Melanom - etiopatogeneza, dijagnostika i liječenje

Parać, Nera

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:680775

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nera Parać

Melanom – etiopatogeneza, dijagnoza i liječenje

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nera Parać

Melanom – etiopatogeneza, dijagnoza i liječenje

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Romane Čeović i predan na ocjenu u akademskoj godini 2013/14.

Popis kratica:

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ALM - eng. Acral Lentiginous Melanoma – akrolentiginozni melanom

AMM – amelanotični maligni melanom

CSLM –konfokalna laserska skenirajuća mikroskopija

IL-2 – interleukin 2

LLM – eng. Lentigo Maligna Melanoma

LM – eng. Lentigo Melanoma

NM - eng. Nodular Melanoma

PCR –eng. polymerase chain reaction – lančana reakcija polimerazom

PET/CT –pozitronska emisijska transmisija / kompjutorizirana tomografija

RT-PCR –lančana reakcija polimerazom uz reverznu transkriptazu

SSM – eng. Superficial Spreading Melanoma – površinsko šireći melanom

Sadržaj

Popis kratica

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod 1

4. Melanom 2

4.1 Definicija 2

4.2 Epidemiologija 2

4.3 Etiopatogeneza 3

4.4 Klinička slika 4

4.5 Dijagnoza 5

4.5.1 Anamneza 5

4.5.2 Klinički pregled 5

4.5.3 Molekularna dijagnostika melanoma 6

4.6 Tijek i prognoza melanoma 7

4.7 Liječenje malignog melanoma 11

4.7.1 Liječenje primarnog tumora 11

4.7.2 Disekcija sentinel- čvora (čvor-čuvar) 11

4.7.3 Adjuvantna terapija 12

4.8 Prevencija 13

4.9 *Lentigo Maligna Melanoma* 14

4.9.1 Definicija 14

4.9.2 Epidemiologija 14

4.9.3 Klinička slika 14
4.9.4 Histološka slika 14
4.9.5 Diferencijalna dijagnoza 14
4.9.6 Površinsko šireći melanom 15
4.9.7 Definicija 15
4.9.8 Epidemiologija 15
4.9.9 Klinička slika 15
4.9.10 Histološka slika 15
4.9.11 Diferecijalna dijagnoza 15
4.10 Nodularni melanom 16
4.10.1 Definicija 16
4.10.2 Epidemiologija 16
4.10.3 Klinička slika 16
4.10.4 Histološka slika 16
4.10.5 Diferencijalna dijagnoza 16
4.11 Akrolentiginozni maligni melanom (ALM) 17
4.11.1 Definicija 17
4.11.2 Epidemiologija 17
4.11.3 Klinička slika 17
4.11.4 Histološka slika 17
4.11.5 Diferencijalna dijagnoza 17
4.12 Rjeđi oblici malignog melanoma 18
4.12.1 Maligni melanoma sluznica 18
4.12.2 Amelanotični maligni melanom (AMM) 18
4.12.3 Dezmoplastični maligni melanom 18

4.12.4 Verukozni maligni melanom 18
5. Zaključak 19
6. Zahvale 20
7. Literatura 21
8. Životopis 23

1. Sažetak

Melanom-etiopatogeneza, dijagnoza i liječenje

Melanom je zloćudni tumor melanocita koji ima sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. Učestalost je u porastu u mnogim zemljama svijeta, a najčešće se pojavljuje u osoba svijetle puti koji su često izloženi suncu. Melanom nastaje na nepromijenjenoj koži ili iz prekursorskih lezija. Najveći maligni potencijal imaju divovski urođeni i displastični nevusi. Melanom je najčešće tamne boje, od smeđe do crne, no može biti i bez pigmenta. Melanom prolazi kroz tri faze rasta: *melanoma in situ* (označava fazu pojave malignih melanocita u bazalnom sloju epidermisa), radijalna faza (označava fazu lateralnog širenja) i vertikalna faza (faza invazije dermisa). Prema kliničkim značajkama i histološkoj slici razlikujemo lentigo melanoma (*melanoma in situ*), LLM (*lentigo maligna melanoma*),površinsko šireći melanom- SSM (*superficial spreading melanoma*), nodularni melanom (NM - *nodular melanoma*) i akrolentiginozni melanom (ALM - *acral lentiginous melanoma*). Najčešći je površinsko šireći melanom s najvećom pojavnošću na leđima u muškaraca i na donjim udovima u žena. Klinički znakovi koji upućuju na sumnju na melanom su asimetričan oblik, nepravilni, nazubljeni ili izbrazdani rubovi, boja koja može varirati od svijetlosmeđe do tamnosmeđe,veličina obično veća od 6 mm. Prognoza melanoma je primarno povezana sa debljinom tumora (Breslow), postojanjem ulceracija te povećanim brojem mitoza. Prvi stadij- primarni tumor bez metastaza ima 5-godišnje preživljenje 75%, drugi stadij- primarni tumor sa metastazama u regionalnim limfnim čvorovima 25%, a treći stadij- udaljene metastaze 0%. Ostali nepovoljni prognostički čimbenici su regresija dijela tumora, mikrosateliti, starija životna dob te muški spol. Terapija je uvijek radikalna kirurgija, 1-3 cm u zdravo. Ako se u regionalnim limfnim čvorovima dokažu metastaze, izvodi se i disekcija limfnih čvorova. Rana dijagnoza i edukacija ključ su uspješnog liječenja malignog melanoma.

