

# Rezultati biopsije limfnog čvora čuvara u bolesnika s melanomom u KBC-u Split

---

**Kuduz, Neven**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:705798>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-25**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Neven Kuduz**

**REZULTATI BIOPSIJE LIMFNOG ČVORA ČUVARA U BOLESNIKA S  
MELANOMOM U KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Ivan Utrobičić dr. med.**

**Split, srpanj, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Neven Kuduz**

**REZULTATI BIOPSIJE LIMFNOG ČVORA ČUVARA U BOLESNIKA S  
MELANOMOM U KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Ivan Utrobičić dr. med.**

**Split, srpanj, 2018.**

## SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Epidemiologija i etiologija melanoma .....	2
1.2. Čimbenici rizika .....	4
1.3. Klinička slika .....	8
1.4. Klasifikacija melanoma i prognostički čimbenici .....	12
1.5. Limfogeno metastaziranje .....	18
1.6. Dijagnostički postupci .....	18
1.7. Uloga biopsije limfnog čvora čuvara u liječenju melanoma .....	19
1.8. Biopsija limfnog čvora čuvara .....	20
1.8.1. Indikacije za <i>SLNB</i> .....	20
1.8.2. Kontraindikacije za <i>SLNB</i> .....	20
1.8.3. Limfoscintigrafija .....	21
1.8.4. Lažno pozitivan nalaz .....	23
1.8.5. Lažno negativan nalaz .....	23
1.9. Kirurško liječenje melanoma .....	23
1.9.1. Lokaliziranog (stadij 0, I i II) .....	23
1.9.2. Regionalne bolesti (stadij III) .....	24
1.9.3. Metastatske bolesti (stadij IV) .....	24
1.10. Onkološko liječenje .....	25
1.11. Prognoza u bolesnika s melanomom .....	25
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>27</b>
2.1. Primarni cilj istraživanja .....	28
2.2. Sekundarni cilj istraživanja .....	28
2.3. Hipoteza .....	28
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>29</b>
3.1. Ispitanici .....	30
3.2. Organizacija studije .....	30
3.3. Mjesto studije .....	30
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	30
3.5. Statistička obrada podataka .....	30
3.6. Opis istraživanja .....	31
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>32</b>

<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>50</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>52</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>57</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>60</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>62</b>

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svome mentoru doc. dr. sc. Ivanu Utrobičiću dr. med. na stručnim savjetima i razumijevanju prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala i mojoj dragoj obitelji na podršci i potpori.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Epidemiologija i etiologija melanoma

Melanom je zloćudni tumor kože koji nastaje malignom pretvorbom iz pigmentiranih stanica koje se zovu melanociti. Te stanice sintetiziraju melanin, normalno se nalaze u koži u temeljnom sloju epidermisa gdje su druga populacija stanica po zastupljenosti sa 1-2 %. Melanociti su prisutni i u limfnim čvorovima, oku, moždanim ovojnicama te gastrointestinalnom, respiracijskom i genitourinarnom traktu (1,2). Većina melanoma i to otprilike 80% nastaje na dotad normalnoj nepromijenjenoj koži, tek manji dio se razvije iz benignih madeža koji su već bili prisutni neko vrijeme (8). In situ i mikroinvazivni melanomi ograničeni su na epidermis i sastoje se od nakupine atipičnih melanocita. Kao takvi su u radijalnoj fazi rasta. Invazivne melanome karakterizira vertikalna faza rasta koja označava prodor iz epidermisa u dermis pri čemu imaju visoki potencijal za metastatsko širenje u visceralne organe kao što su jetra, pluća, mozak, kosti ili u nevisceralne organe kao što su koža i limfni čvorovi (1,2).

U svijetu se od 1960. do 1980. godine bilježi godišnje povećanje incidencije melanoma od 3 do 7%. Prema incidenciji melanom je bio peti zloćudni tumor kod muškaraca, a šesti kod žena 2003. godine (13). Godine 2012. u svijetu je bilo 232,000 novih slučajeva malignog melanoma, što čini 1,2% svih novootkrivenih karcinoma (17). U svijetu najviša incidencija je u Australiji i Novom Zelandu. Melanom je u Australiji vodeći zloćudni tumor u osoba od 5 do 40 godina. Incidencija u Australiji godine 1997. je bila 50/100,000 za muškarce i 37/100,000 za žene (2,5). U razdoblju od 1998. do 2002. najveća incidencija u svijetu je zabilježena u Queensland-u u Australiji i to 55,8/100,000 za muškarce i 41,1/100,000 za žene (6).

U Europi najviša incidencija je na sjeveru i zapadu kontinenta, a najveću ima Norveška gdje 14,1 od 100,000 muškaraca i 15,3 od 100,000 žena ima melanom. U trogodišnjem razdoblju od 1995. do 1997. u Norveškoj kod žena svih dobi utvrđena je incidencija od 20,7/100,00. Najmanja incidencija je na jugu Europe za što primjer može biti Italija sa 5 do 7 oboljelih na 100,000 stanovnika (2,4,5). U razdoblju od 1953. do 1997. najmanja incidencija u Europi je bila na južnim i istočnim područjima kontinenta i to za žene i muškarce zajednički gledano u rasponu od 5 do 10 na 100,000 osoba godišnje.

Omjer incidencije/smrtnosti od melanoma u Europi varira od 2 kod muškaraca u Španjolskoj, 4 u Italiji pa sve do većih vrijednosti incidencije u sjevernoj Europi i Švicarskoj (4). U Aziji incidencija melanoma je niska. U Japanu incidencija je 0,2 od 100,000 osoba što



vrijedi za oba spola (2). Procijenjena incidencija za cijelu jugoistočnu i centralnu Aziju je ispod 0,5/100,000 osoba (17). U SAD-u incidencija je 1992. godine bila 18,2/100,000, a 2004. godine bila je 26,3/100,000 što je porast za 45% u tom razdoblju. Kod muškaraca od 65 godina i starijih melanom se pojavio u 125 od 100,000 osoba što je incidencija slična incidenciji non-Hodgkinova limfoma u iste populacije, čime se melanom pozicionira na peto mjesto najčešćih karcinoma u tih osoba, iza raka prostate, pluća, kolorektalnog raka i raka mokraćnog mjehura (15). Incidencija se je u SAD-u najmanja kod osoba crne rase 1,0/100,00, nešto veća kod latino populacije 4,5/100,000, a najveća kod ne-latino bijelačke populacije sa vrijednošću 21,6/100,000. Iako imaju manju incidenciju melanoma, oni crne rase i iz latino populacije koji obole od melanoma imaju veću vjerojatnost da će on metastazirati (14).

Uočene su razlike u incidenciji melanoma ovisno o lokalizaciji, spolu, dobi, rasi. Tako je najveća incidencija u muškaraca na trupu i to leđima, a kod žena na donjim udovima. U SAD-u je zabilježena veća incidencija među mlađim ženama, a nakon 45. godine veća je u muškaraca (2,5). Slično stanje je i u Švedskoj gdje je incidencija veća kod žena do 54. godine, a nakon toga incidencija je veća u muškaraca. Kod mlađih žena incidencija se brže povećava nego u mlađih muškaraca iz još neobjašnjenog razloga, pretpostavlja se da ulogu imaju hormoni (13). Nakon 75. godine incidencija je gotovo tri puta veća u muškaraca nego u žena. U Europi je u većini zemalja zabilježena veća incidencija u žena nego u muškaraca, dok je u Australiji i Sjevernoj Americi veća incidencija u muškaraca (6). Medijan dijagnoze melanoma je 57 godina, nakon 25. godine incidencija raste linearno do 50. godine kada rast incidencije usporava što je izraženije u žena (5,6). Melanom se najčešće javlja kod osoba bijele rase i to svjetlije puti. Bijela populacija ima veći rizik dobivanja melanoma od crne rase, azijske i latino populacije (4,5).

U svijetu i u Republici Hrvatskoj incidencija melanoma je u porastu. Prema podacima Registra za rak u Hrvatskoj su 1996. godine bila 233 novootkrivena bolesnika, godine 1998. bila su 253, a 2000. godine bila su novootkrivena 462 bolesnika. Incidencija je 1996. godine bila 6,5/100,000 ( za žene 6,5 , a za muškarce 6,4) dok je 2001. godine bila 10,7/100,000 (za žene 10,3, za muškarce 11,1) (1,2). Od 1988. do 2008. godine u Hrvatskoj je ukupno bilo 3517 slučajeva melanoma u muškaraca i 3590 slučajeva melanoma u žena. U tom razdoblju u Hrvatskoj je veća incidencija melanoma bila u muškaraca slično kao i u Australiji i Sjevernoj Americi dok je u ostatku Europe bila veća u žena (10). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za Hrvatsku primjeti se da je smrtnost od melanoma i ostalih kožnih tumora u porastu (Slika 1.)



**Slika 1.** Smrtnost od melanoma i ostalih kožnih tumora kod oba spola u Hrvatskoj

Preuzeto s:

<http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/linecharts/linecharta.php>

Godine 2000. umrlo je 187 bolesnika, godine 2001. 232 bolesnika, a primjerice 2015. 327 bolesnika (3). Od melanoma je 2000. godine umrlo 156 bolesnika, a 2001. godine 184 bolesnika, uz stopu incidencije mortaliteta 6,9 od 100,000 za muškarce, a 5,8 od 100,000 za žene. Najveća prevalencija melanoma je u Zagrebu, Dubrovniku i Zadru. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske maligni melanom čini 2,8% od ukupne godišnje incidencije malignih bolesti (2). U Hrvatskoj 2008. godine melanom je činio 2,6% svih karcinoma u muškarca te 2,9% svih karcinoma u žena (10).

## 1.2. Čimbenici rizika

Za nastanak kožnih melanoma važni su okolišni čimbenici te čimbenici domaćina. Od okolišnih čimbenika rizika najvažnije je Sunčevo svjetlo koje je izvor ultraljubičastog (UV) zračenja. Za nastanak kožnih melanoma važno je UV zračenje duljine valova između 200 nm i 400 nm, a dijeli se na UVA, UVB i UVC. UVC zračenje zaustavi ozonski omotač pa do površine Zemlje stižu UVA i UVB. Za nastanak tumora najvažnije je UVB zračenje jer uzrokuje oštećenja DNK koja ako se ne poprave staničnim mehanizmima popravka uzrokuju mutacije koje mogu pogodovati razvoju zloćudnih kožnih tumora. Najbolji primjer za to je bolest Xeroderma pigmentosum kod koje postoji poremećaj popravka DNK pa su takvi bolesnici osjetljivi na Sunčevo svjetlo i imaju 1000 puta veći rizik za nastanak melanoma. UVA zračenje prolazi kroz prozorsko staklo i oblik je zračenja koje se rabi u solarijima (2). Postoji 1,74 puta veći rizik za melanom kod osoba koje su izlagali kožu tamnjenju u solariju u

odnosu na one koji nikad nisu bili u solariju (14).

UV zračenje potiče stvaranje pigmenta melanina u melanosomima koji su organeli melanocita. Melanin apsorbira UV fotone i slobodne radikale stoga sustav melanosoma u epidermisu pigmentirane kože djeluje zaštitno. U slučaju poremećaja sinteze melanina povećava se osjetljivost kože na UV zračenje i povećava se rizik od melanoma (2). Pod povećanim rizikom od melanoma su zbog prirode svog posla piloti i stujardese jer su izloženi većoj dozi UV zračenja na velikim visinama (14). Više od 90% melanoma u Australiji su uzrokovani zbog izlaganja Suncu (18). Smatra se da većina melanoma nastaje zbog akutnog izlaganja UV zračenju u mlađoj dobi. Kod osoba koje su imale sunčane opekline bilo kad u životu rizik za dobivanje melanoma se udvostručava. Kod starijih osoba melanom je povezan sa kroničnim izlaganjem UV zračenju što potvrđuje veći broj melanoma lokaliziranih na mjestima koja su više izložena suncu kao što su glava i vrat i veća učestalost melanoma akralnog i lentigo tipa koji su povezani s kroničnim izlaganjem UV zračenju.

Vjerojatni uzrok povećanja incidencije i smrtnosti je i povećana izloženost UV zračenju u solarijima i promjena dijagnostičkih kriterija čime je veći broj melanoma otkriven (2,4,13). Pokazalo se da upotreba zaštitne kreme za sunčanje u mlađoj dobi smanjuje broj nevusa u kasnijoj dobi, a zbog smanjenog ukupnog broja nevusa može se smanjiti rizik za nastanak melanoma (13). Terapija psorijaze fototerapijom psoralenom i UV-A zračenjem je isto povezana sa rizikom od melanoma (5). Rizik da će muškarac bijelac oboliti od malignog melanoma za svog života je najveći u Australiji, Sjevernoj i Zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi i iznosi 4%. Najmanji rizik za muškarce da će oboliti od melanoma je u Aziji, kod crnačke populacije u SAD-u, u Africi i u Saudijskoj Arabiji gdje je samo 0,03% (16). Povećan rizik za uzrokovanje melanoma imaju i kemijske tvari katran i arsen (2).

Razlika incidencije u Europi s većim vrijednostima na sjeveru a manjim na jugu u kontrastu je s rezultatima u Australiji i Sjedinjenim Američkim Državama gdje se incidencija povećava u područjima koja su bliže ekvatoru (4). Mogući uzrok takve distribucije u Europi je veća pigmentacija populacije na jugu nego sjeveru Europe što pridonosi zaštiti kože osoba na jugu te povremena izloženost suncu na jugu za razliku od kronične izloženosti suncu na sjeveru što predstavlja veći rizik (5). Smatra se da je induksijski period da UV zračenje uzrokuje melanom deset do dvadeset godina (4).

Čimbenici domaćina važni za nastanak melanoma su genska sklonost, tip i broj nevusa i tip i pigmentacija kože. Maligni melanom može nastati de novo ili iz prekursorskih promjena. Prekursorske promjene su vremenski i prostorno povezane tumorom, a kod

melanoma te promjene su displastični nevusi, sindrom displastičnih nevusa i kongenitalni melanocitni nevusi.

