

# Učestalost i način primjene samopregleda kože u bolesnika s melanomom

---

**Luetić, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:171:890964>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-15**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Luetić**

**UČESTALOST I NAČIN PRIMJENE SAMOPREGLEDA KOŽE U BOLESNIKA S  
MELANOMOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**dr. sc. Antoanela Čarija, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Luetić**

**UČESTALOST I NAČIN PRIMJENE SAMOPREGLEDA KOŽE U BOLESNIKA S  
MELANOMOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**dr. sc. Antoanela Čarija, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Koža .....	2
1.1.1. Anatomija .....	2
1.1.2. Embriologija.....	2
1.1.3. Histologija.....	3
1.1.4. Funkcija.....	4
1.1.5. Melanociti i melanogeneza.....	4
1.2. Novotvorine kože.....	5
1.2.1. Bazocelularni karcinom.....	6
1.2.2. Planocelularni karcinom.....	7
1.3. Melanom.....	7
1.3.1. Epidemiologija .....	8
1.3.2. Etiopatogeneza i čimbenici rizika .....	9
1.3.3. Klinička slika.....	11
1.3.4. Stupnjevanje melanoma .....	13
1.3.5. Patohistološka slika .....	15
1.3.6. Patohistološki prognostički čimbenici melanoma.....	17
1.3.7. Dijagnostika .....	19
1.3.8. Genska analiza.....	21
1.3.9. Liječenje .....	21
1.3.10. Praćenje bolesnika s melanomom .....	23
1.3.11. Prevencija .....	25
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	28
3. ISPITANICI I METODE.....	30
3.1. Ispitanici .....	31
3.2. Mjesto studije .....	31
3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	31
3.3.1. Primarne mjere ishoda.....	31

3.3.2. Sekundarne mjere ishoda.....	31
3.3.3. Etička načela.....	32
3.4. Opis istraživanja.....	32
3.5. Statistička obrada podataka.....	33
<i>4. REZULTATI</i> .....	<i>34</i>
4.1. Demografski podaci .....	35
4.2. Samopregled kože bolesnika s melanomom .....	36
4.3. Samopregled kože ovisno o znanju bolesnika o melanomu i važnosti samopregleda ..	41
4.4. Samopregled kože bolesnika s melanomom i uloga liječnika obiteljske medicine .....	43
4.5. Samopregled kože bolesnika s melanomom i uloga dermatologa .....	43
4.6. Samopregled kože ovisno o značajkama melanoma .....	44
<i>5. RASPRAVA</i> .....	<i>48</i>
<i>6. ZAKLJUČCI</i> .....	<i>54</i>
<i>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</i> .....	<i>56</i>
<i>8. SAŽETAK</i> .....	<i>63</i>
<i>9. SUMMARY</i> .....	<i>65</i>
<i>10. ŽIVOTOPIS</i> .....	<i>68</i>
<i>11. PRILOZI</i> .....	<i>70</i>

*Zahvaljujem se svojoj dragoj mentorici dr. sc. Antoaneli Čariji na neizmjernoj strpljivosti i uloženom trudu i vremenu u izradu ovog diplomskog rada. Hvala Vam na svakoj pomoći i savjetu. Bio mi je užitak surađivati s Vama.*

*Također, hvala osoblju Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a Split na susretljivosti i ljubaznosti pri prikupljanju potrebne dokumentacije.*

*Od srca zahvaljujem svojoj obitelji, roditeljima Brunu i Sanji, bratu Juri, na bezuvjetnoj ljubavi i vječnoj podršci.*

*Posebice hvala najposebnijoj osobi u mom životu, mome Vicku.*

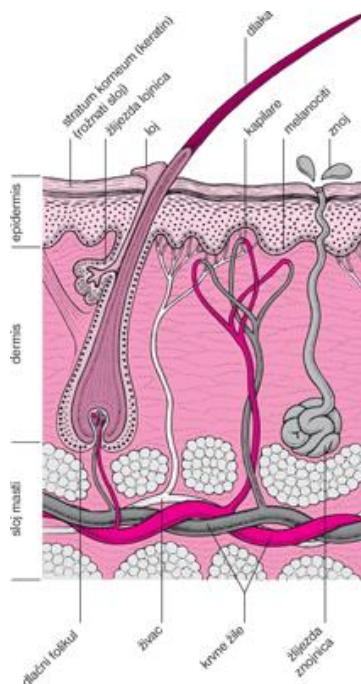
*Zahvaljujem se svim prijateljima i kolegama što su mi uljepšali studentske dane.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Koža

### 1.1.1. Anatomija

Koža (lat. *cutis*) je najveći čovjekov organ (1) (Slika 1). Površine je od 1,1 do 1,8 m<sup>2</sup> u odraslog čovjeka te zauzima 18% ukupne tjelesne mase čovjeka (2). Na tjelesnim otvorima koža se nastavlja u sluznicu. Modificirana koža izgrađuje vanjsku stranu bubnjića (lat. *membrana tympani*) i očnu spojnicu (lat. *conjunctiva*) (1). U praksi, koža se često dijeli na debelu kožu (bez dlaka, glatka) i tanku kožu (dlakava) ovisno o debljini epidermalnog sloja (3).



Slika 1. Shematski prikaz presjeka kože, preuzeto s <http://www.msdpriprucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/kozne-bolesti/biologija-koze>

### 1.1.2. Embriologija

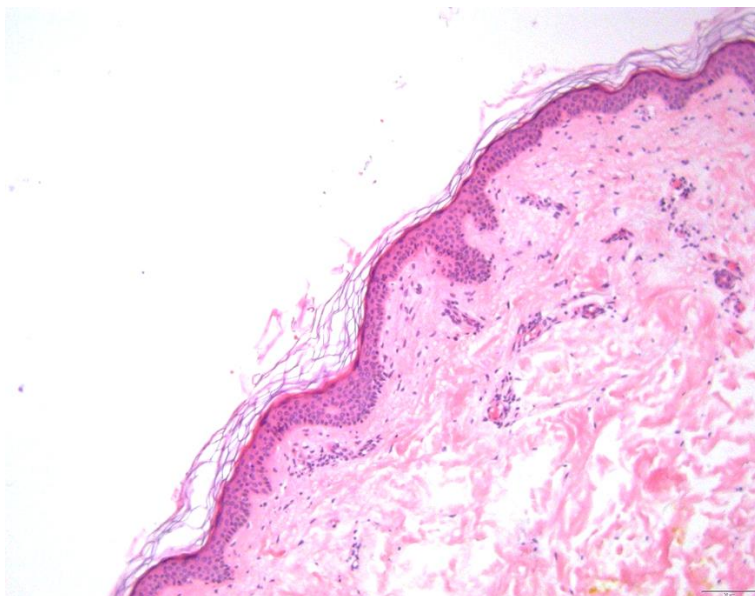
Koža se razvija iz dvaju zametnih listića, ektoderma i mezoderma (4). Ektodermalni dio kože čine epidermis, živci, osjetna tjelešca i adneksi kože. Mezodermalni dio kože čine dermis, krvne žile, limfne žile i živci. Tijekom embrionalnog razvoja, krajem prvog trimestra, uočava se višeslojni epidermis i dezmosomi koji povezuju stanice (2). Tijekom prvog trimestra stvaraju se melanociti, Langerhansove stanice i Merkelove stanice, a fibroblasti počinju sintetizirati kolagen. U drugom trimestru dolazi do orožnjavanja epidermisa, razvijene su ploče nokta i žlijezde te dolazi do razvoja papilarnog i retikularnog sloja u dermisu (2). U trećem trimestru slijedi razvijanje svih struktura kože te sazrijevanja pred rođenje (2).



### 1.1.3. Histologija

Koža se sastoji od dva dijela, epidermisa i dermisa. Ispod dermisa nalazi se potkožno masno tkivo koji se ne smatra dijelom kože, ali joj čini potporu (1) (Slika 2).

Epidermis je orožnjeni mnogoslojni pločasti epitel, a sadržava još melanocite, Langerhansove stanice i Merkelove stanice. Keratinociti su najbrojnije stanice u epidermisu, čine 95% svih stanica epidermisa, a potječu iz bazalnog sloja (5,6). Epidermis ne sadrži krvne žile, već se transport hranjivih tvari odvija difuzijom između epidermisa i dermisa. Kretajući se od korijuma prema površini, epidermis se sastoji od pet slojeva: temeljni, nazubljeni, zrnati, svijetli i rožnati sloj. Temeljni sloj (lat. *stratum basale*) sastoji se od jednog sloja kubičnih stanica povezanih s dezmosomima u bazalnom sloju. Temeljni sloj naziva se još i zametni jer se u njemu nalaze matične stanice koje se intenzivno mitotski dijele, čime omogućavaju obnavljanje epidermisa svakih 15-30 dana. Nazubljeni sloj (lat. *stratum spinosum*) građen je od kubičnih ili pomalo spljoštenih stanica. Sloj u kojem se nalaze matične epidermalne stanice naziva se Malpighijev sloj (lat. *stratum germinativum*) a sastoji se od temeljnog i nazubljenog sloja. Zrnati sloj (lat. *stratum granulosum*) sastoji se od tri do pet slojeva stanica u kojima započinje razgradnja jezgre. Zrnati sloj slabije je razvijen u tankoj koži. Svijetli sloj (lat. *stratum lucidum*) prisutan je samo u djelovima kože koji su izloženi trenju, poput kože dlanova i tabana. Rožnati sloj (lat. *stratum corneum*) sadrži 15 do 30 slojeva spljoštenih stanica koje ne sadrže jezgru a citoplazma im je ispunjena keratinom. Stanice su nepovezane, konstantno se ljušte i mijenjaju novima iz dubljih slojeva epidermisa (2,3).



Slika 2. Mikroskopski prikaz kože (ljubaznošću Karaman I, dr.med.)

Dermis se sastoji od dva sloja vezivnog tkiva, tanki papilarni i debeli retikularni dermis. Između papilarnog sloja dermisa i temeljnog sloja epidermisa nalazi se bazalna lamina. Papilarni dermis (lat. *stratum papillare*) je gornji sloj dermisa, a građen je od rahlog vezivnog tkiva. U njemu se nalaze krvne kapilare, završetci živaca i osjetilna tjelešca za dodir. Retikularni dermis (lat. *stratum reticulare*) je donji, deblji sloj dermisa, sastavljen od gustog vezivnog tkiva, uglavnom kolagena tipa I (3).

#### **1.1.4. Funkcija**

Koža ima mnogo funkcija. Primarni je zadatak kože zaštita cijelog organizma i unutarnjih organa od negativnih utjecaja iz okoline. Služi kao zaštita od dehidracije, invazije mikroorganizama, štiti od mehaničkih i kemijskih trauma te od Sunčeva svjetla, sudjeluje u termoregulaciji, ima sekrecijsku ulogu, osjetnu ulogu i sudjeluje u imunološkom sustavu. Kroz kožu se svaki dan izlučuju velike količine vode neprimjetnim gubitkom (lat. *perspiratio insensibilis*) i znojenjem (lat. *perspiratio sensibilis*). Isparavanje znoja s površine kože ima važnu ulogu u termoregulaciji (2,6). Endokrina funkcija uključuje proizvodnju kolekalciferola u keratinocitima. Receptor vitamina D na keratinocitima značajan je za proliferaciju bazalnog sloja epidermisa i diferencijaciju keratinocita tokom njihovog kretanja prema površini epidermisa. Egzokrinu funkciju kože obavljaju znojne i lojne žlijezde (6). U koži se nalaze somatski te autonomni živci. Somatski osjetni sustav odgovoran je za bol, temperaturu, fini i grubi dodir, vibracije, tlak i propriocepciju. Autonomna inervacija odgovorna je za znojenje, kontrolu tonusa krvnih žila te pilomotornu stimulaciju na korijenu dlake. Slobodni živčani završeci protežu se u epidermisu, a služe za osjećaj boli, topline i hladnoće. Opći izgled, turgor i druge kvalitete kože daju uvid u opće zdravstveno stanje tijela (6).

#### **1.1.5. Melanociti i melanogeneza**

Melanociti se u koži nalaze u temeljnom sloju epidermisa i u folikulima dlaka. Nakon izlaganja kože UV zračenju (engl. *ultraviolet radiation*), melanogeneza, proces stvaranja melanina, pojačava se aktiviranjem ključnog enzima tirozinaze koji oksidira tirozin u dihidroksifenilalanin (DOPA) i dopakvinon (DQ) (3,7). Tirozinaza je glikoprotein smješten u membrani melanosoma, vezikula unutar melanocita. Melanogeneza se odvija u melanosomima u kojima se sintetiziraju dvije vrste melanina, eumelanin i feomelanin. Navedenim procesom stvara se mješavina eumelanina i feomelanina u različitim omjerima. Omjer određuju aktivnost tirozinaze i supstratne koncentracije tirozina i cisteina (7).

Eumelanin je netopljiv polimer tamno smeđe-crne boje, dok je feomelanin topljivi polimer crveno-žute boje koji sadrži sumpor. Eumelanin, koji prevladava kod osoba s crnom i smeđom kosom, ima sposobnost uklanjanja i gašenja slobodnih kisikovih radikala proizvedenih iz kisika i ugljika. Feomelanin, odgovoran za crvenu kosu i pjegice, ima ulogu u pripremi melanocita za sintezu eumelanina i sudjeluje u njegovom taloženju, iako je njegova uloga upitna unatoč mnogim istraživanjima. Nakupljanje melanosoma u kojima je melanin, u citoplazmi iznad jezgre stanice, štiti se stanica od štetnog djelovanja UV zračenja (7,8).

Keratinociti i melanociti tvore usku vezu, a jedan melanocit doseže čak 40 keratinocita. Nakon izlaganja UV zračenju, keratinociti izlučuju širok raspon citokina koji utječu na proizvodnju eumelanina. Keratinociti izlučuju alfa hormon koji stimulira melanocite ( $\alpha$ -MSH) i adrenokortikotropni hormon (ACTH) nakon izlaganja UV zračenju, što signalizira melanocite za povećanje melanogeneze (8).

Pojedinci sa svjetlom bojom kože 70 puta su skloniji razvoju raka kože u usporedbi s osobama tamnije kože. Dakle postoji poveznica između sadržaja melanina u koži i pojave raka kože. Blagotvorni učinci melanina uglavnom su posljedica prisutnosti eumelanina koji služi za raspršivanje i apsorpciju 50-75% UV zračenja i uklanjanje slobodnih radikala kisika nastalih od UV zračenja (8).

## **1.2. Novotvorine kože**

Budući da je koža najveći organ tijela, za očekivati je da su tumori kože najčešće novotvorine općenito u ljudskoj populaciji. Stopa incidencije melanoma i nemelanomskog raka kože raste u cijelom svijetu (9).

Ultraljubičasto Sunčevo zračenje najčešći je uzrok kožnih karcinoma. Planocelularni i bazocelularni karcinomi češći su na dijelovima tijela izloženima Sunčevoj svjetlosti kao što su lice, usne, vjeđe i dorzum šaka (10,11). Osobe svjetlije puti, tipovi kože 1 i 2 po Fitzpatricku, imaju znatno veći rizik za rak kože. U crnaca, tip kože 6 po Fitzpatricku, karcinom kože iznimno je rijedak. Najvažniji etiološki čimbenik današnjice jest prekomjerno izlaganje suncu tijekom ljetnih mjeseci. Također jedan od razloga porasta učestalosti raka kože je oštećenje ozonskog omotača što je prouzročilo veću izloženost UVB zrakama (10). Depigmentirana područja imaju povećan rizik za nastanak raka kože, primjerice kod vitiliga ili albinizma. Ionizirajuće zračenje, atrofične kožne promjene, ulceracije, ožiljci, kemijski karcinogeni, imunosupresija te infekcija HPV-om definirani su etiološki čimbenici nastanka raka kože (10).

Prilikom pregleda potrebno je precizno odrediti veličinu, promjer, dubinu invazije i eventualnu multifokalnost lezije te obaviti palpaciju regionalnih limfnih čvorova. Biopsijom kože dolazi se do patohistološke dijagnoze. Biopsija kože može biti ekscizijska ili incizijska. Ekscizijska biopsija je dijagnostičko-terapijski postupak kojim se kožna promjena uklanja u cijelosti uz postizanje čistih reznih rubova. Incizijska biopsija je uzimanje samo uzorka, dijela promjene u dijagnostičke svrhe jer zbog smještaja ili veličine nije moguće ukloniti kožnu promjenu u cijelosti (10).

Tumori kože mogu nastati neoplastičnom pretvorbom keratinocita, melanocita, Merkelovih stanica, stanica koje tvore kožne adneksa, stanica vezivnog tkiva dermisa i subkutisa te migratornih upalnih stanica koje u kožu ulaze iz krvi (limfociti i Langerhansove stanice). Tumori keratinocita čine oko 90% svih malignih tumora kože, melanomi 2-3% dok su svi ostali rijetkost i čine 7-8% tumora. Među ostalim novotvorinama kože, značajni su karcinom Merkelovih stanica, dermatofibrosarkom, Pagetova bolest kože i kožni limfom T stanica (5,9).

