

Zloćudni tumori kože i mekih tkiva

Malignant Tumours of Skin and Soft Tissue

Mirna Šitum

Klinika za kožne i spolne bolesti

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

Sažetak Zloćudni tumori kože i mekih tkiva pripadaju intriđantnom području mnogih grana medicine. U članku je prikazana podjela tih tumora i prikazana etiopatogeneza, incidencija, klinička slika, dijagnostika, te postupci liječenja onih najčešćih, ali i nekih rđedih oblika tih tumora. Osobito pređedno prikazani su invazivni intraepidermalni karcinomi kože (BCC, SCC) i maligni melanom.

Ključne riječi: tumori, koža, dijagnostika, terapija

Summary The scientific interest of many clinical specialities for malignant tumours of the skin and soft tissue has been increasing in the recent years. The paper gives the classification of these tumours. It also presents the etiopathogenesis, the incidence, clinical presentation, diagnostic and treatment approach in the skin and soft tissue tumours. The invasive intraepidermal skin carcinoma and malignant melanoma are discussed in detail.

Key words: tumour, skin, diagnostics, therapy

Zloćudni tumori kože najčešći su zloćudni tumori u ljudi, a broj oboljelih znatno je porastao gotovo u cijelome svijetu. Stoga pripadaju intriđantnom području mnogih grana medicine, od molekularne biologije, epidemiologije, dermatologije, patologije, razlićitih grana kirurgije do opće medicine.

Podjela zloćudnih tumora kože i mekih tkiva

Zloćudni tumori kože mogu nastati iz stanica epidermisa i iz melanocita, a zloćudni tumori mekih tkiva su mezodermalnog podrijetla, iz vezivnog tkiva. Zloćudni epitelni ili epidermalni tumori kože dijele se na intraepidermalne i invazivne intraepidermalne karcinome. U skupinu intraepidermalnih, koji se još ponegdje svrstavaju u prekanceroze, ubrajaju se morbus Bowen, morbus Paget i erythroplasia Queyrat. Naime, ovi su tumori sa stajališta patohistologije intraepidermalni karcinomi, odnosno carcinoma *in situ*, što je razlog da ih opisujemo među malignim tumorima, a ne prekancerozama. U skupinu invazivnih intraepidermalnih karcinoma ubrajamo carcinoma basocellulare (BCC) i carcinoma spinocellulare (planocellulare, SCC). Ova dva tumora kože najčešći su zloćudni tumori kože (1).

Posljednjih godina bilježi se i znatan porast učestalosti pojave melanoma malignum (MM), zloćudnog tumora melanocita (1).

U skupinu zloćudnih tumora mekih tkiva mezodermalnog podrijetla ubrajaju se tumori vezivnog tkiva kao što su fibrosarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans, histiocytoma fibrosum malignum. Navedeni tumori najčešći su među tumorima mekih tkiva, zato i najvažniji te ih stoga ovdje opisujemo (1, 2).

Intraepidermalni karcinomi kože

Bowenova bolest intraepidermalni je carcinoma *in situ* s mogućnošću prijelaza u invazivni karcinom kože koji se gotovo uvijek pojavljuje u starijoj životnoj dobi. Etiologija Bowenove bolesti nije točno poznata iako se može povezati s trovanjem arsenom, bilo da je upotrijebljen u terapijske svrhe, bilo da je dospio u organizam pitkom vodom ili različitim tonizirajućim pićima (1, 3). Klinički se Bowenova bolest najčešće očituje kao pojedinačno, oštro ogranićeno žarište, uglavnom prstenasta ili ovalna oblika, promjera od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara. Površina lezija blago je izdignuta, prekrivena sivkastim ili žućkastim ljuskama i krustama, nerijetko psorijaziformna izgleda. Pojava ulceracija upozorava na prijelaz u invazivni karcinom. Bowenova se bolest može pojaviti svugdje na koži ili na sluznici, no najčešće se dijagnosticira u predjelu lica, trupa ili na udovima. Sluznićne promjene u usnoj šupljini, na vulvi ili glansu penisa klinički mogu nalikovati leukoplakiji. Dijagnoza se postavlja na temelju kliniće slike, a potvrđuje histološkom pretragom. Diferencijalnodijagnostiķi

potrebno je razlikovati psorijazu, egzemske promjene, aktiničku keratozu i lupus erythematosus. Ovisno o smještaju i veličini promjena, dolazi u obzir primjena različitih metoda liječenja. Moguća je krioterapija tekućim dušikom, kirurška ekscizija u cijelosti, primjena 5-fluorouracila u obliku masti te površinska frakcionirana rendgenska terapija (1, 2, 3).

Queyratova erythroplasia je carcinoma *in situ* nepoznate etiologije. Klinički je nalik Bowenovoj bolesti, a opaža se na glansu penisa i prepuciju, vulvi, anusu i oralnoj sluznici, najčešće u muškaraca poslije četrdesete godine života. Lezije su u obliku oštro ograničenih, solitarnih okruglih ili nepravilnih ploča, u razini sluznice ili blago izdignutih, živo crvene boje, sitno zrnate ili glatke površine. Svaka jača elevacija označava prijelaz u invazivni spinocelularni karcinom (SCC) (1, 2). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje histološkom pretragom. Diferencijalnodijagnostički treba isključiti Bowenovu (BCC) bolest, početni SCC, psorijazu, plazmacelularni i erozivni balanitis, lihenske promjene, ali i fiksni medikamentni egzantem. Najbolji izbor liječenja je kirurška ekscizija, ali je moguća i površinska rendgenska terapija (1, 2).

Pagetova je bolest intraepidermalni adenokarcinom izvodnog kanala mliječnih žlijezda, koji se pojavljuje u predjelu areole dojke i njezinoj okolini, uglavnom u žena poslije četrdesete godine života (slika 1). Bolest se obično očituje jednostrano u predjelu mamile i areole dojke oštro ograničenim, okruglim, ovalnim ili policikličnim crvenim žarištem uz subjektivni osjećaj svrbeža ili lagane boli. Na takvoj podlozi uskoro se pojave ljuske i kruste, uz progresivan rast u okolicu. Ulceracije, pojava čvorića ili uleknuća bradavice govore u prilog invazivnom rastu karcinoma (1, 2, 3).