Displastični nevusi su stečeni nepravilno oblikovani melanocitni nevusi koji se histološki i klinički razlikuju od običnih nevusa i biljeg su rizika za razvoj melanoma. Za nastanak displastičnih nevusa nije odgovorno UV zračenje već mutacije u nekoliko gena. Displastični nevusi su često veći od običnih nevusa, promjera većeg od 5 mm a mogu dosegnuti i 15 mm, nepravilnih su rubova, neravne površine i blijedosmeđe, smeđe ili crne boje. Ponekad je teško razlikovati displastični madež od melanoma. Osobe mogu imati samo nekoliko ili stotine takvih displastičnih nevusa (Slika 2).



**Slika 2.** Displastični nevus

Preuzeto s: <https://www.cancer.gov/types/skin/moles-fact-sheet>

Sindrom displastičnih nevusa smatra se kao prekursorsko stanje jer osobe s tim sindromom imaju veliki rizik za razvoj malignog melanoma. Taj sindrom označava pojavu melanoma u jednog ili više članova obitelji u prvoj ili drugoj generaciji koji inače imaju velik broj nevusa, pri čemu su neki displastični (Slika 3). Osobe s atipičnim displastičnim nevusima koje imaju u prvoj generaciji obitelji dvoje ili više rođaka sa melanomom imaju 100% rizik da će tijekom života dobiti melanom. Klasični oblik sindroma karakterizira postojanje više od 100 nevusa, od kojih je bar jedan promjera  $>8$  mm ili bar jedan ima odlike displastičnog nevusa (7,19).



**Slika 3.** Osoba sa sindromom displastičnih nevusa

Preuzeto s: <http://atlasgeneticsoncology.org/Kprones/DysplNevusID10013.html>

U melanoma nastalih kod osoba sa obiteljskim sindromom displastičnih nevusa najučestalija je mutacija gena za kinazu 2A koja je ovisna o ciklinu (CDKNA2) koja se nađe u 5% slučajeva kad dva člana u obitelji imaju melanom, a kada tri ili više članova u obitelji ima melanom ta mutacija se nađe u 40% takvih melanoma (13). Osobe sa CDKNA2 mutacijom imaju 70% šansi tijekom života da će oboliti od melanoma, a imaju povećani rizik i za uvealni melanom, tumore živčanog sutava i karcinom gušterače (20). Ta mutacija je rijetka u sporadičnih melanoma. U njih je najčešća mutacija BRAF gena koja se javlja u 65% slučajeva sporadičnih melanoma. Kod BRAF mutacije u 80% slučajeva je riječ o V600E zamjeni aminokiselina. Rjeđe mutacije su mutacija PTEN gena koja se javlja u oko 20% i mutacija NRAS gena koja se javlja u oko 15 % slučajeva sporadičnih melanoma. Mutacije p16 i CDK4 gena su rijetke (2,5,9,20). Melanomi sa BRAF mutacijom najčešće budu lokalizirani na trupu (14). Mutacije u genu MC1R važnom u procesu sinteze pigmenta melanina povezane su sa većim rizikom za melanom u obitelji sa CDKNA2 mutacijama (13).

Kongenitalni melanocitni nevus je prekursorska lezija melanoma prisutna već pri rođenju. Može biti blijeda pa postati uočljiva tek u djetinjstvu. Može zauzimati veliku površinu kože te sadržavati terminalne dlake (Slika 4). Najmanji rizik za nastanak melanoma kod osoba koje imaju kongenitalne nevuse su oni kod kojih su nevusi veličine <1,5 cm, nevusi veličine od 1,5 do 20 cm nose srednji rizik, a najveći rizik imaju osobe kod kojih su kongenitalni nevusi veličine >20 cm. Kongenitalni nevusi su najčešći uzrok melanoma u djece (19).



**Slika 4.** Kongenitalni nevus

Preuzeto s: <https://clinicalgate.com/congenital-melanocytic-nevi/>

U osoba sa genetskim malformacijama Xeroderma pigmentosum i albinizmom povišen je rizik za melanom za 12% (11). Smatra se da veći broj nevusa nosi veći rizik za nastanak melanoma (13). Iako se prije smatralo da su oni mogući ishod mutacije istog gena zbog čije mutacije nastaje i melanom, atipični displastični nevusi su neovisan čimbenik rizika za nastanak melanoma (2,13). Osobe bijele kože, sa crvenom kosom, pjegama na koži, svijetlih očiju, smanjene pigmentacije kože i osjetljive na sunce imaju 50% veću šansu za razvijanje melanoma od ostalih. Otprilike 25% melanoma je povezano sa postojećim nevusima u osobe. Osobe sa nevusima >5 mm u radijusu pogotovo imaju izražen rizik za melanom (5). Imunosuprimirani bolesnici također imaju povećan rizik za nastanak melanoma (11). Melanom je rijedak u Africi, a pod najvećim rizikom su oni imunokompromitirani HIV virusom, kroničnim ulceracijama ili albinizmom (14).

### **1.3. Klinička slika**

Klinički znakovi na temelju kojih se često postavi sumnja na melanom su poznati kao skraćenica ABCDE. A se odnosi na asimetriju, B na rubove lezije, C na boju, D na promjer, a E na evoluciju odnosno promjenu neke lezije koja je dugo bila nepromijenjena na koži (9). Asimetrija i nepravilan izgled lezije nastaju zbog horizontalne proliferacije atipičnih melanocita kod ranog melanoma. Često je lezija pri tome već dosegla 6 mm u promjeru i preporučena je biopsija. Promjena boje lezije je najčešće prva primjećena abnormalnost kod ranog stadija melanoma. Varijacije u boji lezije koja bude najčešće različitih nijansi smeđe je zbog stanica melanocita koje sadrže pigment melanin, a koje su smještene u različitim slojevima epidermisa ili u površnom dermisu. Osim smeđe moguća boja lezije je i crna,

crvena, plava, bijela. Melanom in situ koji je najčešće smeđ može razviti crnu komponentu. Crvena boja je povezana sa proširenim superficijalnim dermalnim krvnim žilama u leziji. Plava boja nastaje zbog pigmenta melanina iz melanofaga. Bijela boja je klinički prikaz histološke regresije i nađe se u otprilike 20% slučajeva. Ako atipični melanociti infiltriraju dermis fokalno na površini lezije može se pojaviti izdignuti čvorić, a ako infiltriraju podjednako razvije se izdignuti čvor i lezija se klinički manifestira kao nodularni melanom (7). Lezije veće od 6 mm u promjeru postavlja sumnju na melanom (9).

Površinsko šireći melanom čini 60-70% svih melanoma. Ima dugu horizontalnu fazu rasta u trajanju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina prije vertikalne. U horizontalnoj fazi rasta se najčešće klinički očituje kao ravna pigmentirana lezija promjera do 1 cm, asimetrična, nepravilnih rubova i nejednolike pigmentacije. U vertikalnoj fazi rasta klinički se očituje kao papula ili modar ili ružičast čvor, promjera većeg od 1 cm, asimetričan, često i ulceriran (Slika 5). Trećina površinsko širećih melanoma pokazuje znakove lokalne regresije. Pretežno je lokaliziran na trupu odnosno leđima u muškaraca, i ekstremitetima odnosno donjim udovima u žena (7,8,9).



**Slika 5.** Površinsko šireći melanom

Preuzeto s: <https://mddk.com/superficial-spreading-melanoma.html>

Nodularni melanom čini otprilike 10 do 15 % svih melanoma. Ima brzu vertikalnu fazu rasta. Klinički se najčešće očituje kao slabije pigmentirana papula ili čvorić tamno smeđe ili crne boje, često ulceriran (Slika 6). Blaga trauma ove lezije može uzrokovati njeno krvarenje. Zbog brze vertikalne faze rasta brzo metastazira i ima lošu prognozu. Najčešće je lokaliziran na trupu i ekstremitetima (7,8,9).



**Slika 6.** Nodularni melanom

Preuzeto s: <https://www.webmd.com/melanoma-skin-cancer/nodular-melanoma-overview#1>

Lentigo maligni melanom čini otprilike 5 do 10% svih melanoma. Najčešće se pojavljuje na licu u starijih ljudi na koži oštećenoj pretjeranim izlaganjem suncu, osobito na obrazima (Slika 7). Ima dvije faze razvoja: iz lentigo maligna koji je in situ oblik lezije ograničen na epidermis, iregularnih granica i različitih nijansi pigmentacije, najčešće smeđa makula, nakon 3 do 15 godina u 5 do 30% slučajeva kada nastupi vertikalna faza rasta se razvije invazivni oblik lentigo maligna melanom (7,8,9).



**Slika 7.** Lentigo maligni melanom

Preuzeto s: [https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC2267455\\_1746-160X-4-2-7&req=4](https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC2267455_1746-160X-4-2-7&req=4)

Akralni lentigo melanom je rijedak, čini 5 do 10 % svih melanoma u bijelaca dok je u Afro-Amerikanaca, Indijaca i drugih ljudi obojene kože najčešći tip melanoma. Dugo raste horizontalno i najčešće je lokaliziran na šakama, ispod noktiju i genitlijama (Slika 8). Razvija se prvo kao makularna crna lezija, a kada nastupi vertikalna faza rasta dobije i papularnu komponentu pri čemu bude modrocrn ili blijedocrvenkast. Često je ulceriran (7,8,9).





**Slika 8.** Akralni lentigo melanom

Preuzeto s: <https://emedicalhub.com/acral-lentiginous-melanoma/>

Rjeđi oblici melanoma su melanom sluznica, dezmoplastični melanom, metastatski melanom i melanom u dječjoj dobi.

Melanom sluznica je češći u osoba žute i crne rase. Najčešće se nalazi na sluznici usne i nosne šupljine kao nepravilna smeđkasta ili crna lezija. Kasno se otkriva i zato ima lošu prognozu.

Dezmoplastični neurotropni melanom je češći kod starijih osoba u šezdesetim ili sedamdesetima godinama života. Većinom se razvija na predjelu kože izložene Suncu, najčešće na glavi i vratu. Klinički se manifestira kao pigmentirana makula ili kao svijetlocrvenkast čvor bez okolne pigmentacije. Oblik je invazivnog melanoma, a može infiltrirati i kožne živce.

Metastatski melanom s nepoznatim primarnim sjelom nalazi se u oko 5% bolesnika. Označava nalaz metastaza melanoma u regionalnim ili udaljenim limfnim čvorovima bez nalaza kožnog, okularnog ili sluzničkog melanoma.

Melanom u dječjoj dobi može nastati zbog transplacentarnog prijenosa ili zbog velikih kongenitalnih nevusa što znači da se može klinički prezentirati već kongenitalno ili u dječjoj dobi (19).

Otpribliže 3 do 4 % melanoma se ne može svrstati u nijednu od navedenih kategorija pa se nazivaju neklasificirani melanomi (8).

#### 1.4. Klasifikacija melanoma i prognostički čimbenici

Klasifikacija kožnih melanoma je bitna za svrstavanje bolesnika u rizične skupine prema mogućnosti preživljenja te za odabir načina liječenja bolesnika. Jednostavna anatomska podjela melanoma je na stadij I i II gdje spadaju lokalizirani melanomi, stadij III za lokalne metastaze i stadij IV za udaljene metastaze (21).

Prema Clarku melanomi se klasificiraju prema stupnju invazije kože. Postoji 5 stupnjeva invazije kože po Clarku ovisno koji sloj kože je zahvaćen mikroinvazijom; u stupnju 1 atipični melanociti su ograničeni na epidermis i ne probijaju bazalnu membranu, u stupnju 2 atipični melanociti prodiru u papilarni dermis, u stupnju 3 atipični melanociti ispunjavaju papilarni dermis, u stupnju 4 atipični melanociti prodiru u retikularni dermis, u stupnju 5 atipični melanociti prodiru u subkutano tkivo.

Klasifikacija prema Breslowu za prognostičku važnost uzima debljinu tumora što znači da se melanom mjeri vertikalno od stratuma granulosuma do najdalje točke invazije neoplazme u dermisu ili subkutisu. Prema Breslowu melanom je podijeljen u 5 kategorija prema debljini u milimetrima. U prvu kategoriju spadaju melanomi debljine do 0,75 mm, u drugu oni od 0,76-1,5 mm, u trećoj su oni od 1,51-3,0 mm, u četvrtoj 3,01-4,5, a u petu spadaju melanomi sa >4.5 mm debljine (22). Pokazalo se da bolju prediktivnu vrijednost ima debljina tumora prema Breslowu iako taj odnos debljine tumora i prognoze nije linearan (7). U SAD-u 2004. godine bilo je otkriveno 7046 novih slučajeva melanoma od čega je u 85% njih određena debljina tumora po Breslowu. Od tih melanoma kojima je određena debljina 69% je bilo debljine  $\leq 1$  mm, 17% od 1,02 do 2 mm, 9% od 2,1 do 4 mm, a 5% je bilo debljine >4 mm. Povećanje debljine melanoma je loš prognostički čimbenik što je i vidljivo u padu desetogodišnjeg preživljenja sa 92% za za tanke melanome  $\leq 1$  mm na 50% za melanome debljine  $\geq 4$  mm (15,29).

Melanomi se klasificiraju i na vrlo tanke (< 1mm), tanke (1,01-2 mm), srednje debele (2-4 mm) i debele ( $\geq 4$  mm). AJCC (*American Joint Comitee on Cancer*) uveo je nove klasifikacije, TNM klasifikaciju melanoma koja je uključila i Clarkovu i Breslowovu klasifikaciju, te klasifikaciju melanoma prema kliničkim i patološkim stadijima (21). AJCC klasifikacija se temeljila na podacima 30,450 pacijetata od čega je 59% ili 17,600 pacijenta imalo potrebne informacije da se odrede kriteriji klasifikacije (24).

AJCC je 2017. godine izdao osmo izdanje svoje klasifikacije (*Melanoma Staging System*), a ta modificirana TNM klasifikacija prikazana je u Tablici 1, Tablici 2 i Tablici 3 (23). U toj TNM klasifikaciji T se odnosi na tumor, N na limfne čvorove, a M na metastaze. Kod pacijenata sa više primarnih melanoma za kategorizaciju u T klasifikaciji se promatra onaj sa najlošijom prognozom (24).

