

Kirurško liječenje melanoma

Kocijan, Lena

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:105:780959>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lena Kocijan

Kirurško liječenje melanoma

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za kirurgiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Davora Mijatovića, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Kratice

CDKN2A – cyclin – dependent kinase 2A

CDK4 – cyclin – dependent kinase 4

TERT – telomerase reverse transcriptase

POT1 – protection of telomeres 1

MC1R – melanocortin 1 receptor

MITF – melanocyte inducing transcription factor

p14ARF – alternate reading frame protein

MDM2 – murine double minute protein

TP53 – tumor protein p53

SMM – superficial spreading melanoma

NM – nodular melanoma

LMM – lentigo maligna melanoma

ALM – acral lentiginous melanoma

SLNB – sentinel lymph node biopsy

BRAF - v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

RCM - Reflectance Confocal Microscopy

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	1
2. SUMMARY	2
3. UVOD.....	3
4. DEFINICIJA	4
5. EPIDEMIOLOGIJA	4
6. ETIOLOGIJA.....	5
7. HISTOLOGIJA KOŽE	7
8. KLINIČKA SLIKA	8
8.1 Površinski šireći melanom	8
8.2 Nodularni melnaom.....	8
8.3 Lentigo maligni melanom	9
8.4 Akralni lentiginozni melanom.....	9
9. METASTAZIRANJE	9
10. KLASIFIKACIJA MELANOMA	10
10.1 AJCC klasifikacija.....	11
10.2 WHO klasifikacija	14
11. DIJAGNOSTIKA.....	15
11.1 Samopregled kože	15
11.2 Dermatoskopija.....	15
11.3 Fotografske slike cijelog tijela.....	17
11.4 Reflektivna konfokalna mikroskopija	17
12. LIJEČENJE	18
12.1 Široka ekscizija	18
12.2 Kirurška tehnika.....	20
12.3 Graftovi	21
12.3.1. Laminarni graftovi	21
12.3.2 Dermalni graftovi.....	21
12.3.3. Peteljkasti ili posredovani graftovi.....	21
12.3.4. Graftovi djelomične debljine kože	22
12.3.5. Graft pune debljine kože	22
12.4. Režnjevi.....	23
13. ZAHVALE.....	24
14. LITERATURA.....	25
15. ŽIVOTOPIS	28

1. SAŽETAK

Melanom je zloćudan tumor kože i sluznica čija je incidencija u stalnom porastu. Čini 3% tumora kože, ali je odgovoran za 65% smrti prouzrokovanih tumorom kože. Nastaje mutacijom melanocitnih stanica i pokazuje sklonost hematogenom i/ili limfogenom širenju. Postoji mnogo vrsta kutanih melanoma od kojih su najčešći površinsko šireći, nodularni, lentigo i akrlani lentignozni melanom. Za određivanje stadija melanoma, koriste se AJCC i TNM klasifikacija. Za dijagnostiku melanoma važan je samopregled kože i ABCDEFG pravilo koje olakšava pronalazak sumnjivih lezija, dermatoskopija kao brzi, jednostavan i neinvazivan postupak otkrivanja melanoma te djelomična ili potpuna biopsija i patohistološka analiza kao sredstvo za potvrdu konačne dijagnoze melanoma. Za liječenje primarnog melanoma zlatni standard je široka ekscizija melanoma sa određenom porcijom zdrave kože koja je određena po NCCN smjernicama. Kod melanoma in situ, preporučene su margine 0.5-1.0 cm; kod invazivnog melanoma debljine 1.0 mm ili manje, preporučene su margine od 1.0 cm; kod invazivnog melanoma debljine veće od 1.0 mm do debljine od 2.0 mm, preporučene su margine 1-2 cm; kod invazivnog melanoma debljine veće od 2.0 mm do debljine od 4.0 mm preporučene su margine 2.0 cm; i na kraju, kod invazivnog melanoma debljine veće od 4 mm, preporučene margine iznose 2.0 cm. Nakon ekscizije radi se patohistološka analiza šire ekscidiranog komada kože s provjerom zdravih rubova; ako na rubovima postoje tumorske stanice indicirana je reekscizija. Prema ovim smjernicama potreba za rekonstrukcijom ne bi trebala biti viša od 5% slučajeva ekscizije. Kod velikih estetskih i funkcionalnih defekata nastalih tokom liječenja melanoma potrebno je napraviti rekonstrukcijski postupak graftom ili režnjem. Postoji više podjela graftova od kojih je najvažnija ona na graftove djelomične debljine kože i graftove pune debljine kože, dok se režnjevi dijele s obzirom na anatomsku lokaciju, vrstu tkiva koju sadrže i način vaskularizacije.

KLJUČNE RIJEČI: melanom, široka ekscizija, rekonstrukcija defekta

2. SUMMARY

Surgical treatment of melanoma

Melanoma is a malignant tumor of the skin and mucous membranes, caused by the mutation of melanocytic cells and shows a tendency for hematogenous and/or lymphogenous spread. The incidence of it is constantly increasing. It accounts for 3% of skin tumors, but is responsible for 65% of deaths caused by skin tumors. It is caused by the mutation of melanocytic cells and shows a tendency for hematogenous and/or lymphogenous spread. There are many types of cutaneous melanoma, the most common of which are superficial spreading, nodular, lentigo and akral lentiginous melanoma. To determine the stage of melanoma, the AJCC and TNM classification are used. Self-examination of the skin and the ABCDEFG rule, which facilitate the finding of suspicious lesions, dermatoscopy as fast, simple and non-invasive procedure for detecting melanoma, and partial or complete biopsy and pathohistological analysis as a method of confirming the final diagnosis of melanoma are important for the diagnosis of melanoma. For the treatment of primary melanoma, the gold standard is wide excision of the melanoma with a certain portion of healthy skin margins which are determined by the NCCN guidelines. In case of melanoma in situ, recommended margins are 0.5-1.0 cm; for invasive melanoma with a thickness of 1.0 mm or less, margins of 1.0 cm are recommended; in case of invasive melanoma with a thickness greater than 1.0 mm to a thickness of 2.0 mm, margins of 1-2 cm are recommended; for invasive melanoma with a thickness greater than 2.0 mm to a thickness of 4.0 mm, margins of 2.0 cm are recommended; and finally, in the case of invasive melanoma with a thickness greater than 4 mm, the recommended margins are 2.0 cm. After the excision, a pathohistological analysis of the excised part is made, with special focus given on finding malignant cells on the parts of healthy skin; if there are tumor cells at the edges, reexcision is indicated. According to these guidelines, the need for reconstruction should not exceed 5% in all excisions made. In the case of large aesthetic and functional defects created during the treatment of melanoma, it is necessary to perform a reconstruction procedure with a graft or a flap. There are several types of grafts, the most important of which is partial skin grafts and full skin grafts, while flaps are divided according to anatomical location, the type of tissue they contain and the type of vascularization.