Poseban oblik bolesti jest ekstramamarni morbus Paget koji se može pojaviti u predjelima s apokrinim znojnicama (pazusi i anogenitalni predio). Važno je istaknuti da kod anogenitalnog smještaja Pagetove bolesti u oko 20% bolesnika postoji i primarni karcinom rektuma, mokraćnog mjehura ili cerviksa (2). Dijagnoza se postavlja



Slika 1. Morbus Paget - intraepidermalni adenokarcinom izvodnog kanala mliječnih žlijezda

na temelju kliničke slike i patohistološke pretrage. Diferencijalnodijagnostički treba pomicljati na kontaktni alergijski dermatitis, psorijazu, ali i na Bowenovu bolest. Kod mamarnog oblika Pagetove bolesti indicirana je mastektomija, a u ekstramamarnog oblika kirurška ekscizija u cijelosti (2, 3).

Invazivni intraepidermalni karcinomi kože i maligni melanom

Etiopatogeneza najčešćih zloćudnih tumora kože

— BCC-a, SCC-a i MM-a

Zloćudni tumori kože rijetki su u crne rase, dok su u bijele česti. Uzrok tomu je što koža bijelaca nema veliku mogućnost stvaranja pigmenta pa je samim time izloženja štetnom utjecaju *ultraljubičastog (UV) zračenja*. Za razvoj najčešćih zloćudnih tumora kože, bazeocelularnog karcinoma (BCC) i spinocelularnog karcinoma (SCC), važan je kumulativni učinak višegodišnjih boravaka na suncu koji koža "pamti", no intermitentno sunčanje, povezano s nastajanjem sunčanih opekline u djetinjstvu i adolescenciji ima važnu ulogu u razvoju najzloćudnijeg tumora kože i vidljivih sluznica, malignog melanoma (MM) (1, 4).

Iako se zloćudni tumori kože najčešće pojavljuju nakon 60. godine života, dobna se granica postupno pomiče prema mlađoj životnoj dobi. Novije spoznaje govore da su djetinjstvo i adolescencija kritična razdoblja za kasniji razvoj zloćudnih tumora kože jer se u tom životnom razdoblju apsorbira do 80% UV zraka, dok se ostalih 20% apsorbira u ostalim životnim razdobljima. Ova spoznaja nameće zaključak da pravilna i rana fotozaštita mogu smanjiti rizik od kasnijeg nastanka zloćudnih tumora kože (4, 5).

U nastanku zloćudnih tumora kože važnu ulogu ima mnoštvo egzogenih i endogenih etiopatogenetskih čimbenika. Od egzogenih čimbenika najvažnija uloga pridaje se utjecaju sunčeva svjetla određene valjne duljine čije je djelovanje potencirano stanjivanjem ozonskog omotača i širenjem ozonskih rupa. Količina UV zraka koja dolazi do površine Zemlje ovisi o stanju u atmosferi i okolišu (npr. oblačno vrijeme, smog), o dijelu dana (npr. podne), nadmorskoj visini (visina ili nizina), o godišnjem dobu (zima ili ljeto) i o zemljopisnoj širini (ozonski sloj je tanji oko Ekvatora) (5).

Osamdesetih godina prošloga stoljeća utvrđeno je da se ozonski sloj smanjuje djelovanjem klorofluorokarbona i drugih kemikalija koje se rabe u industriji i otpuštaju u atmosferu. Propuštanjem ozonskog omotača povećava se biološki štetna UV radijacija koja dolazi do površine Zemlje, što dovodi do različitih štetnih učinaka, uključujući i povećanu incidenciju zloćudnih tumora kože. Stoga je 1985. g. Bečka konvencija dala okvire za međunarodno ograničavanje uporabe tvari koje proizvode ozonske rupe, jer se smatra da će se broj zloćudnih tumora kože udvostručiti, odnosno učetverostručiti do 2100. g.

Nekolicina autora predviđa porast učestalosti za 1 do 3% usporedo s padom ozona u atmosferi za 1% (6).

Kao što smo već naveli, najvažniji egzogeni čimbenik u nastanku zloćudnih tumora kože je *ultraljubičasto zračenje*. Sunce emitira dva tipa UV svjetla koja mogu dospjeti do površine Zemlje, UVB valne duljine od 290 do 320 nm i UVA valne duljine od 320 do 400 nm. Izloženost UVB zrakama, nešto manje UVA, različito utječe na kožu, ali i na nastajanje katarakte i imunosupresiju (5). Najonkogeniji dio sunčeva svjetla su UVB zrake čiji fotoni oštećuju deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) u stanicama kože te zbog toga normalni keratinociti prelaze u karcinomske stanice. Sve mutacije zbivaju se na dipirimidinskim mjestima, tj. na mjestima na kojima je citozin (C) ili timin (T) nukleotid uz drugi C ili T nukleotid. Dvije trećine mutacija zbivaju se na razini supstitucije citozina timinom, a u oko 10% slučajeva mutiraju dva susjedna citozina pa CC mutacije prelaze u TT mutacije (7). U tom procesu najvažniju ulogu ima tumor supresijski gen p53, antionkogen, koji se nalazi na kromosomu 17p. Njegovo je djelovanje u normalnim stanicama vrlo važno. Pri oštećenju DNK p53, antionkogen, zaustavlja stanični ciklus i omogućava popravak DNK. Ako taj proces ne uspije, dolazi do apoptoze stanice. Zbog toga se p53 naziva i nadzornik genoma. Mutacije p53 gena uzrokuju u keratinocitima gubitak sposobnosti apoptoze inducirane UV svjetlom. Kasnija izlaganja UV svjetlu selektivno potiču klonsku ekspanziju stanica s mutiranim p53 genom. Mutacije tumor supresijskog gena p53 događaju se u 90% SCC-a i u oko 50% BCC-a (8).

Osim izravnog mutirajućeg učinka na staničnu DNK, UV zračenje može djelovati i neizravno suprimirajući imunostni odgovor (9).

U nastanku zloćudnih tumora kože važnu ulogu imaju i različite kemijske tvari, ionizirajuće zračenje i imunosupresija.

