

# Utjecaj pandemije COVID-19 na incidenciju melanoma u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split

---

Rogoznica, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2023

*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:171:160421>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Rogznica**

**UTJECAJ PANDEMIJE COVID-19 NA INCIDENCIJU MELANOMA U KLINICI ZA  
ONKOLOGIJU I RADIOTERAPIJU KBC-a SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**Izv. prof. prim. dr. sc. Branka Petrić Miše, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija i funkcija kože.....	2
1.2. Embriologija i histologija kože.....	2
1.3. Tumori kože.....	3
1.3.1. Prevencija kožnih tumora.....	4
1.4. Melanom.....	5
1.4.1. Epidemiologija i etiologija melanoma.....	6
1.4.2. Genetika melanoma.....	7
1.4.3. Dijagnostika melanoma.....	9
1.4.3.1. Anamneza i klinički pregled .....	9
1.4.3.2. Biopsija kožne promjene .....	9
1.4.3.3. Ultrazvučna dijagnostika i citološka analiza aspirata .....	10
1.4.4.4. Radiološka dijagnostika .....	11
1.4.4. Patohistologija.....	11
1.4.5. Stupnjevanje melanoma .....	12
1.4.7. Prognostički čimbenici.....	17
1.4.8. Liječenje melanoma .....	17
1.4.8.1. Kirurško liječenje primarne kožne lezije .....	17
1.4.8.2. Biopsija limfnog čvora stražara.....	18
1.4.8.3. Kirurško liječenje regionalnih metastaza .....	19
1.4.8.4. Kirurško liječenje udaljenih presadnica .....	19
1.4.8.5. Radioterapija melanoma.....	19
1.4.8.6. Kemoterapija melanoma.....	20
1.4.8.7. Imunoterapija melanoma.....	20
1.4.4.8. Ciljana terapija melanoma.....	21
1.4.9. Praćenje i prevencija melanoma .....	23
1.5. Epidemiologija tumora za vrijeme pandemije korona virusom (COVID-19).....	25
1.6. Utjecaj COVID-19 pandemije na dijagnostiku tumora .....	26
1.7. Utjecaj COVID-19 pandemije na dijagnostiku melanoma.....	26
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	28
2.1. Cilj istraživanja.....	29

2.2. Hipoteza.....	29
3. ISPITANICI I METODE.....	30
3.1. Ispitanici .....	31
3.2. Mjesto studije .....	31
3.3. Prikupljeni podaci.....	31
3.4. Etička načela.....	31
3.5. Statistički postupci.....	32
4. REZULTATI.....	33
5. RASPRAVA.....	41
6. ZAKLJUČCI.....	47
7. LITERATURA.....	50
8. SAŽETAK.....	57
9. SUMMARY .....	59
10. ŽIVOTOPIS .....	61

Hvala obitelji i prijateljima na sveukupnoj podršci tijekom studija.  
Posebna zahvala mentorici za trud i strpljenje tijekom pisanja ovog rada.

„In every ending there is a new beginning.“

Deborah Harkness

## POPIS KRATICA

AJCC - engl. *American Joint Committee on Cancer*

ALM - engl. *Acral Lentiginous Melanoma*

APC - engl. *Antigen Presenting Cells*

COVID-19 - engl. *Coronavirus Disease 2019*

CTLA-4 - engl. *Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4*

DOPA - dihidroksifenilalanin

DQ - dopakvinon

ESMO - engl. *European Society for Medical Oncology*

FDA - engl. *Food and Drug Administration*

FNA - engl. *Fine Needle Aspiration*

HOD - Hrvatsko onkološko društvo

HSV-1 - engl. *Herpes Simplex Virus 1*

IFN- $\alpha$  - interferon alfa

IL-2 - interleukin 2

LDH - laktat dehidrogenaza

LMM - engl. *Lentigo Maligna Melanoma*

MAPK - engl. *Mitogen-activated Protein Kinases*

MEK-ERK - engl. *Mitogen-activated Protein Kinase, Extracellular Signal-regulated Kinase*

MLST-II - engl. *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*

NAM - engl. *Nevus-associated Melanoma*

NCCN - engl. *National Comprehensive Cancer Network*

NICE - engl. *The National Institute for Health and Care Excellence*

NM - engl. *Nodular Melanoma*

NSE - engl. *Neuron Specific Enolase*

PD-1 - engl. *Programmed Cell Death Protein 1*

SLNB - engl. *Sentinel Lymph Node Biopsy*

SPF - engl. *Sun Protection Factor*

SSS - engl. *Superficial Spreading Melanoma*

UV - engl. *Ultra Violet*

WB-MR - engl. *Whole body MR*

WBRT - engl. *Whole Brain Radiation Therapy*

WHO - engl. *World Health Organization*

## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija i funkcija kože

Koža je najveći čovjekov organ, teži prosječno 4 kg, zauzima površinu od gotovo 2 m<sup>2</sup> te čini važnu granicu između čovjeka i njegove okoline. Predstavlja barijeru za vodu, mikroorganizme, mehanička i kemijska oštećenja, štiti od ultraljubičastog (engl. *ultra violet* - UV) zračenja, posjeduje endokrinu i egzokrinu funkciju te ima osjetnu ulogu (1).

Zbog izloženosti kože brojnim vanjskim utjecajima, razni tipovi imunoloških stanica čine njezin sastavni dio ili migriraju u kožu u sklopu imunološkog odgovora. Koža se sastoji od tri dijela od kojih svaki sadrži stanice i strukture koje sudjeluju u imunološkom odgovoru (2).

Langerhansove stanice, koje se pretežno nalaze u epidermisu, po svojoj funkciji predstavljaju antigen-prezentirajuće stanice (engl. *antigen presenting cells* - APC) koje povezuju prirođeni i stečeni imunološki odgovor. Smatraju su podvrstom dendritičkih stanica, međutim novija ontogenetska istraživanja pokazala su da su one podvrsta tkivnih makrofaga, koji diferencijacijom stječu fenotip nalik dendritičnim stanicama (2).

U dermisu postoji nekoliko tipova stanica prirođenog imunološkog odgovora, kao što su dermalne dendritičke stanice, makrofagi, mastociti,  $\gamma\delta$  T limfociti te prirođene limfoidne stanice. Nekolicina neutrofila, monocita i  $\alpha\beta$  T stanica nalazi se u dermisu, no potaknuti upalnom reakcijom, pojačavaju migraciju i nakupljanje u dermisu. Dermalne dendritičke stanice pronalaze antigene koji migriraju natrag u limfni čvor tog drenažnog područja te predočuju antigen limfocitima (2).

## 1.2. Embriologija i histologija kože

Koža je građena od tri sloja: epidermisa, dermisa i hipodermisa.

Epidermis nastaje iz površinskog ektoderma, jednog sloja stanica koje prekrivaju mezenhim. Daljnjim razvojem nastaje još jedan sloj stanica, od kojih podležeći sloj čini *stratum basale* u kojem se matične stanice diferenciraju u keratinocite, a oni obnavljaju epidermis. *Stratum basale* odvojen je od dermisa bazalnom membranom. Proliferacijom sastavnica *stratum basale* nastaje *stratum intermedium*, iz kojeg u konačnici nastaju *stratum spinosum*, *stratum granulosum* i *stratum corneum*. Osim keratinocita, u epidermisu se nalaze Langerhansove stanice, Merkelove stanice i melanociti (3) (Slika 1).





**Slika 1.** Histološki prikaz slojeva kože, preuzeto s <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/histology-of-the-skin>

Melanociti nastaju diferencijacijom stanica neuralnog grebena od kojeg se odvajaju u 6. tjednu embrionalnog razvoja. Migriraju u epidermis gdje čine 5-10% stanica epidermisa. Osnovna uloga im je zaštita dubljih slojeva kože od sunčevog zračenja (4). To postižu stvaranjem pigmenta melanina, koji nastaje oksidacijom tirozina, preko dihidroksifenilalanina (DOPA) i dopakvinona (DQ) (3). Melanin se sintetizira u dva oblika, eumelanin i feomelanin, čiji je omjer reguliran aktivnošću melanokortinskih receptora i transkripcijskog faktora koji inducira melanocite (engl. *Melanocyte Inducing Transcription Factor* - MITF) (5). Melanosomi su nakupine melanina koje se prenose dugim nastavcima melanocita (3).

Dermis je sloj kože koji se nalazi ispod epidermisa i sadrži krvne žile, dlačne folikule, žlijezde, živčane završetke i sl. Nastaje iz mezoderma, a u području lica i vrata iz ektoderma. Vanjski sloj dermisa proliferacijom čine dermalne papile koje se protežu u epidermis pa se taj sloj naziva papilarni dermis. Dublji i deblji sloj dermisa, sačinjen pretežno od gustog vezivnog tkiva, naziva se retikularni dermis (4).

Ispod dermisa nalazi se sloj masnog i vezivnog tkiva kojeg nazivamo hipodermis (4).

### 1.3. Tumori kože

Koža kao najveći organ ljudskog tijela, predstavlja i najčešće sjelo tumora. Kožni tumori čine trećinu svih zloćudnih tumora (6). Danas predstavljaju značajan javnozdravstveni problem zbog incidencije koja se povećava iz godine u godinu. Incidencija tumora kože u

Sjedinjenim američkim državama utrostručila se u odnosu na podatke iz 70-ih godina prošlog stoljeća (7). Tumori kože dijele se u dvije skupine: melanomi i nemelanomski tumori kože.

U skupini nemelanomskih tumora kože najčešći su bazocelularni (75-90%) i planocelularni karcinomi (10-20%). U ovu skupinu ubrajaju se rjeđi tumori kože poput Bowenove bolesti, Pagetove bolesti, tumora Merkelovih stanica, Kaposijevog sarkoma, tumora stanica kožnih adneksa, dermatofibrosarkoma protuberans te kožnih limfoma (6)

Prema podacima Hrvatskog registra za rak iz 2020. melanom čini 3% svih novodijagnosticiranih tumora u muškaraca i žena te predstavlja 9. najčešće sijelo tumora s incidencijom 18,6/100000 (8).

Prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije (engl. *World Health Organization* – WHO), odnosno Globocana iz 2020. godine, melanom se pozicionirao na 17. mjesto po pojavnosti s 324635 novodijagnosticiranih. Od ukupnog broja, 46,4% dijagnosticirano je u Europi (9).

### **1.3.1. Prevencija kožnih tumora**

Izloženost UV zrakama glavni je rizični čimbenik za razvoj tumora kože. Postoje tri tipa UV zraka: UVA, UVB i UVC (7). UVA zrake (valne duljine 320-400 nm) čine 95% spektra UV zračenja koje dolazi do zemljine površine. Uzrokuju ubrzano starenje kože indirektnim oštećenjem deoksiribonukleinske kiseline (engl. *Deoxyribonucleic acid* - DNA) te stvaranjem slobodnih kisikovih radikala. UVB zrake (valne duljine 290-320 nm) ne prodiru u dublje slojeve kože, no njihov učinak na nastanak tumora izraženiji je nego li kod UVA zraka. UVB zrake direktno oštećuju DNA, stvarajući ciklobutanske pirimidinske fotodimere. UVC zrake ne povećavaju rizik nastanka kožnih tumora jer se apsorbiraju u ozonskom sloju atmosfere (7).

Rizični čimbenici za razvoj tumora kože su: prethodni tumori i opekline kože, prekomjerno izlaganje sunčevom zračenju, tipovi kože I i II po Fitzpatrick klasifikaciji, imunosupresija, infekcija virusom humane imunodeficijencije (engl. *Human Immunodeficiency Virus* – HIV) kao i humanim papiloma virusom (engl. *Human Papillomavirus* – HPV) i sl (Tablica 1) (7).

**Tablica 1.** Fitzpatrick klasifikacija tipova kože

Tip	Boja kože	Boja kose	Karakteristike
I	Vrlo svijetla	Plava, crvena	Nikad ne tamni, uvijek izgori
II	Svijetla	Svijetlo smeđa	Ponekad potamni, obično izgori
III	Svijetlo maslinasta	Kestenjasta	Obično potamni, ponekad izgori
IV	Maslinasta	Smeđa	Uvijek potamni, nikad ne izgori
V	Smeđa	Tamno smeđa/crna	Nikad ne izgori
VI	Tamno smeđa	Crna	Nikad ne izgori

Prevenciju nastanka kožnih tumora moguće je postići na nekoliko načina: primarnom prevencijom kroz podizanje svijesti o ovom javnozdravstvenom problemu, nošenjem odjeće dugih rukava i šešira širokog oboda te primjenom sredstava za zaštitu od sunca (engl. *Sun Protection Factor* - SPF). Treba izbjegavati izlaganje suncu za vrijeme visokog UV indexa, između 10 i 15 sati. SPF predstavlja omjer vremena potrebnog da koža izgori na suncu u odnosu bez primjene zaštitnog sredstva. Američka akademija za dermatologiju preporučuje korištenje zaštitnog faktora 30, koji filtrira 97% UV zraka. Isti je potrebno primijeniti 30 minuta prije izlaganja suncu te ponoviti svakih 90 minuta (7).

Važnost zaštite kože od sunca jasno se poručuje putem brojnih akcija kao što su "sun smart" u Australiji i ABCs (*away, block, cover up, shade*) Američke akademije za dermatologiju (1). U Republici Hrvatskoj provode se slične akcije, poput dermatoskopiranja na otocima u sklopu projekta Euromelanoma (10).

#### 1.4. Melanom

Melanom je tumor koji nastaje iz melanocita te predstavlja najzloćudniji tumor kože. Zbog svog agresivnog biološkog potencijala te sklonosti ranom metastaziranju, klasificira se u posebnu skupinu u odnosu na ostale nemelanomske tumore kože (14).

### 1.4.1. Epidemiologija i etiologija melanoma

Melanom nastaje uglavnom na nepromijenjenoj koži, iako može nastati i iz postojećih nevusa (6). Rizični faktori u nastanku melanoma su opetovana i dugotrajna izlaganja sunčevom zračenju, pozitivna osobna anamneza na melanom kože, pozitivna obiteljska anamneza za melanom, veći broj melanocitnih nevusa, stanje nakon politraume (kože), ožiljci nakon opeklina, imunodeficijencije i sl (11).