KEY WORDS: melanoma, wide excision, reconstruction of surgery defects

3. UVOD

Melanom je zloćudan tumor kože i sluznica, nastao mutacijom melanocita koji pokazuje sklonost hematogenom i/ili limfogenom širenju. Naziv melanom dolazi od grčke riječi za tamno (*melas*) i tumor (*oma*). Kroz povijest je, još od vremena Hipokrata bio spominjan kao fatalni crni tumor (1). Ranije, lokalni melanomi, liječili su se amputacijama, kateterizacijom ili uklanjanjem pomoću sklapela ili škara, ali tim pristupom mortalitet se nije smanjio pošto uklanjanje primarnog tumora ne utječe na progresiju metastatskog tumora. Mortalitet od samih amputacija, kao i teškoće kod uklanjanja melanoma koji nisu na ekstremitetima potaknule se kirurge na drukčiji način liječenja. Tako je razvijena metoda široke ekscizije melanoma koja je danas zlatni standard u liječenju primarnog melanoma. Prvi postupak u kojem su opisana mjerenja margina ekscizije tumora napravljen je 1905. godine kod liječenja jedne pacijentice, kod koje su na autopsiji utvrđene metastaze koje su se radijalno širile od primarnog melanoma. Od onda su, kao preporuka, napravljene smjernice da širina ekscizije uključuje 5 cm zdrave kože (1). Nakon toga, kirurškim liječenjem melanoma, utvrđeno je da 5 cm uklonjene zdrave kože, u odnosu na 2 cm kože ne mijenja mortalitet uzrokovan melanomom, nego samo povećava mogućnost komplikacija, te su, u tu svrhu napravljene nove preporuke koje smanjuju potrebu rekonstrukcijskih zahvata i smanjuju mogućnost nastanka komplikacija.

4. DEFINICIJA

Melanom je zloćudan tumor kože i sluznica koji nastaje malignom promjenom melanocita te ima sklonost ranom hematogenom i/ili limfogenom metastaziranju.

5. EPIDEMIOLOGIJA

Iako predstavlja mali postotak svih zloćudnih tumora kože (oko 3 %) u svijetu, njegova smrtnost iznosi oko 65% (2). Češća pojavnost melanoma je u sunčanijim krajevima bliže ekvatoru nego u hladnijim južnim i sjevernim područjima (3). Tako je najveća pojavnost melanoma kože kod svjetloputog stanovništva Australije i Novog Zelanda. Kod njih je godišnja stopa incidencije od 50 do 100 oboljelih na 100 000 stanovnika. U toj populaciji melanom je najčešći maligni tumor u osoba mlađih od 40 godina, i jedan od najčešćih malignih tumora uopće. U područjima Središnje i Južne Amerike, Afrike i Azije melanom je rijetka pojava s incidencijom manjom od 3 na 100 000 stanovnika (4). Prema podacima iz Registra za rak iz 2019. godine, melanom se nalazi na 8. mjestu po učestalosti u oba spola, tako da je broj novih slučajeva u 2019. godini u Republici Hrvatskoj bio 904 (520 u muškaraca i 384 u žena). Incidencija melanoma kože je bila 22,7 na 100 000 stanovnika. Tako se Republika Hrvatsku može ubrojiti u zemlje s vrlo visokom incidencijom melanoma. Mortalitet se uvelike razlikuje među spolovima: kod muškaraca je broj umrlih znatno veći i iznosi 417 u odnosu na broj oboljelih koji je 535, dok je kod žena broj umrlih 86 u odnosu na broj oboljelih od 425. Nerazmjer u mortalitetu se djelomično može objasniti stadijem bolesti u kojem su bolesnici bili dijagnosticirani, što ukazuje da su muškarci češće dijagnosticirani kasnije, u već uznapredovanijim stadijima (5). Prosječna dob u kojoj se dijagnosticira maligni melanom je 50 godina, s tim da se posljednjih godina sve više dijagnosticira u dobi od 25. do 45. godine, rijetko kad prije i tokom puberteta (6).

6. ETIOLOGIJA

U etiologiji nastanka malignog melanoma ulogu igraju čimbenici domaćina, čimbenici okoliša i genski čimbenici.

U **čimbenike domaćina** spadaju obiteljska sklonost prema nastanku melanoma, fototip kože I-II prema Fitzpatricku (svjetla put, sklonost stvaranju opekline od sunčanja, nemogućnost tamnjenja te crvena kosa), prethodno dijagnosticiran maligni melanom ili koji drugi zloćudan tumor kože, broj i tip nevusa, postojanje prekursorskih lezija te imunosupresija. Najčešća prekursorska lezija iz koje se razvija melanom je displastični nevus, čija se učestalost povezuje i sa obiteljskim sindromom displastičnih nevusa i obiteljskom anamnezom nastanka nevusa, kod koje više od 50% osoba s displastičnim madežima ima povijest melanoma u usporedbi s 18% pojavom melanoma u osoba sa običnim madežima (6).

Kao najbitniji i najutjecajniji **čimbenik okoliša** navodi se UV zračenje. UV zračenje, pogotovo UVB zrake ima štetno djelovanje na stanice, praveći direktna i indirektna oštećenja molekula DNA. Direktna oštećenja događaju se kada DNA apsorbira UV zrake i dolazi do prekida dvostrukih veza u molekuli i daljnjim reakcijama dolazi do oštećenja molekule DNA. Također, indirektno, dolazi do oštećenja stanica zbog stvaranja slobodnih kisikovih radikala. I direktna i indirektna oštećenja ometaju replikaciju i transkripciju te time čine stanice kože sklonije mutaciji. Zbog toga se smatra kako globalno zatopljenje i oštećenje ozonskog omotača, kao i porast trenda sunčanja i namjernog tamnjenja na suncu, imaju veliku ulogu u porastu incidencije malignih melanoma, pogotovo u mlađoj populaciji (7).

Opeklina od sunca također spadaju u rizične okolišne čimbenike za nastanak melanoma. Dok se za planocelularni karcinom kože smatra da je povezan sa dugotrajnim izlaganjem suncu, za melanom se smatra da češće nastaje kod povremenog izlaganja suncu visokog intenziteta (7). Studije pokazuju da postoji pozitivna korelacija između broja teških opekline nastalih zbog sunca i ukupna izloženost suncu u djetinjstvu te razvoja melanoma (8,9).