**Tablica 1.** T klasifikacija melanoma prema AJCC (*American Joint Comitee on Cancer*), osmo izdanje, objavljeno u *CA Cancer J Clinic*; 2017. godine

<b>T-klasifikacija</b>	<b>Debljina tumora (mm)</b>	<b>Ulceracija</b>
TX*	nije primjenjivo	nije primjenjivo
T0†	nije primjenjivo	nije primjenjivo
Tis ( <i>melanoma in situ</i> )	nije primjenjivo	nije primjenjivo
<b>T1</b>	≤ 1,00 mm	nepoznato ili neodređeno
T1a	<0,80 mm	bez ulceracije
T1b	<0,80 mm	sa ulceracije
T1b	0,80-1,00 mm	sa ili bez ulceracije
<b>T2</b>	>1,00-2,00 mm	nepoznato ili neodređeno
T2a	>1,00-2,00 mm	bez ulceracije
T2b	>1,00-2,00 mm	sa ulceracijom
<b>T3</b>	>2,00-4,00 mm	nepoznato ili neodređeno
T3a	>2,00-4,00 mm	bez ulceracije
T3b	>2,00-4,00 mm	sa ulceracijom
<b>T4</b>	>4 mm	nepoznato ili neodređeno
T4a		bez ulceracije
T4b		sa ulceracijom

TX\*- debljina primarnog tumora nije moguće procijeniti

T0†-nema dokaza primarnog tumora ili je lokalizacija primarnog tumora nepoznata

**Tablica 2.** N klasifikacija melanoma prema *AJCC (American Joint Comitee on Cancer)*, osmo izdanje, objavljeno u *CA Cancer J Clinic*; 2017. godine

<b>N-klasifikacija</b>	<b>Broj regionalnih metastatskih limfnih čvorova</b>	<b>Prisutnost satelitoza, <i>in-transit</i> metastaza i/ili mikrosatelitnih metastaza</b>
NX	regionalni limfni čvorovi nisu analizirani	ne
N0	nisu pronađene regionalne metastaze	ne
<b>N1</b>	<b>1</b>	
N1a	1 klinički okultan, dokazan biopsijom limfnog čvora čuvara	ne
N1b	1 klinički identificiran	ne
N1c	0 metastatskih limfnih čvorova	da
<b>N2</b>	<b>2-3</b>	
N2a	2-3 klinički okultna, dokazani biopsijom limfnog čvora čuvara	ne
N2b	2-3, od čega je bar 1 identificiran klinički	ne
N2c	1 klinički okultan ili klinički identificiran	da
<b>N3</b>	<b>≥4</b>	
N3a	≥ 4 klinički okultna, dokazani biopsijom limfnog čvora čuvara	ne
N3b	≥ 4, od čega je bar 1 klinički identificiran ili prisustvo bilo kojeg broja crnih limfnih čvorova	ne
N3c	≥ 2 klinički okultna ili klinički identificirana i/ili prisustvo bilo kojeg broja crnih limfnih čvorova	da

**Tablica 3.** M klasifikacija melanoma prema *AJCC (American Joint Comitee on Cancer)*, osmo izdanje, objavljeno u *CA Cancer J Clinic*; 2017. godine

<b>M-klasifikacija</b>	<b>Lokalizacija udaljene metastaze</b>	<b>Razina LDH*</b>
<b>M0</b>	udaljene metastaze nisu dokazane	nije primjenjivo
<b>M1</b>	udaljene metastaze dokazane	
<b>M1a</b>	koža, meko tkivo sa mišićima i/ili neregionalni limfni čvor	M1a (0) nije povišena M1a (1) povišena
<b>M1b</b>	pluća ili druga lokalizacija različita od M1a lokalizacija	M1b (0) nije povišena M1b (1) povišena
<b>M1c</b>	Lokalizacija različita od M1a i M1b lokalizacija ali ne u središnjem živčanom sustavu	M1c (0) nije povišena M1c (1) povišena
<b>M1d</b>	Središnji živčani sustav sa ili bez lokalizacija M1a, M1b, M1c	M1d (0) nije povišena M1d (1) povišena

\*kratica: laktat dehidrogenaza

U AJCC klasifikaciji postoje 3 klinička i 4 patološka stadija melanoma. AJCC za procjenu kliničkih stadija (0, I, II, i III) u obzir uzima debljinu tumora prema Breslowu i kliničko radiološki pregled limfnih čvorova. Klinička klasifikacije trebala bi se provoditi nakon kompletne ekscizije primarnog melanoma i uz kliničku procjenu regionalnih limfnih čvorova. Za procjenu patoloških stadija (0, I, II, III i IV) u obzir se uzima također debljina tumora prema Breslowu ali i patohistološki pregled limfnih čvorova nakon biopsije limfnog čvora čuvara ili nakon limfadenektomije. Ti različiti načini kategoriziranja limfnih čvorova su razlika između kliničke i patološke klasifikacije melanoma.

Kod kliničke klasifikacije stadiji I i II temelje se na kliničkom, radiološkom i laboratorijskom isključenju regionalnih limfnih metastaza (N0) dok u stadij III zbog teškoća radiološkog određivanja metastatskih limfnih čvorova spadaju melanomi sa bilo kojim T i bilo kojim N, odnosno dokazanim regionalnim metastazama u regionalnim limfnim čvorovima ili intralimfatičnim metastazama kao što su satelitoze ili *in-transition* metastaze.

Kod patološke klasifikacije stadiji I i II temelje se na debljini tumora i mogućoj prisutnosti ulceracije uz isključenje regionalnih limfnih metastaza i intralimfatičnih metastaza (N0). Patološki stadij III je temeljen na prisutnosti metastaza u limfnim čvorovima (N1-3). Melanomi u stadiju III često su se pogrešno degradirali u stadije II i I jer se metastaze ne bi našle, ali danas je stadij III kod melanoma zahvaljujući biopsiji limfnog čvora čuvara točnije i ranije dijagnosticiran čime se smanjio rizik metastaza i poboljšalo preživljenje bolesnika s tim stadijom. Patološki stadij IV karakterizira prisutnost udaljenih metastaza.

Debljina tumora prema Breslowu je važan prognostički čimbenik jer osim što je obrnuto proporcionalna preživljenju oboljelog od melanoma, veća debljina melanoma povećava rizik metastaza u regionalnim limfnim čvorovima čime se probiru bolesnici kojima bi se trebala učiniti biopsiju limfnog čvora čuvara (21,23,24).

Najvažniji prognostički čimbenici za oboljele od melanoma su debljina tumora po Breslowu, stupanj invazije kože po Clarku za melanome < 1mm i prisutnost ulceracija. Ostali prognostički čimbenici su dob, spol, lokalizacija primarnog tumora, regresija melanoma i mitotički indeks (21). Prisutnost ulceracija je uz debljinu tumora prema Breslowu najvažniji prognostički čimbenik za lokalizirane melanome ( stadij I i II). Definira se kao histološkim pregledom potvrđena odsutnost epidermisa nad melanomom. Osobe sa ulceriranim melanomom su pod većim rizikom da će melanom metastazirati i imaju niže preživljenje nego osobe sa istom T-klasifikacijom ali bez ulceracije melanoma.

U bolesnika sa metastazama u regionalnim limfnim čvorovima, dakle oni sa stadijem III, najvažniji prognostički faktori su broj metastatskih limfnih čvorova. Važan prognostički čimbenik stadija III je i tumorsko opterećenje u limfnim čvorovima, odnosno da li su prisutne mikrometastaze ili makrometastaze. Negativni prognostički čimbenici u stadiju III su i prisutnost ulceracija i prisutnost satelitoza i *in-transit* metastaza. Satelitoze su su tumorska žarišta koja se nalaze unutar 2 cm od primarnog tumora ali su jasno odvojeni od njega. *In-transition* metastaze su su tumorska žarišta udaljene >2 cm od primarnog tumorskog žarišta.

Za bolesnike sa udaljenim metastazama (stadij IV) najvažniji prognostički pokazatelji su broj anatomskih lokalizacija sa udaljenim metastazama i povišenost razine LDH (laktat dehidrogenaze), pri čemu oni s više mjesta udaljenih metastaza i s povišenom LDH imaju lošiju prognozu preživljenja (21,24).

Prognostički čimbenik je i lokalizacija primarnog tumora pri čemu melanomi lokalizirani na glavi, vratu, trupu, šakama, stoplima imaju lošiju prognozu. Osobe sa melanomom starije od 50 godina imaju lošiju prognozu (7). U SAD-u u razdoblju od 1992. do 2004. godine ukupna smrtnost od melanoma kod ne-latino bijelaca je porasla za 0,4%. Za te muškarce i žene starije od 65 godina smrtnost je porasla za 1,7%, dok su najveći porast smrtnosti od 1,9 % imali muškarci stariji od 65 godina. U istom razdoblju kod mlađih žena i muškaraca zabilježen je pad smrtnosti. Da se zaključiti kako je dob je važan čimbenik rizika za lošiji ishod kod melanoma vjerojatno zbog nakupljenih oštećenja DNK tijekom godina (15).

Visoki mitotički indeks je negativan prognostički čimbenik i neovisan je o ostalim čimbenicima (21). Melanomi u regresiji su rizični čimbenik. To su oni melanomi čije su tumorske stanice napadnute od strane limfocita T imunostava i time degradirani na niži stadij. Melanomi u regresiji su indikacija za biopsiju limfnog čvora čuvara. Mikroskopski sateliti (mikrosateliti) su metastaze promjera >0,05 mm koje se mogu naći u retikularnom dermisu, subkutanome tkivu ili krvnim žilama i loš su prognostički čimbenik (9). Osobe koje imaju metastaze u regionalne limfne čvorove vjerojatno će razviti i udaljene metastaze, a nakon toga medijan preživljenja je 6 do 9 mjeseci, a petogodišnje preživljenje je <5 % (14).

## 1.5.Limfogeno metastaziranje

Mehanizam metastaziranja započinje tumorskom inicijacijom, a nastavlja se tumorskom progresijom i invazijom nakon čega slijedi metastaziranje. Metastaziranje također ima nekoliko faza, kreće od angiogeneze, izbjegavanja imunskog susutava, embolizacije, kapilarne adhezije, ekstravazije do kolonizacije mjesta različitog od lokalizacije primarnog tumora. Metastaze melanoma mogu se razviti u regionalnim limfnim čvorovima kao *in-transition* lezije ili satelitoze i u udaljenim organima pri čemu metastaziranje omogućuje limfna drenaža, krvotok i kemotaksija. Proučavanje limfatičnog endotelijalnog hijaluronskog receptora-1 (*LYHE-1*) kao markera za normalne i sa tumorom povezane limfne žile omogućio je bolju analizu melanomske tumorske limfangiogeneze (27,28).

Kada atipični melanociti prodru u dermis incidencija metastaza povećava se proporcionalno sa debljinom melanoma (7). Za melanom je karakteristično da unatoč istovjetnoj lokalizaciji kod različitih ljudi može imati različita područja limfatične drenaže. Melanomi gornjih udova i trupa mogu imati drenažno područje u aksilarnim limfnim čvorovima, melanomi ramena mogu imati drenažno područje u aksilarne, supraklavikularne i infraklavikularne limfne čvorove, a najnepredvidljivija limfatična drenaža je za melanome glave i vrata. Melanomi gornjih udova i trupa imaju najveću predilekciju za razvijanje satelitoza i in-situ metastaza, dok su metastaze melanoma glave i vrata najsloženije jer ti melanomi imaju predilekciju za razvijanje regionalnih metastaza, satelitoza i *in-transition* metastaza i za udaljene metastaze (26,27).

## 1.6.Dijagnostički postupci

Dijagnostika kožnog melanoma obuhvaća postupke dijagnostike primarnog tumora, postupke dijagnostike regionalnih metastaza i postupke dijagnostike udaljenih metastaza. Za dijagnozu primarnog tumora melanoma važna je anamneza, klinički fizikalni pregled, fotografija, dermatoskopija i biopsija uz patohistološku analiza sumnjive lezije. Iz anamneze važno je obratiti pozornost na bolesnikovu izjavu o početku i trajanju promjene neke lezije, o općim i drugim simptomima te mogućim rizičnim čimbenicima. Pri kliničkom pregledu treba pregladati cijelu kožu i vidljive sluznice, kožne adnekse, genitalne regije te stanje limfnih čvorova. Također pri pregledu primjenju se pravilo ABCDE. Dodatne dijagnostičke metode su dermatoskopija i epiluminiscentna mikroskopija. Dermatoskopija je neinvazina



dijagnostička metoda kojom se omogućuje detaljnija vizualna analiza morfologije pigmentirane lezije na razini epidermisa i papilarnog dermisa. Epiluminiscentna mikroskopija omogućuje vizualnu analizu pigmentirane lezije uz povećanje od 6 do 40 puta.

Biopsija je najvažnija dijagnostička metoda za sumnjive pigmentirane lezije jer se samo biopsijom i patohistološkom analizom može postaviti dijagnoza melanoma. Vrste biopsije su ekscizijska, incizijska i subungvalna. Ekscizijska se najčešće izvodi, a podrazumijeva potpunu eksciziju pigmentirane lezije sa 1 do 2 mm zdravog ruba kože uz leziju (19, 26). Kod bolesnika sa dijagnosticiranim melanomom dijagnostika regionalnih metastaza provodi se kliničkim fizikalnim pregledom limfnih čvorova, ultrazvukom i citološkom punkcijom da se utvrdi jesu li klinički i citološki pozitivni ili negativni. Ako su pozitivni indicirana je terapijska limfadenektomija, a ako nisu indicirana je limfoscintigrafija ili limfatično označavanje kojima se otkrije bazen limfni čvorova u koje će melanom metastazirati. Dijagnostika udaljenih metastaza provodi se laboratorijskim testovima, radiološkim metodama te biopsijom i patohistološkom analizom.

Nakon fizikalnog pregleda, laboratorijskih testova i radiološke obrade dijagnoza udaljenih metastaza potvrđuje se na temelju biopsije i patohistološke analize (26). Otprilike 70% melanoma se dijagnosticira u ranoj fazi dok je debljina prema Breslowu <1 mm uz veliku uspješnost izlječenja, a oni melanomi dijagnosticirani kasnije sa debljinom prema Breslowu >1 imaju lošiju stopu izlječenja (12).