Postojanje većeg broja nevusa na koži te atipični nevusi povećavaju rizik pojave melanoma. Nekoliko atipičnih nevusa povećava rizik nastanka melanoma za 6 puta, a velik broj nevusa (veći od 100) taj rizik povećava za 7 puta. Općenito, 20-30% melanoma nastaje iz melanocitnog nevusa, dok ostatak nastaje *de novo* (5). Pozitivna obiteljska anamneza za melanom prisutna je u 5-10% slučajeva, s tim da jedan član obitelji s melanomom povećava rizik za 2,2 puta. Kod obiteljskog sindroma atipičnih nevusa desetogodišnji rizik za nastanak melanoma je 10,7%, s tim da rizik raste što je više srodnika sa spomenutim sindromom (5). Niži socioekonomski status povezan je s višim stadijem novodijagnosticiranog melanoma, budući je u istih smanjena percepcija rizika i poznavanje bolesti (12).

Svjetska zdravstvena organizacija definirala je 2018. godine 9 različitih evolucijskih puteva nastanka melanoma (Tablica 2). Klasifikacija ističe razliku između melanoma koji nastaju iz prekursorskih benignih lezija (engl. *Nevus-associated Melanoma* - NAM) i onih koji nastaju *de novo*. Ove dvije skupine razlikuju se po kliničkim, histološkim i molekularnim osobinama, iako postoje preklapanja. Preživljenje, standardizirano na dubinu po Breslowu, slično je u obje skupine (5).

Melanom nastao iz prekursorske benigne lezije javlja se u mlađih osoba koje imaju veći ukupni broj nevusa te nastaje najčešće na trupu nakon intermitentnog izlaganja suncu. *De novo* melanom javlja se u starijih osoba, nakon kronične izloženosti suncu, najčešće na glavi i vratu. U usporedbi s melanomom koji nastaje iz prekursorske lezije, *de novo* melanom ima veću dubinu invazije po Breslowu, češće je ulceriran i bez regresije te ima izraženu solarnu elastozu (5).

**Tablica 2.** Evolucijski putevi nastanka melanoma prema WHO 2018.

Kategorija	Primjer	Prekursorska lezija
Melanom s niskim kroničnim sunčevim oštećenjem (engl. <i>Low-CSD melanoma</i> )	Površinsko šireći melanom, nodularni	Nevus ili displastični nevus
Melanom s visokim kroničnim sunčevim oštećenjem (engl. <i>High-CSD melanoma</i> )	Lentigo maligna melanom, nodularni	Lentigo maligna
Dezmoplastični melanom		/
Spitz melanom		Spitz nevus
Akralni melanom		Nevus, rijetko
Sluznični melanom		/
Melanom nastao iz kongenitalnog nevusa		Kongenitalni nevus
Melanom nastao iz blue nevusa		Blue nevus
Uvealni melanom		Uvealni nevus, rijetko

#### 1.4.2. Genetika melanoma

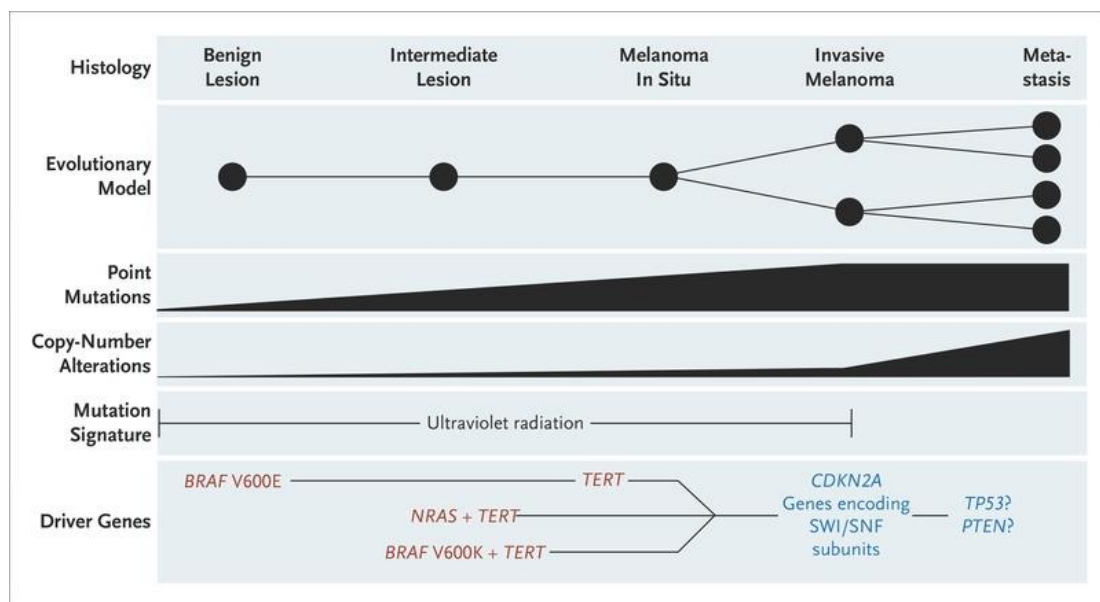
Postoji nekoliko gena važnih u nastanku benignih melanocitnih nevusa i melanoma (Slika 2) Budući melanom može nastati iz nevusa kao i *de novo*, svi procesi koji reguliraju neovogenezu i melanomagenezu međusobno su povezani (5).

Mutacije BRAF V600E, prisutne u više od 80% benignih nevusa te 50% melanoma, dovode do nekontrolirane proliferacije melanocita putem MAPK (engl. *Mitogen-activated protein kinases*) signalnog puta. NRAS gen, odnosno kinaza, sastavnica je MAPK signalnog puta i mutirana je u 15-20% melanoma (5).

TERT (engl. *Telomerase Reverse Transcriptase*) gen kodira proteine koji reguliraju aktivnost telomeraze i njegova mutacija predstavlja ključni trenutak u melanomagenezi. Preko 80% prijelaznih lezija i melanoma *in situ* imaju navedenu mutaciju (5).

Ovisno o tome koja se od ove dvije mutacije prva pojavi, definira se put nastanka melanoma. Ukoliko prvo nastane mutacija BRAF V600E, dolazi do razvoja benignog stečenog nevusa, a kasnijom mutacijom TERT gena njegove transformacije u melanom. Za melanome koji nastaju *de novo* vrijedi suprotno (5).

Genske mutacije koje dovode do nastanka melanoma povezane su s izlaganjem sunčevom zračenju. Osobe s kroničnom izloženošću sunčevom zračenju najčešće imaju mutacije tumor supresora TP53, a u onih s povremenim izlaganjem sunčevom zračenju češće imaju mutiran BRAF i PTEN (engl. *Phosphatase and tensin homolog*) gen, koji reguliraju stanični ciklus nevusa (5).



**Slika 2.** Genetske promjene u razvoju melanoma, preuzeto s <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1502583>

Danas postoji refleksno testiranje BRAF statusa za sve melanome kože koji su metastazirali u regionalne limfne čvorove ili dali udaljene vanregionalne i hematogene presadnice budući postoji adjuvantno jednogodišnje liječenje, odnosno liječenje metastatske bolesti BRAF i MEK inhibitorima. Budući je rizik recidiva bolesti visok i kod lokalnog dubokog melanoma, postoji tendencija testiranja i za takve stadije bolesti (13). Status BRAF mutacija može se promijeniti tijekom vremena te bi trebalo retestirati bolest (14).

### **1.4.3. Dijagnostika melanoma**

#### **1.4.3.1. Anamneza i klinički pregled**

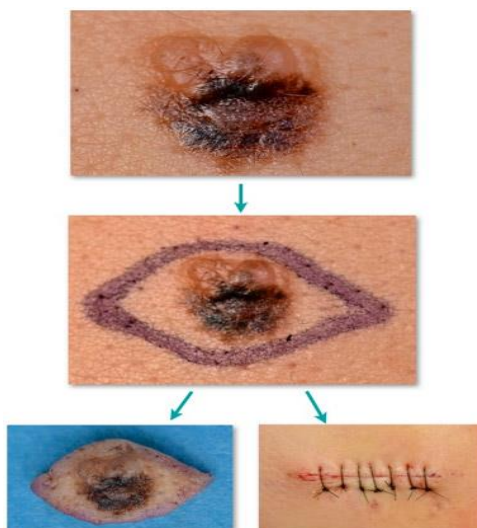
Potrebno je redovito pratiti postojeće nevuse, kao i pojavu novih pigmentiranih promjena. Postoji sedam znakova koji sugeriraju transformaciju nevusa u melanom, složenih u kraticu ABCDEFG: asimetrija (engl. *asymmetry* - A), nepravilni izmijenjeni rubovi (engl. *border* - B), promjena boje (engl. *colour* - C), povećanje promjera (engl. *diameter* - D), elevacija promjene (engl. *elevation* - E), promjena osjeta, najčešće svrbež (engl. *feeling* - F) i rast (engl. *growth* - G). Suspektna je svaka promjena oblika, pigmentacije, ruba, kao i brzi rast. Kako bolest napreduje pojavljuju se ulceracija i krvarenje te infiltracija i povećanje regionalnih limfnih čvorova (6). U dijagnostici, za preciznije razlikovanje sumnjivih pigmentiranih lezija, koristimo dermoskopiju kao i neke novije metode poput reflektirajuće konfokalne mikroskopije, električne impedancijske spektroskopije, optičke koherentne tomografije i sl (15).

#### **1.4.3.2. Biopsija kožne promjene**

Unatoč razvoju dodatnih dijagnostičkih tehnika, biopsija suspektne kožne promjene predstavlja "zlatni standard" u postavljanju konačne dijagnoze. Biopsija može biti incizijska (parcijalna) i ekscizijska (15).

Parcijalna biopsija izvodi se samo u slučaju nepovoljne lokalizacije i pretjerane veličine kožne lezije. Može rezultirati pogrešnim stupnjevanjem i posljedičnim neprimjerenim liječenjem, jer se u uzorku ne mora zahvatiti najveća dubina lezije niti pokaziti njena patohistološka osobitost (15).

Obično se izvode ekscizijske eliptične biopsije koje obuhvaćaju cijelu leziju s resekcijskim rubom 1-3 mm (Slika 3) (15).



**Slika 3.** Ekscizijska biopsija promjene, preuzeto s <https://melanoma.org.au/for-patients/melanoma-diagnosis/>

Osim klasičnih bojanja u patohistološkoj analizi lezija koriste se i imunohistokemijska bojanja koja su posebno važna kod melanoma koji nemaju karakteristična morfološka obilježja (pigmentacije, pagetoidni rast, stvaranje gnijezda stanica i sl.). Obično se koriste antitijela usmjerena na Melan-A i tirozinazu, te na Sox10 (engl. *SRY-Box Transcription Factor 10*) i S100, koja su manje specifična (15). Nedavno objavljene analize pokazuju da se PRAME (engl. *Preferentially expressed antigen of melanoma*) testiranje može koristiti specifičan biljeg u imunohistokemijskim bojanjima (16).

#### 1.4.3.3. Ultrazvučna dijagnostika i citološka analiza aspirata

U usporedbi s kliničkim pregledom, ultrazvuk (engl. *Ultrasound* – US, UZV) je podjednako specifična, ali više osjetljiva metoda za detekciju limfnih čvorova infiltriranih melanomom (89% u odnosu na 71%) (14). Ultrazvukom se mogu prepoznati klinički okultne metastaze, in-transit metastaze, kožne i potkožne metastaze (14). U kombinaciji s iglenom aspiracijskom punkcijom (engl. *Fine needle aspiration* - FNA) je gotovo 100%-tno specifičan i 47-72% osjetljiv dijagnostički postupak. Negativan UZV nalaz ne isključuje postojanje mikrometastaza i ne može u potpunosti zamijeniti biopsiju limfnog čvora stražara i imunohistokemiju. UZV pregled regionalnih limfnih čvorova jest dio standardnog dijagnostičkog postupka (14).



#### 1.4.4.4. Radiološka dijagnostika

Rentgenogram (RTG) prsišta te UZV abdomena predstavljaju dio inicijalne dijagnostike te pomažu prilikom stupnjevanja proširenosti bolesti. Koriste se i u praćenju asimptomatskih bolesnika s inicijalno ranim stadijem melanoma (14). Višeslojna kompjuterizirana tomografija (engl. *Multi-slice Computed Tomography* - MSCT) korisna je u preciznoj dijagnostici proširene bolesti (14). Magnetna rezonancija (engl. *Magnetic resonance imaging* - MRI) koristi se za snimanje gotovo svih dijelova tijela kada postoji sumnja na hematogenu diseminaciju bolesti. U dijagnostici proširene bolesti, uz pozitronsku emisijsku tomografiju (engl. *Positron emission tomography* - PET), može se koristiti i WB-MR (engl. *Whole Body MR*). PET je korisniji za diseminaciju bolesti u limfne čvorove i presadnice u mekim tkivima, dok je WB-MR bolji za prikaz presadnica u jetru, mozak i kosti (14). Američko udruženje za rak (AJCC, engl. *American Joint Committee on Cancer*) preporučuje PET-CT u inicijalnoj dijagnostici kod stadija III i IV te kod primarnih lezija T4, pogotovo onih s ulceracijom ili visokim mitotskim indeksom (14).

Postupnik radiološke dijagnostike asimptomatskih bolesnika melanoma stadija I-III uključuje UZV ožiljaka (ekscizija primarne lezije i limfnog čvora stražara), UZV regionalnih limfnih čvorova, UZV abdomena i RTG prsišta. Postupnik radiološke dijagnostike kod metastaza ili nekutanih melanoma podrazumijeva PET i MSCT pojedinih regija tijela (14).

#### 1.4.4. Patohistologija

Patohistološki nalaz melanoma treba sadržavati podatke o lokalizaciji i veličini lezije, statusu reznih rubova, dubinu i stupnju invazije po Clarku/Breslowu/milimetrima, postojanju ulceracija, regresiji, dezmoplaziji, limfovaskularnoj ili perineuralnoj invaziji, mikrosatelitima, tumor infiltrirajućim limfocitima i o mitotskom indeksu (6).