Pigmentacija kože također utječe na sklonost nastanku melanoma. Pigmentaciju kože određuje količina melanina u epidermisu. Pigment, eumelanin, je dobar blokator UV

zraka, što znači da čim je veća koncentracija eumelanina, to je manje prodiranje UV zraka u dublje dljelove kože (7).

Genetski utjecaj dokazano je povezan sa razvojem malignog melanoma. U studiji iz 2020. godine opisano je da postoji 21 lokus i da je tokom studije identificirano još 85 lokusa koji kodiraju gene koji su povezani sa nastankom melanoma (10). Gene možemo podijeliti na visoko penetrantne gene povezanih s visokim rizikom od melanoma i gene povezane sa srednje visokim rizikom od melanoma. U visoko penetrantne gene spadaju gen CDKN2A (gen za kinazu 2A ovisnu o ciklinu), CDK4 (ciklin ovisna kinaza 4), TERT (reverzna transkriptaza telomeraze) i POT1 (gen za zaštitu telomeraze 1).

Procijenjeno je da je 5 do 12 % dijagnosticiranih melanoma u 2002. godini bilo nasljedno, a od njih je 40% bilo posljedica mutacije CDKN2A (11). Gen CDKN2A se nalazi na kratkom kraku kromosoma 9 točnije lokusu 9p21.3 koji kodira za sintezu dva proteina, p16 i p14ARF, koji ulaze u interakciju s dva tumorska supresora: retinoblastomskim proteinom (Rb) i proteinom TP53 (tumor supresor p53) (12). P16 inhibira kompleks ciklina D-CDK4/6 i tako ga sprečava u fosforilaciji proteina RB što stanicu zadržava u G1 fazi odnosno ne dozvoljava joj progresiju prema replikaciji DNA. Protein p14ARF inhibira aktivnost ubikvitinske ligaze to jest proteina MDM2 pa TP53 ostaje slobodan kako za zaustavljanje staničnog ciklusa putem p21 tako i za ubikvitinaciju te posljedičnu proteosomsku razgradnju. Mutacije gena CDKN2A se po tipovima mogu svrstati u delecije, insercije, duplikacije i supstitucije, prema učinku koji te mutacije imaju na sintezu proteina govorimo o mutacijama krivog smisla (missense), besmislenim mutacijama (nonsense) i mutacijama pomaka okvira čitanja (engl. frame shift mutation) (7).

Druga najčešća genska mutacija je mutacija CDK4 koja djeluje kao onkogen čija aktivnost potiče dijeljenje stanica. Kod mutacije CDK4 dolazi do promjene u aminokiselinama koja rezultira gubitkom osjetljivosti CDK4 na p16 inhibiciju.

7. HISTOLOGIJA KOŽE

Koža je najveći organ u ljudskom tijelu, s površinom u odraslih otprilike 1,2 do 1,3 m². Predstavlja granicu između organizma i vanjskog svijeta. Sastoji se od dva dijela, epidermisa koji je ektodermalnog podrijetla i dermisa (korijuma) koji je mezenhimalnog podrijetla. Ektoderm se sastoji od rožnatog mnogoslojnog pločastog epitela i dijeli se u pet sloja. Temeljni sloj, stratum basale sastoji se od jednoslojnog kubičnog ili cilindričnog epitela koji leži na bazalnoj membrani i sadrži matične stanice koje se postepeno diferenciraju i pomiču prema površnijim slojevima. Idući sloj je nazubljeni sloj, stratum spinosum, koji se sastoji od kubičnih ili pločastih stanica, a svojim trnastim izdancima pomaže u povezivanju stanica i sprečava njihovo ljuštenje. Zrnati sloj, stratum granulosum, sastoji se od tri do pet slojeva višekutnih stanica i u njemu se nalazi lipidni sloj koji sprečava prodor stranih tvari. Nakon njega slijedi svijetli sloj, stratum lucidum, i posljedni je rožnati sloj, stratum corneum (13).

Iako je epidermis podrijetlom iz ektoderma, u njemu se nalazi nekoliko vrsta stanica koje migriraju iz drugih područja kao što su melanociti i Langerhansove stanice (14). Melanociti su stanice koje potječu od stanica neuralnog grebena i koje stvaraju i sadrže eumelanin, tamnosmeđi pigment koji sudjeluje u određivanju boje kože.

8. KLINIČKA SLIKA

Kliničko obilježje melanoma je pigmentirana lezija na koži na ili oko koje dolazi do vidljivih promjena tokom nekoliko mjeseci ili godina, tako da je potrebno obratiti pažnju na svaku leziju na koži u kojoj se primijeti promjena boje, oblika, veličine ili rubova. Najlakše se voditi ABCDEFG pravilnom za dijagnozu sumnjivih lezija u kojem A označava asimetriju, B (border) označava rubove, C (color) boju ili promjenu boje madeža, D (diameter) promjer koji postaje sumnjiv ako je veći od 6 mm, E (evolution) označava zadebljanje i uzdignuće madeža, F (feeling) promjena subjektivnog doživljaja, pojava boli, peckanja ili svrbeži i G (growth) porast lezije. Također bitno je pratiti pojavljuju li se koji znakovi upale (oteklina, crvenilo), te dolazi li do krvarenja iz lezije ili pojave erozije (15).

Postoje četiri glavna histološka tipa melanoma: površinski šireći melanom (SMM), nodularni melanom (NM), lentigo maligni melanom (LMM) i akralni lentiginozni melanom (ALM). U ostale, rjeđe tipove melanoma spadaju melanom sluznica, amelanotični melanom, spitzoidni (nevoidni) melanom, verukozni melanom i metatstatski melanom nepoznatog primarnog sijela (6).

8.1 Površinski šireći melanom je najčešći tip melanom i čini oko 50 do 60% svih malignih melanoma. Češći je u žena i najčešće se dijagnosticira u dobi od 30 do 50 godina. U početku, dok je SMM u horizontalnoj fazi rasta, je to lezija smeđe do crne boje, nazubljenih, nepravilnih rubova. Kada uđe u vertikalnu fazu rasta, površina mu je bradavičasta i neravna. Iako se može pojaviti na bilo kojoj lokaciji na tijelu, postoje predilekcijska mjesta – leđa u muškaraca i noge u žena (6).

8.2 Nodularni melanom obuhvaća 15 do 30% svih melanom što ga čini drugim po učestalosti. On se najčešće dijagnosticira u dobi od 40 do 50 godina i podjednako je čest u oba spola. Razvija se brže i agresivniji je od površinski širećeg melanoma tako da već i vrlo male lezije nodularnog melanoma mogu metastazirati. Može nastati iz nepromijenjene kože, *de novo*, ili iz pigmentnog madeža. Klinički se razlikuju dva tipa nodularnog melanoma – ravno rastući i čvorasti oblik. Ravno rastući tip ima plosnato crno žarište (horizontalno žarište), kao i čvorasti, ali razlika je u tome što se kod čvorastog tipa iz žarišta razvije čvor iste boje (vertikalna faza rasta). Posebni entitet nodularnog melanoma je polipoidni melanom, češći u mlađih ljudi i lokaliziran na trupu,

sluznicama, respiratornom traktu, jednjaku i rektumu. On je obilježen naglim rastom, pojavom ulceracija i okultnih metastaza (6).

