).

Slične rezultate su dobili Slotman i sur. koji su provodili istraživanje u Nizozemskoj s ciljem procjene broja novodijagnosticiranih NMSC tijekom „lockdowna“. Od ožujka do svibnja 2020. godine bilježi se smanjenje novodijagnosticiranih BCC za 50% i SCC za 29% u odnosu na očekivano. Potom se u rujnu 2020. bilježi povećanje, a od listopada do prosinca 2020. ponovno smanjenje broja NMSC (59).

Prateći promjenu veličine novodijagnosticiranih NMSC u dva ispitivana razdoblja u našem istraživanju, zabilježili smo statistički značajno veći promjer novodijagnosticiranih BCC u 2020. godini u odnosu na 2019. godinu ( $P=0,031$ ), dok za promjer SCC nije dokazana statistički značajna razlika između dva ispitivana razdoblja ( $P=0,377$ ).

Iako se u našem istraživanju u 2020. godini nije utvrdila značajna promjena veličine SCC, rezultati multicentrične studije koju su u Španjolskoj proveli Tejera-Vaquerzio i sur. ukazuju



na trend povećanja promjera SCC dijagnosticiranih za vrijeme pandemije. Naime, ova studija je uključila bolesnike liječene u 18 bolnica iz različitih regija Španjolske te su praćene promjene obilježja novodijagnosticiranih SCC razdoblju 14.03–13.06.2020. u odnosu na isto razdoblje 2019. godine. Uz pad broja dijagnosticiranih SCC u 2020. god. (429 SCC) u odnosu na 2019. godinu (770 SCC), zabilježeno je povećanje promjera SCC u 2020. Primjerice, zastupljenost SCC promjera  $\leq 20$  mm u 2019. godini bila je 81,1%, a u 2020. godini 68,9% (60).

Za razliku od našeg istraživanja u kojemu je uključen jedan centar, ovo istraživanje je multicentrično i obuhvatilo je znatno veći broj bolesnika, što može objasniti razliku u dobivenim rezultatima (60).

Prema našim rezultatima najčešća lokalizacija oba NMSC u oba promatrana razdoblja bilo je lice, što odgovara podacima iz literature o najčešćim lokalizacijama ovih tumora (9).

Glede dobi u kojoj je dijagnosticiran NMSC, u našem istraživanju nije bilo značajne razlike između dva ispitivana razdoblja niti za BCC niti za SCC. Također, za oba NMSC nije dokazana statistički značajna razlika u omjeru oboljelih muškaraca i žena uspoređujući dva ispitivana razdoblja.

Naši rezultati sukladni su s rezultatima Sangersa i sur. koji su proveli istraživanje o obilježjima SCC i MM u razdoblju 01.01.2018.–22.07.2021. koristeći podatke Nizozemskog nacionalnog histopatološkog registra (61). Ukupan broj oboljelih od SCC u predpandemijskom razdoblju (01.01.2019.-11.03.2020.) bio je 31,654 dok je u razdoblju (12.03.2020.-31.05.2020.) bilo 4175 bolesnika sa SCC. Prosječna dob oboljelih je u oba promatrana razdoblja bila podjednaka (76,8 godine i 76,4 godine), što odgovara našim rezultatima. Također, nije bilo razlike u distribuciji bolesnika prema spolu u oba ispitivana razdoblja. Nadalje, u oba razdoblja najčešće lokalizacije bile su glava i vrat, što je u skladu s rezultatima dobivenih našim istraživanjem (61).

## **6.2. Melanom**

Prema rezultatima našeg istraživanja nije bilo statistički značajne razlike u broju novodijagnosticiranih MM u ispitivanom razdoblju u 2020. godini u odnosu na ispitivano razdoblje u 2019. godini, unatoč uočenom trendu smanjenja broja novodijagnosticiranih MM u 2020. godini (broj MM u 2020. godini je za 23,8% manji u odnosu na 2019. godinu). Istovjetan trend potvrđen je istraživanjima provedenim u nekoliko europskih zemalja (60, 62-63).