Osobitosti melanoma razlikuju se ovisno o njegovoj lokalizaciji i histopatološkom tipu. Melanom je kod žena češći na donjim udovima, a kod muškaraca na trupu (6). Razlikujemo četiri podtipa melanoma:

Površinsko šireći melanom (engl. *Superficial spreading melanoma* - SSS) najčešći je patohistološki tip i čini do 70% melanoma. Uglavnom se razvija iz već postojeće melanocitne lezije kroz par godina mjenjajući pigmentaciju i veličinu. Može se pojaviti na bilo kom dijelu tijela, no najčešći je na donjim udovima u žena te trupu muškaraca (17).

Nodularni melanom (engl. *Nodular melanoma* - NM) drugi je tip po učestalosti i čini do 30% melanoma (17). Može nastati iz već postojeće pigmentirane lezije, ali češće nastaje *de novo* (6). U odnosu na površinsko šireći tip, nodularni melanom razvija se kroz nekoliko mjeseci i agresivniji je, inicijalno ima izraženu vertikalnu fazu rasta te rano metastazira. Najčešće se očituje kao izrazito pigmentirana papula (ravni tip) ili tamni čvor (nodularni tip) (17).

Lentigo maligna melanom (engl. *Lentigo maligna melanoma* - LMN) čini 5-15% dijagnosticiranih melanom, najčešće se javlja u osoba starije životne dobi. Budući sunčevo zračenje ima kumulativni učinak u nastanku ovog tipa melanoma, obično nastaje na glavi i vratu. Razvija se kroz nekoliko desetaka godina iz prekursorske lezije *lentigo maligna* i ima izrazito dugu horizontalnu fazu rasta. Ova transformacija nalazi se u 5-50% slučajeva (6).

Akralni lentiginozni melanom (engl. *Acral lentiginous melanoma* - ALM) najrjeđi je od četiri glavna histološka tipa melanoma i javlja se u 2-8% slučajeva. Daleko je češći u žute i crne rase gdje može činiti i do 60% melanoma (6). Javlja se u starijih osoba na dlanovima, tabanima ili ispod noktiju. U početku raste kao svjetlo smeđa makula koja s vremenom postaje tamnija i tipično se dijagnosticira u kasnijim stadijima bolesti (17).

Rjeđi tipovi melanoma su amelanotični melanom, dezmoplastični-neurotropni melanom, verukozni melanom te nevoidni (spitzoidni) melanom (17).

#### **1.4.5. Stupnjevanje melanoma**

Temelje definiranja dubine invazije kožnog melanoma postavili su Wallace H. Clark i Alexander Breslow 1969. i 1970. godine (19). Clark je mjerio dubinu invazije tumora prema slojevima kože (14) (Tablica 3).

**Tablica 3.** Stupanj invazije po Clarku

<b>Stupanj invazije</b>	<b>Zahvaćeni sloj kože</b>
I	Tumor ograničen na epidermis (in situ)
II	Tumor probio bazalnu membranu, infiltrira papilarni dermis
III	Tumor ispunjava papilarni dermis
IV	Tumor zahvaća retikularni dermis
V	Tumor dopire u potkožno masno tkivo

Breslow je određivao debljinu primarnog tumora u milimetrima (Tablica 4), koja se u modificiranom obliku, uz ulceracije, koristi danas u AJCC klasifikaciji (14).

**Tablica 4.** Debljina primarnog tumora po Breslowu

<b>Stupanj invazije</b>	<b>Debljina tumora</b>
I	Tumor debljine do 0,75 mm
II	Tumor debljine 0,76-1,5 mm
III	Tumor debljine 1,51-4,0 mm
IV	Tumor deblji od 4 mm

Sve kliničke smjernice koriste stupnjevanje bolesti prema TNM klasifikaciji AJCC-a. "T" označava dubinu infiltracije primarnog tumora u milimetrima, "N" zahvaćenost limfnih čvorova i "M" postojanje vanregionalnih, udaljenih presadnica (18) (Tablice 5-8).

**Tablica 5.** TNM klasifikacija, T stadij s obzirom na primarni tumor

<b>T stadij</b>	<b>Opis</b>
Tx	Nepoznat status primarne lezije
Tis	<i>Melanoma in situ</i>
T1	Debljina tumora <1 mm
T1a	Tumor <0,8 mm bez ulceracije
T1b	Tumor 0,8-1 mm s/bez ulceracije Tumor <0,8 mm s ulceracijom
T2	Debljina tumora 1-2 mm
T2a	Tumor 1-2 mm bez ulceracije
T2b	Tumor 1-2 mm s ulceracijom
T3	Debljina tumora 2-4 mm
T3a	Tumor 2-4 mm bez ulceracije
T3b	Tumor 2-4 mm s ulceracijom
T4	Debljina tumora >4 mm
T4a	Tumor >4 mm bez ulceracije
T4b	Tumor >4 mm s ulceracijom

**Tablica 6.** TNM klasifikacija, N stadij s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova

<b>N stadij</b>	<b>Opis</b>
Nx	Nepoznat status regionalnih limfnih čvorova
N0	Nema dokazanih regionalnih presadnica
N1	Jedan limfni čvor zahvaćen tumorom ili in-transit, satelitska, mikrosatelitska presadnica bez zahvaćenog limfnog čvora
N1a	Jedan klinički okultni limfni čvor, bez in-transit, satelitskih ili mikrosatelitskih presadnica
N1b	Jedan klinički otkriven limfni čvor, bez in-transit, satelitskih ili mikrosatelitskih presadnica
N1c	In-transit, satelitska, mikrosatelitska presadnica bez zahvaćenog limfnog čvora
N2	2 ili 3 limfna čvora zahvaćena tumorom ili in-transit, satelitska, mikrosatelitska presadnica s jednim zahvaćenim limfnim čvorom
N2a	2 ili 3 klinički okultna limfna čvora, bez in-transit, satelitskih ili mikrosatelitskih presadnica
N2b	2 ili 3 limfnih čvorova, barem jedan klinički otkriven, bez in-transit, satelitskih ili mikrosatelitskih presadnica
N2c	1 klinički okultni ili otkriveni limfni čvor, in-transit, satelitska ili mikrosatelitska presadnica
N3	4 ili 5 limfnih čvorova zahvaćenih tumorom ili in-transit, satelitska, mikrosatelitska presadnica s dva zahvaćena limfna čvora ili postojanje slijepljenih limfnih čvorova
N3a	4 ili 5 klinički okultnih limfnih čvorova, bez in-transit, satelitskih ili mikrosatelitskih presadnica
N3b	4 ili 5 limfnih čvorova, barem jedan klinički otkriven, bez in-transit, satelitskih ili mikrosatelitskih presadnica
N3c	2 ili 3 klinički otkrivena limfna čvora, in-transit, satelitska ili mikrosatelitska presadnica ili prisutni slijepljeni čvorovi

**Tablica 7.** TNM klasifikacija, M stadij

<b>M stadij</b>	<b>Opis</b>
M0	Nema udaljenih presadnica
M1a	Udaljene presadnice u kožu, potkožno masno tkivo, mišiće ili vanregionalne limfne čvorove
M1b	Udaljene presadnice u pluća s/bez M1a
M1c	Udaljene presadnice koje nisu u središnjem živčanom sustavu (SŽS*), visceralne presadnice s/bez M1a/M1b
M1d	Udaljene presadnice u SŽS s/bez M1a/M1b/M1c

\* Središnji živčani sustav

Za svaki stadij postoji dodatan stupanj (0) ili (1) ovisno je li laktat dehidrogenaza (LDH) uredan/povišen

**Tablica 8.** Klinička klasifikacija melanoma

<b>Stadij</b>	<b>T, N, M</b>
0	Tis N0 M0
IA	T1a N0 M0
IB	T1B, T2a, N0 M0
IIA	T2b, T3a, N0 M0
IIB	T3b, T4a, N0 M0
IIC	T4b N0 M0
III	Bilo koji T, N1, N2, N3 M0
IV	Bilo koji T, bilo koji N, M1

#### 1.4.6. Tumorski biljezi

Serumski biljezi koji mogu pomoći u dijagnozi melanoma, prvenstveno metastatske bolesti su LDH (laktat dehidrogenaza), S-100, MIA (engl. *Melanoma inhibitory activity*), TA90-IC (engl. *TA-90 Immune Complex*), NSE (engl. *Neuron Specific Enolase*) i slični (14).

Prema smjernicama Nacionalne onkološke mreže (eng. *National Comprehensive Cancer Network* - NCCN) iz 2015. godine izdvaja se korištenje LDH kao prognostičkog čimbenika u stadiju IV, dok Europsko udruženje za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology* - ESMO) preporučuje korištenje S100 (14).

#### **1.4.7. Prognostički čimbenici**

Debljina tumora jest glavni prognostički čimbenik. Danas se izražava u milimetrima i kako ona raste tako značajno opada petogodišnje, odnosno desetogodišnje preživljenje. Debljina tumora, uz mitotski indeks i postojanje ulceracija predstavljaju najvažnije prognostičke čimbenike za melanom (19).

Negativni patohistološki čimbenici su postojanje ulceracije, broj mitozna po mm<sup>2</sup>, infiltracija krvnih i limfnih žila, mikrometastaze, in-transit metastaze te neurotropizam (14).

Regresija tumora smatra se negativnim prognostičkim čimbenikom, no u tijeku su studije koje će precizirati važnost iste (20). Negativni prognostički čimbenici su starija dob, muški spol, lokalizacija tumora u području glave, vrata i trupa, nodularni tip i amelanotični melanom, *de novo* melanom te prisutnost cirkulirajućih melanomskih stanica dokazanih tekućinskom biopsijom (21). U bolesnika s pozitivnim BRAF ili NRAS mutacijama rizik smrtnog ishoda trostruko je veći, u odnosu na divlji tip. Pojedini tumorski biljezi imaju važnu prognostičku vrijednost, posebice LDH (14).

#### **1.4.8. Liječenje melanoma**

##### **1.4.8.1. Kirurško liječenje primarne kožne lezije**

Kirurško liječenje predstavlja osnovu liječenja ranih stadija melanoma, i za njih predstavlja kurativni zahvat. Kod lokaliziranih melanoma prosječno petogodišnje preživljenje je 92% (22).

Nakon početne biopsije, učini se šira i dublja ekscizija uz postizanje čistih reznih rubova, kako bi se smanjila vjerojatnost lokalnog povrata bolesti. Preporučene udaljenosti kirurškog ruba od lezije temelje se na dubini melanoma u mm (Tablica 9) (15).

**Tablica 9.** Udaljenost reznog ruba od primarnog melanoma

Debljina tumora (mm)	Udaljenost kirurškog ruba (cm)
in situ	0,5
<1,0	1,0
1-2	2,0
>2,0	>2,0

#### 1.4.8.2. Biopsija limfnog čvora stražara

Biopsija limfnog čvora stražara (SLNB, engl. *Sentinel lymph node biopsy*) izvodi se prije samog proširenja ekscizije kako se ne bi narušila limfna mreža. Limfni čvor stražar prvi je limfni čvor koji drenira područje kože na kojem se nalazi kožni melanom (15). SLNB je indiciran u bolesnika s melanomom stadija T1b ili T1a debljine  $\geq 0.8$  mm u određenih skupina bolesnika (dob  $\leq 42$  godine, melanom glave/vrata, limfovaskularna invazija,  $\geq 2$  mitoze/mm<sup>2</sup>), s vjerojatnošću pozitivnog nalaza 5-10%. Savjetuje se i za stadij IB ili II, gdje možemo očekivati pozitivan nalaz u 10% slučajeva (23).

Apsolutna kontraindikacija za izvođenje SLNB-a je utvrđena lokoregionalna diseminacija bolesti, jer se nepotrebno odgađa kompletna disekcija limfnih čvorova. Zbog toga je kod visokorizičnih melanoma potrebno prethodno učiniti ultrazvučni pregled regionalnih limfnih čvorova, odnosno detaljniju dijagnostičku obradu (14).

Ukoliko u limfnom čvoru stražaru nema tumorskog tkiva, daljnja disekcija limfnih čvorova te regije nije potrebna, dok se u slučaju pozitivnog nalaza može učiniti terapijska disekcija. SLNB pomaže u preciznijem stupnjevanju bolesti te u slučaju pozitivnog nalaza primjenu sistemnog adjuvantnog liječenja. Generalno gledajući, u 80% slučajeva SLNB je negativna kod ranog stadija melanoma (14). Rezultat SLNB-a važan je prognostički čimbenik za ukupno preživljenje bolesnika i neovisan je o debljini tumora (14).



#### **1.4.8.3. Kirurško liječenje regionalnih metastaza**

Trenutne NCCN smjernice preporučuju razmisliti o potpunoj regionalnoj limfadenektomiji u bolesnika s pozitivnim limfnim čvorom stražarom. Preporučuje se kod više pozitivnih limfnih čvorova, proboja kapsule limfnog čvora i infiltracije okolnog masnog tkiva te kod melanoma s nepovoljnom histološkom slikom (15). MSLT-II (engl. *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*) studija uspoređivala je potpunu regionalnu disekciju limfnih čvorova i ultrazvučno praćenje u bolesnika s pozitivnim SLNB. Rezultati pokazuju da učinjena disekcija, iako pomaže u kontroli lokalno-uznapredovale bolesti i smanjuje stopu lokoregionalnog povrata bolesti, ne povećava preživljenje (15).

#### **1.4.8.4. Kirurško liječenje udaljenih presadnica**

U trećine bolesnika razviju se udaljene presadnice, a u 86% slučajeva budu lokalizirane u jednom organu (14). Kod izoliranih kožno/potkožnih ili visceralnih presadnica kirurško liječenje može biti metoda izbora. Nakon metastazektomije kožnih presadnica petogodišnje preživljenje iznosi 20-30%, dok je ono dosta skromnije nakon metastazektomije moždanih i jetrenih presadnica (14).

#### **1.4.8.5. Radioterapija melanoma**

Iako je melanom radiorezistentan tumor, još uvijek postoje indikacije za primjenu radioterapije (RT) u liječenju uznapredovalog melanoma (24). Primjenjujemo ju adjuvantno kod jako uznapredovale lokoregionalne bolesti nakon disekcije limfnih čvorova, u palijativne svrhe i u stimulaciji imunoterapije koju ordiniramo kod diseminirane bolesti (*abscopal effect*) (25).

Lentigo maligna melanom javlja se u starijih osoba u kojih kirurški zahvat, kao liječenje izbora, ponekad nije moguć. U takvih bolesnika RT se pokazala učinkovitim i sigurnim načinom liječenja (23, 26).

