



UNIVERZITET U NIŠU  
MEDICINSKI FAKULTET



**Danijela D. Popović**

**POVEZANOST DERMOSKOPSKIH  
KARAKTERISTIKA KUTANIH METASTAZA SA  
PATOHIŠTOLOŠKIM PARAMETRIMA  
PRIMARNOG TUMORA I KLINIČKIM  
KARAKTERISTIKAMA PACIJENATA OBOLELIH  
OD MELANOMA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2025.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**Danijela D. Popović**

**THE RELATIONSHIP OF DERMOSCOPIC  
CHARACTERISTICS OF CUTANEOUS  
METASTASES WITH PATHOHISTOLOGICAL  
PARAMETRES OF PRIMARY TUMOUR AND  
CLINICAL CHARACTERISTICS OF MELANOMA  
PATIENTS**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2025.

## Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	Prof. dr Danica Todorović, redovni profesor Katedra za Dermatovenerologiju Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu
Naslov:	Povezanost dermoskopskih karakteristika kutanih metastaza sa patohistološkim parametrima primarnog tumora i kliničkim karakteristikama pacijenata obolelih od melanoma
Rezime:	<p>Cilj naučnog istraživanja bio je utvrđivanje karakteristika kutanih metastaza kod pacijenata sa primarnim kutanim melanomom, kako kliničkih tako i dermoskopskih.</p> <p>Metodologija: ispitivana je povezanost dermoskopskih karakteristika kutanih metastaza sa karakteristikama primarnog melanoma, njegovim histopatološkim odlikama i lokalizacijom, kao i kliničkim karakteristikama pacijenata obolelih od melanoma kože praćenih nakon operacije na Klinici za dermatovenerologiju UKC Niš, Klinici za onkologiju UKC Niš i Klinici za kožne i polne bolesti VMA u Beogradu, u periodu od 2020. do 2024. godine. Analizirani su dermoskopski obrasci kutanih metastaza, utvrđivan je tip strukturnog obrasca, prisustvo dopunskih dermoskopskih karakteristika kao i dominantne boje. Statističkom obradom podataka komparirana je veza ispitivanih parametara.</p> <p>Značaj istraživanja: Većina kutanih metastaza melanoma imala je homogeni obrazac (43,8%), zatim vaskularni (33,8%), sakularni (12,5%) i polimorfni (10%). Utvrđeno je postojanje različite učestalosti vrste dermoskopskog obrasca kod različitih kliničkih tipova kutanih metastaza melanoma (ravne i elevirane), kao i prema pigmentovanosti promena. Ravne kutane metastaze (makule) imaju dominantno homogeni obrazac (72,7%) dok elevirane kutane metastaze (papule i nodusi) imaju najčešće vaskularni obrazac (39,7%); kod pigmentovanih kutanih metastaza dominantan je homogeni obrazac (65,3%), a kod nepigmentovanih dominira vaskularni (87,5%). Vrsta dermsokopskog obrasca razlikuje se u odnosu na tip primarnog melanoma kože. Kod nodularnog melanoma najčešći su homogeni (46,3%) i vaskularni obrazac (36,6%) u njegovim kutanim metastazama, a kod akralnog lentiginoznog melanoma je najčešći vaskularni obrazac kutanih metastaza (50%). Prisustvo dopunskih dermoskopskih karakteristika značajno je češće kod eleviranih nego kod ravnih kutanih metastaza. Nepigmentovane kutane metastaze pokazuju značajno češći nalaz krvnih sudova (96,8%) u odnosu na pigmentovane (32,7%). Prisustvo mitozu u histopatološkom nalazu primarnog melanoma je bilo značajno češće kod nepigmentovanih kutanih metastaza. Kod nepigmentovanih metastaza melanoma dominantan je nalaz crvene boje (77,4%), dok su kod pigmentovanih to plava (51%) i braon boja (34,7%).</p>

Naučna oblast:	Medicinske nauke
Naučna disciplina:	Dermatovenerologija, patologija

Ključne reči:	kutane metastaze melanoma, melanom, dermoskopske karakteristike, koža
---------------	---

UDK:	616.5-006.81-091.8 (043.3)
------	----------------------------

CERIF klasifikacija:	B 200; B 520; B 630; B 725;
----------------------	-----------------------------

Tip licence Kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND
----------------------------------	-------------

## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. Dr. Danica Tiodorović, full professor Clinic for Dermatovenereology Faculty of Medicine, University of Niš
Title:	The Relationship of Dermoscopic Characteristics of Cutaneous Metastases with Pathohistological Parametres of Primary Tumour and Clinical Characteristics of Melanoma Patients
Abstract:	<p>This scientific research aims to determine both clinical and dermoscopic characteristics of cutaneous metastases in patients with primary cutaneous melanoma.</p> <p><b>Methodology:</b> The dissertation examines the association of dermoscopic characteristics of cutaneous metastases with the characteristics of primary melanoma, its histopathological features and localization, as well as the clinical characteristics of melanoma patients monitored after surgery at the Clinic for Dermatovenereology of the University Clinical Center Niš, the Clinic for Oncology of the University Clinical Center Niš, and the Clinic for Skin and Venereal Diseases of the Military Medical Academy in Belgrade, in the period from 2020 to 2024. Dermoscopic patterns of cutaneous metastases were analyzed. Additionally, the types of structural patterns, additional dermoscopic characteristics, and the dominant colour were determined. The relationships between the examined parameters were examined using statistical data processing.</p> <p><b>Significance of the research:</b> The majority of cutaneous melanoma metastases had a homogeneous pattern (43.8%), followed by a vascular (33.8%), saccular (12.5%), and polymorphic (10%) one. The frequency of dermoscopic pattern types varied across different clinical types of cutaneous melanoma metastases (flat and elevated) and between pigmented and non-pigmented lesions. Flat cutaneous metastases (macules) predominantly have a homogeneous pattern (72.7%), while elevated cutaneous metastases (papules and nodules) most often have a vascular pattern (39.7%); the homogeneous pattern is dominant (65.3%) in pigmented cutaneous metastases, while the vascular pattern prevails (87.5%) in non-pigmented ones. The type of dermoscopic pattern varies according to the type of primary cutaneous melanoma. In nodular melanoma, the prevailing patterns in its cutaneous metastases are the homogeneous (46.3%) and vascular (36.6%) ones, while in acral lentiginous melanoma, the vascular pattern of cutaneous metastases is the most frequent (50%). The presence of additional dermoscopic characteristics is significantly more common in elevated than in flat cutaneous metastases. Non-pigmented cutaneous metastases show a significantly higher frequency of blood vessels (96.8%) compared with the pigmented ones (32.7%). Mitoses were significantly more frequent in the histopathological findings of primary melanoma in non-pigmented cutaneous metastases. In non-pigmented</p>

melanoma metastases, the predominant colour is red (77.4%), while in the pigmented ones, it is blue (51%) and brown (34.7%).

Scientific  
Field:

Medical Science

Scientific  
Discipline:

Dermatovenereology, Pathology

Key Words:

Cutaneous melanoma metastases, melanoma, dermoscopic characteristics, skin

UDC:

616.5-006.81-091.8 (043.3)

CERIF  
Classification:

B 200; B 520; B 630; B 725;

Creative  
Commons  
License Type:

CC BY-NC-ND

*„Čovek kada odluči da krene na put, on se za to sprema: imajući u vidu svoje moći, procenjuje da li i kako može stići tamo gde je naumio; ima stav kako će se držati na tom putu; shodno dužini puta i po meri prilika u kojima se može naći, odlučuje šta će poneti sa sobom. A koliko čovek sebe sprema za najvažniji i najduži put- životni put? Za najviši i najvažniji životni podvig - pobediti sebe? Jer čovek tek kad pobedi sebe postaje dostojan dara koji mu je dat- dara slobode.“*

*Patrijarh Pavle*

*Mojoj porodici*

## Zahvalnica

Prof. dr Danici Todorović, mentoru i prijatelju na nesebičnoj pomoći u kreiranju i sprovođenju istraživanja, velikom razumevanju i podršci na putu izrade disertacije,

Prof. dr Željku Mijuškoviću, komentoru, i Prof. dr Lidiji Kandolf na nesebičnoj pomoći u prikupljanju pacijenata, savetima i podršci prilikom izrade doktorske disertacije,

članovima komisije, Prof. dr Miljanu Krstiću i Prof. dr Ivanu Petkoviću na dragocenim savetima u izradi završne verzije disertacije,

dr Nataši Vidović, subspecijalisti patologu, na nesebičnoj pomoći u radu i svakodnevnoj komunikaciji sa Klinikom za patologiju,

Prim. dr Slađani Cekić i dr Andriji Joviću, mojim dragim kolegama, na nesebičnoj pomoći u prikupljanju pacijenata i svakodnevnoj podršci u posebnim trenucima tokom procesa izrade disertacije,

Prof. dr Jeleni Basti, iskrenom prijatelju, na nesebičnoj pomoći, velikoj podršci i dragocenim savetima u završnoj fazi izrade disertacije,

i naravno mojoj porodici, suprugu Zvezdanu, sinovima Aleksi i Dimitriju i mojim roditeljima na veri u mene i beskrajnoj podršci.

## SPISAK KORIŠĆENIH SKRAĆENICA

AJCC – engl. American Joint Committee on Cancer, američko udruženje za stadiranje karcinoma

AK – aktinična keratoza

AKMM – amelanotične kutane metastaze melanoma

AM – amelanotični melanom

BAX – fiziološka funkcija ovog proteina je da obezbeđuje homeostazu tkiva, disregulacija BAX – a dovodi do aberantne ćelijske smrti

BCC – bazocelularni karcinom kože

BCL – 2-kodiran kod ljudi BCL2 genom, je jedan od pripadnika Bcl – 2 porodice regulatornih proteina, BCL2 blokira programiranu ćelijsku smrt

BRAF – gen na hromozumu 7 koji kodira protein koji se naziva BRAF

CDK4 – engl. Cyclin-dependent kinase 4 (ciklin zavisna kinaza 4)

CDKN2A – engl. Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (inhibitor ciklin zavisne kinaze 2A)

CGH – komparativna genomska hibridizacija

CTLA – 4-receptor na T-ćelijama, kontroliše perifernu toleranciju i razvoj autoimunosti

DE – donji ekstremiteti

DS – dermoskopski

ELM – epiluminiscentna mikroskopija

FAMMM – engl. Familial atypical multiple mole and melanoma syndrome (familijarni atipični multipli nevus melanoma sindrom)

FISH – fluorescentna in situ hibridizacija

GE – gornji ekstremiteti

GIST – gastrointestinalni stromalni tumor

HGF – engl. hepatocyte growth factor, faktor rasta hepatocita

HOS – hronično oštećenje od sunca

KM – kutane metastaze

KM – kutane metastaze

KM – kutane metastaze

KMM – kutane metastaze melanoma

KMN – kongenitalni melanocitni nevus

KN – kongenitalni nevus

LM – lentigo maligna

LMM – lentigo maligna melanom

MAPK – mitogen aktivirana protein kinaza

MAPK/ERK – MAP kinaza, mitogenom aktivirana protein kinaza, prvobitno nazvana kinaza regulisana ekstracelularnim signalom (ERKs)

MC1R – engl. Melanocortin 1 Receptor ( melanokortin receptor 1)

MELTUMP – engl. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential, melanocitni tumori neizvesnog malignog potencijala

MITF – engl. Melanocyte inducing transcription factor ( melanocit – indukujući faktor transkripcije)

MMP – matriksne metaloproteinaze

MPNST – engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, maligni tumor omotača perifernih nerava

NAM – engl. nevus – associated melanoma (melanom povezan sa nevusom)

NCI – engl. National Cancer Institute (Nacionalni institut za rak, glavna agencija Savezne vlade SAD za istraživanje malignih bolesti)

NF1 – tumor supresorski gen neurofibromatoze 1

NM – nodularni melanom

NRAS – protoonkogen lociran na hromozomu 1

PAK – pigmentovana aktinična keratoza

PD1 – engl. Programmed cell death protein 1, protein programirane smrti ćelija

PEComa – engl. Perivascular Epitheloid Cell tumor, veoma retka vrsta sarkoma

PFP – engl. parallel furrow pattern, paralelni obrazac brazde

PI3K – fosfatidil inozitol – 3 kinaza, signalni put

PIP3 – engl. phosphatidylinositol (3,4,5) – trisphosphate, osnovna komponenta

PI3K – posredovane onkogeneze

POT1 – engl. The Protection of Telomeres 1 (protein protein zaštite telomera 1)

PRP – engl. parallel ridge pattern, paralelni obrazac grebena

PTEN – fosfataza i homolog TENSin, tumor supresor gen na hromozomu 10

RGP – engl. radial growth phase, radijalna faza rasta

RTK – receptor tirozin kinaze

SCC – spinocelularni karcinom kože

SDDI – engl. Sequential Digital Dermoscopic Imaging

SK – seboroična keratoza

SL – solarni lentigo

SLN – engl. Sentinel lymph nodes, limfni nodusi stražari (prvi čvor u koji se karcinom širi)

SMN – stečeni melanocitni nevus

SSM – engl. superficial spreading melanoma (melanom sa površinskim širenjem)

TBP – engl. Total Body Photography, fotografisanje celog tela

TERT – engl. Telomerase reverse transcriptase (reverzna transkriptaza telomeraze)

UV zračenje – ultravioletno zračenje

VGP – engl. vertical growth phase, vertikalana faza rasta

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	15
2. PREGLED LITERATURE .....	17
2.1. MELANOM KOŽE I SLUZOKOŽA .....	17
2.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	17
2.3. ETIOLOGIJA.....	19
2.3.1. Genetski faktori .....	20
2.3.2. Melanocitni nevusi.....	22
2.3.3. Ultravioletno (UV) zračenje .....	23
2.3.4. Geografski položaj.....	24
2.3.5. Ostali faktori rizika za melanom .....	24
2.4. TUMOROGENEZA MELANOMA.....	25
2.5. IMUNSKI ODGOVOR NA MELANOM .....	28
2.6. KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA MELANOMOM.....	29
2.7. KLINIČKE MANIFESTACIJE MELANOMA .....	29
2.7.1. Melanom sa površinskim širenjem (Superficial Spreading Melanoma, SSM)	30
2.7.2. Nodularni melanom (NM) .....	31
2.7.3. Lentigo maligna i lentigo maligna melanom .....	32
2.7.4. Akralni lentiginozni melanom (ALM).....	33
2.7.5. Ostale varijante melanoma.....	34
2.7.5.1. Amelanotični melanom.....	34
2.7.5.2. Melanom sa karakteristikama Spitz nevusa (Spitzoidni melanom).....	35
2.7.5.3. Dezmodoplastični melanom .....	36
2.7.5.4. Maligni plavi nevus .....	36
2.7.5.5. Melanom mekih tkiva (sarkom svetlih ćelija).....	37
2.7.5.6. Nevoidni melanom (engl. minimal deviation melanoma).....	37
2.7.5.7. Melanom u trudnoći.....	38
2.7.5.8. Melanom u detinjstvu.....	38
2.7.5.9. Melanom sluzokoža.....	39
2.7.5.10. Okularni melanom.....	39
2.7.5.11. Melanom kod imunosuprimiranih osoba.....	40
2.7.5.12. Primarni dermalni melanom.....	40
2.7.5.13. Lentiginozni melanom.....	41
2.7.5.14. Metastatski melanom bez poznatog primarnog tumora.....	41

<b>2.8. DIJAGNOZA MELANOMA .....</b>	<b>42</b>
<b>2.9. DERMOSKOPIJA.....</b>	<b>43</b>
2.9.1. Dermoskopske karakteristike SSM .....	45
2.9.2. Dermoskopske karakteristike nodularnog melanoma.....	47
2.9.3. Dermoskopske karakteristike lentigo maligna melanoma (LMM) .....	48
2.9.4. Dermoskopske karakteristike ALM .....	50
2.9.5. Dermoskopske karakteristike subungvalnog melanoma.....	52
2.9.6. Dermoskopske karakteristike melanoma sluzokoža.....	53
2.9.7. Dermoskopske karakteristike nevoidnog melanoma .....	54
2.9.8. Dermoskopske karakteristike dezmoplastičnog melanoma .....	54
2.9.9. Dermoskopske karakteristike melanoma na kongenitalnim nevusima.....	55
2.9.10. Dermoskopske karakteristike amelanotičnog melanoma (AM) .....	56
2.9.11. Digitalna dermoskopija i fotografija .....	57
2.9.12. Refleksna konfokalna mikroskopija.....	58
<b>2.10. PATOHISTOLOGIJA MELANOMA.....</b>	<b>58</b>
<b>2.11. MIKROSTADIRANJE .....</b>	<b>62</b>
<b>2.12. IMUNOHISTOPATOLOGIJA.....</b>	<b>63</b>
<b>2.13. MOLEKULARNE ANALIZE .....</b>	<b>67</b>
<b>2.14. STADIRANJE MELANOMA .....</b>	<b>68</b>
<b>2.15. PROGNOZA .....</b>	<b>72</b>
<b>2.16. KUTANE METASTAZE MELANOMA (KMM) .....</b>	<b>73</b>
2.16.1. Incidencija KMM.....	73
2.16.2. Klasifikacija KMM.....	73
2.16.3. Patogeneza KMM.....	75
2.16.4. Obrasci metastaziranja kutanog melanoma u koži.....	76
2.16.5. Kliničke manifestacije, tok i prognoza KMM.....	77
2.16.6. Dermoskopski obrasci KMM .....	84
2.16.6. Patohistologija KMM.....	95
2.16.7. Diferencijalna dijagnoza KMM .....	98
<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA .....</b>	<b>99</b>
3.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA: .....	99
3.2. RADNE HIPOTEZE .....	99
<b>4. PACIJENTI I METODE .....</b>	<b>101</b>
4.1. PACIJENTI .....	101
4.2. METODE.....	102
4.2.1. Određivanje fototipa kože po Fitzpatrick-u.....	103

4.2.2.	Određivanje anatomske lokalizacije primarnog melanoma kože i kutanih metastaza melanoma.....	104
4.2.3.	Klasifikacija kutanih metastaza.....	104
4.2.4.	Morfološka klasifikacija kutanih metastaza melanoma .....	104
4.2.5.	Dermoskopsko sagledavanje kutanih metastaza melanoma .....	105
4.2.5.1.	<i>Strukturni obrazac</i> .....	105
4.3.	OSNOVNE METODE STATISTIČKE OBRADJE PODATAKA .....	106
5.	REZULTATI.....	107
5.1.	DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH PACIJENATA.....	107
5.2.	KLINIČKE I PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE PRIMARNOG MELANOMA KOŽE .....	108
5.3.	KLINIČKE KARAKTERISTIKE KMM ISPITIVANE POPULACIJE .....	110
5.4.	DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH KUTANIH METASTAZA.....	118
5.5.	KLINIČKE I DERMOSKOPSKE KARAKTERISTIKE RAVNIH I ELEVIRANIH KMM.....	119
5.6.	KARAKTERISTIKE PIGMENTOVANIH I NEPIGMENTOVANIH KMM. 124	
5.7.	DERMOSKOPSKI OBRASCI KMM ISPITIVANE POPULACIJE .....	129
6.	DISKUSIJA .....	140
7.	ZAKLJUČCI .....	152
8.	LITERATURA .....	155

## 1. UVOD

Melanom je najagresivniji maligni tumor kože koji se javlja najčešće kod relativno mladih osoba od 20. do 60. godine života. Uprkos činjenici da čini 3-5% svih malignih tumora kože, zbog izraženog metastatskog potencijala, melanom u strukturi mortaliteta od malignih tumora kože učestvuje sa 80-90%, zbog čega se ovom karcinomu posvećuje najveća pažnja.

Iako se u mnogim slučajevima može prevenirati, melanom kože ostaje najteži karcinom kože širom sveta. Porast incidencije ove bolesti je među najvećim od svih vrsta karcinoma, sa godišnjim porastom od 3-8% širom sveta, uprkos naporima da se postigne rano otkrivanje i prepoznavanje ove bolesti. Stopa mortaliteta je visoka; premašuje je samo ona kod karcinoma pluća. Razumevanje obima i profila melanomske bolesti je od vitalnog značaja za koncentrisanje i jačanje globalnih napora u prevenciji ove bolesti.

Incidencija melanoma kože varira između pojedinih zemalja što se objašnjava varijacijama u rasnom fenotipu kože, kao i razlikama u izlaganju suncu. Ultravioletno (UV) zračenje sunčeve svetlosti je glavni spoljašnji faktor rizika za razvoj melanoma i nemelanomskih karcinoma kože. Pored toga, faktori rizika domaćina, kao što su broj urođenih i stečenih melanocitnih nevusa, genetska osetljivost i porodična anamneza, igraju centralnu ulogu u razvoju melanoma. Približno 25% slučajeva melanoma nastaje na već postojećem nevusu.

Jedna od najvažnijih karakteristika melanoma je agresivnost i sklonost ka ranom limfogenom i/ili hematogenom metastaziranju. Kutani melanom može metastazirati u različite organe sa promenljivom učestalošću: koža i limfni čvorovi (42–57%), pluća (18–36%), jetra (14–20%), mozak (12–20%), koštana srž (11–17%) i tanko crevo (1–7%).

Skoro polovina pacijenata sa metastatskim melanomom razvije kutane metastaze. Kod izvesnog broja pacijenata metastatski melanom može biti prva manifestacija melanomske bolesti. Kutane metastaze melanoma (KMM) mogu se klinički i histološki zameniti sa primarnim melanomom, benignim melanocitnim nevusima, bazocelularnim karcinomom kože (BCC), adneksalnim tumorima kože. Zbog ovoga je diferencijalna dijagnoza KMM u odnosu na primarni melanom, benigne melanocitne lezije i ostale maligne lezije kože veliki izazov u svakodnevnoj dermatološkoj praksi. Dijagnostikovanje KMM uvršćeno je u novu TNM klasifikaciju i zato je diferenciranje KMM od primarnog melanoma od najveće važnosti zbog uticaja metastaza melanoma na stadiranje bolesti, a terapijski pristup je drastično različit u zavisnosti od stadijuma bolesti.

Značajan napredak u razumevanju kliničkih, patoloških i bioloških karakteristika kutanog metastatskog melanoma nastao je u poslednjih nekoliko decenija.

Dermoskopija je dala neosporan doprinos ranoj dijagnostici melanoma kože o čemu postoje kumulativni dokazi i publikacije u protekle skoro tri decenije koje su revolucionarno poboljšale dijagnostiku melanoma. Dermoskopske karakteristike KMM još uvek nisu precizno definisane. Iako KMM nemaju precizan dermoskopski nalaz, ipak se neki obrasci mogu češće naći nego kod benignih promena na koži i drugih malignih lezija.

Pristup KMM zahteva dobro poznavanje njihovih morfoloških, kliničkih i dermoskopskih karakteristika. Njihovo rano prepoznavanje je presudno za blagovremenu dijagnozu, izbor terapijske procedure i prognozu bolesti.

## **2. PREGLED LITERATURE**

### **2.1. MELANOM KOŽE I SLUZOKOŽA**

Melanom je maligni tumor melanocita koji poslednje četiri decenije beleži konstantno povećanje incidencije. Kutani melanom je najagresivnija metastatska forma karcinoma kože nepredvidivog ishoda. Klinički je melanom heterogeno oboljenje čija se dijagnostika zasniva na kliničkom i dermoskopskom prepoznavanju sumnjivih promena, biopsiji i histopatološkom pregledu uzorka. Savremene metode dijagnostike uključuju konfokalnu lasersku mikroskopiju i molekularno-biološke analize (1).

### **2.2. EPIDEMIOLOGIJA**

Melanom je značajan problem javnog zdravlja na globalnom nivou i karakteriše ga visoka učestalost u populaciji svetle puti evropskog porekla i nesrazmerna smrtnost u zemljama u tranziciji (2). Ovoj, u prošlosti, retkoj bolesti, stopa incidencije se povećavala tokom poslednjih 50 godina kod osoba svetle kože evropskog porekla (3,4). Veći deo ovog povećanja incidence je verovatno posledica promene načina života, povećane izloženosti ugrožene populacije UV zračenju, snažnom i sveprisutnom faktoru rizika za melanom, koji prirodno emituje sunce, ali i veštački izvori, kao i globalne atmosferske promene (5,6).

U većini evropskih zemalja melanom se može naći među deset najčešćih maligniteta, a njegov izraženi metastatski potencijal, visoki mortalitet i povećanje složenosti i troškova nege bolesnika u uznapredovalim stadijumima bolesti čine da melanom predstavlja značajan teret za javno zdravlje (7).

Za razliku od drugih solidnih tumora, melanom uglavnom pogađa mlade i sredovečne osobe (srednja starost pri postavljanju dijagnoze, 57 godina). Incidencija raste linearno od 25. godine sve do 50. godine, a zatim opada, posebno kod ženskog pola. Kada se analiziraju podaci o incidenciji u odnosu na pol, ženski pol je češći u mlađim starosnim grupama, dok muški pol preovladava nakon 55. godine (8).

U Evropi najveće stope incidencije zabeležene su u skandinavskim zemljama, kao i u Holandiji, Nemačkoj, Švajcarskoj, Belgiji i Sloveniji. Ove razlike mogu se objasniti varijacijama fototipa kože, insolacije i obrascima izlaganja suncu. Uprkos tome što se Srbija nalazi među zemljama sa nižim rizikom obolevanja, procene pokazuju da su muškarci u Srbiji u visokom riziku umiranja od melanoma, odmah posle muškaraca u Norveškoj. Podaci o

epidemiologiji melanoma u Južnoj Evropi i u balkanskoj regiji otkrili su razlike koje se samo delimično mogu pripisati geografskim i etničkim različitostima. Oni ukazuju na verovatno nepotpuno prijavljivanje i kasno otkrivanje melanoma u pojedinim državama Jugoistočne Evrope, pa i u Srbiji (9, 10, 11).

Preživljavanje obolelih od melanoma premašilo je 90% za petogodišnju relativnu stopu za nordijske ili zapadne zemlje, ali je ispod 60% u istočnoj Evropi za ljude dijagnostifikovane tokom protekle decenije (12).

U istraživanju Arnolda M. i sar. koje se bavilo procenom učestalosti melanoma od 2020. do 2040. godine, procenjeno je 325 000 novih slučajeva melanoma u čitavom svetu (174 000 muškaraca, 151 000 žena) i 57 000 letalnih ishoda (32 000 muškaraca, 25 000 žena) za 2020. godine. Stope među muškarcima (42 na 100 000 ljudi/godišnje) i ženama (31 na 100 000 ljudi/godišnje) procenjene u Australiji/Novom Zelandu, a zatim u Zapadnoj Evropi (19 na 100 000 ljudi/godišnje za muškarce i žene), Severnoj Americi (18 na 100 000 ljudi/godišnje za muškarce, 14 na 100 000 ljudi/godišnje za žene) i Severnoj Evropi (17 na 100 000 ljudi/godišnje za muškarce, 18 na 100 000 ljudi/godišnje za žene). Melanom je i dalje bio redak u većini afričkih i azijskih zemalja, sa stopom incidencije obično manjom od 1 na 100 000 ljudi/godišnje. Stope mortaliteta su dostigle vrhunac od 5 na 100 000 ljudi/godišnje na Novom Zelandu, a geografske varijacije bile su manje izražene nego za incidenciju. Melanom je bio češći kod muškaraca nego kod žena u većini svetskih regiona. Ako se stope iz 2020. nastave, procenjuje se da će se učestalost melanoma povećati na 510 000 novih slučajeva (oko 50%) kao i 96 000 letalnih ishoda (povećanje od 68%) do 2040. godine. Na nacionalnom nivou, procenjena incidencija je varirala više od 36 puta (od 36 na 100 000 ljudi/godišnje u Australiji do manje od 1 na 100 000 ljudi/godišnje u mnogim afričkim i azijskim zemljama), a mortalitet je varirao za više od 5 puta (sa 5 na 100 000 ljudi/godišnje na Novom Zelandu do manje od 1 na 100 000 ljudi/godišnje u mnogim afričkim i azijskim zemljama) (2).

Melanom kože je, 2015. godine u Republici Srbiji, bio jedanaesti najčešći maligni tumor, kako u obolevanju, tako i u umiranju kod osoba oba pola, sa učešćem od 1,7% u strukturi obolevanja i 1,4% u strukturi umiranja od malignih tumora. U toku 2015. registrovane su 634 osobe sa melanomom (332 muškarca i 302 žene), a standardizovana incidencija (ASR-W) na standardnu populaciju sveta iznosila je 5,1 na 100 000. Iste godine, od melanoma je umrlo 300 osoba (190 muškaraca i 110 žena), a standardizovana stopa mortaliteta (ASR-W) na standardnu populaciju sveta iznosila je 2,08 na 100 000 (13). Prema podacima Registra za rak Republike Srbije u periodu od 2010. do 2015. godine, u Centralnoj Srbiji je, godišnje, u proseku

registrovano 629 novoobolelih od melanoma (325 muškaraca i 304 žene). Prema istom izvoru, u periodu od 2010. do 2015. godine godišnje je, u proseku, registrovana 261 osoba umrla od melanoma (159 muškaraca i 102 žene). Prema podacima iz Nacionalnog vodiča za melanom iz 2019. godine u posmatranom desetogodišnjem periodu od 2006. do 2015. godine registrovan je porast stopa incidencije od melanoma kod oba pola, izuzev 2013. i 2014. godine, što može da se pripiše lošijoj registraciji, a što je uticalo na funkciju linearnog trenda kod muškaraca (14). U posmatranom periodu, stope umiranja od melanoma beleže linearni porast kod oba pola, s tim što je izraženiji kod muškaraca ( $y=2,25+0,031x$ ) nego kod žena ( $y=1,4+0,001x$ ), verovatno zbog kasnog otkrivanja već uznapredovale bolesti. Prema procenama SZO i IARC-a (2018. godine) procenjena incidencija (ASR-W) u Srbiji iznosi 9,7 na 100 000 kod muškaraca i 8,4 na 100 000 kod žena. U odnosu na druge zemlje (npr. Australija, Novi Zeland) Srbija se, sa stopama oboljevanja koje su četiri puta manje u odnosu na najviše procenjene u svetu, nalazi u grupi zemalja sa nižim rizikom oboljevanja (9,15). Prema istom izvoru, melanom kože je najučestaliji u Australiji i Novom Zelandu i procenjena incidencija iznosila je 33,6 na 100 000 kod oba pola. Procenjene stope incidencije od melanoma u Severnoj Americi (12,6 na 100 000) i u Evropi (11,2 na 100 000) iznose gotovo trećinu procenjene incidencije u Australiji. Naizgled manja incidencija melanoma u Srbiji može biti posledica netačnog prijavljivanja pacijenata sa dijagnozom melanoma. Prema podacima Nacionalnog instituta za rak SAD (National Cancer Institute, NCI), melanom je u 2023. godine bio peti najčešći malignitet kod muškaraca i žena u SAD (16).

Očekuje se da će teret melanoma nastaviti da raste u budućnosti širom Evrope. Takođe se očekuje se da će broj prijavljenih novih slučajeva rasti kako stanovništvo stari i kako se svest i rano otkrivanje bolesti povećavaju, dok se ponašanje vezano za sunce izgleda neće značajno promeniti. Predviđeno je da će stope incidencije porasti do 2026. godine u Severnoj Evropi, a da će se kasnije stabilizovati (9, 17).

### **2.3. ETIOLOGIJA**

Razvoj melanoma posledica je interakcije genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine. Ova interakcija od uticaja je ne samo na incidenciju melanoma već i na kliničke odlike i onkogenezu.

Faktori rizika za razvoj melanoma mogu se klasifikovati u tri grupe: genetski, epigenetski i ekološki (18).

### 2.3.1. Genetski faktori

Genetski faktori uključuju porodičnu anamnezu, tipove kože po Fitzpatrick-u 1 ili 2 (bleda koža koja lako izgori i nikada ne pocrni i crvena kosa) i defekte u mehanizmima reparacije DNA (19).

Porodična anamneza raka kože povećava verovatnoću razvoja melanoma, a ona je još veća ukoliko postoje brojni atipični nevusi što je poznato kao familijarni atipični multipli nevus melanoma sindrom (FAMMM – familial atypical multiple mole and melanoma syndrome). Porodični melanom čini 5-12% svih melanoma (20, 21). Nasleđeni genetski defekti u CDKN2A i CDK4 koji remete ćelijski ciklus u melanocitima povezani su sa razvojem porodičnog melanoma. Drugi genetski poremećaj je xeroderma pigmentosum gde pacijenti imaju redukovanu sposobnost obnavljanja oštećenja DNA izazvanih UV zračenjem (22, 23, 24).

Većina malignih tumora kod čoveka je multifaktorijalno uslovljena, odnosno rezultat je složenih interakcija između gena i životne sredine, odnosno genetike i epigenetike. Ovi tumori nastaju iz ćelija koje su akumulirale mutacije tokom života, što na kraju dovodi do njihove maligne transformacije. Takvi tumori su sporadični (25, 26). Mali deo svih malignih tumora (oko 10%) je nasledan. Ovi tumori se javljaju kod osoba rođenih sa mutacijom gena. Mutacija gena je ili nasleđena od jednog roditelja ili se javlja tokom gametogeneze tako da je mutirani gen prisutan u svakoj somatskoj ćeliji. Da li će osoba razviti melanom ili neće, zavisi od penetrantnosti gena. Da li će gen imati fenotipsku ekspresiju ili ne zavisi od drugih faktora koji povećavaju ili smanjuju rizik, a kod melanoma su to broj nevusa i fotoekspozicija (27, 28).

CDKN2A (inhibitor ciklin zavisne kinaze 2A) predstavlja glavni visokopenetrantni genetski lokus koji doprinosi sklonosti porodičnom melanomu i odgovoran je za oko 2% svih melanoma (29). Nalazi se na kratkom kraku hromozoma 9 na lokusu 9p21.3. Ovaj lokus kodira dva proteina od kojih je jedan p53 protein (tumor supresor p53), poznat kao „anđeo čuvar“ ljudskog genoma jer je njegova ekspresija povećana u ćelijama koje trpe oštećenje DNA. Inaktivirajuće mutacije CDKN2A odgovorne su za 50-90% povećanja rizika za melanom kod nosioca mutacije do 80. godine života. Nasledne mutacije u ovom genu otkrivamo kod 30-40% porodica sa 3 ili više članova sa melanomom (30).

CDK4 (ciklin zavisna kinaza 4) je drugi visokopenetrantni gen sa kritičnom ulogom u kontroli ćelijskog ciklusa i sklonosti za razvoj melanoma. Ovaj gen nalazi se na kratkom kraku hromozoma 12 (12k14) i mutiran je u oko 4% slučajeva melanoma. Srednja starost dijagnoze

melanoma u porodicama sa ovom mutacijom je 39 godina, sa procenjenom doživotnom penetracijom od 74% (31, 32).

TERT (reverzna transkriptaza telomeraze) je gen koji se nalazi na kratkom kraku hromozoma 5, lokus 5p15.33. Mutacije u ovom genu su karakteristične i za sporadične i za nasledne melanome. Telomeraza sprečava skraćivanje hromatida prilikom replikacije DNA (33). Mutacije u promotorskom regionu TERT ukazuju na lošiju prognozu i mogu se koristiti kao marker kraćeg preživljavanja ovih pacijenata (34). Inhibicija aktivnosti ovog gena i srodnog proteina može biti potencijalna terapijska meta za pacijente sa melanomom (35).

POT1 (protein zaštite telomera 1) je gen koji se nalazi na dugom kraku hromozoma 7 (7k31.33). Njegov proteinski proizvod je uključen u regulaciju dužine telomera i održavanje stabilnosti hromozoma (36). Prema jednoj studiji, POT1 jedan je od najčešće mutiranih gena u naslednom melanomu, zajedno sa CDKN2A (37).

MC1R (melanokortin receptor 1) je gen koji se nalazi na dugom kraku hromozoma 16 (16k24.3) i pripada genima sa niskom penetrantnošću. Ovaj gen kodira MC1R koji pripada porodici receptora vezanih za G protein, a njegova uloga je u biosintezi melanina, odnosno vezivanju  $\alpha$ -MSH i signalnog proteina, koja se odvija u melanozomima melanocita. Rezultat toga je sinteza eumelanina iz tirozina. Na taj način ovaj gen učestvuje u regulaciji pigmentacije kože, a njegove varijante doprinose povećanoj osetljivosti na UV zrake i sklonosti za razvoj melanoma (38, 39). Polimorfizam gena MC1R uzrok je promena u melanogenezi od fotoprotektivnog eumelanina ka feomelaninu koji pruža znatno manju zaštitu od UV zraka. Fenotip sa riđom kosom i svetlom puti, pegama i nesposobnošću stvaranja zaštitnog pigmenta, povezan je sa najvišim rizikom za nastanak melanoma (40). Funkcija gena MC1R odnosi se i na zaštitu DNA od oksidativnog stresa i na taj način ima ulogu u nastanku melanoma (41).

MITF (melanocit-indukujući faktor transkripcije) je gen koji se nalazi na kratkom kraku hromozoma 3 (3p13). Ima centralnu ulogu u regulisanju sinteze melanina u melanocitima preko regulacije ekspresije tirozinaze i tirozinaza-srodnih proteina (42).

BRAF je lociran na hromozomu 7 (7k34). On kodira BRAF protein, koji učestvuje u signalnom putu MAP kinaze/ERK. Ovaj put reguliše važne ćelijske funkcije, uključujući ćelijski rast, diferencijaciju, proliferaciju, starenje i apoptozu. Kao rezultat mutacije BRAF gena dolazi do nekontrolisane deobe i diferencijacije ćelija što rezultira razvojem melanoma (43). Ova mutacija je česta u displastičnim nevusima i melanomima lokalizovanim na fotoekspoziranim delovima tela (44).

PTEN gen je humani tumor supresor gen lociran na hromozomu 10. U slučaju njegove mutacije dolazi do nekontrolisane ćelijske proliferacije. Ova mutacija se nalazi kod 10-20% pacijenata sa primarnim melanomom (19).

NRAS protoonkogen lociran je na hromozomu 1 i njegove mutacije se nalaze uglavnom kod nodularnih formi melanoma i kod melanoma veće debljine (>1 mm) (45).

Ostali genski lokusi, faktori rizika za melanom, regulišu pigmentaciju (ASIP, TYR), nastanak nevusa (PLA2G6, MTAP, IRF4) i popravku DNA i apoptozu (TIPARP, ATM) (46).

### **2.3.2. Melanocitni nevusi**

Melanocitni nevusi predstavljaju jedan od najznačajnijih nezavisnih faktora rizika za melanom. Povezanost nevusa, koji predstavljaju urođene ili stečene benigne proliferacije melanocita, i melanoma i dalje je nejasna (47). Klinički, povećan broj melanocitnih nevusa i prisustvo atipičnih nevusa prepoznati su kao faktori rizika za razvoj melanoma. U meta-analizi o nevusima kao faktorima rizika za melanom, najveći rizik (oko 7 puta) za melanom je primećen kod osoba sa više od 100 nevusa. Postojanje nekoliko atipičnih nevusa je u korelaciji sa šestostruko većim rizikom za nastanak melanoma u poređenju sa odsustvom atipičnih nevusa (48). Najveći objavljeni relativni rizik za nastanak melanoma kod osoba sa atipičnim melanocitnim nevusima bez sindroma atipičnog nevusa iznosi do 32 puta za 10 i više prisutnih atipičnih melanocitnih nevusa (49). Najveći rizik za razvoj melanoma imaju bolesnici sa sindromom atipičnog nevusa- do 500 puta veći rizik (50).

Procenjeni rizik od progresije jednog nevusa u melanom je manji od 0,0005% godišnjeg rizika, tako da će većina nevusa ostati stabilna i neće se transformisati u melanom (51).

Stečeni melanocitni nevusi su istovremeno i pokazatelji izlaganja UV zracima i oštećenja DNA melanocita. U studiji koja je sprovedena na australijskoj deci, MacLennan i sar. utvrdili su da deca sa svetlijom kožom imaju veću gustinu nevusa (52). Istraživanje Bauera i sar. u Nemačkoj pokazalo je da je broj melanocitnih nevusa kod dece pretežno povezan sa vremenom provedenim u sunčanim krajevima kao i aktivnostima na otvorenom kod kuće (53). Kada se ispituju histopatološki uzorci melanoma, samo trećina melanoma je povezana sa nevusom (engl. nevus-associated melanoma, NAM), dok se za većinu melanoma smatra da se formira de novo. Iako prijavljena stopa NAM varira, najčešće prijavljivana stopa je 20-30% (54, 55). Verovatnoća više stope NAM može se objasniti da se kod debljeg melanoma

komponenta nevusa ne može detektovati jer može biti prikrivena ili uništena tumorskim tkivom. Takođe, u koži se često nalaze mala, supklinička gnezda nevusa i ovi „mikronevusi“ mogu poslužiti kao prekursori melanoma (56, 57).

Na broj nevusa utiču konstitucionni faktori poput pola, svetle puti, svetle kose i očiju, prisustvo efelida i evropska etnička pripadnost. Broj nevusa je starosno zavisian, povećava se do srednjeg životnog doba, a zatim se smanjuje (58). Veći broj nevusa kod dečaka dokumentovan je u više navrata. Aguilera i sar. su uočili statistički značajnu razliku u broju nevusa među polovima, pri čemu su dečaci imali veći ukupan broj nevusa u odnosu na devojčice (59). Svetlopute osobe imaju više melanocitnih nevusa nego tamnopute, a broj nevusa i rizik za melanom najveći su u slučaju melanoma sa površinskim širenjem (engl. superficial spreading melanoma, SSM) (60). Ipak, Wiecker i sar. nisu uočili vezu između fototipa kože i broja stečenih melanocitnih nevusa (SMN) (61). U njihovoj studiji deca sa fototipom I imala su obrnut odnos sa brojem SMN u poređenju sa decom sa fototipom kože IV. Postoje rasne razlike u incidenciji i distribuciji nevusa. SMN su 3 puta ređe prisutni kod crnaca i Azijata u odnosu na belce (62). Kongenitalni melanocitni nevusi (KMN) povezuju se sa povećanim rizikom za razvoj melanoma, ali rizik nije isti za sve kongenitalne nevuse. Džinovski KMN koji zahvataju preko 5% površine tela i koji su veoma retki (1 na 500 000 novorođene dece) značajno povećavaju rizik za razvoj melanoma (49, 63).

### **2.3.3. Ultravioletno (UV) zračenje**

Izlaganje ultravioletnom (UV) zračenju je vodeći faktor rizika za nastanak melanoma. UV zračenje oštećuje kožu neposredno, stvaranjem opekotina, i posredno, izazivajući mutacije gena, dovodeći do oksidativnog stresa, imunosupresije, stvaranja ciklobutanskih pirimidinskih dimera i faktora rasta. Prirodna sunčeva svetlost kao i sistemi veštačkog osvetljenja su izvori UV zračenja (64).

Svetlosni spektar ovog zračenja uključuje elektromagnetne talase sa dužinom između 200 i 400nm. Zračenje UVB talasne dužine između 290 i 320 nm je najkancerogenije za kožu (65).

UVA zraci su takođe uzroci mutacija i stvaranja mutagenih proizvoda tako da prevencija melanoma podrazumeva zaštitu od UVB i UVA zračenja (66). Posebnu opasnost predstavlja kratkotrajno, povremeno izlaganje UV zračenju sa opekotinama. Ovakvo izlaganje UV

zračenju, najčešće tokom godišnjih odmora, dovodi se u vezu i sa većim brojem nevusa, posebno na pokrivenim delovima tela, koji su navedeni kao faktor rizika za melanom (61).

Oko 80% melanoma nastaje na delovima kože povremeno izloženim suncu. Preterano izlaganje suncu i UV zračenju i česte opekotine od sunca, posebno u mlađem uzrastu, značajno povećava rizik od melanoma kože. Anamnestički podaci o opekotinama od sunca u detinjstvu sa više od 5 epizoda teških opekotina od sunca nosi dvostruko veći rizik za razvoj melanoma kože (67, 68, 69, 70).

Praćenje pacijenata sa psorijazom koji su podvrgnuti UVA zračenju kroz fototerapiju (PUVA), kao i pojedinaca koji koriste solarijum otkrilo je povećan rizik od melanoma u ovoj populaciji (71).

Nekoliko studija i meta-analiza pokazale su pozitivnu povezanost između rizika za razvoj melanoma kože i upotrebe solarijuma, posebno u mladim godinama što je od važnosti za javno zdravlje. UV zračenje iz solarijuma je dokazani kancerogen i prema WHO formalno je klasifikovano kao dodatni kancerogen (72, 73).

#### **2.3.4. Geografski položaj**

Učestalost kutanog melanoma varira od geografskog položaja. Najveća je incidencija u Australiji i Novom Zelandu. U Evropi je najveća incidencija u severnoj Evropi, posebno Skandinaviji, dok je najmanja incidencija kutanog melanoma u Evropi u istočnoj i južnoj Evropi (74, 75).

#### **2.3.5. Ostali faktori rizika za melanom**

Sistemska imunosupresija ciklosporinom i sirolimusom kod pacijenata sa transplantiranim bubregom dovodi do inaktivacije tumorskih supresora kao što su p53 i PTCH i aktivacije protoonkogenih HRAS, KRAS i NRAS. Ovo je uzrok oštećenju i održavanju DNA mutacija i razvoju melanoma kože (76). Kod pacijenata sa AIDS-om veća je verovatnoća razvoja melanoma jer je kontinuirana imunosupresija uzrok pojave i progresije brojnih solidnih tumora (77).

Upotreba pesticida (dichlorprop, atrazine, propanil, paraquat, diquat, thiocarbamates, alachlor, acetochlor, metolachlor, imazethapyr, pendimethalin, and glyphosate) nosi povećani rizik razvoja akralnog melanoma na dlanovima i tabanima (78).

Bolesnik sa ličnom anamnezom za melanom ima povećan rizik za ponovno javljanje melanoma. Približno 1-8% bolesnika sa prethodnim melanomom razvije nove primarne melanome. Ovo se odnosi i na bolesnike sa in situ melanomom, posebno u toku prve dve godine nakon dijagnoze (14, 15).

Pacijenti sa nemalanomskim karcinomima kože (SCC i BCC) i aktiničnim keratozama (AK) imaju povećani rizik razvoja melanoma kože. Ovo je verovatno posledica uloge genetskih faktora i produžene ekspozicije sunčevoj svetlosti u etiologiji ovih tumora (79, 80).

Lična anamneza za maligne tumore u detinjstvu i Parkinsonova bolest se opisuju kao faktori rizika za kutani melanom (46).

Nijedan drugi faktor životne sredine, uključujući zavisnost od duvana/dima, nije povezan sa melanomom (81).

## **2.4. TUMOROGENEZA MELANOMA**

Melanom je, kao i druge maligne bolesti, genetsko oboljenje koje je posledica progresivnih izmena u genetskom materijalu, odnosno DNA. Ove genetske alteracije nastaju sporadično, mogu biti somatske ili povezane sa nasleđem, a faktori okoline direktno ili indirektno doprinose akumulaciji genetskih izmena. Mutacije koje otkrivamo u ćelijama melanoma su brojne i raznovrsne; neke od njih dovode do maligne alteracije melanocita („pokretačke“ ili driver mutations) dok su druge samo usputan nalaz, bez funkcionalnih posledica („saputničke“ ili passenger mutations) (82).