Ključne riječi: melanom, nevusi, prevencija

2. Summary

Melanoma- etiopathogenesis, diagnosis and treatment

Melanoma is a malignant tumor of melanocytes that has tendencies to metastasize both lymphatic and hematogenous. The increasing numbers can be seen in all countries of the world. People with lighter skin that have been exposed to the sun are the ones who are affected by this kind of skin cancer. Melanoma occurs on the intact skin or from nevi. The biggest malignant potential have people with giant congenital and dysplastic nevi. Melanoma is dark colored that varies from brown to black but there are some that have no pigment. Melanoma has three stages of growth: melanoma *in situ* (it indicates the phase where the malignant melanocytes occur in basal layer of the epidermis), radial stage (indicates the phase of lateral expansion) and vertical stage (phase of dermis invasion). According to clinical characteristics and histological grade we can differentiate lentigo melanoma (melanoma *in situ*), LLM (lentigo maligna melanoma), SSM (superficial spreading melanoma), NM (nodular melanoma) and ALM (Acral Lentiginous Melanoma). Most frequent is the SSM which occurs on the backs of men and on lower extremities in women. Clinical signs that indicate melanoma are asymmetrically shaped, irregular, with jagged or ridged edges. Color can vary from darker shade of brown to lighter brown or yellow. They are usually bigger than 6 mm.Prognosis is connected with degrees of skin invasion (Clark), the thickness of tumor (Breslow) and its growth stage. First stage – primary tumor without metastasis life rate of 5 years is 75%, second stage – primary tumor with metastasis in regional lymph knots is 25%, and third stage – distant metastasis 0%. All rest unfavorable prognostic factors are ulcerated tumor, regression of part of tumor, enlarged number of mitosis, microsatellites, older age and male gender. Therapy is always radical surgery that cuts 1 to 3 cm in healthy tissue. It can also be treated by dissection of sentinel knot if metastasis are comformed. The most important is the prevention, protection from UV.

Key words: melanoma, nevi, prevention

3. Uvod

Melanom je invazivni tumor kože i sluznica s kontinuiranim porastom incidencije u svijetu. Čini oko 5% svih primarnih zloćudnih tumora kože, ali je odgovoran za oko 75 % svih smrtnih slučajeva kožnih tumora. Karakteriziran je ranim limfogenim i/ili hematogenim metastazama. Najvažniji rizični čimbenik u nastanku malignog melanoma je UV-zračenje te je stoga važna edukacija pučanstva o štetnosti sunčeva svjetla. Sunčeve opekline u bilo kojem životnom razdoblju povezane su s dvostrukim povećanjem rizika za nastanak melanoma. Za razliku od planocelularnog karcinoma kože, melanom nije povezan s kumulativnim, već intermitentnim, jakim izlaganjem Sunčevu svjetlu. To potvrđuje i činjenica da je najveća učestalost pojave melanoma na predjelima kože koji su povremeno jako izloženi UV-zračenju (kod muškaraca trup, kod žena donji udovi). U postavljanju dijagnoze, stupnjevanju bolesti te praćenju bolesnika s melanomom, od neprocjenjive važnosti je interdisciplinarni pristup i timski rad, koji podrazumijeva sudjelovanje dermatologa, kirurga, patologa, onkologa, radiologa i liječnika obiteljske medicine, a sama prognoza bolesti ovisi o stadiju bolesti u kojemu je postavljena dijagnoza i provedeno liječenje.

4. MELANOM

4.1 Definicija

Melanom je maligni tumor melanocita i najzloćudniji je tumor kože i sluznica. Ima sklonost ranom limfogenom i/ili hematogenom metastaziranju.

4.2 Epidemiologija

Maligni melanom je po učestalosti treći zloćudni tumor kože. Godišnje se u svijetu dijagnosticira oko 160 000 novih bolesnika s melanomom kože, a umire oko 41 000 (Ferlay et al. 2004). Pojavljuje se pretežito u osoba svijetle puti, a vrlo je rijedak u osoba crne boje kože. Već niz godina zapažen je porast incidencije u cijelom svijetu, čak i u onim zemljama svijeta koje su prije imale niske stope (Japan). Pojavljuje se poglavito u srednjoj životnoj dobi, a prije puberteta je rijetkost. Češće obolijevaju žene, no preživljenje im je dulje, vjerojatno zbog ranijeg postavljanja dijagnoze, što je uvjetovano lokalizacijom tumora na vidljivim mjestima. U 7% oboljelih potvrđena je obiteljska pojavnost melanoma, što govori u prilog genetskoj predispoziciji. Postoji velika geografska varijacija u učestalosti melanoma: češći su u sunčanim podnebljima bližim ekvatoru, nego u hladnim sjevernim ili južnim područjima. Najveća incidencija zabilježena je u Australiji i Novom Zelandu, od europskih država u Švicarskoj i Austriji, a najniža u Aziji. Za razliku od incidencije, u mortalitetu nisu zapaženi veći rasponi između pojedinih zemalja. U Europi je melanom prema učestalosti malignih tumora na sedmom mjestu u muškaraca, a na osmom mjestu u žena. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske iz 2010. godine incidencija melanoma bila je 12.6/100000 (11.4/100000 za žene, 13.8/100000 za muškarce),a stopa mortaliteta 0,39/100000. Maligni melanom kože sudjeluje s ukupno 2,8 % u ukupnoj godišnjoj incidenciji zloćudnih bolesti u Hrvatskoj. Incidencija melanoma kože u Hrvatskoj je u porastu u svim dobnim skupinama, dok je u zemljama sjeverne i zapadne Europe primjetan silazni trend incidencije i mortaliteta, prvenstveno zbog dobre primarne i sekundarne prevencije.

4.3 Etiopatogeneza

Zloćudni tumori su posljedica genomske nestabilnosti te nesposobnosti stanice da reparira oštećenja DNA. Genomska nestabilnost je povećana sklonost stvaranju mutacija zbog disfunkcije mehanizama održavanja i umnažanja genoma stanice. Očituje se povećanom učestalošću točkastih mutacija, kromosomskih aberacija i mikrosatelitskom nestabilnošću. Nestabilnost nastaje zbog tri skupine razloga. Prvo, prevelika doza fizičke ili kemijske nokse u odnosu na kapacitet popravka uzrokuje prevelik broj oštećenja DNA zbog čega se povećava vjerojatnost stvaranja nozogenih mutacija. Drugo, u stanjima sa smanjenim kapacitetom popravka u stanici se i uz standardno opterećenje nozogenim čimbenicima povećava vjerojatnost nastanka mutacija. Treće, poremećaji regulacije staničnog ciklusa uzrokuju preskakanje nadzornih točaka i time sklonost razvitku genomske nestabilnosti. Sve navedeno može uzrokovati nakupljanje pogrešaka u genomu i čini preduvjet za malignu alteraciju i nastanak melanoma. Najistraženiji rizični čimbenik za nastanak malignog melanoma je UV-zračenje sunčeva svjetla. UV-zrake pobuđuju elektrone u pirimidinskim bazama DNA, koji se premještaju i stvaraju veze susjednih baza. To su najčešće timini, pa nastaju timinski dimeri. Ako izostane njihov popravak nastaje mutacija. Pokusi na životinjama pokazuju da je nastanak timinskih dimera razmjeran izlaganju UV-zračenju, a učestalost karcinoma kože razmjerna broju stvorenih timinskih dimera (Gamulin 2004). Važan čimbenik je individualna genetska sklonost nastanku tumora. Dokazano je i da ijatrogena imunosupresija, osobito u bolesnika s transplantiranim bubregom kao i stečena imunosupresija (AIDS), može biti važan čimbenik u nastanku melanoma (Lipozenčić i sur. 2009).