### **1.7. Uloga biopsije limfnog čvora čuvara u liječenju melanoma**

Limfni čvor čuvar (eng. *sentinel lymph node, SLN*) je prvi limfni čvor koji prima limfu iz drenažnog područja lokacije primarnog tumora. Biopsija limfnog čvora čuvara (*sentinel lymph node biopsy, SLNB*) je dijagnostički postupak koji ima veliku važnost u određivanju stadija bolesti i samog liječenja melanoma. Termin „*sentinel*“ čvor prvi je uveo Gould 1911. godine, Morton je za identificiranje „*sentinel*“ čvora rabio boju, a 1993. godine Alex i Krag su uz boju uveli i uporabu radioizotopa s ciljem bolje identifikacije „*sentinel*“ čvora.

Biopsijom čvora čuvara može se otkriti stanje regionalnih limfnih čvorova ranije negoli kliničkim pregledom ili radiološki. Samim time zbog ranijeg otkrivanja kasnije eventualno otklanjanje limfnih čvorova ne ometa tumorska masa. Bolesnici kojima se utvrde negativni regionalni limfni čvorovi imaju povoljniju prognozu jer je mala mogućnost metastaza u ostalim regionalnim limfnim čvorevima pa se ne podliježu radikalnoj disekciji

regionalnih limfnih čvorova čime im je smanjen poslijeoperacijski morbiditet. Uz dvostruku tehniku označavanja radioizotopom i bojom danas je točnost identifikacije limfnog čvora čuvara oko 95% (25,30). Biopsija limfnog čvora čuvara je jako korisna kod melanoma mekog oglavka jer kod njih je posebno teško odrediti smjer metastaziranja koji može biti iza uha u retroaurikalne i okcipitalne limfne čvorove ili ispred uha u paratiroidne limfne čvorove (21).

## **1.8. Biopsija limfnog čvora čuvara**

### **1.8.1. Indikacije za *SLNB***

Indikacije za biopsiju limfnog čvora čuvara su:

- deblji od 0,8 mm (klasifikacija po Breslowu)
- ulceracija
- Clark IV i više
- regresija
- melanomi tanji od 0,8 mm sa  $\geq 2$  mitoze/mm<sup>2</sup> i/ili limfovaskularna invazija (26,30,31).

Negativna strana biopsije limfnih čvorova čuvara kod melanoma debljine  $\geq 4$  mm može biti povećani rizik okultnih sistemskih metastaza i mikrometastaza u slučaju negativnog nalaza čvora. Postotak mikrometastaza nađen u takvih melanoma sa klinički negativnim limfnim čvorovima je nakon negativne biopsije limfnog čvora čuvara oko 32% (29).

### **1.8.2. Kontraindikacije za *SLNB***

Kontraindikacije za biopsiju limfnog čvora čuvara su:

- prisutnost svježeg ožiljka između lokacije injiciranja radioizotopa i limfnog čvora čuvara
- tanki melanomi (debljine po Breslowu  $< 0,8$  mm) koji nisu ulcerirani,
- tanki melanomi (debljine po Breslowu  $< 0,8$  mm) koji imaju  $< 2$  mitoze/mm<sup>2</sup>
- tanki melanomi (debljine po Breslowu  $< 0,8$  mm) koji nemaju limfovaskularnu invaziju
- tanki melanomi (debljine po Breslowu  $< 0,8$  mm) koji nisu stupnja Clark IV ili V
- tanki melanomi (debljine po Breslowu  $< 0,8$  mm) koji nisu u regresiji
- prethodna rekonstrukcija rotacijskim reznjevima

- alergije na radiofarmak ili vitalnu boju („*vital blue dye*“)
- prethodna disekcija ili biopsija limfnih čvorova nazočnost presadnica u limfnom bazenu (26,30,31).

### 1.8.3. Limfoscintigrafija

Za određivanje limfnog čvora čuvara važno ga je prvo pravilno označiti. Na odjelu nuklearne medicine u području kože oko primarnog tumora ili ako je melanom već prethodno uklonjen na području poslijeoperacijskog ožiljka intradermalno se injicira 0,2 ml radioizotopa tehnecija 99m. Potom se limfoscintigrafski statičkim i dinamičkim snimanjem gama-kamerom svakih 15 minuta unutar 2 sata prikaže limfno drenažno područje primarnog tumora gdje se prvi limfni čvor u drenažnom području smatra limfnim čvorom čuvarom i njegova projekcija na koži se označi. Nakon limfoscintigrafije i označavanja čvora čuvara na koži preporučljivo je unutar 24 sata provesti kirurški postupak biopsije limfnog čvora čuvara. Limfoscintigrafija nije pouzdana nakon široke lokalne ekscizije melanoma, nakon rekonstrukcije režnjem, prethodne disekcije limfnih čvorova ili biopsije limfnog bazena za koji se prepostavlja da je drenažno područje melanoma (25,26). Za uspješnu biopsiju potrebno je intraoperacijski detektirati limfni čvor čuvar. U tu svrhu se prije postupka biopsije intradermalno injicira 2,5 % vitalna boja (*eng.* „*vital blue dye*“) u područje primarnog tumora ili poslijeoperacijskog ožiljka. Potom se gama sondom utvrdi „vruća točka“ koja označava mjesto najjače radioaktivnosti ujedno i mjesto čvora čuvara (Slika 9).



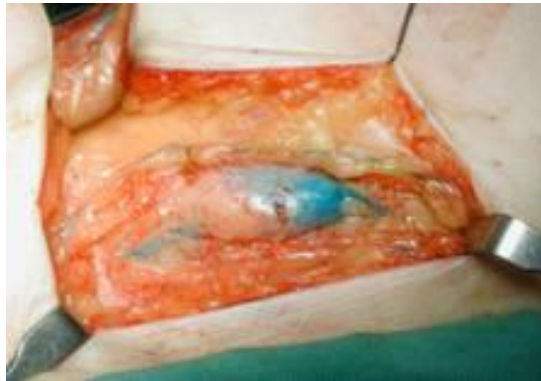
**Slika 9.** Gama sonda

Preuzeto s:

[https://humanhealth.iaea.org/HHW/Technologists/NuclearMedicineTech/Educationalresources/NuclearMedicinePhysicsforNMT/Equipment/Gamma\\_Probe/index.html](https://humanhealth.iaea.org/HHW/Technologists/NuclearMedicineTech/Educationalresources/NuclearMedicinePhysicsforNMT/Equipment/Gamma_Probe/index.html)

Da bi mjesto najjače radioaktivnosti bilo potvrđeno kao vruća točka odnosno kao vrući čvor mora biti triput radioaktivnije od okolice. Vruća točka bi se trebala podudarati sa

kožnom oznakom definiranom limfoscintigrafski. Preko područja „vruće točke“ napravi se incizija i preparacijom tkiva traži plavo obojeni limfni čvor koji se potom ispita gama sondom (Slika 10, Slika 11).



**Slika 10.** Plavo obojeni limfni čvor

Preuzeto s: <http://www.nzmu.co.nz/sentinel-node-biopsy>



**Slika 11.** Plavo obojeni limfni čvor se ispituje gama sondom

Preuzeto s: <http://www.nzmu.co.nz/sentinel-node-biopsy>

Ako je njegova radioaktivnost tijekom 10 sekundi 10 puta veća od vrijednosti radioaktivnosti njegove okolice on se smatra limfnim čvorom čuvarom i ekstirpira. Nakon ekstirpacije čvora gama sondom se provjerava ostatna šupljina tkiva i sam ekstirpirani čvor. Može se zaključiti da je ekstirpirani čvor ujedno i limfni čvor čuvar ako u ostatnoj operacijskoj šupljini nema značajnije radioaktivnosti, a ekstirpirani čvor je plave boje i jake radioaktivnosti. U situacijama kad se nađe čvor koji nije plavo obojen, a značajno radioaktivan ili je plavo obojen, a nije značajno radioaktivan takav čvor se također ekstirpira. Potom se ekstirpirani limfni čvor patohistološki analizira tehnikama S100, HMB 45 ili molekularnim tehnikama. Pouzdanost nalaza koji govori o prisustvu ili odsustvu bolesti u limfnom čvoru čuvaru je 95% (25,30,33).

#### **1.8.4. Lažno pozitivan nalaz**

Kod ex tempore analize limfnog čvora čuvara može doći do lažno pozitivnog rezultata te posljedične evakuacije skupine limfnih čvorova što uzrokuje nepotreban morbiditet kod bolesnika. Zato se zbog takvih lažno pozitivnih rezultata ne smije raditi disekcija regionalnih limfnih čvorova na osnovu ex tempore rezultata.

#### **1.8.5. Lažno negativan nalaz**

Lažno negativni nalaz biopsije limfnog čvora čuvara označava pronalazak metastaza pri naknadnom pregledu u limfatičnom bazenu koji je bio identificiran kao negativan pri prethodnoj biopsiji limfnog čvora čuvara. Broj lažno negativnih nalaza biopsije kod oboljelih od melanoma kreće se od 10 do 15%. Razlozi lažno negativnih nalaza mogu biti pogrešan presjek za histopatološku analizu, neadekvatna histopatološka analiza, netočno lociranje limfnog čvora čuvara ili pojava metastaza u limfnim čvorovima nakon biopsije limfnog čvora čuvara (30,32).

### **1.9. Kirurško liječenje melanoma**

#### **1.9.1. Lokaliziranog (stadij 0, I i II)**

Osnova liječenja primarnog kožnog melanoma je kirurško liječenje. Postupak ekscizije primarnog tumora označava uklanjanje samog tumora i okolnog ruba zdrave kože i potkožnog tkiva do fascije čime se želi postići trajna kontrola bolesti. Veličina ekscizije primarnog tumora ovisi o samoj veličini tumora, debljini po Breslowu, histološkom tipu, prisutnosti ulceracija i općem stanju bolesnika. Za melanome in situ (Tis) preporučeno je da veličina ekscizije primarnog tumora bude sa rubom isječka zdravog okolnog tkiva od 0,5 do 1 cm. Za kožne melanome stadija T1 ( $\leq 1$  mm) preporučena je ekscizija sa rubom isječka zdravog okolnog tkiva od 1 cm. Za melome stadija T2 ( $>1 - 2$  mm) preporuka je da ekscizija bude sa rubom isječka zdravog okolnog tkiva od 1 do 2 cm. Za melanome stadija T3 ( $>2 - 4$  mm) preporuka je da ekscizija bude sa rubom isječka zdravog okolnog tkiva od 2 cm. Za melanome T4 ( $>4$  mm) također je preporuka da ekscizija bude sa rubom isječka zdravog okolnog tkiva od 2 cm. Nakon što je primarna lezija ekscidirana njene patološke

karakteristike koriste se za procjenu rizika, prognostičkih čimbenika i procjenu kliničkog toka bolesti u pacijeta. Ukoliko se defekt nastao širokom ekscizijom primarnoga melanoma odnosno ožiljak ne može zatvoriti primarno tada se defekti mogu zatvoriti slobodnim kožnim transplatatima i/ili režnjevima (33,34).

### **1.9.2. Regionalne bolesti (stadij III)**

Kirurško liječenje ima prednost nad kemoterapijom i radioterapijom u liječenju regionalne melanomske bolesti. Sastoji se od lokalne ekscizije primarnog melanoma sa rubnim isječkom zdravog okolnog tkiva i kirurškog liječenja regionalnih limfnih čvorova. Širina ruba zdravog okolnog tkiva pri eksciziji primarnog melanoma određena je kao i kod lokaliziranog stadija debljinom primarnog tumora po Breslowu (Tis, T1, T2, T3, T4). Kirurško liječenje regionalnih limfnih čvorova se radi elektivnom disekcijom regionalnih limfnih čvorova (*elective lymph node dissection*, *ELND*) kod dokazanih presadnica u dotičnom limfnom bazenu. Presadnice moraju biti definitivno dokazane citološki ili iglenom biopsijom i/ili PET/CT i/ili sentinel biopsijom. Sentinel biopsija kao dijagnostički postupak čini prvi operacijski akt, a nakon definitivnog patohistološkog nalaza pozitivnog limfnog čvora čuvara u drugom operacijskom aktu učini se *ELND*. Ne smije se raditi *ELND* na osnovu ex tempore patohistološke analize u istom operacijskom aktu kao i *SLNB* radi lažno pozitivnih rezultata već se rade u dva operacijska akta (30,33).

### **1.9.3. metastatske bolesti (stadij IV)**

Kirurško liječenje metastatske melanomske bolesti ima za cilj odstraniti svaku dostupnu metastazu. Metastaze u koži, potkožnom tkivu i udaljenim limfnim čvorovima se ekscidiraju u svrhu izliječenja. U plućima se ekscidiraju do tri unilobularne metastaze u svrhu produženja preživljenja. Ako su u gastrointestinalnom sustavu metastaze izolirane dolazi u obzir kirurška resekcija, ako su multiple kirurški se uklanjaju one simptomatske u svrhu produženja preživljenja. Metastaze u slezeni uklanjaju se splenektomijom (33).

## **1.10. Onkološko liječenje**

Kod presadnica u limfnome čvoru čuvaru u nekim institucijama primjenjuje se adjuvantna imunoterapija interferonom- $\alpha$  2b (IFN 2b) 6 do 12 mjeseci jer smanjuje rizik povratka bolesti. Adjuvantna radioterapija se koristi nakon resektiranih regionalnih limfnih čvorova u svrhu prevencije povratka bolesti. Najčešće se primjenjuje rjeđa aplikacija visokih doza po frakciji takozvano hipofrakcioniranje. U liječenju metastatske bolesti od kemoterapeutika se u nekim institucijama koriste dakarbazin i interleukin 2, ali sa blagim i kratkotrajnim uspjehom u postizanju remisije. Noviji lijekovi za liječenje metastatskog melanoma su monoklonsko protutijelo ipilimumab i ciljana terapija vemurafenibom. Ipilimumab se veže za CTL-4 biljeg na limfocitima T i dezinhibira antitumorski odgovor imunog sistema te omogućuje bolje preživljenje bolesnika nego s dakarbazinom. Vemurafenib je selektivni inhibitor BRAF-kinaze. U onih melanoma sa BRAF V600E mutacijom vemurafenibom se postiže odličan odgovor melanoma na terapiju (1,34).