Nastale mutacije omogućavaju malignim ćelijama samodovoljnost u pogledu signala za proliferaciju, neosetljivost na inhibitore rasta, uspešnu angiogenezu, izbegavanje apoptoze, neograničeno umnožavanje, izbegavanje imunološkog nadzora i, kao posledicu, invaziju tkiva i metastaziranje. Promene u ekspresiji kao posledica mutacija pogađaju onkogene i/ili gene supresore tumora. Obično mutacije jednog od alela onkogeni (npr. NRAS ili BRAF) izazivaju proliferaciju melanocita, ali i starenje i umiranje ovih ćelija usled aktivacije tumor supresorskih gena (npr. PTEN, p53, p16), odnosno apoptoze. Kada mutacije zahvate i ove gene, stvoreni su preduslovi za punu malignu transformaciju. Ćelije melanoma mogu da ispoljavaju načelno dve

vrste „transkriptoma“, proliferacioni i invazivni koji odgovaraju fazi umnožavanja, odnosno fazi metastaziranja tumora (83).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2018. godine klasifikovala 9 različitih evolucionih puteva za nastanak kutanih, mukoznih i uvealnih melanoma na osnovu genetskih promena, potencijalnih prekursorskih lezija i stepena hroničnog oštećenja od sunca (HOS). Ovi putevi uključuju: melanom sa niskim HOS, kao što je površinski šireći melanom (SSM) koji može nastati iz nevusa ili displastičnog nevusa (1); melanom sa visokim HOS, kao što je lentigo maligna melanom (LMM) koji može da potiče od melanoma in situ, a ne od benignih prekursora (2); dezmoplastični melanom, koji nema poznatog benignog prethodnika (3); Spitz melanom koji može imati Spitz nevus za prekursora (4); akralni melanom koji u manjem broju nastaje iz nevusa (5); melanom sluzokože koji nema poznatog benignog prethodnika (6); melanom koji se razvija iz kongenitalnog nevusa (7); melanom koji nastaje u blue nevusu (8); uvealni melanom koji može imati uvealni nevus za prethodnika (9). Nodularni melanom, može nastati iz bilo kog gore pomenutog puta, odakle potiču njegove epidemiološke i genomske različitosti (84, 85).

Kutani melanom je jedan od najagresivnijih oblika karcinoma i jedan od vodećih uzroka smrti zbog svoje metastatske moći. Više studija pokazalo je da je širenje melanoma rezultat mutacija gena i promena u mikrokruženju tumora koje karakteriše prekomerna ekspresija proteina sposobnih da favorizuju invaziju tumora i okolnu infiltraciju (86, 87). Ključnu ulogu u ovome ima prekomerna ekspresija matriksnih metaloproteinaza (MMP), posebno MMP-9 i MMP-2 koje su odgovorne za infiltraciju okoline i širenje tumorskih ćelija krvotokom (88, 89).

Neki od ključnih signalnih puteva u humanim ćelijama i njihovi poremećaji otkriveni su u ćelijama melanoma:

1. Signalni put mitogen aktivirane protein kinaze (MAPK)

Ovaj kaskadni signalni put odgovoran je za proliferaciju ćelija, rast, migraciju ćelija i aktivira se skoro kod svih vrsta melanoma. On je aktivan u normalnim uslovima ali u slučaju melanoma je prekomerno aktiviran (1). Aktivira se nakon vezivanja faktora rasta za receptore tirozin kinaze (RTK). Stimulacija ovih receptora aktivira proteine porodice RAS – monomerni G proteini (NRAS) i kaskadnu aktivaciju serin/treonin protein kinaze (BRAF), što rezultira aktivacijom ERK kinaze. U 80% slučajeva melanoma ili melanocitnih nevusa primećuju se mutacije u NRAS i BRAF što potvrđuje presudnu ulogu MAPK puta. Razumevanje ovog puta dovelo je do razvoja ciljane terapije BRAF inhibitorima samostalno ili u kombinaciji sa MEK

inhibitorima za pacijente sa aktivirajućim mutacijama u BRAF (90, 91). 37 do 50% melanoma nose somatsku mutaciju u BRAF genu sa najvećom učestalošću kod kutanih površinsko širećih melanoma (SSM) nastalih i na koži povremeno izlaganoj suncu (92). Obično se detektuju BRAF mutacije u kutanom melanomu koje su nastale zamenom aminokiseline valina glutaminskom kiselinom na položaju 600 (V600E BRAF mutacija). Ovako nastaje aktivni enzim koji za svoju aktivnost ne treba NRAS i neprestano aktiviše nishodni deo kaskade sa posledičnom aktivacijom ERK (93). Kod melanoma BRAF mutacije izazivaju nekontrolisanu proliferaciju. Ove mutacije su češće kod žena i koreliraju obrnuto sa godinama, dok se stopa BRAF V600K mutacija povećava sa godinama (94). Drugi najčešći uzrok aberantne signalizacije kroz MAPK put u kutanom melanomu predstavljen je mutacijama koje aktiviraju NRAS. NRAS mutacije se nalaze kod 15 do 30% melanoma. NRAS i BRAF mutacije se smatraju međusobno isključivim (91, 93).

## 2. Signalni put fosfatidil inozitol-3 kinaze (PI3K)

Fosfatidil inozitol-3 kinaze (PI3K) su enzimi koji aktivišu RTK i učestvuju u regulaciji rasta, proliferacije, diferencijacije, kretanja i apoptoze ćelija. PTEN lipidna fosfataza igra suštinsku ulogu u suprotstavljanju ovom putu pretvaranjem PIP3 nazad u PIP2. Inaktivacija gena za PTEN usled mutacija nalazi se u 30 do 50% melanoma i jedan je od mehanizama tumorigeneze preko povećavanja aktivnosti signalnog puta PI3K (95, 96).

## 3. Signalni put MC1R-MITF

MITF je transkripcioni faktor povezan sa mikroftalmijom i on je ključni regulator u diferencijaciji melanocita. MITF se pokreće aktivacijom melanokortin 1 receptora (MC1R), koji se aktivira vezivanjem melanokortina (ACTH i  $\alpha$ -MSH). Gen za MITF može biti umnožen u ćelijama melanoma (kod 15 do 20% melanoma), češće kod metastatskih melanoma (64).

## 4. Notch signalni put

Ovaj signalni put uključuje porodicu transmembranskih receptora i njihove ligande. Može funkcionisati kao promotor tumora ili supresor, zavisno do vrste ćelija. Njegova aktivacija preko prekomerne ekspresije receptora 1, 2 i 4 igra ulogu u progresiji melanoma i metastaziranju. Ovaj signalni put uključen je u transformaciju normalnog melanocita u melanomsku ćeliju (97, 98).

## 5. Izmene drugih gena kod melanoma i epigenetski mehanizmi

c-KIT je klasični proto-onkogen koji kodira receptor tirozin kinaze (RTK). Mutacije c-KIT-a uzrok su nedovoljne pigmentacije kože (99). Mutacije i amplifikacija KIT gena nalaze se u melanomima na područjima kože hronično izloženim suncu, kao i akralnim melanomima. U ciljanoj terapiji KIT inhibitori su efikasni kod melanoma (10-30%) ali sa nižim stepenom kliničkog odgovora u poređenju sa gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST), gde je njihova efikasnost registrovana u preko 70% (64,99).

c-MET (drugi receptor tirozin kinaze) i njegov ligand – faktor rasta hepatocita (HGF), aktiviraju različite ćelijske signalne puteve, uključujući proliferaciju, pokretljivost, migraciju i invaziju. Aberantna aktivacija c-MET-a povezuje se sa rastom tumora i metastaziranjem. Ekspresija c-MET-a korelira sa progresijom melanoma. Ovo se dešava usled prekomernog lučenja liganda HGF od strane tumorskih ćelija ili mikrokruženja melanoma (99, 100).

NF1 (tumor supresorski gen neurofibromatoze 1) mutacije identifikovane su kod 10 do 15% slučajeva melanoma i ovo je treći najčešće mutirani gen kod melanoma (101). Ove mutacije češće su kod melanoma povezanih sa hroničnom ekspozicijom suncu i obično se udruženo sreću sa BRAF ili NRAS mutacijama (102, 103).

TERT (reverzna transkriptaza telomeraze) je gen koji kodira katalitičku subjedinicu telomeraze, enzima koji dodaje nukleotide do telomera. U normalnim ćelijama aktivnost TERT je niska, što vodi starenju i smrti ćelije. Mutacije TERT gena primećene su kod 77% prekursorskih lezija melanoma i u velikom broju ćelija samog melanoma. Melanomi sa mutacijom TERT gena imaju lošu prognozu (104).

Polimorfizam gena koji kodiraju proteine ključne za apoptozu i preživljavanje: BAX, DM2, BCL-2, povezani su sa nastankom kutanog melanoma (105). Mutacije gena utvrđenih u melanomu poput proteaza (MMP, ADAM, ADAMTS), fosfataza (PTPRD) nisu razjašnjene i iskorišćene u ciljanoj terapiji (106).

miRNK ( mikroRNK) mutacije gena značajne su za proliferaciju, apoptozu i metastaze melanoma. Računa se na njihov značaj u prognozi i terapiji melanoma (107).

## 2.5. IMUNSKI ODGOVOR NA MELANOM

Imunitet protiv melanoma podrazumeva oba tipa imunog odgovora: humoralni i ćelijski posredovan. Da bi preživele, melanomske ćelije mogu da modifikuju imuni odgovor upotrebom

nekoliko mehanizama kao što su smanjena ili inaktivisana prezentacija antigena, imunološka barijera u mikrookruženju melanoma, disfunkcija T ćelija i negativnih regulatornih puteva u T ćelijama (79, 108, 109).

CTLA-4 receptor na T limfocitima i protein programirane smrti ćelija (PD1) predstavljaju dve imunološke kontrolne tačke koje regulišu homeostazu imunološkog sistema preko inhibicije aktivacije T ćelija. Razvoj monoklonskih antitela usmerenih protiv CTLA-4 (ipilimumab) i PD1 (nivolumab, pembrolizumab) koji eliminišu inhibiciju aktivnosti T ćelija i vraćaju im sposobnost prepoznavanja tumorskih ćelija, doveo je do napretka u lečenju melanomske bolesti obezbeđujući bolji terapijski odgovor i bolje dugoročno preživljavanje bolesnika (79, 110, 111).

Indirektni dokazi imunogenosti melanoma su njegova sporadična spontana regresija, limfocitna infiltracija tumorske mase, pojava hipopigmentacije oko melanoma i nevusa i povoljan prognostički značaj vitiliga kod pacijenata sa melanomom (112,113, 114).

## **2.6. KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA MELANOMOM**

Žene generalno pokazuju bolju prognozu i ukupno preživljavanje od muškaraca, verovatno zbog interakcije polnih hormona sa melanomskim ćelijama. Postoje izveštaji da žene imaju jači imuni sistem ali ostaje nepoznat precizan mehanizam (129, 130).

Melanom je bolest starije dobi i akumulacija somatskih mutacija unutar melanocita, nasleđenih ili stečenih, vodi transformaciji melanocita u melanom. Prosečna starost u vreme dijagnoze melanoma u SAD-u je 65 godina, a u vreme smrti 71 godina, a u svetu incidencija melanoma dostiže vrhunac između 70 i 80 godina (131,132).

## **2.7. KLINIČKE MANIFESTACIJE MELANOMA**

Mešovita klasifikacija melanoma na osnovu kliničkih, histopatoloških i bioloških karakteristika razlikuje 4 glavna tipa melanoma: melanom sa površinskim širenjem (superficial spreading melanoma, SSM), nodularni melanom, lentigo maligna melanom (LMM) i akralni lentiginozni melanom (ALM).

Dodatni tipovi melanoma su: amelanotični melanom, melanom sluzokoža, nevoidni melanom, dezmozoplastični melanom, melanom u detinjstvu, melanom trudnica, melanom koji se razvija u kongenitalnim nevusima (115).

### **2.7.1. Melanom sa površinskim širenjem (Superficial Spreading Melanoma, SSM)**

Superficial spreading melanoma (SSM) je najčešći tip kutanog melanoma kod ljudi svetle puti, čini 60-70% svih melanoma i dijagnostikuje se najčešće u dobi između 40 i 60 godina. SSM javlja se na bilo kom mestu, ali najčešće na trupu (leđima) muškaraca i nogama (zadnja strana) žena. Povezuje se sa intermitentnim izlaganjem suncu. Promena počinje kao asimptomatska smeđa do crna mrlja sa varijacijama u boji, uključujući bronzanu, smeđu, sivu, crnu, ljubičastu, roze i plavičastu ili belu boju nepravilnih ivica. SSM može nastati de novo ili u već postojećem nevus (116). Kada je in situ, ovaj melanom je obično makulozna promena, nepravilnog oblika i različitih nijansi pigmenta.

Nakon tipično spore, horizontalne (radijalne) faza rasta, ograničene na epidermis ili unutar papilarnog dermisa, nastaje razvoj brze, vertikalno orijentisane faze rasta, koja se klinički manifestuje razvojem papule ili nodusa. Kod dve trećine SSM, registruje se regresija dela lezije, vidljiva kao siva, hipo- ili depigmentacija, koja nastaje kao posledica interakcije imunog sistema domaćina i napredujućeg tumora. Otprilike polovina SSM nastaje u već postojećem nevus (Slika 1), iako je verovatnoća da će pojedinačni nevus napredovati u melanom izuzetno mala (1, 116).



*Slika 1: Melanom sa površinskim širenjem (SSM) na prednjoj strani grudnog koša, nastao na terenu displastičnog nevusa. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*

### 2.7.2. Nodularni melanom (NM)

Nodularni melanom je drugi najčešći tip melanoma kože kod ljudi svetle puti i najčešće se dijagnostikuje kod pacijenata u šestoj deceniji života. Ovaj melanom čini 15-30% svih melanoma i može se javiti na bilo kom mestu tela, ali najčešće na trupu, glavi i vratu. Incidencija nodularnog melanoma je ostala prilično stabilna poslednjih decenija. Vezuje se za intermitentnu izloženost suncu. Nodularni melanomi češće se registruju kod muškaraca nego kod žena. Obično su predstavljeni kao plavi do crni ili ponekad ružičasti do crveni nodus koji može biti glatke površine ili često ulcerisan, sa pratećim krvarenjem. Kod nekih pacijenata promena se brzo razvija tokom nekoliko meseci (Slika 2). Iako su nodularni melanomi retki kod dece pre puberteta, kod njih su češće amelanotični. Veruje se da nodularni melanom nastaje kao de novo tumor vertikalne faze rasta, bez horizontalne faze koja karakteriše druge histološke tipove. Nodularni melanomi imaju tendenciju da se dijagnostikuju u debljoj, uznapredovaloj fazi, sa lošijom prognozom bolesti (117).



*Slika 2: Nodularni melanom sa prisutnim satelitskim kutanim metastazama. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*

### 2.7.3. Lentigo maligna i lentigo maligna melanom

Lentigo maligna (LM) je melanom in situ, izgleda nepravilne braon makule na koži koja je oštećena dugotrajnim izlaganjem suncu, najčešće na glavi (licu) i vratu, ponekad na trupu i ekstremitetima kod starijih osoba. Učestalost ovog melanoma je u porastu zbog izmena navika izlaganja suncu i produženog životnog veka (118). Prvi put je ova forma melanoma opisana od strane britanskog hirurga Džonatana Hačinsona 1892. godine kao „senilna mrlja“, da bi kasnije ovaj naziv bio promenjen u „lentigo melanoza“, a 1948. god naziv je promenjen od strane Beckera u „lentigo maligna“(119).

Lentigo maligna je po definiciji ograničen na epidermis, a kada maligni melanociti probiju zonu bazalne membrane i započnu proliferaciju u gornjim slojevima papilarnog derma, stanje označavamo invazivnim melanomom nastalim u malignom lentigu, odnosno lentigo maligna melanom (LMM). Tumor se u ovom stadijumu nalazi u radijalnoj fazi rasta, a mutacije pokretači u LMM uključuju NF1, BRAFV600K, NRAS i KIT. Pored toga, mutacije dobijanja ili gubitka funkcije kao što su CCND1, MITF i TP53 takođe su umešane u melanome na koži oštećenoj suncem (120, 121). Kod osoba koje razvijaju ovakav melanom, tumor je nejasnih granica i duže vreme se nalazi u fazi radijalnog rasta.

LMM čini 4-15% svih melanoma (122). Procenjuje se da nekih 5% lezija tipa lentigo maligna prelazi u LMM (123, 124). Dok lentigo maligna ima veoma dobru prognozu, prognoza LMM je poput drugih invazivnih melanoma zavisna od debljine tumora. Prosečna starost pacijenata sa LM/LMM je 66 do 72 godine i značajno je veća od one kod ostalih podtipova melanoma (125). Faktori rizika povezani sa LM/LMM uključuju povećanu starost, hronično oštećenje suncem (HOS), povećan broj pega, povećan broj aktiničnih keratoza i istoriju prethodnih karcinoma keratinocita. Genetska stanja kao što su kseroderma pigmentosum, okulokutani albinizam, Vernerov sindrom i porphiria cutanea tarda su takođe povezani sa LM. LM većih dimenzija predložen je kao faktor rizika za razvoj LMM (126).

Incidencija LM povećala se u poslednjih nekoliko decenija. Swetter i sar. u svom istraživanju iz 2005. godine otkrili su da je LM bio najrasprostranjeniji (79–83%) oblik melanoma in situ u Severnoj Karolini (127). Kako se LM pojavljuje na koži koja je hronično izložena suncu, postoji veća incidenca u južnim geografskim širinama u poređenju sa severnim geografskim širinama (1,3 slučaja/100 000 ljudi/ godišnje u Australiji naspram 0,8 slučajeva/100 000 ljudi/godišnje u Sjedinjenim Državama) (125).

LM je smešten po pravilu na koži hronično oštećenoj suncem, posebno na glavi i vratu, a najčešće na obrazima i nosu, ređe na poglavini i ušnim školjkama. Ruke, noge i trup su ređe zahvaćeni (128). Klinički se prezentuje kao makulozna pigmentovana promena, nepravilnih ivica koja se vremenom širi, dijametra 1 do 3 cm. Prisutna su područja smeđe, mrke, crne, ružičaste, plavosive i bele boje, nekad mrežastog rasporeda (Slika 3). Veoma retko se opisuju amelanotične forme LM (129,130). Promena perzistira na koži fotoekspozirane regije 10 do 15 godina.



*Slika 3: Lentigo maligna melanom na licu. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš*

#### **2.7.4. Akralni lentiginozni melanom (ALM)**

Akralni lentiginozni melanom (ALM) je relativno retka vrsta kutanog melanoma i dijagnostikuje se najčešće u sedmoj deceniji života. Obično se javlja na dlanovima i tabanima ili u i oko nokatnog aparata. ALM čini oko 5% svih melanoma, a njegova učestalost slična je kod svih rasnih i etničkih grupa. Pošto tamnije pigmentovani Afrikanci i Azijati obično ne

razvijaju melanom povezan sa suncem, ALM predstavlja neproporcionalno veći procenat melanoma dijagnostikovanih kod Afrikanaca (do 70%) i Azijata (do 45%) ( 131).

ALM se obično ispoljava kao asimetrična, smeđa do crna makula nepravilnih ivica, sa varijacijama boja (Slika 4 a, b). Nesrazmerno veliki procenat ALM se dijagnostikuje u uznapređevaloj fazi, verovatno usled otežanog razlikovanja mnogih ALM od drugih benignih lezija i traumatskih promena na koži, kao i odlaganja biopsije promena na koži akralne lokalizacije. Primarna pogrešna dijagnoza ALM se javlja kod trećina svih pacijenata i dovodi do značajnog kašnjenja u postavljanju tačne dijagnoze (132).



*Slika 4: Akralni lentiginozni melanom: a – na tabanu; b – subungvalni melanom. Pacijenti sa Klinike za dermatovenerologiju u Nišu.*

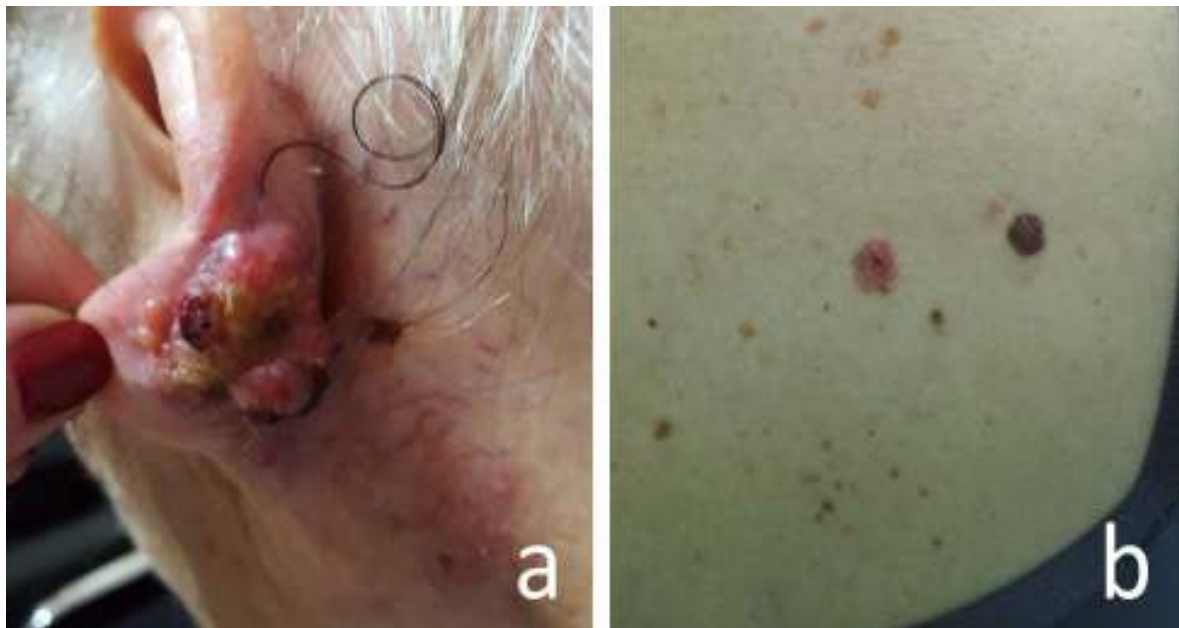
### **2.7.5. Ostale varijante melanoma**

Postoje melanomi kože neobičnih manifestacija. Neki od njih su definisani kliničkim karakteristikama, a drugi histopatološkim nalazom.

#### ***2.7.5.1. Amelanotični melanom***

Melanomi bez klinički evidentnog pigmenta nazivaju se „amelanotičnim“ (Slika 5). Sva četiri histološka podtipa melanoma, prethodno navedena, mogu se javiti kao amelanotične varijante koje u velikoj meri otežavaju kliničku dijagnozu. Ovi melanomi čine 2-20% svih melanoma. Amelanotični SSM, nodularni melanomi i LMM se često biopsiraju zbog kliničke sumnje na BCC. Amelanotične forme ALM su posebno izazovne u pogledu dijagnostike, mogu

biti pogrešno proglašene bradavicom ili SCC. Prognoza amelanotičnog melanoma je lošija nego kod pigmentovane varijante tumora najverovatnije zbog kasno postavljene dijagnoze (1, 133).



Slika 5: Amelanotični nodularni melanom ušne školjke (a) i hipomelanotični melanom na leđima (b).

Pacijenti sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.

#### **2.7.5.2. Melanom sa karakteristikama Spitz nevusa (Spitzoidni melanom)**

Klinički se ovaj melanom ispoljava u vidu brzorastućeg pigmentovanog ili amelanotičnog nodusa, a patohistološki pokazuje spitzoidne karakteristike. Histološki ga čine atipični epiteloidni i vretenasti melanociti sa krupnim, hiperhromatičnim jedrima i upadljivom simetrijom tumora bez sazrevanja ćelija sa dubinom tumora. Važni histološki nalaz koji upućuje na dijagnozu melanoma su listovi atipičnih melanocita u dermisu i mitotske figure na bazi lezije (134).

Primena različitih tehnika – imunohistohemija, fluorescentna in situ hibridizacija (FISH), komparativna analiza genomske hibridizacije (CGH), ne olakšava razlikovanje Spitzoidnih melanoma od benignih Spitz nevusa (135). Poznata je činjenica da i Spitz nevusi mogu dati pozitivan nalaz biopsije sentinel limfnog nodusa (136). Iz ovog razloga je neophodno ekscidirati sve spitzoidne lezije kod osoba starijih od 12 godina (137).

Pozitivnost na HMB-45 je difuzna kod ovog tumora. U slučaju metastaza u regionalne limfne noduse preživljavanje kod dece je bolje nego kod odraslih, 50% nakon 5 godina (138, 139).

### ***2.7.5.3. Dezmoplastični melanom***

Ovo je retka forma melanoma (1-4%) koja se uglavnom sreće kod starijih osoba (prosečna starost pacijenata oko 61 godine). Lokalizuje se na glavi, vratu, gornjem delu leđa i gornjim ekstremitetima. Često se razvija iz lentigo maligna lezije, a ponekad je lezija „de novo“. Opisana je i akralna lokalizacija dezmoplastičnog melanoma, kao i na sluzokožama, samostalno ili u okviru vertikalne faze rasta ALM ili mukoznog melanoma (1, 140).

Klinički, ukoliko je dezmoplastični melanom komponenta lentigo maligna, uočava se pigmentovana makula sa ili bez nodularne komponente. Ponekad se uoči kao tvrd nodus boje normalne kože, crvene ili smeđe do mrke boje ili kao promena nalik ožiljku koja se uvećava, bez podatka o prethodnoj povredi. Najmanje 50% ovih melanoma je amelanotično.

Glavni faktori rizika za dezmoplastični melanom su hronično izlaganje UV zracima i muški pol. Kod 93% ovih melanoma nađene su mutacije u neurofibrominu (NF-1) (141).

Patohistološki ga odlikuje nalaz vretenastih ćelija i upadljiva fibrozna stroma (128,142, 143). Retikularni derm ispunjen je gotovo u celosti gustim kolagenom između koga se nalaze vretenaste melanomske ćelije i melanofagi. Melanomske ćelije nekad ne sadrže melanozome i mogu ličiti na fibroblaste. Druga osobenost ove vrste tumora je sklonost malignih ćelija dezmoplastičnog melanoma da infiltrišu nerve u dermu i subkutisu. Neurotropizam je povezan sa većim metastatskim potencijalom ove vrste melanoma. Ovaj melanom često infiltruje duboke strukture u subkutisu prateći tok nerava i vezivnih trabekula (128). U vreme dijagnoze ovog melanoma stepen invazije obično je IV ili V po Clarku, a debljina tumora 5-6 mm. Ipak, i pored ovih nalaza, prognoza dezmoplastičnog melanoma je relativno povoljna (75% preživljavanje nakon 5 godina od dijagnoze) (144). Ovo se posebno odnosi na dezmoplastične melanome debljine 2 mm i manje kod kojih je prognoza i bolja od navedene. Imunohistohemijski maligne ćelije se boje na SOX10, S100 i NGFR (144).

### ***2.7.5.4. Maligni plavi nevus***

Maligni plavi nevus je redak dermalni tumor melanocita koji se uglavnom nalazi na glavi, u kapilicijumu. Izgleda kao plavo-crni, duboko lociran čvor, uglavnom >1 cm u prečniku. Klinički tok karakteriše visoka stopa recidiva i metastaza.

Histološki, elementi benignog celularnog plavog nevusa povezani su sa nodularnim područjima atipičnih vretenastih i bipolarnih dendritičnih melanocita, mitotskim figurama,

poljima nekroze i melanofagima. Maligni plavi nevus može imati mutacije u GNAQ ili ređe GNA11 sa mutacijama u BAP1, SF3B1, i EIFA1X (128).

#### ***2.7.5.5. Melanom mekih tkiva (sarkom svetlih ćelija)***

Sarkom svetlih ćelija najčešće se javlja na distalnim delovima ekstremiteta adolescenata i mladih odraslih osoba. Ova veoma retka forma melanoma češća je kod žena. Tumori obično nastaju kao spororastuća tumorska masa u vezi sa tetivama i aponeurozama. Klinički tok ovih lezija je kao kod drugih melanoma sa velikom verovatnoćom regionalnih i udaljenih metastaza. Histološki su sastavljeni su od gnezda i fascikula ovalnih do vretenastih ćelija sa vezikularnim jezgrima. Polovina ovih tumora produkuje melanin, a većina je pozitivna na markere melanocita S100 i HMB45. Uprkos svojoj jedinstvenoj kliničkoj i histološkoj prezentaciji, nekoliko linija dokaza, uključujući imunohistohemijske studije i prisustvo melanozoma na elektronskoj mikroskopiji podržavaju klasifikaciju sarkoma svetlih ćelija kao podvrstu melanoma (145).

#### ***2.7.5.6. Nevoidni melanom (engl. minimal deviation melanoma)***

Ovaj melanom predstavlja histopatološku dijagnozu. Tumorske ćelije ne ispoljavaju izrazitu atipiju koja je prisutna kod klasičnog melanoma i podsećaju na različite vrste nevusnih ćelija, uključujući i epiteloidne i vretenaste ćelije (146, 147). Posmatran pod manjim uvećanjem, ovaj tumor nalikuje melanocitnom nevusu. Promena je relativno simetrična i sa minimalno izraženim ili odsutnim padžetoidnim širenjem. Histološke karakteristike koje ukazuju na melanom su odsustvo sazrevanja tumorskih ćelija u dermu, citološka atipija, mitoze u dermalnoj komponenti tumora i infiltrativni rast u duboke delove derma. Iako se veruje da je biološko ponašanje ovih melanoma manje agresivno, ovaj melanom treba tretirati kao nodularni melanom u pogledu lečenja i praćenja.

Izdvađa se nekoliko sledećih varijanti melanoma sa minimalnim promenama (148):

- Tumori koji se razvijaju u dermalnoj komponenti kongenitalnih i stečenih nevomelanocitnih nevusa;
- Varijanta dezmoplastičnog nevusa;
- Varijanta Spitzovog nevusa;

- Varijanta pigmentovanog nevusa vretenastih ćelija;
- Varijanta halo nevusa.

Ne postoje standardizovani kriterijumi ili markeri koji omogućavaju objektivno i pouzdano postavljanje dijagnoze ove vrste melanoma.

#### ***2.7.5.7.Melanom u trudnoći***

Tokom trudnoće pod uticajem povišenih nivoa hormona i faktora rasta dolazi do stimulacije melanocita i usled toga izraženije pigmentacije i elevacije nevusa kod nekih žena. Preko 10% žena ima pojavu tamnije prebojenosti postojećih melanocitnih nevusa tokom prvog trimestra trudnoće (148). Ne postoje dokazi o tome da trudnoća povećava rizik pojave melanoma ili da pogoršava njegovu prognozu. To isto se odnosi i na primenu oralnih kontraceptiva (149, 150, 151).

Transplacentalne metastaze su veoma retke kod trudnica sa melanomom i samo u ograničenom broju slučajeva opisane su u literaturi (152). Hirurška ekscizija i biopsija sentinel limfnog čvora se izvode prema indikacijama, na osnovu stadijuma bolesti i trenutnim preporukama. U naprednijim stadijumima, sa pacijentkinjom treba razgovarati o prednostima i nedostacima imunoterapije i ciljane terapije.

U slučaju pojave melanoma u trudnoći sprovode se sve dijagnostičke procedure izuzev upotrebe x-zraka (Rtg i CT), a terapijske procedure treba prilagoditi periodu trudnoće. Kod žena koje su lečene od visokorizičnog melanoma neophodno je nakon sprovedenog lečenja sačekati najmanje dve godine do naredne trudnoće jer se dve trećine recidiva bolesti javljaju u ovom periodu (1).

#### ***2.7.5.8.Melanom u detinjstvu***

Melanom je retkost kod dece, čini oko 3% svih karcinoma kod dece uzrasta od 15 do 19 godina. Međutim, to je najčešći rak kože kod dece, a slede ga BCC i SCC. Približno 300 slučajeva melanoma se dijagnostikuje svake godine kod pacijenata mlađih od 20 godina u SAD-u, što čini 0,3% svih novih slučajeva melanoma (153, 150). Prema podacima Nacionalnog registra za rak kod dece u SAD-u, za decu mlađu od 10 godina, stopa incidencije je 1 do 2 slučaja na 1 milion. Tokom adolescencije, stope se povećavaju sa godinama, iako su mnogo

niže nego kod odraslih (154). Opisan je i melanom odojčadi čije majke boluju ili ne od melanoma (155). Povećanom riziku za razvoj ovog melanoma doprinose:

- Prisustvo xeroderme pigmentosum;
- Prisustvo džinovskih kongenitalnih nevusa;
- Pozitivna porodična anamneza o melanomu.

Prognoza melanoma u detinjstvu i adolescenciji uslovljena je debljinom tumora kao i kod odraslih pacijenata (128).

#### ***2.7.5.9. Melanom sluzokoža***

Ova retka forma melanoma čini do 1% svih melanoma (128). Često su ovi melanomi amelanotični što uslovljava kasniju dijagnozu i lošu prognozu. Ovaj melanom se javlja na granici pločastoslojevitog i cilindričnog epitela na sluzokoži konjunktive, usne duplje, nazalnih sinusa, genitalija, oko anusa. Tumor može imati vertikalnu fazu rasta od početka (nodularna forma) ili fazu radijalnog rasta na početku (lentiginozna forma) (156). Nodularna forma je veoma agresivna. Često se najpre dijagnostikuju diseminovane metastaze i prognoza je kod melanoma sluzokoža uglavnom lošija od melanoma kože (157).

Kod ove forme melanoma nalaze se značajne izmene u genetskom materijalu, mutacije gena za KIT i CDK4, delecije i amplifikacije (158).

#### ***2.7.5.10. Okularni melanom***

Primarni melanomi oka, koji su relativno retki (5% svih melanoma), mogu se podeliti na melanome konjunktive i melanome uvee (melanome šarenice, horoide i cilijarnog tela). Uvealni melanom često (do 85%) ima somatske aktivirajuće mutacije u GNA11 ili GNAQ. Ovi geni kodiraju članove q klase G proteina  $\alpha$ -podjedinice. Heterotrimerni G proteini su uključeni u posredovanje signala između G-protein-coupled receptora (GPCR) i nizvodnih efektoru (159). GNAQ (češće nego GNA11) mutacije su otkrivene u plavim nevusima, ali ne u kutanim melanomima. Opisane su hromozomske promene prognostičkog značaja kod melanoma oka i uključuju monozomiju 3 i izmene 8q i 6p. Monosomija 3 smanjuje 5-godišnje preživljavanje od ~100% do <50%, a posebno loš ishod je povezan sa kombinovanim abnormalnostima u hromozomima 3 i 890. Međutim, hromozomske studije mogu biti ograničene usled grešaka

prilikom uzorkovanja biopsijom finom iglom, koja je rezultat heterogenosti tumora i tehničkog neuspeha.

Danas se uvealni melanomi dele na klasu 1 (mali metastatski rizik) i klasu 2 (visok rizik od metastaze) zasnovanu na profilu ekspresije 15 gena (GEP) (160). GEP uvealnih melanoma klase I liči na normalane uvealne melanocite sa >95% pacijenata bez metastaza u prve 4 godine. Nasuprot tome, GEP uvealnih melanoma klase 2 liči na primitivne neuralne/ektodermalne matične ćelije sa <20% ovih pacijenata bez metastaza u prve 4 godine (161). BAP1 mutacije su povezane sa uvealnim melanomom klase 2 (162).

Lečenje uvealnog melanoma takođe je prešlo na pristup čuvanja očiju, bez značajnog uticaja na preživljavanje pacijenata. Radioterapija protonskim snopovima zamenila je enukleaciju oka kao standard tretmana. Tebentafusp, T-ćelijski receptor–bispecifičan molekul koji cilja glikoprotein 100 i CD3, odobren je za odrasle pacijente koji su pozitivni na HLA-A\*02:01 i imaju neresektabilni ili metastatski uvealni melanom. Primarna analiza u ispitivanju faze 3 podržala je dugoročnu korist za preživljavanje ovih pacijenata povezanu sa lekom (163).

#### ***2.7.5.11. Melanom kod imunosuprimiranih osoba***

U skladu sa saznanjima o značaju imunskog sistema u sprečavanju nastanka i suzbijanju rasta malignih tumora, postoje saopštenja o povećanom riziku i fulminantnom toku melanoma kod pacijenata koji su prirodno ili jatrogeno imunosuprimovani (164, 165). Rizične kategorije su pacijenti sa Hodgkin limfomom, HIV infekcijom, pacijenti na imunosupresivnoj terapiji nakon transplantacije organa.

#### ***2.7.5.12. Primarni dermalni melanom***

Retka forma melanoma koja se javlja kod oba pola sa učestalošću od 0,82% u jednoj kohorti na 6000 bolesnika sa melanomom (166). Najčešća lokalizacija ovog melanola je trup, glava i vrat. Klinički izgleda kao nodus eritematozan ili boje normalne kože. Može nalikovati na nevus, BCC, dermatofibrom, ožiljak ili cistu. Patohistološki tumorske ćelije se nalaze u dermu, bez komunikacije sa epidermom. Prosečna debljina ovih tumora po Breslowu je 3 mm, a stepen invazije po Clarku je najmanje III uz prosečno 4 mitoze/mm<sup>2</sup>(167,168).

Histološki se razlikuju sledeće četiri podvrste ovih melanoma:

- Spitzoidni;
- Nalik plavom nevusu;
- U kontinuitetu sa intradermalnim nevusom (oko 30%);
- Nespecifični.

Ova vrsta melanoma ima relativno dobru prognozu sa petogodišnjim preživljavanjem 80 do 100%. Većina ovih tumora (85%) pokazuje strukturne aberacije na hromozomima (FISH). U posebnom testu ekspresije 28 gena 85% ovih tumora pripada niskorizičnoj grupi (166, 167, 168).

#### ***2.7.5.13.Lentiginozni melanom***

Vrsta melanoma opisana kao spororastuća forma melanoma kod sredovečnih i starih osoba, najčešće lokalizovana na trupu i proksimalnim delovima ekstremiteta (169).

Histološki se ovaj melanom odlikuje lentiginoznom proliferacijom atipičnih melanocita sa mestimičnim obrazovanjem gnezda i padžetoidnim širenjem u epiderm ali bez značajne fibroplazije derma i promena u epidermalnim prečkama. Ponekad se teško razlikuje od atipičnog lentiginoznog nevusa kod starijih osoba. Zbog rizika transformacije u invazivni melanom neophodna je šira ekscizija u skladu sa debljinom tumora po Breslowu (169). Kod ovog melanoma pronađena je mutacija u genu za BRAF (BRAV600R) (170).

#### ***2.7.5.14.Metastatski melanom bez poznatog primarnog tumora***

Kod izvesnog broja pacijenata (4-5%), pretežno muškog pola, prosečne starosti oko 48 godina, u vreme prvog pregleda registruje se prisustvo metastatske bolesti bez očiglednog primarnog tumora (128, 171). Najčešće se nalaze metastaze u regionalnim limfnim čvorovima (64%), manje u visceralnim organima (21%) i nevisceralne (15%) metastaze.

Kod trećine ovih pacijenata se detaljnim pregledom kože u drenažnom području zahvaćenih limfnih čvorova nalaze depigmentovane plaže koje odgovaraju lokalizaciji primarnog melanoma koji je prošao kompletnu regresiju. Kod druge trećine pacijenata dobija se podatak o prethodnoj eksciziji suspektne lezije na koži (128). Kod preostale trećine ovakvih pacijenata nije moguće utvrditi mesto primarnog melanoma (171). Preživljavanje ovih

pacijenata bolje je od onih sa metastatskim melanomom u istom kliničkom stadijumu (III ili IV) (172).

## 2.8. DIJAGNOZA MELANOMA

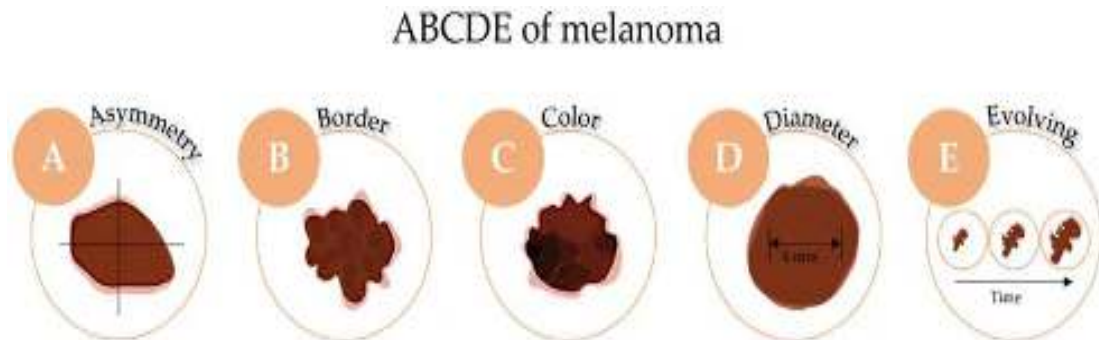
Dobro je poznato da je prognoza pacijenata sa melanomom povezana sa stadijumom bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze, čineći rano otkrivanje bolesti najznačajnijim. Iako melanomi dijagnostifikovani od strane lekara imaju tendenciju da budu tanji, većina melanoma je u početku otkrivena od strane pacijenata, tako da svaka nova lezija ili ona koja pokazuje promene treba pažljivo da se sagleda (173). Podaci o izloženosti suncu, o opekotinama od sunca, posebno u detinjstvu, prethodnom karcinomu kože i imunosupresiji su veoma važni. Najznačajniji fenotipski faktori rizika su prisustvo višestrukih nevusa i displastičnih nevusa. Fototip kože, pege kože, pege irisa, boja očiju i kose su takođe važne determinante rizika (174).

Klinička dijagnoza nastavlja da se zasniva na vizuelnom pregledu i dermoskopiji. Anamnestički podaci o promeni boje, oblika ili veličini pigmentne lezije tokom meseci ili godine su najznačajniji klinički znak za melanom, a mogu se detektovati od strane pacijenta ili pregledima sa dermoskopijom. Kod pacijenata sa visokim rizikom, ovo drugo može biti dopunjeno dermoskopskim skladištenjem slika pigmentnih promena kože ili fotografijom čitavog tela (173, 175).

Kampanje za podizanje svesti javnosti o melanomu najčešće ističu ABCD kriterijum pri proceni nevusa, ustanovljen od strane Stolza i sar. 1994. godine: A- asimetrija, B (border engl. granica) – nepravilnost granica, C (color engl. boja) – šarenilo boja i D (diameter engl.) – prečnik >5 mm. Međutim, pravilo ABCD se u velikoj meri preklapa sa definicijom benignih atipičnih melanocitnih nevusa. Štaviše, pokazalo se da pacijenti prepoznaju melanom razvojem novog pigmenta ili promenom boje već postojeće lezije ili povećanjem veličine postojeće lezije umesto po ABCD kriterijumu (176). Dakle, E (engl.) evolving – razvoj, pridodat je ABCD kriterijumu, sada ABCDE kako bi se istakla važnost promene lezije (Slika 6).

Čini se da se dermatolozi nesvesno oslanjaju na kognitivne (ukupni gledani obrazac) i komparativne procese (znak „ružnog pačeta“) više nego na algoritam morfoloških kriterijuma (ABCD) (177). Značajan je i takozvani znak „ružnog pačeta“, koji se fokusira na morfološke razlike između jedne upečatljive lezije i okolnih benignih „signature“ nevusa (178). Drugi koristan znak i pravilo „EFG“ (engl. Elevated, Firm on palpation, Growing) koje označava

uzdignutu, tvrdu na palpaciju, rastuću leziju što može pomoći dijagnozi amelanotičnog ili nodularnog melanoma (1).



Slika 6: ABCDE pravilo za detekciju melanoma (181)

Važno je imati na umu da nisu svi kožni melanomi predstavljeni tipičnim kliničkim znacima. Dijagnostička tačnost za kliničku dijagnozu melanoma ne prelazi 75% i može biti povećana do 90% korišćenjem dermoskopije od strane stručnjaka. Međutim, 10-25% kožnih melanoma i dalje može biti propušteno uprkos svim ovim dijagnostičkim naporima. Termin „melanom bez karakteristika“ skovan je za rane i melanoma koji se teško dijagnostikuju i može delimično objasniti ovu statistiku (179, 180). Ponekad su pacijenti ti koji prvi prepoznaju ove bezlične kožne melanome i često su pacijenti sumnjičavi prema jednoj takvoj leziji kože (173). Ako je pacijent zabrinut zbog jedne kožne lezije, ne treba ignorisati njegovu sumnju (tzv. „Garbeovo pravilo”) (1).

## 2.9. DERMOSKOPIJA

Neosporan doprinos dermatoskopije u ranoj dijagnostici melanoma je opšte priznat. Skoro tri decenije kumulativnih dokaza o tome tema su publikacija koje su revolucionarno doprinele dijagnostici melanoma (182, 183). Prošlo je dosta vremena od kada su opisani kriterijumi klasičnog melanoma u literaturi. Međutim, u poslednjih pet godina, došlo je do novih saznanja o specifičnim podtipovima melanoma (184). Dermoskopija, poznata i kao epiluminiscentna mikroskopija (ELM), korisna je neinvazivna tehnika za dijagnostiku pigmentovanih lezija kože i za prepoznavanje kutanog melanoma. Morfološke strukture unutar epidermisa, dermo-epidermalne granice i površnog derma mogu biti vizuelizovane ovom tehnikom (185).

Klinička dijagnostička osetljivost je značajno poboljšana upotrebom dermoskopije, a tačna dijagnoza melanoma je poboljšana za skoro 50% korišćenjem ove tehnike. Uvećanja

pomoću dermoskopa kreću se od 6 do 100 puta, ali najšire korišćeni dermoskop obezbeđuje 10-struko uvećanje, što je dovoljno za rutinsku procenu pigmentovanih lezija kože (186).

Dermoskopska procena pigmentovanih kožnih lezija uključuje algoritam u dva koraka. Najpre se utvrđuje da li je posmatrana lezija melanocitnog porekla ili ne. Da bi se lezija smatrala melanocitnom, mora da ima najmanje jednu od sledećih dermoskopskih struktura/karakteristika: pigmentna mreža, pruge, nakupine globula, homogeni plavi pigment ili paralelni obrazac (akralne lezije). Ako lezija ne poseduje jedan od gore navedenih melanocitnih karakteristika, onda je treba dalje proceniti kako bi se utvrdilo da li ima dermoskopske karakteristike u skladu sa drugim entitetima kao što su seboroična keratoza, dermatofibrom ili pigmentovani BCC. Kada se utvrdi da je lezija melanocitnog porekla, drugi korak algoritma je da se napravi razlika između benignih melanocitnih nevusa i melanoma. U tu svrhu kreirano je više algoritama, uključujući: analizu obrazaca, ABCD pravilo, Menziesov metod (odsustvo simetrije lezije i uniformnosti boje uz prisustvo najmanje jedne od sledećih karakteristika: plavobeli veo, pseudopode, više smeđih tačaka, radijalne linije, depigmentacija nalik ožiljku, periferne tačke/globule, 5-6 boja, multiple plave/sive tačke, širenje pigmentne mreže), kontrolnu listu od 7 tačaka : major kriterijumi (2 poena svaki): atipična pigmentna mreža, plavobeli veo, atipični vaskularni obrazac; minor kriterijumi (1 poen svaki): iregularne pruge, iregularna pigmentacija, iregularne tačke/globule, regresione strukture; dijagnoza melanoma postavlja se u slučaju skora 3 i više. Ovi algoritmi pomažu kliničaru pri donošenju odluke koja lezija zahteva biopsiju (1, 187) (Tabela 1 i Tabela 2, 188).

*Tabela 1: Menzies-ov metod za detekciju melanoma (188)*

<b><u>Dijagnostički kriterijumi</u></b>
<i>Visokosugestivni za melanom uz</i>
<i><u>odsustvo simetrije i uniformnosti boje</u></i>
<u>Prisustvo najmanje jedne od sledećih karakteristika:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plavo-beli veo</li> <li>• Multiple braon tačke</li> <li>• Pseudopode</li> <li>• Radijalne pruge</li> <li>• Depigmentacija nalik ožiljku</li> <li>• Periferne crne tačke/globule</li> </ul>

- 5-6 boja
- Multiple plave/sive tačke
- Proširena mreža

Tabela 2: Kontrolna lista 7 tačaka (7-Point Checklist) (188)

<u><b>Dijagnostički kriterijumi</b></u>
<p><u>Major kriterijumi (2 poena svaki)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipična pigmentna mreža</li> <li>• Plavo-beli veo</li> <li>• Atipični vaskularni obrazac</li> </ul>
<p><u>Minor kriterijumi (1 poen svaki)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nepravilne linije</li> <li>• nepravilna pigmentacija</li> <li>• nepravilne tačke/ globule</li> <li>• regresione strukture</li> </ul>

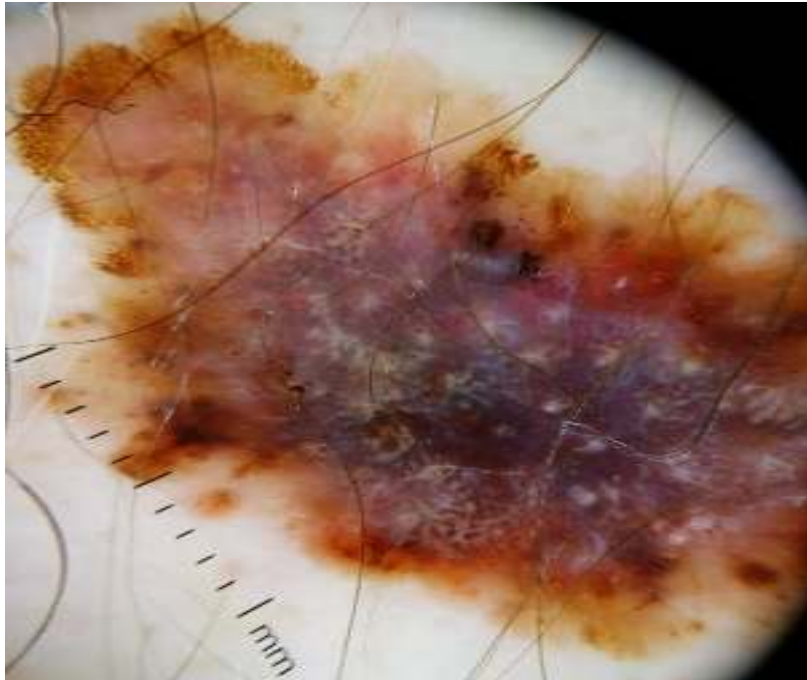
Skor 3 i više ukazuje na melanom.