Kod melanoma sluznica, koji se često javljaju na mjestima gdje je kirurški pristup otežan, RT se može koristiti kao metoda liječenja. I tu RT pomaže u lokalnoj kontroli bolesti, ali ne utječe na ukupno preživljenje (24).

U adjuvantnom liječenju nakon operacije presadnica u regionalne limfne čvorove RT smanjuje vjerojatnost povrata bolesti, ali nema utjecaj na poboljšanje ukupnog preživljenja (26). Skupina koja bi mogla imati koristi su bolesnici s 4 ili više pozitivnih limfnih čvorova, s ekstrakapsularnim širenjem bolesti, s dezmoplastičnim melanomom, pozitivnim resekcijskim rubom, prisutnim mikrosatelitima uz izražen neurotropizam (23, 24).

Radioterapija u paliјativne svrhe koristi se kod neresektabilnih nodalnih, satelitskih ili in-transit metastaza. Kod moždanih metastaza može se koristiti radioterapija gama nožem kod izoliranih presadnica manjih od 3 cm kao i zračenje cijelog mozga (WBRT, engl. *Whole brain radiation therapy*) kod opsežne diseminacije u mozak (23).

#### **1.4.8.6. Kemoterapija melanoma**

Melanom je kemorezistentna bolest. Najčešće primjenjivan citostatik je dakarbazin (alkilirajući spoj) sa stopom odgovora do 20%. Razvojem novih skupina lijekova, prvenstveno ciljane terapije i imunoterapije, konvencionalna kemoterapija gubi na značaju u liječenju melanoma (27). Međutim dakarbazin (monoterapija ili polikemoterapija u DBDT protokolu) ostaje opcija za liječenje melanoma koji ne odgovara, odnosno progredira na imunoterapiju i ciljanu terapiju (28).

#### **1.4.8.7. Imunoterapija melanoma**

Imunoterapija inhibitorima kontrolnih točaka imunološkog sustava potiče vlastiti imunološki odgovor bolesnika na borbu protiv tumora. Ona može dovesti do regresije tumora, pa i do potpunog povlačenja bolesti uz povećanje ukupnog preživljenja kod bolesnika s neresektabilnim melanomom stadija III i kod stadija IV. Isto tako može uzrokovati imunosno posredovane nuspojave, odnosno autoimunu toksičnost (27).

Ipilimumab, antitijelo usmjereno na CTLA-4 (engl. *Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*) je polučilo poboljšanje ukupnog preživljenja metastatskog melanoma te je odobreno je 2011. godine. Imunoterapija s drugačijom ciljnom metom, PD-1 (engl. *programmed cell death protein 1*) inhibitori (nivolumab i pembrolizumab) su odobreni za liječenje metastatskog melanoma 2014. godine. Otkrićem i razumijevanjem različitih ciljnih mjesta u imunološkom sustavu, ordinirana je kombinacija anti CTLA-4 i anti PD-1 protutijela (nivolumab i ipilimumab), koja je nakon dugogodišnjeg praćenja pokazala visoku stopu potpunog odgovora. U studiji CheckMate 067 uspoređivana je učinkovitost liječenja kombinacijom

nivolumab/ipilimumab u odnosu na monoterapiju nivolumabom ili ipilimumabom. Tijekom petogodišnjeg praćenja ukupno preživljenje u skupini liječenoj kombinacijom nivolumab/ipilimumab iznosilo je 52%, u usporedbi s 44% i 26% u skupini liječenoj nivolumabom, odnosno ipilimumabom (31). Nasuprot tome, melanom posjeduje razne mehanizme kojima izbjegava imunološki odgovor te može doći do razvoja rezistencije na imunoterapiju (30).

Novi lijekovi koji se istražuju u monoterapiji ili kombinaciji s drugim inhibitorima kontrolnih točaka imunološkog sustava su anti-LAG3 (engl. *lymphocyte activation gene 3*), relatlimab i fianlimab, koji sprječavaju produljenu aktivaciju LAG3 i supresiju odgovora T stanica (32). Kombinacija relatlimaba i nivolumaba u odnosu na monoterapiju nivolumabom je pokazala dulje preživljenje bez progresije bolesti, 10,1 mjesec u odnosu na 4,6 mjeseci (33).

Klinička ispitivanja provode se s anti-GITR (engl. *glucocorticoid-induced TNF receptor*) i anti-TIGIT protutijelima (engl. *T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain*) (32).

Antitumorska cjepiva također se koriste u liječenju melanoma, primjerice T-VEC (engl. *Talimogene laherparepvec*). T-VEC je genetski modificirani herpes simpleks virus tip 1 (engl. *herpes simplex virus 1- HSV1*) koji poboljšava prezentaciju antigena u dendritičkim stanicama i pojačava ekspresiju stimulatora proizvodnje obrambenih stanica kao što je GM-CSF-a (engl. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) (34).

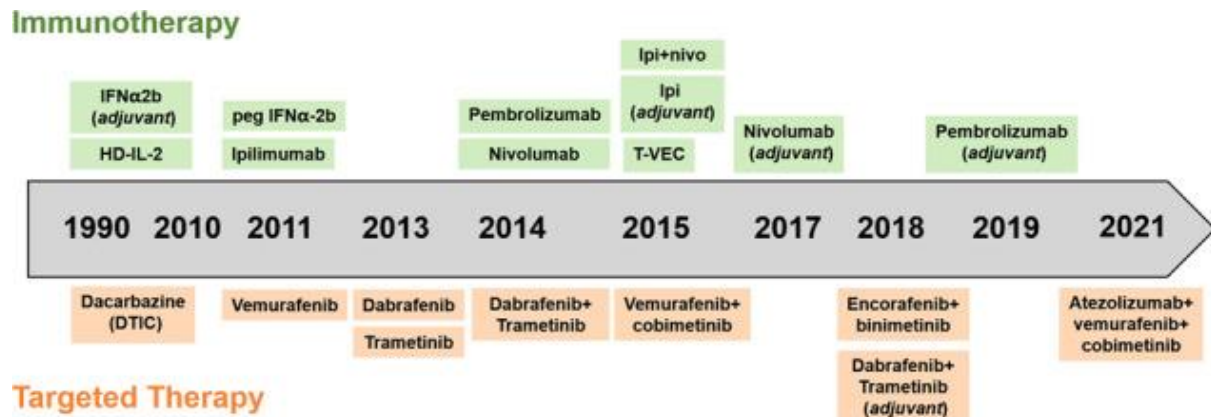
Istražuju se i mogućnosti adoptivne stanične terapije, kod koje se izoliraju tumor infiltrirajući limfociti, uzgajaju ex vivo te zatim infundiraju u bolesnika. U meta-analizi iz 2019. godine potvrđena je remisija bolesti u 27 od 28 bolesnika s medijanom trajanja odgovora od 40 mjeseci (32).

Danas je u Hrvatskoj odobrena adjuvantna primjena monoimunoterapije, s pembrolizumabom i nivolumabom, u trajanju od godine dana za bolesnike s resektabilnom lokoregionalnom bolesti odnosno resektabilnim presadnicama, neovisno o BRAF statusu, budući reducira rizik od povrata bolesti (35, 36).

#### **1.4.4.8. Ciljana terapija melanoma**

Otkriće BRAF mutacije kod melanoma 2002. godine pomoglo je u razumijevanju signalnih puteva razvoja melanoma i omogućilo razvoj ciljane terapije. Oko 50% bolesnika s melanomom, posebno mlađe životne dobi, ima BRAF mutaciju koja potiče aktivnost MAPK signalnog puta te rast i proliferaciju tumora (37).

Prvi odobreni BRAF inhibitor bio je vemurafenib kojeg je 2011. odobrila FDA (engl. *Food and Drug Administration*) (38). Od tada su odobreni brojni ciljani lijekovi koji se koriste u raznim protokolima liječenja melanoma (Slika 4) (37).



**Slika 4.** Razvoj imunoterapije i ciljane terapije u liječenju melanoma, preuzeto s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8685279/>.

Kombinirana terapija BRAF i MEK inhibitorima dovodi do poboljšanja kliničkog odgovora u usporedbi s bolesnicima stadija IV i neresektabilnog stadija III liječenim samo BRAF inhibitorima (37). Kliničke studije s kombinacijama BRAF i MEK inhibitora pokazale su medijan preživljenja bez progresije bolesti od 14,9 mjeseci za encorafenib/binimetinib te 12,3 i 11,4 mjeseci za vemurafenib/kobimetinib i dabrafenib/trametinib (39). Medijan ukupnog preživljenja polučan kombinacijom dabrafeniba i trametiniba izosio je više od 2 godine (39).

Jednogodišnja terapija BRAFi i MEKi, odnosno kombinacija dabrafeniba i trametiniba u adjuvantnom liječenju melanoma stadija III s potvrđenom mutacijom BRAF V600E/V600K, pokazala je dulji petogodišnji period preživljenja bez relapsa bolesti, u usporedbi s placebom (40).

#### **1.4.9. Praćenje i prevencija melanoma**

Sve osobe, a posebno one koje su preboljele melanom trebale bi izbjegavati sunčevo zračenje, korištenje solarija i ostalih umjetnih izvora UV zračenja. Sve osobe pozvane su na samopregled kože i palpaciju perifernih limfnih čvorova (27).

Jasnih preporuka o učestalosti praćenja kod oboljelih od melanoma nema, no savjetuju se kontrole svakih 3-6 mjeseci prve 3 godine i svakih 6-12 mjeseci nakon toga (27). Kontrolni pregled uključuje dermatološki pregled, fizikalni internistički pregled, laboratorijske pretrage (krvna slika, LDH, S-100), UZV ožiljka, regionalnih limfnih čvorova, UZV abdomena, RTG prsišta te prema potrebi dodatnu radiološku dijagnostiku (Tablica 10) (27).

**Tablica 10.** Preporuke Referentnog centra za melanom za praćenje bolesnika, ovisno o stadiju bolesti (14).

Stadij	Postupak
Melanom in situ	<p>Doživotno dermatološko praćenje                      Redoviti mjesečni samopregledi                      Ne preporučuju se rutinske laboratorijske ili radiološke pretrage</p>
IA	<p>Doživotno dermatološko praćenje                      Redoviti mjesečni samopregledi                      Anamneza i fizikalni pregled, UZV ožiljka i regionalni limfnih čvorova svakih 6 mjeseci prve tri godine</p>
IB-IIB	<p>Doživotno dermatološko praćenje                      Redoviti mjesečni samopregledi                      Anamneza i fizikalni pregled, UZV ožiljka, regionalnih limfnih čvorova i abdomena svakih 3-6 mjeseci prve tri godine, zatim 1-2 puta godišnje tijekom iduće dvije godine pa jednom godišnje sljedećih 5 godina                      LDH i S100 svakih 6 mjeseci prve tri godine                      RTG toraksa na početku praćenja                      Dodatna radiološka obrada prema kliničkoj indikaciji</p>
IIC-IIIC	<p>Anamneza i fizikalni pregled, UZV ožiljka, regionalnih limfnih čvorova i abdomena svakih 3-6 mjeseci prvih 5 godina, dalje prema kliničkoj indikaciji                      Zatim dermatološke kontrole svakih 6 mjeseci idućih 5 godina te potom doživotno 1 puta godišnje                      LDH i S100 svaka 3 mjeseca prve tri godine, a zatim svakih 6 mjeseci iduće 2 godine                      Dodatna radiološka dijagnostika (RTG toraksa, MR ili PET-CT) svakih 6 mjeseci prve 3 godine, potom samo prema kliničkoj indikaciji</p>
IV	<p>Postupak se određuje individualno, ovisno o fazi bolesti i kliničkoj slici</p>

U visokorizičnih bolesnika, radiološko praćenje dovodi do ranijeg dijagnosticiranja povrata bolesti te omogućuje raniji početak liječenja. No, utjecaj radiološkog praćenja na ukupno preživljenje još nije jasno dokazan (27).

Engleske nacionalne smjernice za očuvanje zdravlja (engl. *The National Institute for Health and Care Excellence* – NICE) preporučuju vitamin D svim osobama sa suboptimalnom razinom istog (41).

### **1.5. Epidemiologija tumora za vrijeme pandemije korona virusom (COVID-19)**

Na vrhuncu pandemije uzrokovane korona virusom (COVID-19) gotovo svi resursi i naponi zdravstvene zaštite bili su usmjereni na dijagnosticiranje i liječenje COVID-19 bolesnika (42).

Prije početka pandemije, prema podacima iz Sjedinjenih Američkih Država, smrtnost od zloćudnih tumora pala je za 25% u proteklih 25 godina. Pretpostavlja se da će zbog nedostupne zdravstvene zaštite i prekida programa probira u razdoblju pandemije, tumori biti otkriveni kasnije i u većem stadiju te da će se i incidencija i smrtnost dramatično promijeniti (42).

Prema modelu koji je razvijen u Ujedinjenom Kraljevstvu, pretpostavlja se da će petogodišnja smrtnost od raka porasti između 4,8% za rak pluća, i 16,6% za kolorektalni rak. Očekivani porast smrtnosti objašnjava se uvođenjem nacionalnih mjera zaštite od COVID-19, koje su ograničile dostupnost zdravstvene zaštite i dijagnostičkih pretraga. Mjere su ograničile dostupnost pretraga te promijenile navike i razloge posjete liječniku, što je dodatno odgodilo postavljanje dijagnoze zloćudnih bolesti (43).

Nacionalne mjere u Republici Hrvatskoj dovele su do izrazitog smanjenja broja novo dijagnosticiranih karcinoma dojke, uz prosječni mjesečni pad od -11%. Najveći pad (24%) izražen je u periodu od travnja do lipnja 2020. godine, no isti se smanjio popuštanjem nacionalnih mjera i boljom organizacijom zdravstvene skrbi (44).

Zbog veće ugroženosti onkoloških bolesnika, Hrvatsko onkološko društvo (HOD) svojevremeno je izdalo preporuke o organizaciji onkološke službe, liječenja i praćenja tijekom pandemije COVID-19. U istima je izražena potreba provođenja preventivnih mjera sprječavanja širenja COVID-19 bolesti među onkološkim bolesnicima, kao i apeliranje na pravodobno i sveobuhvatno liječenje onkoloških bolesnika (45).