Javor i sur. su proveli istraživanje koristeći talijanski lokalni registar Referentnog centra za rak kože u Genovi. U razdoblju 01.01.-31.12.2020. godine utvrdili su smanjenje broja novodijagnosticiranih melanoma za 37% u odnosu na isto razdoblje 2019. godine (62). Podjednake rezultate dala su istraživanja i u drugim centrima Italije. Barruscotti i sur. (63) istraživali su podatke referentnog COVID-19 centra uspoređujući razdoblje 22.02.–03.05.2020. s istim razdobljima u 2018. i 2019. godini. Uspoređujući prevalenciju melanoma u 2020. godini s ukupnom prevalencijom melanoma u 2018. i 2019. godini, u 2020. godini bilježi se pad u broju novodijagnosticiranih melanoma za 60% (63).

U španjolskoj populaciji je zabilježen isti trend, odnosno smanjenje broja ekscizija MM u 2020. godini za 41% u odnosu na prethodnu godinu (60).

Prema rezultatima našeg istraživanja MM dijagnosticirani u 2020. godini bili su značajno većeg promjera u odnosu na MM dijagnosticirane 2019. godini ( $P=0,011$ ). Zasad postoji jedina, nama poznata, studija koja je ispitala promjenu u veličini MM prilikom postavljanja dijagnoze u pandemijskom razdoblju (57). U navedenoj studiji, provedenoj u Grčkoj, nije bilo statistički značajne promjene u promjeru MM u 2020. godini u odnosu na 2019. godinu ( $P=0,07$ ). Za razliku od našeg istraživanja, autori su ispitali razdoblja 20.05.-20.09. u 2020. i 2019. godini, odnosno razdoblja između prvog i drugog vala pandemije (57).

Usporedbom patohistološkog stadija primarnog tumora u 2019. i 2020. godini nije bilo statistički značajne razlike ( $P=0,085$ ), iako je udio MM u ranoj fazi (*in situ* i T1a) bio znatno manji u 2020. god. (50%) u odnosu na 2019. god. (85,71%) Nadalje, utvrdili smo statistički značajno veću debljinu primarnog tumora prema Breslowu u 2020. godinu u odnosu na 2019. godinu ( $P=0,029$ ).

Trend smanjenja zastupljenosti MM u ranom stadiju (*in situ* i T1a) u vrijeme pandemije zabilježen je i u istraživanju provedenom u Francuskoj, pri čemu su promatrana razdoblja 13.05.-31.10.2019. i 13.05.-31.10.2020 (64). U istraživanje je uključeno ukupno 373 MM. U 2020. godini utvrđeno je smanjenje broja MM otkrivenih u ranom stadiju bolesti (*in situ* i T1a) te statistički značajano povećanje debljine primarnog tumora prema Breslowu ( $P<0,001$ ) (64). Nadalje, studije provedene u Italiji i Španjolskoj potvrdile su naša zapažanja (60,65,66). Naime, Valenti i sur. su u jednom talijanskom centru u razdoblju 18.05.-18.11.2020. utvrdili porast broja novodijagnosticiranih melanoma u stadijima T1b i višim u odnosu na isto razdoblje 2019. godine (65). Multicentrična istraživanja provedena u Španjolskoj ukazuju na manji udio

melanoma *in situ* u 2020. godini (29%) u odnosu na 2019. godinu (34,9%) (60) te više stadije MM prema Breslowu u 2020. godini u odnosu na 2018. i 2019. godinu (66). Sangers i sur. su u svojem istraživanju, provedenom u norveškoj populaciji, uspoređivali obilježja MM u predpandemijskom razdoblju s obilježjima MM dijagnosticiranih nakon prvog „lockdowna“. Nije utvrđena značajna razlika u debljini primarnih tumora po Breslowu, ali se u pandemijskom razdoblju zabilježio blagi porast broja novodijagnosticiranih melanoma u višim patohistološkim stadijima ( $P=0,001$ ) (61).

U našem istraživanju nije dokazana statistički značajna razlika između 2019. i 2020. godine u distribuciji oboljelih od MM prema spolu i dobi.

U istraživanju Tejera-Vaquerizo i sur. je u razdoblju 2019. godine bilo više oboljelih žena u odnosu na muškarce (55,7%) dok u 2020. godini dolazi do promjene te se dijagnoza češće postavljala u muškaraca (57,5%) (60). U ovu studiju uključen je znatno veći broj oboljelih od MM (559) nego u našem istraživanju, što može biti jedan od razloga razlike u rezultatima.

Ograničenja ovog istraživanja su retrospektivni dizajn, korištenje podataka iz samo jednog centra te mali broj bolesnika. Kad je riječ o MM, dodatno ograničenje je u tome što u naše istraživanje nismo uključili podatke o proširenosti bolesti, odnosno zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova i postojanju udaljenih metastaza.