Kožne novotvorina najčešće se svrstavaju u dvije skupine, benigne i maligne novotvorine. Tumori kože dijele se još na melanomske i nemelanomske kožne tumore (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC). U NMSC spadaju bazocelularni i planocelularni karcinom, a zajedno čine 99% tumora navedene skupine (9).

### **1.2.1. Bazocelularni karcinom**

Bazocelularni karcinom (lat. *carcinoma basocellulare*) najčešći je kožni zloćudni tumor te čini 70 % svih zloćudnih novotvorina kože (10). Rizik za razvoj bazocelularnog karcinoma raste s godinama, a iznimno se može pojaviti i u djece. Incidencija bazocelularnog karcinoma u svijetu uvelike se razlikuje, a najveća je u Australiji (9).

Više čimbenika djeluje u etiopatogenezi, ponajprije djelovanje ultraljubičastog zračenja, genski čimbenici i učinak kemijskih karcinogena. Najpoznatiji egzogeni faktor patogeneze je ultraljubičasto zračenje koje izravno pogađa lanac DNA i uzrokuje nastanak pirimidinskih dimera važnih u procesu fotokarcinogeneze. Smatra se da je za nastanak tumora bitna povijest prekomjernog izlaganja Suncu u djetinjstvu i adolescenciji (9,11).

Oko 80% karcinoma pojavljuje se na licu, točnije iznad zamišljene crte koja spaja kut usnica i lobulus uške. Na početku, obično se pojavljuje kao čvorić ili erozija koja ne zacjeljuje (11). Lokalno je invazivan, a vrlo rijetko metastazira (5).

Kirurško liječenje je terapija izbora jer se postiže visoka stopa izlječenja. Na prognozu utječe veličina tumora, tako se kod tumora manjih od 1 cm izlječenje postiže u 97% slučajeva (10). Bolesnici s kožnim karcinomima imaju povećan rizik ponovnog razvoja raka kože i/ili melanoma stoga je edukacija bolesnika uz kontrolne dermatološke i onkološke preglede iznimno važna (12).

### **1.2.2. Planocelularni karcinom**

Planocelularni karcinom (lat. *carcinoma planocellurale*) je zloćudna novotvorina pločastog epitela građena od atipičnih neoplastičnih keratinocita. Uglavnom se pojavljuje u starijih osoba, a čini oko 20% svih zloćudnih tumora kože (5). Klinički znakovi malignosti su lokalno destruktivni rast i mogućnost metastaziranja (11).

Od genskih čimbenika značajna je pigmentacija kože. Najvažniji etiološki čimbenik je djelovanje ultraljubičastog zračenja iz Sunčeva svjetla, ali i iz umjetnih izvora. Više od 90% planocelularnih karcinoma pojavljuje se na Suncu izloženim dijelovima tijela (lice, donja usnica, uške, vrat, dorzalna strana ruku). Najčešće se razvija u dobi od 60 do 80 godina. Pojavljuje se kao crveni, nepravilni hiperkeratotički tumor, koji poslije ulcerira i dobiva kraste (11,13).

Kirurško liječenje je terapija izbora. Povrat bolesti češći je u planocelularnog nego u bazocelularnog karcinoma (10).

### **1.3. Melanom**

Melanom je neuroektodermalni tumor koji nastaje zloćudnom preobrazbom pigmentiranih stanica melanocita, a nastaje pretežno u osoba svijetle puti. Najzloćudniji je tumor kože i sluznica, obično je tamnosmeđe do plavo-crne boje (14).

Melanociti su pigmentirane dendritične stanice koje potječu iz neuralnog grebena, a nalaze se epidermisu, oku, epitelu nosne šupljine, orofarinksu, anusu, vagini i mokraćovodu (14,15). Zaduženi su za proizvodnju melanina, pigmenta odgovornog za zaštitu stanica od oštećenja uzrokovanog ultraljubičastim zračenjem, za boju kože i kose (3).

Primarno sjelo melanoma u 91.2% slučajeva je koža, u 5.2% slučajeva oko, u 1.3% slučajeva sluznica organa te nepoznato sjelo u 2.2% slučajeva (15). Melanom je specifične incidencije s obzirom na geografski položaj zahvaćene populacije, što se pripisuje utjecaju UV zračenja i fenotipskih osobina ljudi (16). Incidencija malignog melanoma u stalnom je

porastu te je posljednjih nekoliko desetljeća u bijeloj rasi zabilježen porast incidencije od 3-7% (17).

### 1.3.1. Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) u 2018. godini dijagnosticirano je 287 723 slučaja melanoma. Najveću učestalost melanoma imaju Australija i Novi Zeland. U Australiji melanom se nalazi na četvrtom mjestu po učestalosti, iza tumora dojke, prostate i debelog crijeva, dok je po smrtnosti na 12. mjestu (18). U Australiji broj novooboljelih godišnje iznosi 50-60 na 100 000 stanovnika, u Sjevernoj Americi 10-25, a u srednjoj Europi 10-15 (16). Na zapadu i sjeveru Europe ne bilježi se porast incidencije, međutim na istoku i jugu incidencija i dalje kontinuirano raste (19).

Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine melanom čini 3% svih zloćudnih novotvorina s 649 nova slučaja u 2015. godini, dok je prema učestalosti na 11. mjestu. U muškaraca melanom se nalazi na devetom mjestu po učestalosti (362 nova slučaja), a kod žena na desetom mjestu (287 nova slučaja). Najviše bolesnika bilo je u dobi od 75 do 79 godina u oba spola. Najveći broj novih slučajeva dijagnosticiran je u lokaliziranom stadiju, njih čak 51,8%, dok se u stadiju udaljenih metastaza dijagnosticira u 6,5% slučajeva. Uzimajući u obzir regionalnu raspodjelu najviše oboljelih bilo je u gradu Zagrebu, zatim u Primorsko-goranskoj županiji potom u Osječko-baranjskoj županiji (20). Stopa mortaliteta od melanoma u svijetu je u porastu, iako znatno sporije od stope incidencije (16).

Nelemans i suradnici u svojem članku pokazuju značajnu pozitivnu povezanost između pojavljivanja melanoma i visoke razine intermitentnog izlaganja suncu. Intermitentno izlaganje Suncu znači povremeno intenzivno sunčanje, a značajno je jer su tada dostupni i dijelovi tijela koji inače nisu izloženi UV zrakama. Omjer izgleda za kontinuirano izlaganje suncu iznosi 0,73, a za intermitentno 1,57. Također, povećani rizik od melanoma usko je povezan s brojem nevusa, a nevusi su povećani u populaciji i kod pojedinaca s visokom razinom izlaganja suncu. Čini se da je neutralni ili zaštitni učinak kronične izloženosti suncu povezan sa zaštitnim mehanizmima poput tamnjenja i zadebljanja kože, ali povezanost nije potpuno razjašnjena. Bazocelularni karcinom je poput melanoma povezan s intermitentnim izlaganjem suncu, dok je planocelularni karcinom povezan s kroničnim izlaganjem suncu (21).

Korištenje umjetnih izvora UV zračenja unatoč brojnim upozorenjima i dalje je u porastu (16). U jednoj studiji utvrđeno je da kontinuirano korištenje solarija i veće ukupno

trajanje izlaganja u minutama umjetnim izvorima UV zračenja predstavlja značajan rizični faktor za razvijanje melanoma. Posebno visok omjer izgleda je u žena mlađih od 45 godina i to čak 3,2 (22).

Melanom se rijetko pojavljuje prije 40. godine života. Globalno, prosječna životna dob dijagnosticiranja je 53 godine osim u lentigo malignog melanoma koji se uglavnom pojavljuje u sedmom desetljeću (16). Incidencija melanoma globalno je veća u muškaraca, iako je u zemljama na većoj zemljopisnoj širini češći u žena. S obzirom na lokalizaciju, u muškaraca je najčešći na trupu, a kod žena na rukama i nogama. Zanimljivo niske stope melanoma opažaju se na stražnjici i na ženskom vlasištu, što ne znači da ih treba zanemariti prilikom pregleda (19).

Poznato je da je prisutnost BRAF mutacije povezana sa nastankom melanoma na mjestima koja nisu izložena suncu te se nalazi i u displastičnih nevusa, što upućuje na ulogu BRAF mutacije u onkogenom procesu (16).

### **1.3.2. Etiopatogeneza i čimbenici rizika**

Kao i kod ostalih zloćudnih tumora, čimbenike rizika dijelimo na čimbenike domaćina i okolišne čimbenike. Od okolišnih čimbenika najvažnije je UV zračenje, iako ne moraju svi melanomi biti povezani s utjecajem UV zraka (23).

Od čimbenika rizika vezanih uz pojedinca spominju se obiteljska sklonost melanomu, anamneza zloćudnih tumora kože i melanoma, tip kože i pigmentacija, tip i broj nevusa, genske mutacije i imunosupresija. Obiteljska anamneza melanoma pozitivna je u oko 10 do 15% bolesnika oboljelih od melanoma. Rizik za nastanak melanoma raste s brojem bliskih srodnika koji su imali dijagnosticiran melanom. Također, bolesnici kojima je već dijagnosticiran melanom imaju povećan rizik za ponovni razvoj melanoma. U obiteljima koje imaju visok rizik za razvoj melanoma pronađena su dva gena odgovorna za sklonost razvoju bolesti. To su geni CDKN2A (inhibitor o ciklinu ovisne kinaze) i CDK4 (o ciklinu ovisna kinaza), a sudjeluju u kontroli staničnog ciklusa. Mutacija CDKN2A gena pronađena je u oko trećine bolesnika s obiteljskim melanomom, dok je mutacija CDK4 znatno rjeđa. Prisutnost drugih zloćudnih tumora kože povećava rizik razvoja melanoma (23, 24).

Pojedini tipovi kože predstavljaju značajan rizik za nastanak melanoma. Tako razlikujemo 6 podtipova kože prema Fitzpatricku ovisno o reakciji kože na UV zračenje (Tablica 1) (25). Tip kože 1 i 2 po Fitzpatricku predstavljaju najrizičniju skupinu za razvoj melanoma. Dakle osobe svijetle puti, crvene ili svijetle kose, plavih očiju, s pjegama koje

teško tamne i lako dobiju opekline prilikom izlaganja Sunčevim zrakama spadaju u rizičnu skupinu (25).

**Tablica 1.** Tipovi kože prema Fitzpatricku.

Tip	Značajke kože	Karakteristike kože
I	Bijela koža s pjegicama	Nikada ne potamni, uvijek izgori
II	Bijela koža	Rijetko potamni, uvijek izgori
III	Maslinasta koža	Obično potamni, nekada izgori
IV	Svijetlo smeđa koža	Uvijek potamni, rijetko izgori
V	Tamno smeđa koža	Uvijek potamni, nikada ne izgori
VI	Crna koža	Uvijek potamni, nikada ne izgori

Osobe koje imaju više od 100 nevusa imaju povećan rizik od melanoma, i kada su svi dermatoskopski i klinički uredni. Međutim, poznato je da samo 25-40% melanoma nastaje iz nevusa, a u osoba koje imaju veliki broj nevusa, melanom najčešće nastaje *de novo* (23). Displastični nevusi predstavljaju čimbenik rizika neovisan o ukupnom broju istih. Osobe sa samo jednim sporadičnim displastičnim nevusom imaju 27 puta veći rizik razvoja melanoma u usporedbi s općom populacijom. Dakle, omjer izgleda za melanom procijenjen je na 10,7 kod ljudi koji imaju mnogo nevusa u usporedbi s onima koji nemaju, 4,0 u osoba s crvenom kosom u usporedbi s onima s crnom kosom te 1,9 kod osoba koje imaju mnogo pjegica u usporedbi s onima koji nemaju niti jednu pjegicu (26).

Imunosupresija također ima značajan učinak u razvoju melanoma. U tu skupinu spadaju bolesnici oboljeli od AIDS-a, kronične limfocitne leukemije, non-Hodgkinova limfoma ili bolesnici s transplantiranim organima (25).

Izlaganje Sunčevu svjetlu najbolje je istražen čimbenik rizika u nastanku malignog melanoma, osobito u visokorizičnih osoba. Melanomi u crne i žute rase etiološki nisu razjašnjeni, a čine 20% od ukupnog broja oboljelih od melanoma (23). Na temelju studija o migrantima, izlaganje Sunčevu svjetlu u djetinjstvu smatra se kritičnim razdobljem za rizik od nastanka melanoma, naročito intermitentno izlaganje (28).

Dvije vrste UV zračenja primarno su odgovorne za izazivanje kancerogenih oštećenja kože: UVA (valne duljine 315-400 nm) i UVB (valne duljine 280-315 nm). UVA svjetlost je zastupljenija od UVB svjetlosti te čini 95% Sunčevog UV zračenja. Primarni izvori svjetlosti koji se koriste u solarijima također su UVA te mogu doseći doze 12 puta veće od Sunčevih. UVA prodire dublje u dermis od UVB, ali je manje genotoksičan (29).



Već spomenuto intermitentno izlaganje UV zrakama smatra se najopasnijim za razvoj melanoma. Posebno su opasne opekline s mjehurima zadobivene u djetinjstvu koje udvostručuju rizik za nastanak melanoma. Kumulativno izlaganje UV zračenju također ima značaj u patogenezi melanoma, naročito u starijoj populaciji (21,23). Solariji, ali i fototerapija koja se koristi u terapijske svrhe povećavaju rizik nastanka melanoma jer koriste UVA zračenja značajno većih doza (29).

Na molekularnoj osnovi, UVB zračenje uzrokuje izravno oštećenje DNA u obliku fotoprodukata, uključujući ciklobutan pirimidinske dimere (CPD) i 6-4 fotoproizvode (6-4PP). Oba fotoprodukta imaju citotoksično, mutageno i karcinogeno djelovanje. Određen broj CPD-ova i 6-4PP-ova mogu se prepoznati te popraviti putem nukleotidnih ekscizija, međutim njihova disregulacija utječe na karcinogenezu kože. Oštećenja koja uzrokuju xerodermu pigmentosum, bolest koja povećava rizik od raka kože više od 1000 puta, također su rezultat disregulacije CPD-ova i 6-4PP-ova, što dodatno ukazuje na njihovu ulogu u karcinogenezi raka kože. Smatra se da UVA zračenje oštećuje kožu i sudjeluje u onkogenezi, prvenstveno oksidativnim stresom uzrokovana oštećenja DNA (29). Dakle UVA zračenje neizravno oštećuje DNA proizvodnjom kisikovih slobodnih radikala, dok UVB izravno oštećuje DNA uzrokujući apoptozu keratinocita (23).

### 1.3.3. Klinička slika

Maligni melanom najčešće je pigmentirana promjena koja se, kroz vrijeme, mijenja (30). Iako melanom uglavnom nastaje na nepromijenjenoj koži, može nastati i iz dobroćudnih melanocitnih nevusa (10). Promjene koje pobuđuju sumnju na melanom su promjene u boji, obliku, rubovima i veličini pigmentiranih lezija te krvarenje (Slika 3) (30). Međutim, melanom ne mora uvijek biti pigmentiran, postoje i amelanotični melanomi koji su potpuno bez pigmenta. Važno je naglasiti da ne postoji tipični maligni melanom, već ima neuobičajenu morfološku raznolikost (27). Na otkrivenim dijelovima tijela nastaje 75% melanoma, što je povezano s UV zračenjem (10).

Poznato ABCDE pravilo služi za prepoznavanje melanoma u kliničkom statusu: A (engl. *Asymetry*) asimetrija promjene, B (engl. *Border*) nepravilni rubovi, C (engl. *Color*) nejednolikost u pigmentaciji, D (engl. *Diameter*) promjer veći od 6 mm i E (engl. *Evolution*) evolucija promjene (Tablica 2) (30,31).

Iako je promjena osjetljiv znak za melanom, nije specifična, jer se i benigni nevusi mijenjaju, osobito na vrhu adolescencije, a kod žena tijekom trudnoće (32,33). U uznapređovalom stadiju, melanom počinje razvijati sekundarna obilježja kao što su vlaženje,

stvaranje krasta, erozije i ulceracije (27,32). Kliničari se također koriste znakom "ružnog pačeta" (engl. *ugly duckling sign*) kako bi prepoznali leziju koja odskače od drugih nevusa na koži, bilo to bojom, oblikom, rubovima, veličinom ili krvarenjem (30).

**Tablica 2.** ABCDE pravilo.

---

A	Asimetrija (engl. <i>asymmetry</i> )
B	Nepravilni rubovi (engl. <i>border irregularity</i> )
C	Nejednolikost u pigmentaciji (engl. <i>color variation</i> )
D	Promjer veći od 6mm (engl. <i>diameter</i> )
E	Evolucija (engl. <i>evolving</i> )

---

Melanom ima dvije faze rasta, radijalnu i vertikalnu fazu (27). U početnoj fazi rasta atipični melanociti nalaze se u epidermisu (lat. *melanoma in situ*). U radijalnoj fazi rasta tumor prelazi u papilarni dermis. Kada tumorski čvor postane vidljiv mikroskopski i klinički, tumor je u vertikalnoj fazi rasta (27). Razvijeni melanom, u najvećem broju slučajeva, histološki ima obje faze rasta, dok samo 10% melanoma ima samo vertikalnu fazu rasta (34).