### 2.9.1. Dermoskopske karakteristike SSM

Većina dobro poznatih dermatoskopskih kriterijuma melanoma je opisana u kontekstu SSM (184, 187, 189). Dermatoskopija ima potencijal da otkrije morfološku asimetriju SSM čak i pre nego što to postane očigledno golim okom. Ova ideja bila je osnova nekoliko opisanih dijagnostičkih algoritama i metoda, uključujući ABCD pravilo, proveru sedam tačaka, Menziesov metod i dr. (187, 190). Prema dermatoskopskoj analizi obrazaca, svaku pigmentnu leziju karakteriše globalni obrazac i lokalne karakteristike (189).

Globalni obrazac je definisan osobinom koja preovlađuje unutar lezije, pokrivajući najveći deo njene površine. Glavni globalni dermatoskopski obrasci su sledeći: retikularni (preovlađujuća karakteristika je pigmentna mreža), globularni (preovlađujuća karakteristika su globule), homogeni ili bestrukturni (preovlađujuća karakteristika je površina bez strukture), zvezdani prasak (sastoji se od tamnog centra i perifernih linija raspoređenih radijalno od centra ka periferiji) i višekomponentni, u kome nema jedinstvenog obeležja koje preovladava već

postoji više karakteristika koje koegzistiraju bez specifičnog aranžmana (189,191). Od navedenih obrazaca za SSM je tipičan višekomponentni obrazac (Slika 7). U svom istraživanju Lallas i sar.(192) utvrdili su da većina in situ melanoma pokazuje dermoskopski retikularni obrazac dok samo 14% njih pokazuje višekomponentni obrazac.



*Slika 7: Dermoskopski nalaz kod SSM: atipična pigmentna mreža na periferiji, asimetrija boja i struktura, prisustvo više boja, nepravilne mrlje, polja regresije i obrnuta mreža u središnjem delu. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*

Pored globalnog obrasca, pigmentovana promena može pokazivati dodatne dermoskopske karakteristike od kojih nekoliko njih predstavlja karakteristike melanoma (193).

Dermoskopski kriterijumi SSM:

I Kriterijumi povezani sa promenama u predelu epidermo-dermalne granice:

- Atipična mreža;
- Nepravilne globule;
- Nepravilne tačke;
- Nepravilne pruge/pseudopode;
- Nepravilne mrlje;

- Nepravilna hiperpigmentovana područja;
- Naglašen kožni crtež;
- Ugaone linije/poligoni;
- Tačkasti i kratki linearni krvni sudovi;

II Kriterijumi povezani sa promenama u predelu epidermo-dermalne granice i unutar derma

- Regresione strukture;
- Obrnuta mreža;
- Sjajne bele pruge;

III Kriterijumi povezani sa promenama u dermu

- Plavo-beli veo;
- Atipični krvni sudovi;

Očekuje se da će SSM tokom svoje evolucije prikazati nekoliko napred navedenih lokalnih karakteristika. U početku, kada je SSM ograničen unutar epidermisa ili na samoj površini dermisa, pokazaće karakteristike prve dve od navedenih kategorija (kriterijumi I i II). Kada se pojavi nodularna komponenta, onda će dodatno prikazati karakteristike poslednje kategorije (kriterijumi III) (187).

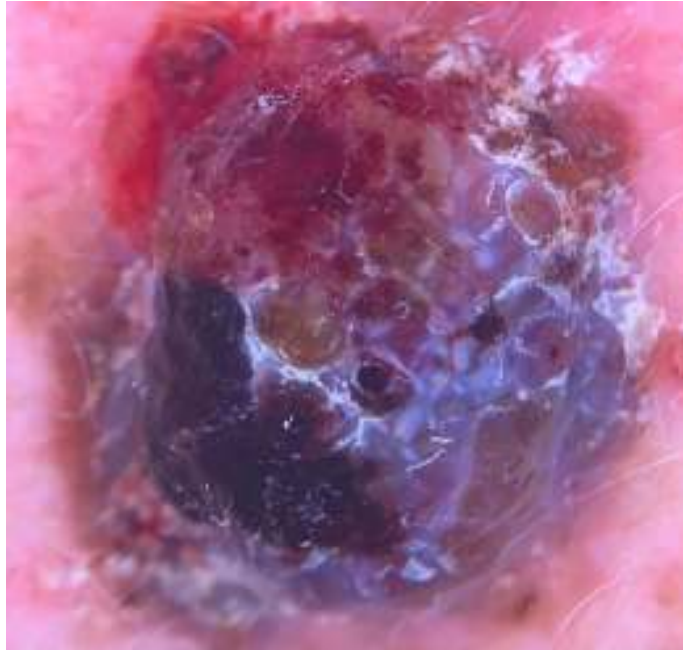
### **2.9.2. Dermoskopske karakteristike nodularnog melanoma**

S obzirom na poreklo nodularnog melanoma za koje se pretpostavlja da je od dermalnih melanocita, opisane karakteristike SSM koje potiču većinom od promena u nivou epidermo-dermalne granice, ovde nedostaju ili su minimalno ispoljene u slučaju da ovaj melanom sadrži i ravnu komponentu (194).

Sledeća tri dermoskopska kriterijuma povezana su sa nodularnim melanomom:

- plavo-crna boja (istovremeno prisustvo plave i crne boje);
- atipični vaskularni obrazac, koji se sastoji od linearnih iregularnih krvnih sudova ili od dva i više morfološka tipa krvnih sudova ;

- ružičasta (mlečno crvena) boja (Slika 8).



*Slika 8: Dermoskopski nalaz kod nodularnog melanoma: plavičasto-crna boja, ružičasto-beličasta područja i sjajne bele linije. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*

Međutim, dokazano je da primena ova 3 kriterijuma u svakodnevnoj kliničkoj praksi često nije dovoljna. Prema iskustvu Lallasa i sar. (184) jedina bezbedna strategija da se isključi mogućnost propusta nodularnog melanoma je ekscizija svake nodularne lezije koja se ne može klasifikovati specifičnom kliničkom slikom kao benigna lezija (195, 196).

### **2.9.3. Dermoskopske karakteristike lentigo maligna melanoma (LMM)**

Predloženo je nekoliko dermatoskopskih kriterijuma za LM.

Dermoskopski model progresije (197), opisan pre mnogo godina, navodi sledeća 4 glavna kriterijuma koji se javljaju kako tumor napreduje:

- sive tačke
- sive globule
- asimetrija folikularnih otvora
- romboidne strukture.

U kasnijoj fazi, pigmentacija obliteriše folikularne otvore, dok se plava boja i atipični krvni sudovi mogu videti u naprednim stadijumima razvoja. U skorije vreme, otkrivanje krugova sive boje koji okružuju folikularne otvore navodi se kao specifična karakteristika LM, dok je prisustvo sive boje (bez obzira na odgovarajuću strukturu) ocenjeno kao najčešći dermatoskopski kriterijum LM (198) (Slika 9).



*Slika 9: Dermoskopski nalaz kod LMM: asimetrični folikularni otvori i homogena polja na mestu obliterisanih folikularnih otvora, romboidne strukture i anularno granularne strukture. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*

Iako je dermatoskopska morfologija LM opsežno istražena, njegova diferencijacija od pigmentovane aktinične keratoze (PAK) i solarnog lentiga/ravne seboroične keratoze (SL/SK) je teška. Da bi se prevazišao ovaj problem, Lallas i sar. (199) predložili su tzv. „inverzni pristup“ prema kome dijagnoza ranog LM ne bi trebalo da se zasniva na prisustvu specifičnih kriterijuma za LM, već na odsustvu preovlađujućih karakteristika tipičnih za PAK ili SL/SK.

Sledećih šest karakteristika koje bi trebalo da budu procenjene da li preovlađuju u leziji (zauzimaju najmanje 50% lezije) ili su odsutne:

1. smeđe paralelne ili retikularne linije, koje sugerišu na SL/SK: smeđe paralelne linije poznate su i kao otisak prsta i karakterišu SL/SK na koži. Smeđe retikularne linije na trupu ukazuju na melanocitni tumor. Nasuprot tome, na licu su tipične za SL;

2. oštra demarkacija granice, sugeriše SL/SK: nasuprot tome, određivanje granice PAK je veoma teško;
3. klasični kriterijumi SK: otvori nalik na komedonima, ciste nalik milijama, cerebriformni izgled;
4. bele ili smeđe ljuste, koje sugerišu na PAK: smeđe ljuste su rezultat pigmentne parakeratoze;
5. beli i prošireni folikuli, koji ukazuju na PAK: folikularni otvori u PAK-u imaju tendenciju da budu belji od okolne kože i nisu obliterirani pigmentom (za razliku od LM). Pigment u PAK-u okružuje folikule ali ih ne briše. Kada se koristi polarizovana svetlost, četiri bele tačke unutar folikularnih otvora se mogu videti (rozete). Pored toga, folikularni otvori često su takođe prošireni;
6. eritem, koji ukazuje na PAK.

Ukoliko se nijedna od ovih šest karakteristika ne može oceniti kao prisutna, to se smatra dovoljnim da se lezija smatra suspektom na LM, čak i u odsustvu bilo kog poznatog kriterijuma povezanog sa LM.

#### **2.9.4. Dermoskopske karakteristike ALM**

Zbog posebne anatomije kože dlanova i tabana, akralne melanocitne lezije karakterišu modifikovane dermoskopske karakteristike u poređenju sa onim na trupu i ekstremitetima (200). Najčešći SSM kriterijum, atipična pigmentna mreža, retko se viđa u ALM. To je zato što je epidermis na akralnoj koži spljošten i karakteriše ga upadljivo prisustvo dermatoglifa, sastavljenih od paralelnih talasastih linija po brazdama i grebenima. Shodno tome, melanocitna proliferacija na palmoplantarnim područjima dermoskopski prikazuje naglašavanje pigmentacije duž ovih anatomskih struktura (obrazac paralelnih linija), a ne pigmentna mreža (201,202).

Dermoskopski obrasci akralnih nevusa značajno se razlikuju u poređenju sa onima kod akralnog melanoma. Pigmentacija duž grebena odgovara akralnom melanomu, dok pigmentacija duž brazdi favorizuje dijagnozu akralnog nevusa (201, 202). Odgovarajući dermatoskopski termini koji se koriste za opisivanje gore pomenute distribucije pigmenta nazivaju se:

- paralelni obrazac grebena (PRP, od engl. parallel ridge pattern)
- paralelni obrazac brazde (PFP, od engl. parallel furrow pattern).

Razlikovanje grebena i brazdi je moguće pošto su grebeni mnogo širi od brazdi. Kod jako pigmentovanih tumora može biti teško proceniti da li pigmentacija prati grebene ili brazde. U tom slučaju, može biti od koristi fokusiranje na periferni deo lezije. Dodatni koristan trag je prepoznavanje otvora znojnih žlezda koji se uvek otvaraju na grebenima (184) (Slika 10).



*Slika 10: Dermoskopski nalaz kod ALM: obrazac paralelnih grebena (+3) sa jasno izraženom nepravilnom pigmentacijom različitih nijansi braon do crne boje (+1) uz regresione strukture (skor +4). Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*

PRP se smatra veoma specifičnim za melanom, iako može biti i rezultat pigmentacije izazvane lekovima ili egzogenog pigmenta (203).

U dve konsektivne studije nađeno je da kod 50% ALM može izostati PRP, pa bi stoga mogli biti zanemareni ukoliko se uzimaju u obzir samo obrasci paralelnih linija (184). Zbog toga su Lallas i sar. osmislili holistički morfološki algoritam nazvan BRAAFF lista koja uzima u obzir celokupnu arhitekturu i simetriju lezije pored obrazaca paralelnih linija, kao i kriterijume za klasični SSM, s obzirom na nekoliko dodatnih kriterijuma (204).

BRAAFF kontrolna lista je pokazala poboljšanu dijagnostičku tačnost dermatoskopije za dijagnozu ALM.

BRAAFF kontrolna lista za dijagnozu ALM (204):

B – Iregularne mrlje (blotch)	+1
R – Obrazac paralelnih grebena (ridge)	+3
A – Asimetrija struktura	+1
A – Asimetrija boja	+1
F – Obrazac paralelnih brazdi (furrow)	-1
F – Fibrilarni obrazac	-1

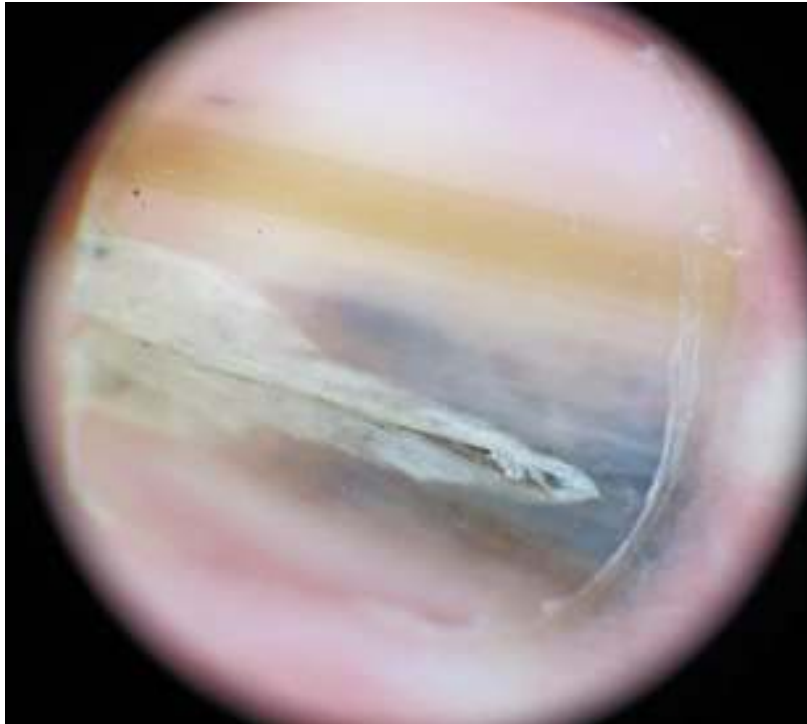
BRAAFF lista je jednostavna za upotrebu. Prikazani kriterijumi se sabiraju za ispitivanu akralnu leziju i u slučaju zbira od 1 ili više neophodna je ekscizija lezije. Testiranjem ove liste utvrđeno je da ima osetljivost od 93,1% i specifičnost od 86,7% (204).

#### **2.9.5. Dermoskopske karakteristike subungvalnog melanoma**

Subungvalni melanom ili melanom nokatnog matriksa se obično razvija kao pigmentovana nokatna traka, koja se naziva longitudinalna melanonihija ili melanonychia striata. Pošto proizilazi iz matriksa nokta, u početku uključuje proksimalni nabor nokta i postepeno se širi kao linearna traka ka distalnom delu ležišta nokta (205). Diferencijalna dijagnoza melanoma matriksa noktiju uključuje subungvalne nevuse, subungvalno krvarenje, subungvalni lentigo, reaktivnu pigmentaciju nakon infekcije ili traume, sekundarnu pigmentaciju zbog lekova i u sklopu etničke pripadnosti (184). Tipično za longitudinalnu melanonihiju povezanu sa nevusima ranije u životu, je jednolična boja manjeg dijametra. Izuzetak je kongenitalni nevus koji može pokriti gotovo celu površinu nokatnog ležišta i može da se proširi i na perionihijum (206).

Dermatoskopski je od najvećeg značaja razlikovati pigmentaciju noktiju melanocitnog i nemelanocitnog porekla. Svetlo ili tamno braon boja, kao i male smeđe tačke ili globule duž pigmentovanih traka ukazuje na melanocitno poreklo promene (205, 206). Prisustvo sive boje odgovara subungvalnom lentigu ili upotrebi nekih lekova kao i etničkoj pripadnosti. Diferencijacija između nevusa i melanoma, kada se lezija ocenjuje kao melanocitna, zasniva se na pažljivoj dermatoskopskoj proceni pigmentne trake duž nokta. U nevusima, traka se sastoji od uzdužnih paralelnih linija iste debljine, raspoređenih na pravilnim međusobnim

rastojanjima, homogene braon boje. Nasuprot tome, paralelne linije u melanomu se razlikuju po gustini/nijansama pigmenta, debljini i udaljenosti (184). Pigmentna traka uzrokovana subungvalnim melanomom je obično šira u poređenju sa nevusima (sa izuzetkom kongenitalnih nevusa) (Slika 11) (207). U uznapredovalim fazama tumor se može proširiti na okolnu kožu, stvarajući takozvani Hutchinson-ov znak.



*Slika 11: Dermoskopski nalaz subungvalnog melanoma: iregularna pigmentna traka od plavičastih i smeđih linija, šira u proksimalnom delu, nepravilnih ivica sa prisutnom destrukcijom nokatne ploče*

#### **2.9.6. Dermoskopske karakteristike melanoma sluzokoža**

Melanomi koji nastaju na površini sluzokože u početku su prisutni kao ravna, asimetrična, pigmentovana makula. Obzirom na to da se obično prepoznaju kasno, mogu pokazati nodularnu ili ulceroznu komponentu pri dijagnozi, što ukazuje na nepovoljan ishod (184).

Glavna diferencijalna dijagnoza mukoznog melanoma su: melanoza (benigne melanotične makule), ali i nevusi, vaskularni tumori, inflamatorne i infektivne bolesti. Melanom obično pokazuje bestrukturani obrazac, dok benigni tumori često pokazuju globularni, linearni ili obrazac sa krugovima (184).

Suprotno nokatnim pločama, detekcija sive, plave ili bele boja u lezijama sluzokože izazivaju sumnju na melanom, dok je kod mukoznih nevusa i benignih melanotičnih makula tipična boja svetlo ili tamno braon (208).

### **2.9.7. Dermoskopske karakteristike nevoidnog melanoma**

Nevoidni melanom je jedan od najizazovnijih melanoma za dijagnostikovanje kako u kliničkom, tako i u dermoskopskom i histopatološkom smislu. Može morfološki da simulira običan intradermalni ili kombinovani nevus ili neki drugi benigni keratinizirajući tumor. U svojoj studiji Longo i sar. (209) u seriji od 58 nevoidnih melanoma prepoznali su četiri opšta obrasca:

- nevus-like obrazac (nepravilne tačke i globule, milia-like cysts, atipični krvni sudovi)
- amelanotični obrazac (atipični krvni sudovi)
- višekomponentni obrazac
- mešoviti obrazac

Ovi autori zaključili su da je svaka papilomatozna lezija koja u dermoskopskom nalazu ima atipične krvne sudove ili nepravilne tačke i/ili globule suspektna i da se treba ekscidirati ili pratiti.

U slučaju nalaza koji odgovara SK, a prisutni su i plavocrna prebojenost, nalaz pseudopoda i/ili pruga, plavo-beli veo, pigmentna mreža, atipični krvni sudovi, ovo treba da pobudi sumnju na mogući nevoidni melanom i potrebna je ekscizija date promene (210).

### **2.9.8. Dermoskopske karakteristike dezmoplastičnog melanoma**

Najčešće dermoskopske karakteristike dezmoplastičnog melanoma nađene u seriji Pampena R. i sar. (211, 184) bile su:

- sjajne bele pruge
- mlečno-crvena područja
- polja regresije

- atipični krvni sudovi (polimorfni, linearni iregularni).

### **2.9.9. Dermoskopske karakteristike melanoma na kongenitalnim nevusima**

Rizik od razvoja melanoma na kongenitalnim nevusima (KN) je poznat i povećava se sa veličinom nevusa. Iz tog razloga, KN se tradicionalno klasifikuju prema maksimalnoj veličini koja se očekuje u odraslom dobu: mali (<1,5 cm), srednji (1,5-20 cm), veliki (>20 cm) i džinovski (>40 cm) (212). Krengel S.i sar. procenili su da je rizik od razvoja melanoma u džinovskom KN do 10-15% (213). Noviji dokazi ukazuju na značaj ukupnog broja KN pored same veličine ovih nevusa kao mogućeg rizika za razvoj melanoma u njima, kao i na prisustvo urođenih anomalija centralnog nervnog sistema (214). Nedavna meta-analiza pokazala je da se samo 22,6% melanoma povezanih sa nevusom razvija na KN, dok se 77,4% razvija na stečenim, češće intradermalnim nevusima (215).

Histopatološke studije su pokazale da većina melanoma koji se razvijaju na velikim i džinovskim kongenitalnim nevusima potiču iz dermisa, što čini njihovo rano prepoznavanje posebno teškim. Nasuprot tome, melanomi koji nastaju na malim ili srednjim KN imaju tendenciju da se razvijaju na dermo-epidermalnom spoju (184).

Prema rezultatima nedavne studije Cuevasa i sar. sledeće karakteristike su značajno povezane sa dijagnozom melanoma koji se razvija na malom i srednjem KN: periferna lokalizacija sumnjivog područja, negativna mreža, sive ugaone linije i atipična mreža (Slika 12) (216). Shitara i sar. u svom istraživanju iz 2015. godine takođe su istakli značaj negativne mreže za prepoznavanje melanoma koji nastaje na postojećem nevusu (217).



*Slika 12: Nodularni melanom na kongenitalnom nevasu.  
Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*

#### **2.9.10. Dermoskopske karakteristike amelanotičnog melanoma (AM)**

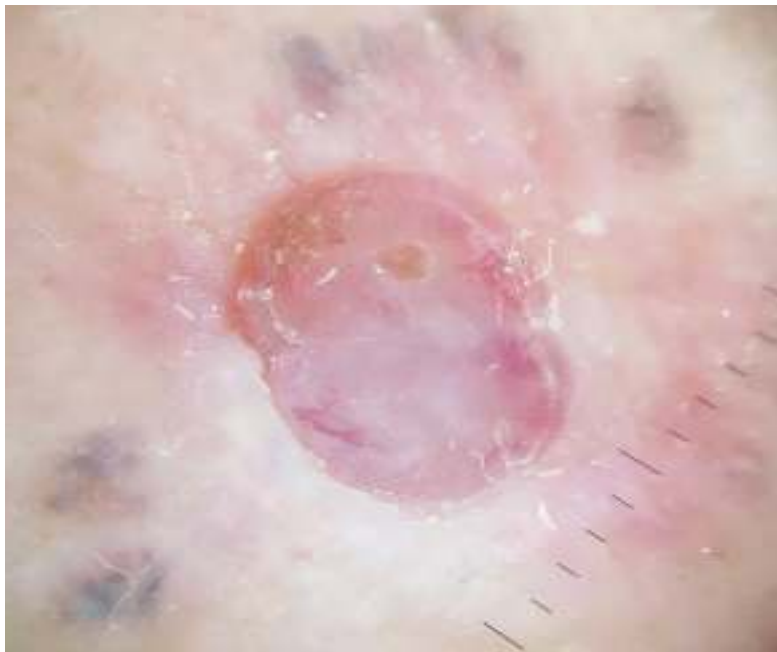
Amelanotični melanom (AM) je redak oblik melanoma kože koji se često otkriva kasno zbog nedostatka kliničkih kriterijuma i odsustva pigmentacije. Iako je prijavljeno da AM predstavlja približno 2-8% svih slučajeva melanoma, prava prevalencija ovog maligniteta može biti mnogo veća zbog pogrešne dijagnoze (218).

Dok su klinički kriterijumi nespecifični, dermoskopski nalaz je od pomoći u postavljanju dijagnoze AM. Zbog odsustva pigmenta, značaj dermoskopske analize nepigmentovanih lezija kože zasniva se na ispitivanju vaskularne morfologije i distribucije (219, 220). Dermatoskopska analiza je otkrila različite vaskularne morfologije specifične za AM: serpentinaste (ili polimorfne) krvne sudove, nepravilne linearne, tačkaste i ukosničaste krvne sudove (221, 222). Menzies i sar. su izvestili o kombinovanom prisustvu tačkastih i nepravilnih linearnih sudova kao pozitivnom indikatoru AM, a utvrdili su takođe da su krvni sudovi nalik zarezu značajan negativan indikator za AM. Istraživanja su takođe pokazala da vaskularna morfologija zavisi od progresije tumora. Tako su tačkasti sudovi, homogenog oblika i rasporeda, povezani sa ranim (ili 'ravnim') AM, dok se linearni sudovi pojavljuju u sve većem broju kako tumor napreduje i u debljim lezijama (222).

Pored toga, specifična distribucija vaskulature može podržati dijagnozu AM, pošto je distribucija atipične vaskulature duž perifernih ivica kožne lezije prijavljena kao pozitivan

indikator AM (220, 223). Dermoskopske karakteristike amelanotičnih i hipomelanotičnih melanoma prema Zalaudek i i sar. (219) su:

- atipični krvni sudovi – kombinacija tačkastih i linearnih krvnih sudova nejednake veličine
- ružičasto-beličasti veo u centru (Slika 13).



*Slika 13: Dermoskopski nalaz amelanotičnog melanoma: ružičasto-beličasta područja u centru, linearni iregularni krvni sudovi na periferiji, ulceracija na 10 i 11h, multipla plavo-siva područja na periferiji sa okolnom scar-like hipopigmentacijom. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*

### **2.9.11. Digitalna dermoskopija i fotografija**

Ako je moguće, trebalo bi razmotriti fotografisanje celog tela (TBP, engl. Total Body Photography) za pacijente visokog rizika, posebno one sa visokim brojem nevusa i displastičnim nevusima pošto ono pruža osnovu za praćenje promena u već postojećim nevusima kao i novih lezija. TBP obuhvata čitavu površinu kože u dvodimenzionalnim ili trodimenzionalnim slikama (173). Često se kombinuje sa sekvencijalnim digitalnim dermoskopskim imaging-om (SDDI od engl. Sequential Digital Dermoscopic Imaging), unapređujući tradicionalnu dermoskopiju, obično sa softverom koji omogućava uporedna poređenja iste lezije i sa tehnologijom koja omogućava evidenciju svih lezija kože koje treba

sačuvati i pregledati prilikom narednih poseta (173). SDDI dozvoljava kliničaru praćenje dermoskopski sumnjivih lezija tokom vremena i redukciju broja nepotrebnih ekscizija (224).

### **2.9.12. Refleksna konfokalna mikroskopija**

Refleksna konfokalna mikroskopija predstavlja neinvazivnu metodu za in vivo evaluaciju lezija na koži. Ovom tehnikom se strukture unutar epiderma i papilarnog dermisa vizuelizuju sa visokom rezolucijom. Navedena tehnika je korisna za analizu melanoma i drugih tumora kože (1).

## **2.10.PATOHISTOLOGIJA MELANOMA**

Uprkos brzom napretku molekularnih analiza tumora, koje omogućavaju genomiku velikih razmera i visoke rezolucije, „zlatni standard“ za dijagnozu melanoma i dalje je patohistologija u kombinaciji sa kliničkim karakteristikama i uz važnu podršku imunohistohemije (225).

Dok se većina melanoma lako razlikuje od melanocitnih nevusa na osnovu standardnih kriterijuma, neke melanocitne lezije ostaju dijagnostički izazovne uprkos pojavi imunohistohemijskih i molekularnih tehnika. Doprinis McGovern u Australiji i Clarka u SAD-u dovele su do prepoznavanja velike većine kutanih melanoma nastalih od melanocita u epidermu i saznanja da većina njih evoluiraju kroz dve glavne faze progresije tumora- fazu radijalnog rasta (radial growth phase, engl. RGP) i fazu vertikalnog rasta (vertical growth phase, engl. VGP) (226, 227, 228).

Radijalna faza rasta, RGP, karakteriše se centrifugalnim širenjem neoplastičnih melanocita unutar epidermisa i infiltracijom papilarnog dermisa pojedinačnim ćelijama ili malim gnezdama. Drugu, vertikalnu fazu rasta, VGP, karakteriše prisustvo dermalnih gnezda/nodula atipičnih melanocita koji su veći i/ili citološki različiti od svojih intraepidermalnih parnjaka. Dalje je pretpostavljeno da RGP nema metastazni potencijal čak i u prisustvu dermalne invazije, dok VGP korelira sa sposobnošću metastaziranja (1).

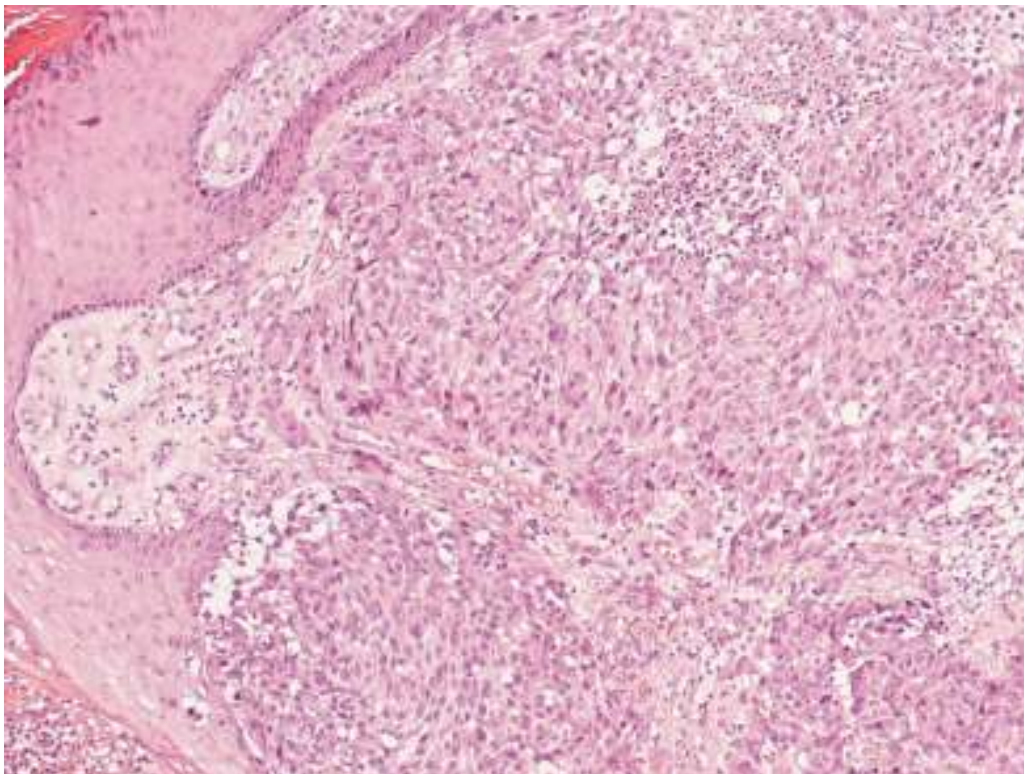
Na osnovu prisustva ili odsustva RGP-a, razlikuju se tri glavne kategorije melanoma:

- nodularni melanom (NM)
- površno šireći melanom (SSM)

- lentigo maligna melanom (LMM).

Tipično, kožni melanom je asimetričan, slabo ograničen, a karakterišu ga gnezda melanocita unutar epidermisa koja nisu podjednako udaljena međusobno, razlikuju se po veličini i obliku i mestimično mogu da se dodiruju (228). Unutar epiderma, pojedinačni melanociti često preovlađuju nad gnezdama. Neki usamljeni melanociti i gnezda melanocita nalaze se znatno iznad dermalno-epidermalnog spoja, ponekad se protežu do gornjeg epidermisa, čak i kornealnog sloja. Ovaj nalaz odgovara melanomu in situ. Jedan element ove histološke asimetrije je proširenje intraepidermalnih tumorskih ćelija daleko od invazivne intradermalne komponente. Slični nalazi su prisutni u adneksalnom epitelu folikularnih jedinica i ekrinih kanala. Unutar dermisa, jedra melanocita se ne smanjuju u dubljim delovima tumora (odsustvo sazrevanja). Paralelno, gnezda melanocita takođe ne postaju manja sa progresivnim silaskom u dublje partije derma.

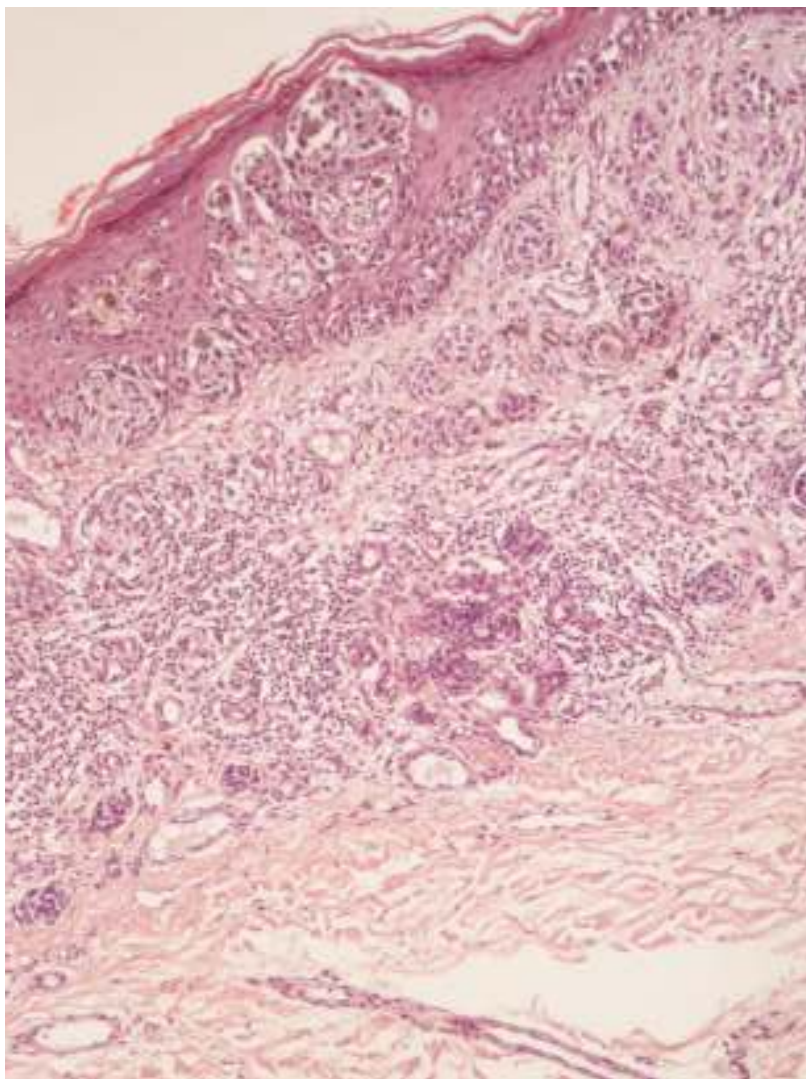
Kod nodularnog melanoma, tumor se proteže vertikalno u dermis sa relativno ograničenim zahvatanjem epidermisa koji je iznad njega. Tumor može pokazivati nodularnu, polipoznu ili pedunkularnu arhitekturu (Slika 14).



*Slika 14: Patohistološki nalaz nodularnog melanoma, HEx10: proliferacija atipičnih melanocita uz invaziju derma.*

Lentigo maligna melanom se razlikuje od prototipa melanoma po njegovom prisustvu u koži oštećenoj od sunca i sklonosti da ima malo pagetoidnog širenja unutar epidermisa. Tumorske ćelije pokazuju lentiginozno širenje, odnosno usamljene tumorske ćelije preovlađuju nad gnezdima tumorskih ćelija unutar epiderma. Često su prisutni atipični melanociti unutar epitela adneksalnih struktura, posebno duž spoljašnjeg omotača korena folikula dlake (1). Invazivna komponenta je češće sastavljena od vretenastih ćelija. Dezmoplastična promena strome i neurotropizam tumorskih ćelija su dodatni nalazi. Epidermalna atrofija i znaci solarne elastoze se često primećuju u gornjem delu dermisa.

ALM često ima proliferaciju atipičnih melanocita unutar bazalnog sloja hiperplastičnog epidermisa, odnosno lentiginozno širenje pojedinačnih ćelije melanoma. Atipični melanociti su raspoređeni pojedinačno i u gnezdima nepravilnog oblika na svim nivoima epidermisa („pagetoidno raspršivanje”), sa dominacijom pojedinačnih ćelija (Slika 15). U rožnatom sloju nalaze se difuzno rasejani brojni melanociti i granule melanina. Melanomi sa volarnim i subungvalnim lokalizacijama prikazuju upadljivo dendritične melanocite (1).



*Slika 15: Patohistološki nalaz SSM, HEx10: proliferacija atipičnih melanocita na dermoepidermalnoj granici sa Paget-oidnim širenjem unutar epiderma i invazijom papilarnog derma.*

Dijagnoza melanoma i dalje je izazovna; tumor može pokazati značajne histološke raznolikosti i poseduje potencijal da izrazi aberantne imunofenotipove (229, 230). Histološka raznolikost melanoma uključuje različite arhitektonske obrasce: gnezda, trabekule, fascikularne, pseudoglandularne, pseudopapilarne ili u vidu pseudorozeta kao i različite citomorfološke karakteristike i stromalne promene.

Citomorfološke karakteristike melanoma mogu biti u vidu velikih pleomorfnih ćelija, malih ćelija, vretenastih ćelija, ćelija sa pečatnim prstenom, rabdoidnim ćelijama, plazmacitoidnim ćelijama, i balon ćelijama (231).

## 2.11.MIKROSTADIRANJE

Od histoloških karakteristika primarnog melanoma kože, Breslow dubina ili debljina tumora (dubina invazije) predstavlja najjači prediktor opstanka. Debljina melanoma se meri u milimetrima sa vrha sloja granularnih ćelija epidermisa (ili osnove ulceracije, ukoliko je prisutna) do najdublje tačke prodiranja tumora, pomoću okularnoga mikrometra. U 8. izdanju AJCC (engl. American Joint Committee on Cancer staging, američko udruženje za stadiranje karcinoma), preporučuje se merenje debljine tumora zabeleženo do najbližih 0,1 mm, a ne 0,01 mm (225). Pored debljine tumora potrebno je napomenuti i druge histološke karakteristike. Debljina tumora i ulceracija su glavne determinante T-stadijuma u toku sistema stadiranja, sa ulceracijom definisanom kao odsustvo pune debljine intaktnog epidermisa iznad bilo kog dela primarnog tumora, na osnovu mikroskopskog pregleda (232).

Komponente patohistološkog izveštaja kod melanoma:

- Obavezne: dijagnoza melanoma, debljina tumora po Breslowu, ulceracija (ukoliko je prisutna), ivice tumora;
- Poželjne: patohistološki podtip melanoma, regresija, infiltracija limfocitima, prisustvo plazma ćelija, vaskularna invazija, mikroskopski sateliti, udružen nevus, mitotski indeks.

Mikrosateliti predstavljaju mikroskopsku kutanu i/ili subkutanu metastazu smeštenu u susedstvu ili dublje od primarnog melanoma pri patohistološkom pregledu mesta primarnog melanoma. Metastatske tumorske ćelije se moraju prekidati od primarnog tumora prisustvom normalne strome. Ne postoji prag minimalne veličine ili udaljenosti od primarnog tumora za definisanje mikrosatelita. Prisustvo jednog ili više mikrosatelita uključenih u dijagnostičku biopsiju u odsustvu klinički zahvaćenih limfnih nodusa ili veoma vidljivi sateliti ili in-tranzit metastaze nalažu oznaku kliničkog stadijuma III (225).

Mitotski indeks primarnog melanoma definiše se kao broj mitoza po kvadratnom milimetru u invazivnom delu tumora. On predstavlja snažan nezavistan prognostički faktor i trebalo bi da se evidentira kod svakog primarnog melanoma. Pacijenti sa indeksom mitoza 6 i više su u dvanaest puta većem riziku od metastaza u odnosu na pacijente čiji tumori nisu imali mitoze (225). U teškim slučajevima za procenu da li je ćelija u mitozu melanocit ili ne, moguće

je koristiti dvostruko imunohistohemijsko bojenje markerom melanoma (MART1 ili tirozinaza) i markerom mitotičkih figura – pHH3 ili MPM2 (233).

Nivo invazije (anatomski ili Clark-ov nivo invazije) definisan od strane Clarka i sar. 1969. godine u pet nivoa ima prognostički značaj i ostaje nezavistan prediktor ishoda u savremenim analizama. Anatomski nivo primenljiv je samo na invazivni tumor. Ipak, procena ovog nivoa je manje reproducibilna među patolozima u odnosu na debljinu tumora i ne koristi se u sistemu stadiranja AJCC za pT status (225).

Limfocitna infiltracija tumora definiše se kao prisustvo limfocita koji infiltrišu i prekidaju tumorska gnezda i/ili direktno se suprotstavljaju tumorskim ćelijama. Najčešće primenjivan sistem procene njenog prisustva: 1. limfocitna infiltracija tumora odsutna/nema prisutnih limfocita ili limfociti prisutni, ali ne infiltrišu tumor uopšte; 2. non brisk limfocitna infiltracija tumora- limfociti infiltrišu melanom samo fokalno ili ne duž čitave baze invazivnog tumora; 3. brisk limfocitna infiltracija tumora-infiltracija čitave baze tumora ili difuzno prožimanje tumora (225).

Limfovaskularna invazija podrazumeva prisustvo melanomskih ćelija unutar lumena krvnih sudova (vaskularna invazija) ili limfatika (limfna invazija). Za identifikaciju njenog prisustva od pomoći su imunohistohemijska bojenja za endotelne ćelije krvnih sudova CD31 i CD34, faktor ERG nuklearne transkripcije ili limfatični marker D2-40 (234, 235). Limfovaskularnu invaziju treba evidentirati kao prisutnu ili odsutnu. Njihovo prisustvo predstavlja nepovoljan prognostički faktor.

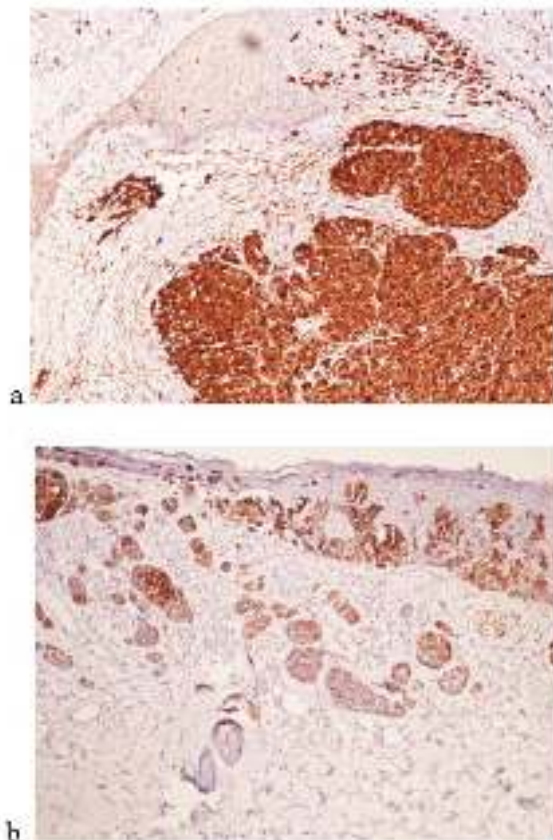
Neurotropizam se definiše kao prisustvo melanomskih ćelija duž nervnih ovojnica, po obodu (perineuralna invazija) ili unutar nerava (intraneuralna invazija). I sam tumor može formirati neuroidne strukture (tzv. neuralna transformacija), što se takođe smatra neurotropizmom. Neurotropizam se evidentira kao prisutan ili odsutan (225).

## **2.12.IMUNOHISTOPATOLOGIJA**

Imunohistohemijske analize mogu biti od pomoći u proceduri dijagnostike teških slučajeva primarnog melanoma kao i u proceni metastatskih tumora nepoznatog porekla. Razni melanocitni markeri kao što su S100, HMB45, Melan A, tirozinaza, MITF i SOX10 mogu pomoći u otkrivanju i podtipizaciji melanoma (236).

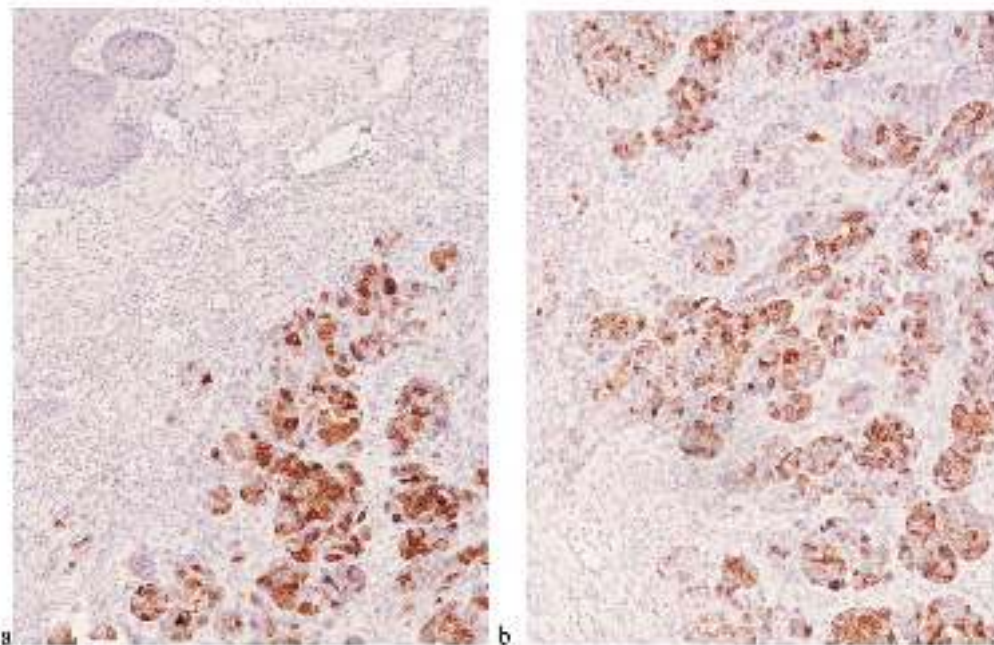
Marker S100 ističe se visokom osetljivošću na melanome svih podtipova i najpouzdaniji je marker za identifikaciju vretenaste komponente melanoma. Međutim, njegova specifičnost je ograničena, obzirom da je izražen i kod niza drugih maligniteta i normalnih ćelijskih komponenti (dendritične ćelije, određeni makrofagi i Schwannove ćelije u limfnim čvorovima) (237). Takođe, primarni kutani melanomi, posebno dediferencirani, kao i metastatski melanomi mogu pokazivati odsustvo ekspresije S100. Tako su Aisner i sar. otkrili da je oko 1% metastatskog melanoma lišeno ekspresije S100. Gubitak S100 ekspresije ne pokazuje korelaciju sa bilo kojim specifičnim histološkim podtipom ili anatomskom lokalizacijom metastaza (238).

HMB-45 i Melan-A/MART-1 su markeri specifični za melanocyte sa značajnom specifičnošću. HMB-45 prepoznaje gp100 komponentu melanozoma i visoko je specifičan za melanom (Slika 16 a, b) (236). Važan je za razlikovanje benignih i malignih melanocitnih tumora obzirom da nevusi postepeno gube HMB-45 tokom procesa sazrevanja. Njegova upotreba je ograničena zbog niske osetljivosti za veliki deo metastatskih melanoma (239). Kod primarnih kožnih melanoma sa divergentnom diferencijacijom ovaj marker može biti negativan u čak 86% slučajeva (240).