8.3 Lentigo maligni melanom je treći po učestalosti i čini oko 5 do 15% svih melanoma. Najčešće se dijagnosticira nakon 65. godine i to podjednako u oba spola. Za nastanak ovog melanoma ključan je kumulativni utjecaj UV zračenja, pošto se uvijek razvija na dijelovima kože koji su dugotrajno izloženi suncu kao što su obrazi i nos. Počinje razvojem prekursorske lezije na koži – lentigo maligna, neravnomjerno pigmentirane smeđe mrlje, koji je zapravo lentigo maligni melanom *in situ* i može nepromijenjena trajati i do 30 godina. Kada dođe do pojave infiltriranih žarišta ili tamnijih čvorića znači da dolazi do prijelaza iz lentigo maligna u lentigo maligni melanom. Učestalost tog prijelaza je 5 do 50% (6).

8.4 Akralni lentiginozni melanom je najrjeđi oblik melanoma koji obuhvaća 2 do 8% svih melanoma. Obično se dijagnosticira nakon 65. godine i češći je u muškaraca i u ljudi tamnije rase. Nalazi se na dijelovima kože bez dlake, to jest na dlanovima, tabanima te subungvalno. U početku je to svijetlosmeđa makula s nepravilnim rubovima koja nakon nekog vremena počinje tamniti (6).

9. METASTAZIRANJE

Melanom se može širiti hematogeno i/ili limfogeno. Na početku, najčešće metastazira u regionalne limfne čvorove. Što se tiče hematogenih metastaza, najčešće lokalizacije su jetra, pluća, mozak i kosti. Na žalost, kada jednom dođe do pojave metastatske bolesti, vjerojatnost izlječenja je jako niska (6).

10. KLASIFIKACIJA MELANOMA

Melanom se može klasificirati klinički i patološki. Kod kliničke klasifikacije u obzir se uzima patohistološki nalaz, nalaz fizikalnog pregleda i nalaz radioloških pretraga, dok se kod patološke klasifikacije uz ove tri navedene stvari uključuje još i nalaz SLNB-a ili drugih organa (6).

Stupanj invazije tumora se do 2009. godine određivao prema Clarkovoj i Breslowoj klasifikaciji. Clarkova klasifikacija je histološka klasifikacija malignog melanoma koja invazivnost mjeri prema dubini prodora tumorskih stanica i ima 5 stupnjeva: Stupanj I- tumorske stanice su samo u epidermisu, iznad bazalne membrane, stupanj II- tumorske stanice su probile bazalnu membranu i nalaze se u papilarnom dermisu, stupanj III- tumorske stanice ispunjavaju papilarni dermis, stupanj IV- tumorske stanice ispunjavaju retikularni dermis, V- tumorske stanice prodiru u subkutis. Breslowljeva klasifikacija je histološka klasifikacija malignog melanoma prema debljini tumora. Kod nje se mjeri debljina tumora od zrnatog sloja do najdublje točke invazije pomoću okularnog mikrometra. Prema toj klasifikaciji tumori dubine do 0,76 mm nikad ne metastaziraju te tim bolesnicima nije potrebno preventivno odstraniti regionalne limfne čvorove. Za tumore dubine od 0,76 do 1,5 mm nije moguće predvidjeti metastaze, dok veći od 1,5 mm u pravilu metastaziraju (16).

10.1 AJCC klasifikacija

Najviše korištena klasifikacija napravljena je od strane *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i prikazana je u Tablici 1 (17).

Tablica 1. AJCC klasifikacija kutanog melanoma. (Prema Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018.;18(8):775–84.)

T kategorija	Debljina tumora	Ulceracije
TX	N/A	N/A
T0	N/A	N/A
Tis	N/A	N/A
T1	≤1.0 mm	Nepoznato
T1a	<0.8 mm	Bez ulceracija
T1b	<0.8 mm	Sa ulceracijama
T1c	0.8 – 1.0 mm	Sa ili bez ulceracija
T2	>1.0 – 2.0 mm	nepoznato
T2a	>1.0 – 2.0 mm	Bez ulceracija
T2b	>1.0 – 2.0 mm	Sa ulceracijama
T3	>2.0 – 4.0 mm	Nepoznato
T3a	>2.0 – 4.0 mm	Bez ulceracija
T3b	>2.0 – 4.0 mm	Sa ulceracijama
T4	>4.0 mm	Nepoznato
T4a	>4.0 mm	Bez ulceracija
T4b	>4.0 mm	Sa ulceracijama

N kategorija	Broj limfnih čvorova infiltriranih tumorom	Prisutne satelitne i/ili mikrosatelitne metastaze
NX	Nije provjereno – nije napravljena biopsija sentinel limfnog čvora,	Ne
N0	Nepostojeće regionalne metastaze	Ne
N1	1 limfni čvor zahvaćen tumorom Ili satelitna i/ili mikrosatelitna metastaza bez tumorom zahvaćenih limfnih čvorova	
N1a	Mikrometastaze – dokazane SLNB - om	Ne
N1b	Makrometastaze – klinički prepoznatljive metastaze limfnih čvorova, potvrđene patohistološki	Ne
N1c	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima	Da
N2	2 ili 3 zahvaćena limfna čvora ili satelitna i/ili mikrosatelitna metastaza s jednim limfnim čvorom zahvaćenim tumorom	
N2a	2 ili 3 mikrometastaze	Ne
N2b	2 ili 3 makrometastaze	Ne
N2c	1 mikrometastaza ili makrometastaza	Da
N3	≥4 zahvaćena limfna čvora ili satelitna i/ili mikrosatelitna metastaza s ≥2limfna čvora zahvaćena tumorom	
N3a	≥4 mikrometastaze	Ne
N3b	≥4 makrometastaze	Ne
N3c	≥2 mikrometastaze ili makrometastaze i/ili prisutnost bilo koliko zahvaćenih limfnih čvorova	Da

