

## Suvremeni pristup kirurškom liječenju melanoma – iskustva Opće bolnice Dubrovnik

### Modern approach in surgical treatment of melanoma – experiences in General Hospital Dubrovnik

Dubravka Odak<sup>1</sup>, Marko Margaritoni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Dubrovniku, Studij sestrinstva, Ćira Carića 4, 20000 Dubrovnik, Hrvatska

<sup>1</sup> University of Dubrovnik, Faculty of Nursing Studies, Ćira Carića 4, 20000 Dubrovnik, Croatia

<sup>2</sup>Zavod za kirurgiju, Opća bolnica Dubrovnik, General Hospital Dubrovnik, Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik, Croatia

<sup>2</sup> Department of Surgery, General Hospital Dubrovnik, Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik, Croatia

#### Sažetak:

Incidencija je melanoma među pet najčešćih malignih bolesti. Cilj je istraživanja utvrđivanje pojave melanoma u općoj populaciji Dubrovačko-neretvanske županije [DNŽ], posebice odnos oboljenja prema spolu, dobi, debljini zahvaćenosti kože, kliničkom stadiju te stupnju preživljavanja. Opisuju se metode i postupci liječenja u odnosu na kliničke stadije oboljenja. Prikazuju se rezultati dijagnostičko-terapeutskih postupaka i metoda/postupaka liječenja melanoma u populaciji bolesnika liječenih u Općoj bolnici [OB] Dubrovnik, i to u petogodišnjem razdoblju, od 1. 1. 2006. do 31. 12. 2010. godine.

**Ključne riječi:** melanom • kirurški pristup • metode liječenja

**Kratki naslov:** Kirurško liječenje i melanom

#### Abstract:

The incidence of melanoma is among the five most common malignancies. The aim of the research was to determine the incidence of melanoma in the general population of Dubrovnik-neretvanska County [DNC], and in particular the relationship between disease by sex, age, thickness of skin involvement, clinical stage of disease and degree of survival. We described the methods and procedures of treatment in relation to clinical stages of the disease. We represented results of diagnostic and therapeutic procedures and methods / procedures of treating melanoma in a population of patients treated at the General Hospital [GH] Dubrovnik, in a five-year period from January 1 st 2006 until December 31 st 2010.

**Keywords:** melanoma • surgical approach • methods of treatment

**Running head:** Surgical treatment and melanoma

Received 18<sup>th</sup> May 2014;

Accepted June 20<sup>th</sup> 2014;

**Autor za korespondenciju/Corresponding author:** Marko Margaritoni, MD, Ph.D., Associate professor, Department of Surgery, General Hospital Dubrovnik, Roka Mišetića 2, 20000 Dubrovnik, Croatia • Tel: +385 22 431 613 • GSM: +385 98 2445 75 • E-mail: markom@bolnica-du.hr

## Uvod / Introduction

Protokol poslijeoperacijskog praćenja bolesnika u Općoj Bolnici [OB] Dubrovnik omogućava ranu detekciju primarnog i recidivnog melanoma, i to za vrijeme kada je kirurško liječenje tehnički moguće, detekciju drugog primarnog melanoma, edukaciju bolesnika i prikupljanje adekvatne medicinske dokumentacije o tijeku bolesti i rezultatima liječenja. Opisuju se rezultati liječenja bolesnika s melanomom u OB Dubrovnik u petogodišnjem razdoblju [od 1. 1. 2006. do 31. 12. 2010].

Cilj je istraživanja trostruki, i to: **ad 1**] utvrditi pojavnost melanoma u populaciji Dubrovačko-neretvanske županije [DNŽ]; **ad 2**] utvrditi raspodjelu melanoma na uzorku od 58 bolesnika [28 muškaraca] prema spolu, dobi, debljini zahvaćenosti kože, kliničkom stadiju te stupnju preživljenja; **ad 3**] utvrditi prioritete u metodama liječenja u odnosu na klinički stadij bolesti.