Kemijske tvari koje mogu dovesti do razvoja karcinoma kože su katrani, parafinsko ulje i arsen. U prošlosti su se arsenski spojevi rabili u obliku Fowlerove otopine (trovalentni anorganski arsen) za liječenje astme i psorijaze. Da bi se tim putem razvili karcinomi kože, potrebno je vrijeme latencije od 20 do 30 godina. Multiple lezije superficijalnog BCC-a mogu biti povezane s uzimanjem arsena u lijekovima, uzimanjem hrane ili vode kontaminirane arsenom ili tijekom profesionalne izloženosti u industriji (1, 3). *Ionizirajuće zračenje* također može dovesti do nastanka malignih tumora kože, najčešće kod ljudi koji su profesionalno izloženi rendgenskim zrakama. Zbog dobro kontrolirane profesionalne ekspozicije danas se to rijetko događa (1, 3).

Imunodeficijentni i imunosuprimirani bolesnici (oboljeli od kroničnih leukemija i limfoma, od AIDS-a, nakon transplantacije organa, na sistemskoj kortikosteroidnoj terapiji) imaju izrazito povećan rizik od razvoja zloćudnih tumora kože. Njihova učestalost u bolesnika s transplantiranim organima u prosjeku je veća za 15% (1, 10).

U endogene čimbenike ubrajaju se genski određen tip kože koji se razlikuje prema boji i mogućnosti tamnjenja

nakon izlaganja UV zračenju. Tako se zna da su osobe svijetle kože s malo pigmenta sklone sunčevim opeklinama, plave ili crvenkaste kose sklone nastanku pjega ili one s plavim ili zelenim očima, 12 puta sklonije nastanku MM-a u usporedbi s osobama tamnije puti, tamne kose i tamnih očiju (1). Daljnji važan endogeni čimbenik je količina lipida na površini kože. Viša razina lipida štiti od UV zračenja te smanjuje njegov utjecaj u nastanku malignih tumora kože. Poznato je da bolesnici sa seborejičnom kožom sklonom nastanku akna imaju manju vjerojatnost nastanka malignih tumora kože (11). Od endogenih čimbenika važne su i genske malformacije u sklopu kojih mogu nastati zloćudni tumori kože kao što su sindroma Gorline-Goltz, xeroderma pigmentosum, albinismus, naevus sebaceus Jadassohn itd. Opaženo je i da u 8% do 12% bolesnika s MM-om postoji podatak o melanomu u obitelji (1, 12).

Suvremena molekularna i klinička istraživanja MM-a usmjerena su na otkrivanje molekularnih promjena u svim fazama MM-a, kao i na definiranje biokemijskih i bioloških utjecaja tih promjena na mehanizme koji upravljaju proliferacijom i diferencijacijom melanocita. U sporadičnog MM-a zapažene su učestale aberacije na kromosomima 1, 6, 7, 9, 10, 11, 22 i Y. Proučavanje obiteljskog melanoma pridonijelo je otkrivanju lokusa unutar ljudskoga genoma odgovornog za melanom. Molekularni defekt kod supresorskih gena i onkogeni povezan je s MM-om u mnogim studijama. Glavni gen nalazi se na kromosomu 9p21 i kodira tumorski supresor označen s p16. Taj gen, poznat kao CDKN2A, mutiran je ili oštećen u velikoj većini melanomskih stanica (13).

Incidencija najčešćih zloćudnih tumora kože - BCC-a, SCC-a i MM-a

Učestalost pojave zloćudnih tumora kože, uzmemo li uglavnom etiološki faktor insolacije na različitim zemljopisnim širinama, znatno varira. Učestalost ovisi o godišnjem broju sunčanih dana. Idući od Ekvatora prema polovima za svakih 10 stupnjeva zemljopisne širine učestalost se smanjuje za oko 50% (14).

Učestalost zloćudnih tumora kože u Australiji pripada među najviše u svijetu. Učestalost BCC-a u 1995. g. porasla je za 19% u odnosu na 1985. g. Broj oboljelih od SCC-a u istome razdoblju bio je u porastu za 93% (15). U SAD-u učestalost BCC-a je 110 na 100 000 stanovnika, a učestalost SCC-a je 41,4 na 100 000 stanovnika (14).

U Hrvatskoj su do sada rađena samo neka regionalna istraživanja. Među njima najveća učestalost zloćudnih tumora kože bilježi se na područjima veće insolacije. Stipić i sur. 1979. g. na području splitske subregije s otočnim, priobalnim područjem i područjem Dalmatinske zagore navode učestalost nemelanomskih malignih tumora kože (BCC, SCC i miješani oblik) 38 novodijagnosticiranih na 100 000 stanovnika (16). Desetak godina kasnije Puizina-Ivić u istoj subregiji nalazi od 92 do

114 BCC-a na 100 000 stanovnika (17). Vidović i sur. utvrdili su 1987. g. da je na srednjodalmatinskim otocima broj oboljelih od BCC-a 315, a SCC-a 105 na 100 000 stanovnika. Omjer SCC-a prema BCC-u bio je 4:1 na otoku Visu, gdje je zabilježena incidencija od 960 SCC-a na 100 000 stanovnika, što pripada najvišim incidencijama SCC-a u svijetu (18).

Incidencija MM-a u stalnom je porastu posljednjih desetljeća. Učestalost MM-a rasla je brže od one ostalih zloćudnih tumora kože. Učestalost MM-a povećava se u različitim dijelovima svijeta od 3% do 8% na godinu. Prema učestalosti pojavljivanja u Australiji, MM je četvrti maligni tumor (19). U SAD-u u posljednjih 20 godina njegov porast bilježi se čak za 120,5% (20).

Prema podacima registra za rak Republike Hrvatske, od 1968. do 1995. g. učestalost MM-a povećala se za 309%, a mortalitet od MM-a za 310% (21).