Melanom kože može se pojaviti bilo gdje na površini kože, ali njegov položaj na određenom dijelu tijela ovisi o spolu i starosti bolesnika. Kod muškaraca melanom se najčešće razvija na trupu, a kod žena na udovima. Oko 20 % svih melanoma nalaze se na području glave i vrata, međutim oni imaju znatno lošiju prognozu od melanoma na ostalim dijelovima tijela (34).



Slika 3. Makroskopski prikaz melanoma: vidljive su asimetrija, neoštra ograničenost od okolne kože i nejednolikost u pigmentaciji (ljubaznošću dr.sc. Čarija A, dr. med.)

### 1.3.4. Stupnjevanje melanoma

Najsveobuhvatniji sustav stupnjevanja melanoma danas se smatra TNM-sustav Američkog udruženja za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) (35). TNM-sustav temelji se na obilježjima primarnog tumora (T), zahvaćenosti limfnih čvorova (N) i utvrđivanju udaljenih metastaza (M) (Tablica 3-5) (36,37). Posljednja revizija sustava objavljena je u siječnju 2018. godine (37). Osim TNM-sustava, koristi se i klinička klasifikacija melanoma (Tablica 6) (36).

**Tablica 3.** TNM klasifikacija melanoma, obilježja primarnog tumora (T).

TX	Ne može se odrediti primarno sjelo tumora
T0	Nema dokaza za primarni tumor
Tis	<i>Melanoma in situ</i>
T1	Debljina $\leq 1,0$ mm
T1a	<0,8 mm bez ulceracije
T1b	<0,8 mm s ulceracijom, ili 0,8–1,0 mm sa ili bez ulceracije
T2	Debljina >1,0–2,0 mm
T2a	Bez ulceracije
T2b	S ulceracijom
T3	Debljina >2,0–4,0 mm
T3a	Bez ulceracije
T3b	S ulceracijom
T4	Debljina >4,0 mm
T4a	Bez ulceracije
T4b	S ulceracijom

**Tablica 4.** TNM klasifikacija melanoma, zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N).

---

NX	Nije moguće procijeniti regionalne limfne čvorove
N0	Nisu otkrivene regionalne metastaze
N1	Jedan limfni čvor zahvaćen tumorom ili <i>in-transit</i> , satelitska, i/ili mikrosatelitska metastaza bez metastatskog limfnog čvora
N1a	Jedan klinički okultni (npr. otkriven biopsijom sentinel limfnog čvora - SLNB), bez <i>in-transit</i> , satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza
N1b	Jedan klinički otkriven čvor, bez <i>in-transit</i> , satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza
N1c	<i>In-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze, bez pozitivnog limfnog čvora
N2	Dva ili tri zahvaćena limfna čvora, ili <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
N2a	Dva ili tri klinički okultna (npr. otkriveni SLNB) bez <i>in-transit</i> , satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza
N2b	Dva ili tri zahvaćena limfna čvora, od kojih je barem jedan klinički otkriven, bez <i>in-transit</i> , satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza
N2c	Jedan klinički okultni ili klinički otkriven, <i>in-transit</i> , satelitska i/ili mikrosatelitska metastaza
N3	$\geq 4$ tumorom zahvaćena čvora ili <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze s $\geq 2$ tumorom zahvaćena čvora, ili bilo koliko slijepljenih čvorova sa ili bez <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze
N3a	$\geq 4$ klinički okultna (npr. otkriveni SLNB), bez <i>in-transit</i> , satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza
N3b	$\geq 4$ , od kojih je barem jedan klinički otkriven, ili postojanje bilo kakvog slijepljenog čvora, bez <i>in-transit</i> , satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza
N3c	$\geq 2$ klinički okultna ili klinički otkrivena čvora i/ili postojanje bilo kakvih slijepljenih limfnih čvorova, uz prisutne <i>in-transit</i> , satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze

---

**Tablica 5.** TNM klasifikacija melanoma, utvrđivanje udaljenih metastaza (M).

M0	Nema dokaza za postojanje udaljenih metastaza
M1a	Metastaze na koži, mekim tkivima (uključujući mišiće), i/ili neregionalnim limfnim čvorovima
M1b	Plućne metastaze sa ili bez M1a razine zahvaćenosti
M1c	Udaljene metastaze koje nisu u centralnom živčanom sustavu (CNS), visceralna sijela sa ili bez M1a ili M1b razine zahvaćenosti
M1d	Udaljene metastaze CNS-a, sa ili bez M1a ili M1b razine zahvaćenosti

**Tablica 6.** Klinička klasifikacija melanoma.

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Bilo koji T	N>N0	M0
IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

### 1.3.5. Patohistološka slika

#### 1.3.5.1. *Melanoma in situ*

*Melanoma in situ* ima tri obilježja, proliferacija pojedinačnih atipičnih melanocita, njihova infiltracija u više slojeve epidermisa te njihovo nakupljanje u iregularna junkcionalna gnijezda. Započinje umnažanjem melanocita u bazalnim slojevima epidermisa te povećanjem citološke atipije melanocita uz povećanje i hiperkromaziju jezgara (35). Ne postoje definitivni dermatoskopski kriteriji koji nedvojbeno mogu razlikovati atipični nevus od *melanoma in situ* jer je dijagnoza moguća samo histološkom slikom (38).

Smatra se da bolesnici s *melanoma in situ* imaju vrlo mali rizik za lokalni povrat bolesti nakon ekscizije ili za regionalne i udaljene metastaze. Rano otkrivanje povećava

preživljenje od melanoma, a liječenjem bolesnici s melanomom stadija 0 imaju opću stopu preživljenja od 5 i 10 godina od 99 do 100% (38).

#### **1.3.5.2. Površinsko šireći melanom**

Površinsko šireći melanom čini 70% svih melanoma (10). Najčešće nastaje na djelovima tijela izloženim intermitentnom izlaganju Sunca, a to je trup u muškaraca te donji udovi u žena. Može nastati *de novo* ili iz već postojećih nevusa. Tumor je makroskopski lagano uzdignut iznad razine kože i varijabilne boje (39). Histološki pokazuje bifazični ili radijalno vertikalni rast (10). U radijalnoj fazi rasta zloćudne stanice šire se po epidermisu i papilarnom dermisu uokolo središta promjene, u kojoj tumor makroskopski izgleda kao blago uzdignuti plak. Nakon nekog vremena dolazi do vertikalne faze rasta u kojoj maligni melanociti rastu i prema dermisu, a makroskopski postaje vidljiva papula ili modro–crni čvor koji je tada obično veći od 1 cm (5). U dermisu je obično prisutan infiltrat limfocitima (35).

#### **1.3.5.3. Nodularni melanom**

Nodularni melanom raste samo vertikalnom fazom rasta te čini 10-15% svih melanoma (5). Najčešće se javlja na trupu u petom i šestom desetljeću života, a povezuje se s intermitentnim izlaganjem Suncu. Nodularni melanomi često su ulcerirani. Obzirom da nema radijalnu, već samo vertikalnu fazu rasta, povezan je s bržim rastom i metastaziranjem. Klinički, ima relativno jednoliku smeđu, crnu ili plavo-crnu boju, a raste u obliku polipa ili čvora (39). Histološki je karakteriziran invazijom dubokog dermisa, a melanomske stanice rastu prema površini (5).

#### **1.3.5.4. Lentigo maligni melanom**

Lentigo maligni melanom čini oko 10% melanoma. Za razliku od površinsko širećeg i nodularnog melanoma, lentigo maligni melanom povezan je s dugotrajnim, kroničnim izlaganjem Suncu (39). Razvija se u starijih ljudi, obično u sedmom desetljeću. Najčešće se nalazi na licu, vratu, nadlaktici ili potkoljenici (35). Može se razvijati desetljećima prije invazije u papilarni dermis, a često ga prate ulceracije. Karakterizira ga proliferacija stanica lokaliziranih u bazalnim slojevima epidermisa (39). Makroskopski se razvija preko svoje prekursorsne lezije, *lentigo maligna*, koja izgleda kao smeđa makula, promjena u razini kože, koja postupno raste periferno i poprima iregularne rubove i varijaciju u pigmentaciji. Rizik prelaska *lentigo maligna* u lentigo maligni melanom je od 5 do 30% (35).

### 1.3.5.5. Akrolentiginozni melanom

Na akrolentiginozni melanom otpada manje od 5% melanoma u bijelaca, ali je najčešći melanom u crnaca, Indijanaca i Azijaca. Češći je u starijih osoba te u žena (35). Uglavnom je lokaliziran na dlanovima, tabanima ili ispod noktiju, zbog čega se smatra da je trauma bitnija u patogenezi melanoma nego izlaganje Suncu. Akrolentiginozni melanom ima značajno lošiju stopu preživljenja od ostalih melanoma (40).

### 1.3.5.6. Ostali melanomi

Uz već nabrojana četiri najčešća histološka tipa melanoma, postoji još nekoliko podtipova koji su znatno rjeđi. U njih spadaju dezmoplastični melanom, neurotropni melanom, polipoidni (pedunkularni) melanom, Balloon stanični melanom, miksoidna varijanta, melanom sa stanicama izgleda prsta pečatnjaka (engl. *signet-ring cell melanoma*), verukozni melanom, spitzoidni melanom i nevoidni melanom (35).

### 1.3.6. Patohistološki prognostički čimbenici melanoma

Clark je 1967. godine prvi uveo prognostički model za melanom kože, procjenjujući dubinu invazije melanoma u pet razina ovisno o infiltraciji tumorskih stanica (Tablica 7) (35).

**Tablica 7.** Clarkova klasifikacija dubine tumora.

Stupanj	Dubina infiltracije tumora u slojeve kože
I	Tumor u epidermisu, <i>melanoma in situ</i>
II	Zahvaća papilarni dermis, ali ne doseže papilarno-retikularnu granicu
III	Ispunjava papilarni dermis, ali ne zahvaća retikularni dermis
IV	Zahvaća retikularni dermis, ali ne zahvaća potkožno tkivo
V	Zahvaća retikularni dermis i potkožno tkivo

Debljina prodora tumorskih stanica određuje se prema Breslowu i mjeri se u milimetrima pomoću mikroskopa (Tablica 8). Debljina se mjeri od vrha zrnatog sloja epidermisa kože ili, ako je lezija ulcerirana, od baze ulkusa do najdublje točke tumorske invazije. Ako su tumorske stanice smještene unutar kožnih adneksa to se ne smatra invazivnom komponentom tumora (35).

**Tablica 8.** Breslowljeva klasifikacija debljine tumora.

Stupanj	Debljina lezije od površine do baze tumora
I	$\leq 0,75$ mm
II	0,76-1,5 mm
III	1,51-4 mm
IV	$>4$ mm

Broj mitozâ tradicionalno se izraĉunava brojenjem mitozâ na odsjecima tkiva veliĉine 1 kvadratni milimetar ( ) obojenog hematoksilinom i eozinom. Koristi se za predviĉanje agresivnosti melanoma. Utvrĉeno je da broj mitozâ ima neovisnu prognostiĉku vrijednost u primarnim melanomima svih debljina. Primjerice, melanom stadija T1a moŹe se razlikovati od melanoma stadija T1b po prisutnosti ili odsutnosti jedne mitoze na (41).

Ulceracija je vaŹan prognostiĉki ĉimbenik u lokaliziranim melanomima koŹe i povećava svaki pT stadij iz Ta u Tb (35). Pokazalo se da je ulceracija neovisan negativni prognostiĉki ĉimbenik preŹivljenja u melanomima stadija I-III i kao takva stavljena je u AJCC sustav klasifikacije melanoma (42).

Prisutnost infiltrirajućih limfocita (engl. *tumor infiltrating lymphocytes, TIL*) unutar tumora, koji su izmeĉu i u kontaktu s pojedinaĉnim tumorskim stanicama vertikalne faze rasta, povoljan je prognostiĉki ĉimbenik (35). TIL se mogu klasificirati kao odsutni, rijetki i gusti. TIL se smatraju odsutnim kada leukociti nisu prisutni ili ako postoje, ne infiltriraju tumor. Rijetki TIL predstavljaju infiltrat koji se distribuira samo Źarišno, a ne duŹ ĉitave baze invazivne komponente. Gusti TIL definirani su limfocitima koji difuzno infiltriraju ĉitavu invazivnu komponentu ili se infiltriraju kroz ĉitavu bazu vertikalne faze rasta (43).

Regresija tumorskih stanica prisutna je u oko 13% svih melanoma (35). To je patohistološki nalaz koji ukazuje na interakciju imunskog sustava domaćina sa zloćudnim stanicama. Definira se kao djelomiĉni ili potpuni spontani nestanak primarnog tumora. Najnovija istraŹivanja upućuju na to da je kod melanoma s regresijom znatno manji rizik od razvoja mikrometastaza u regionalnim limfnim ĉvorovima (44).

Mikroskopske satelitske lezije i *in-transit* metastaze su neovisan i nepovoljan prognostiĉki ĉimbenik koji povećava vjerojatnost lokalnog povrata tumora (35). Satelitske lezije su Źarišta tumorskih stanica smještene u dermisu ili supkutisu diskontinuirano od glavne tumorske mase na udaljenosti do 2 cm, a veći su od 0,05 mm u promjeru. *In-transit* metastaza je tumor na koŹi ili potkoŹju udaljen više od 2 cm od primarnog tumora, a unutar podruĉja



drenaže najbližih regionalnih limfnih čvoreva. Prema AJCC klasifikaciji navedena dva obilježja određuju N2c stadij melanoma (44).

Tumorska infiltracija krvnih i limfnih žila povezana je s lošijom prognozom. Dovodi se u vezu sa povećanim rizikom od metastaza u regionalnim limfnim čvorovima te smanjenim preživljenjem (44).

Neurotropizam označuje prisutnost vretenastih atipičnih melanocita u endoneuriju i perineuriju kožnih živaca (44). Povezana je s lošijom prognozom i većom učestalošću lokalnog recidiva tj. povrata bolesti (35).

### **1.3.7. Dijagnostika**

Klinički pregled kože je osnovno sredstvo za rano otkrivanje melanoma. Obuhvaća pregled cijele kože, kožnih adneksa, genitalne regije i vidljivih sluznica (45).

Dermatoskopija je neinvazivna, *in vivo* dijagnostička metoda koja omogućuje bolju vizualizaciju kože. Njena glavna funkcija je pomoć u diferencijalnoj dijagnozi pigmentnih promjena na melanocitne i nemelanocitne (45).

Osnovne strukture kod melanocitnih promjena su pigmentirana mrežica, točke i globule (manja gnijezda melanocita), linije, homogena pigmentacija, regresija u većem području, plavo-bijeli veo te točkaste, polimorfne krvne žile. Određen udio melanoma, njih oko 5-10%, nema razvijenu ni tipičnu kliničku ni dermatoskopsku sliku (46). Iako dermatoskopija ima određene nedostatke, dermatoskop je danas nezamjenjiv instrument svakog dermatologa. Prema novim smjernicama ispitivač treba primijeniti dva koraka: prvi korak je procijeniti pigmentiranu leziju kao „kaos“, definiran kao asimetrija strukture ili boje. Ako je prisutan kaos, drugi korak je potraga za gore navedenim strukturama melanoma. Ako se pronađe jedna ili više struktura, obavlja se biopsija. Ako nije prisutan kaos, ispitivač prelazi na sljedeću leziju (47). Dijagnoza melanoma potvrđuje se patohistološkom dijagnozom (Slika 4) (47).

Rentgenska snimka prsišta radi se kod otkrivenog primarnog melanoma kako bi se otkrile eventualne presadnice (45).

Ultrazvučna dijagnostika koristi se kod primarnog procesa, utvrđivanja proširenosti bolesti kod stupnja I do III te prilikom kontrolnih pregleda. Ultrazvuk ima osjetljivost 46% i specifičnost 76% u otkrivanju metastatskih limfnih čvorova koji nisu klinički opipljivi (48).

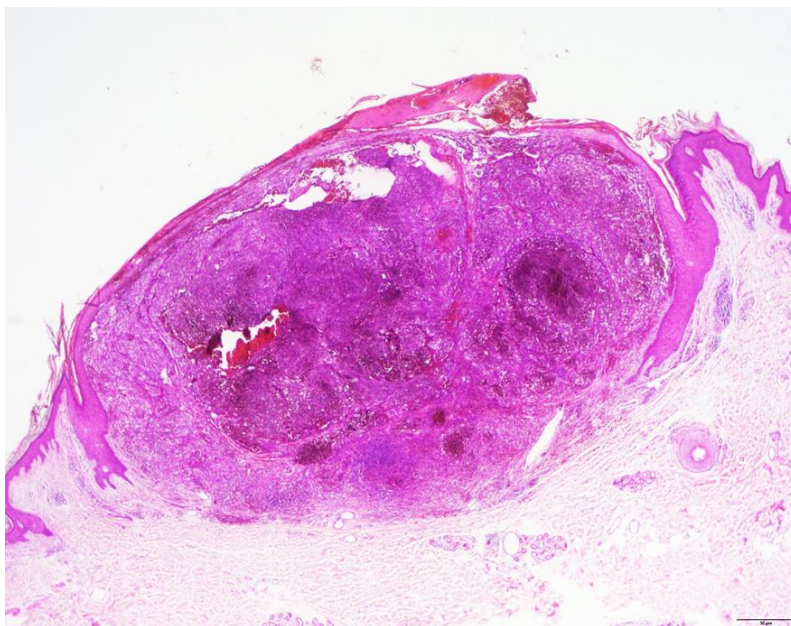
Višeslojna kompjuterizirana tomografija (MSCT) omogućava otkrivanje primarnog procesa kod opisanih lezija te evaluaciju metastatskih promjena (45).