Slika 16: IHH bojenje HMB45: (a) nodularin melanom – difuzna i intenzivna ekspresija HMB45; (b) ekspresija HMB45 u melanomskim ćelijama SSM.

Melan-A je pretežno lokalizovan unutar endoplazmatskog retikuluma i melanozoma, tako da ima veću osetljivost u poređenju sa HMB-45. Posebno je koristan u identifikaciji izolovanih tumorskih melanocita u dermisu čime doprinosi saznanju o pravoj debljini tumora mnogo bolje u odnosu na klasično HE bojenje (Slika 17 a, b). Drabeni i sar. u svojoj studiji pokazali su nalaz veće debljine melanoma po Breslowu u približno 60% slučajeva kada se koristi ovaj marker u odnosu na debljinu merenu primenom samo HE bojenja (241). Primena analize Melan-A ima svoja ograničenja u prisustvu lihenoidnog infiltrata kod nekih dermatosa u nivou epidermo-dermalnog spoja, dajući sliku pseudomelanocitnih gnezda, usled čega dijagnoza melanoma in situ može biti otežana. Melan-A takođe nije uspešan u bojenju većine primarnih dediferenciranih kožnih melanoma. SOX10 i MITF su superiorniji u takvim slučajevima (242, 236).



*Slika 17: IHH bojenje MELAN A: ekspresija MELAN A u tumorskim ćelijama nodularnog melanoma (a, b).*

SOX10 je značajno specifičniji od Melan-A (96% naspram 17%) u identifikaciji epidermalnih melanocita čime se izbegava pogrešna dijagnoza melanoma in situ na koži oštećenoj od sunca. SOX10 takođe može pomoći u dijagnozi dezmoplastičnog melanoma. MITF je takođe superiorniji od Melan-A za tačnu dijagnozu solarnog lentiga (236).

Antitelo NK1/C3 identifikuje specifični citoplazmatski antigen, glikoprotein, koji se nalazi na membrani citoplazmatskih vezikula kod melanomskih ćelija. NK1/C3 je takođe veoma osetljiv za metastatske lezije. Međutim, ovaj glikoprotein nije ograničen samo na

melanom već se detektuje i kod drugih melanocitnih lezija (intradermalni i složeni nevusi, kongenitalni nevusi, displastični nevusi, plavi nevusi i Spitz nevusi). Ovaj antigen je sporadično prisutan i u nekim nemelanocitnim tumorima poput karcinoma dojke i prostate. Njegova šira upotreba ograničena je i visokom cenom analize (243).

BRAF V600E imunohistohemijska analiza sve više je u upotrebi za primarne kutane melanome i metastatske lezije. Ova metoda je posebno korisna za dijagnostikovanje dediferenciranih melanoma koji nemaju ekspresiju konvencionalnih melanocitnih markera i mogu aberantno da ekspimiraju druge markere (244). Velika prednost ove imunohistohemijske analize je njena znatno niža cena u poređenju sa molekularnom analizom dok su rezultati slični. BRAF V600E imunohistohemijski rezultati bi trebalo da budu potvrđeni PCR analizom (245).

PRAME (PReferentially expressed Antigen in MELanoma) je imunohistohemijsko bojenje od koristi u dijagnostici melanoma i veoma je koristan za procenu metastatskih lezija. PRAME je pozitivan kod 100% metastaza u limfnim čvorovima, dok je 86,4% ispitanih melanocitnih nevusa potpuno negativno za ovaj marker. PRAME analiza je takođe korisna za razlikovanje melanoma in situ od lihenoidnih dermatosa i keratoza (246, 247).

U nastavku sledi pregled prednosti i nedostataka glavnih markera melanocita (Tabela 3) (236).

*Tabela 3: Prednosti i nedostaci glavnih markera melanocita (236)*

Marker melanocita	Prednosti	Nedostaci
S100	Visoka osetljivost za sve podtipove melanoma kože (uključujući dezmoplastične) i za metastaze	Ograničena specifičnost: izražava se u normalnim ćelijama limfnih čvorova (dendritske ćelije, makrofagi) i ne-melanocitnim tumorima
HMB-45	Visoka specifičnost za melanome kože i za metastaze melanoma u limfne čvorove	Ograničena osetljivost: ne može da oboji primarni dediferencirani melanom i metastatske melanome; izražen u nekim ne-melanocitnim tumorima

Melan A	Veća osetljivost u poređenju sa HMB-45; poboljšava procenu Breslow dubine	Može da oboji pseudomelanocitne čvoriće, što rezultira lažno pozitivnim dijagnozama; ograničena osetljivost kod primarnog dediferenciranog melanoma; izražen u sarkomu jasnih ćelija, MPNST
MITF	Veća osetljivost i specifičnost od S100 i HMB-45	Relativno niska osetljivost za dediferencirane melanome; izražen u sarkomu jasnih ćelija, PEComa
SOX 10	Generalno visoka osetljivost i specifičnost	Relativno niska osetljivost za dediferencirane melanome; izražen u sarkomu jasnih ćelija, MPNST
NK1/C3	Visoka osetljivost	Niska specifičnost; skupa analiza
PRAME	Visoka osetljivost za primarne i metastatske melanome, uključujući dediferencirane lezije	Niska osetljivost za dezmozoplastične melanome; relativno niska specifičnost, posebno za metastatske lezije
BRAF V600E	Koristan za dediferencirane melanome; niži troškovi od PCR analize	Osetljivost i specifičnost treba poboljšati

PEComa – engl . Perivascular Epitheloid Cell tumor, veoma retka vrsta sarkoma; MPNST – engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, maligni tumor omotača perifernih nerava.

## 2.13.MOLEKULARNE ANALIZE

Molekularne analize korisne su za diferenciranje tzv. melanocitnih tumora neizvesnog malignog potencijala (engl. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential, MELTUMP). To su melanocitne lezije u dermisu koje se morfološki ne mogu klasifikovati kao benigni nevusi ili melanomi jer pokazuju karakteristike obe navedene promene. Nekoliko tipova lezija se može klasifikovati kao MELTUMP: atipične melanocitne proliferacije sa karakteristikama koje se mogu preklapati sa atipičnim Spitz nevusima/tumorima, displastični nevusi, pigmentovani epitelioidni melanocitom, duboko penetrirajući nevusi, kongenitalni nevusi, celularni noduli u kongenitalnim nevusima i celularni plavi nevusi (248).

U takvim slučajevima, komparativna genomska hibridizacija (CGH) i fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) mogu biti od pomoći.

Komparativna genomska hibridizacija (CGH) je metoda procene izmene broja kopija DNK u tumoru na nivou ćelijskog genoma (1). CGH analiza benignih melanocitnih nevusa obično ne pokazuje klonalno proširene hromozomske aberacije, dok se u većini melanoma pronalaze dodaci i gubici pojedinih segmenata hromozoma ili celih hromozoma. Izuzetak čine oko 20% Spitz nevusa koji pokazuju povećanje broja kopija hromozoma 11p, aberacije koja nije pronađena kod melanoma (249).

Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) fokusira se na hromozomske lokuse koji su često pogođeni izmenom u melanomu (6p25, 6q23, 8q24, 11q13, CEP6, 9p21/CEP9), omogućavajući razliku benignih nevusa od melanoma sa visokom osetljivošću (87%) i specifičnošću (95%) (250).

## 2.14. STADIRANJE MELANOMA

Prethodni sistemi stadiranja su kategorisali melanom u lokalnu, regionalnu ili udaljenu bolest, koja je u snažnoj korelaciji sa preživljavanjem pacijenata (1). Stadijum melanomske bolesti određuje stepen proširenosti melanoma i treba da ukaže na buduće biološko ponašanje tumora. Stadiranje melanoma kože ključno je za početnu procenu pacijenta kao i planiranje redosleda njegovog lečenja.

Sadašnji sistem stadiranja tumor–nodus–metastaze (TNM) je uveden od strane američkog udruženja za stadiranje karcinoma (AJCC) 2000. godine. Ovaj, najzastupljeniji u kliničkoj upotrebi, TNM klasifikacioni sistem, stalno se revidira i njegovo poslednje, osmo izdanje iz 2018. godine aktuelno je sada (Tabela 4 i Tabela 5) (251).

*Tabela 4: TNM klasifikacija melanoma kože AJCC, osmo izdanje iz 2018. godine (251)*

T kategorija	8. izdanje AJCC
TX	Debljina primarnog tumora ne može se proceniti, status ulceracije se ne može utvrditi.
T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
Tis	Melanom in situ
T1	≤1,0 mm debljine, nepoznat ili nespecifičan status ulceracije
T1a	<0,8 mm debljine, bez ulceracije

T1b	<0,8 mm debljine, sa ulceracijom 0,8–1,0 mm debljine, sa ili bez ulceracije
T2	>1,0–2,0 mm debljine, nepoznat ili nespecifičan status ulceracije
T2a	>1,0–2,0 mm debljine, bez ulceracije
T2b	>1,0–2,0 mm debljine, sa ulceracijom
T3	>2,0–4,0 mm debljine, nepoznat ili nespecifičan status ulceracije
T3a	>2,0–4,0 mm debljine, bez ulceracije
T3b	>2,0–4,0 mm debljine, sa ulceracijom
T4	>4,0 mm debljine, nepoznat ili nespecifičan status ulceracije
T4a	>4,0 mm debljine, bez ulceracije
T4b	>4,0 mm debljine, sa ulceracijom

N kategorija	8. izdanje AJCC
N0	Nema otkrivenih regionalnih metastaza
Nx	Regionalni limfni čvorovi nisu procenjivani (npr. SLN nije izvršena, regionalni čvorovi su prethodno uklonjeni iz drugih razloga)
N1	1 tumorom zahvaćen limfni čvor ili „in-transit“, satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze bez zahvaćenih limfnih čvorova
N1a	1 klinički okultni (otkriven biopsijom SLN)
N1b	1 klinički otkriven
N1c	Bez oboljenja regionalnih limfnih čvorova, uz prisustvo „in-transit“, satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza
N2	2 do 3 tumorom zahvaćena limfna čvora ili „in-transit“, satelitske i/ili mikrosatelitske metastaze sa 1 tumorom zahvaćenim limfnim čvorom
N2a	2–3 klinički okultna (otkrivena biopsijom SLN)
N2b	2–3, od kojih je bar 1 klinički otkriven
N2c	1 klinički okultan ili klinički otkriven uz prisustvo „in-transit“, satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza
N3	4 ili više tumorom zahvaćenih limfnih čvorova ili bilo koji broj „in-transit“, satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza sa 2 ili više zahvaćenih limfnih čvorova, ili bilo koji broj spojenih limfnih čvorova sa ili bez „in-transit“, satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza
N3a	4 ili više klinički okultnih (otkrivenih biopsijom SLN)

N3b	4 ili više, od kojih je bar 1 klinički otkriven, ili prisustvo bilo kog broja spojenih limfnih čvorova
N3c	2 ili više klinički okultnih ili klinički otkrivenih i/ili prisustvo bilo kog broja spojenih limfnih čvorova, uz prisustvo „in-transit“, satelitskih i/ili mikrosatelitskih metastaza

M kategorija	8. izdanje AJCC
M0	Nema dokaza o udaljenim metastazama
M1	Dokazi o prisustvu udaljenih metastaza
M1a	Udaljena metastaza na koži, mekim tkivima uključujući mišiće i/ili neregionalne limfne čvorove, LDH nije testiran ili je nespecifičan
M1a (0)	Sa normalnim LDH
M1a (1)	Sa povišenim LDH
M1b	Udaljena metastaza u plućima sa ili bez M1a mesta bolesti, LDH nije testiran ili je nespecifičan
M1b (0)	Sa normalnim LDH
M1b (1)	Sa povišenim LDH
M1c	Udaljena metastaza na ne-CNS visceralnim mestima sa ili bez M1a ili M1b mesta bolesti, LDH nije testiran ili je nespecifičan
M1c (0)	Sa normalnim LDH
M1c (1)	Sa povišenim LDH
M1d	Udaljena metastaza na CNS sa ili bez M1a, M1b, ili M1c mesta bolesti, LDH nije testiran ili je nespecifičan
M1d (0)	Sa normalnim LDH
M1d (1)	Sa povišenim LDH

Tabela 5: Sažetak izmena u 8. izdanju TNM klasifikacije AJCC melanoma kože (251)

Tačke koje treba izmeniti	
T kategorije	Definicija T0 stadijuma: Nema dokaza o primarnom tumoru. Definicija T1 stadijuma: T1a: TT < 0.8 mm bez ulceracije T1b: TT < 0.8 mm sa ulceracijom ili 0.8–1.0 mm sa ili bez ulceracije TT ≤ 1 mm može se meriti do najbližih 0.01 mm kada je to izvodljivo, ali bi ga trebalo zaokružiti na 0.1 mm. Mitotski indeks tumora je uklonjen kao kriterijum T kategorije Definicija Tx stadijuma: Debljina tumora se ne može odrediti ili nema informacija.
N kategorije	Definicija N stadijuma: N1c: Satelitska ili metastaza u tranzitu (engl. in-transit metastasis) bez regionalne nodusne metastaze. N2c: Satelitska ili metastaza u tranzitu sa samo jednom

	<p>regionalnom nodusnom metastazom.  N3: Satelitska ili metastaza u tranzitu u dva ili više regionalnih limfnih čvorova.  Nove klase N3a, N3b i N3c.  Reč „mikroskopski“ zamenjena je rečju „klinički okultni“, a reč „makroskopski“ rečju „klinički otkriveni“.</p>
M kategorije	<p>Definicija M stadijuma:  Nove klase M1d: Centralni nervni sistem.  Izvršiti dodatne potkategorizacije tako što će se sve M1 kategorije klasifikovati prema prisustvu ili odsustvu povišenog serumskog LDH.</p>

U osmom izdanju glavne modifikacije su sledeće:

- granična vrednost kategorije T1 je promenjena. U 8. izdanju stadijum T1b melanoma uključuje pacijente koji bi u 7. izdanju bili klasifikovani kao T1a. Pacijenti sa tumorom debljine po Breslowu od 0,8 do 1,0 mm bez ulceracije su sada klasifikovani kao T1b kao posledica većeg mitotskog indeksa i povećanog rizika od metastaza SLN (T1b 5-12% nasuprot T1a <5%) u odnosu na pacijente debljine primarnog tumora < 0,8 mm bez ulceracije (T1a) i trebalo bi im ponuditi biopsiju SLN (252).
- pacijenti sa patološkim T1bN0M0 stadijumom melanoma uključeni su u podgrupu patološkog stadijuma IA, a ne kao ranije u podgrupu patološkog stadijuma IB u 7. izdanju. Ova promena odražava se na bolju prognozu pacijenata sa T1b melanomom sa patološki negativnim nodusima u odnosu na one pacijente sa T1b melanomom sa klinički negativnim nodusima. 5-godišnje i 10-godišnje preživljavanje kod pacijenata pT1bN0M0 je bolje (99% i 96% redom) u odnosu na grupu pacijenata cT1bN0M0 (97% i 93%, redom) (252).
- postoje 4 podgrupe III faze (u poređenju sa 3 podgrupe u 7. izdanju) u zavisnosti od karakteristika primarnog tumora i obima zahvaćenosti regionalnih limfnih nodusa tumorom. U 8. izdanju pacijenti koji imaju do 3 klinički okultna tumorom zahvaćena regionalna limfna nodusa mogu biti IIIA, IIIB ili IIIC u zavisnosti od debljine primarnog tumora i odsustva ili prisustva ulceracije. Pacijenti sa stadijumom III u analizama 8.izdanja imali su veoma promenljivu prognozu u rasponu od 93% 5-godišnjeg preživljavanja MSS (melanoma-specific survival) za stadijum IIIA do 32% za stadijum IIID bolesti (252).
- nova klasifikacija IIID i M1d stadijuma (metastaze centralnog nervnog sistema).

Ove promene TNM klasifikacije, kao i poznavanje i razumevanje prognostičkih faktora i stadijuma melanoma kože ključne su za početnu procenu pacijenata, planiranje njihovog lečenja i razvoja strategija nadzora. Podaci iz ove oblasti se prikupljaju i analiziraju i dalje sa tendencijom daljeg unapređenja ove klasifikacije.

## 2.15. PROGNOZA

Prognoza pacijenata sa melanomom zavisi od stadijuma bolesti. Prognoza pacijenta sa lokalizovanim primarnim kutanim melanomom i bez nodalnih ili udaljenih metastaza (stadijum I ili II) je generalno povoljna. Pacijenti sa melanomom stadijuma IA imaju očekivano 10-godišnje preživljavanje >95%, dok pacijenti sa debelim (>4 mm) melanomom i ulceracijama (T4b) imaju 10-godišnju stopu preživljavanja od ~50%. Pored varijabli mikrostadijuma koje su prethodno navedene, kliničke varijable sa prognostičkim značajem u stadijumu I/II bolesti uključuju pol, starost i anatomsku lokalizaciju melanoma (253). Žene sa stadijumom bolesti I/II imaju bolju stopu preživljavanja od muškaraca. Stariji pacijenti imaju lošiju prognozu od mlađih. Lokalizacija primarnog melanom na trupu, glavi ili vratu ima lošiju prognozu od one na ekstremitetima. Akralna lokalizacija se takođe povezuje sa lošijom prognozom (225).

Pacijenti sa melanomom III stadijuma su heterogena grupa gde je mortalitet specifičan za melanom zavistan od udaljenih metastaza, petogodišnje stope preživljavanja kreću se od 70%, za pacijente sa neulcerisanim melanomom i jednom nodalnom mikrometastazom (T1–4N1aM0), do skoro 40%, za pacijente sa ulcerisanim primarnim melanomima sa četiri ili više limfnih čvorova sa metastazama (od kojih je najmanje jedan klinički detektibilan; T1–4N3bM0). Glavni prognostički faktori u ovoj grupi su broj metastatskih limfnih čvorova i tumorsko opterećenje. Opterećenje tumorom se ogleda u tome da li su nodalne metastaze klinički okultne (mikrometastaze, koje detektuje biopsija sentinel limfnog čvora) ili su klinički palpabilne (makrometastaze) (254).

Kod pacijenata stadijuma IV, glavni prognostički faktor je mesto udaljene metastaze, sa lošijom prognozom za visceralne nego za nevisceralne (npr. kožne, potkožne i udaljeni limfni čvorovi) metastaze. Pre pojave ciljane i imunoterapije, srednje vreme preživljavanja za pacijente u stadijumu IV bilo je 9 meseci, a procenjena stopa 5-godišnjeg preživljavanja bila je 10% kada je nivo LDH u serumu bio abnormalno povišen. Varijable koje utiču na preživljavanje su početno mesto metastaza, bolest sa slobodnim intervalom pre pojave udaljenih metastaza i stadijum bolesti koji je prethodio udaljenim metastazama. Sa povećanom upotrebom

neoadjuvantnih ciljanih i imunoloških terapija, od ključne je važnosti da dizajn kliničkih ispitivanja i analize podataka u studijama budu usklađeni kako bi se olakšalo upoređivanje rezultata (254, 255).

## **2.16.KUTANE METASTAZE MELANOMA (KMM)**

Kutane metastaze melanoma (KMM) predstavljaju relativno čest događaj u razvoju melanomske bolesti. Mogu se videti kao prvi znak uznapredovale bolesti ili znak recidiva (256, 257, 258).

### **2.16.1. Incidencija KMM**

Incidencija KMM se stalno povećava i kreće se 2-20% pacijenata obolelih od melanoma. Kod 2-8% pacijenata sa melanomom KMM predstavljaju prvu manifestaciju bolesti. KMM mogu predstavljati ranu i kasnu fazu progresije bolesti (258, 259, 260, 261). U ispitivanju Savoie i sar. iz 2009. godine KMM se viđaju kao prva manifestacija progresije melanomske bolesti kod 56% pacijenata, kod 28% slučajeva javljaju se nakon zahvatanja limfnih nodusa, u 3% nakon zahvatanja visceralnih organa i u 12% istovremeno sa prisustvom metastaza u limfnim nodusima ili visceralnim organima (258). Procenjuje se da će 16,5% pacijenata sa primarnim melanomom imati in-tranzit, regionalne ili udaljene metastaze. Takođe među pacijentima sa metastatskim melanomom, skoro polovina će razviti KMM (262).

### **2.16.2. Klasifikacija KMM**

KMM se klasifikuju prema udaljenosti od mesta primarnog melanoma na *satelitske metastaze* (definišu se kao KMM koje su udaljene do 2cm od primarnog tumora), *metastaze u tranzitu* (in-tranzit metastaze), lokalizovane na koži između 2 cm od mesta primarno melanoma i prvog drenirajućeg limfnog nodusa, i *udaljene metastaze* (definisane kao lezije na koži koje nastaju na bilo kom mestu nakon prvog drenirajućeg limfnog nodusa (Slika 18 i Slika 19) (263). KMM su lokoregionalne u 70% slučajeva, predstavljajući mesto prvog recidiva nakon hirurške ekscizije primarnog melanoma, dok su u preostalim 30 % udaljene (264). Nedavno ispitivanje KM porekla različitih vrsta primarnog tumora Tiodorovic D. i sar. obuhvatilo je 474 kutanih metastaza melanoma, od kojih je 260 bilo lokoregionalno, a 56 udaljeno (za preostalim 128 ispitanika nije bilo podataka) (265).



*Slika 18: Satelitske kutane metastaze u neposrednoj blizini ožiljka ekscidiranog primarnog melanoma na natkolenici. Pacijent sa Klinike za kožne i polne bolesti VMA u Beogradu.*



*Slika 19: In-tranzit kutane metastaze desne natkolenice sa vidljivim ožiljkom na mestu ekscizije primarnog melanoma potkolenice. Pacijentkinja sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*

Savoia i sar. u istraživanju KMM iz 2009. godine vide različite obrasce lokalizacije KMM kao rezultat različitog vremena ispoljavanja ovih promena. Kada su KMM vid prvog relapsa melanoma, postoji značajno veći procenat lokoregionalnih lokalizacija (89,3%), dok se udaljena lokalizacija češće nalazi pri ispoljavanju KMM nakon visceralnog zahvatanja (65,2%) (258). U istom istraživanju nisu nađene značajne razlike između pacijenata sa lokoregionalnim i udaljenim KMM u odnosu na poznate faktore rizika – debljina primarnog tumora po Breslow-u, debljina po Clark-u, patohistološki tip melanoma i ulceracija (258).

Prema osmoj klasifikaciji AJCC za stadiranje melanoma, satelitske i in-tranzit KMM definišu melanomsku bolest kao III stadijum, dok svaka udaljena metastaza na koži, sa ili bez visceralnih metastaza bolest definiše kao stadijum IV (263).

### **2.16.3. Patogeneza KMM**

Ćelije melanoma mogu metastazirati u kožu putem limfne invazije ili direktnim širenjem u susedni epidermis (261). Postoji i predlog drugačijeg mehanizma širenja melanomskih ćelija od strane Barnhill i sar. i to putem ekstravaskularne migracije (periendotelijalno), tj duž spoljašnjeg zida krvnog suda. Ovu njihovu pretpostavku potkrepljuje činjenica da ovi pacijenti češće razvijaju regionalne metastaze bez udaljenih (264, 261).

U normalnim uslovima melanociti su povezani sa keratinocitima u bazalnom sloju epiderma adhezivnim molekulima kakav je transmembranski glikoprotein E-kadherin (256). Jedan od glavnih mehanizama u osnovi diseminacije ćelija raka kod karcinoma, pa i melanoma, jeste tranzicija epitela u mezenhim, koja se razvija preko molekularnih i ćelijskih modifikacija poput smanjene regulacije gena koji kodira proteine epitelnih ćelija ( E-kadherin) i povećane regulacije gena koji kodiraju mezenhimske markere (N-kadherin) (256). Navedene disregulacije uslovljavaju promene u citoskeletu ćelija i molekulima adhezije što olakšava tranziciju ćelija raka u metastatsku formu. Povećana ekspresija N-kadherina i smanjena ekspresija E-kadherina rezultiraju povećanom pokretljivošću ćelija, povećanjem invazivnosti i smanjenjem apoptoze (256, 266, 267). Takođe, gubitak E-kadherina inhibira regulaciju melanocita od strane keratinocita, dok povećani nivoi N-kadherina omogućavaju ćelijama melanoma da migriraju u dermis, gde one komuniciraju sa dermalnim fibroblastima i vaskularnim endotelnim ćelijama koje eksprimiraju isti kadherin. Takođe ekspresija VE-kadherina na ćelijama melanoma omogućava im da se prilepe za endotelne ćelije i prodru u

krvni sud (256, 266). Izgleda da ova serija događaja ima ključnu ulogu u metastatskom širenju melanoma izvan njegovog epidermalnog porekla (256).

Postoje tri različita metastatska načina širenja primarnog melanoma kože: (1) satelitske ili intranzit metastaze, (2) metastaze u limfnim čvorovima i (3) udaljene metastaze (267).

Pojava in-tranzit metastaza je skoro jedinstvena za melanom. Mehanizam nastanka in-tranzit metastaza nije u potpunosti razjašnjen ali izgleda da je povezan sa zarobljavanjem tumorskih ćelija u dermalnim i subdermalnim limfnim kanalima između mesta primarnog melanoma i lokalnih drenirajućih regionalnih limfnih nodusa (256, 268, 269). Drugi događaji od značaja za širenje KMM su angiotropizam, zahvaljujući gore pomenutoj povećanoj ekspresiji VE-kadherina, i ekstravaskularna migracija duž spoljašnjeg zida krvnog suda (264). Drugi mogući mehanizmi uključuju diseminaciju tumorskih ćelija kroz tkivnu tečnost i širenje krvotokom (256, 270).

Ćelije melanoma prate različite puteve metastatskog širenja pri čemu se kao najčešći prediktivni faktori kutane diseminacije navode lokalizacija primarnog tumora i debljina primarnog tumora. Tumori lokalizovani na ekstremitetima i na trupu debljine Breslow manje od 0,76 mm i veće od 1,5 mm, imaju veći rizik razvoja satelita odnosno in-tranzit metastaza (261, 271).

Važan faktor povezan sa različitim putevima metastaziranja melanoma je pol. U više studija je pokazano da žene pokazuju veću sklonost ka razvoju satelitskih ili in-tranzit metastaza (258, 272, 256). Primarni melanom na nozi, starije osobe i osobe ženskog pola češće su razvijali in-tranzit metastaze u ispitivanju Zarembe i sar. na 191 pacijentu u III stadijumu bolesti (273).

#### **2.16.4. Obrasci metastaziranja kutanog melanoma u koži**

Nisu nađene značajne razlike među pacijentima sa regionalnim i udaljenim metastazama u pogledu poznatih faktora rizika, kao što su debljina tumora po Breslowu, nivo invazije po Clarku, patohistološki tip primarnog melanoma i prisustvo ulceracije (258). Udaljene KMM nađene su uglavnom kod pacijenata sa primarnim melanomom na trupu, dok su lokoregionalne KMM viđane kod onih sa primarnim melanomom na donjim ekstremitetima (258). Ovo se objašnjava time da limfedem donjih ekstremiteta, kao posledica disekcije limfnog nodusa, predisponira embolizaciju tumorskih ćelija u limfnim sudovima zahvaćenog ekstremiteta i razvoj lokoregionalnih KMM.

### 2.16.5. Kliničke manifestacije, tok i prognoza KMM

Prosečno vreme nastanka regionalnih i udaljenih KM od dijagnoze primarnog melanoma bilo je 1,3 godine za regionalne i 2,9 godina za udaljene metastaze u ispitivanju Savoia i sar. iz 2009. godine na 733 pacijenata sa KMM (258). Jaimes N. i sar. u svojoj seriji od 47 amelanotičnih kutanih metastaza melanoma (AKMM) kod 18 pacijenata našli su da je prosečno vreme nastanka KM bilo 17 meseci (0 do 92 meseca) od postavljanja dijagnoze primarnog melanoma (274). U istraživanju Bona i sar. prosečno vreme pojave KMM bilo je jedna godina i sedam meseci od dijagnoze primarnog melanoma, dok je kod Coste i sar. bilo 2 godine i 9 meseci (275, 257).

Plaza i sar. u svojoj kliničkopatološkoj studiji 192 slučajeva KMM kao najčešće anatomske lokalizacije KMM navode donje ekstremitete i kapilicijum, potom gornje ekstremitete, lice i stopala. Većina ovih lezija bili su pigmentovani noduli dok je značajno manji broj lezija bio nalik dermatofibromu i nevasu (276).

Inicijalna prezentacija KMM često je suptilna i može se prevideti kada ove promene izgledaju kao pojedinačne ili multiple papule, nodusi, plakovi i ulceracije (277). Najčešće se KMM opisuju kao pojedinačne ili grupisane pigmentovane papule i nodusi smeđe do crne, ružičaste boje ili boje kože u istoj anatomskej regiji primarnog melanoma ali klinička prezentacija ovih lezija može biti raznovrsna (Slika 20, Slika 21, Slika 22, Slika 24, Slika 23, Slika 25, Slika 26). Lezije KMM mogu nalikovati cistama, ulceracijama, keratoakantomu, perzistentnom abscesu, pendularnim nodulima, skleroderiformnim lezijama, erizipeloidnom plaku (262, 281, 282, 283, 218, 284, 285). Pigmentovane KMM takođe mogu imitirati benigne kutane promene kao što su blue nevus, obični nevus, dermatofibrom, hemangiom. KMM se mogu klinički i histološki zameniti sa drugim malignim procesima- primarni melanom, pigmentni BCC, kutani clear cell acanthom, atipični fibroksantom (275, 262).

Amelanotične KMM se klinički manifestuju u vidu perzistentnih makula, papula ili nodusa boje kože ili ružičaste boje, sa ili bez ulceracije (Slika 23 i Slika 25) (274, 277). Kao takve, AKMM mogu često da se previde ili zamene sa benignim promenama na koži (bradavica, hemangiom) pa je pri kliničkom pregledu neophodno pored inspekcije uraditi i palpaciju ispitivanog područja kože, savetuju Jaimes N. i sar. (274). Prognoza pacijenata sa amelanotičnim KMM, slično onim sa amelanotičnim/hipomelanotičnim melanomom je lošija nego pacijenata sa pigmentovanom formom, verovatno zbog kasnije dijagnoze i zakasnelog

tretmana (218). Kuonen ističe takođe da je jedna od najčešćih kliničkih manifestacija KMM u vidu eritematoznih papula linearnog rasporeda (284).



*Slika 20: Multiple pigmentovane KMM na licu. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*



*Slika 21: Multiple pigmentovane nodalne KMM. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*



*Slika 22: Pojava brojnih novih „nevusa“ na trupu koji odgovaraju pigmentovanim KMM papuloznog tipa. Pacijent sa Klinike za kožne i polne bolesti VMA u Beogradu.*



*Slika 24: Istovremeno prisustvo pigmentovanih i amelanotičnih KMM satelitskog tipa. Pacijent sa Klinike za kožne i polne bolesti VMA u Beogradu.*



*Slika 23: Amelanotična nodularna kutana metastaza melanoma u kapilicijumu. Pacijent sa Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš.*



*Slika 25: Amelanotične papulonodularne kutane metastaze melanoma na potkolenici. Pacijent sa Klinike za kožne i polne bolesti VMA u Beogradu.*



*Slika 26: Udruženo prisustvo amelanotičnih i pigmentovanih papulonodoznih kutanih metastaza melanoma intranzit tipa. Pacijent sa Klinike za kožne i polne bolesti VMA u Beogradu.*

Manjak ili potpuno odsustvo pigmenta kod AKMM uslovljava olakšano dermoskopsko sagledavanje vaskularnog obrasca lezije. Tipične AKMM pokazuju prisustvo mlečno-crvenih prostora, posledicu pojačane vaskularizacije, kao i nalaz polimorfni krvnih sudova i iregularnih debelih sudova izgleda ukosnice (uz manjak hipopigmentovanog haloa koji je prisutan kod seboroičnih keratoza ili keratinizirajućih tumora), tačkastih krvnih sudova i krvnih sudova izgleda vadičepa. Vaskularni obrazac nije u stanju da napravi razliku između primarne i metastatske lezije i zato je važna korelacija dermoskopskog nalaza sa kliničkom slikom, anamnezom i patohistološkim nalazom.

Ređe opisane kliničke prezentacije KMM su u vidu purpuričnih plakova nalik vaskulitisu, lezija u kapilicijumu sličnim alopeciji, vezikulobulozne zosteriformne prezentacije (262, 285).

KMM su obično asimptomatske iako se u uznapredovalim stadijumima mogu ispoljiti ulceracije, krvarenje, superinfekcije i mogu izazvati simptome povezane sa kompresijom na okolna tkiva i strukture (277). Ulceracije se češće susreću kod debljih amelanotičnih KMM, slično kao kod debljih amelanotičnih/hipomelanotičnih melanoma (274, 218). Pacijenti često prijavljuju lokalizovani bol i parestezije koje predviđaju početak klinički evidentnih kutanih lezija; ovi simptomi povezani su sa edemom i mehaničkim pritiskom na okolna tkiva i obično iščezavaju kroz nekoliko dana (285).

Najčešće komplikacije KMM jesu krvarenje i superinfekcije sa značajnim uticajem na kvalitet života pacijenta. Intenzivno krvarenje iz KMM može vitalno ugroziti pacijenta (285).

U prognostičkom smislu, u istraživanju Savoia i sar. iz 2009. godine pacijenti sa lokoregionalnim KMM su imali kraći vremenski period od postavljanja dijagnoze primarnog melanoma do razvoja KM (1,3 godine), ali je visceralno zahvatanje kod ovih pacijenata bilo je značajno kasnije (62,5 meseci) nego u grupi pacijenata sa udaljenim KMM kod kojih se metastatska bolest javljala kasnije (2,9 godine) ali je zato period do visceralnog zahvatanja bio značajno kraći (17,7 meseci) (258). Pacijenti koji imaju isključivo udaljene kutane ili subkutane metastaze (M1a) imaju jednogodišnju stopu preživljavanja od 59%, dok pacijenti sa visceralnim metastazama (M1b, M1c, M1d) imaju jednogodišnju stopu preživljavanja od 41% (261). U prognostičkom smislu prisustvo mikroskopskih satelitskih metastaza kod primarnog melanoma je nepovoljan znak po Nieblingu i sar., koji su u 69 slučajeva primarnog melanoma kože sa prisutnim mikrosatelitima pronašli značajno manje 5-godišnje preživljavanje bez relapsa bolesti (21%), u odnosu na kontrolnu grupu bez mikrosatelita kod koje je ovaj period

bez relapsa bio zastupljen kod 56% pacijenata. U istom istraživanju autori su pokazali takođe da su mikrosateliti u korelaciji sa većim rizikom za lokoregionalne KM i za pozitivnost sentinel limfnih nodusa (286).

Iako ne postoji opšta saglasnost o tome da rano otkrivanje metastaza u koži produžava preživljavanje, neke studije ipak pokazuju da otkriće KMM u ranoj fazi dovodi do dužeg preživljavanja u odnosu na one otkrivene u kasnoj fazi (262, 287). Ipak, kada se rekurentne ili nove lezije rano prepoznaju, može se blagovremeno započeti odgovarajući tretman, što poboljšava sveukupno preživljavanje (288).

### **2.16.6. Dermoskopski obrasci KMM**

Dijagnostika KMM je otežana jer se radi o promenama koje se retko susreću u svakodnevnoj praksi. Ove promene su često malih dimenzija, različite brojnosti i promenljivog vremena nastanka u odnosu na vreme dijagnostike primarnog melanoma (275).

Dermoskopsko sagledavanje suspektnih promena na koži kod pacijenata sa podatkom o operaciji melanoma u ličnoj anamnezi od velike je pomoći u dijagnostici KMM. Sistematičnim dermoskopskim pregledom dijagnostička preciznost detekcije melanoma povećava se senzitivnost i specifičnost kliničkog pregleda prosečno 86% i 89% u poređenju sa pregledom golim okom (257). Zbog otežanog uočavanja amelanotičnih KMM pored inspekcije savetuje se i palpacija kože pogotovu u neposrednoj okolini mesta ranijeg primarnog melanoma (274, 287). Pigmentovane KMM imaju aspekt koji se ne razlikuje od karakterističnog obrasca blue nevusa (290).

Postoji više studija dermoskopskog sagledavanja KMM u literaturi (275, 274, 257, 291, 295). Iako dermoskopski algoritmi KMM još uvek nisu ustanovljeni, pojedini obrasci se kod KMM susreću češće i trebalo bi da pobude sumnju na ove lezije obzirom da zahtevaju dalje sagledavanje ovih pacijenata i drugačiji terapijski pristup shodno stadiranju melanomske bolesti. Schulz je pronašao prevalenciju vaskularnog, sakularnog (lakunarnog) obrasca, svetlo-braon haloa i perifernog eritema kod KMM. Isti autor nalazi da najveću specifičnost (99%) kod KMM ima sakularni (lakunarni) obrazac (291). Bono i sar. u svojoj seriji 130 KMM kod 32 pacijenta uočili su i opisali četiri glavna dermoskopska obrasca kod KMM: homogeni, sakularni, amelanotični i polimorfni uz četiri osnovne boje koje dominiraju: braon-siva, crveno-ružičasta, crna i plava. Ovi autori istakli su veliku prevalenciju vaskularnog (kod 53% KMM, sa izvijuganim i polimorfnim krvnim sudovima), homogenog i sakularnog obrasca zajedno sa

perifernim eritemom i svetlobraon haloom, označivši vaskularni obrazac i pigmentovani halo kao snažne indikatore KMM (275). Costa J. i sar. u svom ispitivanju 146 dermoskopskih slika KMM kod 42 pacijenta sa melanomskom bolešću ističu blue nevus-like obrazac, nevus-like obrazac, angioma-like obrazac, vaskularni i nespecifični obrazac kao korisne u dermoskopskoj klasifikaciji KMM. Isti autori naglašavaju razliku angioma-like obrasca KMM od onog kod hemangioma po njihovoj građi od gnezda atipičnih melanocita i odsustvu fibroznih traka između njih (257). Jaimes N. i sar. u svojoj seriji AKMM ističu nalaz izvijuganih krvnih sudova i onih nalik ukosnici unutar angioma-like struktura (274).

Rubegni i sar. (260) u svom saopštenju iz 2014. godine takođe navode sledeće opšte dermoskopske obrasce KMM:

1. Homogeni obrazac koji podrazumeva uniformnu difuznu pigmentaciju (braon, siva, crvena, sivkasto-crna) bez ikakvih drugih jasnih struktura (Slika 27). Braon homogeni obrazac može nalikovati Clark nevusu (Slika 28), a plavičasto-sivi homogeni je identičan onom kod blue nevusa. U većini slučajeva je plava boja kombinovana sa braon, sivom ili crnom (275, 295).

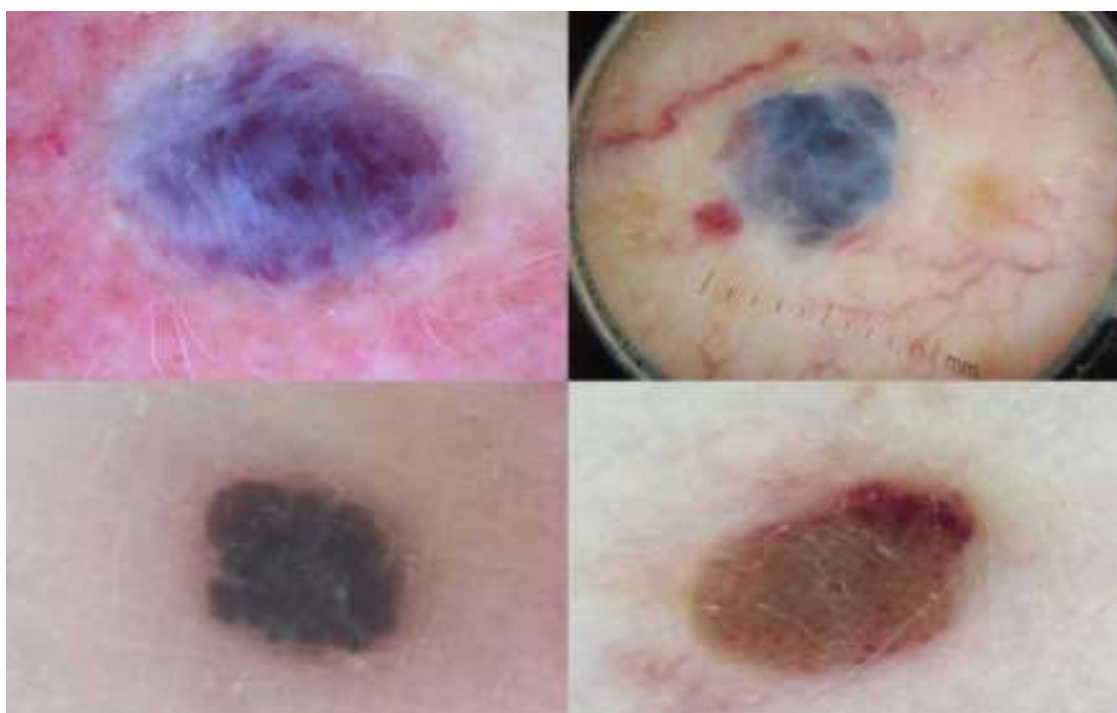


*Slika 27: Različite varijante homogenog (bestrukturnog) dermoskopskog obrasca.*



*Slika 28: Braon homogeni obrazac pigmentovanih KMM imitira Clark nevus.*

2. Sakularni obrazac je rezultat spajanja ovalnih gnezda atipičnih melanocita i njegova prebojenost zavisi od odnosa neovaskularizacije i prisustva melanina, može biti plavičasto-crvena, svetlosmeđe-crvena, smeđa, sivo-crvena, plavo-siva (Slika 29 i Slika 30). Ovaj obrazac ima visoku specifičnost za malignitet (99%) ali se takođe nalazi i kod blue nevusa, BCC, Clark nevusa i hemangioma (294).



*Slika 29: Varijeteti sakularnog obrasca KMM*



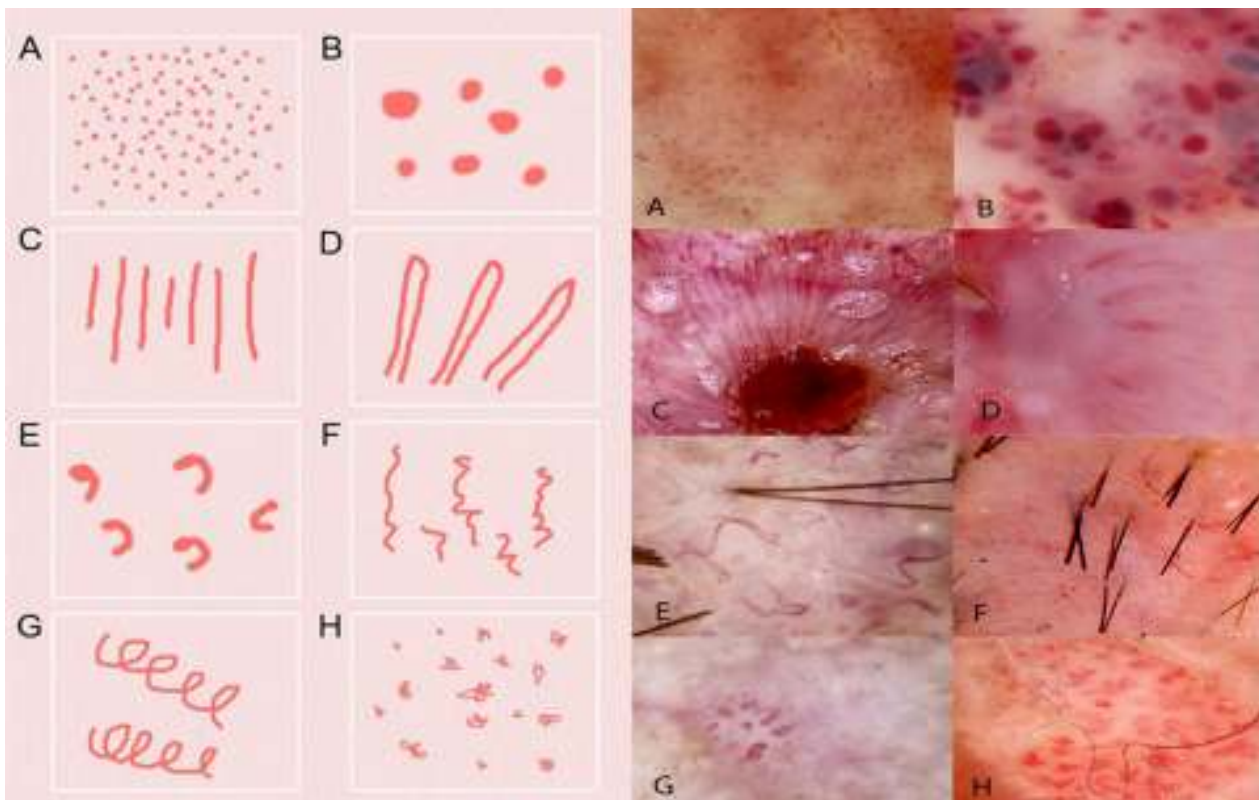
*Slika 30: Sakularni obrazac KMM sa linearnim iregularnim i tačkastim krvnim sudovima.*

3. Amelanotični obrazac nalazi se kod oko 32% KMM. Usled nedostatka pigmenta dominiraju vaskularni elementi različite morfologije: zmijoliki (linearni iregularni), nalik vadičepu, arborizovani, tačkasti, zapetasti, izgleda ukosnice, glomerularni, mlečnocrvena polja, lakune (Slika 31). Tačkasti krvni sudovi prisutni su kod melanoma, Spitz nevusa, ali ima ih i u inflamatornim lezijama. Krvni sudovi izgleda nepravilne, zadebljale ukosnice viđaju se kod melanoma, SCC, Spitz nevusa. Krvni sudovi nalik vadičepu (engl. corkscrew) ili izgleda nepravilnih spirala tipični su za melanom i metastaze melanoma. Mlečno-crvena polja ili globule se takođe viđaju kod melanoma, kao i jagodičast obrazac. Linearni nepravilni krvni sudovi prisutni su kod melanoma, kao i nalaz polimorfnih krvnih sudova (prisustvo različite vaskularne morfologije unutar iste lezije). U AKMM nalaze se angioma-like lakune, nejasno ograničene, nepodeljene septama sa zapetastim krvnim sudovima. Kristalne strukture (sjajne bele linije) su drugi ključni element za prepoznavanje ovog tipa KM (275, 274).