Klinička slika najčešćih zloćudnih tumora kože - BCC-a, SCC-a i MM-a

Carcinoma baseocellulare (BCC)

BCC je najučestaliji zloćudni tumor kože, ali ujedno i najučestaliji zloćudni tumor u ljudi. Definira se kao semimaligni ili lokalno agresivan tumor čije stanice potječu iz temeljnog sloja epidermisa, folikula dlake i lojnih žlijezda. U pravilu ne metastazira i ne nalazi se na sluznicama. Iako se rabe i druga imena kao bazaliom i epitelium bazalnih stanica, termin karcinom je točan ako se uzme u obzir njegovo lokalno, invazivno zloćudno ponašanje, premda su metastaze vrlo rijetke (1, 2).

Bez obzira na dob i spol, većina BCC-a nastaje na lokalizacijama na kojima su izraženi dlačni folikuli, tj. u području glave i vrata, osobito na nosu. U 80% bolesnika lezije su lokalizirane na gornje dvije trećine lica, točnije iznad zamišljene crte koja spaja kut usana i resicu uške. U žena BCC se često pojavljuje i na nogama, osobito na potkoljenicama, što se dovodi u vezu s načinom odijevanja, ali i već navedenim izlaganjem suncu i umjetnim izvorima UV zračenja tijekom cijele godine (1, 2).

Basalioma solidum (nodulare) najčešći je klinički oblik BCC-a. To je polukuglast tumor voštana sjaja, čvrste konzistencije s teleangiektazijama na površini (slika 2). Širi se rubno, a površina mu može biti multilobularna. Veličina nodularnog BCC-a može varirati od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru. Tijekom rasta ima tendenciju atrofije u centru, sa stvaranjem niza čvorića na periferiji koji tvore biserast bedem (1) (slika 3).

Basalioma ulcerosum u početku se manifestira kao plitka erozija koja povremeno krvari, zbog čega se na površini stvara hemoragična krusta. Postupnim rastom stvara se dugotrajni ulkus različita oblika, veličine i dubine (ulcus rodens). Ako tumor zahvaća dublje strukture



Slika 2. Najčešći klinički oblik BCC-a - basalioma solidum

kao što su potkožje, hrskavica, kost, tada se naziva ulcus terebrans (1).

Basalioma planum cicatricans karakteriziran je površinskim rastom u obliku žarišta nepravilna oblika s lagano atrofičnim žarištem (1, 2).

Basalioma pigmentosum može sadržavati melanin te biti smeđe, crne ili plave boje. Odlikuje se neravnomjernom smeđom pigmentacijom tumora, katkad ga je teško razlikovati od MM-a, pigmentiranih nevusa, angiokeratoma te pigmentiranih seborejičnih keratoza (1).

Basalioma morpheiforme (sclerodermiforme) ožiljkasta je tumorska lezija voštana sjaja, blijedožučkaste boje. Rub mu je nejasno odijeljen od zdrave kože, a obično se nalazi u razini kože ili je uleknut (slika 4). Tvrdje je konzistencije i neoštro ograničen od okolne zdrave kože (1, 3).

Fibroepithelioma Pinkus je polipoidni oblik BCC-a. Često se pojavljuje u obliku solitarnih ili multiplih čvorića na peteljicama, sličnih fibromima. Najčešća lokalizacija je lumbosakralna regija osoba u starijoj životnoj dobi (1, 2).

Carcinoid Arning označava superficijalni, eritematozni tumor različite veličine koji najčešće nastaje na trupu.



Slika 3. Basalioma solidum s atrofijom u centru - „biserasti bedem“ na periferiji



Slika 4. Basalioma morpbeiforme (sclerodermiforme)

Izrazito je niska stupnja agresivnosti i spora rasta. Često su mnogobrojni, pa se može posumnjati na psorijazu, egzematoidna žarišta, ekstramamarni mb. Paget i mb. Bowen (1, 3).

Prema načinu ponašanja BCC se dijeli u primarni, recidivirajući i metastazirajući. U nastajanju recidivnih BCC-a presudnu ulogu imaju veličina tumora, lokalizacija, patohistološki tip, dob bolesnika i način liječenja (1, 22).

Carcinoma spinocellulare (SCC)

SCC uglavnom nastaju u starijoj životnoj dobi, između 60. i 80. godine života, dvostruko češće u muškaraca nego u žena. Više od 90% SCC-a nastaje na fotoekspoziranim područjima kože (lice, donja usnica, vrat, uške, dorzumi šaka), najčešće na donjoj trećini lica, ispod zamišljene crte koja spaja kut usana s resicom uške (1). SCC se pojavljuje desetak puta rjeđe od BCC-a i za razliku od njega, pojavljuje se na sluznicama, pogotovo na prijelazu kože u sluznicu. SCC može nastati na koži promijenjenoj kroničnim upalnim procesima (hipostazički ulkus, kronični radiodermatitis, lupozna tuberkuloza, ožiljci od opekline, sinusi osteomijelitičnih žarišta) (slika 5), iz prekanceroza (aktinične keratoze, leukoplakija, kožni rog, rendgenske, arsenske i katranske keratoze), ali i na koži bez premalignih promjena (1, 23).



Slika 5. ESS na koži promijenjenoj kroničnim upalnim procesima

Agresivnost SCC-a klinički se očituje u neograničenu rastu, lokalnoj destruktivnosti i sklonosti metastaziranju. SCC djeluje na cjelokupan status organizma, uzrokujući tumorsku anemiju, a izostanak liječenja ima smrtni ishod (1, 23).

Prema kliničkoj slici razlikujemo egzofitični i endofitični oblik SCC-a. Kod egzofitičnog oblika, tumor poput čvora raste iznad razine kože, obično prekriven hiperkeratotičkom žučkastom naslagom ili centralno egzulceriran (slika 6).



Slika 6. SCC usnice - egzofitični oblik

Kod endofitičnog oblika, tumor ima izgled ulceracije koja ne zaraštava. Ovaj se oblik klinički smatra malignijim (1, 3, 23) (slika 7).



Slika 7. Endofitični oblik SCC-a

U specijalne oblike ubraja se SCC usnice, penisa, vulve, jezika i tonzila (1).

Ukupno, oko 15% SCC-a metastazira u udaljene organe, dok 85% zahvaća samo regionalne limfne čvorove (23).

Melanoma malignum (MM)

Melanom malignum zloćudni je tumor melanocita i najzloćudniji tumor kože i sluznica. Karakterizira ga izrazita sklonost ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju, dok lokalna agresivnost nije toliko izražena (24).