Limfoscintigrafija prikazuje puteve limfne drenaže tumora temeljem čega se planira biopsija limfnog čvora čuvara ili se određuju regije koje treba odstraniti (49).

Prvi zahvaćeni limfni čvor, prilikom širenja melanoma u limfni sustav, naziva se limfni čvor čuvar. Biopsija limfnog čvora čuvara (engl. *sentinel lymph node biopsy* - SLNB) je kirurški postupak u kojem se uklanja limfni čvor čuvar i ispituje se prisustvo stanica tumora, a koristi se u određivanju stadija melanoma. SLNB je razvijena s ciljem prepoznavanja ranih subkliničkih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima i odabira samo bolesnika s nodalnim metastazama kojima će biti urađena potpuna disekcija limfnih čvorova (50). U većini ustanova prihvaćeno je mišljenje da SLNB nije potrebno učiniti kod melanoma tanjih od 1 mm, međutim SLNB u nekim slučajevima treba ostati opcija i za melanome debljine 0,76 – 1,0 mm (51).

Magnetska rezonancija (MR) izvrsna je metoda za prikaz promjena kod sinonazalnog melanoma, melanoma srednje očne ovojnice (uvealni melanom) te metastaza melanoma u mozak (52).

FDG-PET/CT (fluorodeoksiglukozapozitronska emisijska tomografija kompjuterizirana tomografija) korisna je u bolesnika s melanomom kože bez dokazanih metastaza, a koji je Breslowljeve debljine 4 mm i više. Važnu ulogu ima i u bolesnika kojima je bio pozitivan SLNB, u bolesnika s recidivirajućim melanomom i u onih s metastatskim melanomom bez poznatog primarnog sijela (53).



*Slika 4. Mikroskopski prikaz melanoma (ljubaznošću Karaman I, dr. med.)*

### **1.3.8. Genska analiza**

Terapijske opcije za bolesnike s metastatskim melanomom, pogotovo za one s BRAF mutiranim melanomom, značajno su napredovale zadnjih desetak godina (54).

Gen BRAF najčešće je mutirani gen u malignom melanomu kože. Mutirani gen uzrokuje nekontroliranu proliferaciju i malignu alteraciju melanocita. Nalazi se u 40-60% melanoma kože, a češći je u mlađoj životnoj dobi. Melanomi s BRAF mutacijom agresivnijeg su kliničkog tijeka i imaju lošiju prognozu, ali brzo i djelotvorno odgovaraju na terapiju s BRAF inhibitorima (54).

NRAS je protoonkogen koji ima ulogu u proliferaciji stanica. Mutirani NRAS dovodi do kontinuirane proliferacije stanica melanoma. NRAS mutacija nalazi se u 15 do 20% slučajeva melanoma kože i povezana je s agresivnijim kliničkim tijekom. Češće se nalazi u starijih bolesnika i u onih s kroničnim izlaganjem Suncu (55).

### **1.3.9. Liječenje**

Kirurško liječenje je metoda izbora u bolesnika s patohistološki dijagnosticiranim melanomom. Ostale mogućnosti liječenja su kemoterapija, radioterapija, imunoterapija te ciljana terapija (56).

#### **1.3.9.1. Kirurško liječenje**

Kod većine bolesnika, novodijagnosticirani melanom je u ranoj fazi bolesti, odnosno uglavnom je lokaliziran na primarnom mjestu na koži. Kirurška ekscizija za takve bolesnike predstavlja temelj liječenja melanoma. Opseg zahvata tj. širina ekscizijskih rubova ovisi o promjeru i dubini invazije tumora, lokalizaciji tumora te o histološkom tipu (56).

Dio kirurškog liječenja je i uklanjanje limfnog čvora čuvara (SLNB) jer se u slučaju presadnice u limfnom čvoru čuvaru provodi radikalna disekcija regionalnih limfnih čvorova (10).

#### **1.3.9.2. Kemoterapija**

Do prije par godina, kemoterapija je bila jedina terapijska opcija za bolesnike s lokalno uznapredovalim, neresektabilnim i diseminiranim melanomom, no nije bila učinkovita, već je malo utjecala na smanjenje simptoma i produljenje preživljenja (10).

Kemoterapija ima ulogu u melanomima koji nemaju somatske mutacije (BRAF, NRAS) te u onih u kojima dolazi do napredovanja bolesti nakon liječenja imunoterapijom. U

monoterapiji citostaticima najčešće se koristi dakarbazin, s odgovorom na liječenje u oko 20% bolesnika. Od ostalih citostatika koriste se cisplatina, karmustin, paklitaksel i docetaksel, najčešće u kombinaciji s dakarbazinom (57).

### **1.3.9.3. Radioterapija**

Radioterapija se koristi u pridruženoj (adjuvantnoj) terapiji ili u palijativne svrhe. Melanomi imaju širok raspon osjetljivosti na ionizirajuće zračenje, primjerice akrolentiginozni melanom je najosjetljiviji te se radioterapija koristi u njegovom liječenju. Adjuvantna radioterapija indicirana je pri širenju tumora izvan čahure limfnog čvora, pri postojanju slijepljenih limfnih čvorova te pri zahvaćanju četiri ili više limfnih čvorova (10, 58).

### **1.3.9.4. Imunoterapija**

Imunoterapija je dovela do značajnog poboljšanja u ishodu liječenja bolesnika s uznapredovalim melanomom (59). Cilj imunoterapije je simulacija imunološkog sustava bolesnika tj. onemogućavanje stanicama melanoma da izbjegnu uništenje od strane imunološkog sustava. Razlikuje se nekoliko vrsta imunoterapije: interleukin 2 (IL-2), interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) i inhibitori kontrolne točke (10).

Prva odobrena imunoterapija u liječenju melanoma bio je interleukin-2 koji simulira proliferaciju i funkciju T-stanica. Stopa odgovora u bolesnika liječenim visokim dozama IL-2 bila je 16%. Uzevši u obzir nisku stopu odgovora i visoke stope toksičnosti za razne organe, IL-2 se danas rjeđe koristi (59).

Interferon  $\alpha$  pripada skupini citokina. Njegov glavni protutumorski učinak očituje se u izravnoj antiproliferativnoj aktivnosti. Danas veću ulogu ima u adjuvantnoj sustavnoj terapiji zbog visoke stope toksičnosti (59).

U inhibitore kontrolnih točaka spadaju ipilimumab, pembrolizumab i nivolumab. Ipilimumab je anti-CTLA-4 protutijelo (engl. *anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) koje potiče odgovor bolesnika na tumorske stanice (59). U bolesnika s metastatskim melanomom, liječenje ipilimumabom dovelo je do značajnog produljenja ukupnog preživljenja (10). Pembrolizumab i nivolumab su PD-1 inhibitori (engl. *programmed death-1*) koji sprječavaju inhibiciju imunskog sustava (10). Danas su ti lijekovi, tamo gdje su dostupni, terapija izbora u bolesnika s uznapredovalim melanomom. Najbolji učinak u

liječenju melanoma pokazala je kombinacija ipilimumaba i nivolumaba sa značajno većim odgovorom, nego jedan od tih lijekova u monoterapiji (59).

#### **1.3.9.5. Ciljana terapija**

Mogućnosti liječenja bolesnika s metastatskim melanomom značajno su proširene razvojem ciljane terapije i imunoterapije. Ciljana terapija inhibira mutacije u MAPK (engl. *mitogen activated protein kinase*) staničnom signalnom putu, koji je odgovoran za regulaciju rasta i proliferaciju tumorskih stanica (60).

Bolesnici za čiji je tumor potvrđena BRAF mutacija kandidati su za liječenje BRAF inhibitorima. BRAF inhibitori su lijekovi koji selektivno inhibiraju BRAF kinazu u tumorskim stanicama s mutacijom V600E te na taj način prekidaju aktivaciju MAPK signalnog puta. Danas se koriste dva lijeka, vemurafenib i dabrafenib. U bolesnika liječenih BRAF inhibitorima potrebno je provoditi mjesečne kontrolne preglede zbog nuspojava na lijek u obliku hiperkeratoza, papiloma te planocelularnog karcinoma (61).

U bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju BRAF inhibitorima, koriste se MEK inhibitori. MEK inhibitori selektivno inhibiraju MEK aktivaciju koja je važan put u patogenezi i terapiji tumora. Danas se koristi trametinib, selektivni inhibitor MEK1 i MEK2 kinaze. Kombinacija BRAF inhibitora i MEK inhibitora daje bolje kompletne odgovore u usporedbi s monoterapijom (62).

#### **1.3.10. Praćenje bolesnika s melanomom**

Bolesnici kojima je dijagnosticiran melanom spadaju u skupinu kojoj je potrebno doživotno liječničko praćenje jer imaju devet puta veći rizik za ponovni razvoj melanoma, u usporedbi s općom populacijom. Učestalost kontrolnih pregleda ovisi o stadiju melanoma, a služi kako bi liječnik otkrio recidiv melanoma ili pojavu novog primarnog melanoma (Tablica 9) (63). Utvrđeno je da je oko 50% recidiva u regionalnim limfnim čvorovima, 20% je lokalnih ili u tranzitu, a 30% su udaljene metastaze. U gotovo dvije trećine bolesnika, recidiv melanoma javlja se unutar prve dvije godine od dijagnoze, zbog čega je tada i intenzivnije praćenje (63,64).

Praćenje bolesnika s melanomom služi, ne samo za otkrivanje relapsa ili novog primarnog melanoma, već i kao edukacija, informiranje i podrška bolesnicima. Melanom utječe na kvalitetu života bolesnika stoga je opravdana i psihosocijalna pomoć bolesnicima (64).

**Tablica 9.** Preporuke za praćenje bolesnika s melanomom.

Stadij	Preporuke za praćenje
<i>In situ</i>	Doživotne dermatološke kontrole, jednom godišnje Redoviti mjesečni samopregledi kože
IA	Anamneza i fizikalni pregled, UZV ožiljka i regionalnih limfnih čvorova, svakih 6 mjeseci tijekom prve tri godine Doživotne dermatološke kontrole, barem jednom godišnje Redoviti mjesečni samopregledi kože i regionalnih limfnih čvorova
IB – IIB	Anamneza i fizikalni pregled, UZV ožiljka, regionalnih limfnih čvorova i abdomena svakih 3-6 mjeseci tijekom prve tri godine, potom 1-2 puta godišnje tijekom sljedeće dvije godine, a zatim jednom godišnje sljedećih pet godina LDH i S100B biljezi svakih 6 mjeseci prve tri godine Rtg pluća na početku praćenja CT i MR prema indikaciji Doživotne dermatološke kontrole, barem jednom godišnje Redoviti mjesečni samopregledi kože i regionalnih limfnih čvorova
IIC-IIBC	Anamneza i fizikalni pregled, UZV ožiljka, regionalnih limfnih čvorova i abdomena svakih 3-6 mjeseci tijekom prvih 5 godina, dalje prema indikaciji Dermatološke kontrole svakih 6 mjeseci sljedećih 5 godina, a dalje doživotno jednom godišnje LDH i S100B biljezi svaka 3 mjeseca tijekom prve 3 godine, a potom svakih 6 mjeseci naredne 2 godine Dodatna radiološka dijagnostika (rtg pluća, CT, MR) svakih 6 mjeseci prve 3 godine
IV	Individualan pristup ovisno o fazi bolesti i kliničkoj slici

Kratice: UZV-ultrazvuk, LDH-laktat dehidrogenaza, S100B-s100 kalcij-vežući protein B, CT-kompjutorizirana tomografija, MR-magnetska rezonancija, rtg-rendgensko snimanje.

### 1.3.11. Prevencija

Prevencija se dijeli na primarnu i sekundarnu. U primarnu spada smanjivanje i ograničavanje izlaganja ultraljubičastim zrakama, a sekundarna uključuje ranije otkrivanje i dijagnozu melanoma (65).

Primarna prevencija uključuje smanjenje rizičnog ponašanja povezanog s nastankom raka kože. Sastoji se od informiranja bolesnika o opasnostima izlaganja UV zračenju, kako prirodnom, tako i UV zračenju iz umjetnih izvora. Mjere zaštite od Sunčeva zračenja (fotoprotekcija) uključuju redovitu upotrebu kreme s UV zaštitom, izbjegavanje izlaganja Suncu od 11 do 16 sati, boravak u hladu, nošenje fotoprotektivne odjeće te izbjegavanje odlaska u solarij tj. izlaganju umjetnih UV zračenja (Tablica 10). Mjere zaštite ovise o UV indeksu i o tipu kože, naročito su osjetljivi tip 1 i 2 po Fitzpatricku. UV indeks izražava jačinu UV zračenja, u određeno doba dana na određenom mjestu (65).

SPF (engl. *Sun Protection Factor*) je stupanj zaštite od UVB zračenja tj. označava kolika količina UV zračenja uzrokuje eritem kože zaštićene zaštitnim faktorom u količini 2mg/, u odnosu na nezaštićenu kožu. Primjerice, preparati sa SPF-om 15 štite kožu od UVB zračenja 15 puta dulje u odnosu na izlaganje Suncu bez nanošenja zaštitnog sredstva. U velikoj prospektivnoj studiji koju su proveli Ghiasyand i suradnici i koja je trajala 10 godina te uključivala žene od 40 do 75 godina, pokazano je da korištenje krema za zaštitu od Sunca sa  $SPF \geq 15$  smanjuje rizik za nastanak melanoma za 18% (66). Valja napomenuti kako SPF faktor treba prilagoditi tipu kože, dijelu tijela, UV indeksu, godišnjem dobu i zemljopisnom području. Osobama svijetle puti i očiju preporučuje se korištenje SPF-a 50+. Način aplikacije kreme od izuzetne je važnosti, a uključuje nanošenje obilnije količine kreme i mazanje 15-30 minuta prije izlaganja suncu, potom ponavljanje svakih 15-30 minuta na fotoeksponiranim dijelovima tijela (67).

Sekundarna prevencija služi za što ranije otkrivanje i dijagnosticiranje melanoma, a uključuje samopregled kože, pregled dermatologa, genetičko savjetovanje i javnozdravstvene preventivne aktivnosti ranog otkrivanja melanoma (65).

**Tablica 10.** UV indeks i preporučene mjere zaštite.

UV indeks	Rizik	Mjere zaštite
≥8	Vrlo visok	Izbjegavanje boravka izvan kuće u podnevnim satima Boravak u hladu Odgovarajuća odjeća, kapa i sunčane naočale za nepokrivene dijelove tijela Sredstvo za zaštitu s dovoljno visokim faktorom (najmanje dva puta UV indeks)
6-7	Visok	Boravak u hladu tijekom podnevnih sati
3-5	Srednji	Odgovarajuća odjeća, kapa i sunčane naočale Za nepokrivene dijelove tijela sredstvo za zaštitu s dovoljno visokim faktorom (najmanje dva puta UV indeks)
0-2	Niski	Nisu potrebne mjere zaštite

Kratice: UV indeks–indeks ultraljubičastog zračenja (engl. *ultraviolet radiation*).

#### 1.3.11.1. Samopregled kože

Budući da je većina melanoma vidljiva na površini kože dok se još nalaze u izlječivoj fazi, rano otkrivanje povezano je sa smanjenom smrtnošću od melanoma. Samopregled kože (engl. *skin self examination, SSE*) je pažljiv i cjelovit pregled kože koji provodi sam bolesnik, s optimalnom učestalošću jednom mjesečno ili jednom u dva mjeseca. Predstavlja sastavni dio sekundarne prevencije s 6-50% melanoma otkrivenih uz pomoć samopregleda (68).

Berwick i suradnici utvrdili su da samopregled pruža jeftinu i korisnu metodu probira te da smanjuje incidenciju uznapredovalog melanoma, s potencijalnim smanjenjem smrtnosti za 63%, dok su Paddock i suradnici ustanovili smanjenje smrtnosti za 25% (68,69). Aitken i suradnici utvrdili su da je samopregled proveden tri godine prije dijagnoze povezan s 14% manjim rizikom dijagnoze debelog melanoma (>0,75mm), pri čemu se rizik smanjuje s povećanjem debljine (70).

Prilikom provođenja samopregleda, bolesnici bi trebali biti upoznati s ABCDE pravilom (engl. *Asymetry, Border, Color, Diameter, Evolution*) kako bi lakše postavili sumnju na melanom. Najčešće promjene zbog koje bolesnici dolaze, sumnjajući na melanom, su promjene u veličini, tj. povećanje lezije koju primijeti 75% bolesnika, zatim slijedi promjena boje u 40% slučajeva. Znatno broje bolesnika navodi krvarenje kao razlog dolaska, potom slijede promjene u obliku izraslina na mjestu primarnog tumora, zatim svrbež te ulkusi na



mjestu lezije. Najmanje je zastupljena bol od melanoma, prisutna u oko 7% bolesnika (32). Bolesnici bi prilikom samopregleda trebali pregledati sve regije - glava, vlasište, vrat, prsa, trbuh, ruke, leđa, genitalna regija, noge, stopala i nokte. Za regije koje su teže vidljive savjetuje se korištenje ogledala ili pomoć partnera koji je prethodno prošao edukaciju. Za manje promjene preporuča se uporaba povećala (71).