M kategorija	Anatomska lokacija	Koncentracija LDH
M0	Nema dokaza o udaljenim metastazama	Nije primjenjiva
M1	Postoje dokazi o udaljenim metastazama	
M1a	Udaljene metastaze u koži, mekim tkivima (uključujući mišiće) i/ili zahvaćeni neregionalni limfni čvorovi	Nije zabilježena ili nespecifična
M1a(0)		Nije povišena
M1a(1)		Povišena
M1b	Udaljene metastaze u plućima sa ili bez M1a lokacijama	Nije zabilježena ili nespecifična
M1b(0)		Nije povišena
M1b(1)		Povišena
M1c	Udaljene metastaze u visceralne lokacije osim SŽS-a sa ili bez M1a ili M1b lokacije	Nije zabilježena ili nespecifična
M1c(0)		Nije povišena
M1c(1)		Povišena
M1d	Udaljene metastaze u SŽS sa ili bez M1a ili M1b ili M1c lokacija	Nije zabilježena ili nespecifična
M1d(0)		Nije povišena
M1d(1)		povišena

10.2 WHO klasifikacija

Također se za klasifikaciju melanoma koristi WHO klasifikacija, koja koristi evolucijski put u nastanku melanoma. Ona se temelji na kliničkim, histopatološkim, patogenetskim i epidemiološkim čimbenicima, te je prikazana u Tablici 2 (18).

Trenutna WHO klasifikacija melanoma prema evolucijskom putu temelji se na klasifikaciji koju su predložili Clark i suradnici (19). Ona klasificira melanome u četiri vrste prema identifikaciji histoloških značajki radialne, odnosno vertikalne faze rasta tumora. Te su vrste akralni lentiginozni melanom, površinsko šireći melanom, nodularni melanom i lentigo maligni melanom (20). Whiteman i suradnici su 2003. godine objavili studiju čiji rezultati podupiru teoriju „odvojenih puteva“ u razvoju/patogenezi melanoma, odnosno postojanje barem dvaju patoloških puteva u nastanku melanoma – jedan povezan s proliferacijom melanocita, koji odgovara površinsko širećem melanomu, a drugi koji je povezan kroničnom izlaganju suncu, koji odgovara lentigo malignom melanomu (18,21). Rađene su i genetičke analize koje su dokazale značaj BRAF mutacija, koje se češće nalaze u melanomima na koži izloženoj suncu s malo solarne elastoze, dok su usporedno rjeđe u melanoma s izraženom solarnom elastozaom.

Tablica 2. WHO Klasifikacija melanoma. (Prema: Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. Arch Pathol Lab Med. Pristupljeno: 2020.;144(4):500–22.)

- | |
|--|
| <p>A. Melanomi obično povezani s kumulativnim solarnim oštećenjem</p> <ul style="list-style-type: none">Put I. Površinsko šireći melanom / melanom niskog kumulativnog solarnog oštećenjaPut II. Lentigo maligni melanom / melanom visokog kumulativnog solarnog oštećenjaPut III. Dezmoplastični melanom <p>B. Melanomi koji nisu konzistentno vezani uz kumulativno solarno oštećenje</p> <ul style="list-style-type: none">Put IV. Spitz melanomPut V. Akralni melanomPut VI. Mukozni melanomPut VII. Melanom koji nastaje iz kongenitalnog nevusaPut VIII. Melanom koji nastaje iz plavog nevusaPut IX. Uvealni melanom <p>C. Nodularni melanom</p> |
|--|

11. DIJAGNOSTIKA

Rano otkrivanje malignih melanoma je ključ u smanjenju mortaliteta, pošto je preživljenje proporcionalno sa dubinom invazije melanoma (22).

11.1 Samopregled kože

Samopregled kože bitan je i jednostavan način za skrining melanoma (22). Kao što je navedeno u kliničkoj slici, za početnu dijagnozu liječnik se može koristiti ABCDEFG pravilom kako bi odlučio koje je kožne promjene potrebno daljnje obraditi pod sumnjom na melanom, no problem je da je točnost ovog pregleda oko 64%, dok je senzitivnost 84,5% (15,23). Također su, kako bi se poboljšala rana dijagnostika, napravljene i druge smjernice za samopregled, kao što je na primjer Glasgow popis u 7 točaka, kod kojeg se gledaju tri velika (promjena u boji, obliku i veličini) te četiri mala kriterija (promjer veći od 7 mm, promjena osjeta i pojava upale, krusti ili krvarenja) ili „ugly duckling“ znak (22).

11.2 Dermatoskopija

Daljnji postupak zahtjeva dermatoskopiju, neinvazivnu dijagnostičku metodu za pregled pigmentiranih i nepigmentiranih kožnih lezija. Ona unapređuje i olakšava ranu dijagnozu melanoma u odnosu na golo oko, povećava osjetljivost i specifičnost otkrivanja melanoma i tako pozitivno utječe na bolje zbrinjavanje i liječenje melanoma (24,25). Izvodi se pomoću dermoskopa, lupe sa osvjetljenjem koje olakšava vizualizaciju boja i struktura koje se nalaze ispod rožnatog sloja, te se ne vide golim okom (25). Kod pregleda dermoskopom postoje kriteriji pomoću kojih se otkrivaju sumnjive kožne promjene i navedene su u Tablici 3 (26).

Tablica 3. Dermatoskopski kriteriji za maligni melanom. (Prema: Lallas A, Paschou E, Manoli SM, Papageorgiou C, Spyridis I, Liopyris K, i ostali. Dermatoscopy of melanoma according to type, anatomic site and stage. Ital J Dermatol Venereol.)

<i>Kriteriji koji govore u prilog promjenama u spojevima među stanicama</i>
Atipična mreža
Nepravilni globuli
Nepravilne točkice
Nepravilne pruge
Nepravilne mrlje
Nepravilna hipopigmentirana područja
Angulirane linije
Točkaste i kratke linearne žile
Istaknute oznake na koži
<i>Kriteriji koji govore u prilog promjenama spojeva između stanica i dermalnim promjenama</i>
Regresijske strukture
Negativna mreža
Bijele sjajne pruge
<i>Kriteriji koji govore u prilog dermalnim promjenama</i>
Plavo-bijeli veo oko promjene
Atipične krvne žile

11.3 Fotografske slike cijelog tijela

Ponekad se melanom ne može otkriti niti golim okom niti dermatoskopom. Kod takvih sumnjivih kožnih lezija mogu se koristiti fotografske slike cijelog tijela i kratkotrajni nadzor (total-body photographic images) koje omogućuju bilježenje, arhiviranje i evaluaciju slika kožnih lezija pa je lakše i pouzdanije pratiti promjene te njihovu dinamiku (22).