U Europi žene oboljevaju od MM-a dva puta češće negoli muškarci, a u SAD-u podjednako često. Brojne studije pokazuju da žene s MM-om imaju bolju stopu preživljavanja nego muškarci. Razlog tomu je vjerojatno činjenica da žene više pozornosti poklanjaju svom izgledu i da ranije zapažaju promjene na koži te se ranije javljaju liječniku (25). Dakle, ključan čimbenik bolje prognoze je rano otkrivanje MM-a. MM nastaje najčešće u pedesetim godinama života, osim lentigo maligna melanoma (LMM) koji se uglavnom pojavljuje u sedmome desetljeću života. MM se posljednjih godina vrlo često pojavljuje i u mladoj životnoj dobi, između 25. i 44. godine života, ali se tek u 0,3 do 0,4% slučajeva pojavljuje u pubertetu, uglavnom iz gigantskih prirodnih nevusa, posebno iz velikoga kongenitalnog nevusa na trupu (24, 25) ili u obiteljima koje boluju od sindroma displastičnog nevusa (26).

MM može nastati bilo gdje na tijelu, ali je zamijećena razlika u lokalizaciji prema spolovima. U muškaraca češće nastaje na trupu, a u žena na nogama (25). Razlog tomu vjerojatno je u stilu života, kulturi, načinu odijevanja i običajima. Također, trup i noge najčešće su izloženi akutnim intermitentnim izlaganjima UV zraka kada je veliki rizik za nastajanje sunčanih opekлина i kasnije MM-a (25). Pigmentni nevusi imaju važnu ulogu u nastanku MM-a. Više od tri puta je povećan rizik u bolesnika koji imaju više od 20 pigmentnih nevusa (26, 27). Navodi se da 40% do 50% MM-a nastaje iz pigmentnih nevusa, 10% do 20% iz prekanceroze melanosis circumscripta praeblastomatosa, a 10% nastaje na nepromijenjenoj koži (25). Najveći rizik od razvoja MM-a imaju osobe sa sindromom displastičnog nevusa i osobe s obiteljskim displastičnim nevus sindromom koje imaju čak 500 puta veću učestalost MM-a nego ostali oboljeli (25, 27). Oboljeli od MM-a imaju veći rizik od razvoja drugog primarnog MM-a od pojedinaca iz opće populacije. Taj rizik varira od 3% do 5% i 900 je puta veći od onoga u općoj populaciji. Ali, i bolesnici koji su prethodno imali nemelanomski maligni tumor kože imaju veću mogućnost za razvoj MM-a (25, 27).

Ne postoji tipična klinička slika MM-a. Obično je tamnosmeđe do plavocrne boje, a dio tumora može biti bez pigmenta. MM može biti nepravilne uzdignute površine ili u razini kože, nepravilna ruba te s ulceracijom na površini. U najčešće znakove pojave ranog MM-a pripadaju svrbež, promjena oblika, ograničenosti prema okolnoj koži, boje i veličine nevusa. U kasnije znakove ubrajaju se krvarenje, erozije i ulceracije (25).

S obzirom na kliničke značajke i na histološku sliku razlikuje se nekoliko kliničkih tipova MM-a.

MM koji se širi površinski - superficial spreading melanoma (SSM) - najčešći je oblik MM-a i 70% svih MM-a ima ovaj klinički tip. Uglavnom nastaje između 30. i 50. godine života, češće u žena. Najzastupljenije lokalizacije su trup i noge. U 20% do 50% SSM nastaje iz melanocitnih ili displastičkih nevusa. Do pojave promjene u



Slika 8. SSM (superficial spreading melanoma) u horizontalnoj fazi rasta



Slika 9. NMM (nodularni)

madežu obično prođe 1 do 5 godina. U početku je SSM ravna lezija, svijetlosmeđe do crne boje, nepravilnih, nazubljenih rubova (horizontalna faza rasta) (slika 8). U vertikalnoj fazi rasta površina SSM-a je neravna i bradavičasta (25, 26).

Nodularni MM (NMM) drugi je po redu prema učestalosti i obuhvaća od 15% do 30% svih MM-a. Najčešće nastaje između 40. i 50. godine života, podjednako često u oba spola. Najčešće lokalizacije su trup, glava, vrat. Veličina mu je najčešće 1 do 2 cm, a anamneza o nastanku je kratka, od nekoliko mjeseci do 2 godine (slika 9). Može nastati iz prethodnoga pigmentnog nevusa ili de novo, na prethodno nepromijenjenoj koži. Agresivniji je od SSM-a i često se razvija brzo. NMM tamniji je od SSM-a, dobro ograničen prema okolnoj koži i većinom jednoliko obojen. Klinički se razlikuju čvorasti i ravno rastući oblik. Kod čvorastog oblika nastaje crno žarište koje se pretvara u čvor jednolike boje (vertikalna faza rasta), a ravno rastući tip čini crno plosnato žarište (horizontalan rast) (25, 26).

Lentigo maligna melanoma (LMM) čini oko 5% svih MM-a. Nastaje u starijoj životnoj dobi, nakon 65. godine, podjednako u oba spola. Gotovo uvijek se razvija na predjelima kože izloženim suncu, ponajprije na nosu i obrazima, što navodi na zaključak da je kumulativan učinak UV zračenja presudan u nastajanju ovoga oblika MM-a (25, 26). Prekursorska promjena lentigo maligna (LM) očituje se kao nejednoliko smeđa mrlja različita oblika, veličine od 3 do 6 cm i oblika, obično neoštro ocrtana, koja traje godinama (i do 30 godina). Pojava tamnijih čvorića i infiltriranih žarišta na površini LM-a upozorava na prijelaz LM-a u LMM. Učestalost prijelaza LM-a u LMM iznosi od 5% do 50% (25).

Melanoma malignum acrolentiginosum (ALM) obuhvaća 2% do 8% svih MM-a. Najčešće nastaje nakon 65. godine života, češće u muškaraca. Uglavnom je lokaliziran na dlanovima, tabanima i ispod noktiju (slika 10). Nastaje u vremenu od nekoliko mjeseci do 3 godine. U početku je svijetlosmeđa makula nepravilna ruba koja kasnije tamni, veličine najčešće do 3 cm. Subungvalni ALM često je varijanta ALM-a, najčešće u predjelu nožnog palca. Pozornost treba obratiti na smeđe do crne diskoloracije ispod nokta kao znakove ranog subungvalnog melanoma (26).