Unatoč navedenim prednostima samopregleda, većina bolesnika ne provodi redovito i temeljito samopregled. U Australiji 44% bolesnika tvrdi da pregledavaju sve dijelove tijela, dok u Americi samo 14% bolesnika navodi isto. Čimbenici koji utječu na nedostatan angažman u temeljitom samopregledu su nedostatak samopouzdanja, oslanjanje na kontrolne preglede dermatologa i strah od recidiva melanoma. Nedostatak samopouzdanja glavni je razlog neadekvatnog provođenja samopregleda, a mogao bi se poboljšati strukturiranim edukacijama bolesnika kako bi lakše prepoznali sumnjive lezije (71).

Većina istraživanja dovode do zaključka da se samopregled kože obavlja neadekvatno i rijetko (71). S obzirom da nema dostupnih članaka o samopregledu kože u našoj populaciji, istraživanje smo odlučili provesti kako bi utvrdili način i učestalost provođenja samopregleda kože te otkrili moguće razloge neadekvatnog provođenja samopregleda kože. Osim navedenih razloga, bolesnicima je u sklopu šireg intervencijskog istraživanja, održana i PowerPoint prezentacija o razlici dobroćudnih i zloćudnih promjena na koži uz objašnjenje ABCDE pravila.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **Cilj istraživanja:**

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi način i učestalost provođenja samopregleda kože kod bolesnika s melanomom.

Sekundarni ciljevi ovog istraživanja su bili utvrditi razloge neadekvatnog provođenja samopregleda. Razloge smo podijelili na one vezane za:

1) osobine samog bolesnika (dob, spol, edukacija, informatička pismenost, rad na otvorenom, broj nevusa, pozitivna obiteljska anamneza, samopouzdanje prilikom provođenja samopregleda),

2) znanja bolesnika o melanomu i mišljenje o važnosti samopregleda (svjesnost rizika za razvoj novog melanoma, poznavanje ABCDE pravila),

3) utjecaj liječnika obiteljske medicine te dermatologa (tko je otkrio melanom, smatraju li bolesnici da je liječniku obiteljske medicine važno provode li samopregled, podsjeća li ih, educira li ih, odlaze li bolesnici na redovite i kompletne preglede kože kod dermatologa, udaljenost bolesnika od najbližeg dermatologa)

4) te razloge vezane za osobine melanoma (vrijeme proteklo od ekscizije melanoma, postajanje multiplih melanoma, povezanost Breslowljevog stupnja s dobi bolesnika).

## **Hipoteze:**

1. Bolesnici s melanomom provode samopregled neadekvatno po učestalosti i načinu (adekvatan samopregled je definiran po učestalosti, jednom mjesečno ili jednom svaka 3-4 mjeseca, i načinu, 6 ili više regija obuhvaćenih samopregledom).
2. Među bolesnicima s melanomom, koji provode samopregled neadekvatno, više je bolesnika starijih od 60.g, nižeg obrazovanja i lošije informatičke pismenosti, te bolesnika s manje od 50 nevusa, i negativnom obiteljskom anamnezom.
3. Među bolesnicima s melanomom, koji provode samopregled neadekvatno, više je bolesnika čije je znanje o riziku za razvoj novog melanoma i važnosti samopregleda, kao i poznavanje ABCDE pravila manjkavo.
4. Liječnik obiteljske medicine i dermatolog imaju važniju ulogu u motiviranju bolesnika na provođenje samopregleda kože nego mediji. Bolesnici s melanomom koji se zbog dostupnosti i blizine dermatologa oslanjaju na dermatologe provode samopregled neadekvatno.
5. Među bolesnicima s melanomom koji provode samopregled neadekvatno više je bolesnika kod kojih je od vremena ekscizije melanoma prošlo manje od 5 godina, a melanom je bio višeg Breslowljevog stupnja.

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

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su bolesnici, stariji od 18 godina, kojima je ekscidiran i patohistološki potvrđen maligni melanom kože, dijagnosticiran u zadnjih 20 godina te voljni sudjelovanja u istraživanju.

*Kriterij uključenja:*

1. Bolesnici stariji od 18 godina s patohistološkom dijagnozom melanoma.

*Kriterij isključenja:*

1. Bolesnici koji su oboljeli od melanoma prije 2000. godine.
2. Bolesnici s melanomom stadija IV na onkološkoj terapiji.

### **3.2. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Split, u razdoblju od prosinca 2019. do travnja 2020.g.

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

Provedeno je presječno istraživanje (engl. *cross-sectional observational study*). Podaci su prikupljeni iz arhive Klinike za kožne i spolne bolesti i iz razgovora s bolesnikom. Ispitanici i prikupljeni podaci su prvi dio šireg intervencijskog istraživanja u kojem se ispituje učinak strukturirane edukacije o samopregledu i ABCDE pravilu na učestalost i način provođenja samopregleda u bolesnika s melanomom.

#### **3.3.1. Primarne mjere ishoda**

Utvrđiti broj bolesnika koji adekvatno provode samopregled kože. Kriterij za adekvatno provođenje su zbroj učestalosti (jednom mjesečno ili jednom u 3-4 mjeseca) i broja regija ( $\geq 6$ ). Utvrđiti razinu samopouzdanja pri provođenju samopregleda kože u rasponu ocjena od 1 do 5.

#### **3.3.2. Sekundarne mjere ishoda**

Ustanoviti razloge neadekvatnog provođenja samopregleda kože te time ustanoviti na koji način povećati svijest bolesnika oboljelih od melanoma o važnosti samopregleda kože.

Edukacija i motivacija bolesnika oboljelih od melanoma kako pravilno provoditi samopreglede kože uz naglašavanje ABCDE pravila.

### **3.3.3. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podatci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Uredbom 2016/679 EU o zaštiti pojedinca u vezi s obradom osobnih podataka i slobodnom kretanju takvih podataka, te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964.–2013. Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-19-2 (Prilog 1). Bolesnici su na početku istraživanja, ukoliko su pristali na istraživanje, potpisali „Obavijest za ispitanika i suglasnost u istraživanju“. U njoj su detaljno opisani ciljevi istraživanja, prednosti uključivanja u studiju, objašnjeno je da je sudjelovanje dobrovoljno i da ne nosi nikakve rizike, naglašena je povjerljivost podataka te da je Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo ovo istraživanje.

### **3.4. Opis istraživanja**

Prilikom dolaska bolesnika oboljelih od melanoma, u Kliniku za kožne i spolne bolesti, upitani su jesu li voljni sudjelovati u istraživanju. Uslijed pristanka, dodijeljena im je „Obavijest za ispitanika i suglasnost u istraživanju“, koju bi potpisali. Iz bolesnikove medicinske dokumentacije korišteni su patohistološki podaci o melanomu, a ostatak podataka nadopunjen je iz razgovora s pacijentom, eventualno iz arhive na Klinici za kožne i spolne bolesti. Nakon razgovora, bolesnicima je uručen „Upitnik o samopregledu kože bolesnika s melanomom“ (Prilog 2), kojeg bi oni popunili. Upitnik je sastavljen na Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Split te je odobren od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split. U početnom dijelu Upitnika prikupljaju se osobni podaci, nakon kojih slijedi 18 pitanja na zaokruživanje. Područja pokrivena u Upitniku su podaci o bolesniku važni za melanom, pitanja o uključenosti liječnika obiteljske medicine i dermatologa tijekom bolesti, bolesnikovo znanje o melanomu te pitanja o samopregledu kože. Većina pitanja su s jednim odgovorom, osim pitanja o regijama koje bolesnici pregledavaju prilikom samopregleda kože, u kojem ima 11 ponuđenih odgovora te mogućnost višestrukog odgovora. Nakon Upitnika, ukoliko bolesnici nemaju dodatnih pitanja, pristupa se strukturiranoj edukaciji u trajanju od 10-ak

minuta. Edukacija se sastoji od Power-Point prezentaciju o samopregledu kože i paralelne usmene edukacije kroz razgovor s pacijentom. Za početak, naglašeno im je da prilikom samopregleda kože ne smiju zanemariti nijedan dio tijela prilikom pregleda te za dijelove koje ne mogu sami pregledati zatraže pomoć partnera ili člana obitelji. Savjetuje ih se da pregled čine „od glave do pete“, ne zanemarujući vlasište, nokte, genitalnu regiju i stopala. Nakon edukacije o samopregledu, u prezentaciji su prikazane slike dobroćudnih promjena na koži uz paralelno usmeno pojašnjenje kako ih lakše prepoznati, nakon kojih slijede slike melanoma. Usporedno sa makroskopskim slikama melanoma objašnjava im se ABCDE pravilo. Na kraju Power-Point prezentacije nalaze se 4 pitanja u kojima bolesnici od tri ponuđene, odabiru zloćudnu promjenu. Podaci koji su ulazili u daljnju statističku obradu prikupljeni su iz Upitnika, bolesnikove medicinske dokumentacije i razgovora s bolesnikom.

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

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann-Whitneyevim U testom, a između tri i više nezavisnih skupina Kruskal-Wallisovim testom. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software verzija 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) i IBM SPSS verzije 21.0. za Windows 10 (IBM Corp, Armonk, NY, SAD).

## **4. REZULTATI**



#### 4.1. Demografski podaci

Istraživanje je provedeno na 30 bolesnika s melanomom, svi su bijele rase. Ukupni broj melanoma je 34. S obzirom na spol, muškaraca je 17 (57%). Medijan dobi bolesnika je 66 godina (interkvartilnog raspona od 52 do 74 godine) u rasponu od 20 do 87 godina. Medijan broja godina školovanja je 12, od najmanje 8 do najviše 22 godine.

Više od 50 nevusa ima 15 bolesnika (50%). Dva ili više melanoma imaju tri bolesnika (8%). Melanom je otkrio liječnik u 15 slučajeva (50%), a sam bolesnik ili član obitelji u 15 slučajeva (50%). S obzirom na lokalizaciju 17 melanoma je bilo na prsima, pet na leđima, pet na rukama, pet na nogama te dva na glavi. (Tablica 11).

**Tablica 11.** Osnovna obilježja bolesnika oboljelih od melanoma.

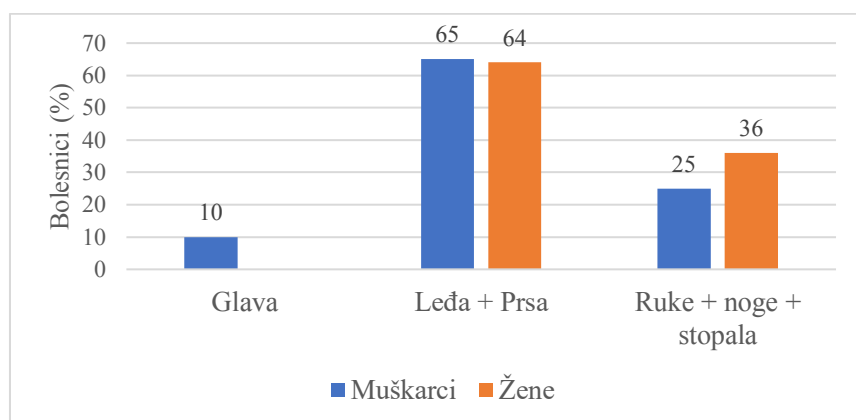
Spol [n (%)]	
Muškarci	17 (57)
Žene	13 (43)
Dob (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	66 (52–74)
Ukupno završenih razreda škole [Medijan (minimum - maksimum)]	12 (8-22)
Živi sam [n (%)]	4 (13)
Pozitivna obiteljska anamneza [n (%)]	4 (13)
Broj pacijenata s više od 50 nevusa [n (%)]	15 (50)
Broj pacijenata s dva i više melanoma [n (%)]	3 (10)
Lokalizacija melanoma [n (%)]	
Glava	2 (6)
Prsa + leđa	22 (65)
Ruke + noge + stopalo	10 (29)
<i>Ukupno</i>	<i>34 (100)</i>
Hobi i rad na otvorenom [n (%)]	22 (73)

U lokalizaciji melanoma u odnosu na spol nema značajne razlike ( $P=0,525$ ) (Tablica 12. i Slika 1).

**Tablica 12.** Lokalizacija melanoma s obzirom na spol bolesnika.

	Broj melanoma u muškaraca (n=20)	Broj melanoma u žena (n=14)	Ukupno (%)	P*
Glava	2	0	2 (6)	
Prsa + leđa	13	9	22 (65)	0,525
Ruke + noge+ stopala	5	5	10 (29)	
Ukupno	20	14	34 (100)	

\*Fisherov egzakti test



Slika 5. Raspodjela bolesnika prema lokalizaciji melanoma u odnosu na spol.

#### 4.2. Samopregled kože bolesnika s melanomom

Samopregled kože provodi 27 bolesnika (90%). Od bolesnika koji ga provode, osam bolesnika (27%) provodi ga jednom tjedno, 11 (37%) jednom mjesečno, sedam (23%) svaka 3–4 mjeseca i jedan (3%) dva puta godišnje. Tri bolesnika (10%) uopće ne provode samopregled kože, dva zbog neznanja, a jedan zbog neodgovornog ponašanja. Najučestalija regija pregleda su noge, koje pregledava 25 bolesnika (93%), te regije prsa, trbuha i ruku, koje pregledava 24 bolesnika (89%). Zatim slijedi vrat, koji pregledava 19 bolesnika (70%), potom stopala i glava koje pregledava 17 bolesnika (63%), zatim leđa koja pregledava 16 bolesnika (59%), te genitalije koje pregledava 15 bolesnika (56%). Bolesnici najmanje

pregledavaju regiju noktiju koju pregledava 10 bolesnika (37%) te regiju vlasište koje pregledava samo osam bolesnika (30%). Tri bolesnika pregledava svih 11 regija. Medijan broja samopregledanih regija je 8, s interkvartilnim rasponom od 6 do 10 regija. Pri samopregledu kože pomaže partner ili drugi član obitelji kod 14 bolesnika (52%) (Tablica 13).

**Tablica 13.** Obilježja samopregleda kože u bolesnika s melanomom.

Provode samopregled kože [n (%)] (n=30)	
Da	27 (90)
Ne	3 (10)
Učestalost samopregleda kože [n (%)] (n=27)	
Jednom tjedno	8 (30)
Jednom mjesečno	11 (41)
Svaka 3 – 4 mjeseca	7 (26)
Dva puta godišnje	1 (4)
Regije obuhvaćene samopregledom kože [n (%)] (n=27)	
Glava	17 (63)
Vrat	19 (70)
Vlasište	8 (30)
Prsa	24 (89)
Trbuh	24 (89)
Ruke	24 (89)
Leđa	16 (59)
Genitalije	15 (56)
Noge	25 (93)
Stopala	17 (63)
Nokti	10 (37)
Broj samopregledanih regija [Medijan (interkvartilni raspon)] (n=27)	8 (6-10)

Na osnovi učestalosti (jednom mjesečno ili jednom svaka 3-4 mjeseca) i broja regija obuhvaćenih samopregledom (šest ili više regija, od 11 navedenih), bolesnike koji su vršili samopregled podijelili smo u dvije skupine: one s adekvatnim i one s neadekvatnim samopregledom kože. Pregled je adekvatno vršilo 15 bolesnika, a neadekvatno 12 bolesnika.

Pri samopregledu, ogledalo koristi 16 bolesnika (59%), a povećalo njih troje (11%). U adekvatnosti pregleda u niti jednom od tri navedena parametra nema statistički značajne razlike ( $P=0,568$ ,  $P=0,372$ ,  $P>0,999$ ) (Tablica 14).

**Tablica 14.** Adekvatnost samopregleda kože u odnosu na korištenje pomagala i pomoć druge osobe.

	Neadekvatan samopregled (n=12)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=27)	P*
Koristite li pri samopregledu kože ogledalo?				
Da	7	9	16	
Ne	4	3	7	0,568
Samo ponekad	1	3	4	
Koristite li pri samopregledu kože povećalo?				
Da	1	2	3	
Ne	9	13	22	0,372
Samo ponekad	2	0	2	
Pomaže li vam pri samopregledu kože partner ili drugi član obitelji?				
Da	6	8	14	
Ne	3	3	6	>0,999
Samo ponekad	3	4	7	

\*Fisherov egzaktni test

Za daljnju statističku obradu, u skupinu bolesnika koji su se neadekvatno pregledavali, dodali smo i tri bolesnika koja se uopće nisu samopregledavala. Istraživanje je pokazalo da osoba koja je otkrila melanom ne utječe na adekvatnost samopregleda ( $P=0,142$ ) (Tablica 15).

**Tablica 15.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na osobu (liječnik ili laik) koja je otkrila melanom.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Melanom je otkrio				
Sam bolesnik ili partner ili član obitelj	5	10	15	0,142
Liječnik obiteljske medicine ili dermatolog	10	5	15	

\*Fisherov egzakti test

Pozitivna obiteljska anamneza bolesnika nije utjecala na adekvatnost samopregleda kože ( $P>0,999$ ). Rad i hobi na otvorenom također nisu utjecali na adekvatnost samopregleda kože ( $P>0,999$ ).