11.4 Reflektivna konfokalna mikroskopija

Reflektivna konfokalna mikroskopija (Reflectance Confocal Microscopy - RCM) novija je, neinvazivna metoda pomoću koje se promjene na koži mogu u stvarnom vremenu gledati na histološkoj razini. Korist RCM metode je ta što se pomoću nje melanom ne gleda površinski (vertikalno) nego u dubinu (horizontalno). Prikupljeni podaci se kasnije procesiraju i analiziraju pomoću računala (22). Također, pomoću ove metode može postojati poboljšanje dijagnostičke točnosti, poboljšana procjena dermoskopsko-histološke korelacije te se lakše procjenjuje kirurški rub i može biti koristan kod kontrole odgovora konzervativnih terapija kod kožnih bolesti (27).

Naravno, definitivna dijagnoza se ostavlja ekscizijom lezije u cijelosti te patohistološkom analizom šire ekscidiranog komada kože (6).

Za dijagnozu metastaza melanoma, informacije u lokalizaciji, obliku i veličini metastaza nam daje PET/CT (6).

12. LIJEČENJE

Široka ekscizija melanoma i biopsija sentinel limfnog čvora je zlatni standard liječenja (28). Cilj široke ekscizije je da se potpuno ukloni invazivni ili *in situ* melanom, zajedno sa bilo kojim mikrometastazama koje se nalaze u okolnoj koži. Ako su maligne stanice potpuno uklonjene te nema njihovog širenja u regionalne ili udaljene limfne čvorove, ova metoda je kurativna (29). Postoje razne tehnike kojima se radi široka ekscizija i one ovise o odluci kirurga. Ponekad, zbog veličine tumora i širine ekscizije može doći do stvaranja defekta koji radi funkcionalni i estetski problem i on se onda rješava korištenjem graftova ili režnjeva.

12.1 Široka ekscizija

Ranije je, kod ekscizije melanoma, površina zdrave kože uzeta ekscizijom bila 3 do 5 centimetara, što je rezultiralo duljim ostankom u bolnici, brojnim komplikacijama te potrebom za rekonstrukcijskom operacijom, dok je mortalitet ostao isti (30,31). U današnje vrijeme, smjernice za veličinu margina kirurške ekscizije su se promijenile i ovise o debljini tumora. Smanjenjem preporučene širine margine s 5 cm na maksimalno 2 cm potreba za rekonstruktivnim postupcima bi trebala biti manja od 5% (1). Preporuke Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (*National Comprehensive Cancer Network – NCCN*) za kirurške margine u širokoj eksciziji primarnog melanoma navedene su u Tablici 4 (28).

Tablica 4. NCCN preporuke za kirurške margine široke ekscizije melanoma. (Prema: Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, i ostali. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2021.;19(4):364–76.)

Debljina tumora	Preporučene kirurške margine
<i>In situ</i>	0.5 – 1.0 cm
≤1 mm	1.0 cm
>1 – 2 mm	1.0 – 2.0 cm
>2 – 4 mm	2.0 cm
>4 mm	2.0 cm

Margine se mjere od ruba melanoma, to jest od mjesta gdje se golim okom vidi kraj melanoma i početak zdrave kože. U lezijama koje imaju nepravilne rubove, induracije, depigmentacije ili eritem, najsigurnije je mjeriti od mjesta gdje prestale abnormalno promijenjena koža i počinje zdrava koža pogotovo zato što melanomi često imaju sklonost hipopigmentaciji i/ili regresiji (1).

Iako postoje smjernice za širinu margina kod ekscizije melanoma, dubina ekscizije nije strogo određena. Uvaženo je da se kod široke ekscizije uklanja koža i supkutano tkivo sve do fascije, podrazumijevajući da fasciju ne zahvaća tumor, jer ostavljanje fascije ne povećava rizik od ponovnog vraćanja melanoma. Ako je tumor jako velik ili je fascija zahvaćena tumorom onda se uklanja i ona sa podležućim tkivom (1).

Nakon određivanja margina i označavanja porcije kože koja će biti ekscidirana potrebno je isplanirati kako napraviti da rez bude elipsoidan radi lakšeg primarnog zatvaranja. Više o kirurškoj tehnici biti će pisano u idućem poglavlju.

Naravno, nakon svake ekscizije, uzorak mora biti poslan na patohistološku analizu kako bi se utvrdilo da je cijeli tumor ekscidiran, da su rubovi zdravi te da na mjestu ekscizije nije ostalo tumorskih stanica. Ako se utvrdi da su rubovi zahvaćeni tumorom potrebna je reekscizija i ponovna analiza šire ekscidiranog komada kože (29).

12.2 Kirurška tehnika

Kod kirurškog liječenja melanoma najčešće se radi lozenge tehnika, koja uzima u obzir sve uključene sile napetosti, usklađivanje smjera linija reza sa osima koje se podudaraju ili su paralelne s tokom linija napetosti opušteno kožu. Dimenzije ekscizije moraju biti u skladu s omjerom 3 naprama 1, to jest velika os bi trebala biti tri puta veća od male osi. Korištenje ovog oblika ekscizije olakšava zatvaranja pukotine, bez ili gotovo bez napetosti kože na mjestu šavova (32).

Kako bi dodatno smanjio napetost duž rubova šava, kirurg može široko mobilizirati rubove same incizije. Mobilizacija se radi unutar potkožnog sloja i s obzirom na anatomske područje pomoću delikatnih škara za seciranje, kliješta za mobilizaciju, škara sa tupim vrhovima ili prstom. Zatim se postavlja potkožni šav s apsorbirajućim šavom kako bi se olakšalo približavanje rubova incizije (14).

Kod vrlo velikih incizija ili lezija smještenih na konveksnim dijelovima tijela koji inače stvaraju veće sile napetosti u odnosu na ravna područja, uobičajeno je stvaranje „džepova” potkožnog tkiva trokutastog oblika koji ima naziv "pseće uho". Obično su ti džepovi smješteni na kraju šava, na zupcima puknuća u skladu s točkama u kojima konvergiraju osi rotacije ili nastaju u slučaju rotacije ili transpozicije režnjeva te ih treba ukloniti kako bi se dobio linearni šav (14).

Izravno zatvaranje ekscizije nije uvijek izvedivo zbog prevelike napetosti kože koja nastane i koja može povećati rizik od dehiscijencije samog šava. U tim slučajevima može se napraviti serijska ekscizija (ekscizija u više navrata u razmacima od najmanje mjesec dana) ili uporaba ekspandera kože koji stvaraju distenziju tkiva. Također se mogu koristiti graftovi i/ili režnjevi za pokrivanje kirurškog oštećenja (14).