## **1.11. Prognoza u bolesnika s melanomom**

Melanom je uzrok otprilike 60% smrtnih slučajeva zbog kožnih karcinoma (20). U Hrvatskoj 2008. godine melanom je bio uzrok 1,1% smrti od karcinoma u muškaraca, a 1,4% smrti od karcinoma u žena. U razdoblju od 1988. do 2008. godine u Hrvatskoj je bilo 1568 smrti muškaraca i 1323 smrti žena od melanoma. Uspoređujući dva petogodišnja razdoblja od 1988. do 1992. i od 2003. do 2008. godine ukupno povećanje smrtnost od melanoma je poraslo za 45% kod muškaraca i 50% kod žena. Hrvatska je u razdoblju od 1988. do 2008. imala treću stopu smrtnost od melanoma za muškarce i četvrtu za žene u odnosu prema ostatku Europe (10).

U svijetu je 2012. godine bilo 55,000 smrti zbog malignog melanoma što čini 0,7% svih smrti zbog karcinoma (17). U Australiji u razoblju od 1950. do 2002. zabilježen je pad smrtnosti od melanoma za oba spola kod mlađih od 55 godina. Za oba spola starosti od 55 do 79 godina uočena je stabilnost stope smrtnosti smrtnosti bez pada ili povećanja vrijednosti, a za osobe oba spola od 80 godina i starije uočen je statistički značajan rast stope smrtnosti u tome razdoblju i to 3-4 % godišnje. Tijekom 1950-ih stopa smrtnosti je za oba spola rasla i to otprilike 7% godišnje, tijekom 1960-ih, 1970-ih i 1980-ih stopa smrtnosti je nastavila rasti i to za muškarce 3,1% godišnje, a za žene 1,6% godišnje. Tijekom 1990-ih pa do 2002. stopa

smrtnosti se stabilizirala kod muškaraca uz stopu rasta od 0,1%, dok je kod žena u tom razdoblju zabilježen značajan pad stope smrtnosti od 0,8% godišnje. Stabilizacija i pad stope smrtnosti kod žena vjerojatno je posljedica poboljšanih načina liječenja, ranije dijagnoze i povećanja aktivnosti primarne prevencije (18).

U SAD-u petogodišnje relativno preživljenje kod osoba oboljelih od melanoma je 91%, a za lokalizirani stadij čak 99%, dok je u Europi petogodišnje relativno preživljenje 81%. Najviše petogodišnje relativno preživljenje u Europi ima Švicarska 90%, a pri vrhu su i Švedska, Nizozemska, Škotska (2). Poboljšanje preživljenja vjerojatno ima veze i s napretkom dijagnostičkih metoda, ranijoj detekciji melanoma, ranijoj resekciji sumnjivih pigmentiranih lezija i većom osviješćenošću građana programima javog zdravstva kojima se upozorava na melanom (4). Pacijenti sa melanomom u povijesti bolesti imaju rizik od 4 do 8 % da će za života dobit sekundarni primarni melanom. Zato je kod njih bitno da idu na redovite kontrolne preglede.

*American Academy of Dermatology (AAD)* u svojim smjernicama za kontrolne preglede preporuča preglede cijele kože i limfnih čvorova u intervalima ovisno o individualnim faktorima rizika, a preporučljivo je da budu svako 2-12 mjeseci. Individualni faktori rizik koji se uzimaju u obzir su stadij melanoma, prisutnost atipičnih nevusa, obiteljska povijest melanoma i sposobnost pacijenta da sam prepozna simptome i znakove bolesti. Pacijentima se preporuča da mjesečno sami pregledaju svoju kožu i limfne čvorove. Laboratorijski testovi i slikovna dijagnostika se ne preporuča za asimptomatske pacijente, a za one sa rizicima se preporuča slikovna dijagnostika ali ne nakon što je prošlo 5 godina od bolesti.

Europsko udruženje za medicinsku onkologiju (*ESMO*) u svojim smjernicama za kontrolne preglede ukazuje na važnost edukacije pacijenta i cijeloživotne samopreglede. Pošto tanki melanomi imaju mali rizik za relaps bolesti ne preporučuje se slikovna dijagnostika na kontrolnim pregledima za pacijente koji su ih imali. Pacijentima koji su imali deblje melanome ili nedavnu resekciju melanoma preporuča se slikovna dijagnostika (CT ili PET) na kontrolnom pregledu, uz eventualne laboratorijske testove od kojih je serum S100 najprikladniji marker iz krvi za relaps bolesti (35).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1 Primarni cilj istraživanja**

Utvrđiti uspješnost identifikacije i postotak pozitivnih limfnih čvorova čuvara u bolesnika s melanomom u KBC Split, Klinici za kirurgiju, Zavodu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i opeklane.

## **2.2. Sekundarni cilj istraživanja**

- a) odrediti lokalizaciju pozitivnih i negativnih SLNB
- b) usporediti patohistološke karakteristike melanoma u skupinama pacijenata sa pozitivnim i negativnim limfnim čvorom čuvarom

## **2.3. Hipoteza**

Hipoteza ovog istraživanja jest: rezultati biopsije limfnog čvora čuvara kod pacijenata sa kožnim melanomom na Klinici za kirurgiju, Zavodu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i opeklane KBC-a Split se podudaraju sa rezultatima iz literature.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su svi bolesnici kojima je učinjena biopsija limfnog čvora čuvara u razdoblju od 12. srpnja 2011. do 1. lipnja 2016. na Klinici za kirurgiju, Zavodu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i opeklone KBC-a Split.

Kriteriji uključenja:

- bolesnici sa kožnim melanomom kojima je učinjena biopsija limfnog čvora čuvara

Kriteriji isključenja:

- bolesnici sa kožnim melanomom kojima nije učinjena biopsija limfnog čvora čuvara

### **3.2. Organizacija studije**

Vrsta rađene studije je retrospektivna. Istraživanje je prema ustroju kvantitativnog tipa, a po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa.

### **3.3. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno na Klinici za kirurgiju, Zavodu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i opeklone KBC-a Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Izvor podataka su protokoli operacijskih zahvata na Klinici za kirurgiju, Zavodu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i opeklone KBC-a Split te povijesti bolesti sa Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split u digitalnom obliku.

### **3.5. Statistička obrada podataka**

Za obradu teksta prikupljenih podataka korišten je programski paket Microsoft Office, a za obradu i tablični prikaz prikupljenih podataka korišten je Microsoft Excel. Za statističku analizu podataka korišten je statistički programski paket SOFA (Statistics Open for All, Paton-Simpson & Associates Ltd., Mount Albert, Auckland, NZ). Kvantitativni podaci su

opisani medijanom i rasponom, a kategorijske varijable su izražene apsolutnim brojevima i postocima. Razlike srednjih vrijednosti kvantitativnih podataka obrađene su *Mann-Whitney U* testom i *Chi squared* ( $\chi^2$ ) statističkim testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $p < 0,05$ .

### 3.6. Opis istraživanja

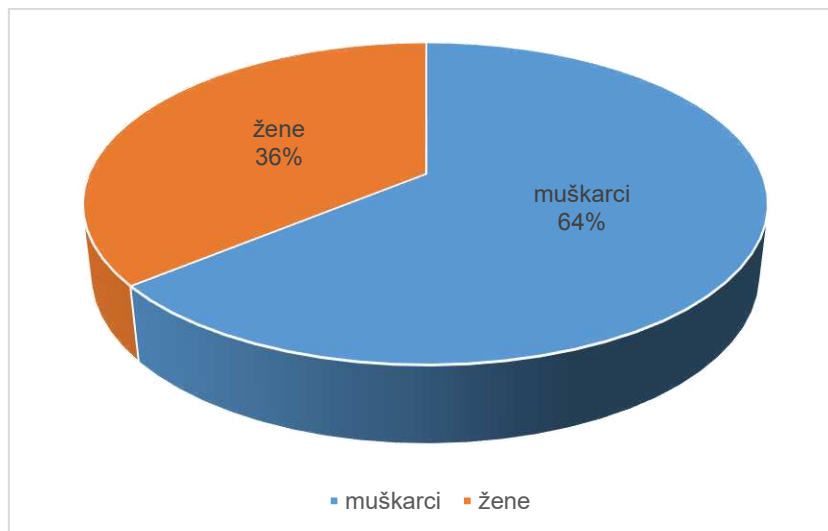
Iz protokola Klinike za kirurgiju, Zavoda za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i opekline KBC-a Split izdvojeni su pacijenti sa kožnim melanomom kojima je rađena biopsija limfnog čvora čuvara. Tim pacijentima su iz povijesti bolesti u digitalnom obliku sa Klinike zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split izvađeni podatci o melanomu i rezultatu biopsije limfnog čvora čuvara. Pacijenti su podijeljeni na dvije skupine koje su uspoređivane. Jedna skupina su oni s pozitivnim nalazom SLNB, a drugu skupinu čine oni s negativnim nalazom SLNB.

Promatrane skupine usporedili smo s obzirom na:

- a) debljinu melanoma (klasifikacija po Breslowu)
- b) stupanj invazije kože po Clarku
- c) broj mitozu
- d) prisutnost ulceracije
- e) prisutnost regresije

## **4. REZULTATI**

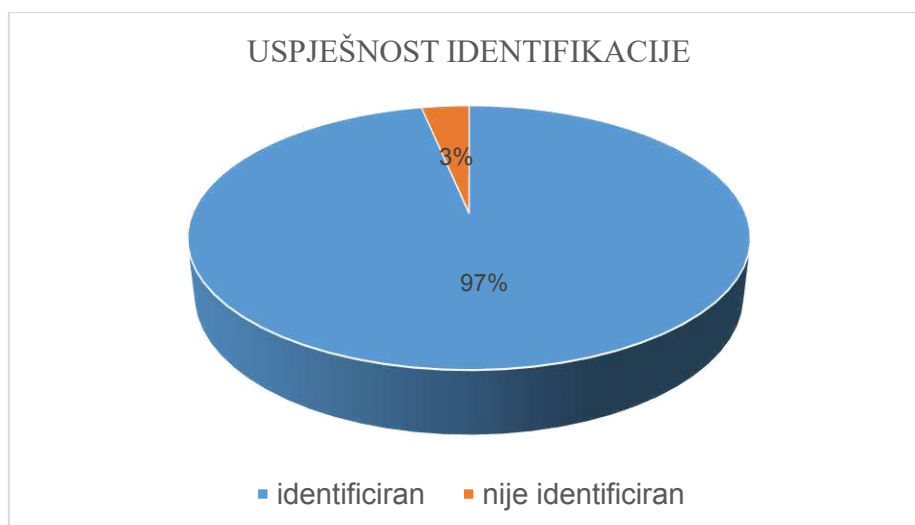
U razdoblju od 12. srpnja 2011. do 1. lipnja 2016. biopsija limfnog čvora čuvara je obavljena na 228 pacijenata sa melanomom kože. Od tog broja pacijenata žena je bilo 82 (35,96%), a muškaraca 146 (64,04%) (Slika 12, Tablica 9).



**Slika 12.** Raspodjela 228 pacijenta s melanomom kože kod kojih je urađena *SLNB* po spolu

Srednja dob svih 228 pacijenata sa melanomom bila je 64,9 uz standardnu devijaciju  $\pm 16,09$ . Srednja dob pacijenata koji su imali pozitivan nalaz biopsije limfnog čvora čuvara bila je  $66,8 \pm 18,27$ , a onih koji su imali negativan nalaz bila je  $63,4 \pm 16,33$  (Tablica 9).

Broj napravljenih *SLNB* kod 228 pacijenata je bio 276. Limfni čvor čuvar je identificiran u 267 biopsija uz uspješnost identifikacije 96,73%, a u 9 (3,26%) biopsija nije bio identificiran (Slika 13).



**Slika 13.** Uspješnost identifikacije limfnog čvora čuvara kod 276 biopsija

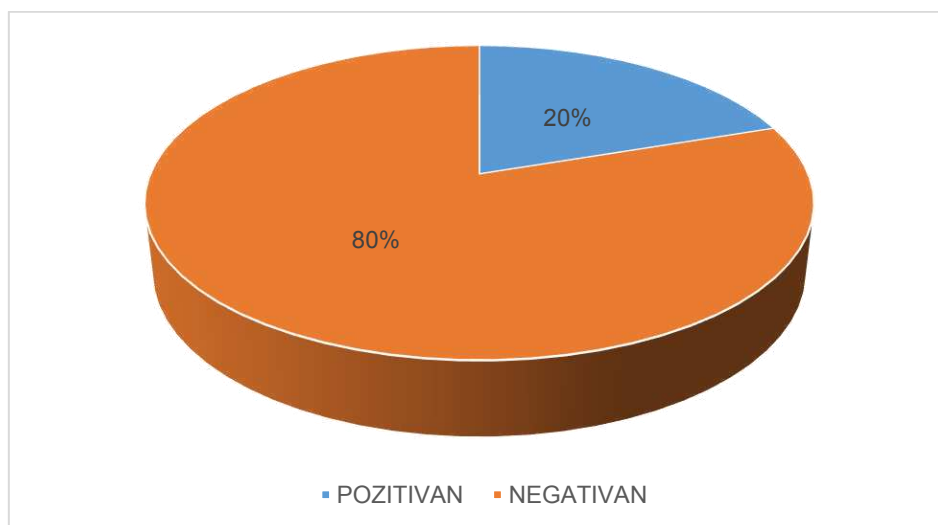
Najčešće lokalizacije obavljenih SLNB su bile lijeva aksila sa 104 (37,86%) , desna aksila sa 76 (27,54%), lijeva prepona sa 41 (14,86%) i desna prepona sa 31 (11,23%) biopsijom (Tablica 4).