## **7. ZAKLJUČAK**

Provedenim istraživanjem utvrđeno je smanjenje broja novodijagnosticiranih zloćudnih tumora kože (BCC, SCC, MM) u razdoblju 01.04–01.10.2020. u odnosu na 01.04.–01.10.2019. godine. Nadalje, u 2020. godini u bolesnika s NMSC razdoblje od primjećivanja kožne lezije do posjeta liječnika bilo je dulje, dok je u bolesnika s BCC i MM zabilježen veći promjer novodijagnosticiranih tumora. Stupanj MM prema Breslowu također je bio veći u 2020. godini u odnosu na 2019. godinu.

Navedeni podaci bi mogli ukazivati na rizik kasnijeg postavljanja dijagnoze i lošije prognoze novodijagnosticiranih zloćudnih tumora u pandemijskom razdoblju. Ipak, s obzirom na mali broj ispitanika uključenih u naše istraživanje, potrebna su daljnje studije koje bi uključile veći broj ispitanika i dulje ispitivano razdoblje kako bi se cjelovito istražio utjecaj pandemije COVID-19 na obilježja i prognozu zloćudnih tumora kože.

## **8. ZAHVALE**

Velike zahvale dugujem mojoj mentorici prof. dr. sc. Zrinki Bukvić Mokos na utrošenom vremenu, strpljenju, podršci, mnogobrojnim stručnim savjetima i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i najbližima koji su mi bili najveća potpora tijekom svih šest godina studija.

## 9. LITERATURA

1. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro OA, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12222-48.
2. Rigel DS, Clay J, Cockerell CJ, Carucci J, Wharton J. Neoplasms of the skin: Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. U: Bologna JL, Jorizzo LJ, Rapini PR, ur. *Dermatology.* Mosby Elsevier; 2000, str. 1641-58.
3. Amaral T, Garbe C. Non-melanoma skin cancer: new and future synthetic drug treatments. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(7):689-99.
4. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:774-8.
5. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-80.
6. Lipozenčić J, Celić D, Strnad M, Tonić RJ, Pašić A, Radoš J, i sur. Skin cancers in Croatia, 2003-2005: Epidemiological study. *Coll Antropol* 2010;34(3):865-9.
7. Radespiel-Tröger M, Meyer M, Pfahlberg A, Lausen B, Uter W, Gefeller O. Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009;82(3):357-63.
8. Teng Y, Yu Y, Li S, Huang Y, Xu D, Tao X, i sur. Ultraviolet Radiation and Basal Cell Carcinoma: An Environmental Perspective. *Front Public Health.* 2021;9:666528.
9. Pašić A, Čeović R. Invazivni epidermalni karcinomi: Maligni epidermalni tumori. U: Basta-Juzbašić A, ur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska Naklada; 2014, str. 661-97.
10. Karagas MR, Zens MS, Li Z, Stukel TA, Perry AE, Gilbert-Diamond D, i sur. Early-onset basal cell carcinoma and indoor tanning: a population-based study. *Pediatrics.* 2014;134(1):4-12.
11. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, i sur. Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations: *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303-17.
12. Ouhtit A, Konrad MH, Gorny A, Ananthaswamy HN. UVB-induced experimental carcinogenesis: Dysregulation of apoptosis and p53 signalling pathway. *Redox Rep.* 2000;5(2-3):128-9.
13. Muller HK, Bucana C, Kripke ML. Antigen presentation in the skin: modulation by UV radiation and chemical carcinogens. *Semin Immunol.* 1992;4(4):205-15.