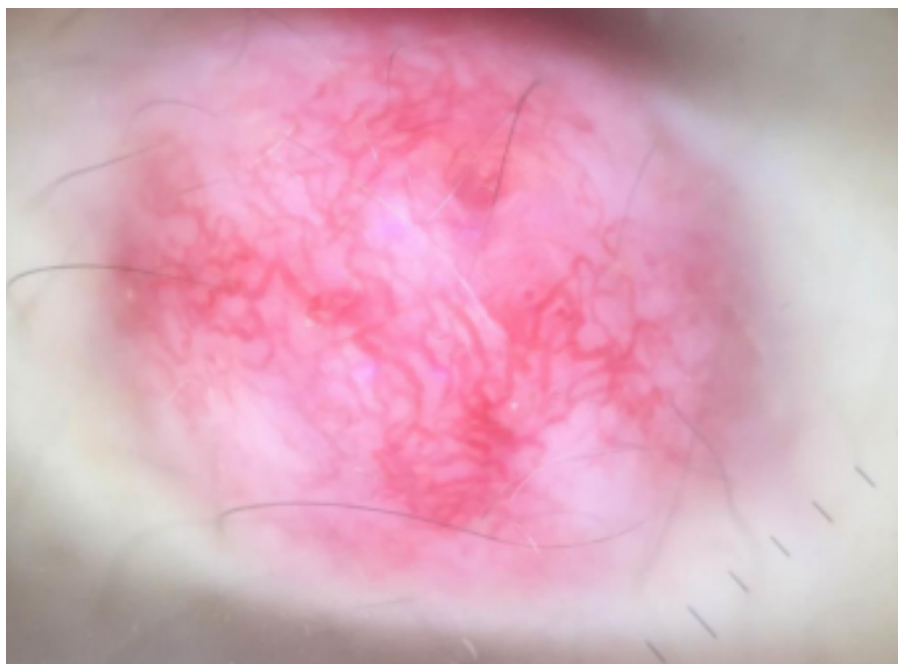


*Slika 31: Amelanotični dermoskopski obrasci KMM.*

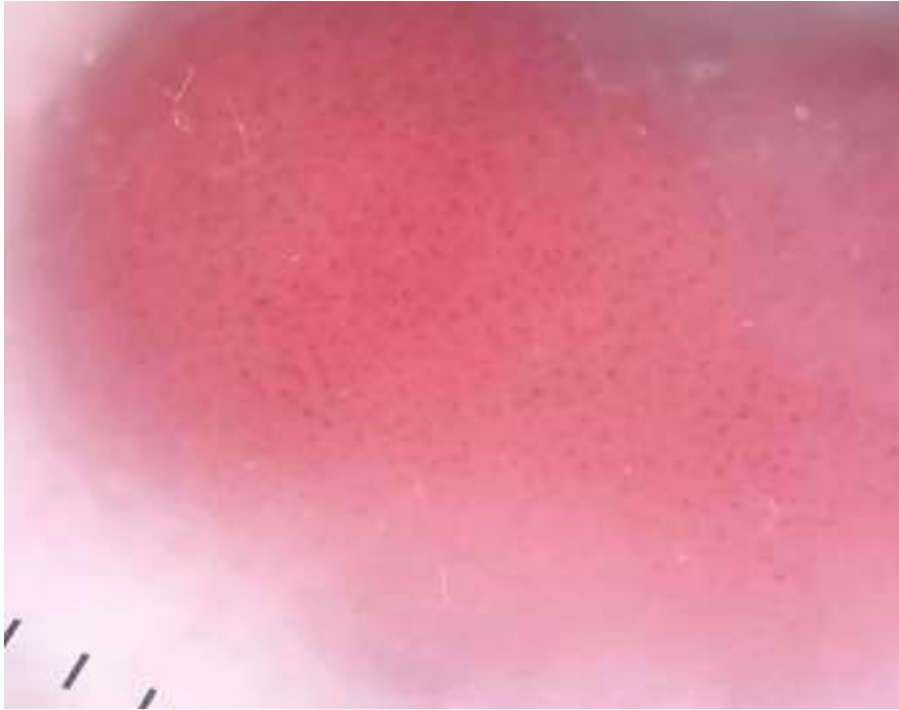
4. Vaskularni obrazac je najčešći obrazac KMM (čini 53% svih obrazaca). Njegove karakteristike uslovljene su debljinom tumora: tačkasti krvni sudovi dominantni su kod tankih lezija, a nalik vadičepu kod debljih (295). Ovi drugi imaju nepravilne spiralne oblike i tipični su za metastaze melanoma (83%), mada se nalaze i u amelanotičnim područjima primarnog nodularnog melanoma (296). Raspored vaskularnih struktura unutar lezije može pomoći u razlikovanju KMM od primarnih melanoma. Kod KMM su bliže ivici lezije, dok su kod primarnog melanoma centralno postavljene (295, 296). U svojoj seriji KM porekla različitih primarnih tumora Chernoff i sar. prijavili su nalaz arborizujućih krvnih sudova koji potiču iz centra lezije kutanih metastaza kao diskretan dijagnostički znak ovih lezija za razliku od istih kod BCC gde su tipično na periferiji (277). Ipak, vaskularni obrazac nije specifičan samo za KM već se nalazi i kod drugih neoplazmi poput pomenutog BCC, SCC i drugih. Šematski prikaz različitih morfoloških struktura krvnih sudova, kao i dermoskopski izgled istih unutar promena na koži prikazan je na Slika 32. U nastavku slede primeri različitih vaskularnih obrazaca iz ispitivane populacije pacijenata (Slika 33, Slika 34, Slika 35, Slika 36, Slika 37, Slika 38, Slika 39).



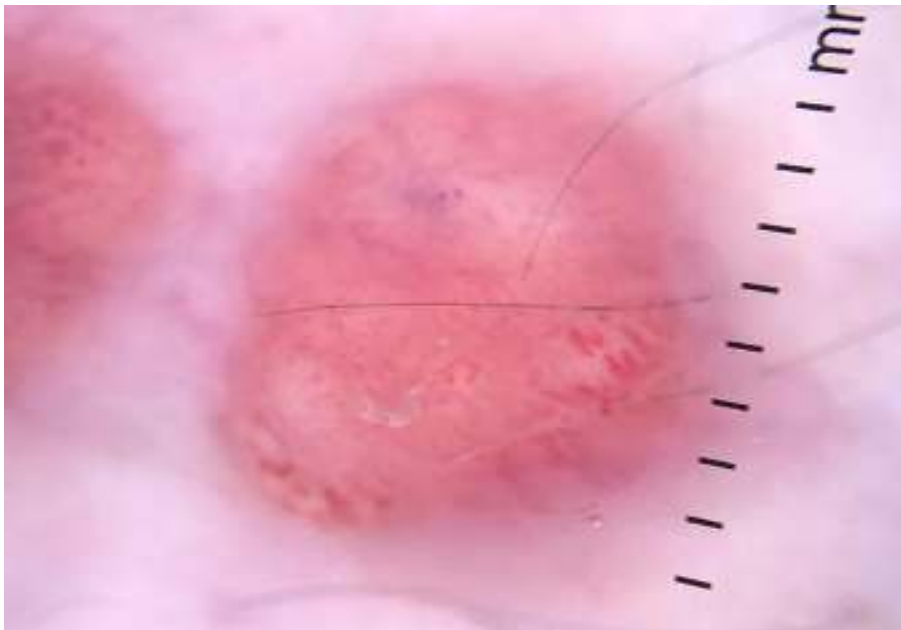
Slika 32: Šematki prikaz različitih morfoloških struktura krvnih sudova (levo) i dermoskopske slike istih u promenama na koži (desno): A – tačkasti, B – mlečnocrvena polja ili globule, C – linearni regularni, D – ukosničasti, E – zapetasti, F – linearni iregularni, G – nalik vadičepu, H – glomerularni (297).



Slika 33: Monomorfni vaskularni obrazac od linearnih iregularnih krvnih sudova.



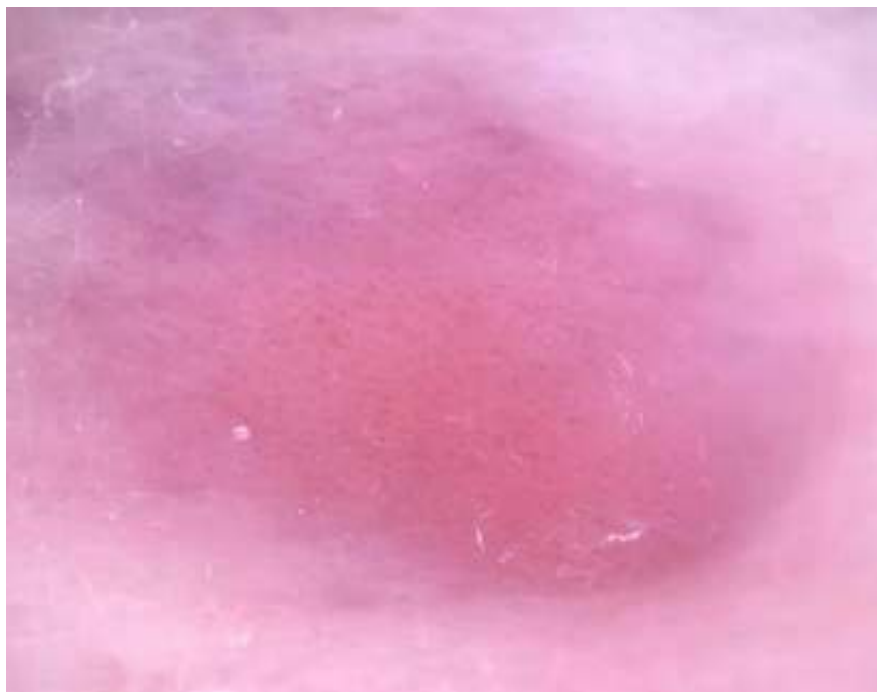
*Slika 34: Vaskularni obrazac od zapetastih i tačkastih krvnih sudova, difuznog rasporeda.*



*Slika 35: Polimorfni vaskularni obrazac od tačkastih i ukosničastih krvnih sudova.*



*Slika 36: Polimorfni vaskularni obrazac od linearnih iregularnih, glomerularnih, ukosničastih i krvnih sudova nalik vadičepu, difuznog rasporeda u AKMM.*



*Slika 37: Monomorfni vaskularni obrazac od tačkastih krvnih sudova difuzno raspoređenih unutar lezije.*

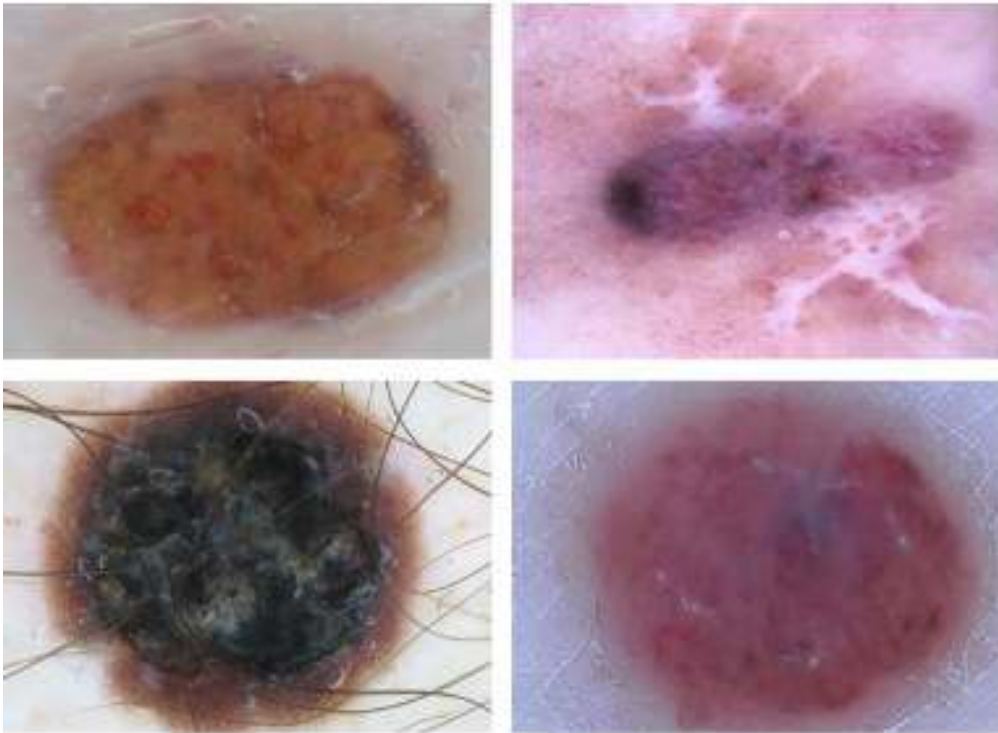


*Slika 38: Vaskularni obrazac od linearnih iregularnih krvnih sudova, uz mlečnocrvena područja, sjajne bele linije i ulceracije.*



*Slika 39: Monomorfni vaskularni obrazac od arborizujućih krvnih sudova difuznog rasporeda unutar amelanotične KMM.*

5. Polimorfni obrazac karakteriše haotičan raspored dermoskopskih struktura i boja u leziji. Viđa se kod mnogih pigmentovanih i nepigmentovanih lezija kože (Slika 40) (272).

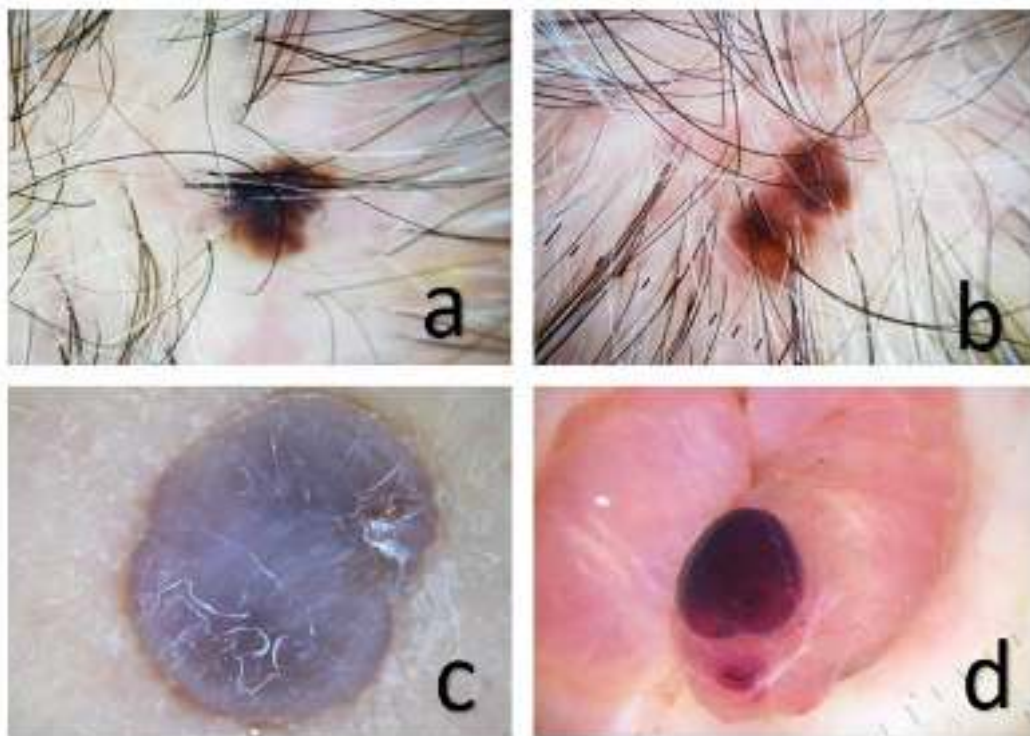


*Slika 40: Primeri polimorfnih dermoskopskih obrazaca sa iregularnim rasporedom struktura i boja unutar KMM*

Fokalni (dopunski) dermoskopski nalaz:

1. Boja – crvenkasta, plavičasta ili braonkastosiva. Boje mogu sugerisati na primarni melanom i KMM usled neoangiogeneze unutar tumora koja je praćena povećanom fragilnošću i brojnim atipičnim morfološkim strukturama. Sivo-braon boja koja se uočava kod primarnih melanoma i benignih tumora može se smatrati negativnim indikatorom za KMM.
2. Periferne sive tačke/globule – uslovljene finim melaninskim česticama unutar melanofaga ili van njih u dubljim partijama papilarnog ili unutar retikularnog derma (Slika 41b). Radijalne linije pružaju se od centra prema periferiji; kada su deblje i nepravilne, to je znak maligniteta (Slika 41a, b). Nalaze se kod 25% svih KMM gde su nepravilno raspoređene na periferiji lezije. Sive tačke vide se kod displastičnih nevusa visokog gradusa, kod melanoma in situ i ranih invazivnih melanoma (93%) ali i u benignim lezijama (oko 26%) (299).

3. Perilezioni eritem – viđen u nekim slučajeva KMM, ali je visoko specifičan za melanom i blue nevuse (Slika 41c) (275).
4. Pigmentni periferni halo – prisutan u oko 40% KMM, još jedna je važna karakteristika ali se može videti i kod običnih nevusa, BCC i melanoma, kod koga nije simetrično distribuiran oko lezije.
5. Sjajne bele linije (engl. white lines) ili kristalne strukture mogu se uočiti samo polarizacionim dermoskopom i odgovaraju izmenama kolagena u papilarnom dermu; one se ređe nalaze (Slika 41 c, d) (274, 299). Ove beličaste strukture zajedno sa ulceracijama predstavljaju opšte dermoskopske znake koji su signifikantni za malignitet, dok su bele linije poseban znak za amelanotični melanom (300).



*Slika 41: Fokalni dermoskopski nalaz kod KMM: a – radijalne linije, b – periferne tačke i globule; c – perilezioni halo i sjajne bele linije; d – sjajne bele linije.*

U istraživanju Aviles-Izquierda i sar. koje je obuhvatilo procenu 150 dermoskopskih slika KMM od 40 pacijenata 35% lezija pokazalo je prisustvo dve i više boja, a kao najčešće dopunske dermoskopske karakteristike uočene su: svetlosmeđi halo (35%), periferne sive mrlje (34%), kristalne strukture (32%), braon-crne tačke/globule (25%) (292).

U nedavnom istraživanju Kostaki M. i sar. iz 2023. godine kao najčešći dermoskopski obrasci prijavljeni su homogeni (30,95%) i amelanotični (28,57%). Homogeni obrazac je bio

najčešće primećen kod satelitskih KMM, dok je amelanotični bio uglavnom zastupljen kod intrazit KMM (293).

Dermoskopski vidljive vaskularne strukture u papulonodularnim promenama pacijenata sa poznatom prethodnom dijagnozom melanoma moraju da pobude sumnju na KMM. Visoka prevalencija vaskularnih struktura kod KMM može ukazivati na ulogu angiogeneze u patogenezi ovih promena (277). Kao što je slučaj kod melanoma, tako i kod KMM morfologija krvnih sudova zavisi od debljine lezije (274). Kod tankih lezija melanoma i KMM tačkasti krvni sudovi su mnogo češći dok su kod debljih melanoma, Breslow većeg od 1 mm dominantne nepravilne linearne vaskularne strukture, kao i krvni sudovi izgleda ukosnice, izgleda vadičepa i tačkasti. Tačkasti obrazac nije najčešći kod KMM ali je prediktivan u 90% za melanocitnu prirodu lezije (277). Deblje KMM slede isti ovaj obrazac sa visokom prevalencijom krvnih sudova izgleda vadičepa (218, 296, 298).

U cilju diferenciranja amelanotičnih melanoma od Spitz lezija studija Zalaudek i sar. zaslužuje posebnu pažnju u kojoj autori zaključuju da su bele retikularne linije mnogo češće kod Spitz nevusa nego kod amelanotičnih melanoma, ali kako ovaj znak nije 100% specifičan ipak savetuju eksciziju svih lezija sa ovim obrascem (301). Prilikom dermoskopiranja amelanotičnih lezija bolje je koristiti se polarizacionim dermoskopom, bez kontakta sa lezijom jer kontakt sočiva aparata sa tumorom može da onemogući vizuelizaciju vaskularnih elemenata usled pritiska na iste. Prilikom upotrebe nepolarizovanog svetla savetuje se upotreba imerzione tečnosti, uključujući vodu, alkohol, ulja i ultrazvučnog gela. Ultrazvučni gel je najbolji za ovu namenu zahvaljujući velikom viskozitetu (298, 295).

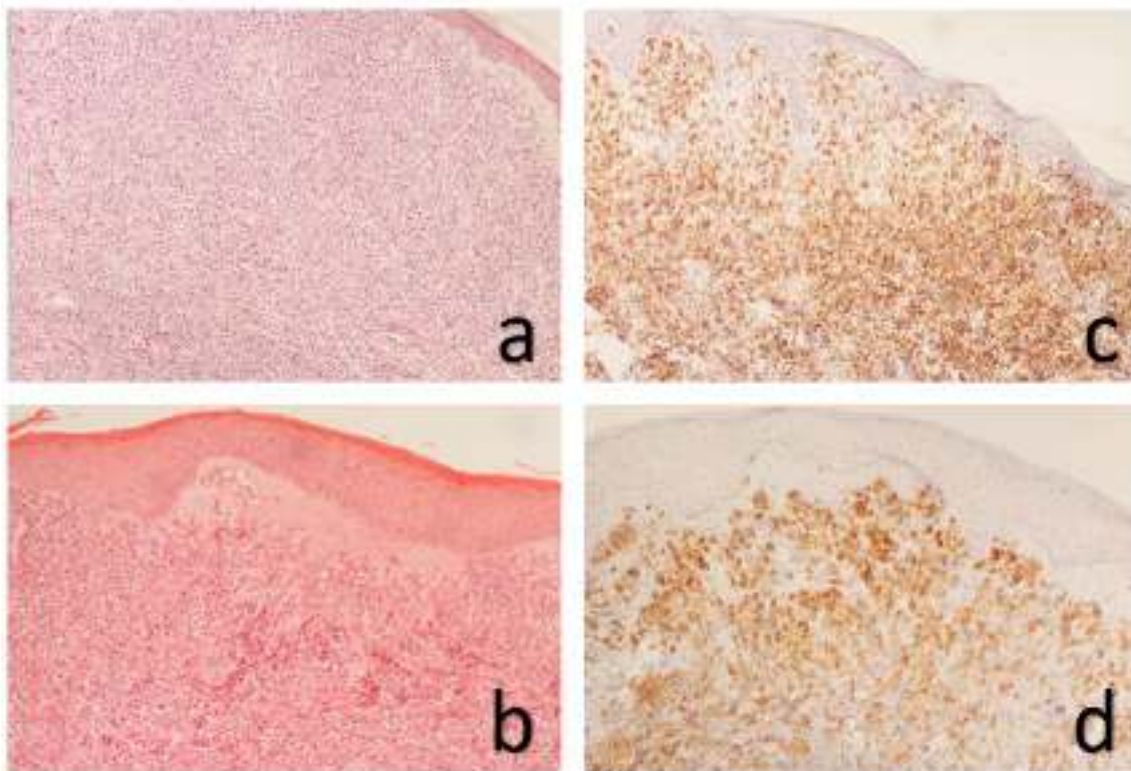
#### **2.16.6. Patohistologija KMM**

Kod većine pacijenata patohistološka dijagnoza metastatskog melanoma obično ne predstavlja problem ali ponekad KMM mogu predstavljati dijagnostički izazov (276). Plaza i sar. zaključili su da je u njihovoj seriji od 192 slučajeva većina KMM imala klasični obrazac-dobro ograničena, neinkapsulirana epiteloidna nodularna neoplazma smeštena unutar retikularnog dermisa ili subkutanog tkiva (276). Histološki, ćelije su potpuno epiteloidne (61%) ili vretenaste (15%), ali je nađen spektar histoloških varijeteta: nevoidni, carcinoma-like, dermatofibroma-like, angiosarcoma-like, blue nevus-like, leiomyosarcoma-like, halo nevus-like i dr. U istoj seriji ispitanika 30% ćelija bilo je pleomorfno. Inflamatorni infiltrat bio je

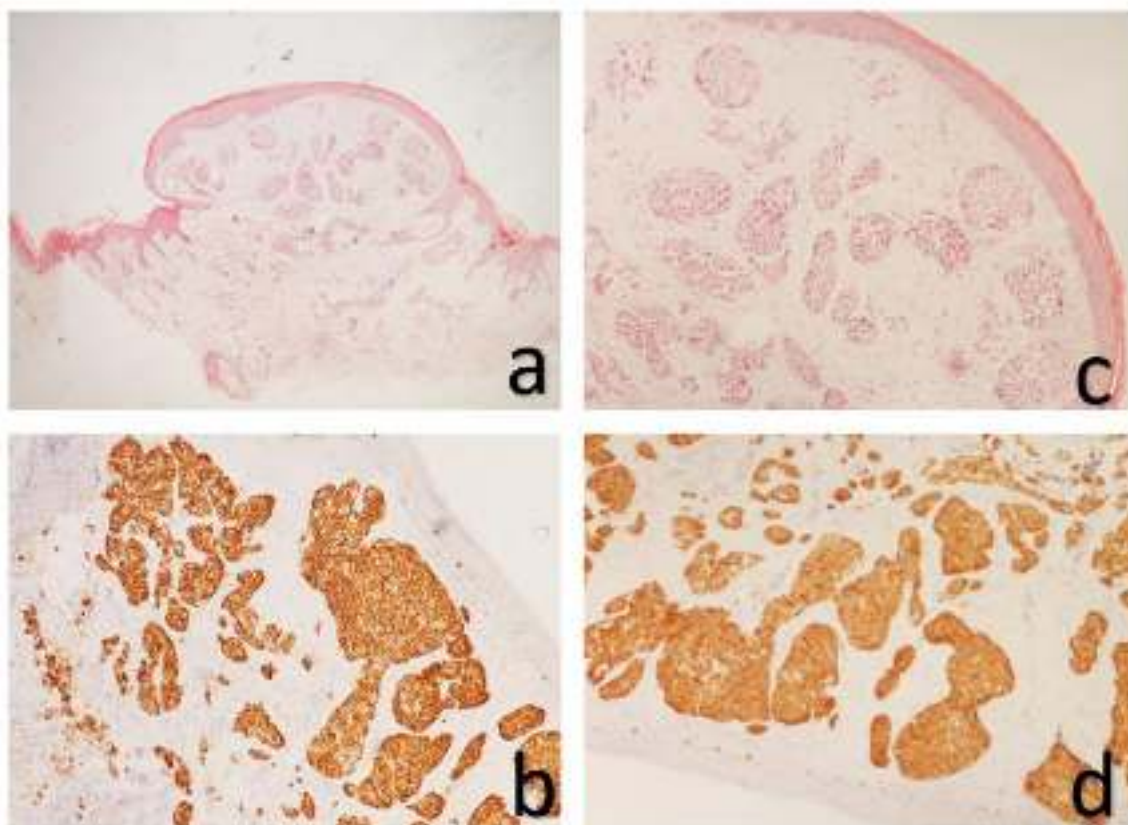
odsutan u 80%. U slučajevima prisustva inflamatornog infiltrata, bio je limfoplazmocitne prirode. Limfovaskularna invazija utvrđena je kod 4% (276).

Stroma tumora je najčešće fibrozna ali može biti i miksoidna. Epidermotropizam je poznat kod KMM pri čemu one simuliraju primarni melanom. Tumorske ćelije pokazuju padžetoidno širenje u epiderm i iregularan raspored unutar njegovih različitih slojeva (262, 276). Epidermotropne metastaze melanoma patohistološki karakterišu agregati atipičnih melanocita unutar dermisa sa istanjenjem epidermisa. Obično ne postoji bočno širenje atipičnih melanocita unutar epidermisa izvan koncentracije metastaza u dermisu (258). Prijavljene stope epidermotropizma kod KMM u literaturi kreću se od 5-10% kod Plaze i sar. (276) do čak 20,83% u studiji Kaplan V. i sar. iz 2019. godine (302). Prisustvo mikroskopskih satelita, definisanih kao diskretna ostrvca sačinjena od malignih tumorskih ćelija, veća od 0,05 mm u dijametru, odvojena od glavnog tela tumora, u prognostičkom smislu kod pacijenata sa melanomom u kliničkom stadijumu I, prvi put su opisana od strane Day i sar. 1981. godine (303). Oni su utvrdili 5-godišnje preživljavanje kod 95 pacijenata sa prisutnim mikroskopskim satelitima u 36%, u odnosu na 89% za 501 pacijenta bez satelita. Deset godina kasnije, Leon i sar. (304) ponovo su podsetili na prisustvo mikroskopskih satelita koji koreliraju sa značajno lošijom prognozom, tj. manjim preživljavanjem (37% nasuprot 65% bez mikroskopskih satelita tokom 10-godišnjeg praćenja).

KMM se razlikuju od primarnih melanoma odsustvom inflamatornog infiltrata i junkcionalne aktivnosti čak i kada se ponekad primeti izražena limfocitna infiltracija (Slika 43 a, c, Slika 42 a, b). Ipak, navedeni kriterijumi za razliku od primarnog melanoma nisu uvek pouzdani jer i primarni melanom u svom uznapredovalom stadijumu ne pokazuje inflamatorni infiltrat dok KMM mogu doticati epidermis koji naleže iznad njih na način koji ukazuje na junkcionalnu aktivnost (305, 306). KMM mnogo češće od primarnih melanoma pokazuju nekrozu, apoptozu i intravaskularnu invaziju, posebno u ranim lezijama. Ponekad KMM pokazuju sličnost sa blue nevusom. Dijagnostički pokazatelji koji ukazuju na KMM u ovom slučaju su prisustvo atipičnih epiteloidnih ćelija, gustog perivaskularnog infiltrata i mitotskih figura (276). Imunohistohemijske analize na KMM pokazuju visok proliferativni indeks sa MIB-1 i abnormalnu melanocitnu maturaciju sa HBM-45 (pozitivnost) (Slika 43b, d, Slika 42 c, d) (1, 276, 278).



*Slika 42: Patohistološka slika KMM: a- HEx4 – gnezda atipičnih melanocita unutar dermisa; b – HEx10 jasno ograničena gnezda atipičnih melanocita unutar dermisa; c – difuzna i intenzivna ekspresija HMB 45x 10; d – difuzna i intenzivna ekspresija MELAN A x10.*



*Slika 43: Patohistološka slika KMM: a – HEx 4; c – HEx 10 slabo kohezivni i pojedinačno dispergovani atipični melanociti unutar derma; b– HMB45 x10; d – MELAN Ax10.*

### **2.16.7. Diferencijalna dijagnoza KMM**

Diferencijalna dijagnoza KMM uključuje primarni melanom, benigne melanocitne lezije kože (obični nevusi, blue nevusi) i nemelanomske tumore kože (BCC, SCC). Drugi ključan aspekt je diferencijalna dijagnoza KMM prema KM koje potiču od drugih tumora (257, 260, 265). Kod žena je karcinom dojke tumor sa najčešćim metastaziranjem u koži, potom pluća, ginekološki maligniteti, maligniteti glave i vrata (uključujući štitnu žlezdu) i GIT, dok je kod muškaraca koža najčešće mesto metastaziranja primarnog tumora u GIT, plućima, glavi i vratu (uključujući i štitnu žlezdu) u urotakta (307).

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA**

#### **3.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA:**

1. Ispitati povezanost debljine primarnog melanoma po Breslow-u sa učestalošću pojave kutanih metastaza.
2. Ispitati povezanost lokalizacije primarnog melanoma sa učestalošću pojave kutanih metastaza.
3. Utvrditi najčešću lokalizaciju kutanih metastaza obolelih od melanoma.
4. Ispitati zastupljenost kutanih metastaza među polovima kod obolelih od melanoma.
5. Ispitati starosnu strukturu obolelih od melanoma sa kutanim metastazama.
6. Ispitati povezanost fototipa kože obolelih od melanoma sa učestalošću kutanih metastaza melanoma.
7. Ispitati dermoskopske obrasce kutanih metastaza primarnog melanoma.
8. Ispitati povezanost dermoskopskih karakteristika kutanih metastaza sa lokalizacijom primarnog tumora.
9. Ispitati povezanost dermoskopskih karakteristika kutanih metastaza sa debljinom primarnog tumora.

#### **3.2. RADNE HIPOTEZE**

Na osnovu stečenog iskustva, uočenih najčešćih problema u kliničkoj dijagnostici kutanih metastaza, kao i zahteva koji se postavljaju pri dermoskopskoj evaluaciji KMM, formulisane su sledeće radne hipoteze:

- Učestalost kutanih metastaza povezana je sa debljinom primarnog melanoma po Breslow-u (H0).
- Učestalost kutanih metastaza nije povezana sa debljinom primarnog melanoma po Breslow-u (H1).
- Primarni melanom lokalizovan na koži donjih ekstremiteta daje najčešće kutane metastaze (H0).
- Primarni melanom lokalizovan na koži donjih ekstremiteta ne daje najčešće kutane metastaze (H1).

- Kutane metastaze su najčešće lokalizovane na koži donjih ekstremiteta i leđa (H0).
- Kutane metastaze nisu najčešće lokalizovane na koži donjih ekstremiteta i leđa (H1).
- Kutane metastaze se češće javljaju kod osoba ženskog pola (H0).
- Kutane metastaze se ne javljaju češće kod osoba ženskog pola (H1).
- Kutane metastaze se najčešće javljaju u uzrastu preko 60 godina starosti (H0).
- Kutane metastaze se ne javljaju najčešće u uzrastu preko 60 godina starosti (H1).
- Kutane metastaze se najčešće javljaju kod osoba fototipa II i III po Fitzpatrick-u (H0)
- Kutane metastaze se ne javljaju najčešće kod osoba fototipa II i III po Fitzpatrick-u (H1).
- Kutane metastaze melanoma imaju jasno definisane dermoskopske obrasce (H0).
- Kutane metastaze melanoma nemaju jasno definisane dermoskopske obrasce (H1).

## **4. PACIJENTI I METODE**

### **4.1. PACIJENTI**

Ispitivanje je obavljeno na pacijentima koji su praćeni nakon hirurške ekscizije primarnog melanoma kože na Klinici za dermatovenerologiju UKC Niš, Klinici za onkologiju UKC Niš i Klinici za kožne i polne bolesti VMA u Beogradu u periodu od 1.11.2019. godine do 31.01.2024. god, a koji su u tom periodu razvili kutane metastaze melanoma koje su patohistološki potvrđene kao takve.

Kliničko ispitivanje je obavljeno nakon dobijanja odobrenja Etičkog odbora UKC Niš (br. 16297/6) i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu (br. 12-7476-2/4) i pribavljanja saglasnosti rukovodioca svih uključenih Organizacionih jedinica (Klinike za dermatovenerologiju UKC Niš, Klinike za onkologiju UKC Niš, Klinike za patologiju UKC Niš, Klinike za kožne i polne bolesti VMA u Beogradu, Instituta za patologiju VMA u Beogradu).

Ukupno je ispitivanjem obuhvaćeno 53 pacijenta sa kutanim metastazama prethodno ekscidiranog primarnog melanoma kože.

Svaki pacijent je podvrgnut kliničkom i dermoskopskom sagledavanju (pregledu i dermoskopskom memorisanju) suspektnih lezija na koži u pravcu kutanih metastaza. Nakon toga vršene su biopsije sumnjivih lezija u cilju njihove patohistološke verifikacije. Kod pacijenata sa suspektnim lezijama različite morfologije (nodus, papula, makula) uzimane su biopsije od svakog tipa promena u cilju patohistološke potvrde metastatske prirode promena.

U ispitivanje su uključeni samo pacijenti sa prethodno patohistološki verifikovanim primarnim kutanim melanomom i patohistološki potvrđenim kutanim metastazama melanoma. Histopatološka verifikacija rađena je na Klinici za patologiju UKC Niš i Institutu za patologiju VMA u Beogradu.

Pacijenti bez patohistološke verifikacije procesa metastatskih lezija melanoma, kao i oni sa melanomom koji ne zahvata kožu ili je nepoznatog ishodišta isključeni su iz ovog ispitivanja.

## 4.2. METODE

Od pacijenata su prikupljeni podaci vezano za pol, starost u vreme postavljanja dijagnoze primarnog kutanog melanoma, anatomsku lokalizaciju primarnog melanoma (glava i vrat, trup, gornji i donji ekstremiteti), vreme (izraženo u mesecima) od dijagnoze primarnog melanoma do pojave prvih kutanih metastaza melanoma.

Određivan je fototip kože pacijenata po Fitzpatrick-u pomoću upitnika, anatomska lokalizacija kutanih metastaza melanoma (glava i vrat, trup, gornji i donji ekstremiteti), tip kutanih metastaza melanoma prema udaljenosti od mesta primarnog melanoma (satelitske, intranzit, udaljene) i tip kutanih metastaza prema izgledu (nodusi, papule, makule), pigmentovanost kutanih metastaza (pigmentovane, nepigmentovane ili amelanotične).

Dermoskopski su sagledavane sve sumnjive promene na koži ovih pacijenata i načinjene su fotografije ovih lezija radi dalje analize. Kod pacijenata sa mnogobrojnim lezijama istog tipa dermoskopskog obrasca uzimana je jedna slika dermoskopskog obrasca za analizu, dok su u slučaju prisustva kutanih metastaza iste kliničke prezentacije, a različitih dermoskopskih obrazaca uzimani po jedan od svakog tipa dermoskopskog obrasca za analizu. Kod pacijenata sa prisutnim različitim kliničkim prezentacijama kutanih metastaza (prisutne makule zajedno sa papuloznim i nodularnim promenama), uziman je po jedan dermoskopski obrazac za svaki klinički tip promene. Kod pacijenata sa istovremenim prisustvom pigmentovanih i nepigmentovanih kutanih metastaza uziman je po jedan dermoskopski obrazac od oba tipa kutanih metastaza.

Dermoskopskim sagledavanjem kutanih metastaza melanoma utvrđivani su: strukturni obrazac (homogeni, sakularni, vaskularni, polimorfni), pigmentovanost promena (pigmentovane/nepigmentovane ili amelanotične), dominantana boja sagledavanih promena (crna, plava, braon, siva, crvena, bela, žuta, narandžasta, ljubičasta), prisustvo dopunskih dermoskopskih karakteristika (ulceracija, bele linije (white lines), periferni halo, periferne sive tačke, radijalne linije, krvni sudovi), vaskularni obrazac (monomorfni/polimorfni), morfologija krvnih sudova u leziji (tačkasti, izgleda ukosnice, arborizujući, glomerularni, linearni iregularni, mlečno crvena područja ili milky red area, zapetasti).

Dermoskopski pregled i fotografisanje kliničkih manifestacija kutanih metastaza i dermoskopskih slika obavljen je dermoskopom marke DermLite Foto II Pro® i foto kamerom Nikon Coolpix 4300® sa rezolucijom 4,0 megapiksela.

Iz medicinske dokumentacije pacijenata dobijeni su podaci vezani za primarni melanom- tip melanoma, debljina tumora po Breslow-u, dubina invazije po Clark-u, prisustvo mitozu i njihov broj, prisustvo ulceracije. Primarni melanomi kože su klasifikovani u odnosu na debljinu prema Breslowu: I stadijum, debljine manje od 1 mm, II stadijum, debljine 1-2 mm, III stadijum, debljine 2-4 mm i IV stadijum, debljine preko 4 mm.

#### 4.2.1. Određivanje fototipa kože po Fitzpatrick-u

Za utvrđivanje fototipa kože korišćen je Fitzpatrickov upitnik (Tabela 6).

Tabela 6: Fitzpatrick-ov upitnik za utvrđivanje fototipa kože zasnovan na analizi sledećih parametara: genetska predispozicija, reakcija na izlaganje suncu i navike sunčanja (308).

Skor	0	1	2	3	4
<b>Genetska predispozicija</b>					
Koje su boje vaše oči?	Svetloplave, sive ili zelene	Plave, sive ili zelene	Plave	Tamno braon	Braon-crne
Koja je prirodna boja vaše kose?	Riđa	Plava	Kestenjasta/tamno plava	Tamno smeđa	Crna
Koje je boje vaša koža na delovima tela koji se ne izlažu suncu?	Crvenkasta	Vrlo bleđa	Bleđa s bež nijansom	Svetlo braon	Tamno braon
Da li imate pege na delovima tela koji se ne izlažu suncu?	Mnogo	Nekoliko	Malo	Poneku	Nemam
<b>Reakcija na izlaganje suncu</b>					
Šta se dešava kada predugo ostanete na suncu?	Bolno crvenilo, plikovi, ljuštenje kože	Plikovi praćeni ljuštenjem kože	Povremene opekotine sa ljuštenjem kože	Retke opekotine	Nikada nemam opekotine
U kojoj meri potamnite?	Skoro nikako ili nimalo	Blaga preplanulost	Umereno tamnjenje	Lako tamnim	Brzo potamnim
Da li potamnite u roku od nekoliko sati nakon izlaganja suncu?	Nikad	Retko	Ponekad	Često	Uvek
Kako vaše lice reaguje na sunce?	Vrlo osetljivo	Osetljivo	Normalno	Vrlo otporno	Nikad nisam imao problema
<b>Navike sunčanja</b>					
Kada ste se poslednji put sunčali (koristili UV lampu /kremu za samopotamnjenje)?	Pre više od 3 meseca	Pre 2–3 meseca	Pre 1–2 meseca	Pre manje od mesec dana	Pre manje od 2 nedelje
Da li se izlažete suncu?	Nikad	Skoro nikad	Ponekad	Često	Uvek

Rezultati i odgovarajući fototipovi kože: 0–7: I, 8–16: II, 17–25: III, 26–30: IV, >30: V ili VI.

#### **4.2.2. Određivanje anatomske lokalizacije primarnog melanoma kože i kutanih metastaza melanoma**

Promene su podeljene prema anatomske lokalizaciji na one locirane na:

I GLAVA I VRAT : lice, kapilicijum, vrat

II TRUP: prednja strana trupa, leđa, genitalni region

III GORNJI EKSTREMITETI: rameni predeo, nadlaktica, podlaktica, šaka

III DONJI EKSTREMITETI: sedalni predeo, natkolenice, potkolenice, stopala

#### **4.2.3. Klasifikacija kutanih metastaza**

Kutane metastaze su klasifikovane na osnovu udaljenosti njihove lokalizacije od mesta primarnog melanoma na: satelitske, in-tranzit i udaljene kutane metastaze.

1. SATELITSKE KUTANE METASTAZE nalaze se u neposrednoj blizini primarnog melanoma, tj. na udaljenosti do 2 cm od njega.
2. IN-TRANZIT KUTANE METASTAZE lokalizovane su na koži u području udaljenom više od 2cm od primarnog melanoma i odgovarajućeg prvog drenirajućeg limfnog nodusa.
3. UDALJENE KUTANE METASTAZE definisane su kao lezije na koži koje nastaju na bilo kom mestu nakon prvog drenirajućeg limfnog nodusa.

#### **4.2.4. Morfološka klasifikacija kutanih metastaza melanoma**

Kutane metastaze melanoma su na osnovu morfoloških karakteristika klasifikovane na: noduse, papule i makule.

- NODUS – palpabilna, čvrsta, jasno ograničena, okrugla ili ovalna promena u koži, dijametra većeg od 1 cm.
- PAPULA – jasno ograničena, čvrsta, uzdignuta promena na koži, dijametra do 1 cm.
- MAKULA – jasno ograničena, ravna lezija kože koja se od okoline razlikuje samo po boji, različitog oblika i veličine.

- ULCERACIJA – gubitak epiderma i derma u celosti ili makar papilarnog dela derma, izazvan nekrotičnim procesom u koži.

Nodusi i papule predstavljaju grupu eleviranih lezija (iznad površine kože).

Makule predstavljaju ravne ili flat lezije (u nivou kože).

#### **4.2.5. Dermoskopsko sagledavanje kutanih metastaza melanoma**

Za svaku kutanu metastazu melanoma određivani su strukturni obrazac i dopunske (fokalne) dermoskopske karakteristike.

##### **4.2.5.1. Strukturni obrazac**

Homogeni obrazac – pokazuje uniformnu difuznu pigmentaciju (crna, plava, braon, siva, crvena, bela, žuta, narandžasta, ljubičasta) bez ikakvih drugih jasnih struktura.

Sakularni obrazac – sastoji se od ovalnih struktura koje predstavljaju gnezda atipičnih melanocita čije su varijacije u boji posledica odnosa neovaskularizacije i količine melanina u promeni.

Vaskularni obrazac – rezultat odsustva pigmenta usled čega se jasno vide krvni sudovi unutar lezije. Opisuje se monomorfni obrazac (od jednog morfološkog tipa krvnih sudova) i polimorfni (prisustvo dva i više različita morfološka tipa), morfologija krvnih sudova (tačkasti, izgleda ukosnice, linearni iregularni, mlečnocrevena područja, glomerularni, arborizovani, zapetasti).

Polimorfni obrazac – haotičan raspored dermoskopskih struktura i boja u leziji.

##### **4.2.5.2. Dopunske (fokalne) dermoskopske karakteristike**

Boja – uslovljena prisustvom pigmenta melanina u leziji: PIGMENTOVANE lezije (pigment pokriva više od 25% lezije) – crna, plava, braon, siva, crvena, bela, žuta, narandžasta, ljubičaste. NEPIGMENTOVANE ili AMELANOTIČNE su lezije sa potpunim odsustvom pigmenta melanina ili je on prisutan u manje od 25% površine lezije (crvene, ružičasto-crvene).

Periferne sive tačke – nepravilno raspoređene na periferiji lezije.

Periferni pigmentni halo – pigmentacija kože u vidu prstena u neposrednoj okolini lezije.

Bele linije (engl. white lines) – to su kratke diskretne bele linije orijentisane paralelno i upravno jedna na drugu i vide se samo pod polarizovanim svetlom.

Ulceracija – predstavlja gubitak epiderma i derma u celosti ili makar papilarnog dela derma, izazvan nekrotičnim procesom u koži. Pokrivena je obično adherentnom hemoragičnom krustom.

Radijalne linije – to su pigmentne linije koje se zrakasto pružaju iz jedne tačke lezije prema periferiji.

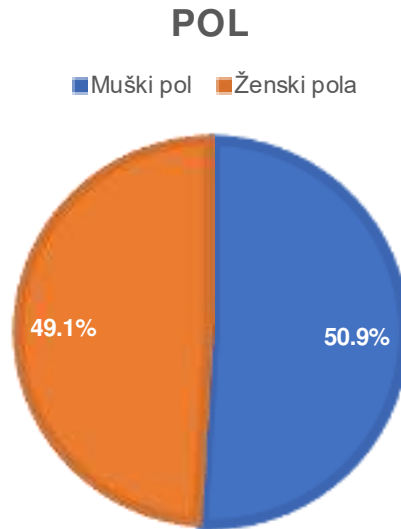
#### **4.3. OSNOVNE METODE STATISTIČKE OBRADÉ PODATAKA**

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine, standardne devijacije, minimalne i maksimalne vrednosti, odnosno u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Poređenje starosti u odnosu na ispitivane grupe vršeno je Kruskal-Wallisovim testom. Poređenje učestalosti različitih obeležja vršeno je Hi-kvadrat testom ili Fisherovim testom egzaktné verovatnoće u slučajevima kada je učestalost modaliteta bila manja od 5 (korišćen internet kalkulator <https://astatsa.com/FisherTest/Result/>). Nulta hipoteza je testirana sa pragom značajnosti  $p < 0,05$ . Statistička obrada podataka vršena je u programskom paketu SPSS 16.0.

## 5. REZULTATI

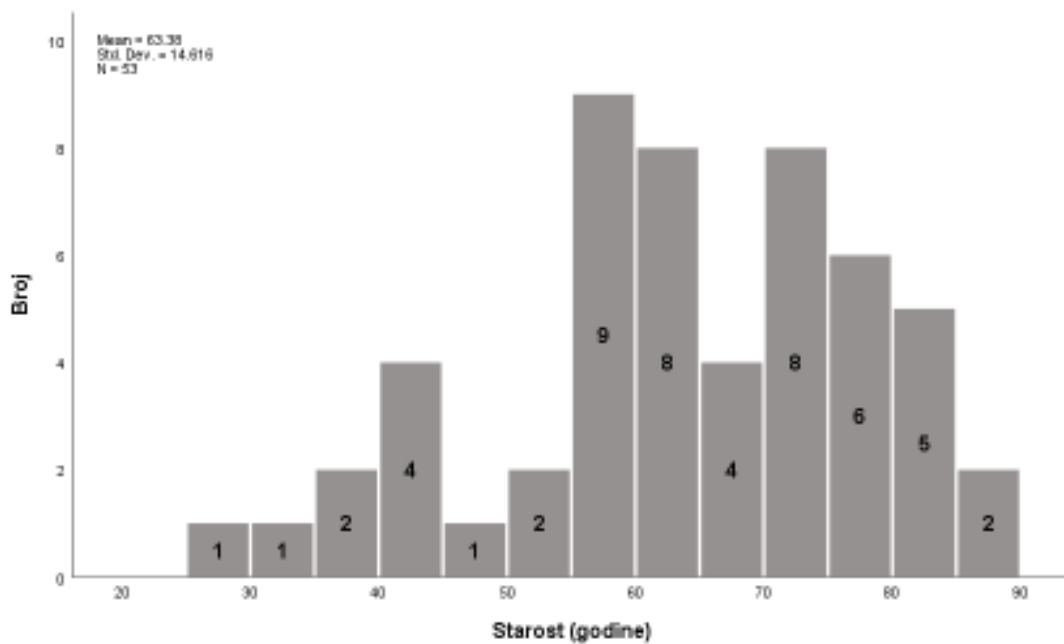
### 5.1. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH PACIJENATA

U istraživanje je uključeno 53 pacijenata, od čega 27 (50,9%) muškog pola i 26 (49,1%) ženskog pola (Grafikon 1).