U 50% bolesnika maligni melanom se pojavljuje na klinički nepromijenjenoj koži. U 30 do 40 % bolesnika maligni se melanom razvija iz prekursorskih lezija. Najvažnije prekursorske lezije su kongenitalni, a posebno displastični nevusi. Displastični nevusi su obično promjera nekoliko milimetara, ali mogu biti i veći, nazubljenih rubova, nejednoliko smeđe boje. Često se pojavljuju na fotoeksponiranim predjelima kože. U oko 5% bolesnika melanom se razvija iz lentigo melanoma.

Genetski utjecaj dokazan je u oko 10% bolesnika s malignim melanomom. Obiteljska pojava melanoma definira se kao pojava melanoma u najmanje dva člana obitelji. Identificirana su dva gena odgovorna za sklonost prema nastanku melanoma CDKN2A i CDK4 (Aitken 1999). Oba gena sudjeluju u nadzoru staničnog ciklusa.

Osobita značajka melanoma je sklonost metastaziranju. To se objašnjava činjenicom da melanociti u nevusima i malignim melanomima nemaju međustanične veze pa su nakon stanične diobe razmjerno slobodni za migriranje, čak i kada je tumor razmjerno malen.

4.4 Klinička slika

Na melanom treba posumnjati kad se na koži pojavi pigmentirana lezija koja pokazuje vidljive promjene tijekom vremena. Klinički znakovi na temelju kojih se obično postavi sumnja poznati su po pravilu ABCD (A- asimetrija (eng. asymmetry) – nepravilni oblik, B - rubovi (eng. border) – nazubljeni, nepravilni, izbrazdani, C – boja (eng. colour) – varijacije od svijetlosmeđe do tamnosmeđe, često nehomogene boje, D – dijametar (eng. diametar) – svaka lezija veća od 6 mm bi trebala pobuditi sumnju na melanom). Neki autori naglašavaju komponente E (eng. elevation) – izdizanje lezije iznad kože i F (eng.feeling) – dugotrajni osjećaj bolnosti, svrbeža ili peckanje u madežu (Marghoob et al. 1995). Melanom je obično tamnosmeđe do crne boje, a dio tumora može biti bez pigmenta. Rijetko se pojavljuje amelanotični melanom koji označava melanom potpuno bez melanina. Melanom prati neuobičajena morfološka raznolikost, jer tumor može varirati po veličini, obliku, boji, dubini prodora tumorskog tkiva, kao i u sekundarnim promjenama, primjerice vlaženju, stvaranju krasta, erozija, ulceracija. Tijekom rasta melanom prelazi kroz nekoliko definiranih faza: *melanoma in situ*, početna faza u kojoj su atipični melanociti u epidermisu, *radijalna faza* kada tumorske stanice prelaze u papilarni dermis i *vertikalna faza* u kojem je tumor vidljiv makroskopski i klinički, a tumor je prošao i dermis.U oko 5% bolesnika s metastatskim malignim melanomom ne može se otkriti primarno sijelo. U većini je riječ o melanomima na unutrašnjim organima (urinarni i probavni trakt, središnji živčani sustav).U bolesnika s malignim melanomom postoji povećani rizik od razvitka drugog primarnog melanoma, koji se prema nekim statističkim podacima kreće od 1% do 8% (Stam-Posthuma 2001).

4.5 Dijagnoza

Rana dijagnoza je temelji cilj i preduvjet uspješnog liječenja melanoma. U dijagnostici melanoma važna je anamneza, klinički pregled i patohistološka analiza.Od neinvazivnih metoda neizostavna je dermoskopija. To je dijagnostički postupak kojim se postiže in vivo vizualizacija kožnih morfoloških struktura-epidermisa, epidermo-dermalne granice i papilarnog dermisa. Ekscizijska biopsija je temeljna dijagnostička metoda. S obzirom na varijabilnost i složenost limfatične drenaže, posebice nekih tjelesnih regija (glava, vrat, trup, ramena) limfoscintigrafija i limfatično obilježavanje te biopsija sentinel – čvora(čvor-čuvar) danas su neizostavni dio dijagnostike i liječenja malignog melanoma. Kada se posumnja na melanom, potrebno je temeljito pregledati kožu čitavog tijela i vidljive sluznice, uz pregled limfnih čvorova. Potrebno je anamnestički ispitati za simptome vezane uz gastrointestinalni sustav, mozak, kosti i opće simptome poput umora, povišene tjelesne temperature, gubitka tjelesne težine, glavobolje, motoričke ispade i slično. Laboratorijske pretrage provode se ovisno o prisutnim simptomima i znakovima bolesti. Simptomi poput krvarenja, osjećaj svrbeža, napetosti ili nastanak ulceracije u području lezije mogu ukazati na nastanak melanoma, premda se ti simptomi javljaju najčešće u uznapredovanoj bolesti.

4.5.1 Anamneza

Bolesniku je potrebno uzeti iscrpnu osobnu i obiteljsku anamnezu. Posebno se treba obratiti pozornost na podatke o melanomu i sindromu displastičnog nevusa u obiteljskoj anamnezi. Simptomi važni za dijagnozu su i subjektivne i objektivne promjene u području postojećih nevusa (svrbež, peckanje, krvarenje, rast, pojava papula, nodusa, hiperpigmentacija, krvarenje). Valja uzeti u obzir i radnu anamnezu, fototip kože i navike izlaganja UV-zračenju.