## 1.6. Utjecaj COVID-19 pandemije na dijagnostiku tumora

Bolest COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019* - COVID-19) uzrokovana je virusom teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome virus 2* – SARS-CoV-2). Manifestira se pretežno respiratornim simptomima. Prvi otkriveni bolesnik s COVID-19 infekcijom otkriven je u prosincu 2019. u Kini. Slijedilo je rapidno i nekontrolirano širenje bolesti svijetom te je SZO 11. ožujka 2020. godine proglasila pandemiju (46).

Bolest se obično očituje respiratornim simptomima uz vrućicu, no moguća je pojava anosmije, disgeuzije, mučnine, proljeva, mijalgije i sl. Zbog osobite nespecifičnosti i različitog kliničkog manifestiranja bolesti, uz anamnezu i fizikalni pregled, "zlatni standard" u dijagnostici predstavlja testiranje bolesnika reakcijom lančane polimeraze (engl. *Polymerase chain reaction* – PCR) (46).

COVID-19 bolest ima dvije faze, ranu fazu u kojoj prevladava replikacija virusa te hiperinflamatornu fazu potaknutu citokinima i aktivacijom koagulacijskog sustava. U liječenju blagog tipa ove bolesti, osim izolacije savjetuje se simptomatsko-suportivna terapija, prvenstveno oksigenoterapija. Ovisno o težini kliničke slike i rizičnih čimbenika, bolesniku se u terapiji uključuju antivirusici, imunomodulatori, anti SARS-CoV-2 protutijela i sl. U slučaju deterioracije općeg stanja bolesnika indicirani su invazivniji načini oksigenoterapije (46).

## 1.7. Utjecaj COVID-19 pandemije na dijagnostiku melanoma

Sva istraživanja i izvješća o utjecaju pandemije COVID-19 na dijagnostiku novooboljelih sa zloćudnim bolestima su pokazala pad broja novodijagnosticiranih i odgodu ordinirane terapije, kako lokalne tako i sistemne, i to posebno u prvim mjesecima intezivnog provođenja mjera protiv COVID-19 infekcije (44, 48, 49, 50)

Anketa provedena u međunarodnom dermoskopskom društvu (engl. *International Dermoscopy Society* - IDS) pokazala je da su na početku pandemije dermatolozi imali 75% manje pregleda, a više od pola njih nije učinilo niti jedan pregled (47).



Prema grčkim podacima iz 2020. godine vidi se pad u broju novodijagnosticiranih kožnih tumora za 30,1% u odnosu na očekivani broj kožnih tumora, odnosno smanjenje broja novodijagnosticiranih melanoma za 36,4%. Novodijagnosticirani bolesnici su bili mlađe životne dobi u odnosu na prethodne godine, što se povezuje s većim i izraženim strahom od posljedica COVID-19 kod osoba starije životne dobi. Od ukupno dijagnosticiranih bolesnika, u odnosu na prethodne godine, prevladavala je uznapredovala bolest, odnosno veći udio bio je u stadiju IIC, III i IV (44). Slična situacija je i u Španjolskoj gdje je detektirano statistički značajno povećanje dubine po Breslowu novodijagnosticiranog kožnog melanoma (49). U studiji iz New Yorka, uz statistički značajno povećanje dubine po Breslowu, uočeno je statistički značajno povećanje udjela nodularnog melanoma (50).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Primarni cilj istraživanja jest prikazati utjecaj COVID-19 pandemije na broj i kliničke osobitosti novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom, na patohistološke osobitosti i TNM-stadij melanoma pri dijagnozi kod bolesnika koji su pregledani na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split. Prikupljeni su i obrađeni podatci iz povijesti bolesti 126 bolesnika s novodijagnosticiranim melanomom u razdoblju od 1. ožujka 2019. do 28. veljače 2021. godine. Istraživanje je obuhvatilo analizu 69 bolesnika s novodijagnosticiranim melanomom pred pandemiju (razdoblje od 1. ožujka 2019. do 28. veljače 2020.) i 57 bolesnika u vrijeme pandemije (razdoblje od 1. ožujka 2020 do 28. veljače 2021. godine)

Kliničke osobitosti novodijagnosticiranih oboljelih od melanoma uključuju životnu dob pri dijagnozi, spol i lokalizaciju primarne/metastatske promjene.

Patohistološke osobitosti melanoma uključuju histološki podtip melanoma i TNM - stadij (T - dubinu invazije primarne kožne lezije, ulceracije, limfovaskularnu invaziju, regresiju, tumor infiltrirajuće limfocite (TIL), N - status limfnih čvorova, M - da li je bolest inicijalno metastatska ili ne).

Analizirao se udio novodijagnosticiranih bolesnika prezentiranih na MDT za melanome i kožne tumore Klinike za onkologiju i radioterapiju u navedenim razdobljima.

## **2.2. Hipoteza**

Očekuje se da će broj novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u razdoblju COVID-19 pandemije biti niži, a da će se bolest dijagnosticirati u višem stadiju bolesti u usporedbi s razdobljem prije COVID-19 pandemije, respektirajući specifičnost i način provođenja mjera protiv COVID-19 u Republici Hrvatskoj.

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

### **3.1. Ispitanici**

U ovom retrospektivnom istraživanju uključeno je 126 bolesnika s novodijagnosticiranim melanomom koji su pregledani na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split u razdoblju od 1. ožujka 2019. do 28. veljače 2021. godine. Istraživanje je obuhvatilo analizu 69 bolesnika s novodijagnosticiranim melanomom pred COVID-19 pandemiju (razdoblje od 1. ožujka 2019. do 28. veljače 2020.) i 57 bolesnika u vrijeme COVID-19 pandemije (razdoblje od 01. ožujka 2020 do 28. veljače 2021.).

### **3.2. Mjesto studije**

Ova retrospektivna studija je provedena na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split i Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split uz dopuštenje Etičkog povjerenstva navedene ustanove.

### **3.3. Prikupljeni podaci**

Podatci o demografskim i kliničkim osobitostima ispitanika te patološkim osobinama tumora su prikupljeni, uneseni u bazu podataka i analizirani. Prikupljeni podaci su uključivali osnovne informacije o ispitanicima: broj, dob i spol bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze melanoma. Prikupljeni su podaci o samom tumoru, odnosno definirala se lokalizacija melanoma, patohistološki podtip, osobitosti primarne kožne promjene (T - dubina invazije, prisutnost ulceracije, limfovaskularne invazije, regresije te tumor infiltrirajućih limfocita), status limfnih čvorova (N) kao i status inicijalno metastatske bolesti (M). Stupnjevanje proširenosti melanoma određeno je prema TNM klasifikaciji. Prikazao se udio novodijagnosticiranih bolesnika prezentiranih na MDT za melanome i kožne tumore.

### **3.4. Etička načela**

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 - 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj 2181-147/01/06/LJ.Z.-22-02.

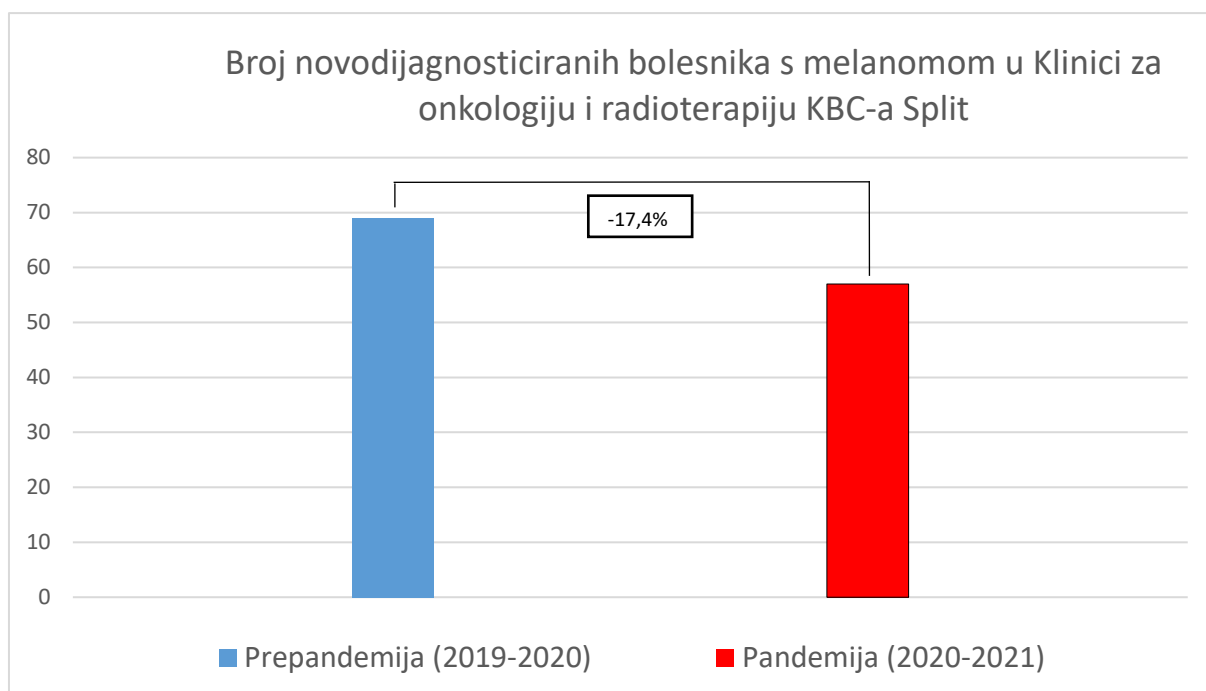
### **3.5. Statistički postupci**

U obradi podataka korištene su metode deskriptivne statistike. Kategorijske varijable su prikazane postotcima. Za statističku analizu korišteni su računalni programi dostupni na Internetu te Hi-kvadrat test kalkulator (51, 52).

Razina statističke značajnosti postavljena je na 0,05 u svim analizama. Za procjenu normalnosti distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Određivanje razlika među grupama dobiveno je upotrebom One-Way Anova testa i Hi-kvadrat testa.

## **4. REZULTATI**

Ukupan broj novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u prepandemijskom razdoblju iznosio je 69, a u razdoblju pandemije 57. Pad u broju novodijagnosticiranih bolesnika u vrijeme pandemije iznosio je 17,4%. Grafički prikaz broja novodijagnosticiranih bolesnika naveden je na Slici 5.

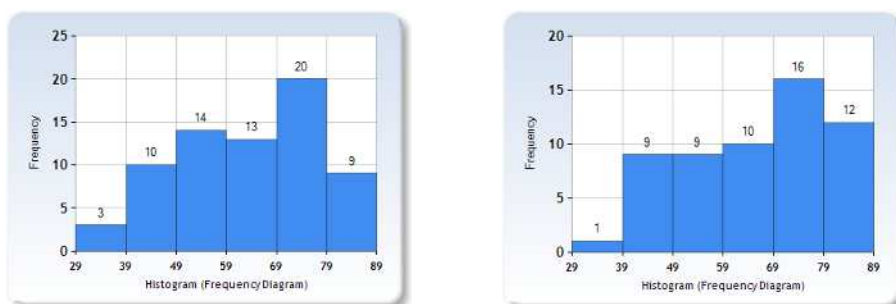


**Slika 5.** Prikaz ukupnog broja novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split u razdoblju prepandemije (01. ožujak 2019. do 28. veljača 2020.) i pandemije (01. ožujak 2020. do 28. veljače 2021.)

Medijan životne dobi novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u prepandemijskom razdoblju iznosio je 66 godina. Najmlađi bolesnik imao je 29, a najstariji 86 godina. Medijan dobi bolesnika u pandemijskoj kohorti iznosio je 68 godina s tim da je najmlađi bolesnik imao 31, a najstariji 88 godina. Histogram po dobi ispitanika razvrstan u 6 starosnih skupina (29-88 godina) za razdoblje prije pandemije i pandemiju prikazan je na Slici 6. Prema prikazanom, najveći broj oboljelih, o oba razdoblja, bio je u starosnoj skupini od 69-79 godina.



Upotrebom One-Way Anova testa nije dokazana statistički značajna razlika u dobi novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u navedenim razdobljima ( $p=0,572$ ).



**Slika 6.** Histogram po dobi ispitanika za razdoblje prepandemije i pandemije.

U obje kohorte prednjačio je muški spol. U prepandemijskoj kohorti dijagnosticirano je 44 muškarca s melanomom (63,8%), a u pandemijskoj kohorti 39 muškaraca (68,4%). Nije dokazana statistički značajna razlika po spolu između ispitivanih skupina u navedenim razdobljima ( $p=0,584$ ).

Karakteristike novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom iz prepandemijskog i pandemijskog razdoblja navedene su u Tablici 11.

**Tablica 11.** Prikaz ukupnog broja, životne dobi i spola novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u razdoblju prepandemije i pandemije

	Razdoblje	Prepandemija	Pandemija
<b>Deskriptivni podaci</b>			
Broj novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom, N		69	57
Dob novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom, medijan (raspon)		66 (29-86)	68 (31-88)
Spol novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom, N (%)		M 44 (63,8) Ž 25 (36,2)	39 (68,4) 18 (31,6)

Tablica 12 prikazuje lokalizaciju primarnih melanoma/presadnica kod novodijagnosticiranih bolesnika u razdoblju prepandemije i pandemije. Iako postoje numeričke razlike na lokalitetu trupa i donjih udova, nije dokazana statistički značajna razlika po lokalizaciji za ispitivana razdoblja ( $p=0,360$ ).

**Tablica 12.** Prikaz lokalizacije primarnog melanoma/presadnice kod novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u prepandemiji i pandemiji.

<b>Lokalizacija</b>	<b>Razdoblje</b>	<b>Prepandemija</b>	<b>Pandemija</b>
Glava i vrat, N, (%)		17 (25)	10 (17,5)
Trup		26 (38,2)	32 (56,1)
Gornji udovi		13 (19,1)	8 (14)
Donji udovi		10 (14,7)	5 (8,8)
Nepoznato		2 (2,9)	2 (3,5)

Broj i postotak patohistoloških podtipova novodijagnosticiranih melanoma u prepandemiji i pandemiji prikazan je u Tablici 13. Nije dokazana statistički značajna razlika u patohistološkom podtipu novodijagnosticiranih melanoma u prepandemijskom i pandemijskom razdoblju ( $p=0,718$ ).