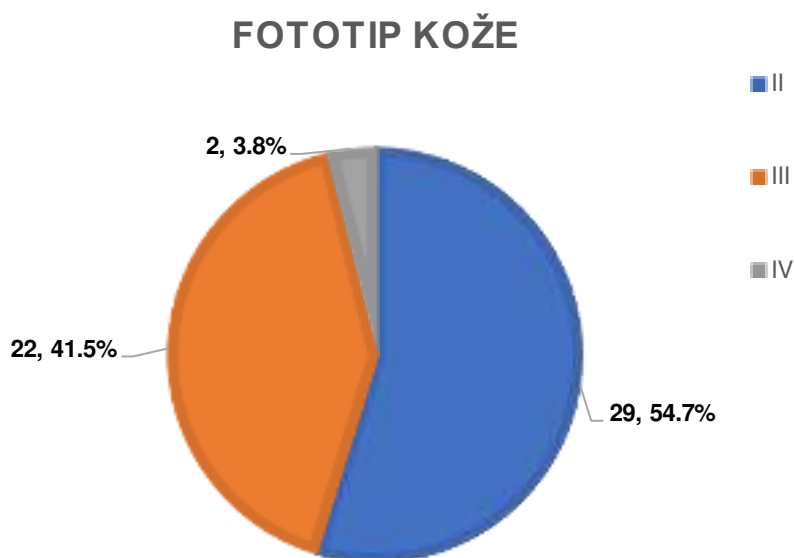
Grafikon 1: Struktura ispitivane populacije prema polu

Prosečna starost ispitivane populacije je  $53,38 \pm 14,62$  godina (najmlađi 28 godina, najstariji 88 godina) (Grafikon 2).



Grafikon 2: Struktura ispitivane populacije u odnosu na starost

U ispitivanoj populaciji je najzastupljeniji fototip II (54,7%) i fototip III (41,5%), a fototip IV je zastupljen kod 3,8% pacijenata (Grafikon 3).

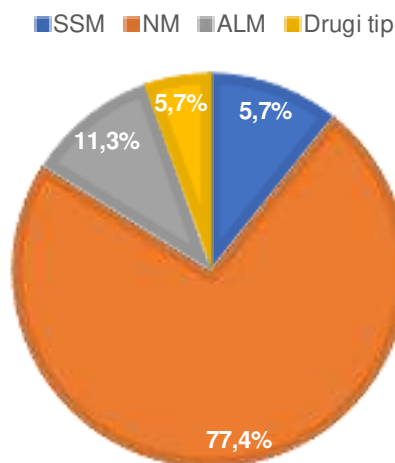


Grafikon 3: Distribucija različitih fototipova kože u ispitivanoj populaciji

## 5.2. KLINIČKE I PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE PRIMARNOG MELANOMA KOŽE

U ispitivanoj populaciji dominira nalaz nodularnog melanoma (NM) (77,4%), zatim ALM (11,3%), SSM (5,7%) i „drugi tipovi melanoma“ (5,7%) (Grafikon 4).

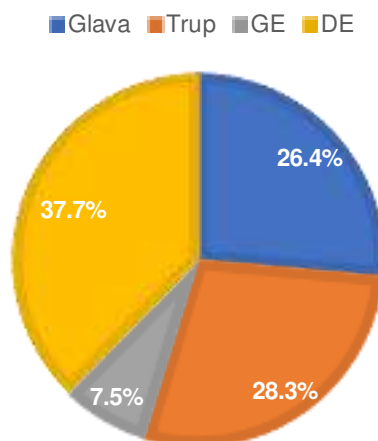
### TIP PRIMARNOG MELANOMA KOŽE



Grafikon 4: Tip primarnog melanoma kože u ispitivanoj populaciji

U ispitivanoj populaciji dominantna lokalizacija primarnog melanoma je na donjim ekstremitetima (37,7%), zatim na trupu (28,3%), glavi (26,4%) i na gornjim ekstremitetima (7,5%) (Grafikon 5).

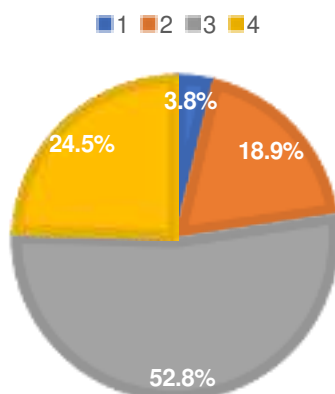
### LOKALIZACIJA PRIMARNOG MELANOMA KOŽE



Grafikon 5: Lokalizacija primarnog melanoma kože u ispitivanoj populaciji

U ispitivanoj populaciji primarni melanomi kože su klasifikovani u odnosu na debljinu prema Breslow-u: I stadijum, debljine manje od 1 mm (3,8%), II stadijum, debljine 1-2 mm (18,9%), III stadijum, debljine 2-4 mm (52,8%) i IV stadijum, debljine preko 4 mm (24,5%) (Grafikon 6).

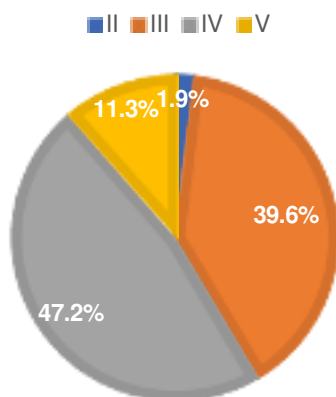
### DEBLJINA PRIMARNOG MELANOMA PO BRESLOWU



Grafikon 6: Debljina primarnih melanoma po Breslow-u u ispitivanoj populaciji

U ispitivanoj populaciji, prema dubini invazije po Clark-u primarni melanomi su bili zastupljeni: II (1,9%), III (39,6%), IV (47,2%) i V (11,3%) (Grafikon 7).

## PRIMARNI MELANOMI PREMA DUBINI INVAZIJE PO CLARK-U

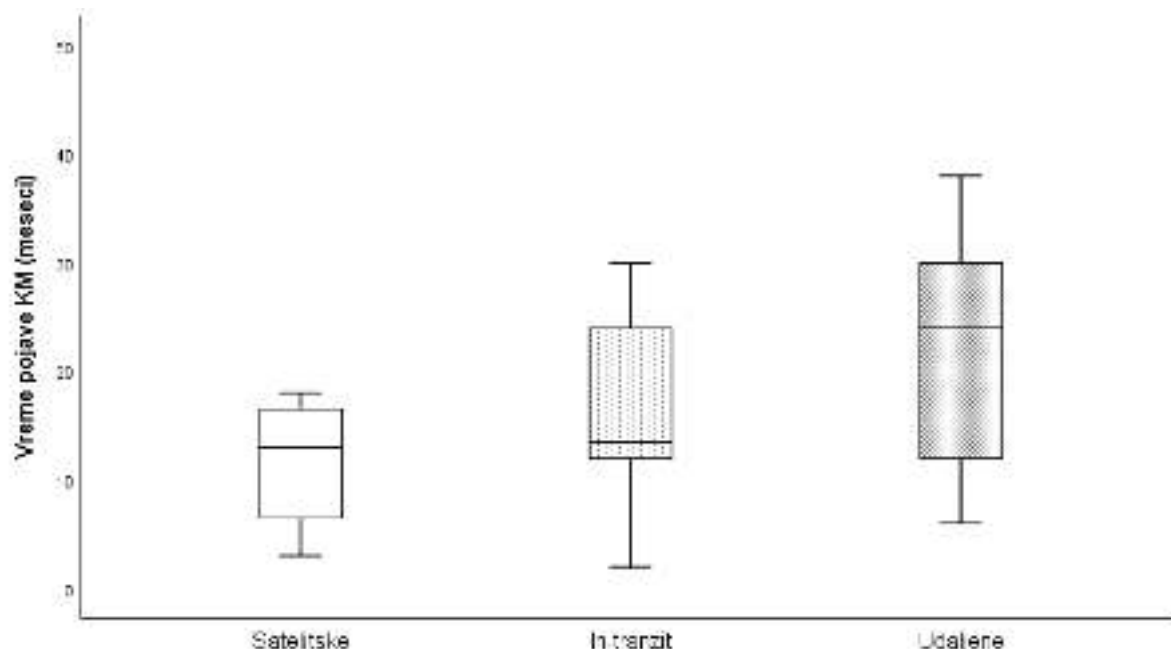


Grafikon 7: Klasifikacija melanoma po Clark-u u ispitivanoj populaciji

Ulceracije u patohistološkom nalazu primarnog melanoma su prisutne kod 31 pacijenta (58,5%), mitoze kod 35 pacijenata (66,0%).

### 5.3. KLINIČKE KARAKTERISTIKE KMM ISPITIVANE POPULACIJE

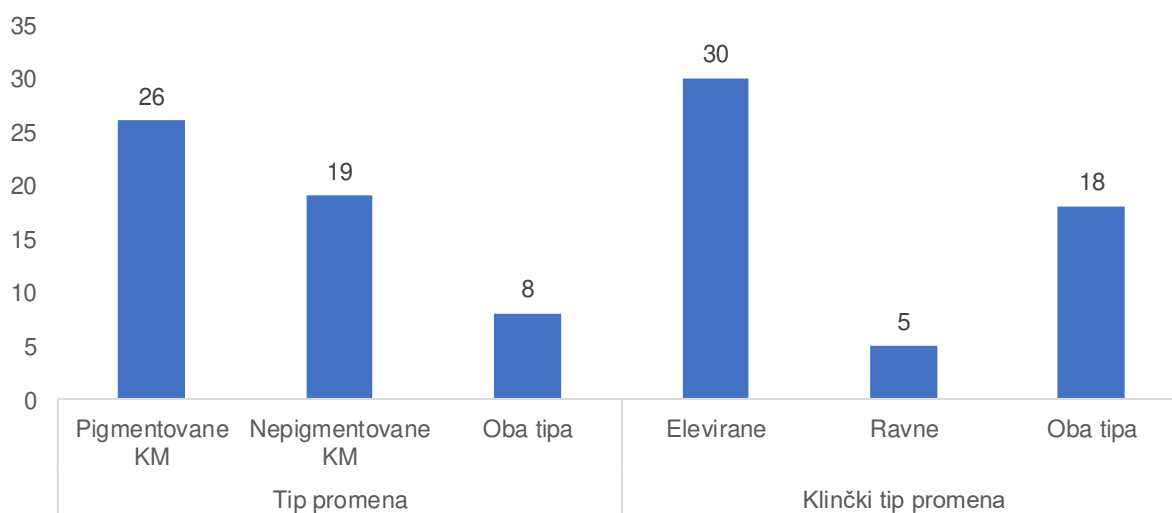
Prosečno vreme pojave KMM u ispitivanoj populaciji je  $18,09 \pm 14,89$  meseci (najkraće 2 meseca, najduže 96 meseci). Utvrđeno je da se vreme pojave KM ne razlikuje statistički značajno u odnosu na tip KM ( $p=0,224$ ) (Grafikon 8). Ipak, najkraće vreme do pojave KM je bilo za satelitske KMM ( $13,25 \pm 8,92$  meseci), zatim za in-tranzit ( $18,67 \pm 17,55$  meseci), a najduže za udaljene ( $21,82 \pm 11,29$  meseci).



Grafikon 8: Vreme ispoljavanja KM u odnosu na tip prema udaljenosti od primarnog tumora

U ispitivanoj populaciji većina pacijenata je imala samo pigmentovane KMM (49,1%), zatim samo nepigmentovane KMM (35,8%), a osam pacijenata su imala oba tipa – pigmentovane i nepigmentovane KM (15,1%).

U ispitivanoj populaciji većina pacijenata je imala samo elevirane KM (papule, nodusi) (56,6%), zatim oba tipa promena – elevirane i ravne (34,0%), a pet pacijenata su imala samo ravne promene (makule) (9,4%) (Grafikon 9).



Grafikon 9: Distribucija kutanih metastaza prema pigmentovanosti i prema kliničkom tipu u ispitivanoj populaciji

Utvrđeno je da se ispoljavanje kliničkog tipa KM (elevirane/ravne/oba navedena tipa) ne razlikuje statistički značajno u odnosu na pol ( $p=0,343$ ) i starost pacijenata ( $p=0,305$ ) (Tabela 7).

Tabela 7: Klinički tip KM prema polu i starosti

		Pol		Starost	
		Muški pol	Ženski pol	<65 godina	65+ godina
<b>Elevirane</b>	Broj	16	14	14	16
	%	59,3	53,85	48,3	66,7
<b>Ravne</b>	Broj	1	4	4	1
	%	3,7	15,4	13,8	4,2
<b>Oba tipa</b>	Broj	10	8	11	7
	%	37,0	30,8	37,9	29,2
<b>p<sup>1</sup></b>			0,343		0,305

<sup>1</sup>Hi-kvadrat test

Kod lokalizacije primarnog melanoma na glavi su najčešće elevirane KM (78,6%), kao i kod njegove lokalizacije na gornjim ekstremitetima (75,0%) i na trupu (53,3%). Kod lokalizacije primarnog melanoma na donjim ekstremitetima polovina pacijenata ima oba tipa KM.

Utvrđeno je da se ispoljavanje kliničkog tipa KM kod pacijenata ne razlikuje statistički značajno u odnosu na lokalizaciju primarnog melanoma kože ( $p=0,157$ ) (Tabela 8).

Tabela 8: Klinički tip KM kod pacijenata u odnosu na lokalizaciju primarnog melanoma

		Lokalizacija primarnog melanoma				Ukupno
		Glava	Trup	GE	DE	
<b>Elevirane</b>	Broj	11	8	3	8	30
	%	78,6	53,3	75,0	40,0	56,6
<b>Ravne</b>	Broj	1	1	1	2	5
	%	7,1	6,7	25,0	10,0	9,4
<b>Oba tipa</b>	Broj	2	6	0	10	18
	%	14,3	40,0	0,0	50,0	34,0

**Fisherov test:  $p=0,157$**

Kod SSM tipa primarnog melanoma podjednako su zastupljena sva tri tipa kliničkog ispoljavanja KM (ravne/elevirane/oba tipa) (33,3%), kod NM bile su najčešće elevirane KM

(58,5%). Kod ALM su najčešće elevirane promene (50,0%) kao i u grupi „ostali tipovi melanoma“ takođe najčešće elevirane promene (66,7%) (Tabela 9).

Utvrđeno je da se ispoljavanje kliničkog tipa KM statistički ne razlikuje značajno u odnosu na tip primarnog melanoma ( $p=0,705$ ).

Tabela 9: Klinički tip KM kod pacijenata u odnosu na tip primarnog melanoma

		SSM	NM	ALM	Drugi tip	Ukupno
<b>Elevirane</b>	Broj	1	24	3	2	30
	%	33,3	58,5	50,0	66,7	56,6
<b>Ravne</b>	Broj	1	3	1	0	5
	%	33,3	7,3	16,7	0,0	9,4%
<b>Oba tipa</b>	Broj	1	14	2	1	18
	%	33,3	34,1	33,3	33,3	34,0%

**Fisherov test:  $p=0,705$**

Klinički tip KMM kod pacijenata se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na debljinu primarnog melanoma po Breslow-u ( $p=0,142$ ) (Tabela 10).

Tabela 10: Klinički tip KMM kod pacijenata u odnosu na debljinu primarnog melanoma po Breslow-u

		<b>Breslow:</b>				<b>Ukupno</b>
		<1mm	1-2mm	2-4mm	>4mm	
<b>Elevirane</b>	Broj	1	4	15	10	30,0
	%	50,0%	40,0	53,6	76,9	56,6
<b>Ravne</b>	Broj	0	3	2	0	5
	%	0,0	30,0	7,1	0,0	9,4%
<b>Oba tipa</b>	Broj	1	3	11	3	18
	%	50,0	30,0	39,3	23,1	34,0%

**Fisherov test:  $p=0,245$**

Klinički tip KMM kod pacijenata se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na dubinu infiltracije primarnog melanoma po Clark-u ( $p=0,200$ ) (Tabela 11).

Tabela 11: Klinički tip KMM kod pacijenata u odnosu na dubinu infiltracije primarnog melanoma po Clark-u

		Clark				Ukupno
		II	III	IV	V	
<b>Elevirane</b>	Broj	0	13	13	4	30
	%	0,0	61,9	52,0	66,7	56,6
<b>Ravne</b>	Broj	1	3	1	0	5
	%	100,0	14,3	4,0	0,0	9,4%
<b>Oba tipa</b>	Broj	0	5	11	2	18
	%	0,0%	23,8	44,0	33,3	34,0%

**Fisherov test: p=0,200**

Klinički tip KMM kod pacijenata se razlikuje statistički značajno u odnosu na brojnost kutanih metastaza ( $p < 0,001$ ) (Tabela 12). Manje od 10 KM najčešće imaju pacijenti sa samo eleviranim KM (71,8%), a više od 20 KM najčešće se javlja kod pacijenata sa oba tipa KM (90,0%).

Tabela 12: Klinički tip KMM kod pacijenata u odnosu na brojnost KM

		Broj KM:			Ukupno
		<10	10-20	>20	
<b>Elevirane</b>	Broj	28	1	1	30
	%	71,8	25,0	10,0	56,6
<b>Ravne</b>	Broj	5	0	0	5
	%	12,8	0,0	0,0	9,4%
<b>Oba tipa</b>	Broj	6	3	9	18
	%	15,4	75,0	90,0	34,0%

**Fisherov test: p<0,001**

Kod pacijenata fototipa II najčešće su elevirane KMM (65,5%), kao i kod FT III (45,5%), a kod FT IV jedan pacijent ima samo elevirane KMM, a drugi oba tipa KMM.

Klinički tip KMM kod pacijenata ne razlikuje se statistički značajno u odnosu na fototip kože ( $p=0,062$ ) (Tabela 13).

Tabela 13: Klinički tip KMM kod pacijenata u odnosu na fototip kože

	Fototip				
		II	III	IV	Ukupno
<b>Elevirane</b>	Broj	19	10	1	30
	%	65,5	45,5	50,0	56,6
<b>Ravne</b>	Broj	1	4	0	5
	%	3,4	18,2	0,0	9,4
<b>Oba tipa</b>	Broj	9	8	1	18
	%	31,0	36,4	50,0	34,0

Fisherov test:  $p=0,062$

Utvrđeno je da se učestalost KMM prema pigmentovanosti (pigmentovane/nepigmentovane/oba tipa) kod pacijenata ne razlikuje statistički značajno u odnosu na pol ( $p=0,572$ ) i starost pacijenata ( $p=0,924$ ) (Tabela 14).

Tabela 14: Distribucija pigmentovanosti KMM prema polu i starosti pacijenata

		Pol		Starost	
		Muški pol	Ženski pol	<65 godina	65+ godina
<b>Pigmentovane</b>	Broj	14	12	14	12
	%	51,9	46,2	48,3	50,0
<b>Nepigmentovane</b>	Broj	8	11	11	8
	%	29,6	42,3	37,9	33,3
<b>Oba tipa</b>	Broj	5	3	4	4
	%	18,5	11,5	13,8	16,7
<b>p<sup>1</sup></b>			0,572		0,924

<sup>1</sup>Hi-kvadrat test

Kod lokalizacije primarnog melanoma na glavi su najčešće pigmentovane KMM (71,4%), kao i kod lokalizacije na trupu (46,7%) i gornjim ekstremitetima (50,0%). Kod lokalizacije primarnog melanoma na donjim ekstremitetima 40,0% pacijenata ima nepigmentovane KMM, a 35,0% njih pigmentovane KMM.

Utvrđeno je da se pigmentovanost KMM kod pacijenata ne razlikuje statistički značajno u odnosu na lokalizaciju primarnog melanoma ( $p=0,321$ ) (Tabela 15).

Tabela 15: Pigmentovanost KMM kod pacijenata u odnosu na lokalizaciju primarnog melanoma

		Lokalizacija primarnog melanoma				Ukupno
		Glava	Trup	GE	DE	
<b>Pigmentovane</b>	Broj	10	7	2	7	26
	%	71,4	46,7	50,0	35,0	56,6
<b>Nepigmentovane</b>	Broj	4	5	2	8	19
	%	28,6	33,3	50,0	40,0	35,8
<b>Oba tipa</b>	Broj	0	3	0	5	8
	%	0,0	20,0	100,0	25,0	15,1

**Fisherov test: p=0,321**

Kod primarnog SSM sve KMM su pigmentovane (100,0%); kod primarnog NM češće su pigmentovane (46,3%) od nepigmentovanih (34,1%). Kod ALM su češće nepigmentovane KMM (66,7%), a kod ostalih tipova su takođe češće pigmentovane KMM (66,7%) (Tabela 16).

Utvrđeno je da se pigmentovanost KMM kod pacijenata ne razlikuje statistički značajno u odnosu na tip primarnog melanoma (p=0,155).

Tabela 16: Pigmentovanost KMM u odnosu na tip primarnog melanoma

		SSM	NM	ALM	Drugi tip	Ukupno
		<b>Pigmentovane</b>	Broj	3	19	2
	%	100,0	46,3	33,3	66,7	49,1
<b>Nepigmentovane</b>	Broj	0	14	4	1	19
	%	0,0	34,1	66,7	33,3	35,8
<b>Oba tipa</b>	Broj	0	8	0	0	8
	%	0,0	19,5	0,0	0,0	15,1

**Fisherov test: p=0,155**

Pigmentovanost KMM kod pacijenata se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na debljinu primarnog melanoma po Breslow-u (p=0,582) (Tabela 17).

Tabela 17: Pigmentovanost KMM kod pacijenata u odnosu na debljinu primarnog melanoma po Breslow-u

		Breslow:				Ukupno
		<1mm	1-2mm	2-4mm	>4mm	
<b>Pigmentovane</b>	Broj	1	7	13	5	26
	%	50,0	70,0	46,4	38,5	49,1
<b>Nepigmentovane</b>	Broj	1	1	11	6	19
	%	50,0	10,0	39,3	46,2	35,8
<b>Oba tipa</b>	Broj	0	2	4	2	8
	%	0,0	20,0	14,3	15,4	15,1

Fisherov test:  $p=0,582$

Pigmentovanost KMM kod pacijenata se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na dubinu invazije primarnog melanoma po Clark-u ( $p=0,938$ ) (Tabela 18).

Tabela 18: Pigmentovanost KMM kod pacijenata u odnosu na dubinu invazije po Clark-u

		Clark				Ukupno
		II	III	IV	V	
<b>Pigmentovane</b>	Broj	1	10	12	3	26
	%	100,0	47,6	48,0	50,0	49,1
<b>Nepigmentovane</b>	Broj	0	9	8	2	19
	%	0,0	42,9	32,0	33,3	35,8
<b>Oba tipa</b>	Broj	0	2	5	1	8
	%	0,0	9,5	20,0	16,7	15,1

Fisherov test:  $p=0,939$

Pigmentovanost KMM kod pacijenata se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na brojnost kutanih metastaza ( $p=0,107$ ) (Tabela 19).

Tabela 19: Pigmentovanost KMM kod pacijenata u odnosu na brojnost KMM

		Broj KM:			Ukupno
		<10	10-20	>20	
<b>Pigmentovane</b>	Broj	20	2	4	26
	%	51,3	50,0	40,0	49,1
<b>Nepigmentovane</b>	Broj	16	1	2	19
	%	41,0	25,0	20,0	35,8
<b>Oba tipa</b>	Broj	3	1	4	8
	%	7,7	25,0	40,0	15,1

**Fisherov test: p=0,107**

Pigmentovanost KMM kod pacijenata se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na fototip kože (p=0,529) (Tabela 20).

Tabela 20: Pigmentovanost KMM kod pacijenata u odnosu na fototip kože

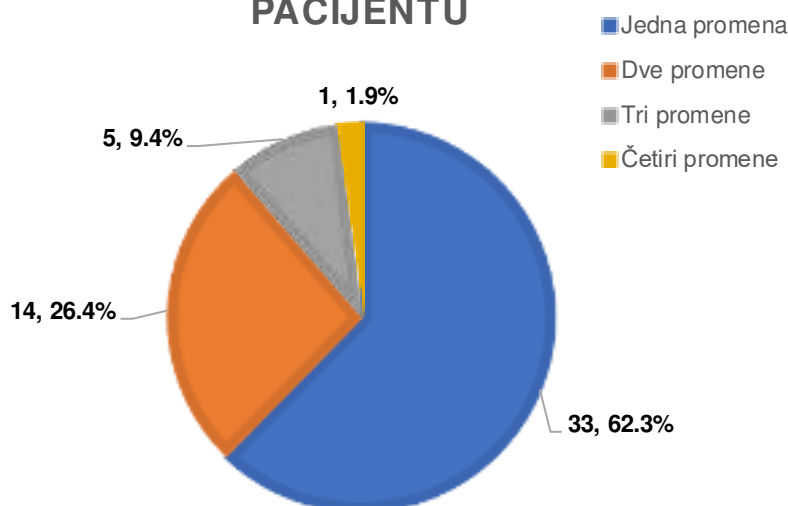
		Fototip			Ukupno
		II	III	IV	
<b>Pigmentovane</b>	Broj	12	12	2	26
	%	41,4	54,5	100,0	49,1
<b>Nepigmentovane</b>	Broj	13	6	0	19
	%	44,8	27,3	0,0	35,8
<b>Oba tipa</b>	Broj	4	4	0	8
	%	13,8	18,2	0,0	15,1

**Fisherov test: p=0,529**

#### 5.4. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH KUTANIH METASTAZA

U istraživanje je uključeno 80 kutanih metastaza (KM) od 53 pacijenata. Većina pacijenata uključenih u istraživanje je imala jednu kutanu metastazu za ispitivanje usled repetitivnosti jednog istog dermoskopskog obrasca u svim promenama (62,3%), 26,4% pacijenata uključena su sa dve promene različitih dermoskopskih obrazaca, 9,4% pacijenata je uključeno sa tri različite KM, i jedan pacijent je uključen sa četiri različite KM (1,9%) (Grafikon 10).

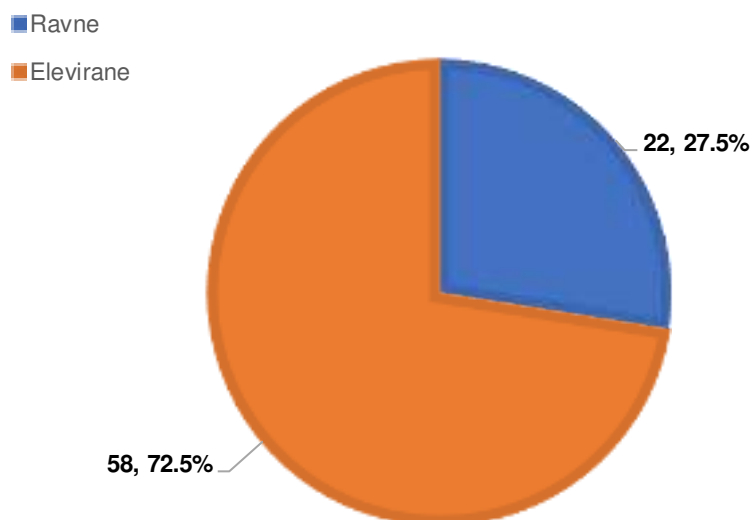
## BROJ KUTANIH METASTAZA PO PACIJENTU



Grafikon 10: Broj kutanih metastaza uključenih u istraživanje po pacijentu

## 5.5. KLINIČKE I DERMOSKOPSKE KARAKTERISTIKE RAVNIH I ELEVIRANIH KMM

Većina sagledanih KM je bila elevirana (72,5%), dok su ravne KM zastupljene sa 27,5% (Grafikon 11).



Grafikon 11: Klinički tip KM u ispitivanoj populaciji

Nepigmentovane KM su statistički značajno češće bile elevirane (u vidu papula ili nodusa) (87,1%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u kliničkom ispoljavanju (makula, papula, nodus) između pigmentnih i nepigmentnih KM ( $p=0,023$ ) (Tabela 21).

Tabela 21: Klinički tip KM u odnosu na pigmentovanost KM

Klinički tip KM		Nepigmentovane KM	Pigmentovane KM
Elevirane	Broj	27	31
	%	87,1	63,3
Ravne	Broj	4	18
	%	12,9	36,7

**Fisherov test: p=0,023**

Kod sva tri tipa KM u odnosu na udaljenost od mesta primarnog melanoma (satelitske, in-tranzit, udaljene) najčešće su elevirane promene (92,3%, 67,3%, odnosno 73,3%) (Tabela 22).

Tabela 22: Klinički tipovi KM u odnosu na vrstu KM

		Satelitske	In-tranzit	Udaljene	
<b>Elevirane</b>	Broj	12	35	11	58
	%	92,3	67,3	73,3	72,5
<b>Ravne</b>	Broj	1	17	4	22
	%	7,7	32,7	26,7	27,5

**Fisherov test: p=0,962**

Klinički tip KM se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na lokalizaciju KM (p=0,674) (Tabela 23).

Tabela 23: Lokalizacija kod eleviranih i ravnih KM

		Lokalizacija KM				Ukupno
		Glava	Trup	GE	DE	
<b>Elevirane</b>	Broj	14	20	3	21	58
	%	73,7	76,9	100,0	65,6	72,5
<b>Ravne</b>	Broj	5	6	0	11	22
	%	26,3	23,1	0,0	34,4	27,5

**Fisherov test: p=0,674**

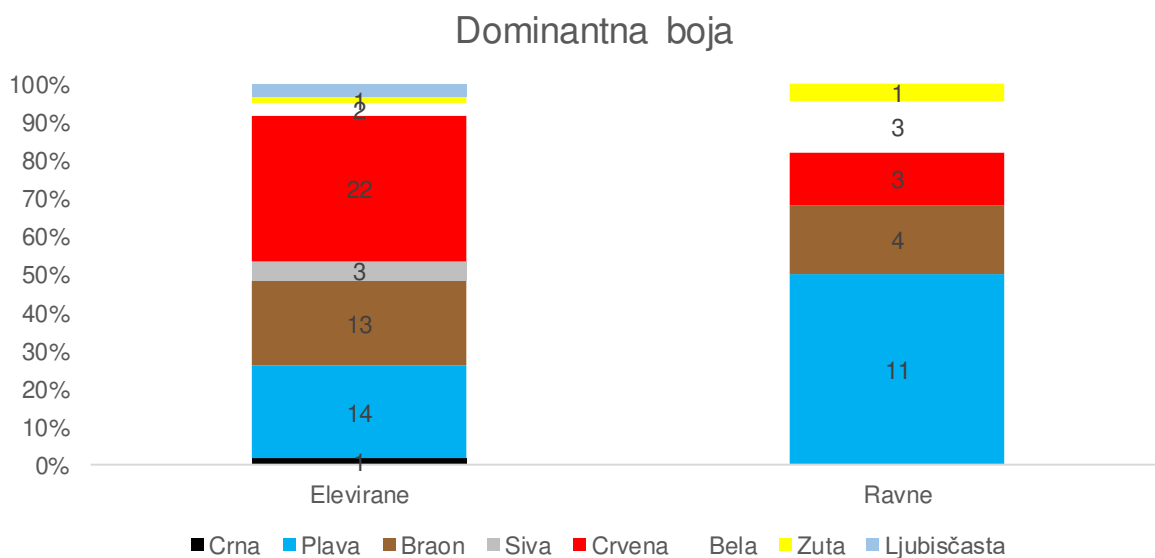
Utvrđeno je da se klinički tip KM ne razlikuje statistički značajno u odnosu na prisustvo ulceracija (p=0,672), mitotički indeks (p=0,593) i broj mitotičkih ćelija u patohistološkom nalazu primarnog melanoma kože (p=0,244) (Tabela 24).

Tabela 24: Prisustvo ulceracija, mitoza, broj mitoza u patohistološkom nalazu primarnog melanoma kože kod eleviranih i ravnih KM

Parametar	Klinički tip promene		p <sup>1</sup>		
	Elevirane	Ravne			
Ulceracije	Broj	28	4	0,672	
	%	87,5	12,5		
Mitoze	Broj	31	5	0,593	
	%	86,1	13,9		
Broj mitoza	≤5	Broj	26	3	0,244
		%	89,7	10,3	
	>5	Broj	5	2	
		%	71,4	28,6	

<sup>1</sup>Hi-kvadrat test

Učestalost dominantne boje se ne razlikuje između eleviranih i ravnih promena (p=0,072) (Grafikon 12).



Grafikon 12: Učestalost dominantnih boja kod različitih kliničkih tipova KMM

Dopunske dermoskopske karakteristike su statistički značajno češće kod eleviranih KM (34,5% bez dopunskih karakteristika kod eleviranih promena naspram 81,8% bez dopunskih karakteristika kod ravnih primena, p<0,001) (Tabela 25). Jednu dopunsku karakteristiku najčešće imaju elevirane KM (85,7%). Dve i tri dopunske karakteristike imaju najčešće imaju samo elevirane KM (p=0,356).

Tabela 25: Broj dopunskih karakteristika kod eleviranih i ravnih KM

Broj dopunskih karakteristika	Klinički tip promene		p <sup>1</sup>	
	Elevirane	Ravne		
<b>Bez dopunskih karakteristika</b>	Broj	20	18	<0,001
	%	34,5	81,8	
<b>1</b>	Broj	24	4	0,356
	%*	85,7	14,3	
<b>2</b>	Broj	13	0	
	%*	100,0	0,0	
<b>3</b>	Broj	1	0	
	%*	100,0	0,0	

\* % prikazan po redovima, <sup>1</sup> Fisherov test egzaktne verovatnoće

Klinički tip KM se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na prisustvo perifernog haloa (p=0,303), periferne sive tačke (p=1,000), radijalne linije (p=0,447). Učestalost ulceracije (p=0,002), white line (p<0,001), i prisustvo krvnih sudova (p=0,001) se razlikuje statistički značajno između eleviranih i ravnih promena (Tabela 26). Udeo monomorfnog i polimorfnog obrasca krvnih sudova se razlikuje statistički značajno između eleviranih i ravnih KM (p=0,045). Monomorfni vaskularni obrazac je češći kod ravnih KMM (66,7%), dok je polimorfni češći kod eleviranih (77,5%).

Tabela 26: Dopunske dermoskopske karakteristike kod eleviranih i ravnih KM

Dopunske karakteristike	Klinički tip promene		p <sup>1</sup>	
	Elevirane	Ravne		
<b>Ulceracija</b>	Broj	22	1	0,002
	%*	37,9	4,5	
<b>White line</b>	Broj	29	0	<0,001
	%	50,0	0,0	
<b>Perif halo</b>	Broj	2	2	0,303
	%	3,4	9,1	
<b>Perif sive a-tačke</b>	Broj	1	0	1,000
	%	1,7	0,0	
<b>Radijalne linije</b>	Broj	1	1	0,477
	%	1,7	4,5	
<b>Krvni sudovi</b>	Broj	40	6	0,001
	%	69,0	27,3	
<b>Monomorfni</b>	Broj	9	4	0,045
	%	22,5	66,7	
<b>Polimorfni</b>	Broj	31	2	
	%	77,5	33,3	

<sup>1</sup> Fisherov test egzaktne verovatnoće, \* % prikazan po redovima,

Učestalost pojedinih tipova krvnih sudova se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na klinički tip KM ( $p>0,05$ ), osim za linearne iregularne krvne sudove ( $p=0,003$ ) (Tabela 27). Oni su statistički značajno češći kod eleviranih promena u odnosu na ravne (82,9% vs 16,7%).

Tabela 27: Prisustvo različitih tipova krvnih sudova kod eleviranih i ravnih KM ( $n=47$ )

Tip krvnih sudova	Klinički tip promene		p <sup>1</sup>	
	Elevirane	Ravne		
Tačkasti	Broj	7	3	0,101
	%*	17,1	50,0	
Ukosničasti	Broj	15	1	0,648
	%*	36,6	16,7	
Glomerularni	Broj	6	2	0,267
	%	14,6	33,3	
Linearni iregularni	Broj	34	1	0,003
	%	82,9	16,7	
Arborizovani	Broj	8	0	0,571
	%	19,5	0,0	
Milky red	Broj	15	1	0,649
	%	37,5	16,7	
Zapetasti	Broj	9	2	0,614
	%	22,0	33,3	

<sup>1</sup> Fisherov test egzaktne verovatnoće, \* % prikazan po redovima,

Udeo kombinacija krvnih sudova se ne razlikuje statistički značajno između ravnih i eleviranih KM ( $p>0,05$ ), osim kombinacije ukosnica+linearni iregularni koja je statistički značajno češća kod eleviranih promena ( $p=0,030$ ) (Tabela 28).

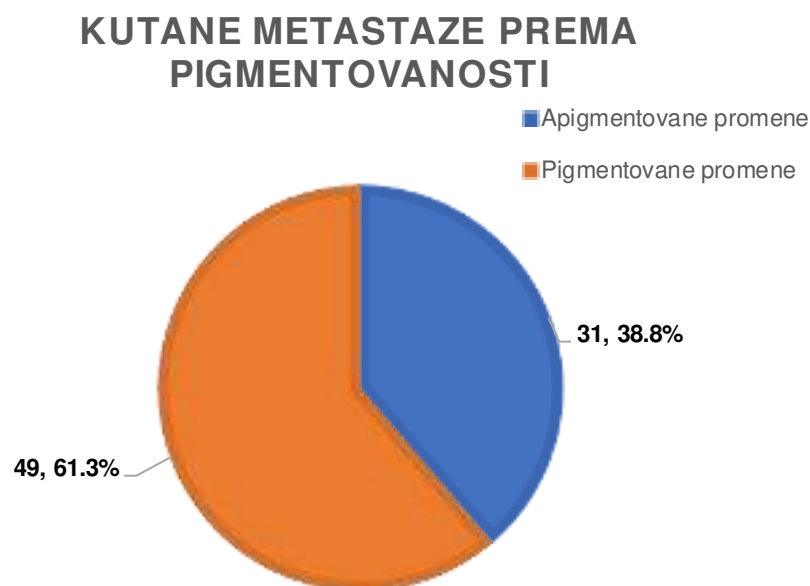
Tabela 28: Najčešće kombinacije krvnih sudova u okviru polimorfnog obrasca kod ravnih i eleviranih KM

	Ravne		Elevirane		p <sup>1</sup>
<b>linearni</b>	0	0,0	7	12,1	0,181
<b>iregular+arbor</b>					
<b>linearni</b>	0	0,0	10	17,2	0,054
<b>iregular+M.red</b>					
<b>ukosnica+linearni iregular</b>	0	0,0	11	19,0	0,030

<sup>1</sup>Fisher-ov test egzaktne verovatnoće

## 5.6. KARAKTERISTIKE PIGMENTOVANIH I NEPIGMENTOVANIH KMM

U ispitivanoj populaciji su najučestalije pigmentovane KM (61,3%), dok su nepigmentovane KM zastupljene sa 38,8% promena (Grafikon 13).



Grafikon 13: Učestalost kutanih metastaza prema pigmentovanosti u ispitivanoj populaciji

Učestalost pigmentovanih i nepigmentovanih KM se ne razlikuje statistički značajno kod različitih tipova KM prema udaljenosti od mesta primernog melanoma ( $p=0,529$ ) (Tabela 29).

Tabela 29: Pigmentovane i nepigmentovane KM u odnosu na tipove KM

		Satelitske	In-tranzit	Udaljene	
<b>Pigmentovane</b>	Broj	7	19	5	31
	%	53,8	36,5	33,3	38,8
<b>Nepigmentovane</b>	Broj	6	33	10	49
	%	46,2	63,5	66,7	61,3

**Fisherov test:  $p=0,529$**

Pigmentovane i nepigmentovane KM se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na lokalizaciju KM ( $p=0,394$ ) (Tabela 30). Na glavi su češće bile lokalizovane nepigmentovane promene (68,4%), kao i na trupu (69,2%), i donjim ekstremitetima (53,1%). Na gornjim ekstremitetima su češće lokalizovane pigmentovane lezije (66,7%).

Tabela 30: Lokalizacija kod pigmentovanih i nepigmentovanih KM

		Lokaliz KM				Ukupno
		Glava	Trup	GE	DE	
<b>Pigmentovane</b>	Broj	6	8	2	15	31
	%	31,6	30,8	66,7	46,9	38,8
<b>Nepigmentovane</b>	Broj	13	18	1	17	49
	%	68,4	69,2	33,3	53,1	61,3

Fisherov test:  $p=0,394$

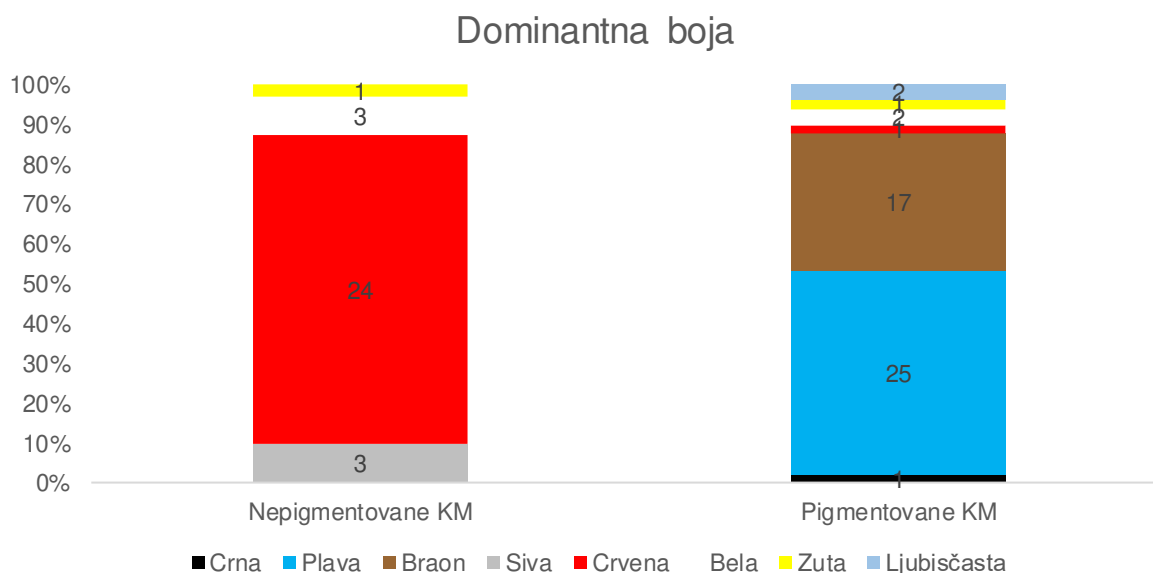
Utvrđeno je da se pigmentovane i nepigmentovane KM ne razlikuju statistički značajno u odnosu na prisustvo ulceracija ( $p=0,758$ ), i broj mitozu u patohistološkom nalazu primarnog melanoma ( $p=0,682$ ) (Tabela 31). Samo prisustvo mitozu je statistički značajno češće kod nepigmentovanih KM ( $p=0,014$ ).

Tabela 31: Učestalost ulceracija, mitozu i broja mitozu u patohistološkom nalazu primarnog melanoma kod pigmentovanih i nepigmentovanih KM

Parametar		pigmentovane nepigmentovane KM		p <sup>1</sup>
		Pigmentovane	Nepigmentovane	
<b>Ulceracije</b>	Broj	17	15	0,758
	%	63,0	71,4	
<b>Mitoze</b>	Broj	18	18	0,014
	%	69,2	100,0	
<b>Broj mitozu</b>	≤5	Broj	18	0,682
		%	85,7	
	>5	Broj	3	
		%	14,3	

<sup>1</sup>Hi-kvadrat

Učestalost dominantne boje se razlikuje između pigmentnih i nepigmentnih KM ( $p<0,001$ ) (Grafikon 14). Kod nepigmentnih KM dominantna je crvena boja (77,4%), a kod pigmentnih KM plava boja (51,0%) i braon boja (34,7%).



Grafikon 14: Dominantna boja kod pigmentovanih i nepigmentovanih KM

Prisustvo dopunskih karakteristika kao i njihov broj se ne razlikuju statistički značajno kod pigmentnih i nepigmentnih KM ( $p=0,721$ , odnosno  $p=0,554$ ) (Tabela 32).

Tabela 32 Broj dopunskih karakteristika kod pigmentovanih i nepigmentovanih KM

		Pigmentovane	Nepigmentovane	$p^1$
<b>Bez dopunskih karakteristika</b>	Broj	22	16	0,721
	%	44,9	51,6	
<b>Sa 1</b>	Broj	22	6	0,554
	%*	44,9	19,4	
<b>Sa 2</b>	Broj	4	9	
	%*	8,2	29,0	
<b>Sa 3</b>	Broj	1	0	
	%*	2,0	0,0	

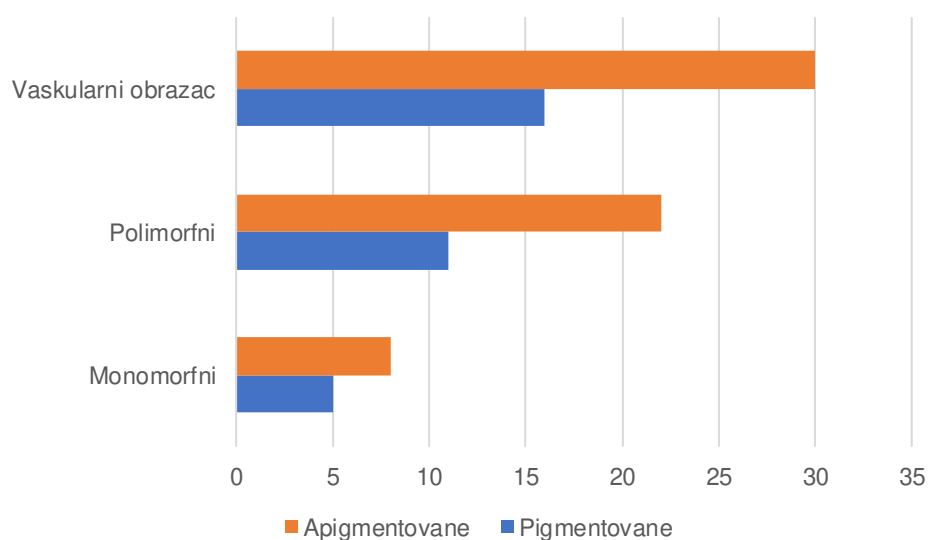
\* % prikazan po kolonama, <sup>1</sup> Fisherov test egzaktne verovatnoće

Pigmentovane i nepigmentovane KM se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ulceracije ( $p=0,319$ ), white line ( $p=0,477$ ), periferni halo ( $p=0,154$ ), periferne sive tačke ( $p=1,000$ ) i radijalne linije ( $p=0,519$ ). Utvrđeno je da se pigmentovane i nepigmentovane KM statistički značajno razlikuju u odnosu na prisustvo krvnih sudova ( $p<0,001$ ) (Tabela 33). Nalaz krvnih sudova statistički značajno je češći kod nepigmentovanih KM (96,8% vs 32,7%) (Grafikon 15). Udeo monomorfog i polimorfog obrasca krvnih sudova se ne razlikuje statistički značajno između pigmentovanih i nepigmentovanih KM ( $p=0,744$ ).

Tabela 33: Dopunske dermoskopske karakteristike kod pigmentovanih i nepigmentovanih KM

Dopunske karakteristike		Pigmentovane	Nepigmentovane	p <sup>1</sup>
<b>Ulceracija</b>	Broj	12	11	0,319
	%*	24,5	35,5	
<b>White line</b>	Broj	16	13	0,477
	%	32,7	41,9	
<b>Perif halo</b>	Broj	4	0	0,154
	%	8,2	0,0	
<b>Perif sive a-tačke</b>	Broj	1	0	1,000
	%	2,0	0,0	
<b>Radijalne linije</b>	Broj	2	0	0,519
	%	4,1	0,0	
<b>Krvni sudovi</b>	Broj	16	30	<0,001
	%	32,7	96,8	
<b>Monomorfni</b>	Broj	5	8	0,744
	%	31,3	26,7	
<b>Polimorfni</b>	Broj	11	22	
	%	68,8	73,3	

<sup>1</sup> Fisherov test egzaktne verovatnoće, \* % prikazan po redovima,



Grafikon 15: Vaskularni obrazac kod pigmentovanih i nepigmentovanih KM

Učestalost pojedinih vrsta krvnih sudova se ne razlikuje statistički značajno kod pigmentovanih i nepigmentovanih KM ( $p > 0,05$ ), osim arborizujućih ( $p = 0,038$ ) (Tabela 34). Arborizujući krvni sudovi su statistički značajno češći kod nepigmentovanih KM (26,7% vs 0,0%).