14. Prasad R, Katiyar SK. Crosstalk Among UV-Induced Inflammatory Mediators, DNA Damage and Epigenetic Regulators Facilitates Suppression of the Immune System. *Photochem Photobiol.* 2017;93(4):930-6.
15. Gupta V, Sharma VK. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clin Dermatol.* 2019;37(5):430-36.
16. Goon P, Banfield C, Bello O, Levell NJ. Skin cancers in skin types IV-VI: Does the Fitzpatrick scale give a false sense of security? *Skin Health Dis.* 2021;1(3):e40.
17. Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, Elmets CA, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog.* 2017;56(12):2543-57.
18. Zhou JX, Jia LW, Liu WM, Miao CL, Liu S, Cao YJ, et al. Role of sonic hedgehog in maintaining a pool of proliferating stem cells in the human fetal epidermis. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1698-704.
19. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-79.
20. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [pristupljeno: 3. rujana 2021] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/> .
21. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23(3-4):389-402.
22. Enache AO, Pătrașcu V, Simionescu CE, Ciurea RN, Văduva A, Stoica LE. Dermoscopy Patterns and Histopathological Findings in Nodular Basal Cell Carcinoma-Study on 68 Cases. *Curr Health Sci J.* 2019;45(1):116-22.
23. Aguayo-Leiva IR, Ríos-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico en el carcinoma basocelular [Surgical vs nonsurgical treatment of basal cell carcinoma]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(8):683-92.
24. Prickett KA, Ramsey ML. Mohs Micrographic Surgery. 2022 May 19. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [pristupljeno: 3. rujana 2021] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722863/>
25. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):647-54.

26. Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB, Edwards L, Ashworth S, Vance JC, i sur. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4):694-700.
27. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, i sur. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):716-28.
28. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985–1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer.* 1998;78(2):144-8.
29. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, i sur. Human Papillomavirus Infection and Incidence of Squamous Cell and Basal Cell Carcinomas of the Skin. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(6):389–95.
30. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, i sur. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(6):425–32.
31. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, i sur. Leiden Skin Cancer Study. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(1):231-8.
32. Hensel KS, Ono CM, Doukas WC. Squamous cell carcinoma in chronic ulcerative lesion: a case report and literatu-re review. *Am J Orthop.* 1999;28(4):235-56.
33. Ziegler A, Jonason AS, Lefell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, i sur. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature.* 1994;372(6508): 773-6.
34. Stanford R, Lowell D, Raju R, Arya S. Marjolin's ulcer of the leg secondary to nonhealing chronic venous stasis ulcer. *J Foot Ankle Surg.* 2012;51(4):475-8.
35. Lukšić I. Karcinomi kože: Zloćudni tumori glave i vrata. U: Lukšić I, ur. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Ljevak; 2019, str.156-63.
36. Kofler L, Kofler K, Schulz C, Breuninger H, Hafner MH. Sentinel lymph node biopsy for high-thickness cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(2):119–26.
37. Poduje S, Huljev D, Čubrilović Ž, Bošnjak J. Planocelularni karcinom – prikaz bolesnika. *Acta Med Croatica.* 2012; 66(1):123-6.



38. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115(5):870–5.
39. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, i sur. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-51.
40. Czarnecki D. Non-melanoma skin cancer mortality rising in susceptible Australians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):286–7.
41. Maubec E. Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(11):309-15.
42. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. 2005;16(3):481-88.
43. World Health Organisation International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020. Melanoma of skin. [pristupljeno: 28. lipnja 2022]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
44. Šitum M. Melanom. U: Basta-Juzbašić A, ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2014, str. 687-702.
45. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018. Bilten 43, Zagreb 2020, str. 5-15.
46. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014;28(6):1005-11.
47. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol*. 2010;49(4):362–76.
48. Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1498–506.
49. Nestle OF, Halpern CA. Neoplasms of the skin: Melanoma. U: Bologna JL, Jorizzo LJ, Rapini PR, ur. *Dermatology*. Mosby Elsevier; 2008, str: 1745-66.
50. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. 1987;116(3):303–10.
51. Tumori kože: Melanom. U: Vrdoljak E, ur. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018, str 233-8.
52. World Health Organization. [Internet]. Listings of WHO'S response to COVID-19: [pristupljeno: 05. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>