## Metode / Methods

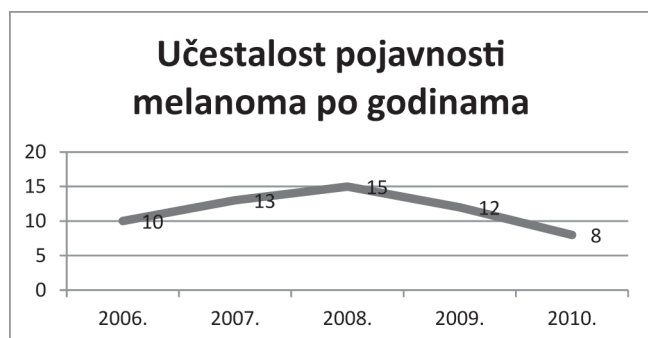
U istraživanje je uključeno 58 ispitanika [28 muškaraca]. Istražuju se podaci o pojavnosti melanoma u odnosu na starosnu dob, spol i zanimanje, učestalost melanoma prema kliničkim stadijima, učestalost kirurškog i adjuvantnog liječenja, stupanj preživljenja. Podaci su prikupljeni retrospektivno pregledom medicinske dokumentacije i elektroničke baze podataka stacionara i ambulante Odsjeka za plastičnu kirurgiju Zavoda za kirurgiju OB Dubrovnik u vremenskom razdoblju od 1. 1. 2006. do 31. 12. 2010. godine. Iz istraživanja su isključeni bolesnici s melanomom regije glave i vrata, kao i bolesnici liječeni u drugim ustanovama DNŽ-a.

## Rezultati / Results

U petogodišnjem razdoblju u OB Dubrovnik od melanoma je liječeno 58 bolesnika. Na tablici [tablica 1] i slici [slika 1] prikazana je učestalost bolesnika s melanomom liječenih u OB Dubrovnik pojedinačno prema godini liječenja.

**TABLICA [1]** Prikaz bolesnika prema godini liječenja.

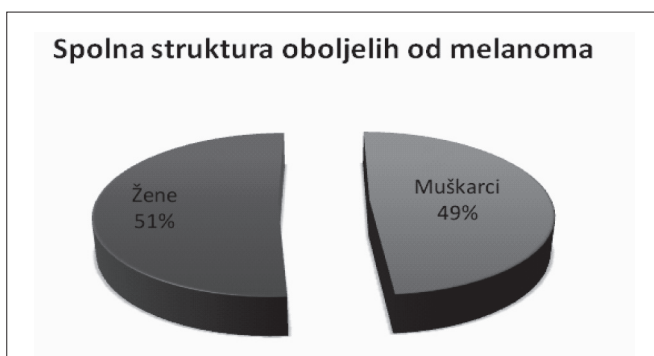
Godina	Učestalost	Postotak [%]
2006	10	18
2007	13	23
2008	15	26
2009	12	21
2010	8	13
Ukupno	12	21

**SLIKA [1]** Grafički prikaz godine oboljenja pacijenta od melanoma.

Na tablici [tablica 2], i na slici [slika 2], prikazana je učestalost melanoma prema spolu ispitanika.

**TABLICA [2]** Prikaz bolesnika prema spolu.

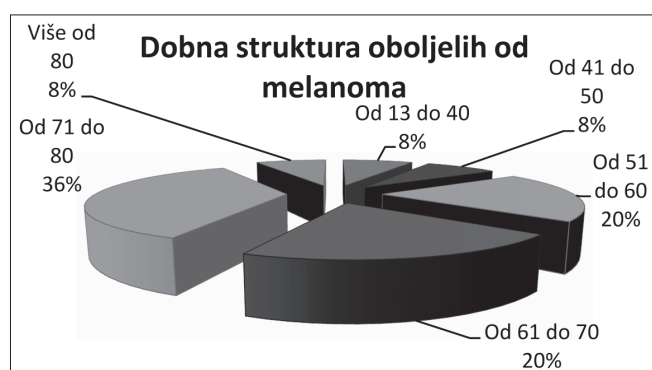
Spol	Učestalost	Postotak [%]
muškarci	28	49
žene	30	51
Ukupno	58	100

**SLIKA [2]** Grafički prikaz pacijenta prema spolu.

Na tablici [tablica 3], i na slici [slika 3], prikazana je starosna dob bolesnika liječenih od melanoma.