Tabela 34: Dopunske dermoskopske karakteristike kod pigmentovanih i nepigmentovanih KM (n=47)

Vrste krvnih sudova	Pigmentovane		Nepigmentovane		p <sup>1</sup>
	Broj	%*	Broj	%	
<b>Tačkasti</b>	Broj	4	6		1,000
	%*	23,5	20,0		
<b>Ukosničasti</b>	Broj	5	11		0,753
	%*	29,4	36,7		
<b>Glomerularni</b>	Broj	2	6		0,692
	%	11,8	20,0		
<b>Linearni iregularni</b>	Broj	11	24		0,306
	%	64,7	80,0		
<b>Arborizovani</b>	Broj	0	8		0,038
	%	0,0	26,7		
<b>Milky red</b>	Broj	7	9		0,517
	%	43,8	30,0		
<b>Zapetasti</b>	Broj	4	7		1,000
	%	23,5	23,3		

<sup>1</sup> Fisherov test egzaktne verovatnoće, \* % prikazan po redovima,

Tri najčešće kombinacije krvnih sudova u okviru polimorfnog obrasca su: linearni iregularni+arborizujući (21,2%), linearni iregularni+ milky red (30,3%), i ukosnica+linearni iregularni (33,3%). Udeo kombinacija krvnih sudova linearni iregular+arborizujući i ukosnica+linearni iregularni se statistički značajno razlikuje između pigmentovanih i apigmentovanih KM (p=0,001 odnosno p=0,019) (Tabela 35).

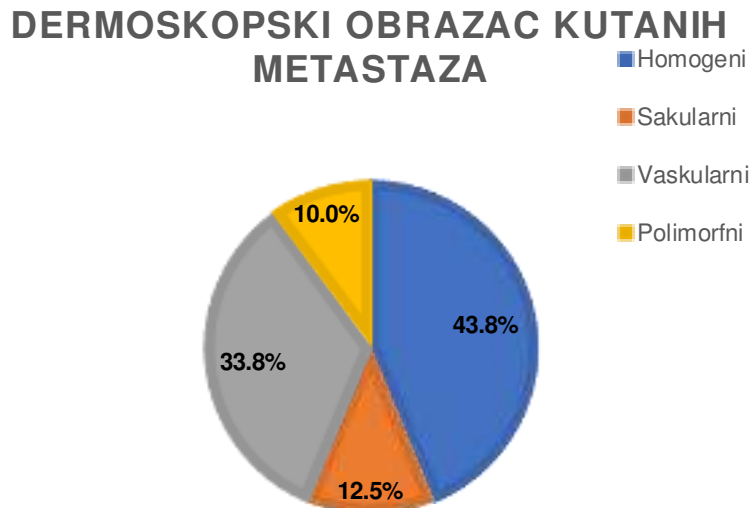
Tabela 35: Najčešće kombinacije krvnih sudova u okviru polimorfnog obrasca kod pigmentovanih i apigmentovanih KM

	Pigmentivane KM		Nepigmentovane KM		p <sup>1</sup>
<b>linearni iregular+arbor</b>	0	0,0	7	22,6	0,001
<b>linearni iregular+M.red</b>	4	8,2	6	19,4	0,174
<b>ukosnica+linearni iregular</b>	3	6,1	8	25,8	0,019

<sup>1</sup>Fisher-ov test egzaktne verovatnoće

## 5.7. DERMOSKOPSKI OBRASCI KMM ISPITIVANE POPULACIJE

Većina kutanih metastaza je imala homogeni obrazac (43,8%), zatim vaskularni (33,8%), sakularni (12,5%), polimorfni (10,0%) (Grafikon 16).



Grafikon 16: DS obrazac kutanih metastaza u ispitivanoj populaciji

Kod muškog pola najčešći je homogeni obrazac (48,2%), a zatim vaskularni obrazac (25,9%). Kod ženskog pola najčešći je vaskularni obrazac (42,3%), kao i homogeni obrazac (38,5%) (Tabela 36). Utvrđeno je da se vrsta dermoskopskog obrasca ne razlikuje statistički značajno u odnosu na pol ( $p=0,057$ ).

Tabela 36: Vrsta DS obrasca KM prema polu

		<b>Muški pol</b>	<b>Ženski pol</b>	<b>Ukupno</b>
<b>Homogeni</b>	Broj	13	10	23
	%	48,2%	38,5%	43,4%
<b>Sakularni</b>	Broj	5	0	5
	%	18,5%	0,0%	9,4%
<b>Vaskularni</b>	Broj	7	11	18
	%	25,9%	42,3%	34,0%
<b>Polimorfni</b>	Broj	2	5	7
	%	7,4%	19,2%	13,2%
<b>Ukupno</b>	Broj	27	26	53
	%	100,0%	100,0%	100,0%

**Fisherov test:  $p=0,057$**

Kod mlađih pacijenata od 65 godina najčešći su sledeći obrasci KM: homogeni (37,9%) i vaskularni (34,5%), a kod starijih pacijenata od 65 godina dominira homogeni (50,0%) kao i vaskularni (33,3%) (Tabela 37). Utvrđeno je da se vrsta dermoskopskog obrasca ne razlikuje statistički značajno u odnosu na starost pacijenata ( $p=0,180$ ).

Tabela 37: Vrsta DS obrasca KM u odnosu na starost pacijenata

DS obrazac	<65 godina		65+ godina	
	Broj	%	Broj	%
<b>Homogeni</b>	11	37,9	12	50,0
<b>Sakularni</b>	5	17,2	0	0,0
<b>Vaskularni</b>	10	34,5	8	33,3
<b>Polimorfni</b>	3	10,3	4	16,7
<b>Ukupno</b>	29	100,0	24	100,0

**Fisherov test:  $p=0,180$**

Primarni melanom na glavi je najčešće udružen sa homogenim obrascem KM (50,0%), kao i primarni melanomi trupa (48,0%). Kod primarnih melanoma na gornjim ekstremitetima dve od četiri KM su imale vaskularni obrazac. KM porekla melanoma kože na donjim ekstremitetima imale su u 42,9% vaskularni obrazac, a 40,0% istih je imalo homogeni obrazac. Utvrđeno je da se vrsta dermoskopskog obrasca KM ne razlikuje statistički značajno od lokalizacije primarnog melanoma ( $p=0,733$ ) (Tabela 38).

Tabela 38: Vrsta DS obrasca KM u odnosu na lokalizaciju primarnog melanoma

		Lokalizacija primarnog melanoma				Ukupno
		Glava	Trup	GE	DE	
<b>Homogeni</b>	Broj	8	12	1	14	35
	%	50.0%	48.0%	25.00%	40.00%	43.80%
<b>Sakularni</b>	Broj	2	4	1	3	10
	%	12.50%	16.00%	25.00%	8.60%	12.50%
<b>Vaskularni</b>	Broj	4	5	2	15	26
	%	25.00%	20.00%	50.00%	42.90%	32.50%
<b>Polimorfni</b>	Broj	2	4	0	3	9
	%	12.50%	16.00%	0.00%	8.60%	11.30%
<b>Ukupno</b>	Broj	16	25	4	35	80
	%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

**Hi-kvadrat test:  $p=0,733$**

Odnos lokalizacija KM prema lokalizaciji primarnog melanoma je pokazao da se lokalizacija 70 KM (87,5%) poklapa sa lokalizacijom primarnog melanoma. Jedna promena na trupu je kutana metastaza primarnog melanoma lokalizovanog na glavi (6,2%), četiri promene (jedna na GE i tri na glavi) su KM primarnog melanoma na trupu (16,0%), dve promene na trupu su KM primarnog melanoma na GE (50,0%), a tri promene na trupu su KM primarnog melanom lokalizovanog na donjim ekstremitetima (DE) (8,6%) (Tabela 39).

Tabela 39: Odnos lokalizacija kutanih metastaza i primarnog melanoma u ispitivanoj populaciji

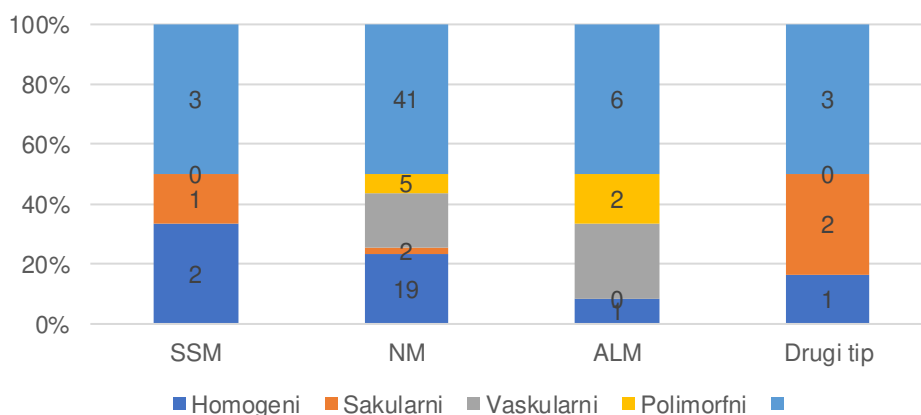
		Primarna lokalizacija melanoma			
		Glava	Trup	GE	DE
Lokalizacija KM	Glava	15	3	1	0
	Trup	1	21	1	3
	GE	0	1	2	0
	DE	0	0	0	32

Kod SSM je najčešći homogeni obrazac KM (66,7%). Kod NM su najčešći obrasci KM homogeni (46,3%) i vaskularni (36,6%). Kod ALM je najčešći vaskularni obrazac KM (50,0%), a kod ostalih tipova melanoma je dominantan sakularni obrazac KM (66,7%) (Tabela 40, Grafikon 17). Utvrđeno je da se vrsta dermoskopskog obrasca statistički značajno razlikuje u odnosu na tip primarnog melanoma ( $p=0,036$ ).

Tabela 40: Vrsta DS obrasca KM u odnosu na tip primarnog melanoma

		SSM	NM	ALM	Drugi tip	Ukupno
Homogeni	Broj	2	19	1	1	23
	%	66,7%	46,3%	16,7%	33,3%	43,4%
Sakularni	Broj	1	2	0	2	5
	%	33,3%	4,9%	0,0%	66,7%	9,4%
Vaskularni	Broj	0	15	3	0	18
	%	0,0%	36,6%	50,0%	0,0%	34,0%
Polimorfni	Broj	0	5	2	0	7
	%	0,0%	12,2%	33,3%	0,0%	13,2%
Ukupno	Broj	3	41	6	3	53
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Fisherov test:  $p=0,036$**



Grafikon 17: Vrsta DS obrasca KM u odnosu na tip primarnog melanoma

Vrsta dermoskopskog obrasca KM se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na debljinu primarnog melanoma po Breslow-u ( $p=0,142$ ) (Tabela 41).

Tabela 41: Vrsta DS obrasca KM u odnosu na debljinu primarnog melanoma po Breslow-u

		Breslow:				Ukupno
		<1mm	1-2mm	2-4mm	>4mm	
<b>Homogeni</b>	Broj	1	5	11	6	23
	%	50,0%	50,0%	39,3%	46,2%	43,4%
<b>Sakularni</b>	Broj	1	0	3	1	5
	%	50,0%	0,0%	10,7%	7,7%	9,4%
<b>Vaskularni</b>	Broj	0	1	12	5	18
	%	0,0%	10,0%	42,9%	38,5%	34,0%
<b>Polimorfni</b>	Broj	0	4	2	1	7
	%	0,0%	40,0%	7,1%	7,7%	13,2%
<b>Ukupno</b>	Broj	2	10	28	13	53
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fisherov test:  $p=0,142$

Vrsta dermsokopskog obrasca se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na dubinu infiltracije primarnog melanoma po Clark-u ( $p=0,498$ ) (Tabela 42).

Tabela 42: Vrsta DS obrasca KM u odnosu na dubinu infiltracije primarnog melanoma po Clark-u

		Clark				Ukupno
		II	III	IV	V	
<b>Homogeni</b>	Broj	1	6	12	4	23
	%	100,0%	28,6%	48,0%	66,7%	43,4%
<b>Sakularni</b>	Broj	0	3	1	1	5
	%	0,0%	14,3%	4,0%	16,7%	9,4%
<b>Vaskularni</b>	Broj	0	7	10	1	18
	%	0,0%	33,3%	40,0%	16,7%	34,0%
<b>Polimorfni</b>	Broj	0	5	2	0	7
	%	0,0%	23,8%	8,0%	0,0%	13,2%
<b>Ukupno</b>	Broj	2	10	28	13	53
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Fisherov test: p=0,459**

Vrsta dermoskopskog obrasca se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na brojnost kutanih metastaza (p=0,763) (Tabela 43).

Tabela 43: Vrsta DS obrasca u odnosu na brojnost KM

		Broj KM:			Ukupno
		<10	10-20	>20	
<b>Homogeni</b>	Broj	15	3	5	23
	%	38,5%	75,0%	50,0%	43,4%
<b>Sakularni</b>	Broj	4	0	1	5
	%	10,3%	0,0%	10,0%	9,4%
<b>Vaskularni</b>	Broj	13	1	4	18
	%	33,3%	25,0%	40,0%	34,0%
<b>Polimorfni</b>	Broj	7	0	0	7
	%	17,9%	0,0%	0,0%	13,2%
<b>Ukupno</b>	Broj	39	4	10	53
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Hi-kvadrat test: p=0,763**

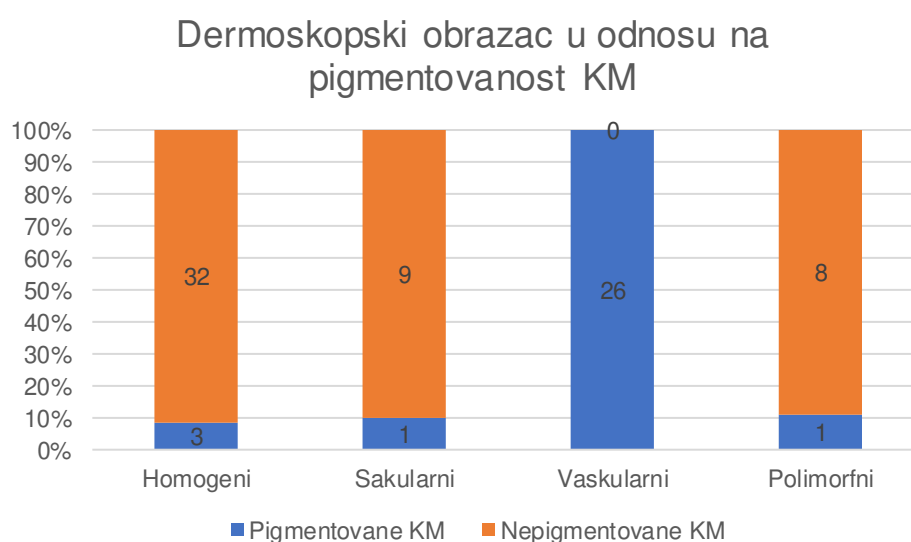
Kod pigmentovanih KM dominira homogeni dermoskopski obrazac (65,3%), a kod nepigmentovanih KM dominira vaskularni obrazac (87,5%).

Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti vrste dermoskopskog obrasca između pigmentnih i nepigmentnih KM (p<0,001) (Tabela 44, Grafikon 18).

Tabela 44: Vrsta DS obrasca u odnosu na pigmentovanost KM

DS obrazac		Nepigmentovane KM	Pigmentovane KM
Homogeni	Broj	3	32
	%	9,7	65,3
Sakularni	Broj	1	9
	%	3,2	18,4
Vaskularni	Broj	27	0,0
	%	87,1	0,0
Polimorfni	Broj	0	8
	%	0,0	16,3

Hi-kvadrat test  $p < 0,001$



Grafikon 18: Vrsta DS obrasca u odnosu na pigmentovanost KM

Većina ravnih KM ima homogeni obrazac (72,7%). Elevirane KM najčešće imaju vaskularni obrazac (39,7%) (Tabela 45). Učestalost vrste dermoskopskog obrasca se statistički značajno razlikuje kod ravnih i eleviranih KM ( $p=0,014$ ).

Tabela 45: DS obrazac u odnosu na klinički tip promene (elevirane i ravne)

DS obrazac		Elevirane	Ravne
Homogeni	Broj	19	16
	%	32,8	72,7
Sakularni	Broj	8	2
	%	13,8	9,1
Vaskularni	Broj	23	3
	%	39,7	13,6
Polimorfni	Broj	8	1
	%	13,8	4,5

**Fisherov test: p=0,014**

Kod pacijenata fototipa II najčešći je vaskularni obrazac KM (41,4%), kod FT III najčešći je homogeni obrazac (50,0%), dok kod FT IV obe promene (2 promene) imaju homogeni obrazac. Vrsta dermoskopskog obrasca se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na fototip kože (p=0,440) (Tabela 46).

Tabela 46: Vrsta DS obrasca u odnosu na fototip kože

		Fototip			
		II	III	IV	Ukupno
<b>Homogeni</b>	Broj	10	11	2	23
	%	34,5%	50,0%	100,0%	43,4%
<b>Sakularni</b>	Broj	4	1	0	5
	%	13,8%	4,5%	0,0%	9,4%
<b>Vaskularni</b>	Broj	12	6	0	18
	%	41,4%	27,3%	0,0%	34,0%
<b>Polimorfni</b>	Broj	3	4	0	7
	%	10,3%	18,2%	0,0%	13,2%
<b>Ukupno</b>	Broj	29	22	2	53
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Fisherov test: p=0,440**

Kod satelitskih KM podjednako je zastupljen homogeni i vaskularni obrazac (po 38,5%). Kod in-tranzit KM najčešće je zastupljen homogeni obrazac (42,3%), kao i kod udaljenih metastaza (53,3%). Vrsta dermoskopskog obrasca se ne razlikuje statistički značajno kod različitih tipova KM (satelitske, in-tranzit, udaljene) (p=0,962) (Tabela 47).

Tabela 47: Vrsta DS obrasca u odnosu na tip KM

		Satelitske	In-tranzit	Udaljene	
<b>Homogeni</b>	Broj	5	22	8	35
	%	38,5%	42,3%	53,3%	43,8%
<b>Sakularni</b>	Broj	2	7	1	10
	%	15,4%	13,5%	6,7%	12,5%
<b>Vaskularni</b>	Broj	5	17	4	26
	%	38,5%	32,7%	26,7%	32,5%
<b>Polimorfni</b>	Broj	1	6	2	9
	%	7,7%	11,5%	13,3%	11,3%
<b>Ukupno</b>	Broj	13	52	15	80
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Fisherov test: p=0,962**

Vrsta dermoskopskog obrasca se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na lokalizaciju KM (p=0,589) (Tabela 48). Polovina KM na glavi ima homogeni obrazac (52,6%), kao i 46,2% KM na trupu. Dve trećine KM na gornjim ekstremitetima ima vaskularni obrazac, a 40,6% KM na donjim ekstremitetima ima homogeni obrazac.

Tabela 48: Vrsta DS obrasca KM u odnosu na lokalizaciju KM

		Lokalizacija KM				Ukupno
		Glava	Trup	GE	DE	
<b>Homogeni</b>	Broj	10	12	0	13	35
	%	52,6%	46,2%	0,0%	40,6%	43,8%
<b>Sakularni</b>	Broj	2	5	0	3	10
	%	10,5%	19,2%	0,0%	9,4%	12,5%
<b>Vaskularni</b>	Broj	5	6	2	13	26
	%	26,3%	23,1%	66,7%	40,6%	32,5%
<b>Polimorfni</b>	Broj	2	3	1	3	9
	%	10,5%	11,5%	33,3%	9,4%	11,3%
<b>Ukupno</b>	Broj	19	26	3	32	80
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Fisherov test: p=0,589**

Utvrđeno je da se dermoskopski obrazac KM ne razlikuje statistički značajno u odnosu na prisustvo ulceracija (p=0,771) i broj mitozu (p=0,522) u patohistološkom nalazu primarnog melanoma kože. Dermoskopski obrazac KM se razlikuje statistički značajno u odnosu na samo

prisustvo mitoza u patohistološkom nalazu primarnog melanoma ( $p=0,005$ ) (Tabela 49). Mitoze su najčešće kod homogenog (41,7%) i vaskularnog obrasca KM (41,7%).

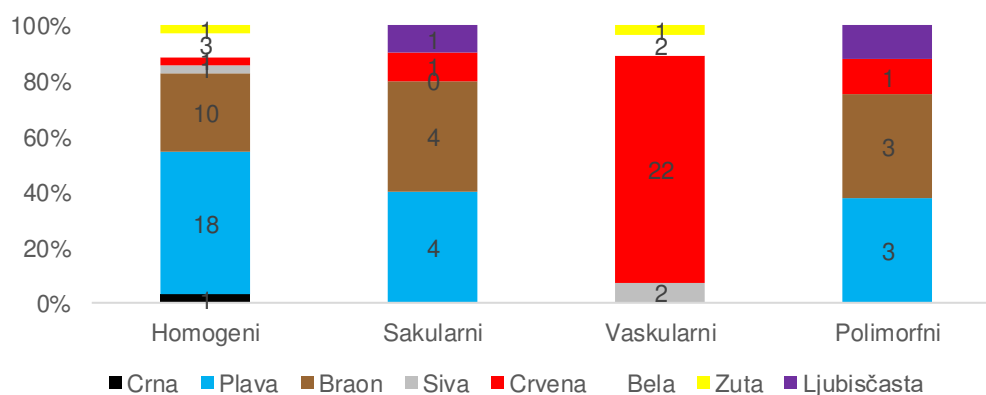
Tabela 49: Učestalost ulceracija, mitoza, broja mitoza u patohistološkom nalazu primarnog melanoma kože kod pojedinih dermoskopskih obrazaca KM

Parametar	DS obrazac:				p <sup>1</sup>		
	Homogeni	Sakularni	Vaskularni	Polimorfni			
<b>Ulceracije</b>	Broj	13	3	13	3	0,771	
	%	40,6	9,4	40,6	9,4		
<b>Mitoze</b>	Broj	15	4	15	2	0,005	
	%	41,7	11,1	41,7	5,6		
<b>Broj mitoza</b>	≤5	Broj	14	4	11	3	0,522
		%	43,8	12,5	34,4	9,4	
	>5	Broj	2	1	4	0	
		%	28,6	14,3	57,1	0,0	

<sup>1</sup>Hi-kvadrat test

Kod homogenog dermoskopskog obrasca KM najčešća je plava boja (51,4%), kod sakularnog plava i braon (po 40,0%), kod vaskularnog obrasca je dominantna crvena (81,5%), a kod polimorfnog plava i braon (po 37,5%) (Grafikon 19). Učestalost plave boje se statistički značajno razlikuje u odnosu na tip DS obrasca ( $p<0,001$ ), kao i braon ( $p=0,001$ ) i crvene boje ( $p<0,001$ ).

### ZASTUPLJENOST BOJA U RAZLIČITIM DS OBRASCIMA



Grafikon 19: Zastupljenost boja u različitim dermoskopskim obrascima KM

Dermoskopski obrasci KM se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na samo prisustvo dopunskih dermoskopskih karakteristika ( $p=0,554$ ). Broj dopunskih karakteristika se

statistički značajno razlikuje u odnosu na vrstu DS obrasca ( $p=0,004$ ). Jednu dopunsku karakteristiku najčešće ima homogeni obrazac KM (53,6%). Dve dopunske karakteristike najčešće ima vaskularni obrazac KM (69,2%). Tri dopunske karakteristike ima jedna KM sa homogenim obrascem (Tabela 50).

Tabela 50: Prisustvo dopunskih karakteristika u odnosu na vrstu DS obrasca KM

Broj dopunskih karakteristika	DS obrazac:				p <sup>1</sup>	
	Homogeni	Sakularni	Vaskularni	Polimorfni		
<b>Bez dopunskih karakteristika</b>	Broj	18	4	14	2	0,554
	%*	47,4	10,5	34,2	7,9	
<b>Sa 1</b>	Broj	15	5	4	4	0,004
	%	53,6	17,9	14,3	14,3	
<b>Sa 2</b>	Broj	1	1	9	2	
	%	7,7	7,7	69,2	15,4	
<b>Sa 3</b>	Broj	1	0	0	0	
	%	100,0	0,0	0,0	0,0	
<b>Ukupno</b>	Broj	35	10	27	8	80
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

\* % prikazan po redovima, <sup>1</sup> Fisherov test egzaktne verovatnoće

Vrste dermoskopskih obrazaca KM se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na prisustvo ulceracije ( $p=0,174$ ), white line ( $p=0,145$ ), perifernog haloa ( $p=0,346$ ), perifernih sivih tačaka ( $p=0,286$ ) i radijalnih linija ( $p=0,451$ ) kao dopunskih dermoskopskih karakteristika. Utvrđeno je da se dermoskopski obrasci KM statistički značajno razlikuju u odnosu na prisustvo krvnih sudova ( $p<0,001$ ) (Tabela 51). Nalaz krvnih sudova kao dopunske dermoskopske karakteristike je najčešći kod vaskularnog obrasca (56,5%).

Tabela 51: Prisustvo dopunskih dermoskopskih karakteristika kod pojedinih dermoskopskih obrazaca

Dopunske DS karakteristike	DS obrazac:				p <sup>1</sup>	
	Homogeni	Sakularni	Vaskularni	Polimorfni		
<b>Ulceracija</b>	Broj	8	1	11	3	0,174
	%*	34,8	4,3	47,8	13,0	
<b>White line</b>	Broj	8	5	11	5	0,145
	%	27,6	17,2	37,9	17,2	
<b>Perif. Halo</b>	Broj	3	1	0	0	0,346
	%	75,0	25,0	0,0	0,0	
<b>Perif. sive tačke</b>	Broj	0	0	0	1	0,286
	%	0,0	0,0	0,0%	100,0	
<b>Radijalne linije</b>	Broj	2	0	0	0	0,451
	%	100,0	0,0	0,0	0,0	
<b>Krvni sudovi</b>	Broj	8	4	26	8	<0,001
	%	17,4	8,7	56,5	17,4	

<sup>1</sup> Fisherov test egzaktne verovatnoće, \* % prikazan po redovima,

Učestalost pojedinih tipova krvnih sudova se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na DS obrazac ( $p > 0,05$ ) (Tabela 52).

Tabela 52: Tipovi krvnih sudova kod različitih DS obrazaca KM ( $n=47$ )

Tipovi krvnih sudova	DS obrazac:				p <sup>1</sup>	
	Homogeni N=9	Sakularni N=4	Vaskularni N=26	Polimorfni N=8		
Tačkasti	Broj	0	2	3	2	0,182
	%*	0,0	2,0	60,0	20,0	
Ukosničasti	Broj	3	1	10	2	0,791
	%*	18,8	6,3	62,5	12,5	
Glomerularni	Broj	1	1	5	1	1,000
	%	12,5	12,5	62,5	12,5	
Linearni iregularni	Broj	4	3	22	6	0,172
	%	11,4	8,6	60,0	20,0	
Arborizovani	Broj	0	0	7	1	0,285
	%	0,0	0,0	87,5	12,5	
Milky red area	Broj	1	2	8	5	0,150
	%	6,3	12,5	50,0	31,3	
Zapetasti	Broj	1	0	7	3	0,476
	%	9,1	0,0	63,6	27,3	

<sup>1</sup> Fisherov test egzaktne verovatnoće, \* % prikazan po redovima,

## 6. DISKUSIJA

Kutane metastaze melanoma predstavljaju relativno čestu pojavu u razvoju melanoma. Procenjuje se da 2 - 20% pacijenata sa primarnim melanomom kože može razviti kutane metastaze kao vid ranog i kasnog recidiva bolesti (256, 258, 259).

Dosadašnje studije fokusirane na KMM nisu brojne i odnose se na sagledavanje njihove lokalizacije, vremena ispoljavanja, kliničkih manifestacija (256, 298, 274, 260, 285), patohistoloških karakteristika (276, 302, 307) i njihovih dermoskopskih obrazaca (260, 257, 275, 292, 274, 277, 265).

Ovo istraživanje imalo je za cilj sagledavanje povezanosti dermoskopskih obrazaca KMM, njihovih različitih kliničkih manifestacija sa patohistološkim karakteristikama primarnog melanoma i kliničkim karakteristikama pacijenata. U pregledanoj medicinskoj literaturi sličan fokus ispitivanja problema pronađen je samo u istraživanju Kostaki M. i sar. iz 2023.god. (293).

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa KMM uključenih u ovo istraživanje u skladu su sa opisanim karakteristikama u ranijim sličnim ispitivanjima (293, 292, 276, 213, 275).

Bono i sar. 2004. god u ispitivanju 130 KMM kod 32 pacijenata imali su ujednačenu zastupljenost polova (17 muškaraca i 15 žena), prosečne starosti 57 godina (opseg 31 do 83 godine) (275). U seriji pacijenata sa KMM kod Plaze i sar. 59,8% je bilo muškog pola, a 40,1% ženskog pola. Prosečna starost pacijenata u njihovoj grupi je bila 57 godina (opseg starosti od 23 do 91 godine) (276). U ispitivanju Coste i sar. pacijenata sa KMM zastupljenost polova je bila ujednačena (20 muškaraca i 22 žena), prosečna starost 54,8 godina (najmlađi pacijent 13 godina, najstariji 79), fototip II imalo je 50%, fototip III 33,3%, fototip IV i V po 2,4% (257).

U ispitivanju Aviles- Izquierdo i sar. iz 2019. godine 40 pacijenata sa KMM bili su ujednačene zastupljenosti prema polu (52% muškaraca i 48% žena), prosečne starosti 62,6 godina (od 45 do 90 godina) (292). Podaci iz istraživanja Kostaki M i sar.iz 2023. god na 42 pacijenata sa KMM, 20 muškaraca i 22 žene, prosečne starosti 64,02 godine (najmlađi 37 godina, najstariji 84 godine). Najzastupljeniji fototip je II (42,8%), a potom III (33,3%) i (9,5%) (293).

U ovom istraživanju na pacijentima sa KMM zastupljenost polova bila je ujednačena. Od 53 pacijenata bilo je 27 muškaraca i 26 žena. Prosečna starost pacijenata bila je 53,38 godina (najmlađi pacijent imao je 28 godina, a najstariji 88). Najbrojniji su pacijenti starosne dobi 55

do 65 god (17 pacijenata) i 70 do 85 godina (19 pacijenata). U dobi od 25 do 55 godina bilo je 11 pacijenata (20,1%), što predstavlja važan podatak koji govori o značajnom procentu mlađih ljudi u našoj populaciji koji obolevaju od melanoma. Najzastupljeniji su pacijenti fototipa II (54,7%) i III (41,5%), dok je fototip IV imalo 3,8% pacijenata.

U ovom istraživanju najzastupljeniji su pacijenti sa primarnim melanomom debljine 2-4 mm i preko 4 mm (52,8% i 24,5% ) sa prosečnom debljinom prema Breslow-u 3,85 mm što upućuje na činjenicu da je dijagnoza primarnog melanoma kod njih postavljena u odmaklom stadijumu bolesti. U odnosu na dubinu invazije primarnog melanoma po Clark-u najzastupljeniji su primarni melanomi Clark IV (47,2%), Clark III (39,6%) i Clark V (11,3%). Ovi podaci takođe ukazuju da su uklonjeni melanomi kod pacijenata ispitivane grupe bili u uznapređenoj fazi rasta. Ulceracije i mitoze u patohistološkom nalazu primarnog melanoma bile su prisutne kod 58,5%, odnosno 66%. Dominantan tip primarnog melanoma pacijenata u ovom istraživanju je nodularni melanom (77,4%), zatim akralni lentiginozni melanom (11,3%), SSM (5,7%) i drugi tipovi melanoma (5,7%). Najčešća lokalizacija primarnog melanoma bila je na donjim ekstremitetima (37,7%), zatim na trupu (28,3%), glavi (26,4%) i gornjim ekstremitetima (7,5%). Dominantna lokalizacija kod muškaraca bila je na trupu (40,7%) i glavi (29,6%), dok je kod žena bila na donjim ekstremitetima (57,7%) i glavi (23,1%).

Podaci vezani za debljinu primarnog melanoma po Breslow-u kod pacijenata sa KMM u dosadašnjim istraživanjima dosta variraju i kreću se od 2,9 do 4,5 mm (275, 258, 257, 292, 293, 260).

U ispitivanju Kostaki M. i sar. prosečna debljina primarnog melanoma bila je 2,93 mm, a dominantan tip je SSM (kod 54,76%). Ulceracije su nađene kod 50% primarnih melanoma u njihovoj grupi (293).

Ispitivanje Aviles-Izquierda i sar. iznosi prosečnu debljinu primarnog melanoma po Breslow-u 3,7 mm uz prisustvo ulceracije kod polovine. U njihovoj grupi je ALM bio najčešći (25%), zatim slede SSM (20,5%), nodularni melanom (12,5%) i LMM (7,5%) (292).

Kod Coste J i sar. primarni melanom je bio prosečne debljine po Breslow-u 4,5 mm. Zastupljenost pojedinih tipova primarnog melanoma u njihovoj grupi bila je: SSM 38%, ALM 26,2%, nodularni melanom 14,3%, melanom na prethodnom nevasu 4,7%, dezmoplastični melanom 2,4% dok za 14,3% pacijenata podaci nisu bili dostupni. Polovina primarnih melanoma imala je ulceraciju. Najčešća lokalizacija primarnog melanoma u njihovoj grupi bila

je na donjim ekstremitetima (35,7%), tabanu (23,8%), trupu (19%), gornjim ekstremitetima (7,1%), a najređa na licu, šakama i kapilicijumu (po 2,4%) (257).

Bono i sar. u svom ispitivanju našli su da je prosečna debljina primarnog melanoma bila 2,9 mm, a kao najčešću lokalizaciju kutanog melanoma navode: trup (13 pacijenata), donji ekstremiteti (9 pacijenata), akralna mesta (5 pacijenata), gornji ekstremiteti (3 pacijenta) i kapilicijum (2 pacijenta). U pogledu dubine invazije primarnog melanoma po Clark-u: 22 pacijenta su imala nivo invazije IV, 5 pacijenta nivo invazije V, 3 nivo invazije III, 2 pacijenta nisu bila klasifikovana (275).

Prosečno vreme od dijagnoze primarnog kutanog melanoma do ispoljavanja KMM u dosadašnjim istraživanjima bilo je 1,3 godine (15,6 meseci) za lokoregionalne i 2,9 godine (34,8 meseci) za udaljene KM kod Savoie i sar. (258), dok se isto kod Coste J. i sar. kretalo prosečno 2 godine i 9 meseci (od 2 meseca do 14 godina) (257). Kod Bona i sar. (275) ovo vreme prosečno je iznosilo 1 godinu i 7 meseci, dok je isto kod Aviles-Izquierda i sar. (292) bilo 24 meseca (raspon od 2 meseca do 13 godina).

U ovom istraživanju prosečno vreme ispoljavanja KMM nakon dijagnoze primarnog kutanog melanoma bilo je 18,09 meseci ( najkraće zabeleženo vreme bilo je 2 meseca, a najduže 96 meseci), što je u skladu sa podacima iz navedenih ranijih istraživanja. Iako nije utvrđena statistički značajna razlika u vremenu ispoljavanja u odnosu na tip KM prema udaljenosti od mesta primarnog melanoma, najkraće vreme od dijagnoze primarnog melanoma do kliničkog ispoljavanja bilo je kod satelitskih 13,25 meseci, potom kod in-tranzit 18,67 meseci, dok je kod udaljenih KMM 21,82 meseca.

Većina dosadašnjih studija fokusiranih na KMM prijavljuje donje ekstremitete kao najčešće mesto lokoregionalnih KM, dok je trup najčešće mesto lokalizacije udaljenih KM (258, 262, 257, 302, 292, 293). Lokoregionalne KMM su češći oblik kliničkog ispoljavanja u odnosu na udaljene i viđaju se kao inicijalna manifestacija metastatske melanomske bolesti u 89,3% slučajeva, dok se udaljene viđaju u preostalim slučajevima, uglavnom kod pacijenata sa već prisutnim visceralnim metastazama melanoma (258), dok Bono i sar. prijavljuju 88% lokoregionalnih i 12% udaljenih KMM u svom istraživanju (275).

Plaza i sar. u svom ispitivanju kao najčešća mesta lokalizacije KMM našli su: donje ekstremitete (35 slučajeva), kapilicijum (29 slučajeva), gornje ekstremitete (25 slučajeva), lice (15 slučajeva), plantarno (9 slučajeva), vrat (7 slučajeva), grudi (7 slučajeva), abdomen (5

slučajeva), dojke (5 slučajeva), ingvinokruralnu regiju (5 slučajeva), skočni zglob (5 slučajeva) i glutealnu regiju (4 slučaja) (276).

Avilez-Izquierdo i sar. prijavili su 93% lokoregionalnih (28% satelitskih, 65% in-tranzit) i 7% udaljenih KMM (292), a Kostaki M. i sar. su prijavili u svojoj seriji ispitanika samo lokoregionalne KMM (45,2% satelitskih i 54,8% in-tranzit) (293). Savoia i sar. ističu da u njihovoj seriji ispitanika pacijenti sa primarnim melanomom na donjim ekstremitetima imaju češće lokoregionalne KMM, dok se udaljene KMM uglavnom sreću kod onih sa primarnim melanomom na trupu (258). Isti autor u drugom istraživanju na KMM iz 2011. godine ističe da su KMM češće na leđima kod muškaraca i na donjim ekstremitetima kod žena i to objašnjava činjenicom da se KMM u više od 30% slučajeva javljaju u istoj anatomskoj oblasti sa primarnim melanomom (285).

U istraživanju Tiodorović D. i sar iz 2024. od 474 KMM, 260 je bilo lokoregionalno, 56 udaljenih, dok je za 128 slučajeva nedostajao podatak o lokalizaciji promena. Udaljene KMM su najčešće bile lokalizovane na glavi i vratu (265).

Dobijeni rezultati ovog istraživanja vezano za lokalizaciju KMM su u skladu sa prethodnim zapažanjima. Lokoregionalne KM (satelitske i in-tranzit) bile su zastupljene kod većine pacijenata (79,2%) dok su udaljene bile zabeležene kod 20,8% pacijenata. Lokoregionalne KM su najčešće bile lokalizovane na donjim ekstremitetima (40,5%) i glavi (30,9%), dok su udaljene bile sa najčešćom lokalizacijom na trupu (63,6%). Odnos lokalizacija KMM prema lokalizaciji primarnog melanoma kože u ovoj grupi pacijenata pokazao je da se lokalizacija KMM u 87,5% slučajeva poklapa sa lokalizacijom primarnog melanoma (Tabela 39). Slične podatke vezane za odnos lokalizacije KM u odnosu na lokalizaciju primarnog melanoma ističu Chernoff. i sar. u svom istraživanju iz 2014. god, u kome su utvrdili da je u 80% lokalizacija KM bila u istoj anatomskoj regiji sa primarnim tumorom, dok je 20% pacijenata imalo udaljene KM (277)

Klinička prezentacija KMM je heterogena. U prethodnim istraživanjima opisane su najčešće u vidu solitarnih ili multiplih lezija, kao pigmentovane ili nepigmentovane – eritematozne ili boje normalne kože, kao i dermalno ili subkutano smeštene, imitirajući benigne lezije (nevusi, hemangiomi, ciste) i druge maligne tumore (257, 276, 275, 258, 277, 302, 293, 265). Ređe se ove promene mogu ispoljiti kao ciste, ulceracije, perzistentni apsces, pendularni nodusi, erizipeloidni plak ili sklerodermiformne lezije, kako su opisane u prikazima pojedinačnih slučajeva. Opisi KMM u vidu vezikula i bula potiču još iz 1966. godine (262,

285). Kao vezikularne lezije zosteriformnog rasporeda opisane su u više pojedinačnih prikaza slučajeva (258). KMM mogu se ispoljiti na mestima hirurške traume, u vidu Koebner fenomena (262). Postoje opisi KMM u vidu erupcije pigmentovanih papula nalik benignim papilomatoznim nevusima (262).

U ovom ispitivanju su KMM prema kliničkom ispoljavanju podeljene na ravne (makule) i elevirane (papule, nodusi), a u odnosu na pigmentovanost na pigmentovane i nepigmentovane (ružičaste ili boje kože). U dostupnoj medicinskoj literaturi koja se odnosi na KMM postoje oskudni podaci, uglavnom vezani za sagledavanje vaskularnog obrasca kod amelanotičnih (nepigmentovanih/hipopigmentovanih) ravnih i eleviranih lezija (274, 298, 284, 289).

U odnosu na klinički tip ispoljavanja KMM u ovom istraživanju većina KM bila je elevirana (papule/nodusi) (72,5%), dok su ravne KM (makule) bile zastupljene sa 27,5% (Grafikon 11). Većina ispitanika (56,6%) imala je samo elevirane KM (papule/nodusi), 9,4% pacijenata je imalo samo ravne KM (makule), a 34% pacijenata imalo je istovremeno prisutne elevirane i ravne KM (Grafikon 9).

Kliničko ispoljavanje KMM u smislu prisustva samo eleviranih, samo ravnih KMM ili njihove kombinacije u ovom ispitivanju ne razlikuje se statistički značajno u odnosu na pol, starost, fototip kože pacijenata, kao ni u odnosu na tip, lokalizaciju primarnog melanoma kože, njegovu debljinu po Breslow-u i dubinu infiltracije po Clark-u. Nađeno je da se ispoljavanje kliničkog tipa KMM statistički značajno razlikuje u odnosu na broj prisutnih KMM ( $p < 0,001$ ). Manje od 10 KMM imaju pacijenti sa samo eleviranim KMM (71,8%), a više od 20 KMM najčešće se viđa kod pacijenata sa oba tipa (ravne i elevirane) (Tabela 12).

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika ispoljavanja različitog tipa KMM (ravne, elevirane) u odnosu na vrstu KMM prema udaljenosti od mesta primarnog melanoma (satelitske, in-tranzit, udaljene), kao i u odnosu na lokalizaciju KMM i u odnosu na prisustvo ulceracije, mitozu i broja mitozu u patohistološkom nalazu primarnog melanoma kože. Nije utvrđena razlika između eleviranih i ravnih KM prema učestalosti dominantne boje u dermoskopskom obrascu ( $p = 0,072$ ), mada su elevirane KMM imale najčešće crvenu boju, a ravne plavu (Grafikon 12).

Utvrđeno je da su dopunske dermoskopske karakteristike statistički značajno češće prisutne kod eleviranih KMM nego kod ravnih (81,8% ravnih KMM pokazuje odsustvo dopunskih dermoskopskih karakteristika, dok elevirane KM to pokazuju u 34,5%), ( $p < 0,001$ ) (Tabela 25).

Utvrđeno je da se klinički tip KMM (ravne, elevirane) statistički značajno razlikuju u odnosu na prisustvo ulceracija ( $p=0,002$ ), belih linija (white lines) ( $p<0,001$ ), krvnih sudova ( $p<0,001$ ), dok nije nađena statistički značajna razlika u ispoljavanju ostalih dopunskih dermoskopskih karakteristika: perifernog haloa, perifernih sivih tačaka i radijalnih linija između ovih kliničkih tipova KMM (Tabela 26). Krvni sudovi su statistički značajno češći kod eleviranih KMM ( $p=0,001$ ). Udeo monomorfnog i polimorfnog vaskularnog obrasca se statistički značajno razlikuje kod ravnih i eleviranih KMM ( $p=0,045$ ) (Tabela 26). Monomorfni obrazac (prisustvo samo jednog tipa krvnih sudova) bio je zastupljen kod 66,7% ravnih i 22,5% eleviranih KMM, dok je polimorfni obrazac (prisustvo dva ili više različitih tipova krvnih sudova) češći kod eleviranih (77,5%) nego kod ravnih (33,3%) (Tabela 26).

Učestalost linearnih iregularnih krvnih sudova statistički se značajno razlikuje kod eleviranih i ravnih KMM ( $p=0,003$ ); oni su statistički značajno češći kod eleviranih nego kod ravnih KMM (82,9% vs 16,7%) (Tabela 27). Najčešće kombinacije tipova krvnih sudova u okviru polimorfnog vaskularnog obrasca kod eleviranih i ravnih KMM su: linearni iregularni krvni sudovi sa ukosničastim, linearni iregularni sa arborizujućim i linearni iregularni sa milky red područjima. Udeo kombinacija krvnih sudova se ne razlikuje statistički značajno između ravnih i eleviranih KM ( $p>0,05$ ), osim kombinacije ukosnica+linearni iregularni krvni sudovi koja je statistički značajno češća kod eleviranih promena ( $p=0,030$ ) (Tabela 28). Rezultati ovog istraživanja u skladu su sa rezultatima ranijih istraživanja krvnih sudova kod KMM, uglavnom amelanotičnih (274, 295) i sličnih istraživanja na melanomima (218, 298).

Vaskularni obrazac kod KMM, slično kao kod melanoma, zavisi od debljine lezija. Kod ravnih promena dominantni su tačkasti krvni sudovi, dok su kod eleviranih od 1 mm češći polimorfni obrasci sa linearnim iregularnim, nalik vadičepu, ukosničastim, arborizujućim, tačkastim u različitim kombinacijama (298, 218, 299, 295, 289).

Jaimes N. i sar, u svom istraživanju 47 amelanotičnih KMM kod 18 pacijenata ističu najpre kliničku prezentaciju ovih promena u vidu eritematoznih ili boje kože, simetričnih, kupolastih papula i nodusa sa prosečnim vremenom ispoljavanja 17 meseci (od 0 do 92 meseca) od postavljanja dijagnoze primarnog melanoma. Autori ističu da pojedine od ovih lezija nisu uočene inspekcijom pri kliničkom pregledu, naglašavajući značaj palpacije u detekciji ovakvih promena. U nalazu dermoskopskog sagledavanja amelanotičnih KMM Jaimes i sar. ističu da je 100% ovih lezija imalo atipičan vaskularni obrazac uz prisutne linearne iregularne, glomerularne, ukosničaste, nalik vadičepu i arborizujuće krvne sudove. U 15% slučajeva nađene su lakune nalik onima kod hemangioma koje se odlikuju time da su nejasnih granica,

bez septi i često sadrže krvne sudove nalik ukosnici ili linearne iregularne krvne sudove. Takođe ističu nalaz kristalnih struktura i milky red područja u ovim lezijama, koji se vide pod polarizovanim svetlom dermoskopa (274).

Podaci dobijeni u ovom istraživanju u skladu su sa rezultatima prethodno objavljenih radova na amelanotičnim KMM i amelanotičnim/hipomelanotičnim melanomima (274, 298, 265, 218, 284, 299, 289).

U ovom istraživanju, pigmentovane KMM bile su zastupljene u 61,3% slučajeva, a nepigmentovane u 38,8% (Grafikon 13). U ispitivanoj populaciji bilo je 49,1% pacijenata sa pigmentovanim KM, 35,8% sa nepigmentovanim dok je 15,1% pacijenata imalo istovremeno pigmentovane i nepigmentovane KM.

Učestalost KMM prema pigmentovanosti (pigmentovane/nepigmentovane/oba tipa) u ispitivanoj populaciji ne razlikuje se statistički značajno prema polu, starosti i fototipu kože, kao ni prema tipu primarnog melanoma, njegovoj lokalizaciji, debljini primarnog melanoma po Breslow-u, dubini invazije po Clark-u, ni u odnosu na brojnost KMM.

Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika kliničkog ispoljavanja KMM (ravne, elevirane) između pigmentovanih i nepigmentovanih KMM ( $p=0,023$ ) (Tabela 21). Nepigmentovane KMM su statistički značajno češće bile elevirane (papule, nodusi) nego ravne (87,1% vs 12,9%).

Nije utvrđena statistički značajna razlika učestalosti pigmentovanih odnosno nepigmentovanih KMM kod različitih vrsta KMM u odnosu na udaljenost od mesta primarnog melanoma (satelitske, in-tranzit, udaljene), vezano za lokalizaciju KMM, kao i u odnosu na prisustvo ulceracije i broja mitozu u patohistološkom nalazu primarnog melanoma kože, ali je samo prisustvo mitozu u patohistološkom nalazu primarnog melanoma statistički značajno češće bilo kod nepigmentovanih KMM ( $p=0,014$ ) (Tabela 31).

Bono R i sar. u svojoj seriji KMM registrovali su sledeće boje: sivu (39,2%), crveno-ružičastu (32,3%), crnu (16,2%) i plavu (12,3%) (275).

U ovom istraživanju, učestalost dominantne boje statistički se značajno razlikuje kod pigmentovanih i nepigmentovanih KMM ( $p<0,001$ ) (Grafikon 14). Kod nepigmentovanih KMM dominantan je nalaz crvene boje (77,4%), dok su kod pigmentovanih KM to plava (51,0%) i braon boja (34,7%).

Nije utvrđena statistički značajna razlika između pigmentovanih i nepigmentovanih KMM u samom prisustvu dopunskih dermoskopskih karakteristika. Pigmentovane i nepigmentovane KMM ne razlikuju se statistički značajno u odnosu na prisustvo ulceracije, belih linija, perifernog haloa, perifernih sivih tačaka i radijalnih linija.