4.5.2 Klinički pregled

Klinički pregled podrazumijeva pregled kože i vidljivih sluznica u odgovarajućoj osvijetljenoj prostoriji. Potrebno je obratiti pozornost na interdigitalne, intertriginozne predjele i genitalnu regiju, te pregledati adnekse kože (kosa, nokti). U analizi pigmentnih promjena primjenjuje se *metoda „ABCD“,metoda „Tri C“*(C – boja (eng. colour), C – kontura (eng. contour), C – promjena (eng. change) te metoda *„Glasgow 7-point check list“* (promjena veličine, nepravilan oblik, nejednolikost boje (glavni kriterij), promjer veći od 7 mm, upala, krvarenje/vlaženje, promjena osjeta).

Dermoskopija je rutinska metoda u dermatologiji za koju se rabe mnogi sinonimi poput površinske kožne mikroskopije, epiluminiscentne mikroskopije i dermatoskopije. Podrazumijeva pregled ručnim (eng. hand-held) dermatoskopom, stereomikroskopom, kamerom ili digitalnim imaging sustavom.

Pregled Woodovom svjetiljkom (ultravioletna svjetiljka) ponekad može pomoći pri procjeni veličine i dubine pigmentne promjene.

Konfokalna laserska skenirajuća mikroskopija (CSLM) je neinvazivna pretraga kože ili svježeg nefiksiranog bioptata kože infracrvenim koherentnim laserskim signalom. Primjenjuje se u dijagnostici, a posebno u diferencijaciji melanocitnih kožnih promjena.

4.5.3 Molekularna dijagnostika melanoma

Molekularna laboratorijska dijagnostika obuhvaća analizu DNA/RNA i njihovih produkata, koja bi trebala pomoći u otkrivanju, klasifikaciji, prognozi, odabiru liječenja i praćenju odgovora na liječenje. Suvremene tehnike izdvajanja, kvantifikacije, amplifikacije i hibridizacije nukleinskih kiselina nalaze svoju primjenu u nastojanju da se pristup bolesnika što više individualizira. Najvažnije molekulske metode su hibridizacija DNA i hibridizacija DNA *in situ*, DNA čipovi (za određivanje genetskog profila tumora), PCR (lančana reakcija polimerazom), RT-PCR (lančana reakcija polimerazom uz reverznu transkriptazu; za određivanje genetske ekspresije određenog tumorskog biljega). RT-PCR zasad najviše obećava u otkrivanju cirkulirajućih melanomskih stanica koje mogu poslužiti kao prognostički čimbenik i u otkrivanju metastaza u limfnim čvorovima, koje služe kao pomoć pri određivanju stadija bolesti. Biljezi otkriveni tim metodama mogu poslužiti i pri odabiru bolesnika prikladnih za liječenje novom generacijom lijekova.

Dijagnostika regionalnih metastaza

Limfoscintigrafija je intradermalno injiciranje radioizotopa 99mTc-sulfur-koloida uz ožiljak prethodne ekscizijske ili incizijske biopsije uz snimanje gama-kamerom, pri čemu se označi jedan ili više sentinel-čvorova (Lipozenčić, Pašić 2009).

PET/CT (pozitronska emisijska tomografija/ kompjutorizirana tomografija) je standardna metoda u praćenju bolesnika s melanomom u kojoj se koristi radiofarmak FDG (18F-fluorodeoksiglukoza). Koristi se za dijagnozu, inicijalni „staging“ bolesnika, te praćenje tijekom „restaginga“. U oko 25-60% bolesnika s melanomom plan liječenja se mijenja temeljem nalaza PET/CT-a (Strobel 2007).

*Biopsija sentinel-čvora*je dijagnostički postupak za identifikaciju sentinel-čvora limfatičkog drenažnog bazena. Indikacije za biopsiju sentinel-čvora su melanomi debljine > 1 mm uz preduvjet klinički negativnih limfnih čvorova, melanom debljine <0,9 mm stadija T1b s ulceracijom ili stupnjem IV ili V prema Clarku i klinički negativnim regionalnim limfnim čvorovima te tanki melanomi debljine< 1 mm s vertikalnom fazom progresije, ulceracijom, ekstenzivnom regresijom te muškarci srednje i starije životne dobi. Kontraindikacije su prethodna široka lokalna ekscizija (šira od 2 cm) i prethodne rekonstrukcije lokalnim režnjevima, prethodna biopsija ili disekcija limfnih čvorova odgovarajućeg limfnog bazena, svježi ožiljak lokaliziran između mjesta injiciranja radioizotopa ili boje i sentinel-čvora te alergije na radioizotop ili boju(Lipozenčić, Pašić2009). Ako se patohistološkom analizom dokažu metastaze, učini se terapijska limfadenektomija.

4.6 Tijek i prognoza melanoma

Prognoza melanoma izravno je povezana sa stupnjem invazije tumora. Tumori u radijalnoj fazi nemaju sposobnost metastaziranja, a ako su u cijelosti uklonjeni najčešće ne recidiviraju (Damjanov i sur. 2011). Stupanj invazije tumora se do 2009. godine određivao prema Clarkovoj i Breslowoj klasifikaciji. Clarkova klasifikacija je histološka klasifikacija malignog melanoma prema dubini prodora tumorskih stanica. Ima 5 stupnjeva. Stupanj I- tumorske stanice su samo u epidermisu, iznad bazalne membrane, stupanj II- tumorske stanice su probile bazalnu membranu i nalaze se u papilarnom dermisu, stupanj III- tumorske stanice ispunjavaju papilarni dermis, stupanj IV- tumorske stanice ispunjavaju retikularni dermis , V- tumorske stanice prodiru u subkutis. Breslowljeva klasifikacija je histološka klasifikacija malignog melanoma prema debljini tumora. Mjeri se debljina tumora od zrnatog sloja do najdublje točke invazije pomoću okularnog mikrometra. Prema toj klasifikaciji tumori dubine do 0,76mm nikad ne metastaziraju te tim bolesnicima nije potrebno preventivno odstraniti regionalne limfne čvorove. Za tumore dubine od 0,76 do 1,5mm nije moguće predvidjeti metastaze, dok veći od 1,5mm u pravilu metastaziraju. Preživljenje sedam godina nakon postavljene dijagnoze melanoma s obzirom na debljinu tumora i učestalost metastaza u limfnim čvorovima prikazano je u tablici 1.1. (Damjanov i sur. 2011).