**TABLICA [3]** Dobna struktura oboljelih od melanoma.

Starosna dob [godine]	Učestalost	Postotak [%]
13-40	5	8
41-50	5	8
51-60	11	20
61-70	11	20
71-80	21	26
Više od 80	5	8
Ukupno	58	100

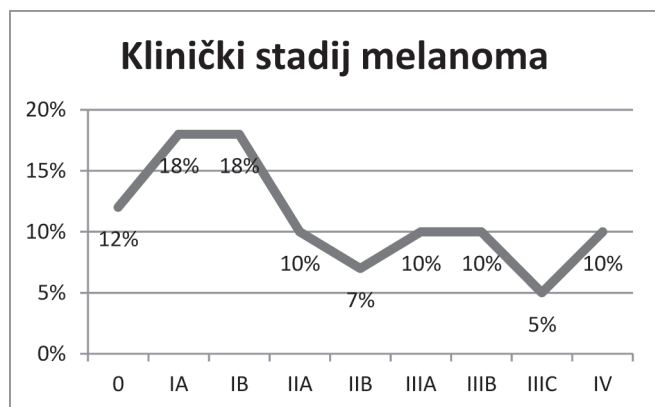
**SLIKA [3]** Grafički prikaz pacijenta prema starosnoj dobi.

Verificirano je da je pojavnost obolijevanja od melanoma najčešća u dobnoj kategoriji od 71 do 80 godina starosti [36% ispitanika]. Prosječna starosna dob oboljelih za muškarce je 64 godine. Raspon starosne dobi za pacijentice bio je od 13 do 88 godine [prosjeak 50,5].

Na tablici [tablica 4], i na slici [slika 4], prikazana je učestalost melanoma prema kliničkom stadiju bolesti.

**TABLICA [4]** Broj oboljelih u odnosu na klinički stadij melanoma.

Klinički stadij	Učestalost	Postotak [%]
0	7	12
IA	10	18
IB	10	18
IIA	6	19
IIB	4	7
IIIA	6	10
IIIB	6	10
IIIC	3	5
IV	6	10
Ukupno	58	100



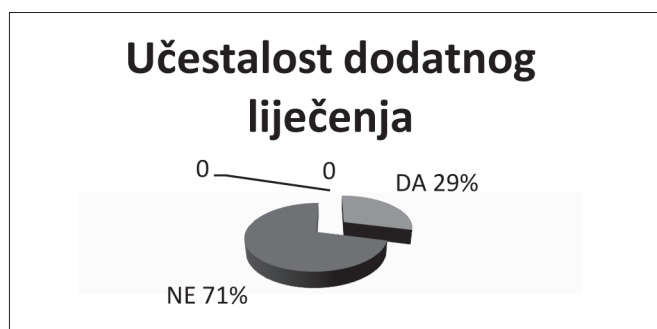
**SLIKA [4]** Grafički prikaz učestalosti melanoma prema kliničkom stupnju bolesti.

Verificirano je kako je najveća učestalost prema bila kliničkog stadija 0 (12%), IA (18%) i IB (18%).

Na tablici [tablica 5], i na slici [slika 5], prikazana je učestalost dodatnih metoda liječenja poslije provedenog kirurškog zahvata, kao i učestalost pojedinih metoda [tablica 6], [slika 6] prema kliničkom stadiju bolesti.