**Tablica 13.** Prikaz patohistoloških podtipova novodijagnosticiranih melanoma u prepandemiji i pandemiji

<b>PH podtip</b>	<b>Razdoblje</b>	<b>Prepandemija</b>	<b>Pandemija</b>
Neklasificirani podtip, N (%)		15 (21,7)	10 (17,5)
Površinsko-šireći podtip		15 (21,7)	17 (29,8)
Nodularni podtip		10 (14,5)	10 (17,5)
Lentigo maligna podtip		3 (4,3)	1 (1,8)
Akralni lentiginozni podtip		0	0
Melanom oka – uvealni podtip		3 (4,3)	1 (1,8)
Melanom sluznica		0	1 (1,8)
Dermoplastični podtip		1 (1,4)	0
Metastatski melanoma inicijalno		1 (1,4)	2 (3,5)
Nepoznat patohistološki podtip		21 (30,4)	15 (26,3)

Dubina primarne kožne lezije, odnosno T osobitost melanoma kod novooboljelih u navedena dva vremenska razdoblja navedena je u tablici 14. Nije dokazana statistički značajna razlika u dubini invazije kožnih lezija melanoma između prepandemijske i pandemijske kohorte ( $p=0,204$ ) iako je uočena numerička razlika za T2 stadij koji je u pandemijskom razdoblju u odnosu na prepandemijsko razdoblje bio detektiran u 3,3 puta više slučajeva.

**Tablica 14.** Prikaz T-osobitosti novodijagnosticiranih melanoma u prepandemiji i pandemiji

<b>T-osobitost</b>	<b>Razdoblje</b>	<b>Prepandemija</b>	<b>Pandemija</b>
In situ, N, (%)		2 (2,9)	2 (3,5)
T1		28 (40,6)	18 (31,6)
T2		3 (4,3)	10 (17,5)
T3		11 (15,9)	6 (10,5)
T4		14 (20,3)	14 (24,6)
Tx		11 (15,9)	7 (12,3)

Prikaz patohistoloških osobitosti primarne kožne lezije melanoma (prisutnost ulceracije, limfovaskularne invazije, regresije te tumor-infiltrirajućih limfocita) kod novooboljelih u prepandemijskoj i pandemijskoj kohorti vidljiv je u Tablici 15. Hi-kvadrat testom nije dokazana statistički značajna razlika između dvije kohorte u pogledu postojanja ulceracije ( $p=0,334$ ), limfovaskularne invazije ( $p=0,163$ ), prisutne regresije ( $p=0,074$ ) te TIL-a ( $p=0,448$ ).

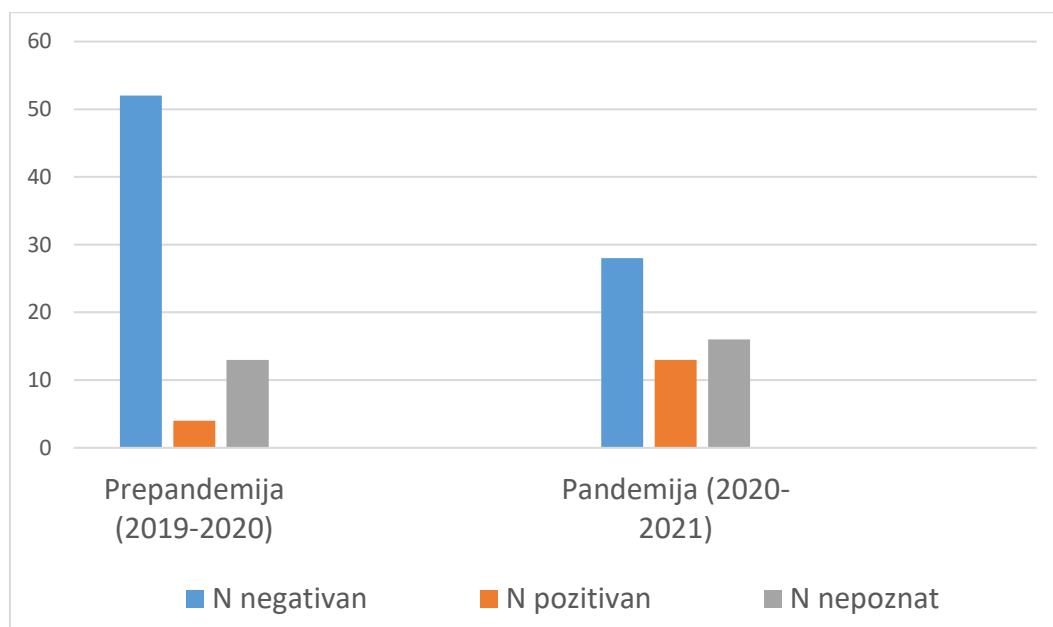
**Tablica 15.** Prikaz patohistoloških osobitosti primarnih novodijagnosticiranih melanoma u prepandemijskoj i pandemijskoj kohorti

<b>PHD-osobitost</b>	<b>Razdoblje</b>	<b>Prepandemija</b>	<b>Pandemija</b>
<b>ULCERACIJA, N (%)</b>			
- Da		18 (26,1)	16 (28,1)
- Ne		34 (49,3)	33 (57,9)
- Nepoznato		17 (24,6)	8 (14)
<b>LIMFOVASKULARNA INVAZIJA</b>			
- Da		4 (5,8)	6 (10,5)
- Ne		48 (69,6)	44 (77,2)
- Nepoznato		17 (24,6)	7 (12,3)
<b>REGRESIJA</b>			
- Prisutna		15 (21,7)	16 (28,1)
- Odsutna		34 (49,3)	34 (59,6)
- Nepoznato		20 (29)	7 (12,3)
<b>TUMOR INFILTRIRAJUĆI LIMFOCITI</b>			
- Da		45 (65,2)	43 (75,4)
- Ne		6 (8,7)	3 (5,3)
- Nepoznato		18 (26,1)	11 (19,3)

Lokoregionalna proširenost bolesti koja se očituje infiltracijom regionalnih limfnih čvorova izražava se N osobitošću koja se razlikuje ovisno o broju i načinu infiltracije limfnih čvorova (N1-3). U Tablici 16 i na Slici 7 nalaze se N osobitosti novodijagnosticiranih melanoma za prepandemijsku i pandemijsku kohortu. U razdoblju pandemije nalazi se veći broj novodijagnosticiranih bolesnika s lokoregionalnom bolesti, i navedena promjena je statistički značajna u odnosu na prepandemiju ( $p=0,024$ ).

**Tablica 16.** Prikaz N-osobitosti novodijagnosticiranih melanoma u prepandemiji i pandemiji

<b>N-osobitost</b>	<b>Razdoblje</b>	<b>Prepandemija</b>	<b>Pandemija</b>
N0, N (%)		52 (75,4)	28 (49,1)
N1		2 (2,9)	7 (12,3)
N2		1 (1,4)	3 (5,3)
N3		1 (1,4)	3 (5,3)
Nx		13 (18,8)	16 (28,1)



**Slika 7.** Prikaz N-osobitosti novodijagnosticiranih melanoma u prepandemiji i pandemiji

Status inicijalno diseminirane udaljene bolesti prikazan je u Tablici 17. Nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti inicijalno sistemne bolesti između novooboljelih u prepandemijskoj i pandemijskoj kohorti ( $p=0,204$ ).

**Tablica 17.** Prikaz M-osobitosti novodijagnosticiranih melanoma u prepandemiji i pandemiji

<b>M-osobitost</b>	<b>Razdoblje</b>	<b>Prepandemija</b>	<b>Pandemija</b>
M0, N (%)		58 (84,1)	44 (77,2)
M1		11 (15,9)	13 (22,8)

U Tablici 18 je naveden prikaz prezentiranih novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom na Multidisciplinarnom tipu za melanome u prepandemijskom i pandemijskom razdoblju. Nije dokazana statistički značajna razlika u broju prezentiranih bolesnika na MDT ( $p=0,171$ ).

**Tablica 18.** Prikaz prezentiranih novooboljelih s melanomom u razdoblju prepandemije i pandemije.

<b>Prezentacija na MDT</b>	<b>Razdoblje</b>	<b>Prepandemija</b>	<b>Pandemija</b>
DA, N (%)		53 (76,8)	49 (86)
NE		15 (21,7)	8 (14)
NEPOZNATO		1 (1,4)	0

## **5. RASPRAVA**

COVID-19 pandemiju uzrokovao je korona virus koji se prenosi među ljudima kapljičnim putem. Nakon inkubacije od par dana bolest se očituje febrilitetom, grloboljom, suhim kašljem, gubitkom njuha i okusa. Može se komplicirati upalom pluća, odnosno akutnim respiratornim distress sindromom. Starije osobe te bolesnici s kardiovaskularnim bolestima, dijabetesom, kroničnom plućnom bolesti te onkološki bolesnici imaju visoki rizik od razvoja teškog oblika bolesti i smrtnog ishoda (52). Posebno se izdvajaju onkološki bolesnici s metastatskom bolesti kao i oni u aktivnom onkološkom imunosupresivnom liječenju koji imaju i do 7 puta veću letalnost od COVID-19 u usporedbi sa zdravom populacijom (53).

S obzirom na jako velik broj zaraženih osoba, COVID-19 predstavljao je izazov za zdravstvene sustave diljem svijeta, kako u dijagnostici tako i u terapiji. Zdravstveni sustavi, odnosno ljudski i materijalni resursi su kroz novoformirane jedinice intenzivne skrbi uglavnom bili usmjereni na sprječavanje, rano dijagnosticiranje i pravodobno liječenje COVID-19 infekcije (54).

Relativno brzo su osmišljene i izdane preporuke Hrvatskog onkološkog društva (HOD) o sprječavanju širenja zaraze među onkološkim bolesnicima apostrofirajući činjenicu da su upravo onkološki bolesnici sadašnji i budući prioritet zdravstvenog sustava. Preporuke su naglasile važnost nastavka kontinuiranog, pravodobnog, sveobuhvatnog dijagnosticiranja, liječenja i praćenja onkoloških bolesnika. One su inzistirale na multidisciplinarnosti i individualizaciji kao osnovama suvremene onkološke skrbi (53). Istodobno su upućivale na izbjegavanje nepotrebne izloženosti visokorizičnim okruženjima kao što su čekaonice. Sami bolesnici otkazivali su preglede bilo zbog straha od COVID-19 infekcije i /ili poštivanja mjera karantene. Navedeno je dovelo do odgađanja pregleda onkoloških bolesnika, odgađanja postavljanja dijagnoze kao i pravodobne ordinacije potrebnih onkoloških intervencija (53, 54).

Melanom je izrazito maligni tumor koji nastaje od melanocita i čija incidencija zadnjih godina jako raste, posebno u mlađoj životnoj dobi. Važni prognostički pokazatelji koji se direktno preslikavaju u 5-godišnjem preživljenju za melanom su debljina primarne kožne lezije, postojanje ulceracije, mitotski indeks, histološki podtip, lokalizacija lezije, pozitivnost sentinelnog limfnog čvora, odnosno regionalnih limfnih čvorova te hematogeni rasap. Stoga su rano prepoznavanje i rana dijagnoza bolesti najbolji alati za poboljšanje prognoze oboljelih od melanoma (55).

Cilj našeg retrospektivnog istraživanja jest analiza utjecaja COVID-19 pandemije na broj novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom kao i usporedba patoloških karakteristika novodijagnosticiranih melanoma prije i tijekom pandemije. Također smo istražili funkcioniranje multidisciplinarnosti kroz broj prezentiranih bolesnika s melanomom na MDT

za melanome u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split prije i tijekom COVID-19 pandemije, poštujući i slijedeći mjere HOD o organizaciji onkološke skrbi.

Naše istraživanje pokazalo je pad u broju novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u godini COVID-19 pandemije za 17,4%, u usporedbi s godinom pred pandemiju. Brojna istraživanja o učinku COVID-19 pandemije na dijagnosticiranje zloćudnih tumora kože su potvrdila naše rezultate. Retrospektivna kohortna studija koja je analizirala oboljele od melanoma u sjeveroistočnom dijelu Amerike definirala je pad broja novodijagnosticiranih za 17% (56). Združena analiza dva onkološka centra u Rumunjskoj je izvijestila o padu broja novih melanoma u vrijeme COVID-19 pandemije za 19,3% (57). Jeremić i suradnici su također detektirali pad u broju novodijagnosticiranih melanoma u njihovom referentom onkološkom centru za 13,7% (58). Nacionalna analiza u Njemačkoj vezana za dijagnozu i kirurške postupke oboljelih s kožnim karcinomima, uključujući invazivni i in-situ melanom izvještava o padu broja dijagnosticiranih za 28% (59). Izvješće iz Španjolske, iz onkološkog centra u Granadi, također potvrđuje smanjeni broj dijagnosticiranih bolesnika u vrijeme pandemije za 18,46% (49). Multicentrična opservacijska studija u Španjolskoj analizirala je broj terapijskih postupaka za planocelularne karcinome kože i melanom, te izvijestila o 41% redukciji postupaka (60). Združena analiza sedam kliničkih bolnica u centralnom i sjevernom dijelu Italije pokazala je izrazito velik pad broja novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom, do 45%, u usporedbi s dvije godine pred pandemiju (61). Suprotno navedenim rezultatima, izvješća Schauera i Kostnera pokazuju veći broj novodijagnosticiranih s ranim stadijem melanoma, odnosno veći broj pregleda tijekom COVID-19 pandemije (62, 63).

Nismo uočili razliku u demografskim karakteristikama promatranih kohorta u našoj analizi. Medijan životne dobi novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u prepandemijskom razdoblju iznosio je 66, odnosno 68 godina u vrijeme pandemije. Prednjačio je muški spol (63,4 naspram 68,4%). Naši rezultati sukladni su izvješćima brojnih analiza (56, 58, 59). Jednak omjer muškog i ženskog spola među novodijagnosticiranim je zabilježen u oba promatrana razdoblja među rumunjskim bolesnicima s tim da se medijan dobi kreaao oko 60 godina (59 naspram 63 godine) (57). U izvješću iz Španjolske vidi se reverzija odnosa spolova pri dijagnozi bolesti. Muški spol koji je prednjačio u prepandemiji je potisnut većim brojem žena u pandemiji. Medijan životne dobi iznosio je 63 godine u prepandemiji, odnosno 65 u pandemiji (49).