**Tablica 16.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na pozitivnu obiteljsku anamnezu, te rad i hobi na otvorenom.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Pozitivna obiteljska anamneza				
Ne	13	13	26	>0,999
Da	2	2	4	
Rad i hobi na otvorenom				
Ne	4	4	8	>0,999
Da	11	11	22	

\*Fisherov egzakti test

Između skupina bolesnika mlađih od 60 godina i starijih od 60 godina nije bilo statistički značajne razlike u adekvatnosti samopregleda ( $P=0,128$ ) (Tablica 17).

**Tablica 17.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na dob bolesnika (mlađi i stariji od 60 godina).

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Dob bolesnika				
do 60 godina	3	8	11	
61 i više godina	12	7	19	0,128
Ukupno	15	15	30	

\*Fisherov egzaktini test

Dob bolesnika nije utjecala na adekvatnost samopregleda ( $P=0,309$ ). Obrazovanje bolesnika, to jest ukupan broj završenih razreda škole, nije značajno utjecao na adekvatnost samopregleda ( $P=0,182$ ), kao ni razina samopouzdanja bolesnika prilikom samopregleda kože ( $P=0,302$ ) (Tablica 18).

**Tablica 18.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na dob, razinu obrazovanja i razinu samopouzdanja bolesnika.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Dob bolesnika	68 (61 – 75)	59 (49 – 73)	66 (52 – 74)	0,309
Ukupno završenih razreda škole	12 (12 – 12)	12 (12 – 16)	12 (12 – 16)	0,182
Razina samopouzdanja prilikom samopregleda kože	3 (3 – 4)	3 (2 – 3)	3 (2 – 3)	0,302

Podaci su prikazani kao Medijan (interkvartilni raspon)

\*Mann-Whitney U test

S obzirom na razinu obrazovanja, bolesnike smo podijelili na dvije skupine, one koji imaju do 15 godina školovanja (70%), i one sa 16 i više godina školovanja (30%). Nije bilo značajne razlike u adekvatnosti samopregleda između ove dvije skupine ( $P=0,109$ ) (Tablica 19).

Računalo ili Internet koristi svakodnevno 19 bolesnika (63%), više puta tjedno dva bolesnika (7%), više puta mjesečno dva bolesnika (7%), tri bolesnika (10%) rijetko, a četvero (13%) nikada. S navedenim podacima možemo zaključiti da je 21 bolesnik (70%) informatički pismen, bez značajne razlike u odnosu na adekvatnost samopregleda ( $P>0,999$ ) (Tablica 19).

**Tablica 19.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na broj godina školovanja i informatičku pismenost bolesnika.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
<b>Godine školovanja</b>				
do 15 godina	13	8	21	0,109
16 i više godina	2	7	9	
<b>Informatička pismenost</b>				
Informatički pismeni	10	11	21	>0,999
Informatički nepismeni	5	4	9	

\*Fisherov egzakti test

Sve podatke o načinu i važnosti samopregled kože od liječnika obiteljske medicine, dobila su četiri bolesnika (13%), od dermatologa njih 22 (73%), iz medija su podatke saznala tri bolesnika (10%), dok je jedan bolesnik saznao iz drugih izvora.

#### 4.3. Samopregled kože ovisno o znanju bolesnika o melanomu i važnosti samopregleda

Od 30 bolesnika, na koži tijela devet bolesnika (30%) ima do 20 nevusa, 21 do 50 nevusa ima šest bolesnika (20%), 51 do 100 nevusa ima njih četvero (13%), a više od 100 nevusa ima 11 bolesnika (37%). Adekvatnost samopregleda nije ovisila o broju nevusa na koži tijela bolesnika ( $P=0,466$ ) (Tablica 20).

**Tablica 20.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na broju nevusa na koži tijela bolesnika.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Koliko približno imate madeža na koži tijela				
manje od 50 nevusa	9	6	15	0,466
50 i više nevusa	6	9	15	

\*Fisherov egzakti test

Od ukupno 30 bolesnika, njih 17 (57%) smatra da ima povišen rizik za ponovni razvoj melanoma. Svi bolesnici su naveli da je samopregled važan. Pravilo ABCDE je poznato samo trima bolesnicima. Adekvatnost samopregleda nije ovisila o mišljenju bolesnika o riziku za ponovni razvoj melanoma i poznavanju ABCDE pravila ( $P=0,056$ ,  $P>0,999$ ) (Tablica 21).

**Tablica 21.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na to smatraju li bolesnici da imaju povišen rizik ponovnog razvoja melanoma, prema važnosti samopregleda i prema poznavanju ABCDE pravila.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Smatrate li da imate povišen rizik za ponovni razvoj melanoma kože?				
Da	8	9	17	0,056
Ne	1	5	6	
Ne znam	6	1	7	
Smatrate li da je samopregled kože važan?				
Da	15	15	30	-
Je li vam poznato ABCDE pravilo?				
Da	1	2	3	>0,999
Ne	14	13	27	

\*Fisherov egzakti test



#### 4.4. Samopregled kože bolesnika s melanomom i uloga liječnika obiteljske medicine

Da je liječniku obiteljske medicine važno provode li bolesnici samopregled navode 24 bolesnika (80%), a njih 22 (73%) liječnik obiteljske medicine podsjeća da ga redovito provode.

Samo četiri bolesnika (13%) navodi da su sve podatke o načinu i o važnosti samopregleda kože dobili od liječnika obiteljske medicine, no niti jedan ne provodi preventivne preglede kod liječnika obiteljske medicine (Tablica 22).

**Tablica 22.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na ulogu liječnika obiteljske medicine.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Smatrate li da je vašem liječniku obiteljske medicine važno provodite li samopreglede kože?				
Da	12	12	24	
Ne	1	1	2	>0,999
Ne znam	2	2	4	
Podsjeća li vas vaš liječnik obiteljske medicine da redovito provodite samopreglede kože?				
Da	11	11	22	
Ne	4	3	7	>0,999
Ne znam	0	1	1	
Sve podatke o načinu i važnosti samopregleda dobili ste od:				
Liječnika obiteljske medicine	3	1	4	
Dermatologa	10	12	22	
Iz medija	1	2	3	0,577
Drugo	1	0	1	

\*Fisherov egzaktni test

#### 4.5. Samopregled kože bolesnika s melanomom i uloga dermatologa

Podatke o važnosti samopregleda 22 bolesnika (73%) je dobilo od dermatologa. Svi bolesnici navode da preventivne preglede kože obavljaju kod dermatologa, a ne na drugim mjestima (liječnika obiteljske medicine ili u sklopu javno zdravstvenih akcija).

Najviše bolesnika, njih 24 (80%) udaljeno je od najbližeg dermatologa manje od 50 km, pet bolesnika (16%) udaljeno je između 50 i 100 km, a jedan bolesnik (3%) više od 100 km.

Na kompletan pregled kože kod dermatologa, 27 bolesnika (90%) bilo je posljednji put prije manje od 6 mjeseci, jedan bolesnik (3%) bio je posljednji put kod dermatologa između 6 i 12 mjeseci, a dva bolesnika (7%) navode da su posljednji put bili na pregledu kod dermatologa prije više od 1 godine. Nema značajne razlike u adekvatnost samopregleda između skupina bolesnika podijeljenih po udaljenosti od najbližeg dermatologa i vremenu proteklom od posljednjeg kompletnog pregleda kože ( $P=0,651$ ,  $P>0,999$ ) (Tablica 23).

**Tablica 23.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na udaljenost od najbližeg dermatologa i vrijeme proteklo od posljednjeg kompletnog pregleda kože.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Udaljenost od najbližeg dermatologa:				
manje od 50 km	11	13	24	
između 50 km i 100 km	3	2	5	0,651
više od 100 km	1	0	1	
Idete li dermatologu na kompletni pregled kože?				
Da, posljednji put prije manje od 6 mjeseci	13	14	27	
Da, posljednji put prije više od 6 mjeseci, a manje od 12 mjeseci	1	0	1	>0,999
Da, posljednji put prije više od 1 godine	1	1	2	

\*Fisherov egzaktni test

#### 4.6. Samopregled kože ovisno o značajkama melanoma

Dva bolesnika imali su dva melanoma, a jedan bolesnik tri melanoma, tako da na 30 bolesnika ima ukupno 34 melanoma. U sljedeće dvije tablice (Tablica 24-25), za bolesnike koji su imali više melanoma, uzimali smo datum ekscizije prvog melanoma.

Medijan godina koje su prošle od ekscizije je 3,4 godine (interkvartilni raspon od 1,9 do 8,1 godina). U broju godina proteklih od ekscizije u odnosu na adekvatnost samopregleda nema značajne razlike ( $P=0,084$ ) (Tablica 24).

**Tablica 24.** Adekvatnost samopregleda u odnosu na vrijeme proteklo od ekscizije melanoma.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Vrijeme proteklo od ekscizije (godine)	2,9 (1,7 – 5,3)	4,5 (2,9 – 12,8)	3,4 (1,9 – 8,1)	0,084

Podaci su prikazani kao Medijan (interkvartilni raspon)

\*Mann-Whitney U test

Za 18 melanoma (60%) prošlo je do 5 godina od ekscizije, a za 12 melanoma (40%) više od 5 godina. Nema značajne razlike u adekvatnosti samopregleda kože u odnosu na vrijeme proteklo od ekscizije ( $P=0,456$ ) (Tablica 25).

**Tablica 25.** Adekvatnost samopregleda kože u odnosu na vrijeme proteklo od ekscizije melanoma u skupinama je li prošlo više ili manje od 5 godina.

	Neadekvatan samopregled (n=15)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=30)	P*
Vrijeme proteklo od ekscizije				
do 5 godina	10	8	18	0,456
više od 5 godina	5	7	12	
Ukupno	15	15	30	

\*Fisherov egzaktni test

Podatak o debljini melanoma imamo za 26 melanoma, za šest debljina nije poznata, a u dva uzorka radi se o *melanoma in situ* kojima se debljina ne određuje. Medijan debljine iznosi 0,55 mm, od najmanje 0,11 mm do najviše 4 mm. Adekvatnost samopregleda u odnosu na debljinu melanoma u mm je bez značajne razlike ( $P=0,793$ ) (Tablica 26).

**Tablica 26.** Adekvatnost samopregleda kože u odnosu na debljinu melanoma.

	Neadekvatan samopregled (n=11)	Adekvatan samopregled (n=15)	Ukupno (n=26)	P*
Debljina melanoma (mm)	0,57 (0,33 – 1,33)	0,53 (0,30 – 0,99)	0,55 (0,30 – 1,07)	0,793

Podaci su prikazani kao Medijan (interkvartilni raspon)

\*Mann-Whitney U test

Prema Breslowljevoj klasifikaciji, od 34 melanoma, 19 uzoraka melanoma (56%) je stupnja I, osam uzoraka (24%) je stupnja II, tri uzorka su stupnja III te 4 uzorka stupnja IV. Adekvatnost samopregleda u odnosu na stupanj Breslowljeve klasifikacije melanoma je bez značajne razlike (P=0,885) (Tablica 27).

**Tablica 27.** Adekvatnost samopregleda kože u odnosu na stupanj melanoma po Breslowljevoj klasifikaciji.

	Neadekvatan samopregled (n=16)	Adekvatan samopregled (n=18)	Ukupno (n=34)	P*
I	8	11	19	0,885
II	4	4	8	
III	1	2	3	
IV	3	1	3	

\*Fisherov egzakti test

Bolesnici s melanomima stupnja I i II prema Breslowljevoj klasifikaciji značajno su mlađi od bolesnika s melanomima stupnja III i IV (P=0,018) (Tablica 28).

**Tablica 28.** Povezanost dobi bolesnika s Breslowljevom klasifikacijom melanoma.

Breslow klasifikacija	Dob bolesnika (n=30)	P*
I	62 (53 – 68)	<b>0,018<sup>‡</sup></b>
II	60 (43 – 71)	
III	78 (75 – 87)	
IV	78 (73 – 79)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

\*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover) (bez bolesnika s gradusom V)

<sup>‡</sup>uz razinu  $P < 0,05$  značajna je kombinacija I vs. III; I vs. IV; II vs. III; II vs. IV

## **5. RASPRAVA**

Unatoč tomu što je melanom kožni tumor te je kao takav dostupan pregledu zbog vidljivosti i dostupnosti na koži, i dalje se vrlo često prekasno dijagnosticira (70). Vrlo važna i jeftina metoda za rano otkrivanje je upravo samopregled kože. Smatramo da je vrijedno istražiti metode povećanja njegove točnosti i ubuduće ga implementirati u obrazovne kampanje usmjerene na prevenciju malignog melanoma. Mnogi bolesnici s melanomom ne rade redovito samopregled kože. Upravo bi bolesnici s dijagnosticiranim melanomom bili oni koji bi pretpostavljamo imali najviše znanja o melanomu i važnosti samopregleda, te bi bili i najmotiviraniji za njegovo provođenje. Studije u Australiji i Americi ukazuju da samopregled ne provodi dovoljan broj bolesnika oboljelih od melanoma (71). Coups i suradnici došli su do istog zaključka, utvrdivši da se samopregled ne provodi detaljno te da nedovoljan broj bolesnika koristi pomagala za dijelove tijela teže dostupnih pregledu (72). U našoj populaciji nije provedena slična studija, stoga smo ispitali u kojoj mjeri bolesnici u Splitsko-Dalmatinskoj županiji provode temeljiti samopregled, kako ga obavljaju i kakvo im je znanje općenito o melanomu i time njihova razina samopouzdanja. Rezultati su ukazali da nedovoljan broj bolesnika provodi redovito samopregled, ne obavljaju ga temeljito te nemaju dovoljno znanja ni samopouzdanja koje bi im olakšalo samopregled i time omogućilo raniju dijagnozu melanoma.

U populaciji ispitanika obuhvaćenih ovom studijom, postotak osoba muškog spola iznosi 57%, a osoba ženskog spola 43%. U usporedbi s podacima iz Registra za rak Republike Hrvatske, u kojem je 2015. godine postotak muškaraca bio 56%, a žena 44%, u ovoj studiji udio muškaraca i žena je gotovo jednak navedenom (20). Medijan dobi u ovoj studiji je 66 godina, u rasponu od 20 do 87 godina. Interkvartilni raspon dobi u ovoj studiji je od 52 do 74 godine, a prema Registru u Republici Hrvatskoj najviše bolesnika je u dobi od 75 do 79 godina (20). Razlika u godinama u ovoj studiji i Registru, kao i različita učestalost melanoma u mlađih od 40 godina, proizlazi iz malog uzorka bolesnika.

U ovom istraživanju pozitivnu obiteljsku anamnezu navodi 13% bolesnika, slično su u svojim radovima iznijeli i drugi autori (23,24,73). Kasparian i suradnici navode da bolesnici s pozitivnom obiteljskom anamnezom provode samopregled najčešće, dok u našoj studiji imamo malen broj bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom da bi isto tvrdili (74). Lokalizacija melanoma ovisi o okolišnim, genetskim, sociološkim i demografskim čimbenicima. U studiji koja je obuhvaćala stanovništvo središnje i istočne Europe, najčešća lokalizacija melanoma u žena bile su noge, a u muškaraca trup, što je slučaj i u ovoj studiji, ali pretpostavljamo da razlika nije pronađena zbog malog uzorka (75). Po učestalosti u ovoj

studiji, na prvom mjestu lokalizacije melanoma nalaze se prsa (50%), zatim leđa (14,7%), ruke (14,7%), noge (14,7%) te glava (7%).

Samopregled kože provodi 90% bolesnika. Adekvatnost smo u ovom istraživanju procjenjivali sljedećim kriterijima: pregled se provodi jednom mjesečno ili barem jednom u 3-4 mjeseca i isti mora obuhvaćati 6 ili više regija (od 11 navedenih). Valja naglasiti da su takvi kriteriji blaži od standardnih: provedba pregleda jednom mjesečno (37% naših bolesnika) i obuhvaćenost svih regija (samo 10% naših bolesnika) pregledom, a blaže kriterije smo primijenili zbog malog uzorka ispitanika. Prema našim kriterijima, adekvatni samopregled provodi 50% bolesnika. Učestalost provođenja samopregleda kože jednom tjedno nismo svrstali pod kriterije za adekvatno provođenje iz razloga što prečesto provođenje samopregleda smanjuje efikasnost pronalaska nove sumnjive lezije (71). U studiji koju su proveli Coups i suradnici, 71.6% bolesnika provodilo je samopregled, međutim samo 14.2% je pregledavalo sve regije što je slično rezultatima ove studije (72). U potonjem istraživanju, ogledalo je koristilo 13.4% bolesnika, dok u našoj studiji, od onih koji provode samopregled, ogledalo koristi 59% bolesnika (72).

Uzevši u obzir starost bolesnika, podijelili smo ih u dvije skupine, oni koji su mlađi od 60 godina i oni koji su stariji od 60 godina. Uspoređujući te dvije skupine u odnosu na adekvatnost provođenja samopregleda, uočili smo ipak da su bolesnici mlađi od 60 godina brojniji u skupinu adekvatno proведеноg samopregleda kože, iako ne i statistički značajno ( $P=0,128$ ).