**TABLICA [5]** Učestalost uporabe dodatnih metoda liječenja poslije provedenog kirurškog zahvata.

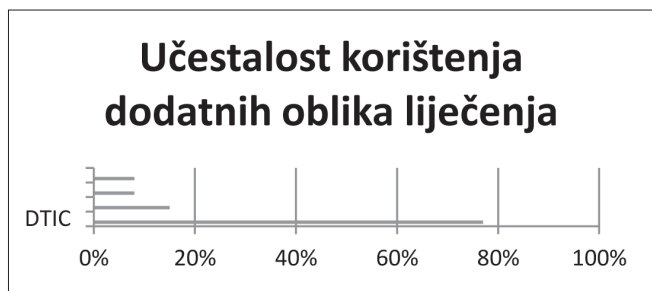
Dodatno liječenje	Učestalost	Postotak [%]
DA	17	29
NE	41	71
Ukupno	58	100



**SLIKA [5]** Grafički prikaz učestalosti uporabljenih metoda liječenja poslije provedenog kirurškog zahvata.

**TABLICA [6].** Pojedinačna učestalost uporabe dodatnih metoda liječenja poslije provedenog kirurškog zahvata.

Metoda liječenja	Učestalost	Postotak [%]
DTIC	13	77
Radioterapija	3	15
Interferon alfa	1	8
Nolvadex	2	8
Ukupno	17	30



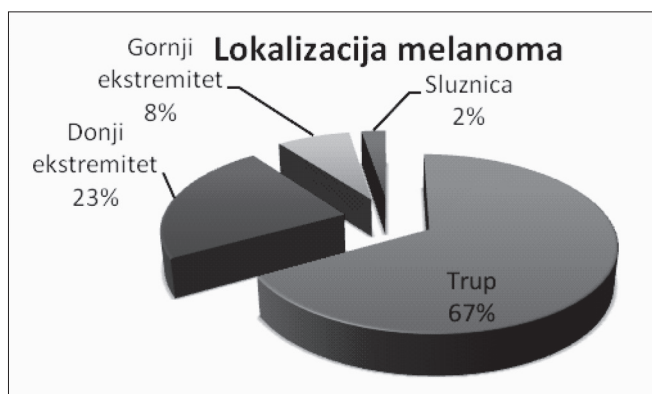
**SLIKA [6]** Grafički prikaz učestalosti pojedinačnih uporabljenih metoda liječenja poslije provedenog kirurškog zahvata.

Iz tablice [tablica 5] i slike [slika 5] vidljivo je da je 29% pacijenata poslije kirurškog zahvata liječeno uporabom dodatnih metoda liječenja. Najčešće korišteni dodatni oblik liječenja je DTIC [77%], dok su ostale metode znatno rjeđe u uporabi [tablica 6; slika 6].

Na tablici [tablica 7], i na slici [slika 7] prikazana je učestalost anatomske lokalizacije melanoma.

**TABLICA [7]** Učestalost anatomske lokalizacije melanoma.

Lokalizacija	Učestalost	Postotak [%]
Trup	39	67
Donji ekstremitet	13	23
Gornji ekstremitet	5	8
Sluznica	1	2
Ukupno	58	100



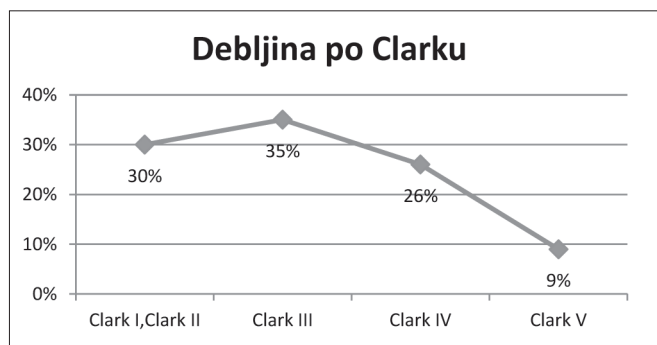
**SLIKA [7]** Grafički prikaz anatomske lokalizacije melanoma.