Slika 10. Subungvalni ALM - melanoma malignum acrolentiginosum

Neki rjeđi oblici MM-a

MM sluznica čest je u Azijaca i crnaca. Najčešće je zahvaćena sluznica nosne i usne šupljine, ali i vulve i anorektalne regije. S obzirom na smještaj koji katkad nije dostupan svakodnevnom nadzoru, dijagnoza se često postavlja kasno, pa je i prognoza nepovoljnija nego u MM-a na koži (25).

Amelanotični MM je rijedak oblik MM-a koji se klinički teško dijagnosticira. Na njega treba pomišljati kod erozivnih tumora dlanova i stopala. Obično se kasno prepoznaje i dijagnosticira u već visokom stupnju progresije. Stoga je prognostički nepovoljniji od pigmentiranog MM-a (26).

Dezmoelastični MM rijetko se dijagnosticira, a klinički nalikuje dermatofibromu. Obilježava ga izrazita lokalna agresivnost i sklonost recidivima (25).

Metastatski melanom s nepoznatim primarnim sijelom definira se onda kada se MM nalazi u regionalnim limfnim čvorovima ili su u pitanju metastaze MM-a u visceralnim organima bolesnika bez znakova kožnog, sluzničnog ili okularnog MM-a. Dijagnosticira se u 5% bolesnika. U ovih bolesnika treba pažljivo pregledati cijelu kožu, ekscidirati i histološki pretražiti sve sumnjive čvorice, hiperpigmentacije i hipopigmentacije. Također vrlo pažljivo treba pregledati sluznice nosa, usne šupljine, anorektalni predio, a važan je i okuliški pregled. U žena treba učiniti ginekološki pregled (25).

U svim slučajevima klinički se razlikuju tri stadija MM-a. **Prvi je stadij** primarni tumor bez regionalnih metastaza, **drugi je stadij** primarni tumor s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima, a u **trećem stadiju** prisutne su i udaljene metastaze u visceralnim organima (26).

Za prognozu bolesti, ali i planiranje opsežnosti kirurškog zahvata važna je histološka klasifikacija po Clarku i debljina tumora prema Breslowu. Clarkova klasifikacija temelji se na dubini invazije kože tumorskim tkivom i ima pet stupnjeva. U **prvom** stupnju tumorske stanice nalaze se samo u epidermisu, u **drugom** stupnju tumorske su stanice probile bazalnu membranu, u **trećem** stupnju tumorske stanice potpuno ispunjavaju papilarni

dermis, u **četvrtome** tumorske stanice ispunjavaju retikularni dermis, a u **petom** stupnju tumorske su stanice u supkutisu (26). Klasifikacija prema Breslowu, koja je i najvažniji prognostički čimbenik, temelji se na debljini tumora: tumori debljine do 0,75 mm, tumori debljine između 0,76 i 1,5 mm i tumori deblji od 1,5 mm koji imaju nepovoljniju prognozu (25, 26).

Dijagnostika najčešćih zloćudnih tumora kože - BCC-a, SCC-a i MM-a

U dijagnostici zloćudnih tumora kože važna je anamneza, klinički pregled, patohistološka analiza (1, 2). Ako se postavi sumnja na bilo koji zloćudni tumor kože, potreban je cjelovit dermatološki pregled, uključujući vidljive sluznice i limfne čvorove (primarne drenaže, ali i ingvinalnih, aksilarnih, supraklavikularnih regija te glave i vrata). U invazivne dijagnostičke metode ubrajaju se biopsija u kojoj se uzima dio lezije ili lezija u cijelosti (excisio in toto), koja je ujedno i terapijski postupak, nakon čega slijedi patohistološka pretraga i/ili imunohistokemijska obrada (2, 25).

Činjenica da se MM kože razvija na organu dostupnom oku usmjerava napore liječnika i bolesnika jedinstvenom cilju: rana dijagnoza i mogućnost izlječenja. Taj je izazov važan jer debljina tumora ostaje najkritičniji prognostički pokazatelj kod MM-a. Unatoč važnosti rane dijagnoze MM-a, ima više razloga zbog kojih taj cilj nije potpuno dostignut. Bolesnici katkad odlaze liječniku kasno zbog neznanja, straha ili negiranja. Ni liječnička dijagnoza nije uvijek točna, osjetljivost se kreće od 47% do 97%. Čak i eksperti u području pigmentnih promjena kože klinički dijagnosticiraju MM u 80% do 97% bolesnika, a u preostalog broja bolesnika dijagnoza se postavlja na temelju histološkog nalaza. Morfološki znakovi koje treba promatrati kod pigmentnih promjena su veličina, boja, rubovi, površina. Osobitu pozornost valja posvetiti simetričnosti i boji pigmentne promjene koja odmah privlači pozornost bolesnika. Elevacija, bolnost, svrbež i krvarenje upućuju na uznapredovali MM (25).

Potreba rane dijagnoze i ranog liječenja MM-a potaknula je na razvitak neinvazivnih kliničkih tehnika za pregled pigmentnih lezija. Tako se razvila epiluminiscentna mikroskopija i digitalna dermatoskopija (25).

Tijekom dijagnosticiranja zloćudnih tumora kože, ako se palpira povećani limfni čvor, radi se punkcija čvora i citološka analiza aspirata ili kao pouzdanija metoda, biopsija limfnog čvora s patohistološkom analizom. Limfoscintigrafija je radiološka metoda koja se rabi za preoperativno označavanje limfatičke drenaže, a za označavanje limfnih čvorova i visceralnih metastaza pozitronska emisijska tomografija (25, 28). Od ostalih radioloških dijagnostičkih pretraga koje se provode radi isključenja visceralnih metastaza, rade se rendgenogram prsišta, CT glave, prsišta, trbuha i zdjelice, ali i ultrazvučne pretrage trbuha i limfnih čvorova, imunoscintigrafija,

specifični serumski markeri i metode reakcije lančane polimeraze (25, 28).