Tablica 1 - Preživljenje sedam godina nakon postavljene dijagnoze melanoma s obzirom na debljinu tumora i učestalost metastaza u limfnim čvorovima (Damjanov i sur. 2011)

MIKROSKOPSKA DEBLJINA TUMORA	METASTAZE U LIMFNIM ČVOROVIMA	SEDMOGODIŠNJE PREŽIVLJENJE(%)
manje od 0,76 mm	1-2	96
od 0,76 do 1,49 mm	25	87
od 1,50 do 2,49 mm	30	75
od 2,50 do 3,99 mm	55	66
više od 4,0 mm	75	35

Clark je 1969. godine predložio klasifikaciju melanoma u 5 stupnjeva prema dubini zahvaćenosti kože i potkožnog tkiva, a ubrzo su uočeni nedostaci kod mjerenja dubine zbog subjektivnosti patologa u određivanju slojeva kože te zanemarivanju dijela tumora iznad razine kože. Već 1970.godine Breslow je predložio mikroskopsko mjerenje invazije melanoma prema debljini tumora u milimetrima, a i ta se metoda pokazala nedostatnom. Prema smjernicama AJCC iz 2009. godine najvažniji pokazatelji određivanja stadija melanoma su debljina tumora, ulceracije primarnog tumora, mitotički indeks, imunohistokemijski dokazane mikrometastaze te razina LDH (Balch 2009). U određivanju prognoze melanoma koristi se TNM-klasifikacija (tablica 2.TNM-klasifikacija melanoma (Šoša 2007).

Tablica 2 - TNM klasifikacija melanoma (Šoša 2007)

T klasifikacija	Debljina tumora (mm)	Ulceracija
T1	<1,0	a) bez ulceracije (Clark II/III) b) s ulceracijom (Clark IV/V)
T2	1,01 do 2,00	a) bez ulceracije b) s ulceracijom
T3	2,01 do 4,00	a) bez ulceracije b) s ulceracijom
T4	>4,01	a) bez ulceracije b) s ulceracijom
N klasifikacija	**Br. Metastatskih limfnih čvorova**	**Metastatska masa**
N1	1	a) Mikrometastaze b) Makrometastaze
N2	2 do 3	a) Mikrometastaze b) Makrometastaze c) Satelitoza i/ili „in-transit metastaze bez metastaza u limfnim čvorovima
N3	4 ili više	Crno pigmentirani (matirani) limf. čvorovi, „in-transit“ metastaze i/ili satelioza s mestastazama u limf. čvorovima
M klasifikacija	**Lokalizacija metastaza**	**Serum LDH**
M1a	Udaljene kožne, potkožne u limfnim čvorovima	Normalne vrijednosti
M1b	Plućne	Normalan
M1c	Sve ostale metastaze	Povišene vrijednosti

Ostali čimbenici koji utječu na prognozu bolesnika s malignim melanomom su patohistološki tip melanoma, spol te lokalizacija primarnog tumora. Muškarci imaju lošiju prognozu od žena, kao i stariji bolesnici. Maligni melanomi u predjelu leđa, proksimalnim dijelovima udova, vratu i vlasištu imaju nešto lošiju prognozu. Nodularni i akrolentiginozni melanom većinom imaju lošiju prognozu od površinsko širećeg malignog melanoma, čak i ako se usporede tumori iste debljine (Lipozenčić i suradnici 2008). U nepovoljne prognostičke čimbenike svrstavamo i ulceracije tumora, regresiju (iščezavanje) dijela tumora i mikrosatelite. Mikrosateliti su metastaze promjera većeg od 0,05 mm u retikularnom dermisu, subkutanome masnom tkivu ili krvnim žilama, a njihova pojava korelira s metastazama u limfnim čvorovima i visceralnim organima. Mitotički indeks je važno prognostičko mjerilo, a predstavlja broj mitoza na kvadratnom milimetru. Povećan broj mitoza je loš prognostički znak. Porast koncentracije LDH u korelaciji je s lošijom prognozom i kraćim preživljenjem. Prema istraživanjima u bolesnica koje primaju hormonsku nadomjesnu terapiju ili koriste oralne kontraceptive nije dokazano ni pogoršanje ni poboljšanje stanja vezanu za sam melanom, isto kao ni u trudnoći. Placentalne metastaze su moguće kod bolesnica s četvrtim stadijem melanoma (Mardsen 2010).

4.7 Liječenje malignog melanoma

4.7.1 Liječenje primarnog tumora

Jedini izbor liječenja primarnog tumora je široka ekscizija do u zdravo. Provodi se nakon patohistološke verifikacije i određivanja stadija bolesti. Prema sadašnjim preporukama *melanoma in situ* (Tis) liječi se ekscizijom primarnog tumora i okolnog zdravog tkiva, kože i potkožnog tkiva, sa širinom rubnog isječka zdravog okolnog tkiva od 0,5 do 1 cm, uz histološku kontrolu. Pri liječenju invazivnog melanoma tanjeg od 1 mm ili debljine 1 mm (T1) dovoljna je ekscizija širine 1 cm. Melanom debljine 1 do 2 mm (T2) uspješno se liječi rubnom isječkom do 2 cm širine, ako je to moguće s obzirom na lokalizaciju tumora. Za stadij T3 (primarni melanom debljine 2 do 4 mm) prihvaćena je širina rubnog isječka od 2 cm. U bolesnika s primarnim tumorom debljim od 4 mm bilježi se visoki rizik lokalnih recidiva (Lipozenčić, Pašić 2009). Liječi se ekscizijom s rubom od 2 do 3 cm, jer nema dokaza da uži rub ekscizije pridonosi nastanku lokalnih recidiva i nastanku regionalni i udaljenih metastaza. Veličina kirurške ekscizije ne ovisi samo o dubini tumora, već i sekundarnim promjenama (ulceracije), histološkom tipu melanoma te dobi i općem stanju bolesnika. Nakon ekscizije primarnog tumora i okolnog zdravog potkožnog tkiva, rana se primarno šiva. Zahvat se obično izvodi u lokalnoj anesteziji,najčešće ambulantno. Valja istaknuti da su velike ekscizije melanoma T3 i T4 lokaliziranih na licu (nos, vjeđe) često vrlo teško izvedive, pa se iz funkcijskih i estetskih razloga rubovi mogu smanjiti (Lipozenčić, Pašić 2009). U primjeni su brojne rekonstrukcijske metode koje se odabiru prema veličini i složenosti rane nakon ekscizije. U rekonstrukciji se primjenjuju slobodno zatvaranje rane, slobodni kožni presadci, lokalni režanj, vezani režanj, perforatorski i slobodni režanj. Cijeljenje rane ovisi o mnogim čimbenicima: anatomska obilježja ekscidiranog predjela, prokrvljenost i inervacija te sposobnost cijeljenja okolnih tkiva. Nepovoljno utječu odmakla dob, loša prokrvljenost, dijabetes, ranija radioterapija te loša tehnika kirurga.