Ponekad je defekt toliko velik da je potrebno napraviti rekonstrukciju područja, koja se najčešće radi graftom ili režnjem, o kojima će biti pisano u idućem poglavlju. Što se tiče vremena rekonstrukcije, hoće li biti odrađena odmah nakon ekscizije melanoma ili s odgodom ovisi o brojnim čimbenicima. Važno se koristi i rizici, jer nakon same ekscizije postoji 5% mogućnost da će patohistološka dijagnoza pokazati nalaz pozitivnih rubova nakon široke ekscizije. Najveći rizik da se to dogodi nalazimo u starijih ljudi, ženskog spola, kutanog melanoma smještenog na vjeđi, usni i licu, tip melanoma lentigo maligna, podtip šiljastih stanica te stadij primarnog tumora (33,34).

12.3 Graftovi

Kožni graft je segment jednog ili više tkiva koje je uklonjeno s donorskog područja, ne sadrži vlastitu mrežu krvnih žila i može se prenijeti s donorskog mjesta na primajuće područje, u rekonstruktivne svrhe, kao na primjer nakon traume ili ekscizije tumora. Ovisno na debljinu grafta te način na koji se uzimaju mogu se podijeliti na laminarne, dermalne, te peteljčkaste (direktne i indirektne) (14).

12.3.1. Laminarni graftovi uključuju sve velike dermoepidermalne graftove bez obzira na debljinu, ali ne uključuju sve slojeve kože. Postoje tri vrste laminarnog grafta:

1. Thiersch (ili tanki), opisan 1874., u kojem je uzeta jedna trećine ukupne kože (od 0,2 do 0,25 mm) i koji sadrži dio epidermisa i papilarni dermis.
2. Blair Brown (srednje debljine), opisan 1929., otprilike sadrži pola debljine kože u dubinu (od 0,3 do 0,4 mm) te se najčešće koristi za liječenje ranih dubokih opekline.
3. Padgett (ili debeli), uključuje više od 2/3 presjeka kože (od 0,5 do 0,6 mm) te uključuje epidermis, papilarni dermis i veći dio dubokog dermisa ili koriuma (14).

12.3.2 Dermalni graftovi uvedeni su za liječenje kila i pojačanje trbušne stijenke. U plastičnoj kirurgiji trenutno dominiraju dvije primjene dermalnih transplantata - kao punilo za korekciju kraniofacijalnih defekata te kako bi se popravili gubici kože. Primjena dermalnih transplantata iznimno je korisna u liječenju opsežnih opekline (14,35).

12.3.3. Peteljčkasti ili posredovani graftovi uključuju sve presatke kože ili transplantate koji privremeno održavaju vaskularne veze s donorskim područjem. Mogu se primjeniti izravno, gdje se disecirani režanj primjenjuje izravno na područje za popravak, ili neizravno, gdje se prijenos tkiva odvija uzastopnim koracima, kroz područje ili regiju koja je posredna (privremeni domaćin). Bilo izravno ili neizravno posredovani režnjevi mogu se pripremiti u otvorenom ili zatvorenom obliku (36).

Graftovi se također mogu podijeliti na one djelomične debljine i pune debljine kože.

12.3.4. Graftovi djelomične debljine kože se koriste za pokrivanje gubitaka širokog dijela površine kože. Njihova debljina uključuje epidermis i dermis i varira ovisno o namjeni - može biti djelomična debljina tanke, prosječne i potpune debljine transplantata kože. Ove graftove karakterizira brža revaskularizacija u odnosu na graftove pune debljine, ali češće postoje komplikacije kao što su veći postotak retrakcije, veća učestalost promjene boje u smislu hiper- ili hipopigmentacije, te slaba pokrivenost dubljih tkiva. Donorsko područje za graft djelomične debljine zacjeljuje sekundarno; reepitelizacija počinje od preostalih kožnih adneksa. Što je graft tanji, to je veća količina adneksalnih ostataka ostala u donorskom području i puno brže mjesto darivatelja zacjeljuje: u slučaju tankog grafta, vrijeme cijeljenja je oko 7 do 9 dana, kod graftova srednje debljine, zacijelit će unutar 10 do 14 dana, a kod graftova pune debljine vrijeme cijeljenja je oko 3 tjedna (14).

12.3.5. Graft pune debljine kože uključuje sve slojeve kože. Uzimanje se izvodi skalpelom, a ne dermatomom. Zahvaljujući punoj debljini kože, smanjuje se učestalost komplikacija poput retrakcije. Ravnomjerna promjena boje, veća otpornost i pokrivenost dubokih slojeva također su posljedica veće debljine. Za razliku od presatka djelomične debljine, donorsko područje mora biti zašiveno, pa zbog toga postoji ograničena površina tijela s koje se graft može uzeti. Glavna indikacija za korištenje transplantata pune debljine jesu ograničena područja pokrivanja, male i srednje veličine, čije je dno normovaskularizirano. Kod ovog grafta su estetski i funkcionalni rezultati mnogo bolji nego kod bilo koje druge vrste slobodnog presatka kože (jer su morfologija i fiziologija potpuno iste kao kod normalne kože) (14).

Za povećanje površine kožnih transplantata, tankih ili pune debljine, koristi se instrument koji se zove Mesher: postupak uključuje prolazak transplantata kroz valjke instrumenata koji mogu rezati punu debljinu sloja kože, mijenjajući čvrsti sloj u mrežu (mrežasti graft). Veličina mreže je podesiva. Mrežasti transplantat ima prednost jer omogućuje pokrivanje opsežnog gubitka površine čak i kada postoji ograničena količina prikupljenog tkiva (14).

12.4. Režnjevi

Režanj se definira kao prijenos jedne ili više vrsta tkiva s mjesta davatelja na mjesto primanja uz održavanje cjelovitosti vaskularne mreže. Ova opskrba krvlju može se održavati povezanom s izvornom, u slučaju lokalnih režnjeva tkiva, ili se ponovno povezati s vaskularnom mrežom mjesta primatelja, u udaljenih režnjeva. Podjela režnjeva s obzirom na anatomske odnose, vrstu tkiva od kojeg su sastavljeni te vaskularizaciju prikazana je u Tablici 5 (14).

Tablica 5. Podjela režnjeva. (Prema: Baldi A, Pasquali P, Spugnini EP, urednici. Skin Cancer: A Practical Approach [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [pristupljeno: 15. lipanj 2022.]. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7357-2>)

Anatomski odnosi	Lokalni	Klinzni	
		Rotacijski	
		Transpozicijski	
		Z, M, W, trozubac	
Udaljeni	Izravni		
	Tubularni		
	Slobodni		
	mikrovaskularni		
	Sastav	jednostavni	Kožni
			Fascijalni
Mišićni			
Koštani			
složeni		Fasciokutani	
		Miokutani	
		Osteokutani	
		Adipozni – fascijalni	
		Miofascijalni	
		Vaskularizacija	aksijalna
Obrnuti protok			
nasumična			

13. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, profesoru Mijatoviću, na pomoći oko pisanja diplomskog rada.