**Tablica 4.** Anatomske lokalizacije *SLN* u 228 pacijenata s 276 obavljenih *SLNB*

<b>ANATOMSKA LOKALIZACIJA <i>SLN</i></b>	<b>UKUPNO od 276 <i>SLNB</i></b>
submandibularno lijevo	1 (0,36)
aksilarno lijevo	104 (37,68)
aksilarno desno	76 (27,54)
lijeva prepona	41 (14,86)
desna prepona	31 (11,23)
supraklavikularno lijevo	4 (1,45)
lopatično desno	3 (1,09)
vrat desno	1 (0,36)
vrat lijevo	3 (1,09)
poplitealno lijevo	1 (0,36)
retroaurikularno lijevo	1 (0,36)
submandibularno desno	1 (0,36)
nema podataka	9 (3,26)

Podatci su prikazani kao apsolutan broj i postotak.

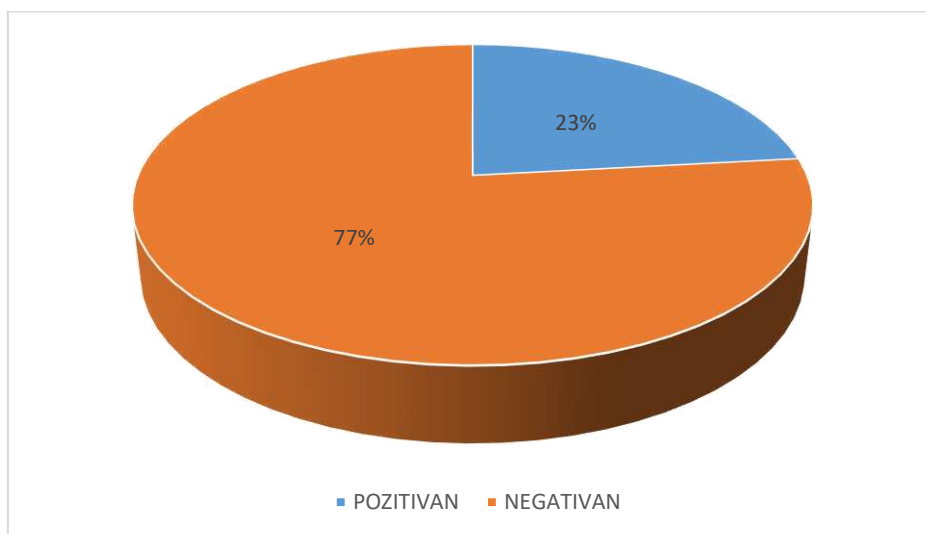
Od 267 biopsija u kojima je limfni čvor čuvar bio identificiran broj pozitivnih limfnih čvorova čuvara je bio 53 (19,85%), a broj negativnih bio je 214 (80,15%) (Slika 14).



**Slika 14.** Postotak pozitivnih limfnih čvorova čuvara u 267 biopsija

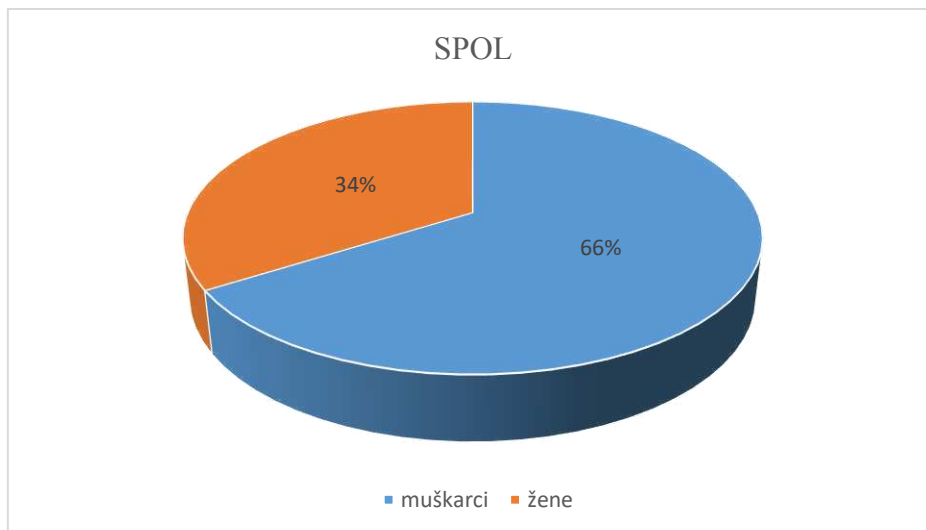


Od 228 pacijenata kojima je rađena *SLN* biopsija 53 (23,24%) pacijenta su imala pozitivan limfni čvor čuvar, a 175 (76,75%) pacijenata je imalo negativan limfni čvor čuvar (Slika 15).



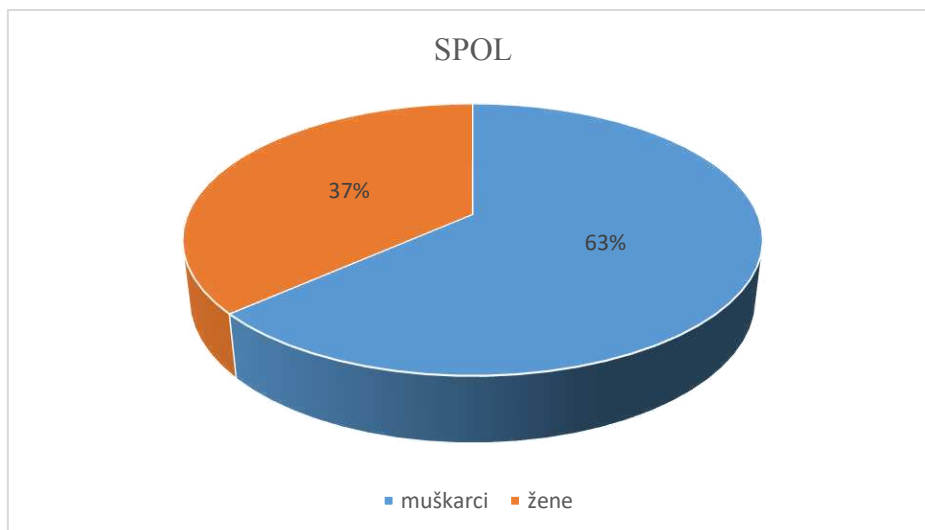
**Slika 15.** Postotak pozitivnih limfnih čvorova čuvara u 228 pacijenata

Među 53 pacijenta u skupini s pozitivnim limfnim čvorom čuvarom žena je bilo 18 (33,96%), a muškaraca 35 (66,04%) (Slika 16).



**Slika 16.** Raspodjela pacijenta po spolu u skupini s pozitivnim *SLN*

Među 175 pacijenta u skupini s negativnim limfnim čvorom čuvarom žena je bilo 64 (36,57%), a muškaraca 111 (63,43%) (Slika 17).



**Slika 17.** Raspodjela pacijenata po spolu u skupini s negativnim *SLN*

Najviše pozitivnih limfnih čvorova čuvara bilo je identificirano u područjima aksilarno lijevo 27 (50,94%), aksilarno desno 9 (16,98%) i u područjima desne prepone 7 (13,21%) i lijeve prepone 6 (11,32%) (Tablica 5).

**Tablica 5.** Anatomske lokalizacije pozitivnih limfnih čvorova čuvara

<b>ANATOMSKE LOKALIZACIJE POZ</b>	<b>UKUPNO 53</b>
<i>SLN</i>	
aksilarno desno	9 (16,98)
aksilarno lijevo	27 (50,94)
lijeva prepona	6 (11,32)
desna prepona	7 (13,21)
vrat desno	1 (1,89)
supraklavikularno lijevo	2 (3,77)
lopatično desno	1 (1,89)

Podatci su prikazani kao apsolutan broj i postotak.

Najviše negativnih limfnih čvorova čuvara otkriveno je u područjima aksilarno lijevo 77 (34,53%), aksilarno desno 67 (30,04), lijeva prepona 35 (15,70), desna prepona 24 (10,76%) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Anatomske lokalizacije negativnih limfnih čvorova čuvara

ANATOMSKE LOKALIZACIJE NEGATIVNIH <i>SLN</i>	UKUPNO 214
aksilarno desno	67 (30,04)
aksilarno lijevo	77 (34,53)
desna prepona	24 (10,76)
lijeva prepona	35 (15,70)
lopatično desno	2 (0,90)
vrat desno	0 (0)
supraklavikularno lijevo	2 (0,90)
vrat lijevo	3 (1,35)
poplitealno lijevo	1 (0,45)
retroaurikularno lijevo	1 (0,45)
submandibularno desno	1 (0,45)
submandibularno lijevo	1 (0,45)

Podatci su prikazani kao apsolutan broj i postotak.

Pacijenti nad kojima je bila obavljena *SLNB* imali su dijagnosticirana 233 melanoma, a najviše ih je bilo na koži leđa 79 (33,91%), lijevoj potkoljenici 18 (7,73%), grudnom košu 15 (6,44%), desnoj potkoljenici 14 (6,01%) i trbuhu 14 (6,01%) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Anatomske lokalizacije melanoma na koži u 228 pacijenta kojima je napravljena SLNB

ANATOMSKE LOKALIZACIJE MELANOMA NA KOŽI	Ukupno 233 melanoma (100%)
nema podataka	7 (3,00)
glava	5 (2,15)
vrat	1 (0,43)
klavikularno lijevo	3 (1,29)
desno rame	6 (2,58)
desna ruka	9 (3,68)
lijeva ruka	10 (4,29)
lijeva lakatna jama	1 (0,43)
desna podlaktica	2 (0,86)
lijeva podlaktica	2 (0,86)
hrbat šake	1 (0,43)
prst šake	2 (0,86)
leđa	79 (33,91)
desno lopatično	1 (0,43)
lijevo lopatično	1 (0,43)
lumbalno	7 (3,00)
aksilarno desno	2 (0,86)
aksilarno lijevo	2 (0,86)
desna dojka	1 (0,43)
prsa	4 (1,72)
grudni koš	15 (6,44)
trbuh	14 (6,01)
desna stražnjica	1 (0,43)
lijeva stražnjica	3 (1,29)

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

**Tablica 7.** Anatomske lokalizacije melanoma na koži u 228 pacijenta kojima je napravljena *SLNB* (nastavak)

---

desna prepona	2 (0,86)
desno bedro	8 (3,43)
lijevo bedro	4 (1,72)
desna potkoljenica	14 (6,01)
lijeva potkoljenica	18 (7,73)
potkoljenica	2 (0,86)
desno poplitealno	1 (0,43)
lijevo poplitealno	1 (0,43)
gornji nožni zglob	1 (0,43)
lijevo stopalo	2 (0,86)
desno stopalo	1 (0,43)

---

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

U skupini bolesnika s pozitivnim limfnim čvorom čuvarom bila su dijagnosticirana 53 melanoma. Najviše ih je bilo lokalizirano na koži leđa 14 (26,42%), grudnog koša 6 (11,32%), desnog bedra 4 (7,55%), desne potkoljenice 4 (7,55%), lijeve potkoljenice 4 (7,55%) i lijeve ruke 4 (7,55%) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Anatomske lokalizacije melanoma na koži kod ispitanika s pozitivnim *SLN*

<b>ANATOMSKE LOKALIZACIJE MELANOMA NA KOŽI KOD <i>SLN</i> POZ</b>	<b>Ukupno 53 melanoma (100%)</b>
gornji nožni zglob	1 (1,89)
aksilarno lijevo	2 (3,77)
aksilarno desno	3 (5,66)
desna ruka	1 (1,89)
lijeva ruka	4 (7,55)
desna potkoljenica	4 (7,55)
lijeva potkoljenica	4 (7,55)
leđa	14 (26,42)
desno rame	1 (1,89)
lijevo rame	2 (3,77)
desno bedro	4 (7,55)
lijeva stražnjica	1 (1,89)
nema podataka	1 (1,89)
trbuh	2 (3,77)
klavikularno lijevo	1 (1,89)
desna dojka	1 (1,89)
lopatično lijevo	1 (1,89)
grudni koš	6 (11,32)

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

U skupini bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima čuvarima bila su prisutna 53 melanoma, a najzastupljeniji su bili oni bolesnici s primarnim melanomima klasificiranim kao Breslow stupanj T5, takvih melanoma je bilo 13 (24,53%) i Clark stupnjem invazije kože IV, takvih melanoma je bilo 21 (39,62%). U skupini bolesnika s negativnim limfnim čvorovima čuvarima bilo je prisutno 180 melanoma, a najzastupljeniji su bili oni bolesnici s primarnim melanomima klasificiranim kao Breslow stupanj T2, takvih melanoma je bio 43 (23,89%) i Clark stupnjem invazije kože IV, takvih melanoma je bilo 58 (32,22%) (Tablica 9).

**Tablica 9.** Karakteristike pacijenata koji su bili podvrgnuti *SLNB* i patohistološke karakteristike melanoma

	<b>SVI</b>	<b>SLN POZ</b>	<b>SLN NEG</b>
<b>BROJ BIOPSIJA</b>	267	53 (19,85)	214 (80,15)
<b>BROJ PACIJENATA</b>	228	53 (23,24)	175 (76,75)
Muškarci	146	35	111
Žene	82	18	64
<b>DOB</b>			
srednja vrijednost	64,9	66,8	63,4
± standardna devijacija	±16,20	±18,27	±16,33
<b>BROJ MELANOMA</b>	233	53	180
<b>BRESLOW</b>			
T1	40 (17,17)	5 (9,43)	35 (19,44)
T2	49 (21,03)	6 (11,32)	43 (23,89)
T3	41 (17,6)	9 (16,98)	32 (17,78)
T4	43 (18,45)	12 (22,64)	31 (17,22)
T5	24 (10,3)	13 (24,53)	11 (6,11)
bez podataka	36 (15,45)	8 (15,09)	28 (15,56)
<b>CLARK</b>			
I	1 (0,43)	0 (0)	1 (0,56)
II	28 (12,02)	5 (9,43)	23 (12,78)
III	60 (25,75)	9 (16,96)	51 (28,33)
IV	79 (33,91)	21 (39,62)	58 (32,22)
V	7 (3)	3 (5,66)	4 (2,22)
bez podataka	58 (24,89)	15 (28,3)	43 (23,89)

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

Između skupina pacijenata s pozitivnim *SLN* i negativnim *SLN* nađena je statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima Breslow stupnja ( $p=0,001$ ). Razlika srednjih vrijednosti stupnja po Breslowu između ispitivanih skupina je +0,821 u korist skupine sa pozitivnim *SLN*. (Tablica 10).