4.7.2 Disekcija sentinel- čvora (čvor-čuvar)

Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima najvažniji su prognostički pokazatelj za recidive i preživljenje bolesnika. Biopsija sentinel-čvora važan je čimbenik pri donošenju odluke o vrsti kirurškog zahvata, a indicirana je kod nepalpabilnih limfnih čvorova u svih tumora debljih od 1,0 mm, a tumora tanjih od 1,0 mm ako postoji ulceracija ili su IV./V.

stupnja po Clarku. Sentinel limfni čvor se patohistološki ne pregledava na zamrznutim rezovima zbog mogućnosti previda mikrometastaza do 15%,te se mora imunohistokemijski pregledati (Li 2000). Kod prisutnih metastaza u sentinel limfnom čvoru indicirana je *limfadenektomija*. Primjenjuje se kod lokaliziranih, solitarnih metastaza na jednom organu, a kod diseminirane bolesti indicirano je sustavno liječenje.

4.7.3 Adjuvantna terapija

Adjuvantna terapija melanoma podrazumijeva kemoterapiju, imunoterapiju i radioterapiju. Tom se terapijom ne može promijeniti tok bolesti, ali se može produljiti razdoblje remisije u bolesnika s diseminiranom bolesti, pa je kod prognostički povoljnih melanoma nema smisla primijeniti (Šoša 2007).

4.7.3.1 Radioterapija

Radioterapija se u liječenju malignog melanoma može primijeniti kao samostalna terapija ili u kombinaciji s drugima terapijama (kirurška terapija, kemoterapija). U usporedbi s ostalim zloćudnim tumorima, invazivni melanom je relativno radiorezistentan. Indikacije za primjenu radioterapije su inoperabilni tumori u kojih bi kirurška terapija zahtijevala veliki rekonstrukcijski zahvat. Jedna od tih indikacija je *lentigo maligna melanoma* u starijih bolesnika u predjelu lica. Poslijeoperacijska radioterapija primarnog tumora indicirana je kod dezmoplastičnog melanoma glave i vrata, u debelih ili ulceriranih melanoma, pozitivnih resekcijskih rubova ako nema mogućnosti reekscizije te u lokalnih recidiva. Poslijeoperacijska radioterapija se može koristiti i pri liječenje regionalnih limfnih metastaza, a indicirana je kod ekstrakapsularnog prodora, multiplih pozitivnih čvorova (više od 4), velikih limfnih čvorova (veći od 3 cm). Najčešća primjena radioterapije je u palijativne svrhe.

4.7.3.2 Kemoterapija i biokemoterapija

Metastatski maligni melanom zahtijeva sustavno liječenje za kojeg ne postoji definiran standard. Liječenje varira od monoterapije do polikemoterapije te kombinacija s biokemoterapijom. U monoterapiji se najčešće primjenjuju *dakarbazin* kod kojeg se vidi povoljan terapijski učinak u bolesnika s metastazama melanoma u koži i potkožnom tkivu i *tomozolamid*, peroralni citostatik širokog spektra. U polikemoterapiji često se primjenjuje protokol CVD (cisplatin, vinblastin, dakarbazin). Biokemoterapija u bolesnika s metastatskim melanomom podrazumijeva kombinaciju kemoterapije s alfa- interferonom i

IL-2 (interleukin 2). Istraživanje iz 2013. godine je pokazalo da kombinacija Nivolumaba i Ipilimumaba u bolesnika s metastatskim melanomom dovodi do čak 80% regresije tumora (Wolchock et al 2013). Pokazalo se da ta dva lijeka djeluju sinergički, ne povećavajući toksičnost (Riley 2013).

4.8 Prevencija

Sunčeva svjetlost dokazano je povezana s nastankom melanoma. Stručnjaci upozoravaju na važnost redovite uporabe sredstava sa zaštitnim faktorom od UV-zračenja, uz nošenje prikladne odjeće, pokrivala za glavu i sunčanih naočala. Važna je i edukacija o redovitom provođenju samopregleda, služeći se ABCD(EF) pravilom pri promatranju pigmentiranih promjena na koži i sluznicama. U bolesnika s već dokazanim invazivnim primarnim melanomom redovitim kliničko-laboratorijskim obradama prati se bolesnike da bi se na vrijeme uočile sekundarne promjene. U početku je bolesnike potrebno pratiti svaka 2 do 3 mjeseca. Iako je pojava drugog primarnog melanoma u nekih bolesnika zabilježena čak i 10 do 20 godina nakon pojave prvog, smatra se da najveći rizik postoji unutar dvije godine od dijagnosticiranja prvog primarnog melanoma (Marghoob et al 1996).

4.9 *Lentigo Maligna Melanoma*

4.9.1 Definicija

Lentiginozni zloćudni melanom (lat.lentigo maligna melanoma) ima nedvojbenu povezanost s kumulativnim učinkom sunčeva svjetla. Ovaj oblik je zastupljen u 5-10% svih slučajeva melanoma (Damjanov i sur. 2011).

4.9.2 Epidemiologija

Lentigo melanoma (LM) prelazi u *lentigo maligna melanoma* (LMM) u 5 do 30 % bolesnika u razdoblju od 30 godina. Pojavljuje se jednako često u oba spola. Najčešće u dobi od 65 do 70 godina u osoba kože tipa I i II (Lipozenčić i sur. 2008).