Gledajući obrazovanje bolesnika, podijelili smo ih u dvije skupine, oni koji imaju do 15 godina školovanja i oni koji imaju preko 16 godina školovanja. Uočena je tendencija da su adekvatnije provodili samopregled više obrazovani bolesnici ( $P=0,109$ ), što je slučaj i u ostalim studijama (72,74). Obzirom na informatičku pismenost, nije bilo razlike u adekvatnosti provođenja samopregleda među skupinama informatički pismenih i nepismenih bolesnika.

Broj nevusa nije utjecao na adekvatnost provođenja samopregleda ( $P=0,466$ ) iako je dokazano da osobe koje imaju više od 100 nevusa imaju povećan rizik od melanoma (23).

Zbog podneblja u kojem žive naši ispitanici (veliki broj sunčanih dana u godini) većina ih (73%) navodi rad ili hobi na otvorenom. Unatoč navedenom, bolesnici koji imaju hobi ili rad na otvorenom nisu adekvatnije provodili samopregled.

Medijan razine samopouzdanja bolesnika u ovoj studiji bio je 3, što smo svrstali u nisko samopouzdanje. Prema istraživanju koje su proveli Dieng i suradnici, nedostatak



samopouzdanja je glavna prepreka u bolesnika koji ne provode samopregled. Također, nisko su samopouzdanje povezali i s pogrešnom identifikacijom melanoma od strane liječnika (71).

Od bolesnika uključenih u ovu studiju, samo 57% je znalo da imaju povećan rizik za ponovni nastanak melanoma, ali svi tvrde da je samopregled važan. Razlika u adekvatnosti samopregleda u odnosu na svjesnost rizika, ukazuje tendenciju da bolesnici koji su svjesni rizika adekvatnije provode samopregled ( $P=0,056$ ), što se slaže s već objavljenim radovima (71,72). Dieng i suradnici, za razliku od naše studije, tvrde da su bolesnici većinom svjesni povećanog rizika za ponovni razvoj melanoma (71). ACBDE pravilo poznaje izrazito nizak postotak bolesnika, njih samo 10%. Czajkowska i suradnici naglašavaju da bi edukacija bolesnika pridonijela znanju i samopouzdanju prilikom provođenja samopregleda (76).

U ovom istraživanju, pokazana je tendencija da bolesnici koji su sami ili uz pomoć laika otkrili melanom provode adekvatnije samopregled kože naspram onih kojima je liječnik otkrio, ali pretpostavljamo da razlika nije nađena zbog nedovoljnog broja ispitanika ( $P=0,142$ ). Dalal i suradnici navode da je u polovini slučajeva povrata bolesti melanom otkrio laik (sam bolesnik) (77). U našoj studiji polovina bolesnika navodi da je melanom otkrio laik (sam bolesnik, partner ili član obitelji) što se slaže s rezultatima Dalaline studije. Coups i suradnici izvijestili su da bolesnici imaju pomoć druge osobe u 9.2% slučajeva, dok u našem istraživanju znatno veći broj bolesnika, njih 52%, navodi isto (72).

Od bolesnika uključenih u studiju, 73% ih navodi da ih liječnik obiteljske medicine podsjeća da provode samopregled te ih 80% smatra da im je važno provode li samopregled, ali samo ih je 13% dobilo od liječnika upute za provođenje samopregleda, a 10% bolesnika upute je dobilo iz medija. Czajkowska i suradnici te Hamidi i suradnici u svojim studijama tvrde da bi se većom angažiranošću liječnika postigli bolji rezultati u vidu efikasnosti i razine znanja o samopregledu (76,78).

Podatke o načinu i važnosti provođenja samopregleda najviše bolesnika dobilo je od dermatologa, njih 80%. Svi bolesnici navode da kontrolne preglede kože obavljaju u dermatologa. U 90% slučajeva, bolesnici su bili posljednji put u dermatologa na kontrolnom pregledu bili prije manje od 6 mjeseci. Dieng i suradnici ističu da se nedovoljna angažiranost bolesnika prema samopregledu povezuje s prečestim odlaskom u dermatologa zbog prevelikog oslanjanja bolesnika na liječničke preglede te ističu da mnogi bolesnici redovite kontrolne preglede smatraju glavnim sredstvom za otkrivanje melanoma, samim time manje su motivirani samostalno obavljati pregled (71). Udaljenost bolesnika od najbližeg dermatologa nije povezana s adekvatnošću provođenja samopregleda ( $P=0,651$ ). Ovakav rezultat posljedica je činjenice da skoro svi sudionici istraživanja žive na udaljenosti manjoj

od 50 kilometara od izabranog dermatologa. Naime, za očekivati je da će bolesnici koji žive daleko od svog dermatologa biti motiviraniji na samostalnu provedbu pregleda, budući da se manje oslanjaju na stručnu pomoć.

Od bolesnika uključenih u ovu studiju, 10% ih je imalo multiple primarne melanome. Uzorak je malen da bi analizirali utjecaj pojave multiplih primarnih melanoma na učestalost i način samopregleda kože. Uzevši u obzir broj godina koje su protekle od ekscizije i uspoređujući ih s grupama adekvatnog i neadekvatnog provođenja samopregleda, utvrdili smo trend prema većem broju godina u skupini adekvatnog provođenja ( $P=0,084$ ). To najvjerojatnije proizlazi iz već navedene činjenice gdje se bolesnici prepuštaju liječniku da obavlja pregled, uzevši u obzir da su u prve 2-3 godine od postavljanja dijagnoze znatno učestaliji kontrolni pregledi (71). Adekvatnost samopregleda kože u odnosu na debljinu melanoma u mm nije bila statistički značajna.

Bolesnici s melanomima stupnja I i II prema Breslowljevoj klasifikaciji značajno su mlađi od bolesnika s melanomima stupnja III i IV ( $P=0,018$ ). Kasparian i suradnici tvrde da temeljiti samopregled češće provode mlađi bolesnici čime bi se objasnila veća pojavnost stupnja III i IV u starijih bolesnika jer kasnije prepoznaju melanom tj. sumnjivu leziju (74).

Razloge za neadekvatno provođenje svakako možemo tražiti u manjkavom znanju bolesnika s melanomom o vlastitom riziku za razvoj novog melanoma. Iz istraživanja je vidljivo da su ispitanici podatke o samopregledu dobili od liječnika obiteljske medicine i dermatologa, a da je utjecaj medija neznatan. Naši se ispitanici u znatnoj mjeri oslanjaju na dermatologe u praćenju, samim time samopreglede provode rjeđe. Ipak, nakon 5 godina od ekscizije melanoma, kada se pregledi kod dermatologa prorjeđuju na jednom godišnje raste broj (iako ne statistički značajno) onih koji samopregled provode adekvatno.

U literaturi se spominju brojni načini kojima bi se ova zabrinjavajuća statistika mogla popraviti. Prema Robinsonu i suradnicima, glavni prediktori adekvatnog samopregleda su percipirani rizik, znanje o melanomu i samopregledu te mlađa životna dob (79). S druge strane, Coroia i suradnici smatraju da su potpora liječnika, poticanje na preventivne samopreglede te edukacija o melanomu i način provođenja samopregleda glavne točke na kojima bi se mogla poboljšati svijest o melanomu (80). Nalazi našeg istraživanja upućuju da liječnici – dermatolozi, a osobito liječnici obiteljske medicine imaju znatniju ulogu nego mediji te da osobnim kontaktom s bolesnicima mogu učiniti još puno u edukaciji i poticanju na samopregled.

Uz to, valja naglasiti da nove digitalne tehnologije mogu biti od značajne koristi pri detekciji zloćudnih promjena pod uvjetom da bolesnici imaju odgovarajuću edukaciju i

tehničku podršku. U tu svrhu Murchie i suradnici razvili su digitalnu aplikaciju ASICA (engl. *Achieving Self-directed Integrated Cancer Aftercare*) za praćenje provođenja samopregleda uz opciju slikavanja potencijalno malignih promjena na koži u bolesnika s melanomom. Dokazano je da je aplikacija prihvatljiva i sigurna za uporabu bolesnicima (71,81).

Ova studija ima određene nedostatke. Glavni nedostatak ove studije je relativno mali broj bolesnika uključenih u studiju. Također, činjenica da je istraživanje provedeno u jednom centru, KBC Split, može biti ograničavajući čimbenik koji onemogućuje da se rezultati istraživanja generaliziraju na širu populaciju izvan neposredne studije. Zaključno, bilo bi nužno provesti studiju na većem uzorku bolesnika kako bi se potvrdili dobiveni rezultati.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Bolesnici s melanomom provode samopregled neadekvatno po učestalosti i načinu.
2. Među bolesnicima s melanomom koji provode samopregled neadekvatno više je bolesnika starijih od 60 godina, nižeg obrazovanja i s manje od 50 nevusa međutim bez statističkog značaja.
3. Informatička pismenost, kao i obiteljska anamneza nemaju značajnu ulogu u načinu i učestalosti provođenja samopregleda.
4. Većina bolesnika ne poznaje ABCDE pravilo, a oko 40% njih nije svjesno rizika za ponovni razvoj melanoma što upućuje da je znanje o melanomu i samopregledu kod naših ispitanika manjkavo.
5. Liječnik obiteljske medicine i dermatolog imaju važniju ulogu u motiviranju bolesnika na provođenje samopregleda kože nego mediji.
6. Dostupnost i blizina dermatologa nisu značajno različiti u bolesnika koji samopregled obavljaju neadekvatno u odnosu na one koji ga obavljaju adekvatno.
7. Među bolesnicima s melanomom koji provode neadekvatno samopregled više je bolesnika kod kojih je od vremena ekscizije melanoma prošlo manje od 5 godina, ali taj nalaz nije bio statistički značajan.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Integumentum commune. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A, ur. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 395-6.
2. Lipozenčić J. Uloga kože, razvitak kože, pregled građe i funkcija kože. U: Lipozenčić J i sur, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 5-9.
3. Junqueira LC, Carneiro J. Koža. U: Junqueira LC, Carneiro J, ur. Osnove histologije. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 369-75.
4. Jurić-Lekić G. Kožni sustav U: Sadler TW, ur. Langmanova medicinska embriologija. Zagreb: Školska knjiga; 2008. str. 337-40.
5. Jukić D, Križanac Š, Damjanov I. Bolesti kože. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 697-728.
6. Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. [Updated 2020 Mar 29]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls.
7. Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents--existing and new approaches. *Int J Cosmet Sci.* 2011;33:210-21.
8. Nasti TH, Timares L. MC1R, eumelanin and pheomelanin: their role in determining the susceptibility to skin cancer. *Photochem Photobiol.* 2015;91:188-200.
9. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept.* 2017;7:1-6.
10. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Tumori kože. U: Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, ur. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 229-38.
11. Pašić A. Maligni epidermalni tumori. U: Lipozenčić J i sur, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 542-5.
12. Paoli J, Gyllencreutz JD, Fougelberg J, Backman EJ, Modin M, Polesie S i sur. Nonsurgical options for the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept.* 2019;9:75-81.
13. Green AC, McBride P. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic). *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:1709.
14. Kostović-Knežević LJ. Treći do osmog tjedna razvoja: embrionalno razdoblje. U: Sadler TW, ur. Langmanova medicinska embriologija. Zagreb: Školska knjiga; 2008. str. 72-3.
15. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer.* 1998;83:1664-78.

16. Duvančić T, Madiraca D, Šitum M. Epidemiologija melanoma. U: Šitum M i sur, ur. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 5-9.
17. Beddingfield FC 3rd. The melanoma epidemic: res ipsa loquitur. *Oncologist*. 2003;8:459-65.
18. Australian Institute of Health and Welfare. Cancer in Australia: Actual incidence data from 1982 to 2013 and mortality data from 1982 to 2014 with projections to 2017. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14:5-15.
19. Whiteman D, Green A. Epidemiology of malignant melanoma. U: Dummer R, i sur. *Skin cancer-A World-Wide Perspective*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. str. 13-26.
20. Hrvatski zavod za javno zdrastvo, Registar za rak, izvješća (2015) [Internet]. Zagreb; 2016. [citirano: 2.lipnja 2020.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/Bilten-2014\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/Bilten-2014_final.pdf)
21. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73:198-203.
22. Ting W, Schultz K, Cac NN, Peterson M, Walling HW. Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2007;46:1253-7.
23. Špoljar S, Šitum M, Buljan M. Etiopatogeneza melanoma. U: Šitum M i sur, ur. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 11-4.
24. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170:11-9.
25. Ward WH, Lambreton F, Goel N, i sur. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. TABLE 1, Fitzpatrick Classification of Skin Types I through VI.
26. Marrett LD, King WD, Walter SD, From L. Use of host factors to identify people at high risk for cutaneous malignant melanoma. *CMAJ*. 1992;147:445-53.
27. Pašić A. Maligni melanom. U: U: Lipozenči J i sur, ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 559-66.
28. Fears TR, Bird CC, Guerry D, Sagebiel RW, Gail MH, Elder DE, i sur. Average midrange ultraviolet radiation flux and time outdoors predict melanoma risk. *Cancer Res*. 2002;62:3992-6.
29. Sample A, He YY. Mechanisms and Prevention of UV-induced Melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34:13-24.



30. Šitum M, Dediol I, Buljan M. Klinička slika melanoma. U: Šitum M i sur, ur. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 39-47.
31. McCourt C, Dolan O, Gormley G. Malignant melanoma: a pictorial review. *Ulster Med J.* 2014;83:103-10.
32. Negin BP, Riedel E, Oliveria SA, Berwick M, Coit DG, Brady MS. Symptoms and signs of primary melanoma: important indicators of Breslow depth. *Cancer.* 2003;98:344-8.
33. Psaty EL, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol.* 2010;49:362-76.
34. Orzan OA, Șandru A, Jecan CR. Controversies in the diagnosis and treatment of early cutaneous melanoma. *J Med Life.* 2015;8:132-41.
35. Vučić M, Tomas D, Krušlin B. Patohistološka slika melanoma kože. U: Šitum M i sur, ur. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 167-77.
36. Čavka V, Prkačin I, Šitum M. Stupnjevanje melanoma. U: Šitum M i sur, ur. Melanom. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 164-6.
37. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI i sur. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:472-92.
38. Ianosi SL, Calbureanu-Popescu MX, Ianosi NG, Tutunaru CV, Neagoie CD. The Importance of Dermoscopy in Early Recognition of Melanoma in Situ. *Curr Health Sci J.* 2019;45:366-71.
39. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* 2014;28:1005-11.
40. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol.* 2009;145:427-34.
41. Hale CS, Qian M, Ma MW, Scanlon P, Berman RS, Shapiro RL i sur. Mitotic rate in melanoma: prognostic value of immunostaining and computer-assisted image analysis. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:882-9.
42. Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, Milton DR, Prieto VG. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. *Cancer Med.* 2018;7:583-93.

43. Antohe M, Nedelcu RI, Nichita L, Popp CG, Cioplea M, Brinzea A i sur. Tumor infiltrating lymphocytes: The regulator of melanoma evolution. *Oncol Lett.* 2019;17:4155-61.
44. Šitum M, Buljan M, Poduje S. Prognostički čimbenici kod melanoma. U: Šitum M i sur, ur. *Melanom.* Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 324-9.
45. Lipozenčić J. Dermatološka dijagnostika. U: Lipozenčić J i sur, ur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 19-28.
46. Poduje S, Šitum M, Buljan M. Dermatoskopija u dijagnostici melanoma. U: Šitum M i sur, ur. *Melanom.* Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 139-63.
47. Weber P, Tschandl P, Sinz C, Kittler H. Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions: Recent Advances, Updates, and Revisions. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19:56.
48. Olmedo D, Brotons-Seguí M, Del Toro C, et al. Use of Lymph Node Ultrasound Prior to Sentinel Lymph Node Biopsy in 384 Patients with Melanoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:931-8.
49. Alex JC, Krag DN, Harlow SP, Meijer S, Loggie BW, Kuhn J i sur. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:135-40.
50. Falk Delgado A, Zommorodi S, Falk Delgado A. Sentinel Lymph Node Biopsy and Complete Lymph Node Dissection for Melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21:54.
51. Ivkić M, Šitum M. Maligni melanom glave i vrata. U: Prgomet D i sur, ur. *Tumori glave i vrata.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 96-115.
52. Krolo I, Zadravec D. Radiološka dijagnostika melanoma. U: Šitum M i sur, ur. *Melanom.* Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 199-220.
53. Mena E, Sanli Y, Marcus C, Subramaniam RM. Precision Medicine and PET/Computed Tomography in Melanoma. *PET Clin.* 2017;12:449-58.
54. Wilson MA, Nathanson KL. Molecular testing in melanoma. *Cancer J.* 2012;18:117-23.
55. Vu HL, Aplin AE. Targeting mutant NRAS signaling pathways in melanoma. *Pharmacol Res.* 2016;107:111-6.
56. Ross MI, Gershenwald JE. Evidence-based treatment of early-stage melanoma. *J Surg Oncol.* 2011;104:341-53.
57. Sun W, Schuchter LM. Metastatic melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2001;2:193-202.
58. Strojjan P. Role of radiotherapy in melanoma management. *Radiol Oncol.* 2010;44:1-12.
59. Feld E, Mitchell TC. Immunotherapy in melanoma. *Immunotherapy.* 2018;10:987-98.