Razlika srednjih vrijednosti stupnja po Clarku između ispitivanih skupina je +0,327 u korist skupine sa pozitivnim SLN. Između dvije ispitivane skupine nađena je statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima Clark stupnja ( $p=0,034$ ) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Patohistološke karakteristike melanoma u pacijenata koji su bili podvrgnuti *SLNB*

	<b>SVI</b>	<b>SLN</b>	<b>SLN</b>	<b>p*</b>
		<b>POZITIVNI</b>	<b>NEGATIVNI</b>	
<b>BROJ</b>	233	53	180	
<b>MELANOMA</b>				
<b>BRESLOW</b>				
srednja vrijednost	2,802	3,45	2,629	0,001
standardna devijacija	± 1,319	± 1,319	± 1,273	
<b>CLARK</b>				
srednja vrijednost	3,36	3,628	3,301	0,034
standardna devijacija	± 0,817	± 0,731	± 0,819	
<b>MITOZE</b>				
srednja vrijednost	3,871	4,176	3,822	0,168
standardna devijacija	± 5,266	± 4,217	± 5,523	

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost i standardna devijacija.

\**Mann-Whitney U* test (melanomi bez podataka za pojedinu kategoriju su isključeni iz statističkog izračuna srednje vrijednosti, standardne devijacije te p pojedine kategorije)

U skupini pacijenata sa pozitivnim limfnim čvorovima čuvarima najzastupljeniji mitotički indeksi su bili 1/mm<sup>2</sup> nađeni u 13 (24,53%) melanoma i 4/mm<sup>2</sup> nađeni u 5 (9,43%) melanoma (Tablica 11.) U skupini sa negativnim limfnim čvorovima čuvarima najzastupljeniji mitotički



indeksi su bili 1/mm<sup>2</sup> nađeni u 41 (22,78%) melanoma i 0/mm<sup>2</sup> nađeni u 12 (6,67%) melanoma (Tablica 12).

**Tablica 11.** Mitotički indeksi melanoma kod skupine s pozitivnim *SLN*

<b>MITOZE/mm<sup>2</sup></b>	<b>53 MELANOMA</b>
0	1 (1,89)
1	13 (24,53)
2	3 (5,66)
3	2 (3,77)
4	5 (9,43)
6	3 (5,66)
7	2 (3,77)
8	3 (5,66)
9	1 (1,89)
16	1 (1,89)
18	1 (1,89)
bez podataka	18 (33,96)

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak.

**Tablica 12.** Mitotički indeksi melanoma kod skupine s negativnim *SLN*

<b>MITOZE/mm<sup>2</sup></b>	<b>180 MELANOMA</b>
0	12 (6,67)
0,4	1 (0,56)
1	41 (22,78)
2	10 (5,56)
3	9 (5)
4	10 (5,56)
5	7 (3,89)
6	3 (1,67)
7	8 (4,44)
8	5 (2,78)
9	2 (1,11)

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak.

**Tablica 12.** Mitotički indeksi melanoma kod skupine s negativnim *SLN* (nastavak)

11	4 (2,22)
12	1 (0,56)
13	2 (1,11)
14	2 (1,11)
17	2 (1,11)
22	1 (0,56)
25	1 (0,56)
40	1 (0,56)
bez podataka	58 (32,22)

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak.

Razlika srednjih vrijednosti mitozna između ispitivanih skupina je +0,354 u korist skupine sa pozitivnim *SLN*. Između dvije ispitivane skupine nije nađena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima mitotičkog indeksa ( $p=0,168$ ) (Tablica 10). Između skupina pacijenata s pozitivnim *SLN* i negativnim *SLN* nije nađena statistički značajna razlika u prisutnosti ulceracija ( $p=0,875$ ) (Tablica 13). Između skupina pacijenata s pozitivnim *SLN* i negativnim *SLN* nađena je statistički značajna razlika u prisutnosti regresije ( $p=0,008$ ) (Tablica 13).

**Tablica 13.** Patohistološke karakteristike melanoma u pacijenata koji su podvrgnuti *SLNB* biopsiji

	<b>SVI</b>	<b>SLN</b>	<b>SLN</b>	<b>p*</b>
		<b>POZITIVNI</b>	<b>NEGATIVNI</b>	
<b>BROJ</b>	233	53	180	
<b>MELANOMA</b>				
<b>ULCERACIJA</b>				0,875
da	47 (20,17)	8 (15,09)	39 (21,67)	
ne	112 (48,07)	20 (37,74)	92 (51,11)	
bez podataka	74 (31,76)	25 (47,17)	49 (27,22)	
<b>REGRESIJA</b>				0,008
da	63 (27,04)	7 (13,21)	56 (31,11)	
ne	83 (35,62)	20 (37,74)	63 (35)	
bez podataka	87 (37,34)	26 (49,06)	61 (33,89)	

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak

\* $\chi^2$  test (melanomi bez podataka za pojedinu kategoriju su isključeni iz statističkog izračuna p pojedine kategorije)

## **5. RASPRAVA**

Biopsije limfnih čvorova čuvara su multidisciplinarni dijagnostički postupci koji zahtjevaju suradnju specijalista nuklearne medicine, kirurga i patologa koji označavaju, diseciraju i patohistološki analiziraju limfne čvorove. Snow je 1892. godine predstavio svoju teoriju da se melanom prvo širi limfnim putem do regionalnih limfnih čvorova pa dalje na udaljena mjesta. Na temelju njegovih otkrića u kliničkoj praksi provodila se preventivna disekcija svih regionalnih limfnih čvorova za koje se pretpostavljalo da su prva mjesta drenaže limfe od lokacije primarnog melanoma. Gotovo stoljeće kasnije Morton i suradnici su predstavili manje invazivnu alternativu temeljenu na točnom označavanju puta metastaza od lokacije primarnog tumora limfnom drenažom do regionalnih limfnih čvorova. Prvi limfni čvor u regionalnom bazenu limfnih čvorova za koji se pretpostavlja da će primiti metastaze je limfni čvor čuvar. Status limfnog čvora čuvara predstavlja status limfnih čvorova cijeloga bazena regionalnih limfnih čvorova stoga ako je on negativan na metastaze mala je vjerojatnost da su metastaze prisutne u ostalim limfnim čvorovima regionalnog limfnog bazena pa se ne mora raditi *ELND* svih limfnih čvorova i poštedi se pacijenta nepotrebnog morbiditeta (36).

U našoj studiji kod bolesnika koji su imali kožni melanom i nad kojima je obavljena biopsija limfnog čvora čuvara odredili smo uspješnost identifikacije *SLN* i postotak pozitivnih *SLN*. Potom smo ispitanike podijelili u skupine s pozitivnim i negativnim *SLN* i uspoređivali karakteristike pacijenata, karakteristike melanoma i lokalizacije *SLN* između da bismo uočili eventualnu povezanost sa mogućom prisutnošću metastaza u limfnom čvoru čuvaru i naše rezultate usporedili sa drugim studijama. Mane naše studije su mali broj ispitanika, to što je retrospektivna i nedostaci podataka. Stoga naše rezultate treba uzeti sa kritičkom zadržkom. Isto tako naša se studija od drugih studija s kojima se uspoređuje može razlikovat po dizajnu, načinu prikupljanja i interpretaciji podataka.

U našoj studiji postotak identificiranih *SLN* u 276 biopsija bio je 96,73 % što je rezultat sličan rezultatima proučavnih studija gdje je raspon postotka identificiranih limfnih čvorova čuvara bio od 93% u studiji Clary i suradnika do 96% u studiji Blaheta i suradnika (41,46).

Postotak pozitivnih biopsija *SLN* od 267 biopsija je bio 19,85% a postotak pacijenata sa pozitivnim *SLN* od ukupno 228 pacijenata bio je u 23,24 %. Rezultat naše studije sa 23,24% pacijenata sa pozitivnim *SLN* podudara se sa drugim razmotrenim studijama gdje je raspon postotka pacijenata sa pozitivnim limfnim čvorom čuvarom bio od 13% u studiji Blaheta i suradnika do 25,69 % u studiji Konofaosa i suradnika (38, 40, 41, 42, 43, 45, 46).

Najčešće lokalizacije dijagnosticiranih primarnih kožnih melanoma u ispitanika iz skupine s pozitivnim *SLN* bile su koža leđa, grudnog koša, desnog bedra, desne potkoljenice, lijeve potkoljenice i lijeve ruke. Iz naših rezultata uočava se poveznica između lokalizacije primarnog melanoma i pozitivnog *SLN*, veća je učestalost pozitivnih *SLN* ako je mjesto primarnog melanoma leđa ili donji udovi. Ti naši rezultati se podudaraju sa rezultatima studije Paeka i suradnika gdje su našli da su najčešće lokalizacije primarnog kožnog melanoma u pacijenata sa pozitivnim limfnim čvorom čuvarom bile trup, donji ekstremiteti i gornji ekstremitet. Podudaraju se i sa studijom Mitra i suradnika gdje su lokalizacije primarnog melanoma u pacijenata sa pozitivnim *SLN* trup i noge statistički značajno povezani sa većim rizikom pozitivnih *SLN*. Uočena povezanost lokalizacije primarnog melanoma na tijelu kao mogućeg prediktora pozitivnosti limfnog čvora čuvara može biti predmetom budućih istraživanja i analiza (37,40).

U našoj studiji u skupini bolesnika sa pozitivnim limfnim čvorovima čuvarima najzastupljeniji su bili oni melanomi klasificirani prema debljini tumora kao Breslow 5 dok u skupini bolesnika sa negativnim limfnim čvorovima čuvarima najzastupljeniji su bili oni melanomi klasificirani prema debljini tumora kao Breslow 2. Između dvije ispitivane skupine nađena je statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima Breslow stupnja ( $p=0,001$ ). Razlika srednjih vrijednosti Breslow stupnja između ispitivanih skupina ide u korist skupini sa pozitivnim *SLN*. Može se uočiti povezanost većeg stupnja debljine tumora (klasifikacija po Breslowu) sa većom vjerojatnošću nalaza pozitivnog limfnog čvora i debljina tumora se može smatrati prediktivnim čimbenikom za pozitivnost *SLN* što može biti temelj daljnih istraživanja. Naši rezultati podudaraju se sa rezultatima studije Cadili i Dabbsa, studije Mitra i suradnika i studije Paeka i suradnika gdje je debljina melanoma (klasifikacija po Breslowu) definirana kao statistički značajan prediktor pozitivnog *SLN* (37,39,40). Zbog mana studije naše rezultate treba interpretirati sa kritičkom zadržkom ali mogu biti temelj za daljna istraživanja.

U skupini bolesnika sa pozitivnim limfnim čvorovima čuvarima najzastupljeniji melanomi su bili oni sa Clark stupnjem invazije kože IV, dok su kod skupine sa negativnim limfnim čvorovima najzastupljeniji bili oni sa Clark stupnjem invazije kože IV. Razlika srednjih vrijednosti stupnja invazije kože po Clarku između ispitivanih skupina ide u korist skupine sa pozitivnim *SLN* uz statistički značajnu razliku između dvije skupine ( $p=0,034$ ) što može ukazivati na statistički značajnu povezanost Clark stupnja invazije kože sa pozitivnim *SLN* i determinirati Clark stupanj invazije kože kao kliničkopatološki prediktor prisutnosti

metastaza u *SLN*. U studiji Mitra i suradnika došli su do sličnih rezultata što se tiče Clark stupnja invazije kože gdje je Clark stupanj detemiran kao statistički značajan čimbenik povezan sa većim rizikom pozitivnih *SLN* (40). Clark stupanj invazije kože kao mogući prediktivni čimbenik pozitivnosti u našim rezultatima treba uzeti sa oprezom zbog malog uzorka pacijenata i može biti predmetom budućih istraživanja.

U skupini pacijenata sa pozitivnim *SLN* srednja vrijednost mitotičkog indeksa bila je veća od one u skupini sa negativnim *SLN*. Iako između ispitivanih skupina nije nađena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima mitotičkog indeksa ( $p=0,168$ ) uočena je moguća poveznica visokog mitotičkog indeksa sa većim brojem pozitivnih *SLN*. Naši rezultati podudaraju se sa studijama Paeka i suradnika i Mitra i suradnika gdje je veći broj mitoza povezan sa većim rizikom pozitivnosti *SLN* (37,40). Naše rezultate treba uzeti sa oprezom zbog visokog postotka melanoma bez podataka o mitotičkom indeksu.

U skupini pacijenata sa pozitivnim *SLN* bilo je prisutno manje ulceracija nego skupini sa negativnim *SLN*. Između ispitivanih skupina nije nađena statistički značajna razlika u prisutnosti ulceracija ( $p=0,875$ ). Razlika među postotcima u prisutnosti ulceracija između ispitivanih skupina ide u korist skupini sa negativnim *SLN*. Rezultati naše studije odstupaju od studije Mitra i suradnika i Paeka i suradnika gdje je prisutnost ulceracija veća u bolesnika sa pozitivnim *SLN* nego u bolesnika sa negativnim *SLN* (40). Uzrok odudaranja od studija Mitra i suradnika i Paeka i suradnika i uzrok manjeg postotka prisutnih ulceracija u skupini sa pozitivnim *SLN* u odnosu na skupinu sa negativnim *SLN* možda je zbog malog broja ispitanika i većeg postotka melanoma u skupini sa pozitivnim *SLN* koji nisu imali podatak o prisutnosti ulceracije (37,40).

U našoj studiji u skupini sa pozitivnim *SLN* bilo je manje ispitanika sa melanomom u regresiji nego u skupini sa negativnim *SLN*. Ta razlika između skupina je bila uz statističku značajnost ( $p=0,008$ ). Zbog manjeg postotka prisutnosti regresije u skupini sa pozitivnim *SLN*, a većim u skupini sa negativnim *SLN* moguće je da je odsutnost regresije prediktivan čimbenik prisutnosti metastaza u limfnom čvoru čuvaru. Iako naše rezultate treba uzeti sa kritičkom rezervom zbog ograničenja studije oni se podudaraju sa studijom Whitea i suradnika i Paeka i suradnika gdje su utvrdili da je prisutstvo regresije statistički značajno povezano sa nižom vjerojatnošću pozitivnog *SLN*. Stoga odsutstvo regresije može biti povezano sa većom vjerojatnošću nalaza pozitivnog limfnog čvora čuvara i to je temelj za buduća daljna istraživanja (37,38).