4.9.3 Klinička slika

Lentigo melanoma obično počinje kao makula. Očituje se kao nejednolika smeđa mrlja različite veličine i oblika, obično neoštro ograničena, promjera jedan do više centimetara, smješten na licu (obrazi, nos, čelo).

4.9.4 Histološka slika

Radijalnu fazu obilježuje pretežito bazalna proliferacija atipičnih melanocita koja često zahvaća epitel kožnih adneksa. Pojavljuje se i izrazita solarna elastoza. Vertikalna faza rasta pojavljuje se u 5-30% lentigo melanoma (Damjanov i sur. 2011).

4.9.5 Diferencijalna dijagnoza

Lentigo solaris, seboreična keratoza i pigmentirana solarna keratoza. LM i LMM su veći, nepravilnih rubova, jače izražene varijacije boje i glatke površine (Lipozenčić i sur. 2008).

4.9.6 Površinsko šireći melanom

4.9.7 Definicija

Površinsko šireći melanom (lat. Melanoma superficiale, eng. Superficial Spreading Melanoma (SSM) je najčešći tip malignog melanoma (čini oko 70 % svih melanoma). Najčešća lokalizacija su leđa u muškaraca i donji udova u žena.

4.9.8 Epidemiologija

Pojavljuje se u dobi od 30 do 50 godina, nešto je češći u žena. Najčešća lokalizacija su fotoeksponirani predjeli tijela, donji udovi i trup. U 20 do 50% dokazana je povezanost s melanocitnim, a posebno s displastičnim nevusima. Opisani su i multipli SSM.

4.9.9 Klinička slika

Očituje se kao asimetrično žarište, ovalno ili okruglasto, često policikličkih rubova. Česte su varijacije boje od svijetlosmeđe do crne, a tonovi idu preko sive, plave, bijele (regresija). Ponekad je vidljiv ružičasto do crveni ton (upalna reakcija strome). Tijekom radijalne faze je ravan s lagano uzdignutim rubovima, a u vertikalnoj fazi površina postaje neravna, čvorasta, katkad veruciformna. Tumor je obično promjera većeg od 1 cm i često ulceriran na površini. U dermisu se obično vidi infiltrat limfocita, znak imunoreakcije na tumorske antigene. Trećina melanoma pokazuje lokalne znakove regresija koja je najvjerojatnije posljedica djelovanja limfocita (Damjanov i sur. 2011).

4.9.10 Histološka slika

Rasap melanomskih stanica kroz epidermis (Pagetoidno širenje) u radijalnoj fazi rasta. S progresijom tumora opaža se invazija papilarnog dermisa (vertikalna faza rasta).

4.9.11 Diferecijalna dijagnoza

Displastični nevusi, pigmentirani bazaliom, pigmentirani Morbus Bowen, seboreične keratoze.

4.10 Nodularni melanom

4.10.1 Definicija

Nodularni melanom (lat. *melanoma nodulare* (NM)je oblik malignog melanom kojeg obilježuje brz početak i relativno kratka anamneza od nekoliko mjeseci do dvije godine. Lokalizacije su iste kao kod SSM, najčešće trup.

4.10.2 Epidemiologija

Najčešće se pojavljuje između 40. i 50. godine života, podjednako često u oba spola. Ovaj oblik čini 10-15% svih melanoma (Damjanov i sur. 2011). Prisutna je samo vertikalna faza rasta.

4.10.3 Klinička slika

Raste u obliku polipa ili čvora te je često ulceriran. Razlikuju se dva klinička oblika nodularnog melanoma, čvorasti i ravnorastući tip.

Čvorasti tip u početku se vidi kao malo, uglavnom homogeno crno polje, koje uskoro prelazi u polukuglasti čvor, glatke površine, jednakomjerno plavkastocrne boje. Ponekad se mogu naći ulceracije. Obilježava ga vertikalna faza rasta.

Ravnorastući tip se vidi kao tamnosmeđe do crno polje koje se povećava, izdiže iznad razine kože i oštro je ograničeno od okoline. Obilježava ga radijalna faza rasta.

4.10.4 Histološka slika

Tumor se sastoji pretežito od epiteloidnih melanomskih stanica koje kod uznapredovanih malignih melanoma prodiru u retikularni dermis i potkožno tkivo. Melanomske stanice rastu prema površini, što dovodi do ulceracija. Stroma u dermisu može biti fibroblastična s teleangiektazijama, infiltratima mononukleara i melanofagima (Damjanov i sur. 2011).

4.10.5 Diferencijalna dijagnoza

Primarno vaskularne promjene kao piogeni granulom, angiokeratom, sklerozirani hemangiom, Kaposijev sarkom, pigmentirani dermatofibrom. Od ostalih tumora od malignog melanoma moramo razlikovati i Spitzov nevus, plavi nevus i tumore adneksa te pigmentirani bazaliom.

4.11 Akrolentiginozni maligni melanom (ALM)

4.11.1 Definicija

Akrolentiginozni melanom (lat. Lentigo melanoma acrale,eng. palmar–plantar– sublingual - mucosal melanoma (ALM) je oblik malignog melanoma koji se razvija u predjelu dlanova i stopala, noktiju te sluznica.

4.11.2 Epidemiologija

Ovaj oblik čini 5% svih melanoma u bijelaca, dok je u osoba afroameričkog i azijatskog podrijetla najčešći oblik melanoma. Najčešća je pojava u dobi od 65 godina. Češći je u muškaraca.

4.11.3 Klinička slika

Obilježava ga pojava nepravilno oblikovanih makuloznih promjena s tonovima boja od smeđe do crne. Nakon dužeg vremena prelazi iz radijalne faze u vertikalnu. Uglavnom je crne boje, no može biti i bez pigmenta (amelatonični melanom). Poseban oblik je subungvalni ALM koji se klinički manifestira kao pigmentni uzdužni trak ispod nokta. Tumor deformira nokat.

4.11.4 Histološka slika

U radijalnoj fazi vidljiva je proliferacija jako pleomorfnih melanocita u hiperplastični epidermis, a vertikalnu fazu rasta obilježuju trnaste stanice, katkad dezmoplazija i neurotropizam.