Neizmjerno zahvaljujem svojim roditeljima, Ireni i Dragutinu, te bratu Jaši i sestri Viti na podršci, brizi i strpljenju koje su imali kroz sve godine mog studija.

Zahvaljujem se i svojim prijateljicama, Idi i Matei, na bezbrojnom satima koje smo provele u tuzi i veselju, u učenju i ponavljanju, u suosjećanju i motivaciji kada nam je bila potrebna. Uljepšale su mi i olakšale studiranje i bez njih ne bih bila tu gdje jesam.

Također želim zahvaliti Ljerki i Mireku, koji su nas bodrili u učenju, podržavali i trpili u svim raspoloženjima.

Na kraju želim zahvaliti svim članovima grupe Pelinjo koji su studij učinili zabavnim i pozitivnim, te Dariji na pobjedi nakon mnogo neprospavanih noći kartanja protiv kolege Mihovila i Ide.

14. LITERATURA

1. Joyce D, Skitzki JJ. Surgical Management of Primary Cutaneous Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020.;100(1):61–70.
2. Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast Reconstr Surg.* 2016.;138(2):330e–40e.
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukic S, Nola M. *Patologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
4. World health organization:regional office for Europe.World cancer report: cancer research for cancer development. Place of publication not identified: IARC; 2020.
5. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Glibo M, i ostali. Molimo korisnike ove publikacije da prilikom korištenja podataka obavezno navedu izvor. Please quote the data source. (44):37.
6. Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokos Z, Čeović R, Dobrić I, Husar K, Jurakić Tončić R, i ostali. *Dermatovenerologija.* Medicinska naklada; 2014. str. 826
7. Davids L, urednik. Recent Advances in the Biology, Therapy and Management of Melanoma [Internet]. InTech; 2013 [pristupljeno 22. lipanj 2022.]. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-the-biology-therapy-and-management-of-melanoma>
8. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020.;144(4):500–22.
9. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letašiová S, Dusinska M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environ Health.* 2012.;11(Suppl 1):S12.
10. Landi MT, Bishop DT, MacGregor S, Machiela MJ, Stratigos AJ, Ghiorzo P, i ostali. Genome-wide association meta-analyses combining multiple risk phenotypes provide insights into the genetic architecture of cutaneous melanoma susceptibility. *Nat Genet.* 2020.;52(5):494–504.
11. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Gillanders EM, Hayward NK, Avril MF, i ostali. High-risk Melanoma Susceptibility Genes and Pancreatic Cancer, Neural System Tumors, and Uveal Melanoma across GenoMEL. *Cancer Res.* 2006.;66(20):9818–28.
12. González-Gil C, Ribera J, Ribera JM, Genescà E. The Yin and Yang-Like Clinical Implications of the CDKN2A/ARF/CDKN2B Gene Cluster in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Genes.* 2021.;12(1):79.

13. Junqueira LCU, Carneiro J, Banek L, Bradamante Z, Kostovic-Knezevic L. Osnove histologije: udžbenik i atlas prema desetome američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
14. Baldi A, Pasquali P, Spugnini EP, urednici. Skin Cancer: A Practical Approach. New York, NY: Springer New York; 2014 [pristupljeno 15. lipanj 2022.]. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7357-2>
15. Fox GN. ABCD-EFG for diagnosis of melanoma. Clin Exp Dermatol. 2005.;30(6): str. 707
16. Nola M, Damjanov I. Patologija - priručnik za pripremu ispita. (Biblioteka Sveučilišni udžbenici / Medicinska naklada). Zagreb: Medicinska naklada; 2009. XIV, str. 557
17. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev Anticancer Ther. 2018.;18(8):775–84.
18. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. Arch Pathol Lab Med. 2020.;144(4):500–22.
19. Bastian BC. The Molecular Pathology of Melanoma: An Integrated Taxonomy of Melanocytic Neoplasia. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2014.;9(1):239–71.
20. Clark WH, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. Hum Pathol. 1986.;17(5):443–50.
21. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. J Natl Cancer Inst. 2003.;806–12.
22. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. In Vivo. 2014.;7.
23. Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. Arch Dermatol. 1990.;126(6):763–6.
24. Weber P, Tschandl P, Sinz C, Kittler H. Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions: Recent Advances, Updates, and Revisions. Curr Treat Options Oncol. 2018.;19(11):56.
25. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. J Osteopath Med. 2019.;119(6):380–90.
26. Lallas A, Paschou E, Manoli SM, Papageorgiou C, Spyridis I, Liopyris K, i ostali. Dermatoscopy of melanoma according to type, anatomic site and stage. Ital J Dermatol Venereol. 2021. [pristupljeno 17. srpanj 2022.];156(3). Dostupno na: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R23Y2021N03A0274>

27. Hofmann-Wellenhof R, Wurm EMT, Ahlgrimm-Siess V, Richtig E, Koller S, Smolle J, i ostali. Reflectance confocal microscopy--state-of-art and research overview. *Semin Cutan Med Surg*. 2009.;28(3):172–9.
28. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, i ostali. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021.;19(4):364–76.
29. Sladden MJ, Nieweg OE, Howle J, Coventry BJ, Thompson JF. Updated evidence-based clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma: definitive excision margins for primary cutaneous melanoma. *Med J Aust*. 2018.;208(3):137–42.
30. Hanna S, Lo SN, Saw RPM. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021.;47(7):1558–74.
31. Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, i ostali. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer*. 2003.;97(8):1941–6.
32. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1991.;126(4):438–41.
33. Namin AW, Welby L, Baker AT, Dooley LM. Positive Margins in Cutaneous Melanoma of the Head and Neck: Implications for Timing of Reconstruction. *Otolaryngol Neck Surg*. 2021.;164(5):1052–7.
34. Lamboo LGE, Haydu LE, Scolyer RA, Quinn MJ, Saw RPM, Shannon KF, i ostali. The Optimum Excision Margin and Regional Node Management for Primary Cutaneous T3 Melanomas (2–4 mm in Thickness): A Retrospective Study of 1587 Patients Treated at a Single Center. *Ann Surg*. 2014.;260(6):1095–102.
35. Grabb WC, Smith JW, Aston SJ. Grabb and Smith's plastic surgery. Little, Brown and Company; 1991.
36. Cormack GC, Lamberty BGH. The arterial anatomy of skin flaps. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone; 1986.

15. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19.09.1996. u Varaždinu. Pohađala sam I. Osnovnu školu i Prvu gimnaziju u Varaždinu. 2016. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu i završila studij 2022. Tečno govorim engleski i španjolski. Tokom studija položila sam ILS tečaj.