Vidljivo je da se melanom najčešće pojavljuje na trupu [67%] i donjim ekstremiteta [23%].

Na tablici [tablica 8], i slici [slika 8] prikazani su podatci o debljini melanoma kod ispitanika prema Clarku, a na tablici [tablica 9] i slici [slika 9] prema Breslowu.

**TABLICA [8]** Debljina melanoma kod ispitanika prema Clarku.

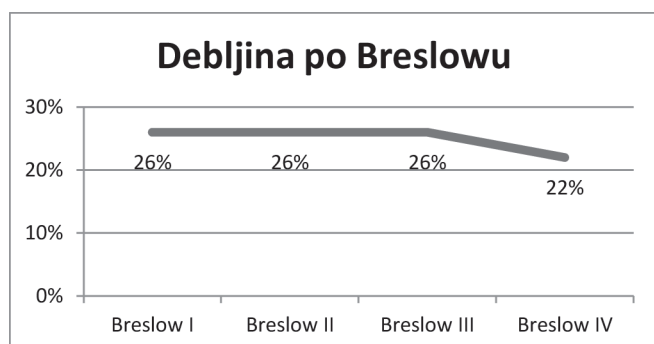
Klinički stadij	Učestalost	Postotak [%]
I+II	18	30
III	20	35
IV	15	26
V	5	9
Ukupno	58	100

**SLIKA [8]** Grafički prikaz debljine melanoma kod ispitanika prema Clark-u.

Vidljivo je da je najveća učestalost melanoma debljine III (35%), II (30%) i IV (26%) mjereno prema Clarku.

**TABLICA [9]** Debljina melanoma kod ispitanika prema Breslowu.

Breslow debljina	Učestalost	Postotak [%]
I	15	26
II	15	26
III	15	26
IV	13	22
Ukupno	58	100

**SLIKA [9]** Grafički prikaz debljine melanoma kod ispitanika prema Breslowu.

Najučestaliji su melanomi debljine I [26%], II [26%] i III [26%] mjereno prema Breslowu.

Za svrhe istraživanja stupnja preživljenja uvjete je zadovoljilo 49 bolesnika, dok je 9 isključeno iz studije zbog neželjenih događaja, kao što je prikazano na tablici [tablica 10].

**TABLICA [10]** Stupanj preživljenja uključenih bolesnika u odnosu na klinički stadij melanoma.

Klinički stadij	Bolesnici	Preživjeli	Postotak [%]
0	6	6	100
IA	10	10	100
IB	9	8	88,9
IIA	5	5	100
IIB	2	2	100
IIIA	5	4	80
IIIB	4	2	50
IIIC	2	0	0
IV	6	4	66,7
<b>Ukupno</b>	<b>49</b>	<b>41</b>	<b>83,7</b>

Postotak dvogodišnjeg preživljenja poslije učinjenog kirurškog zahvata iznosi 78% [32 bolesnika (razdoblje 1. 1. 2006. do 31. 12. 2008.)], a 6 bolesnika isključeno je zbog nekompletnosti podataka, kao što je prikazano na tablici [tablica 11].

**TABLICA [11]** Stupanj dvogodišnjeg preživljavanja uključenih bolesnika u odnosu na klinički stadij melanoma.

Klinički stadij	Bolesnici	Preživjeli	Postotak [%]
0	3	3	100
IA	7	7	100
IB	6	6	100
IIA	4	4	100
IIB	1	1	100
IIIA	3	2	66,7
IIIB	2	1	50
IIIC	1	0	0
IV	5	1	20
<b>Ukupno</b>	<b>32</b>	<b>41</b>	<b>78,1</b>