Liječenje najčešćih zloćudnih tumora kože - BCC-a, SCC-a i MM-a

Liječenje BCC-a i SCC-a

Pristup i način liječenja ovisi o vrsti, veličini, obliku, lokalizaciji, o dubini invazije tumora, ali i o dobi i općem stanju bolesnika. Najčešće se provodi kirurška terapija ekscizijom u cijelosti tumorske promjene uz patohistološku verifikaciju. Radioterapija se češće provodi u starijih bolesnika ili u onih s kontraindikacijama za kirurško liječenje, u liječenju recidiva nakon kirurške terapije, kod tumora na licu (nos, donja usnica, vjeđe i uške), jer su te lokalizacije nepovoljnije za kirurško liječenje i često zahtijevaju plastičnorekonstruktivne metode koje nose rizik od nastajanja neestetskih ožiljaka na prominentnim dijelovima kože. Rendgensko zračenje provodi se fracionirano (2). Ostali načini liječenja su kemokirurgija (Mohs metoda), a kod površinskih primarnih lezija i krioterapija tekućim dušikom, elektrokoagulacija i kemoterapija lokalnom aplikacijom citostatika 5-fluorouracila (2). Moguće je provesti i imunoterapiju u kojoj se interferon alfa-2b primjenjuje u lezijama. Ta metoda pokazala se uspješnom kod nodularnog i površinskog BCC-a. Radi se kod bolesnika u kojih nisu moguće kirurške metode liječenja (29). Sistemska terapija retinoidima izbor je u oboljelih od xeroderma pigmentosum i sindroma Gorlin-Goltz u kojih se tijekom života razvija i nekoliko stotina tumora kože. Nažalost, ovaj terapijski izbor je učinkovit samo za trajanja terapije (2).

I fotodinamička terapija pokazala se učinkovitom kod superficijalnog i nodularnog BCC-a. Provodi se tako što se na kožu nanese 5-aminolevulinska kiselina koja omogućuje nakupljanje dovoljne količine endogenoga fotosenzitivnog protoporfirina, pa kada se izloži svjetlu, dolazi do fotodinamičkoga citostatskog učinka (30).

Liječenje MM-a

Liječenje MM-a ovisi o kliničkom stadiju bolesti.

U prvom kliničkom stadiju bolesti najvažnija je široka kirurška ekscizija do podležee mišićne fascije. Za tumore manje od 0,76 mm po Breslowu dovoljna je ekscizija 1 cm od vidljiva ruba tumora, a za tumore deblje od 0,76 mm potrebna je ekscizija od 3 cm od vidljiva ruba tumora do fascije priležećeg mišića (31). Elektivna disekcija regionalnih limfnih čvorova preporučuje se kod MM-a debljine između 1 i 4 mm i smještenih na ekstremitetima (31).

U drugome kliničkom stadiju bolesti gdje su dijagnostične metastaze u regionalnim limfnim čvorovima radi se cjelovita disekcija regionalnih limfnih čvorova. Uz nju, u liječenju MM-a ekstremiteta rabi se hipertermijska regionalna perfuzija udova kemoterapeutima (31).

Terapija trećega kliničkog stadija bolesti ovisi o općem stanju bolesnika i lokalizaciji visceralne metastaze te o utjecaju liječenja na kvalitetu života bolesnika. U liječenju izoliranih lezija rabi se kirurška terapija, katkad i rendgenska terapija. U liječenju metastatskog melanoma rabi se i nekoliko kemoterapeutika. Najčešće su to dakarbazin, tamoksifen, timopektin karmustin, cisplatin (Cisplatin, PLIVA), bleomicin, jemustin i vinkristin. Danas se primjenjuje i adjuvantna terapija s modifikatorima biološkog odgovora kao što je interferon, zatim specifična i nespecifična imunoterapija s tumorskim cjepivima i BCG cjepivom i adoptivna imunoterapija kojom se pasivno prenose aktivirane imune stanice i IL2. Noviji pristup liječenju je genska terapija. Sve navedene terapije mogu se primjenjivati kombinirano (32).

Zloćudni tumori mekih tkiva

Fibrosarcoma se razvija u mezodermalnom dijelu kože (dermis, supkutis), smješten uglavnom na trupu i potkoljenicama, sklon ranom hematogenom metastaziranju. Najčešće nastaje na prethodno nepromijenjenoj koži, ali se može zapaziti i u starim ožiljcima. Tumor je pločast ili polukuglast, plavkastosmeđast čvorić koji brzo raste i obično egzulcerira. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i histološkog nalaza prethodno u cijelosti ekscidiranog tumora (33).

Dermatofibrosarcoma protuberans mezenhimalni je tumor niska stupnja malignosti koji se najčešće opaža na trupu, proksimalno na ekstremitetima u srednjoj životnoj dobi. U obliku je pločastog induriranog plaka crvenkastosmeđaste boje, nalik keloidu, koji se sporo povećava. Iz pločastih lezija nastaju tumorski čvorovi promjera do 5 cm koji infiltriraju okolinu. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i patohistološke pretrage prethodno u cijelosti i opsežno ekscidiranog tumora. Valja naglasiti da su i nakon ekscizija s vrlo širokim rubom u prividno zdravo tkivo, zajedno s fascijom priležećeg mišića, česti recidivi (33, 34).

Histiocytoma fibrosum malignum najčešći je maligni tumor mekih tkiva starije životne dobi. Klinički se očituje mesnatim multilobularnim masama čije je ishodište najčešće u poprečnoprugastom mišiću, i to uglavnom na bedrima i glutealno. Pojava metastaza ovisi o dubini smještaja i veličini tumora. Dijagnoza se postavlja na temelju histološkog nalaza pleomorfno sarkoma nakon ekscizije u cijelosti koja je i metoda izbora liječenja. Česti su i recidivi, a ako tumor probije fasciju, česte su metastaze u pluća, limfne čvorove i kosti (33, 34).