53. Ferrara G, De Vincentiis L, Ambrosini-Spaltro A, Barbareschi M, Bertolini V, Contato E, i sur. Cancer Diagnostic Delay in Northern and Central Italy During the 2020 Lockdown Due to the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(1):64-8.
54. Earnshaw CH, Hunter HJA, McMullen E, Griffiths CEM, Warren RB. Reduction in skin cancer diagnosis, and overall cancer referrals, during the COVID-19 pandemic. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):792-4.
55. Andrew TW, Alrawi M, Lovat P. Reduction in skin cancer diagnoses in the UK during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(1):145-6.
56. Kleemann J, Meissner M, Özistanbullu D, Balaban Ü, Old O, Kippenberger S, i sur. Impact of the Covid-19 pandemic on melanoma and non-melanoma skin cancer inpatient treatment in Germany - a nationwide analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;10.1111/jdv.18217.
57. Seretis K, Boptsi E, Boptsi A, Lykoudis GE. The impact of treatment delay on skin cancer in COVID-19 era: a case-control study. *World J Surg Onc*. 2021;19(1):350.
58. Marson JW, Maner BS, Harding TP, Meisenheimer J, Solomon JA, Leavitt M, i sur. The magnitude of COVID-19's effect on the timely management of melanoma and nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):1100-3.
59. Slotman E, Schreuder K, Nijsten TEC, Wakkee M, Hollestein L, Mooyaart A, i sur. The impact of the COVID-19 pandemic on keratinocyte carcinoma in the Netherlands: Trends in diagnoses and magnitude of diagnostic delays. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(5):680-7.
60. Tejera-Vaquerizo A, Paradelo S, Toll A, Santos-Juanes J, Jaka A, López A. Effects of COVID-19 Lockdown on Tumour Burden of Melanoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(8):adv00525.
61. Sangers TE, Wakkee M, Kramer-Noels EC, Nijsten T, Louwman MWJ, Jaspars EH. Limited impact of COVID-19-related diagnostic delay on cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma tumour characteristics: a nationwide pathology registry analysis. *Br J Dermatol*. 2022;10:10.1111/bjd.21050.
62. Javor S, Sola S, Chiodi S, Brunasso AMG, Massone C. COVID-19-related consequences on melanoma diagnoses from a local Italian registry in Genoa, Italy. *Int J Dermatol*. 2021;60(9):336-7.
63. Barruscotti S, Giorgini C, Brazzelli V, Vassallo C, Michelerio A, Klersy C, i sur. A significant reduction in the diagnosis of melanoma during the COVID-19 lockdown in a third-level center in the Northern Italy. *Dermatol Ther*. 2020; 33(6):14074.

64. Molinier R, Roger A, Genet B, Blom A, Longvert C, Chaplain L. Impact of the French COVID-19 pandemic lockdown on newly diagnosed melanoma delay and severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):164-6.
65. Valenti M, Pavia G, Gargiulo L, Facheris P, Nucca O, Mancini L, i sur. Impact of delay in follow-up due to COVID-19 pandemic on skin cancer progression: a real-life experience from an Italian hub hospital. *Int J Dermatol*. 2021;60(7):860-863.
66. Sarriugarte Aldecoa-Otalora J, Loidi Pascual L, Córdoba Iturriagagoitia A, Yanguas Bayona JI. [Translated article] How Has the COVID-19 Pandemic and Lockdown Affected Breslow Thickness in Cutaneous Melanoma? *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(1):107-9.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10. veljače 1998. godine u Istanbulu. Od 2004. pohađala sam osnovnu školu Matije Gupca u Zagrebu, a nakon toga upisala sam Privatnu klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Zagrebu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Na četvrtoj godini studija bila sam aktivna članica projekta "Čuvajmo naše srce" Sekcije za kardiologiju koji je dobio posebnu Dekanovu nagradu 2019/2020. godine. Dobitnica sam Rektorove nagrade Sveučilišta u Zagrebu kao nagradu za individualni znanstveni rad u akademskoj godini 2020/2021. U akademskoj godini 2020/2021 dobila sam Dekanovu nagradu za izvrsnost. Članica sam Vijeća Sekcije za dermatovenerologiju. Autor sam objavljenog preglednog rada 'Maskne: a New Entity in the COVID-19 pandemic' koji je 2021. godine objavljen u časopisu Acta Dermatovenerologica Croatica. Aktivno sam sudjelovala na studentskim kongresima OSCON2021 i IMSC2021 kao prvi autor sažetaka dvaju prikaza slučajeva, te na kongresu CROSS16 kao koautor sažetka studije. U akademskoj godini 2020./2021. volontirala sam na predrijaži i uzimanju briseva u kliničkoj bolnici "Sveti Duh". Aktivno se koristim engleskim i njemačkim jezikom (SOVA, Zagreb 2011., *Zertifikat Sprachkurs Deutsch*, Wien 2013., *Zertifikat Sprachkurs Deutsch*, Berlin 2014.). Godine 2015. pohađala sam tečaj pripreme za medicinski fakultet (*Medical School Preparation Programme, Oxford, Certificate of Completion*).