## Zaključci / Conclusions

Prema rezultatima studija s najvećim brojem citata u biomedicinskim bazama podataka [WoS, Scopus, Medline] u posljednjem desetljeću verificiran je znatan porast incidencije melanoma, i to prema rezultatima studija koje istražuju pojavnost melanoma u općoj populaciji u zemljama svijeta, ali i u RH. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Na području DNŽ-a iznalazi se povećanje incidencije melanoma. Uzorak opisan u provedenom istraživanju nije dostatan za verifikaciju navedene tvrdnje te rezultati

istraživanja trebaju poslužiti za dopunu podataka i mogu poslužiti kao osnova za provođenje daljnjih istraživanja. Nadalje, iznalazi se da prema dobivenim rezultatima u provedenom istraživanju nije verificiran stupanj povećanja incidencije koji je usporediv u svojoj kvantiteti s rezultatima studija do danas provedenih studija. Osnovni je razlog da uključeni broj ispitanika nije reprezentativan za cijelu populaciju DNŽ-a.

Rezultati istraživanja u odnosu na incidenciju melanoma prema dobi i spolu u DNŽ-u istovjetni su do danas objavljenim rezultatima studija [5, 6, 7, 10] koje istražuju incidenciju melanoma. Rezultati istraživanja verificiraju porast broja nižih kliničkih stadija melanoma među ispitanicima, a uzrok je ovoj činjenici poboljšanje javnozdravstvenih metoda prevencije malignih bolesti u DNŽ-u [edukacija, preventivni pregledi]. Anatomska lokalizacija melanoma verificira istovjetnu incidenciju kao i u studijama koje su provedene u zemljama u okružju [10, 11].

Sveukupni stupanj preživljenja, kao i stupanj dvogodišnjeg preživljenja, a prema rezultatima provedenog istraživanja, upućuje na značajnu povezanost završnih ishoda liječenja s pravodobnim otkrivanjem melanoma.

Potrebno je stalno poboljšanje metoda/postupaka za prevenciju, dijagnostiku, kirurško liječenje, liječenje nekirurškim metodama/postupcima, poboljšanje javno-zdravstvene edukacije opće populacije, prevencije u sustavu primarne zdravstvene zaštite radi pravodobnog otkrivanja malignog melanoma. Rezultati provedenog istraživanja mogu poslužiti kao znatan doprinos u svrhu poboljšanja završnih ishoda liječenja melanoma, posebice u DNŽ-u.

## Literatura / References

- [1] McLeod GR, Davis NC, Sober AJ. A history of melanoma. From Hunter to Clark. U: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, ur. *Cutaneous Melanoma*. 4th. ed. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing Inc.; 2003, 1-12.
- [2] Davis NC, William Norris, MD. A pioneer in the study of melanoma. *Med J Aust* 1980;1:52-4.
- [3] Breslow A, Macht SD. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145:691-2.
- [4] Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D IV i sur. Model predicting survival outcome in stage I melanoma based on tumor progression and multi-variable logistic regression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1893-904.
- [5] Strnad M. Epidemiologic characteristics of malignant melanoma in the Republic of Croatia. *Acta dermatovenereol Croat* 2000; 8:38-9.
- [6] Jhappan C, Noonan FP, Merlino G. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Oncogene* 2003; 22:3099-112.
- [7] Pašić A. Maligni melanom. U: Lipozenčić J. i sur. *Dermatovenerologija*, Naklada Zadro, Zagreb, 1999;321-5.
- [8] Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R i sur. Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet* 1994;8:22-6.
- [9] Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29(3):705-27.
- [10] Vučetić B, Rogan SA, Balenović A, Ivkić M, Šitum M, Hudorović N, Kušić Z. The role of preoperative lymphoscintigraphy in surgery planning for sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2006; 118 (9-10):286-293.
- [11] Breslow A, Cascinelli N, Van der Esch EP i sur. Stage I melanoma of the limbs: Assessment of prognosis by levels of invasion and maximum thickness. *Tumori* 1978; 64:273-84.