## **6. ZAKLJUČCI**



## Zaključci:

1. Postotak identificiranih limfnih čvorova čuvara u pacijenata s primarnim kožnim melanomom se podudara sa rezultatima iz proučavanih studija.
2. Postotak pozitivnih limfnih čvorova čuvara u pacijenata s primarnim kožnim melanomom se podudara sa rezultatima iz proučavanih studija.
3. Uočena je povezanost debljine tumora (klasifikacija po Breslowu), stupnja invazije kože po Clarku, mitotičkog indeksa i regresije sa incidencijom pozitivnih limfnih čvorova čuvara u pacijenata sa primarnim kožnim melanomom.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petekoić M, Gugić D, Krajina Z. Tumori kože. U: Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petekoić M, Gugić D, Krajina Z, urednici. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 222-26.
2. Pašić A, Strnad M, Lipozenčić J. Epidemiologija i etiologija melanoma. U: Lipozenčić J, Pašić A, i sur., urednici. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 87-103.
3. World Health Organization mortality database [Internet]. Lithuanian Health Information Centre, Vilnius, Lithuania (LT): WHO Collaborating Centre for Health Statistics and Information. c1990- [citirano 7. lipnja, 2018.]. Dostupno na: <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms/>
4. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*. 2003;107(1):119-26.
5. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014;28(6):1005-11.
6. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(Suppl 6):vi1-7.
7. Rigel DS, Friedman RJ. Benign and malignant tumors of pigment-producing cells. U: Sams Jr WM, Lynch PJ, urednici. Principles and practice of dermatology. 2. izdanje. New York: Churchill Livingstone Inc; 1996. str. 262-72.
8. Bork K, Brauninger W. Malignant and potentially malignant tumors, U: Bork K, Brauninger W, urednici. Skin diseases in clinical practice. 2. izdanje. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1998. str. 233.
9. Jukić D, Križanac Š, Damjanov I. Bolesti kože. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, urednici. Patologija. 4. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 724-27.
10. Barbarić J, Znaor A. Incidence and mortality trends of melanoma in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J*. 2012;53(2):135-140.
11. Lipozenčić J, Marinović-Kulušić S, Pašić A. Prevencija i čimbenici rizika u nastanku melanoma. U: Lipozenčić J, Pašić A, i sur., urednici. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 104.
12. Berwick M, Erdei E, Hay J. Melanoma Epidemiology and Public Health. *Dermatol Clin*. 2009;27(2):205.

13. Tucker MA , Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene*. 2003;22(20):3042-52.
14. Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(11):1811-23.
15. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1666-74.
16. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B i sur. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-71.
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M i sur. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
18. Baade P, Coory M. Trends in melanoma mortality in Australia: 1950-2002 and their implications for melanoma control. *Aust. N Z J Public Health*. 2005;29(4):383-6.
19. Lipozenčić j, Pašić A, Radoš J. Klinička obilježja prekursorskih lezija i melanoma. U: Lipozenčić J, Pašić A, i sur., urednici. *Dermatološka onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 111-21.
20. Hawryluk EB, Tsao H. Melanoma: clinical features and genomic insights. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(9):a015388.
21. Stanec Z, Rudman F. Klasifikacija i prognostički pokazatelji. U: Stanec S, Stanec Z, i sur., urednici. *Melanom*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 47-60.
22. Virag M. Kirurško liječenje melanoma glave i vrata. U: Stanec S, Stanec Z, i sur., urednici. *Melanom*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 221-29.
23. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI i sur.; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-92.
24. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG i sur. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(3):131-49.
25. Stanec M. Uloga biopsije sentinel-čvora u liječenju melanoma. U: Stanec S, Stanec Z. i sur., urednici. *Melanom*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.180-86.

26. Stanec S. Dijagnostički postupci. U: Stanec S, Stanec Z. i sur., urednici. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 79-92.
27. Blazej Z, Carlson JA, Granese J, Ross J, Mihm MC Jr, Slominski A. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Rev Dermatol.* 2008;3(5):569-85.
28. Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, Brown LF, Muzikansky A, Jackson DG i sur. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol.* 2003;162(6):1951-60.
29. Yamamoto M, Fisher KJ, Wong JY, Koscsó JM, Konstantinovic MA, Govsyeyev N i sur. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer.* 2015;121(10):1628-36.
30. Unušić J, Vlajčić Z. Kirurško liječenje regionalne bolesti (stadij III). U: Stanec S, Stanec Z. i sur., urednici. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 186-203.
31. Lambaša S. Patohistološka dijagnostika. U: Stanec S, Stanec Z. i sur., urednici. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. str. 123.
32. Manca G, Romanini A, Pellegrino D, Borso E, Rondini M, Orlandini C i sur. Optimal detection of sentinel lymph node metastases by intraoperative radioactive threshold and molecular analysis in patients with melanoma. *J Nucl Med.* 2008;49(11):1769-75.
33. Pašić A, Lipozenčić J. Liječenje melanoma. U: Lipozenčić J, Pašić A, i sur., urednici. Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 137-42.
34. Algazi AP, Soon CW, Daud AI. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res.* 2010;2:197-211.
35. Trotter SC, Sroa N, Winkelmann RR, Olencki T, Bechtel M. A Global Review of Melanoma Follow-up Guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9):18-26.
36. Bagaria SP, Faries MB, Morton DL. Sentinel node biopsy in melanoma: technical considerations of the procedure as performed at the John Wayne Cancer Institute. *J Surg Oncol.* 2010;101(8):669-76.
37. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE i sur. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer.* 2007;109(1):100-8.
38. White RL Jr, Ayers GD, Stell VH, Ding S, Gershenwald JE, Salo JC i sur. Factors predictive of the status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(13):3593-600.

39. Cadili A, Dabbs K. Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma. *Can J Surg.* 2010;53(1):32-36.
40. Mitra A, Conway C, Walker C, Cook M, Powell B, Lobo S i sur. Melanoma sentinel node biopsy and prediction models for relapse and overall survival. *Br J Cancer.* 2010;103(8):1229-36.
41. Blaheta HJ, Ellwanger U, Schitteck B, Sotlar K, MacZey E, Breuninger H i sur. Examination of regional lymph nodes by sentinel node biopsy and molecular analysis provides new staging facilities in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 2000; 114(4):637-42.
42. Rios-Cantu A, Lu Y, Melendez-Elizondo V, Chen M, Gutierrez-Range A, Fadaki N i sur. Is the non-sentinel lymph node compartment the next site for melanoma progression from the sentinel lymph node compartment in the regional nodal basin? *Clin Exp Metastasis.* 2017;34(5):345-50.
43. Konofaos P, Karypidis D, Chrisostomidis C, Kostopoulos E, Champsas G, Papadopoulos O i sur. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a propos of 144 cases. *J BUON.* 2014;19(1):263-72.
44. Chen J, Xu Y, Zhou Y, Wang Y, Zhu H, Shi Y i sur. Prognostic role of sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous melanoma: A retrospective study of surveillance, epidemiology, and end-result population-based data. *Oncotarget.* 2016;7(29): 45671-77.
45. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R i sur. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1307-17.
46. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Patients With Primary Cutaneous Melanoma: Review of a Large Single-Institutional Experience With an Emphasis on Recurrence. *Ann Surg.* 2001;233(2):250-8.

## **8. SAŽETAK**

**Uvod:** Melanom je zloćudni tumor kože koji nastaje malignom pretvorbom iz pigmentiranih stanica koje se zovu melanociti. U svijetu se bilježi godišnje povećanje incidencije melanoma. Limfni čvor čuvar je prvi limfni čvor koji prima limfu iz drenažnog područja lokacije primarnog tumora. Biopsija limfnog čvora čuvara je dijagnostički postupak koji ima veliku važnost u određivanju stadija bolesti i samog liječenja melanoma. Bolesnici kojima se utvrde negativni regionalni limfni čvorovi imaju povoljniju prognozu jer je mala mogućnost metastaza u ostalim regionalnim limfnim čvoremima pa se ne podliježu radikalnoj disekciji regionalnih limfnih čvorova čime im je smanjen poslijeoperacijski morbiditet.

**Cilj istraživanja:** Utvrditi uspješnost identifikacije i postotak pozitivnih limfnih čvorova čuvara u bolesnika s melanomom u KBC Split, Klinici za kirurgiju, Zavodu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i opeklone te odrediti lokalizaciju pozitivnih i negativnih *SLNB* i usporediti patohistološke karakteristike melanoma u skupinama pacijenata sa pozitivnim i negativnim limfnim čvorom čuvarom.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su svi bolesnici kojima je učinjena biopsija limfnog čvora čuvara u razdoblju od 12. srpnja 2011. do 1. lipnja 2016. na Klinici za kirurgiju, Zavodu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i opeklone KBC-a Split. Izvor podataka su protokoli operacijskih zahvata na Klinici za kirurgiju, Zavodu za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i opeklone KBC-a Split te povijesti bolesti sa Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split u digitalnom obliku. Pacijenti su podijeljeni na dvije skupine koje su uspoređivane. Jedna skupina su oni sa pozitivnim nalazom *SLNB*, a drugu skupinu čine oni sa negativnim nalazom *SLNB*.

**Rezultati:** U razdoblju od 12. srpnja 2011. do 1. lipnja 2016. biopsija limfnog čvora čuvara je obavljena na 228 pacijenata sa melanomom kože. Od tog broja pacijenata žena je bilo 82 (35,96%), a muškaraca 146 (64,04%). Srednja dob svih 228 pacijenata sa melanomom bila je  $64,9 \pm 16,09$ . Srednja dob pacijenata koji su imali pozitivan nalaz biopsije limfnog čvora čuvara bila je  $66,8 \pm 18,27$ , a onih koji su imali negativan nalaz bila je  $63,4 \pm 16,33$ . Broj napravljenih *SLNB* kod 228 pacijenata je bio 276. Limfni čvor čuvar je identificiran u 267 biopsija uz uspješnost identifikacije 96,73%, a u 9 (3,26%) biopsija nije bio identificiran. Od 267 biopsija u kojima je sentinel limfni čvor bio identificiran broj pozitivnih limfnih čvorova čuvara je bio 53 (19,85%), a broj negativnih bio je 214 (80,15%). Od 228 pacijenata kojima je rađena *SLN* biopsija 53 (23,24%) pacijenta su imala pozitivan limfni čvor čuvar, a 175 (76,75%) pacijenata je imalo negativan limfni čvor čuvar. Najviše pozitivnih limfnih čvorova čuvara bilo je identificirano u područjima aksilarno lijevo 27 (50,94%), aksilarno desno



9 (16,98%) i u područjima desne prepone 7 (13,21%) i lijeve prepone 6 (11,32%). Nađena je statistički značajna razlika između proučavanih skupina u srednjim vrijednostima debljine tumora (klasifikacija po Breslowu), stupnja invazije kože po Clarku te prisutstvu regresije.

**Zaključak:** Postotak identificiranih i postotak pozitivnih limfnih čvorova čuvara u pacijenata sa primarnim kožnim melanomom se podudara sa rezultatima iz proučavanih studija. U pacijenata sa primarnim kožnim melanomom uočena je povezanost između debljine tumora (klasifikacija po Breslowu), stupnja invazije kože po Clarku, mitotičkog indeksa i regresije sa incidencijom pozitivnih limfnih čvorova čuvara.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:**

Sentinel lymph node biopsy results in patients with cutaneous melanoma in University Hospital of Split.

**Introduction:** Sentinel lymph node biopsy is a diagnostic procedure important for staging and therapy of melanoma. Sentinel lymph node negative patients have better prognosis because they have a small possibility for presence of metastases so they are spared of radical dissection of regional lymph nodes and have less morbidity.

**Objectives:** Determine identification percentage and positive lymph node percentage in patients with cutaneous melanoma in University Hospital of Split. Determine localization of positive and negative *SLNs* and compare patohistological characteristics of melanoma in patients with positive and negative *SLNs*.

**Subjects and methods:** Subjects are all patients with *SLNB* made in period from July the 12th 2011. to June the 1st 2016. in University Hospital of Split. Source of the data are operations protocols and history of diseases in digital form. Patients are divided in two groups and compared. One group are patients with positive *SLNs* and other group are patients with negative *SLNs*.

**Results:** In a period from July the 12th 2011. to June the 1st 2016. *SLNB* was made in 228 patients with cutaneous melanoma. From 228 patients 82 (35,96%) were woman, 146 (64,04%) were man. Average age of 228 patients was  $64,9 \pm 16,09$ . Average age of patients with positive *SLNs* was  $66,8 \pm 18,27$  and average age of patients with negative *SLNs* was  $63,4 \pm 16,33$ . In 228 patients number of *SLNB* performed was 276. *SLN* identification percentage was 96,73%. In 267 *SLNB* with discovered *SLNs* number of positive *SLNs* was 53 (19,85%) and number of negative *SLNs* was 214 (80,15%). In 228 patients with *SLNB* 53 (23,24%) patients were with positive *SLNs* and 175 (76,75%) were with negative *SLNs*.

**Conclusion:** Percentage of discovered and positive *SLNs* in patients with primary cutaneous melanoma coincides with results in studied researches. We noticed connection between melanoma thickness (Breslow classification), Clark degree of skin invasion, mitotic rate and regression with incidence of positive *SLNs* in patients with primary cutaneous melanoma.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODATCI

IME I PREZIME: Neven Kuduz

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 03.01.1990. Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: hrvatsko

ADRESA: Don Lovre Katića 58, 21210 Solin

TELEFON: 097/698 5835

ELEKTRONIČKA POŠTA: Neven\_Kuduz\_@hotmail.com

## OBRAZOVANJE:

1996.-2004. Osnovna škola Don Lovre Katić, Solin

2004.-2008. Zdravstvena škola Split, smjer farmaceutski tehničar

2009.-2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## ZNANJA I VJEŠTINE:

aktivno služenje engleskim jezikom

poznavanje rada u MS Office sustavu