U analizi lokalizacije primarnih melanoma/presadnica kod novodijagnosticiranih bolesnika u razdoblju prepandemije i pandemije uočili smo najveću zastupljenost melanomskih promjena na trupu. Primjetili smo numeričke razlike na lokalitetu trupa i donjih udova, ali bez



statističke značajnosti ( $p=0,360$ ). Slična opažanja su navedena u publikaciji Davisa, Jeremića te Gil-Pallares i suradnika (56, 58, 64). Ipak, velik broj istraživanja se nije koncentrirao na lokalizaciju melanoma (57, 59, 49, 65).

Analizirajući patohistološke podtipove melanoma u obe kohorte u promatranim razdobljima nismo uočili statistički značajne razlike. Prednjačio je površinsko-šireći podtip. Rezultati su podudarni s izvješćem iz Rumunjske i Srbije (57, 58). Izvješće Westona i suradnika pokazalo je porast novodijagnosticiranih kožnih melanoma nodularnog podtipa u godini pandemije u usporedbi s godinama prije (30% naspram 13,8%,  $p=0,002$ ) (50).

Invazivni melanomi dijagnosticirani u našoj Klinici u godini COVID-19 pandemije nisu imali statistički značajne razlike u dubini invazije ( $p=0,204$ ). Primjetili smo numeričke razlike za stadij T2 koji je u pandemiji detektiran 3,3x više nego u prepandemiji (17,5% naspram 4,3%). Postoje izvješća koja su podudarna s našim rezultatima u promatranim razdobljima (66, 67, 68). Ipak, velik broj studija koji je analizirao promjene u T klasifikaciji melanoma je izvjestio o statistički značajno većoj dubini novodijagnosticirane melanocitne lezije na koži u godini pandemije (57, 58, 49, 60, 64, 50). Gledajući generalno dubinu invazije definiranu kroz medijan, kod novodijagnosticiranih melanoma u onkološkom centru u New Yorku, on je iznosio 2,04 mm (T3 stadij) a u prepandemijskim godinama 0,788 mm (T1 stadij) ( $p=0,002$ ) (50). Na uzorku od preko 600 kožnih melanoma u Rumunjskoj, u COVID-19 pandemiji je zabilježen porast dubljih melanoma. Medijan dubine invazije je iznosio 2,2 mm naspram 1,37 mm u vrijeme prepandemije (57). Španjolska analiza iz Ferola potvrdila je izmjenu stupnjevanja bolesti temeljem definiranja debljine lezije po Breslow, na način da je u pandemiji zabilježena veća dubina invazije (2,4 mm naspram 1,9 mm,  $p<0,05$ ) (58). Veće učešće dubljih melanoma s blagim porastom udjela T4 stadija u pandemiji (18,4% naspram 10,2%) uočeno je u španjolskoj multicentričnoj studiji (60). U španjolskoj studiji iz Granade je medijan dubine izvazivnih melanoma u pandemiji narastao na 2,65 mm, u odnosu na 1,08 mm iz prepandemije ( $p<0,001$ ) (49). Dijagnosticiranje uznapredovalije bolesti u pandemiji uočeno kroz veću debljinu invazije pokazali su srbi izvještavajući o 3,00 milimetarskom medijanu (58).

Nismo uočili razlike među patohistološkim osobitostima melanoma, kao što su ulceracije, limfovaskularna invazija, prisutnost regresije i tumor infiltrirajućih limfocita uspoređujući ih s razdobljem prepandemije. Rezultati su podudarni s izvješćem Gil-Pallaresa i Ungureanua koji nisu izvjestili o razlici u prisutnosti ulceracije i mitotskog indeksa (57, 64). Iako je španjolska analiza iz Granade potvrdila da nema razlike u prisutnosti limfovaskularne infiltracije i ulceracije, izvjestila je o statistički značajnoj razlici u mitotskom indeksu i perineuralnoj invaziji ( $p=0,016$ ) (49). Jeremić je potvrdio razliku u mitotskom indeksu na

uzorku od 393 bolesnika (5 naspram 2 mitoze,  $p < 0,01$ ) (57). Studija Westona i suradnika je pokazala veće učešće ulceracija u COVID-19 pandemiji kod novodijagnosticiranih bolesnika (64). Istraživanje Cariti i suradnika kroz iskustvo klinike u Torinu nije analiziralo navedene prognostičke osobitosti melanoma (65).

U COVID-19 pandemiji, u našoj Klinici, dijagnosticiran je veći broj bolesnika sa širenjem bolesti u regionalne limfne čvorove (22,9% naspram 5,7%) i navedena razlika je statistički značajna ( $p = 0.024$ ). Svi navedeni bolesnici imali su lokoregionalnu resektabilnu bolest. Naši podaci su podudarni s rezultatima Lallasa koji izvještava o porastu broja novodijagnosticiranih bolesnika stadija III (48). Iako je među španjolskim bolesnicima u periodu pandemije dijagnosticiran veći udio oboljelih s in-tranzit metastazama i metastazama u regionalne limfne čvorove, razlike nisu bile statistički značajne (49). Također, rezultati američke analize su suglasni da ne postoji razlika s lokoregionalnom diseminacijom u promatranim razdobljima (56).

Nismo uočili razliku u broju inicijalno metastatske bolesti usporedbom razdoblja prepandemije i pandemije. Naši rezultati su podudarni s izvješćem Martinez-Lopeza (49), Davisa (56) i van Nota (69).

Funkcioniranje zdravstvene službe u vrijeme pandemije može se ocjeniti ne samo brojem novodijagnosticiranih bolesnika, nego i radom MDT, brojem hospitaliziranih bolesnika s melanoma te brojem i vrstom onkoloških intervencija. Analizirali smo funkcioniranje MDT za melanome i kožne tumore kroz broj prezentiranih bolesnika s melanomom. Unatoč COVID-19 pandemiji, sljedivosti smjernica HOD i provođenju preporuka o organizaciji onkološke službe, u periodu pandemije smo imali numerički veći udio prezentiranih nego u razdoblju prepandemije (86% naspram 76%). Većina studija je istraživala način kirurškog liječenja te vrstu i provodljivost sistemnog onkološkog liječenja te izvjestila o redukciji svih intervencija, posebno onih koje su tražile hospitalizaciju (59, 61, 69).

Ograničenje ove studije jest retrospektivni dizajn, relativno mali broj bolesnika te uključenost samo jednog kliničkog bolničkog centra u Republici Hrvatskoj. Snaga naše studije leži u činjenici da se po prvi puta do sada u Hrvatskoj prezentira utjecaj COVID-19 pandemije na broj i demografske karakteristike novoboljelih osoba s melanomom te utjecaj pandemije na patohistološke karakteristike i stadij melanoma. Pokazali smo da se COVID-19 pandemija odrazila kroz smanjeni broj novodijagnosticiranih bolesnika uz veći broj onih s lokoregionalnom diseminacijom, što znači veći udio viših stadija bolesti s vjerojatno lošijim ishodima.

U zaključku, COVID-19 pandemija je uzrokovala kašnjenje u dijagnozi i terapiji oboljelih od melanoma, i vjerojatno će biti razlog lošijih ishoda u onkologiji općenito. Potencijalna korist jest iskustvo u smislu drugačije organizacije zdravstva u slučaju sličnih događaja u budućnosti. Jedan od već definiranih je fokusiranje dijagnostike na telemedicini, inzistiranje na samopregledima i edukacija stanovništva o prognozi i liječenju melanoma.

## **6. ZAKLJUČCI**

- Ukupan broj novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u prepandemijskom razdoblju iznosio je 69, a u razdoblju pandemije 57. Pad u broju novodijagnosticiranih bolesnika u vrijeme pandemije iznosio je 17,4%.
- Medijan životne dobi novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u prepandemijskom razdoblju iznosio je 66 godina. Najmlađi bolesnik imao je 29, a najstariji 86 godina. Medijan dobi bolesnika u pandemijskoj kohorti iznosio je 68 godina s tim da je najmlađi bolesnik imao 31, a najstariji 88 godina.
- U obe kohorte prednjačio je muški spol. U prepandemijskoj kohorti dijagnosticirano je 44 muškarca s melanomom (63.8%), a u pandemijskoj kohorti 39 muškaraca (68,4%).
- Lokalizacija primarnog melanoma/presadnice kod novodijagnosticiranog bolesnika podrazumijevala je raspodjelu lezija na glavi i vratu, trupu te gornjim i donjim udovima. Iako postoje numeričke razlike na lokalitetu trupa i donjih udova, nije dokazana statistički značajna razlika po lokalizaciji za ispitivana razdoblja.
- Najčešći patohistološki podtip novodijagnosticiranog kožnog melanoma u oba razdoblja bio je površinsko-šireći podtip (21,7% u prepandemiji, 29,8% u pandemiji). Nije dokazana statistički značajna razlika među različitim patohistološkim podtipovima novodijagnosticiranih melanoma u prepandemijskom i pandemijskom razdoblju.
- Dubina primarne kožne lezije definirana je T-osobitošću melanoma. Iako je T2 stadij detektiran u 3,3 puta više slučajeva u pandemiji, u odnosu na prepandemiju, nije dokazana statistički značajna razlika u dubini invazije kožnih lezija novodijagnosticiranih melanoma u navedenim razdobljima.
- Patohistološke osobitosti primarne lezije (ulceracije, limfovaskularna invazija, regresija i TIL) su osobitosti koje utječu na prognozu melanoma.
- Širenje melanoma u regionalne limfne čvorove definirano je N-osobitošću melanoma. U razdoblju pandemije detektiran je veći broj novodijagnosticiranih bolesnika s lokoregionalnom bolesti, u odnosu na prepandemiju i navedena promjena je statistički značajna.
- Širenje melanoma u vanregionalne limfne čvorove te hematogena diseminacija definirana je M-osobitošću melanoma. Nije dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti inicijalno sistemne bolesti između novooboljelih u prepandemijskoj i pandemijskoj kohorti.
- Svi novodijagnosticirani bolesnici s kožnim zloćudnim bolestima se prezentiraju se na MDT Klinike s ciljem definiranja dodatne obrade, odnosno strategije liječenja i

praćenja. Nije dokazana statistički značajna razlika u broju prezentiranih bolesnika na MDT u razdoblju prepandemije i pandemije.

## **7. LITERATURA**

1. Weller R, Hunter H, Margaret M. Funkcija i struktura kože. U: Weller R, Hunter H, Margaret M. Puizina Ivić N, urednici. Klinička dermatologija. Peto izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 2022. str. 278–311.
2. Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G. The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol*. 2018;19:19–30.
3. StatPearls [Internet]. Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, skin (integument), epidermis; 2020 [citirano 14.3.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>.
4. Gary C, Schoenwolf, Philip R, Brauer, Philippa H. Francis-West, Steven B. Bleyl. Development of the skin and its derivatives. U: Gary C. Schoenwolf, Philip R. Brauer, Philippa H. Francis-West, Steven B. Bleyl, urednici. Larsen's Human Embryology. Sixth edition. Elsevier; 2021. str. 363–85.
5. Shreberk-Hassidim R, Ostrowski SM, Fisher DE. The complex interplay between nevi and melanoma: risk factors and precursors. *Int J Mol Sci*. 2023;24:3541.
6. Petrić Miše B. Tumori kože. U: Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, urednici. Klinička onkologija. Treće izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 229–39.
7. StatPearls [Internet]. Guerra KC, Crane JS. Skin Cancer Prevention; 2020 [citirano 11.4.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519527/>.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. godine [citirano 09. travnja 2023]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2020-godine>.
9. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Global cancer observatory: cancer today; 2020 [citirano 28.4.2023.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today>.
10. Euromelanoma [Internet]. Euromelanoma Hrvatska. Euromelanoma Hrvatska; 2023 [citirano 17.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.euromelanoma.org/croatia>.
11. Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and risk factors of melanoma: a review. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11:e2021161S.
12. StatPearls [Internet]. Heistein JB, Acharya U. Cancer, malignant melanoma; 2020 [citirano 24.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>.
13. Zhou S, Sikorski D, Xu H, Zubarev A, Chergui M, Lagacé F i sur. Defining the criteria for reflex testing for BRAF mutations in cutaneous melanoma patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13:2282.



14. Vučić M, Tomas D, Krušlin B. Patohistološka slika melanoma kože. U: Šitum M, urednik. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 167-80.
15. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE i sur. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:208–50.
16. Saleem A, Narala S, Raghavan SS. Immunohistochemistry in melanocytic lesions: Updates with a practical review for pathologists. *Semin Diagn Pathol*. 2022;39:239–47.
17. Basta-Juzbašić A. Melanom. U: Basta-Juzbašić A, urednik. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 687–704.
18. StatPearls [Internet]. Pathak S, Zito PM. Clinical guidelines for the staging, diagnosis, and management of cutaneous malignant melanoma; 2022 [citirano 16.4.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572149/>.
19. Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. *Dermatol Clin*. 2012;30:469–85.
20. Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. *Lab Invest*. 2017;97:657–68.
21. Barriera-Silvestrini P, Iacullo J, Knackstedt TJ. American joint committee on cancer staging and other platforms to assess prognosis and risk. *Clin Plast Surg*. 2021;48:599–606.
22. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications. Surgical management of melanoma. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy; 2017 [citirano 16.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461777/>.
23. Swetter SM, Johnson D, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J i sur. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:364–76.
24. Khan N, Khan MK, Almasan A, Singh AD, Macklis R. The evolving role of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2011;80:645–54.
25. Tsui JM, Mihalcioiu C, Cury FL. Abscopal effect in a stage IV melanoma patient who progressed on Pembrolizumab. *Cureus*. 2018;10:e2238.
26. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications. Radiation therapy for melanoma; 2017 [citirano 16.4.2023.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461772/>.

27. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:1884–901.
28. Bouchereau S, Chaplain L, Fort M, Beauchet A, Sidibé T, Chapalain M i sur. Impact of prior treatment with immune checkpoint inhibitors on dacarbazine efficacy in metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2021;125:948–54.
29. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD011123.
30. Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. *Nat Immunol.* 2022;23:660–70.
31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD i sur. Five-year survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;38:1535–46.
32. Comito F, Pagani R, Grilli G, Sperandi F, Ardizzoni A, Melotti B. Emerging novel therapeutic approaches for treatment of advanced cutaneous melanoma. *Cancers (Basel).* 2022;14:271.
33. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E i sur. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386:24–34.
34. Trojaniello C, Luke JJ, Ascierto PA. Therapeutic advancements across clinical stages in melanoma, with a focus on targeted immunotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:670726.
35. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S i sur. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:643–54.
36. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL i sur. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824–35.
37. Guo W, Wang H, Li C. Signal Pathways of melanoma and targeted therapy. *Sig TransductTargeted Ther.* 2021;6:424.

38. Yu C, Liu X, Yang J, Zhang M, Jin H, Ma X i sur. Combination of immunotherapy with targeted therapy: Theory and practice in metastatic melanoma. *Front Immunol.* 2019;10:990.
39. Schulz A, Raetz J, Karitzky PC, Dinter L, Tietze JK, Kolbe I i sur. Head-to-head comparison of BRAF/MEK inhibitor combinations proposes superiority of encorafenib plus trametinib in melanoma. *Cancers.* 2022;14:4930.
40. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM i sur. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1139–48.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. Melanoma: assessment and management; 2022 [citirano 24.5.2023.] Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>.
42. Jose JM. Delay in cancer screening and diagnosis during the COVID-19 pandemic: What is the cost? *Oncology (Williston Park).* 2020;34:343.
43. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R i sur. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1023–34.
44. Vrdoljak E, Balja MP, Marušić Z, Avirović M, Blažičević V, Tomasović Č i sur. COVID-19 pandemic effects on breast cancer diagnosis in Croatia: A population- and registry-based study. *Oncologist.* 2021;26:e1156–60.
45. Onkologija [Internet]. COVID-19 onkološke smjernice Hrvatskog onkološkog društva; 2020 [citirano 25.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.onkologija.hr/covid-19-onkološke-smjernice-hrvatskog-onkološkog-društva/>.
46. StatPearls [Internet]. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S, Raffaella Di Napoli. Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19). 2022; [citirano 26.5.2023.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>.
47. Conforti C, Lallas A, Argenziano G, Dianzani C, Di Meo N, Giuffrida R i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on dermatology practice worldwide: Results of a survey promoted by the International Dermoscopy Society (IDS). *Dermatol Pract Concept.* 2021;11.
48. Lallas A, Kyrgidis A, Manoli S-M, Papageorgiou C, Lallas K, Sotiriou E i sur. Delayed skin cancer diagnosis in 2020 because of the COVID-19-related restrictions: data from an institutional registry. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:721–3.

49. Martinez-Lopez A, Diaz-Calvillo P, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Sanchez-Diaz M, Buendia-Eisman A i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis and prognosis of melanoma. *J Clin Med*. 2022;11:4181.
50. Weston GK, Jeong HS, Mu EW, Polsky D, Meehan SA. Impact of COVID-19 on melanoma diagnosis. *Melanoma Res*. 2021;31:280–1.
51. Računalni programi dostupan na: <https://www.socscistatistics.com/tests/>. Pristupljeno 09. lipnja 2023.
52. Info T. Hi - kvadrat test, online kalkulator; Dostupan na: <http://www.testovi.info/hi-kvadrat-test-kalkulator.html>. Pristupljeno 9. lipnja 2023.
53. Skitarelić N, Dželalija B, Skitarelić N. Covid-19 pandemija: kratki pregled dosadašnjih spoznaja. *Med Jad*. 2020;50:5-8.
54. Nismo same [Internet] Preporuke Hrvatskog onkološkog društva o organizaciji onkološke službe u onkološkom liječenju i praćenju tijekom pandemije virusom covid-19; 2023. [citirano 26.6.2023.]. Dostupno na: <https://nismosame.com/savjeti/preporuke-hrvatskog-onkoloskog-drustva-o-organizaciji-onkoloske-sluzbe-onkoloskom-lijecenju-i-pracenju-tijekom-pandemije-virusom-covid-19/>.
55. Vrdoljak E, Sullivan R, Lawler M. Cancer and coronavirus disease 2019; how do we manage cancer optimally through a public health crisis? *Eur J Cancer* 2020;132:98–9.
56. Weiss SA, Hanniford D, Hernando E. Revisiting determinans of prognosis in cutaneous melanoma. *Cancer* 2015;121:4108-23.
57. Davis CH, Ho J, Greco SH, Koshenkov VP, Vidri RJ, Farma JM i sur. COVID-19 is affecting the presentation and treatment of melanoma patients in the Northeastern United States. *Ann Surg Oncol* 2022;29:1629-35.
58. Ungureanu L, Apostu AP, Vesa SC, Caseriu AE, Fratila S, Iancu G i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on melanoma diagnosis in Romania – Data from two university centers. *Int J Environ Res Public Health* 2022,19;15129.
59. Jeremić J, Suđeski B, Radenović K, Mihaljević J, Radosavljević I, Jovanović M i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on melamoma diagnosis: Increased Breslow thickness in primary melanomas – A single center experience. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:16806.
60. Kleemann J, Meissner M, Özistanbullu D, Balaban U, Old O, Kippenberg S i sur. Impact of the Covid-19 pandemic on melanoma and non-melanoma skin cancer inpatient treatment in Germany – a nationwide analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2022;36:1766–73.

61. Tejera-Vaquerizo A, Paradela S, Toll A, Santos-Juanes J, Jaka A, Lopez A i sur. Effect of COVID-19 lockdown on tumour burden of melanoma and cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00525.
62. Ferrara G, de Vincentiis L, Ambrosini-Spaltro A, Barbareshi M, Bertolini V, Contato E i sur. Cancer diagnostic delay in northern and central Italy during the 2020 lockdown due to the coronavirus disease 2019 pandemic. *Am J Clin Pathol* 2020;155:64-8.
63. Kostner L, Cerminara SE, Pamplona GSP, Maul JT, Dummer R, Ramelyte E i sur. Effects of COVID-19 Lockdown on melanoma diagnosis in Switzerland: Increased tumor thickness in elderly females and shift towards stage IV melanoma during lockdown. *Cancers*. 2022.;14:2360.
64. Schauer AA, Kulakov EL, Martyn-Simmons CL, Bunker CB, Edmonds EVJ. Melanoma defies 'lockdown': Ongoing detection during Covid-19 in central London. *Clin. Exp. Dermatol.* 2020;45:900.
65. Gil-Pallares P, Figueroa-Silva O, Gil-Pallares MA, Vazquez-Bueno JA, Pineyro-Molina F, Monteagudo B i sur. Did COVID-19 lockdown delay actually worsen melanoma prognosis? *An Bras Dermatol* 2023;98:176-80.
66. Cariti C, Merli M, Avallone G, Rubatto M, Marra E, Fava P i sur. Melanoma management during the COVID-19 pandemic emergency: A literature Review and single-center experience. *Cancers* 2021;13:6071.
67. Gaunt, N. Green, R. Motta, L, Jamieson LA. Skin cancers in lockdown: No impact on pathological tumour staging. *Br J Dermatol.* 2021;185:844–6.
68. Sangers TE, Wakkee M, Kramer-Noels EC, Nijsten T, Louwman MWJ, Jaspars EH i sur. Limited impact of COVID-19-related diagnostic delay on cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma tumour characteristics: A nationwide pathology registry analysis. *Br J Dermatol.* 2022;187:196–202.
69. Gedeah C, Damsin T, Absil G, Somja J, Collins P, Rorive A i sur. The impact of COVID-19 on the new diagnoses of melanoma. *Eur J Dermatol.* 2021;31:565–7.
70. Van Not OJ, Van Breeschoten J, Den Eertwegh, Hilarius DL, De Meza MM, Haanen JB i sur. The unfavorable effect of COVID-19 on Dutch advanced melanoma care. *Int J Cancer* 2022;150:816-24.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** COVID-19 pandemija je imala jak utjecaj na globani i nacionalni zdravstveni sustav, usmjeravajući ga prvenstveno na borbu protiv COVID-19 infekcije. Rana dijagnoza maligne bolesti je glavni onkološki cilj koji garantira boljim ishodima u liječenju i boljim preživljenjem bolesnika. Istražili smo utjecaj prve godine COVID-19 pandemije na broj novooboljelih od melanoma, na patohistološke osobitosti i TNM-stadij melanoma te ih usporedili s razdobljem prije pandemije.

**ISPITANICI I METODE:** Retrospektivno su analizirani podaci iz povijesti bolesti 126 bolesnika s novodijagnosticiranim melanomom u razdoblju od 1. ožujka 2019. do 28. veljače 2021. godine (69 bolesnika iz razdoblja pred pandemiju (1. ožujka 2019. - 28. veljače 2020.) i 57 bolesnika u vrijeme pandemije (1. ožujka 2020. - 28. veljače 2021.). Prikupljeni podaci uključivali su životnu dob pri dijagnozi, spol i lokalizaciju primarne/metastatske promjene, histološki podtip melanoma i TNM osobitosti bolesti, kao i udio novodijagnosticiranih bolesnika prezentiranih na MDT za melanome i kožne tumore Klinike za onkologiju i radioterapiju u oba razdoblja.

**REZULTATI:** Uočen je značajan pad broja novodijagnosticiranih bolesnika s melanomom u razdoblju pandemije (57 naspram 69; 17,4%). Nisu uočene razlike u demografskim karakteristikama između dvije kohorte. Medijan životne dobi u prepandemijskom razdoblju iznosio je 66 godina (raspon 29-86), a u pandemijskom razdoblju 68 godina (raspon 31-88). Prednjačio je muški spol (63,8% naspram 68,4%) te nije bilo razlike po lokalizaciji kožnih promjena ( $p=0,36$ ). Površinsko-šireći podtip melanoma je bio najčešće detektiran u oba razdoblja (21,7% naspram 29,8%). Nije uočena razlika u dubini primarne lezije ( $p=0,204$ ), u postojanju ulceracije ( $p=0,334$ ), limfovaskularne invazije ( $p=0,163$ ), regresije ( $p=0,074$ ) i TILa ( $p=0,448$ ). No, u razdoblju pandemije dijagnosticiran je statistički značajno veći broj novodijagnosticiranih bolesnika s lokoregionalnom bolesti, u odnosu na prepandemiju ( $p=0,024$ ). Razlike u pojavnosti inicijalno sistemne bolesti ( $p=0,204$ ) kao i u broju prezentiranih bolesnika na MDT u razdoblju prepandemije i pandemije nije bilo ( $p=0,171$ ).

**ZAKLJUČAK:** COVID-19 pandemija se odrazila na broj i osobitosti novodijagnosticiranih melanoma u Klinici za onkologiju i radioterapiju u Splitu. U razdoblju pandemije prijavljen je manji broj novodijagnosticiranih melanoma, a među njima detektiran je veći udio oboljelih s diseminacijom u regionalne limfne čvorove. Ovakvi nalazi su rezultat kašnjenja u dijagnozi nastalog zbog odgađanja pregleda od strane samih bolesnika zbog straha od COVID-19 infekcije kao i zbog poremećaja rutinske dermatološke i onkološke skrbi tijekom COVID-19 pandemije.

## **9. SUMMARY**



**OBJECTIVE:** The COVID-19 pandemic had a strong impact on the global and national health system, focusing it primarily against the COVID-19 infection. Early diagnosis of malignant diseases is the main oncological goal that guarantees better outcomes in treatment and better patient survival. We investigated the impact of the first year of the COVID-19 pandemic on the number of new cases of melanoma, on the pathohistological features and TNM stage of melanoma, and compared them with the period before the pandemic.

**PATIENTS AND METHODS:** Data from the medical history of 126 patients with newly diagnosed melanoma in the period from March 1, 2019 until February 28, 2021 were retrospectively analyzed (69 patients from the period before the pandemic (03/01/2019 - 02/28/2020) and 57 patients during the pandemic (01/03/2020 - 28/02/2021). Collected data included age at diagnosis, gender and location of the primary/metastatic changes, histological subtype of melanoma and TNM characteristics of the disease, as well as the proportion of newly diagnosed patients presented on MDT for melanomas in the Department of Oncology and Radiotherapy in the both periods.

**RESULTS:** A significant decrease in the number of newly diagnosed melanoma patients was observed during the pandemic period (57 vs 69; 17.4%). No differences in demographic characteristics were observed between the two cohorts. The median age in the pre-pandemic period was 66 years (range 29-86), and in the pandemic period 68 years (range 31-88). The male gender was predominated (63.8% vs 68.4%) and there was no difference in the localization of skin lesion ( $p=0.36$ ). The superficial-spreading subtype of melanoma was the most frequently detected in both periods (21.7% vs 29.8%). No difference was observed in the depth of the primary lesion ( $p=0.204$ ), in the presence of ulceration ( $p=0.334$ ), lymphovascular invasion ( $p=0.163$ ), regression ( $p=0.074$ ) and TILs ( $p=0.448$ ). However, during the pandemic period, a statistically significantly higher number of newly diagnosed patients with locoregional disease were diagnosed, compared to the pre-pandemic period ( $p=0.024$ ). There was no difference in the incidence of initially systemic disease ( $p=0.204$ ) as well as in the number of patients presented to MDT in the pre-pandemic and pandemic period ( $p=0.171$ ).

**CONCLUSION:** The COVID-19 pandemic was reflected on the number and characteristics of newly diagnosed melanomas at the Department of Oncology and Radiotherapy in Split. During pandemic, a smaller number of newly diagnosed melanomas were reported, and among them, a higher proportion of patients with dissemination to regional lymph nodes was detected. Such findings are the result of a delay in diagnosis caused by postponing the examination by the patients themselves due to fear of a COVID-19 infection, as well as due to the disruption of routine dermatological and oncological care during the COVID-19 pandemic.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OPĆI PODACI:**

Ime i prezime: Luka Rogoznica

Datum rođenja: ×

Mjesto rođenja: Zadar, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: ×

E-mail: ×

**OBRAZOVANJE:**

2012.-2016. Gimnazija Franje Petrića, Zadar

2021. Studentska razmjena – Klinika za dermatologiju, Sveučilište u Parmi, Parma, IT

2017.-2023. Medicinski fakultet Split – doktor medicine

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog jezika

**OSTALO:**

Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta u Splitu

Demonstrator na Katedri za kliničke vještine Medicinskog fakulteta u Splitu