60. Bai X, Kong Y, Chi Z, Sheng X, Cui C, Wang X i sur. MAPK Pathway and TERT Promoter Gene Mutation Pattern and Its Prognostic Value in Melanoma Patients: A Retrospective Study of 2,793 Cases. *Clin Cancer Res.* 2017;23:6120-7.
61. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S i sur. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417:949-54.
62. Marić Brozić J, Soldić Ž, Đaković N, Kusić Z. Sustavno liječenje metastatskog melanoma – ciljana terapija. U: Šitum M i sur, ur. *Melanom.* Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 294-305.
63. Herceg D, Štulhofer Buzina D, Čeović R, Dotlić S, Ilić I, Smuđ Orehovec S i sur. Kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ca oboljelih od melanoma kože. *Liječ Vjesn* 2016;1:22-9.
64. Read RL, Madronio CM, Cust AE, Goumas C, Watts CG, Menzies S i sur. Follow-Up Recommendations After Diagnosis of Primary Cutaneous Melanoma: A Population-Based Study in New South Wales, Australia. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:617-25.
65. Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11:283-98.
66. Ghasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2016;34:3976-83.
67. Sjerobabski Masnec I, Poduje S. Photoaging. *Coll Antropol.* 2004;151:1234-44.
68. Paddock LE, Lu SE, Bandera EV, Rhoads GG, Fine J, Paine S i sur. Skin self-examination and long-term melanoma survival. *Melanoma Res.* 2016;26:401-8.
69. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:17-23.
70. Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer.* 2010;126:450-8.
71. Dieng M, Smit AK, Hersch J, Morton RL, Cust AE, Irwig L i sur. Patients' Views About Skin Self-examination After Treatment for Localized Melanoma *JAMA Dermatol.* 2019;155:914-21.
72. Coups EJ, Manne SL, Stapleton JL, Tatum KL, Goydos JS. Skin Self-Examination Behaviors Among Individuals Diagnosed With Melanoma. *Melanoma Res.* 2016;26:71-6.
73. Read J, Wadt KAW, Hayward NK. Melanoma Genetics. *J Med Genet.* 2016;53:1-14.
74. Kasparian NA, Bränström R, Chang Y, Affleck P, Aspinwall LG, Tibben A i sur. Skin Examination Behavior: The Role of Melanoma History, Skin Type, Psychosocial Factors, and

Region of Residence in Determining Clinical and Self-Conducted Skin Examination. *Arch Dermatol.* 2012;148:1142-51.

75. Stanienda-Sokol K, Salwowska N, Slawinska M, Wicherska-Pawlowska K, Lorenc A, Weislo-Dziadecka D i sur. Primary Locations of Malignant Melanoma Lesions Depending on Patients' Gender and Age. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18:3081–6.

76. Czajkowska Z, Hall NC, Sewitch M, Wang B, A Körner. The Role of Patient Education and Physician Support in Self-Efficacy for Skin Self-Examination Among Patients With Melanoma. *Patient Educ Couns.* 2017;100:1505-10.

77. Dalal MK, Zhou Q, Panageas KS, Brady MS, Jaques DP, Coit DG i sur. Methods of Detection of First Recurrence in Patients With Stage I/II Primary Cutaneous Melanoma After Sentinel Lymph Node Biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2206-14.

78. Hamidi R, Peng D, Cockburn M. Efficacy of Skin Self-Examination for the Early Detection of Melanoma. *Int J Dermatol.* 2010;49:126-34.

79. Robinson JK, Fisher SG, Turrisi RJ. Predictors of skin self-examination performance. *Cancer.* 2002;95:135-46.

80. Coroiu A, Moran C, Garland R, Körner A. Development and preliminary validation of the physician support of skin self-examination scale. *Prim Health Care Res Dev.* 2018;19:301-8.

81. Murchie P, Allan JL, Brant W, Dennis M, Hall S, Masthoff J i sur. Total Skin Self-Examination at Home for People Treated for Cutaneous Melanoma: Development and Pilot of a Digital Intervention. *BMJ Open.* 2015;5.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Utvrditi način i učestalost provođenja samopregleda kože kod bolesnika s melanomom te ustanoviti razloge neadekvatnog provođenja samopregleda.

**Ispitanici i metode:** U razdoblju od prosinca 2019. do travnja 2020. u presječnom istraživanju uključeno je 30 bolesnika kojima je patohistološki potvrđena dijagnoza melanoma. Svaki ispitanik ispunio je „Upitnik o samopregledu kože bolesnika s melanomom“, uzeti su im podaci o melanomu i osobna anamneza. S obzirom na odgovore u upitniku, podijeljeni su u dvije skupine: adekvatno i neadekvatno provođenje samopregleda kože.

**Rezultati:** Samopregled kože provodi 90% bolesnika, međutim adekvatno ga provodi 50%, a samo 10% pregledava sve regije. Bolesnici su češće pregledavali noge, prsa, trbuh, ruke i vrat, a rjeđe stopala, glavu, leđa, genitalije, dok su nokte i vlasište pregledavali u najmanjem postotku. Korištenje ogledala i povećala te pomoć druge osobe nisu značajno utjecali na adekvatnost samopregleda. Pokazana je tendencija da bolesnici kojima je melanom otkrio laik, zatim bolesnici mlađi od 60 godina te oni sa 16 i više godina školovanja češće spadaju u skupinu adekvatno provedenog samopregleda kože ( $P=0,142$ ,  $P=0,128$ ,  $P=0,182$ ). Razina samopouzdanja bolesnika prilikom samopregleda bila je niska (Medijan=3). Pozitivna obiteljska anamneza koju navodi 13% bolesnika, te hobi ili rad na otvorenom koji navodi 73% bolesnika, nisu utjecale na adekvatnost samopregleda kože. Za ABCDE pravilo zna 10% bolesnika, a 43% bolesnika smatra da nemaju povećan rizik za ponovni razvoj melanoma s tendencijom da češće spadaju u skupinu neadekvatnog samopregleda ( $P=0,056$ ). Liječnik obiteljske medicine podsjeća 73% bolesnika da obavljaju samopregled kože, a samo 13% ih je dobilo upute za provođenje od istog. Preventivne preglede kože svi bolesnici obavljaju u dermatologa, i to 90% prije manje od 6 mjeseci. Bolesnici kojima je proteklo više vremena od ekscizije melanoma pokazuju trend prema adekvatnijem samopregledu ( $P=0,084$ ). Debljina melanoma u mm nije utjecala na adekvatnost samopregleda. Bolesnici s melanomima stupnja I i II prema Breslowljevoj klasifikaciji značajno su mlađi od bolesnika s melanomima stupnja III i IV ( $P=0,018$ ).

**Zaključci:** Istraživanje je pokazalo da se samopregled kože provodi neredovito i površno, da je znanje o melanomu manjkavo te je ukazalo na važnu ulogu liječnika obiteljske medicine i dermatologa u edukaciji i motiviranju bolesnika na samopregled kože. Adekvatnost samopregleda nije ovisila o Breslowljevom stupnju, obiteljskoj anamnezi te informatičkoj pismenosti. Uočen je trend, ali ne i statistički značajna povezanosti adekvatnosti samopregleda s dobi bolesnika, obrazovanjem i brojem nevusa kao i vremena proteklog od ekscizije melanoma.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Frequency and application of skin self-examination (SSE) in melanoma patients.

**Objectives:** To determine the manner and frequency of SSE in melanoma patients and to establish the reasons for inadequate SSE.

**Patients and methods:** In the period from December 2019 to April 2020, a cross-sectional study enrolled 30 patients with a pathohistologically confirmed diagnosis of melanoma. Each examinee filled out a “Questionnaire about SSE for melanoma patients”, the melanoma data and their personal history was collected. Given the answers presented in the questionnaire, they were divided into two groups: adequate and inadequate SSE.

**Results:** SSE is performed by 90% of patients, however it is adequately performed by 50%, and only 10% examine all regions. The patients have examined their legs, chest, abdomen, arms and neck more frequently, their feet, head, back and genitals less frequently, while they examined their nails and scalp the least. The use of mirrors, magnifying glass and the assistance of another person did not significantly affect the adequacy of SSE. There is a tendency that patients whose melanoma was diagnosed by a layman, patients younger than 60 years of age, and those with 16 or more years of education, more often than not belong to the group whose SSE had been performed adequately ( $P=0.142$ ,  $P=0.128$ ,  $P=0.182$ ). The level of self confidence among patients performing SSE was low (Median=3). Neither positive family history, that had been reported by 13% of the patients, nor hobbies or outdoor activities that had been reported by 73%, have affected the adequacy of SSE. Only 10% of the patients were familiar with the ABCDE rule, while another 43% believe that they are not at an increased risk of melanoma recurrence. The latter group has a tendency to belong into the inadequate SSE group ( $P=0.056$ ). General practitioners have reminded 73% of all patients to perform SSE, yet only 13% of patients have received clear instructions on how to properly perform it from them. Preventive skin examinations had been performed by a dermatologist in all patients, while 90% of the patients have undergone an examination within the last 6 months. Patients with more time since their melanoma excision show an upward trend towards a more adequate SSE ( $P=0.084$ ). The thickness of melanoma in millimetres did not affect the adequacy of SSE. Patients with melanoma levels I and II as per the Breslow classification are significantly younger than patients with melanoma levels III and IV ( $P=0.018$ ).

**Conclusions:** The study has shown that the SSEs were performed irregularly and carelessly, that patient’s understanding about melanoma is insufficient and has highlighted the important role of general practitioners and dermatologists in motivating the patients to perform SSE. The adequacy of SSE did not depend on the Breslow classification, patient’s family history



and computer literacy. On the other hand, there is a tendency, but no statistically confirmed correlation, between adequacy of SSE with patient's age, level of education, number of nevi and with time that passed since their melanoma excision.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OPĆI PODATCI:**

**Ime i prezime:** Marina Luetić

**Datum rođenja:** 03. ožujka 1995.

**Mjesto rođenja:** Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Pišćine 4B, Podstrana

**E-mail:** [marina.luetic95@gmail.com](mailto:marina.luetic95@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE:**

2001. – 2009. - Osnovna škola „Blatine Škrabe“ u Splitu

2009. – 2013. - III. gimnazija u Splitu

2013. – 2020. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog jezika

Poznavanje španjolskog jezika

Poznavanje njemačkog jezika

## **OSTALO:**

2018. –2019. Demonstratorica na Katedri za kliničke vještine Medicinskog fakulteta u Splitu

## **11. PRILOZI**

Prilog 1. Rješenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split.

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
ETIČKO POVJERENSTVO**

Klasa: 500-03/19-01/95  
Ur.br.: 2181-147-01/06/M.S.-19-2  
Split, 26.11.2019.g.

**IZ V O D  
IZ ZAPISNIKA SA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT**

**DR. SC. ANTOANELA ČARIJA, dr.med.** iz Klinike za kožne i spolne bolesti uputila je Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje istraživanja :  
„UČESTALOST I NAČIN PROVOĐENJA SAMOPREGLEDA KOŽE KOD BOLESNIKA S MELANOMOM I NJIHOVIM BLISKIM SRODNIKAMA PRIJE I NAKON STRUKTURIRANE EDUKACIJE O SAMOPREGLEDU“  
Istraživanje u svrhu objave rezultata i izrade diplomskog rada planira se provesti u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC Split

Zamolbi je priloženo kako slijedi :

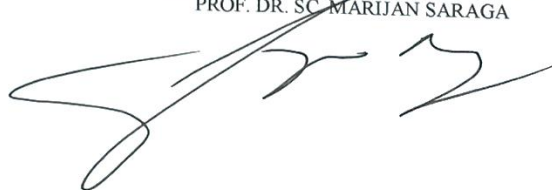
- Plan istraživanja od 11.11.2019. s obrazloženjem ciljeva i metodologije istraživanja te kriterija uključivanja/isključivanja ispitanika
- Podaci o suradnicima: iz Klinike za kožne i spolne bolesti : prof.prim.dr.sc. Neira **PUIZINA IVIĆ**, Dr. med. Ana **BUBIĆ**, dr. med. Ana **SANADER**, dr. med. Adela **MARKOTA ČAGALJA** i Marina **LUETIĆ**, studentica Medicinskog fakulteta Split
- Obrazac Informiranog pristanka : poziv za sudjelovanje i obrazac suglasnosti
- Obrazac anketnog upitnika
- Suglasnost predstojnice Klinike za kožne i spolne bolesti
- Izjava o povjerljivosti pri obradi podataka
- Obrazloženje troškova istraživanja : nema dodatnih troškova za KBC Split
- Trajanje istraživanja : do prosinca 2020.g.

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

**Z a k l j u č a k**

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Uredbom 2016/679 EU o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i slobodnom kretanju takvih podataka, te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964.-2013.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT:  
PROF. DR. SC. MARIJAN SARAGA



## Prilog 2. Upitnik o samopregledu kože bolesnika s melanomom.

### UPITNIK O SAMOPREGLEDU KOŽE PACIJENTA S MELANOMOM

IME I PREZIME: \_\_\_\_\_ DOB: \_\_\_\_\_ SPOL: M / Ž DATUM UPITNIKA: \_\_\_\_\_

Koliko imate ukupno razreda završene škole? \_\_\_\_\_

---

1. Melanom kože vam je otkrio:
  - a) Liječnik obiteljske medicine pri rutinskom pregledu
  - b) Dermatolog pri pregledu kože
  - c) Član obitelji ili prijatelj
  - d) Partner
  - e) Vi sami
  
2. Koristite li računalo ili internet?
  - a) Da, svakodnevno
  - b) Da, više puta tjedno
  - c) Da, više puta mjesečno
  - d) Rijetko
  - e) Nikada
  
3. Koliko približno imate madeža na koži tijela?
  - a) Do 20
  - b) 20 – 50
  - c) 50 – 100
  - d) Više od 100
  
4. Smatrate li da je vašem liječniku obiteljske medicine važno provodite li samopreglede kože?
  - a) Da
  - b) Ne
  - c) Ne znam
  
5. Podsjeća li vas vaš liječnik obiteljske medicine da redovito provodite samopreglede kože?
  - a) Da
  - b) Ne
  - c) Ne znam
  
6. Sve podatke o načinu i važnosti samopregleda dobili ste od:
  - a) Liječnika obiteljske medicine
  - b) Dermatologa
  - c) Iz medija
  - d) Drugo \_\_\_\_\_
  - e) Nisam dobio/la podatke o samopregledu kože
  
7. Gdje obavljate preventivne preglede kože?
  - a) Kod liječnika obiteljske medicine
  - b) Kod dermatologa
  - c) Idem na pregled u sklopu javno zdravstvenih akcija
  - d) Drugo \_\_\_\_\_
  - e) Ne idem na preventivne preglede kože

8. Koliko ste udaljeni od najbližeg dermatologa?
- Manje od 50 km
  - Između 50 i 100 km
  - Više od 100 km
9. Idete li dermatologu na kompletni pregled kože?
- Da, posljednji put prije manje od 6 mjeseci
  - Da, posljednji put prije više od 6 mjeseci a manje od 1 godine
  - Da, posljednji put prije više od 1 godine
  - Da, posljednji put prije više od 2-3 godine
  - Ne
10. Smatrate li da imate povišen rizik za ponovni razvoj melanoma kože?
- Da
  - Ne
  - Ne znam
11. Smatrate li da je samopregled kože važan?
- Da
  - Ne
  - Ne znam
12. Je li vam poznato A-B-C-D-E pravilo?
- Da
  - Ne
  - Nisam siguran/ sigurna
13. Provodite li samopreglede kože?
- Da
  - Ne
- 13.a. Ukoliko **provodite** samopregled kože, koliko često to činite?
- Jednom tjedno
  - Jednom mjesečno
  - Svaka 3-4 mjeseca
  - Dva puta godišnje
  - Jednom godišnje ili rjeđe
13. b. Ukoliko **ne provodite** samopregled kože, zašto to ne činite?
- Mislím da liječnik to provodi bolje
  - Nemam dovoljno samopouzdanja u svoje sposobnosti prepoznavanja sumnjivih madeža
  - Strah me novog melanoma
  - Ne znam kako pravilno provoditi samopregled kože
  - Drugo \_\_\_\_\_

14. Prilikom samopregleda kože pregledavate koje regije – molimo označite sve regije koje pregledavate:
- a) Glava
  - b) Vrat
  - c) Vlasište
  - d) Prsa
  - e) Trbuh
  - f) Ruke
  - g) Leđa
  - h) Genitalna regija
  - i) Noge
  - j) Stopala
  - k) Nokti
15. Koristite li pri samopregledu kože ogledalo?
- a) Da
  - b) Ne
  - c) Samo ponekad
16. Koristite li pri samopregledu kože povećalo?
- a) Da
  - b) Ne
  - c) Samo ponekad
17. Pomaže li vam pri samopregledu kože partner ili drugi član obitelji?
- a) Da
  - b) Ne
  - c) Samo ponekad
18. Osjećate li samopouzdanje prilikom obavljanja samopregleda kože? Ocijenite razinu samopouzdanja ocjenom od 1 do 5, gdje je 1 najmanje samopouzdanje, a 5 najveće samopouzdanje.
- a) 1
  - b) 2
  - c) 3
  - d) 4
  - e) 5