4.11.5 Diferencijalna dijagnoza

Melanocitni nevusi i različite verukozne i vaskularne promjene (piogeni granulom, Kaposijev sarkom), tumori adneksa, obične bradavice. Subungvalne tumore treba razlikovati od subungvalnih hemoragija, distrofičnih promjena nokta, planocelularnog karcinoma i gljivičnih infekcija.

4.12 Rjeđi oblici malignog melanoma

4.12.1 Maligni melanoma sluznica

Melanom se može javiti na površini bilo koje sluznice. Ovaj oblik najčešće se pojavljuje u osoba crne boje kože i azijatskog podrijetla. Vrlo je rijedak. Dijagnoza se postavlja kasno s obzirom na lokalizaciju pa je i prognoza u ovom tipu melanoma znatno lošija, osobito ako je smješten u anorektalnom predjelu.

4.12.2 Amelanotični maligni melanom (AMM)

Svi navedeni tipovi melanoma mogu se očitovati kao apigmentne lezije. Klinički se teško dijagnosticira. Na njega treba posumnjati kod erozivnih tumora dlanova i stopala. Biološki je agresivniji od pigmentiranog malignog melanoma.

4.12.3 Dezmoplastični maligni melanom

Vrlo rijedak oblik melanoma kojemu je teško postaviti dijagnozu. Klinički često podsjeća na dermatofibrom. Makroskopski podsjeća na papulu, plak ili potkožni nodus. Histološki ga obilježava stanicama gusto umnoženo vezivno tkivo i neurotropizam tumorskih stanica. Obilježava ga izrazita lokalna agresivnost i sklonost recidivima.

4.12.4 Verukozni maligni melanom

Klinički se često očituje poput seboreične keratoze. Najčešća dijagnostička pogreška je zamjena s običnom bradavicom.

5. Zaključak

Maligni melanom je zloćudni tumor kože koji uzrokuje 75% smrti zbog kožnih tumora. Pojavljuje se poglavito u srednjoj životnoj dobi, češće u osoba fototipa 1 i 2. Godišnje se u svijetu dijagnosticira 160 000 novih bolesnika, a umire 41 000. Već niz godina zapažen je porast incidencije u cijelom svijetu, čak i u onim zemljama koje su prije imale nisku incidenciju (Japan). Na melanom treba posumnjati kad se na koži pojavi pigmentirana lezija, koja pokazuje promjene tijekom vremena. Klinička sumnja na melanom temelji se na pravilu ABCDEF. Rana dijagnoza melanoma je temeljni cilj i preduvjet uspješnog liječenja, a postavlja se na temelju anamneze, kliničkog pregleda, dermatoskopije, biopsije i po potrebi sentinel limfnog čvora. Melanom je jedan od rijetkih tumora koji se, ako se otkrije u ranoj fazi, uspješno liječi kirurškom terapijom. Stoga je važna edukacija pučanstva o štetnosti UV-zračenja kojom se znatno može sniziti incidencija melanoma, što je već zapaženo u nekim razvijenim zemljama.

6. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Romani Čeović na stručnoj pomoći i ustupljenim materijalima.

Zahvaljujem svima koji su mi u proteklim godinama bili podrška.

7. Literatura

1. Aitken J, Welch J, Duffy D et al (1999) CDKN2A variants a population-based sample of Queenslend families with melanoma. J Nat Cancer Inst 91:446-52
2. Balch C. M, Gerchenwald J. E (2009) Final verson of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. JCO 27: 6199-6206
3. Corić T, Miller A (2012) Deceased persons in Croatia in 2011: preliminary data (Internet). Zagreb: Croatian National Institute of Public Health
4. Croatian National Cancer Registry, Croatian National Institute of Public Health. Cancer incidence in Croatia 2010. Bulletin No.35. Zagreb (Croatia): Croatian National Institute of Public Health 2012
5. Damjanov I, Jukić S, Nola M (2011) Patologija, 3. dorađeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada. Zagreb
6. Ferlay J, Bray E, Pisani DM (2004) GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IAC Cancerbase No.5 verson 2.0, IARCPress, Lyopn
7. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. (2005) Patofiziologija, 6. obnovljeno i izmijenjeno izdanje, Medicinska naklada. Zagreb
8. Li W, Stall A, Shivers SC et al. (2000) Clinical relevance of molecular staging for melanoma: comparison of RT-PCR and immunohistochemistry staining in sentinel lymph nodes of pacients with melanoma. Ann Surg 231:795-803
9. Lipozenčić J i sur. (2008) Dermatovenerologija, 3. izmijenjeno i nadopunjeno izdanje, Medicinska naklada. Zagreb
10. Lipozenčič J, Pašić A (2009) Dermatološka onkologija, 1. izdanje, Medicinska naklada. Zagreb
11. Nola M, Damjanov I i sur. (2009) Patologija – priručnik za pripremu ispita, Medicinska naklada. Zagreb
12. Mardsen J.R, Newton-Bishop J.A, Burrows J et al. (2010) Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. BJD 163: 238-256
13. Marghoob AA, Slade J, Kopf A et al. (1995) The ABCD rule of melanoma: Why change? J Am Acad Dermatol 32:682

14. Marghoob AA, Slade J, Kopf A et al. (1996) Risk of developing multiple primary cutaneous melanomas in pacients with the classic atypical-mole syndrome: A case control study. Br J Dermatol 135:704
15. Riley J.L (2013) Combination Checkpoint Blockade – Taking Melanoma Immunotherapy to the Next Level. N Engl J Med 369: 187-189
16. Stam-Posthuma JJ, Van Duinen C, Scheffer E et al. (2001) Multiple primary melanomas. J Am Acad Dermatol 44:22
17. Strobel K, Skalsky J, Steinert HC et al. (2007) S-100 and FDG-PET/CT in therapy response assessment of melanoma pacients. Dermatology 215:192-201
18. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z,Tonković I i sur. (2007) Kirurgija, Naklada Ljevak. Zagreb
19. Wolchok J.D, Kluger H, Callahan M.K et al. (2013) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 369: 122-133

8. Životopis

Rođena sam 16. travnja 1987. godine u Splitu. Završila sam osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje u Ljubljani, osnovnu školu Savsko naselje i Gimnaziju Jožeta Plečnika. Nakon srednje škole sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno govorim slovenski i engleski jezik. 2014. godine sam položila prvi stupanj Hrvatskog znakovnog jezika.