Literatura

1. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLF HH, BURGDORF WHC. Malignant Epithelial Tumors. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag 2000:1463-89.
2. PAŠIĆ A, DOBRIĆ I, PALJAN D. Maligni epidermalni tumori kože. U: Dobrić I i sur. *Dermatovenerologija*. 2. izd. Zagreb: Grafoplast, 1998:403-8.
3. MACKIE RM. Epidermal Skin Tumours. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Rook/ Wilkinson/ Ebling Textbook of Dermatology*. 6th Ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998: 1651-93.
4. GLANZ K, CHANG L, SONG V, SILVERIO R, MUNEOKA L. Skin cancer prevention for children, parents and caregivers: A field test of Hawaii's Sun Smart program. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:413-7.
5. LIM HW, COOPER K. The health impact of solar radiation and prevention strategies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:81-99.
6. SLAPER H, VELDERS GJ, DANIEL JS, DE GRUIJL FR, Van Der LEUN JC. Estimates of ozone depletion and skin cancer incidence to examine the Vienna Convention achievements. *Nature* 1996;384:256-8.
7. KRAEMER KH, LEE MM, ANDREWS AD, LAMBERT WC. The Role of Sunlight and DNA Repair in Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1018-21.
8. OUHTIT A, NAKAZAWA H, ARMSTRONG BK, KRICKER A, TAN E, YAMASAKI H, ENGLISH DR. UV-radiation-specific p 53 mutation frequency in normal skin as a predictor of risk of basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(7):523-31.
9. NISHIGORY C, YAROSH DB, DONAWHO C, KRIPKE ML. The immune system in ultraviolet carcinogenesis. *JID Symposium Proceedings* 1996;1:143-6.
10. ONG CS, KEOGH AM, KOSSARD S, MACDONALD PS, SPRATT PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:27-34.
11. FRIEDMAN-BIRNBAUM R, LINN S, EIDLITZ-MARKUS T, HARTH Y, COHEN E. Seborrheic skin and acne vulgaris as protective factors against the development of basal cell epithelioma. *Dermatologica* 1991;183(3):160-3.
12. ŠITUM M, LEVANAT S, CRNIĆ I, PAVELIĆ B, MAČAN D, GRGUREVIĆ J, MUBRIN-KONČAR M, LIPOZENČIĆ J. Involvement of Patched (PTCH) gene in Gorline Syndrome and Related Disorders: Three Family Cases. *Cro Med J* 1999; 40 (4): 533-8.
13. PIEPKORN M. Melanoma genetics: An update with focus on the CDKN2A (p16)/ARF tumor suppressors. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:705-22.
14. URBACH F. Incidence of nonmelanoma skin cancer. *Dermatologic Clinics* 1991;9:751-5.
15. STAPLES M, MARKS R, GILES G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer* 1998; 78(2): 144-8.
16. STIPIĆ V, VIDOVIĆ R, MAROEVIĆ D. Prilog proučavanju epidemiologije raka kože u Splitskoj regiji. *Acta Derm Jug* 1979;6:231-9.
17. PUIZINA-IVIĆ N, VIDOVIĆ R. Histopathologic variants of basal cell carcinoma correlation with sex, age and localisation. *Acta Derm Croat* 1995;3:3-9.
18. VIDOVIĆ R, STIPIĆ V, BAKALIĆ D, KLJAKOVIĆ B, MARASOVIĆ D. Koincidencija kožnog karcinoma i aktinike keratoze na osnovi sistematskog dermatološkog pregleda 1354 stanovnika otoka Visa. *Acta Derm Jug* 1987;14:31-4.
19. CZARNECKI D, MEEHAN J. Is the incidence of malignant melanoma decreasing in young Australians? *J Am Acad Dermatol* 2000;42:672-4.
20. HALL HI, MILLER DR, ROGERS JD, BEWERSE B. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:35-42.
21. STRNAD M. Epidemiologic characteristics of malignant melanoma in the Republic of Croatia. *Acta Derma Croat* 2000;8(1):38-9.
22. MILLER SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1-13.
23. MOY RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:S8-10.
24. PAŠIĆ A. Maligni melanom. U: Lipozenčić J i sur. ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Naklada Zadro, 1999: 321-5.
25. ŠITUM M, POJE G. Malignant melanoma I. Epidemiology, ethiopathogenesis, clinical picture, staging, and diagnosis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2000;8(1):11-9.
26. ŠITUM M. Madeži (Pigmentni nevusi). U: Lipozenčić J i sur. ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Naklada Zadro, 1999:293-7.
27. SLADE J, MARGHOO AA, SALOPEK TG, RIGEL DS, KOPF AW, BART RS. Atypical mole syndrome: Risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:479-94.
28. ŠAMIJA M, JURETIĆ A, SOLARIĆ M, ŠAMIJA I, BINGULAC-POPOVIĆ J, GRAHOVAC B, STANEC M, OREŠIĆ V. RT-PCR Detection of Tyrosinase, gp 100, MART1/Melan-A, and TRP-2 Gene Transcript in Peripheral Blood of Melanoma Patients. *Cro Med J* 2001; 42 (4):478-83.
29. CHIMENTI S, PERIS K, DI CRISTOFARO S, FARGNOLI MC, TORLONE G. Use of recombinant interferon alfa-2b in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol* 1995;190(3):214-7.
30. MARCUS SL, SOBEL RS, GOLUB AL, CARROL RL, LUNDAHL S, SHULMAN DG. Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid (ALA): current clinical and development status. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14(2):59-66.
31. ŠITUM M, POJE G, BREZOVEČKI-BIĐIN D. Malignant melanoma. Latest concepts in therapy and follow-up. *Acta Dermatovenerol Croat* 2000;8(3):167-75.
32. JAZVIĆ M, PAPE E, LUKAČ J, IKIĆ D, KUSIĆ Z. Trends in chemotherapy and immunotherapy of malignant melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat* 2000;8(1):3-9.
33. DOBRIĆ I, VIDOVIĆ R, PAŠIĆ A, LONČARIĆ D. Maligni tumori mekih tkiva i krvnih žila. U: Dobrić I i sur. ur. *Dermatovenerologija*. 2. izd. Zagreb: Ivan Dobrić i sur. Grafoplast, 1998: 401-402.
34. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLF HH, BURGDORF WHC. Mesenchymal and Neural Tumors. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag 2000:1553-601.