Utvrđeno je da se pigmentovane i nepigmentovane KMM statistički značajno razlikuju u odnosu na prisustvo krvnih sudova ( $p < 0,001$ ) (Tabela 33). Prisustvo krvnih sudova statistički je značajno češće kod nepigmentovanih KMM (96,8% vs 32,7%) (Grafikon 15). Rezultati ove disertacije potvrđuju podatke dobijene u istraživanju Jaimes N. i sar na 47 amelanotičnih KMM kod 18 pacijenata koji naglašavaju da su sve amelanotične KMM imale atipičan vaskularni obrazac, a kao najčešće prisutne tipove krvnih sudova ističu: linearne iregularne, glomerularne, nepravilne ukosničaste, nalik vadičepu i arborizujuće (274). U okviru njihove grupe ispitanika polovina pacijenata imala je jednu amelanotičnu KMM (17%), 33% je bilo sa dve do pet lezija, a 33% sa šest i više lezija. Kao kod nevusa, pacijenti sa multiplim KMM imali su repetitivan dermoskopski obrazac što je uočeno i na ispitivanoj populaciji u ovoj disertaciji. Isti autori naglašavaju bolju vidljivost krvnih sudova, milky red područja i sjajnih belih linija upotrebom polarizovane svetlosti dermoskopa (274).

U ispitivanoj populaciji udeo monomorfnog i polimorfnog vaskularnog obrasca se ne razlikuje statistički značajno kod pigmentovanih i nepigmentovanih KMM.

Učestalost pojedinih tipova krvnih sudova ne razlikuje se statistički značajno kod pigmentovanih i nepigmentovanih KMM ( $p > 0,05$ ), osim za arborizujuće krvne sudove ( $p = 0,038$ ), koji su statistički značajno češće prisutni kod nepigmentovanih KMM (26,7% vs 0,0%). Udeo kombinacija krvnih sudova linearni iregularni krvni sudovi+arborizujući i ukosnica+linearni iregularni krvni sudovi se statistički značajno razlikuje između pigmentovanih i nepigmentovanih KM u korist nepigmentovanih ( $p = 0,001$  odnosno  $p = 0,019$ ) (Tabela 35).

Prethodni podaci ukazuju da klinički nespecifične, nepigmentovane lezije sa polimorfnim krvnim sudovima treba da pobude sumnju na amelanotične KMM kod pacijenata koji u ličnoj anamnezi imaju podatak o operisanom primarnom melanomu kože. Prisustvo sjajnih belih linija (white lines) je drugi značajan faktor koji upućuje na nepigmentovane KMM.

KMM nemaju poseban dermoskopski obrazac ali se u dostupnim literaturnim podacima nalaze njihovi različiti opisi od strane pojedinih autora, a nekoliko obrazaca češće se nalaze kod KMM nego kod benignih i ostalih malignih lezija (275, 260, 257).

Bono i sar. prvi su opisali dermoskopske karakteristike KMM. U okviru serije 130 KMM kod 32 pacijenta ovi autori opisali su prisustvo homogenog (39,3%), sakularnog (25,4%), amelanotičnog (32,3%), vaskularnog (53,1%) i polimorfnog obrasca (3,8%). Pigmentni halo bio je prisutan kod 40,8% KMM, periferne sive mrlje kod 25,4%, a perilezioni eritem kod 12,3%. Boje koje su bile zastupljene u njihovoj seriji: braon-siva (39,2%), crveno-ružičasta (32,3%), crna (16,2%) i plava (12,3%). Ovi autori ističu svetlobraon pigmentni halo, periferne sive mrlje i polimorfne atipične krvne sudove kao najznačajnije fokalne dermoskopske karakteristike koje mogu upućivati na KMM (275).

Costa i sar. u svojoj analizi 146 dermoskopskih slika KMM od 42 pacijenata opisali su šest dermoskopskih obrazaca KMM koji su slični drugim lezijama: blue nevus-like (22 slučajeve), globularni nevus-like (15 slučajeve), neglobularni nevus-like (12 slučajeve), angioma-like (9 slučajeva), vaskularni (14 slučajeva) i nespecifični (3 slučajeva), ističući da su ovi obrasci postigli dobru senzitivnost (68%) i specifičnost (79,8%) u dijagnostici KMM ali i veliki značaj prethodnog iskustva u dermoskopiji u njihovom sagledavanju. Kao najčešće dermoskopske strukture ovi autori ističu: plave homogene pigmentacije (31%), braon homogene pigmentacije (15,5%), lakune (11%) i, u manjem stepenu, iregularne krvne sudove (polimorfni, tačkasti, linearni, arborizujuć, nalik vadičepu) (257).

Rubegni i sar. u svom radu ističu dermoskopske obrasce ranije opisanih od strane Bona i sar: homogeni, vaskularni, amelanotični, sakularni i polimorfni. Ovi autori naglašavaju da je u njihovoj seriji registrovan pre svega beličasti halo (15,92%), dok je pigmentovani halo viđen u samo 3,53% (za razliku od serije Bona i sar. kod 40,8% slučajeva) i naglašavajući značaj sagledavanja ovih promena polarizovanim svetlom dermoskopa u cilju nalaženja beličastog haloa koji potiče od fibroze u papilarnom dermu promena (260).

Pizzicheta i sar prikazali su seriju 11 KMM koje imitiraju svojim dermoskopskim nalazom benigne melanocitne nevuse (globularni obrazac sa sivo-plavim globulama unutar lezije) ili primarne melanome (polimorfni obrazac) (299). Slične nalaze prikazuju Lestre i sar u smislu da KMM imitiraju dermoskopskim nalazom melanocitni nevus odnosno kutani melanom (309).

Schulz je u svojoj seriji 30 KMM kod 7 pacijenata naglasio da sakularni obrazac ima najviše specifičnosti (99%) za KMM, a da je vaskularni obrazac signifikantniji i češći kod KMM nego kod melanoma i benignih lezija (291).

Dermoskopski obrasci u ovoj disertaciji opisani su kao: homogeni, sakularni, vaskularni i polimorfni.

Za ispitivanje dermoskopskog obrasca uključeno je 80 KMM od 53 pacijenata. Većina pacijenata (62,3%) imala je jednu KMM za ispitivanje usled repetitivnosti jednog dermoskopskog obrasca u svim promenama, 26,4% pacijenata uključena su sa dve KMM različitih dermoskopskih obrazaca, 9,4% pacijenata je uključeno sa tri različite KM i jedan pacijent je uključen sa četiri različite KM.

U ovom istraživanju većina sagledanih KMM imala je homogeni obrazac (43,8%), zatim vaskularni (33,8%), sakularni (12,5%) i polimorfni (10,0%) (Grafikon 16).

Osim ispitivanja Kostaki M. i sar. do danas nema objavljenih radova o proučavanju moguće udruženosti dermoskopskih obrazaca KMM i kliničkih i patohistoloških karakteristika primarnog melanoma.

U ovom ispitivanju utvrđeno je da se vrsta dermoskopskog obrasca KMM kod ispitivane populacije ne razlikuje statistički značajno u odnosu na pol, starost pacijenata, fototip kože, kao ni u odnosu na lokalizaciju primarnog melanoma kože, njegovu debljinu prema Breslow-u, dubinu infiltracije prema Clark-u. Takođe nije utvrđena statistički značajna razlika u ispoljavanju tipa dermoskopskog obrasca u odnosu na udaljenost KM od primarnog melanoma (satelitske, in-tranzit, udaljene), kao ni u odnosu na lokalizaciju KMM. Utvrđeno je da se dermoskopski obrazac ne razlikuje statistički značajno u odnosu na prisustvo ulceracije i broja mitozu u patohistološkom nalazu primarnog melanoma kože.

Utvrđeno je u ovom ispitivanju da se dermoskopski obrazac KMM statistički značajno razlikuje u odnosu na samo prisustvo mitozu u patohistološkom nalazu primarnog melanoma ( $p=0,005$ ) (Tabela 49). Mitoze u patohistološkom nalazu primarnog melanoma su najčešće viđene kod homogenog (41,7%) i vaskularnog dermoskopskog obrasca KMM (41,7%). Ovi rezultati podržavaju prethodni nalaz odsustva udruženosti određenih dermoskopskih obrazaca i lokalizacije KMM kod Kostaki M. (293).

Utvrđeno je da se vrsta dermoskopskog obrasca statistički značajno razlikuje u odnosu na tip primarnog melanoma kože ( $p=0,036$ ). Kod SSM najčešći je nalaz homogenog obrasca u njihovim KM (66,7%). Kod nodularnog melanoma su najčešći homogeni (46,3%) i vaskularni obrazac (36,6%) u njihovim KM. Kod ALM je najčešći vaskularni obrazac KM (50,0%), dok je u grupi „ostali tipovi melanoma“ dominantan sakularni obrazac KM (66,7%) (Tabela 40,

Grafikon 17). Ovaj rezultat podržava sličan nalaz kod Kostaki M i sar. koji su utvrdili prevalenciju homogenog obrasca kod SSM, a vaskularnog kod debljih melanoma (293).

U ovom ispitivanju utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti vrsta dermoskopskih obrazaca kod pigmentovanih i nepigmentovanih KMM ( $p < 0,001$ ). Kod pigmentovanih KMM dominira nalaz homogenog obrasca (65,3%), a kod nepigmentovanih je dominantan vaskularni obrazac (87,5%) (Tabela 44, Grafikon 18).

Utvrđena je statistički značajna razlika učestalosti vrste dermoskopskog obrasca kod ravnih (makuloznih) i eleviranih KMM ( $p = 0,014$ ). Većina ravnih KM ima homogeni obrazac (72,7%) dok elevirane KM (papule/noduli) najčešće imaju vaskularni obrazac (39,7%) (Tabela 45).

Zastupljenost pojedinih boja u okviru pojedinih vrsta dermoskopskih obrazaca KMM ispitivane populacije je sledeća: kod homogenog obrasca najčešća je plava boja (51,4%), kod vaskularnog obrasca je dominantna crvena boja (81,5%), kod sakularnog obrasca su najčešće plava i braon (po 40,0%), a kod polimorfnog obrasca plava i braon (po 37,5%) (Grafikon 19). Utvrđeno je da je učestalost plave boje statistički značajno različita u odnosu na vrstu dermoskopskog obrasca ( $p < 0,001$ ), kao i braon boje ( $p = 0,001$ ) i crvene ( $p < 0,001$ ).

Periferne sive tačke se mogu naći kao nepravilno raspoređene na periferiji kod 25% KMM (275). Tačke mogu konfluirati u globule i mogu biti različitog oblika i udružene sa različitim bojama u pozadini. Sive tačke se vide kod displastičnih nevusa visokog stepena, melanoma (93%) i u benignim lezijama. Periferni pigmentni halo opisan je kod oko 40% KMM ali se viđa i kod običnih nevusa, melanoma i BCC (260, 275).

U ovoj analizi nije utvrđena statistički značajna razlika među dermoskopskim obrascima KMM u odnosu na samo prisustvo dopunskih dermoskopskih karakteristika ali utvrđeno je da se broj prisutnih dopunskih dermoskopskih karakteristika statistički značajno razlikuje kod pojedinih dermoskopskih obrazaca KMM ( $p = 0,004$ ). Homogeni obrazac KMM najčešće ima samo jednu dopunsku dermoskopsku karakteristiku (53,6%) dok vaskularni obrazac KMM najčešće ima dve dopunske karakteristike (69,2%) (Tabela 50).

Različiti dermoskopski obrasci KMM se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na prisustvo ulceracije, belih linija, perifernog haloa, perifernih sivih tačaka i radijalnih linija kao dopunskih dermoskopskih karakteristika.

U ovom ispitivanju utvrđeno je da se dermoskopski obrasci KMM statistički značajno razlikuju u odnosu na prisustvo krvnih sudova ( $p < 0,001$ ) (Tabela 51). Nalaz krvnih sudova kao dopunske dermoskopske karakteristike najčešći je kod vaskularnog obrasca (56,5%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u pogledu učestalosti pojedinih tipova krvnih sudova u odnosu na vrstu dermoskopskog obrasca KMM ( $p > 0,05$ ) (Tabela 52).

Dermoskopski nalaz vaskularnog obrasca sa polimorfizmom krvnih sudova, uključujući linearne iregularne, nalik vadičepu, tačkaste, glomerularne, nalik zapeti, ukosničaste, arborizovane, značajan je nalaz kod KMM koji su istakli raniji autori u svojim radovima (275, 274). Jaimes N i sar. pronašli su da 100% amelanotičnih KMM ima atipični vaskularni obrazac koji smo uočili i mi u našim slučajevima nepigmentovanih KMM. Isti autori ističu nalaz linearnih iregularnih i ukosničastih krvnih sudova unutar angioma-like lakuna amelanotičnih KMM (274).

Dobijeni rezultati ukazuju da dermoskopski obrasci KMM mogu biti povezani sa nekim kliničkim i patohistološkim karakteristikama primarnog melanoma kože. Uprkos rutinskoj primeni dermoskopije u svakodnevnom radu dermatologa, podaci o dermoskopskom nalazu kod KMM u literaturi su malobrojni pre svega jer se radi o retkom kliničkom entitetu, a delom zbog moguće apigmentovane prirode KM, usled čega se iste mogu prevideti inspekcijom.

Naše istraživanje potvrđuje korisnost primene dermoskopije u dijagnostici KMM ali ipak ima neka ograničenja. Kako je učestalost KMM mala u svakodnevnoj praksi broj naših pacijenata je ograničen. Zbog toga je neophodno ovakvo istraživanje u budućnosti sprovesti na većem uzorku radi bolje procene dobijenih dermoskopskih nalaza i konačno radi kreiranja algoritmovi koji će omogućiti lakšu dijagnostiku KMM što će doprineti krajnjem cilju otkrivanju bolesti u ranijoj fazi, adekvatnoj terapiji i boljoj prognozi ovih pacijenata.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Ispoljavanje kliničkog tipa KMM (elevirane, ravne ili oba tipa) statistički se značajno razlikuje u odnosu na broj prisutnih KMM ( $p < 0,001$ ). Manje od 10 KMM imaju pacijenti sa prisutnim samo eleviranim KMM (71,8%), a više od 20 KMM najčešće se viđa kod pacijenata sa oba tipa KM (ravne i elevirane).
2. Dopunske dermoskopske karakteristike statistički značajno češće prisutne kod eleviranih KMM nego kod ravnih (81,8% ravnih KMM pokazuje odsustvo dopunskih dermoskopskih karakteristika, dok elevirane KM to pokazuju u 34,5%), ( $p < 0,001$ ).
3. Klinički tipovi KMM (ravne, elevirane) statistički značajno razlikuju u odnosu na prisustvo ulceracija ( $p = 0,002$ ), belih linija (white lines) ( $p < 0,001$ ), krvnih sudova ( $p < 0,001$ ) u dermoskopskom nalazu.
4. Krvni sudovi su statistički značajno češći kod eleviranih KMM ( $p = 0,001$ ). Udeo monomorfnog i polimorfnog vaskularnog obrasca se statistički značajno razlikuje kod ravnih i eleviranih KMM ( $p = 0,045$ ). Monomorfni obrazac je zastupljen kod 66,7% ravnih i 22,5% eleviranih KMM, dok je polimorfni obrazac češći kod eleviranih (77,5%) nego kod ravnih KM (33,3%).
5. Učestalost linearnih iregularnih krvnih sudova statistički se značajno razlikuje kod eleviranih i ravnih KMM ( $p = 0,003$ ); oni su statistički značajno češći kod eleviranih nego kod ravnih KMM (82,9% vs 16,7%).
6. Postoji statistički značajna razlika kliničkog ispoljavanja KMM (ravne, elevirane) između pigmentovanih i nepigmentovanih KMM ( $p = 0,023$ ). Nepigmentovane KMM su statistički značajno češće bile elevirane (papule, nodusi) nego ravne (87,1% vs 12,9%).
7. Prisustvo mitozu u patohistološkom nalazu primarnog melanoma statistički je značajno češće kod nepigmentovanih KMM ( $p = 0,014$ ).
8. Učestalost dominantne boje statistički se značajno razlikuje kod pigmentovanih i nepigmentovanih KMM ( $p < 0,001$ ). Kod nepigmentovanih KMM dominantan je nalaz crvene boje (77,4%), dok su kod pigmentovanih KM to plava (51,0%) i braon boja (34,7%).

9. Pigmentovane i nepigmentovane KMM statistički značajno razlikuju u odnosu na prisustvo krvnih sudova ( $p < 0,001$ ). Prisustvo krvnih sudova statistički je značajno češće kod nepigmentovanih KMM (96,8% vs 32,7%).
10. Učestalost pojedinih tipova krvnih sudova ne razlikuje se statistički značajno kod pigmentovanih i nepigmentovanih KMM ( $p > 0,05$ ), osim za arborizujuće krvne sudove ( $p = 0,038$ ), koji su statistički značajno češće prisutni kod nepigmentovanih KMM (26,7% vs 0,0%).
11. Većina KMM imala je homogeni obrazac (43,8%), zatim vaskularni (33,8%), sakularni (12,5%) i polimorfni (10,0%).
12. Dermoskopski obrazac KMM statistički se značajno razlikuje u odnosu na samo prisustvo mitoze u patohistološkom nalazu primarnog melanoma ( $p = 0,005$ ). Mitoze u patohistološkom nalazu primarnog melanoma su najčešće kod homogenog (41,7%) i vaskularnog dermoskopskog obrasca KMM (41,7%).
13. Vrsta dermoskopskog obrasca statistički značajno se razlikuje u odnosu na tip primarnog melanoma kože ( $p = 0,036$ ). Kod nodularnog melanoma su najčešći homogeni (46,3%) i vaskularni obrazac (36,6%) u njihovim KM. Kod ALM je najčešći vaskularni obrazac KM (50,0%), dok je u grupi „ostali tipovi melanoma“ dominantan sakularni obrazac KM (66,7%).
14. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti vrsta dermoskopskih obrazaca kod pigmentovanih i nepigmentovanih KMM ( $p < 0,001$ ). Kod pigmentovanih KMM dominira nalaz homogenog obrasca (65,3%), a kod nepigmentovanih je dominantan vaskularni obrazac (87,5%).
15. Utvrđena je statistički značajna razlika učestalosti vrste dermoskopskog obrasca kod ravnih i eleviranih KMM ( $p = 0,014$ ). Većina ravnih KM ima homogeni obrazac (72,7%) dok elevirane KM najčešće imaju vaskularni obrazac (39,7%).
16. Zastupljenost pojedinih boja u okviru pojedinih vrsta dermoskopskih obrazaca KMM je sledeća: kod homogenog obrasca najčešća je plava boja (51,4%), kod vaskularnog obrasca crvena boja (81,5%), kod sakularnog obrasca su najčešće plava i braon (po 40,0%), a kod polimorfnog obrasca plava i braon (po 37,5%). Učestalost plave boje statistički je značajno različita u odnosu na vrstu dermoskopskog obrasca ( $p < 0,001$ ), kao i braon boje ( $p = 0,001$ ) i crvene ( $p < 0,001$ ).

17. Broj prisutnih dopunskih dermoskopskih karakteristika statistički značajno se razlikuje kod pojedinih dermoskopskih obrazaca KMM ( $p=0,004$ ). Homogeni obrazac KMM najčešće ima samo jednu dopunsku dermoskopsku karakteristiku (53,6%) dok vaskularni obrazac KMM najčešće ima dve dopunske karakteristike (69,2%).
18. Dermoskopski obrasci KMM statistički značajno razlikuju u odnosu na prisustvo krvnih sudova ( $p<0,001$ ). Nalaz krvnih sudova kao dopunske dermoskopske karakteristike najčešći je kod vaskularnog obrasca (56,5%).

## 8. LITERATURA

1. Garbe G, Bauer J. Melanom. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th ed. New York: Elsevier; 2018. p. 1989–2019.
2. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022 May 1;158(5):495–503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160. PMID: 35353115; PMCID: PMC8968696.
3. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013;132(2):385–400. doi: 10.1002/ijc.27616.
4. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1170–1178. doi: 10.1111/jdv.12236.
5. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—part D: radiation. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):751–752. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70213-X.
6. International Agency for Research on Cancer. Radiation: Volume 100 D: A Review of Human Carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Publications; 2012.
7. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, Fitzmaurice C. The global burden of melanoma: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol*. 2017;177:134–140. doi: 10.1111/bjd.15510.
8. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014;28:1005–1011.
9. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.
10. Kandolf-Sekulovic L, Babović N, Jokić N, Nikolić D, Janjić Z, et al. Epidemiology, clinicopathological characteristics, diagnosis and treatment of melanoma in Serbia—the Melanoma Focus study. *Vojnosanit Pregl*. 2015 Apr;72(4):312–316.

11. Kandolf-Sekulović L, Živković-Perišić S, Radević T, Rajović M, Dinić M, Zolotarevski L, et al. Melanoma in South-East Europe: Epidemiological data from the hospital-based registry in Serbia. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1186–1194.
12. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
13. Miljuš D, Živković-Perišić S. Registar za rak Republike Srbije. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Registar%20za%20rak%20u%20Centralnoj%20Srbiji%202015.pdf>.
14. Melanom: prevencija, dijagnostika i lečenje: Nacionalni vodič / priredila Radna grupa Ministarstva zdravlja za izradu vodiča dobre kliničke prakse za melanom, 2019.
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313.
16. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17–48.
17. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120:1116–1122.
18. D'Orazio AJ, Jarrett S, Marsch A, Lagrew J, Cleary L. Melanoma—Epidemiology, genetics and risk factors. India: InTech; 2013. <https://doi.org/10.5772/55172>.
19. Serman N, Vranic S, Glibo M, Serman L, Bukvic Mokos Z. Genetic risk factors in melanoma etiopathogenesis and the role of genetic counseling: A concise review. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022 Sep 16;22(5):673–682. doi: 10.17305/bjbms.2021.7378. PMID: 35465855; PMCID: PMC9519167.
20. Eckerle Mize D, Bishop M, Resse E, Sluzevich J. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome. In: Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, Roberts M, editors. *Cancer Syndromes*. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information (US); 2009.

21. Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, Holly EA, Mack T, MacKie RM, Osterlind A, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer*. 1995;62:377–381. doi: 10.1002/ijc.2910620403.
22. Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH, Bachmann IM, Avril MF, Benfodda M, et al. Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: Phenotypic profile and associations with MC1R variants. *J Med Genet*. 2013;50:264–270. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101455.
23. Black JO. Xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol*. 2016;10:139–144. doi: 10.1007/s12105-016-0707-8.
24. Molven A, Grimstvedt MB, Steine SJ, Harland M, Avril MF, Hayward NK, Akslen LA. A large Norwegian family with inherited malignant melanoma, multiple atypical nevi, and CDK4 mutation. *Genes Chromosom Cancer*. 2005;44:10–18. doi: 10.1002/gcc.20202.
25. Morani AC, Hanafy AK, Ramani NS, Katabathina VS, Yedururi S, Dasyam AK, et al. Hereditary and sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma: Current update on genetics and imaging. *Radiol Imaging Cancer*. 2020;2(2):190020. doi: 10.1148/rycan.2020190020.
26. Chang GA, Wiggins JM, Corless BC, Syeda MM, Tadepalli JS, Blake S, et al. TERT, BRAF, and NRAS mutational heterogeneity between paired primary and metastatic melanoma tumors. *J Investig Dermatol*. 2020;140(8):1609–1618.e7. doi: 10.1016/j.jid.2020.01.027.
27. Evans DG, van Veen EM, Byers HJ, Evans SJ, Burghel GJ, Woodward ER, et al. High likelihood of actionable pathogenic variant detection in breast cancer genes in women with very early onset breast cancer. *J Med Genet*. 2021;59(2):115–121. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107347.
28. Bishop JN, Harland M, Randerson-Moor J, Bishop DT. Management of familial melanoma. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):46–54. doi: 10.1016/s1470-2045(06)71010-5.
29. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:677–684.
30. Zilfou JT, Lowe SW. Tumor suppressive functions of p53. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(5):a001883. doi: 10.1101/cshperspect.a001883.

31. AACR Project GENIE. Powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discov.* 2017;7(8):818–831. doi: 10.1158/2159-8290.iacd-17-0151.
32. Puntervoll HE, Yang XR, Vetti HH, Bachmann IM, Avril MF, Benfodda M, et al. Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: Phenotypic profile and associations with MC1R variants. *J Med Genet.* 2013;50(4):264. doi: 10.3989/alqantara.2020.001.
33. Stone MD. Detailed view of human telomerase enzyme invites rethink of its structure. *Nature.* 2018;557(7704):174–175. doi: 10.1038/d41586-018-04756-3.
34. Andrés-Lencina JJ, Rachakonda S, García-Casado Z, Srinivas N, Skorokhod A, Requena C, et al. TERT promoter mutation subtypes and survival in stage I and II melanoma patients. *Int J Cancer.* 2019;144(5):1027–1036. doi: 10.1002/ijc.31780.
35. Liang WS, Hendricks W, Kiefer J, Schmidt J, Sekar S, Carpten J, et al. Integrated genomic analyses reveal frequent TERT aberrations in acral melanoma. *Genome Res.* 2017;27(4):524–532. doi: 10.1101/gr.213348.116.
36. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, Aoude LG, Quesada V, Ding Z, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nat Genet.* 2014;46(5):478–481. doi: 10.1038/ng.2947.
37. Trigueros-Motos L. Mutations in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. 2014;86(3):217–218. doi: 10.1111/cge.12416.
38. Hayward NK. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene.* 2003;22:3053–3062.
39. Hansen CB, Wadge LM, Lowstuter K, Boucher K, Leachman SA. Clinical germline genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol.* 2004;5:314–319.
40. Rees JL. Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet.* 2003;37:67–90.
41. Fargnoli MC, Pike K, Pfeiffer RM, Tsang S, Rozenblum E, Munroe DJ, et al. MC1R variants increase risk of melanomas harboring BRAF mutations. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2485–2490.
42. Bristot IJ, Kehl Dias C, Chapola H, Parsons RB, Klamt F. Metabolic rewiring in melanoma drug-resistant cells. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;153:102995. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102995.
43. Deshpande A, Sicinski P, Hinds PW. Cyclins and CDKs in development and cancer: A perspective. *Oncogene.* 2005;24(17):2909–2915. doi: 10.1038/sj.onc.120↔.
44. Helgadottir H, Ghiorzo P, van Doorn R, Puig S, Levin M, Kefford R, et al. Efficacy of novel immunotherapy regimens in patients with metastatic melanoma with germline

- CDKN2A mutations. *J Med Genet.* 2020;57(5):316–321. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105610.
45. Chan SH, Chiang J, Ngeow J. CDKN2A germline alterations and the relevance of genotype-phenotype associations in cancer predisposition. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021;19(1):21. doi: 10.1186/s13053-021-00178-x.
  46. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol.* 2014;170:11–19.
  47. Shreberk-Hassidim R, Ostrowski SM, Fisher DE. The complex interplay between nevi and melanoma: Risk factors and precursors. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 10;24(4):3541. doi: 10.3390/ijms24043541. PMID: 36834954; PMCID: PMC9964821.
  48. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41:28–44. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.015.
  49. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartage P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi: A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA.* 1997;277:1439–1444.
  50. Bauer J, Garbe C. Risk estimation for malignant transformation of melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 2004;140:127.
  51. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: A population-based estimate. *Arch Dermatol.* 2003;139:282–288. doi: 10.1001/archderm.139.3.282.
  52. Mac Lennan R, Kelly JW, Rivers JK, Harrison SL. The Eastern Austrakian Childhood Nevus Study: Site differences in density and size of melanocytic nevi in relation to latitude and phenotype. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Mar;48(3):367–375.
  53. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Risk factors of incident melanocytic nevi: A longitudinal study in a cohort of 1232 young German children. *Int J Cancer.* 2005;115:121–126.
  54. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:938–945.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.149.
  55. Dessinioti C, Geller AC, Stratigos AJ. A review of nevus-associated melanoma: What is the evidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1927–1936. doi: 10.1111/jdv.18453.

56. Manrique-Silva E, Reyes-García D, Folgado B, Martín-Gorgojo A, Traves V, Requena C, et al. The proportion of nevus-associated invasive melanoma differs with Breslow thickness: A cross-sectional study of 1087 cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:852–854. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.043.
57. Scope A, Marghoob AA, Chen CS, Lieb JA, Weinstock MA, Halpern AC. Dermoscopic patterns and subclinical melanocytic nests in normal-appearing skin. *Br J Dermatol*. 2009;160:1318–1321. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09073.x.
58. Todorovic-Zivkovic D. Povezanost strukturnog obrasca, distribucije pigmenta i boje melanocitnih nevusa određenih metodom dermoskopije sa tipom kože i uzrastom [doctoral dissertation]. Niš: Medicinski fakultet; 2013.
59. Aguilera P, Puig S, Guilabert A, Julia M, Romero D, Vicente A, et al. Prevalence study of nevi in children from Barcelona. Dermoscopy, constitutional and environmental factors. *Dermatology*. 2009;218(3):203–214. Epub 2008 Dec 8.
60. Swerdlow AJ, English J, Mac Kie RM, O Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Benign melanocytic nevi as a risk factor for malignant melanoma. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1986;292:1555–1559.
61. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C. Moderate sun exposure and nevus counts in parents associated with development of melanocytic nevi in childhood: A risk factor study in 1812 kindergarten children. *Cancer*. 2003 Feb 1;97(3):628–638.
62. Oliveria SA, Geller AC, Dusza SW, Marghoob AA, Sachs D, Weinstock MA, et al. The Framingham school nevus study: A pilot study. *Arch Dermatol*. 2004 May;140(5):545–551.
63. Swerdlow AJ, English JS, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:595–599.
64. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and pathogenesis of cutaneous melanoma: Current concepts and advances. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 15;22(12):6395. doi: 10.3390/ijms22126395. PMID: 34203771.
65. Ichihashi M, Ueda M, Budiyanto A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, Tsuru K, Horikawa T. UV-induced skin damage. *Toxicol*. 2003;189:21–39.
66. Kanavy HE, Gerstenblith MR. Ultraviolet radiation and melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30:222–228.
67. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma epidemiology and sun exposure. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:250–258.

68. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73:198–203.
69. White E, Kirkpatrick CS, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washington state. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol*. 1994;139:857–868.
70. Li Y, Wu J, Cao Z. Childhood sunburn and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: A Mendelian randomization study. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 Dec;30(58):122011–122023. doi: 10.1007/s11356-023-30535-3.
71. Leonardi CG, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos D, McCubrey AJ, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2018;52:1071–1080.
72. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120:1116–1122.
73. Wehner MR, Chren MM, Nameth D, Choudhry A, Gaskins M, Nead KT, Boscardin WJ, Linos E. International prevalence of indoor tanning: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2014;150:390–400.
74. Karimkhani C, Green A, Nijsten T, Weinstock M, Dellavalle R, Naghavi M, et al. The global burden of melanoma: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol*. 2017;177:134–140.
75. De Vries E, Bray F, Coebergh J, Parkin D. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: Rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*. 2003;107:119–126.
76. Kearney L, Hogan D, Conlon P, Roche M, O’Neill J, O’Sullivan J. High-risk cutaneous malignancies and immunosuppression: Challenges for the reconstructive surgeon in the renal transplant population. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70:922–930. doi: 10.1016/j.bjps.2016.12.022.
77. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:991–1003.
78. Stanganelli I, De Felici MB, Mandel VD, Caini S, Raimondi S, Corso F, Bellerba F, Quaglino P, Sanlorenzo M, Ribero S, et al. The association between pesticide use and

- cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:691–708. doi: 10.1111/jdv.18453.
79. Konsoulova A. Principles of cancer immunobiology and immunotherapy of solid tumors. In: *Immunopathology and Immunomodulation*; Metodiev K, editor; 2015:77–100.
  80. Ricci F, Paradisi A, Fania L, Pallotta S, Di Lella G, Sobrino L, Panebianco A, Abeni D. High melanoma risk in non-melanoma skin cancer patients under age 40: A large retrospective cohort study. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019.
  81. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl.* 2013;11:81–91. doi: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.012.
  82. Wang RF, Rosenberg SA. Human tumor antigens recognised by T lymphocytes: Implications for cancer therapy. *J Leukoc Biol.* 1996;60:196–207.
  83. Hoek KS, Eichhoff OM, Schlegel NC, et al. In vivo switching of human melanoma cells between proliferative and invasive states. *Cancer Res.* 2008;68:650–656.
  84. Yeh I, Bastian BC. Melanoma pathology: New approaches and classification. *Br J Dermatol.* 2021;185:282–293. doi: 10.1111/bjd.20427.
  85. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144:500–522. doi: 10.5858/arpa.2019-0561-RA.
  86. Chiriboga L, Meehan S, Osman I, Glick M, de la Cruz G, Howell BS, Friedman-Jiménez G, Schneider RJ, Jamal S. Endothelin-1 in the tumor microenvironment correlates with melanoma invasion. *Melanoma Res.* 2016;26:236–244.
  87. Guarneri C, Bevelacqua V, Polesel J, Falzone L, Cannavò PS, Spandidos DA, Malaponte G, Libra M. NF- $\kappa$ B inhibition is associated with OPN/MMP-9 downregulation in cutaneous melanoma. *Oncol Rep.* 2017;37:737–746.
  88. Moro N, Mauch C, Zigrino P. Metalloproteinases in melanoma. *Eur J Cell Biol.* 2014;93:23–29.
  89. Falzone L, Salemi R, Travali S, Scalisi A, McCubrey JA, Candido S, Libra M. MMP-9 overexpression is associated with intragenic hypermethylation of MMP9 gene in melanoma. *Aging (Albany NY).* 2016;8:933–944.
  90. Cohen J, Sullivan R. Developments in the space of new MAPK pathway inhibitors for BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25:5735–5742.

91. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, McCubrey JA, Candido S, Libra M. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy. *Int J Oncol.* 2018;52:1071–1080.
92. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2135–2147.
93. Fedorenko IV, Gibney GT, Smalley KS. NRAS mutant melanoma: Biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene.* 2013;32:3009–3018.
94. Davies M, Garraway L. Molecular biology of cutaneous melanoma. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015; pp. 1337–1345.
95. Roesch A, Volkenandt M. Melanoma. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, editors. *Dermatology.* 3rd ed. Berlin, Germany: Springer; 2009; pp. 1416–1432.
96. Halpern AC, Marchetti MA, Marghoob AA. Melanoma surveillance in “high-risk” individuals. *JAMA Dermatol.* 2014;150:815–816.
97. Hurlbut GD, Kankel MW, Lake RJ, Artavanis-Tsakonas S. Crossing paths with Notch in the hyper-network. *Curr Opin Cell Biol.* 2007;19:166–175.
98. Bedogni B, Warneke JA, Nickoloff BJ, Giaccia AJ, Powell MB. Notch1 is an effector of Akt and hypoxia in melanoma development. *J Clin Invest.* 2008;118:3660–3670.
99. Meng D, Carvajal RD. KIT as an oncogenic driver in melanoma: An update on clinical development. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:315–323.
100. Czyz M. HGF/c-MET signaling in melanocytes and melanoma. *Int J Mol Sci.* 2018;19:3844.
101. Maertens O, Johnson B, Hollstein P, Frederick DT, Cooper ZA, Messiaen L, et al. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov.* 2013;3:338–349.
102. Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, Evans P, Pornputtapong N, Wu C, McCusker JP, Ma S, Cheng E, Straub R, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet.* 2015;47:996–1002.
103. Gibney GT, Smalley KS. An unholy alliance: Cooperation between BRAF and NF1 in melanoma development and BRAF inhibitor resistance. *Cancer Discov.* 2013;3:260–263.

104. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, Dummer R, North JP, Pincus LB, Ruben BS, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med*. 2015;373:1926–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1500492.
105. Oliviera C, Lourenc GJ, Rinck JA, et al. Association between genetic polymorphisms in apoptosis-related genes and risk of cutaneous melanoma in women and men. *J Dermatol Sci*. 2014;74:135–141.
106. Bello DM, Ariyan CE, Carvajal RD. Melanoma mutagenesis and aberrant cell signaling. *Cancer Control*. 2013;20:261–281.
107. Leibovitz-Amit R, Sidi Y, Avni D. Aberration in the micro-RNA biogenesis machinery and the emerging roles of micro-RNAs in the pathogenesis of cutaneous malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:740–757. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.01009.x.
108. Schadendorf D, Kochs C, Livingstone E. Introduction to cutaneous melanoma. In: Schadendorf D, Kochs C, Livingstone E, editors. *Handbook of Cutaneous Melanoma—A Guide to Diagnosis and Treatment*. New York, NY: Springer Healthcare; 2013; pp. 1–12.
109. Lugovic L, Situm M, Kos L. Malignant melanoma—future prospects. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2005;13:36–43. doi: 10.3325/cmj.2005.46.36.
110. Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: Version 2.0. *J Immunother Cancer*. 2018;6:1–23. doi: 10.1186/s40425-018-0362-y.
111. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of melanoma: Facts and hopes. *Clin Cancer Res*. 2019;25:5191–5201. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0541.
112. Bishop JAN. Current immunotherapy for melanoma. *Cancer Surv*. 1996;26:321–333.
113. Mukherji B. Immunology of melanoma. *Clin Dermatol*. 2013;31:156–165.
114. Speeckaert R, van Geel N, Vermaelen KV, et al. Immune reactions in benign and malignant melanocytic lesions: Lessons for immunotherapy. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;24:334–344. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01538.x.
115. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: A synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24:879–897. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01342.x.

116. Veličkov A. Prognostički značaj nuklearne morfometrije i imunohistohemijskih parametara kod melanoma kože [doctoral dissertation]. 2018.
117. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early detection of thick melanomas in the United States: Beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol*. 2005;141:745–750.
118. Xiong M, Charifa A, Chen CSJ. Lentigo maligna melanoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29489150.
119. Todorović D, Popović D, Čekić S, Radić M, Popović A, Vidović N, Jović A. Clinical and dermoscopic features of lentigo maligna. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2023;40(4):435–444.
120. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;33:923–936.
121. DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels JM. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):823–833. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.066.
122. Tannous ZA, Lerner LH, Duncan LM, et al. Progression to invasive melanoma from malignant melanoma in situ, lentigo maligna type. *Hum Pathol*. 2000;31:705–708. doi: 10.1053/hupa.2000.7640.
123. Higgins HW 2nd, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ: Part I. Epidemiology, screening, and clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):181–190. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.014.
124. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. 1987;116:303–310.
125. Iznardo H, Garcia-Melendo C, Yélamos O. Lentigo maligna: Clinical presentation and appropriate management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:837–855. doi: 10.2147/CCID.S224738.
126. Connolly KL, Nehal KS, Busam KJ. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: Contemporary issues in diagnosis and management. *Melanoma Manag*. 2015;2(2):171–178. doi: 10.2217/mmt.15.3.
127. Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JD. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: Northern California and national trends 1990–2000. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):685–691. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23852.x.
128. Bailey EC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC Jr, Johnson TM Jr. Chapter 124. Cutaneous melanoma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K,

- editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392&Sectionid=4113884>. Accessed June 05, 2015.
129. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012. Available from: <http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975-2010>.
  130. Todorović D. Kliničke i dermoskopske karakteristike lentigo maligna [specijalistički rad]. Niš: Medicinski fakultet; 2020.
  131. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2010;46:270–283.
  132. Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, et al. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100 $\beta$ , melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 RT-PCR in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer*. 2003;97:1737–1745.
  133. Osama MA, Rao S, Bakshi N, Badwal S, Aggarwal S. Amelanotic melanoma: A great masquerader. *J Lab Physicians*. 2022 Oct;15(2):300–305. doi: 10.1055/s-0042-1757236.
  134. Barnhill RL, editor. Textbook of Dermatopathology. New York: McGraw-Hill; 1998. Barnhill RL. The spitzoid lesion: Rethinking Spitz tumors, atypical variants, “Spitzoid melanoma” and risk assessment. *Mod Pathol*. 2006;19(Suppl 2):S21–S33.
  135. Bastian BC. Molecular cytogenetics as a diagnostic tool for typing melanocytic tumors. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:92–99.
  136. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Kittler H, Apalla Z, Castagnetti F, Longo C, Moscarella E, Piana S, Zalaudek I, Argenziano G. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: A systematic review. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):e178–e183. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70608-9.
  137. Lallas A, Moscarella E, Longo C, et al. Likelihood of finding melanoma when removing a spitzoid-looking lesion in patients aged  $\geq 12$  years. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:47–53.
  138. Pol-Rodriguez M, Lee S, Silvers DN, Celebi JT. Influence of age on survival in childhood spitzoid melanomas. *Cancer*. 2007;109:1579–1583.
  139. Busam KJ, Murali R, Pulitzer M, McCarthy SW, Thompson JF, Shaw HM, et al. Atypical spitzoid melanocytic tumors with positive sentinel lymph nodes in children

- and teenagers, and comparison with histologically unambiguous and lethal melanomas. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1386–1395.
140. Fernandez-Flores A, Singh R, Cassarino DS. Top 10 differential diagnoses for desmoplastic melanoma. *Head Neck Pathol*. 2023 Mar;17(1):143–153. doi: 10.1007/s12105-023-01536-y.
  141. Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, et al. NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2015.
  142. Rogers RS 3rd, Gibson LE. Mucosal, genital, and unusual clinical variants of melanoma. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(4):362–366. doi: 10.4065/72.4.362.
  143. Mărgăritescu I, Chiriță AD. Desmoplastic melanoma—Challenges in the diagnosis and management of a rare cutaneous tumor. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3):947–952. PMID: 25329125.
  144. Kaneishi NK, Cockerell CJ. Histologic differentiation of desmoplastic melanoma from cicatrices. *Am J Dermatopathol*. 1998;20:128–134.
  145. Hantschke M, Mentzel T, Rutten A, et al. Cutaneous clear cell sarcoma: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 12 cases emphasizing its distinction from dermal melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:216–222.
  146. Wong TY, Mihm MC Jr, Duncan LM, Suster S. Nevoid melanoma: A clinicopathological study of seven cases of malignant melanoma mimicking spindle and epithelioid cell nevus and verrucous dermal nevus. *Hum Pathol*. 1995;26:171–179.
  147. McNutt NS, Lugo J, Hoss DM, Hakimian J, Urmacher C. Nevoid malignant melanoma: Morphologic patterns and immunohistochemical reactivity. *J Cutan Pathol*. 1995;22:502–517.
  148. Sanchez JL, Figueroa LD, Rodriguez E. Behavior of melanocytic nevi during pregnancy. *Am J Dermatopathol*. 1984;6(Suppl):89–91.
  149. Johansson AL, Andersson TM, Plym A, et al. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1093–1101.
  150. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17:167–171.
  151. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol*. 2009;27:116–121.
  152. Pages C, Robert C, Thomas L, et al. Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br J Dermatol*. 2010;162:274–281.

153. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood melanoma treatment (PDQ®): Health professional version. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2024 Sep 12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552290/>.
154. Wong JR, Harris JK, Rodriguez-Galindo C, et al. Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States: 1973–2009. *Pediatrics*. 2013;131:846–854.
155. Kovach R, Welton W, Deangelis R, Ardenghy M, Hochberg J. Diagnosing and treating congenital melanocytic nevus simulating malignant melanoma. *WV Med J*. 1996;92:191–193.
156. Rogers RS 3rd, Gibson LE, et al. Mucosal, genital, and unusual clinical variants of melanoma. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:362–366.
157. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: Review of the literature and the report of 14 patients. *Cancer*. 1997;80:1373–1386.
158. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: A synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24:879–897.
159. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457:599–602.
160. Harbour JW, Chen R. The DecisionDx-UM gene expression profile test provides risk stratification and individualized patient care in uveal melanoma. *PLOS Curr*. 2013;5:pii: ecurrents.eogt.af8ba80fc776c8f1ce8f5dc485d4a618.
161. Onken M, Worley L, Char D, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: Prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012;119:1596–1603.
162. Decatur CL, Ong E, Garg N, et al. Driver mutations in uveal melanoma: Associations with gene expression profile and patient outcomes. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:728–733.
163. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain JF, Schlaak M, Butler MO, Sullivan RJ, Dummer R, Kirkwood JM, Orloff M, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2256–2266. doi: 10.1056/NEJMoa2304753.
164. Allam MF, Fernández-Crehuet Serrano P, Fernández-Crehuet Serrano JL, Elaziz KMA, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas R. Cutaneous melanoma, Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma: Common risk factors? *Cent Eur J Public Health*. 2015;23(2):119–121. doi: 10.21101/cejph.a4090.

165. Killeen TF, Shanley R, Ramesh V, Giubellino A. Malignant melanoma in a retrospective cohort of immunocompromised patients: A statistical and pathologic analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 13;15(14):3600. doi: 10.3390/cancers15143600.
166. Swetter SM, Ecker PM, Johnson DL, Harvell JD. Primary dermal melanoma: A distinct subtype of melanoma. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):99–103. doi: 10.1001/archderm.140.1.99.
167. Cassarino DS, Cabral ES, Kartha RV, Swetter SM. Primary dermal melanoma: Distinct immunohistochemical findings and clinical outcome compared with nodular and metastatic melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):49–56. doi: 10.1001/archderm.2007.16.
168. Sidiropoulos M, Obregon R, Cooper C, Sholl LM, Guitart J, Gerami P. Primary dermal melanoma: A unique subtype of melanoma to be distinguished from cutaneous metastatic melanoma: A clinical, histologic, and gene expression-profiling study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1083–1092. doi: 10.1016/j.jaad.2014.07.051.
169. King R. Lentiginous melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:337–341.
170. Sabater-Marco V, García-Rabasco A, García-García JA, Botella-Estrada R. Lentiginous melanoma: A clinically malignant entity that histopathologically seems benign. Case study harboring BRAF(V600R) mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1197–1198. doi: 10.1111/jdv.13118.
171. Pappo AS, Kuttesch JF, Kaste SC, Parham DM, Rao BN, Prat CB. Malignant melanocytic lesions of unknown primary site in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol*. 1995;24:315–320.
172. Bae JM, Choi YY, Kim DS, Lee JH, Jang HS, Lee JH, Kim H, Oh BH, Roh MR, Nam KA, Chung KY. Metastatic melanomas of unknown primary show better prognosis than those of known primary: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):59–70. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.029.
173. Mar VJ, Soyer HP, Button-Sloan A, Fishburn P, Gyorki DE, Hardy M, Henderson M, Thompson JF. Diagnosis and management of cutaneous melanoma. *Aust J Gen Pract*. 2020 Nov;49(11):733–739. doi: 10.31128/AJGP-02-20-5238.
174. Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Sydney, NSW: Cancer Council Australia; 2019.
175. Psaty EL, Halpern AC. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: The state of the art. *Clin Dermatol*. 2009;27:35–45.

176. Liu W, Hill D, Gibbs AF, et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas?: The ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. *Melanoma Res.* 2005;15:549–554.
177. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, et al. First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol.* 2005;141:434–438.
178. Grob JJ, Bonerandi JJ. The “ugly duckling” sign: Identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol.* 1998;134:103–104.
179. Kittler H, Guitera P, Riedl E, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol.* 2006;142:1113–1119.
180. Cerroni L, Kerl H. Simulators of malignant melanoma of the skin. *Eur J Dermatol.* 1998;8:388–396.
181. Lopes JM, Gaspar C, Reis MC. Melanoma management: From epidemiology to treatment and latest advances. *Cancers.* 2021;14:4652. doi: 10.3390/cancers14194652.
182. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008;159:669–676.
183. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, et al. Accuracy in melanoma detection: 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:54–59.
184. Lallas A, Paschou E, Manoli SM, Papageorgiou C, Spyridis I, Liopyris K, et al. Dermoscopy of melanoma according to type, anatomic site and stage. *Ital J Dermatol Venereol.* 2021;156:274–288. doi: 10.23736/S2784-8671.20.06784-X.
185. Argenziano G, Soyer HP. Dermoscopy of pigmented skin lesions—a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet Oncol.* 2001;2:443–449.
186. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002;3:159–165.
187. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* 1996;132:1178–1182.
188. Braun RP, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):109–121.

189. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:679–693.
190. Kittler H. Dermatoscopy: Introduction of a new algorithmic method based on pattern analysis for diagnosis of pigmented skin lesions. *Dermatopathol Pract Concept.* 2007;13:1.
191. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1093–1106.
192. Lallas A, Longo C, Manfredini M, Benati E, Babino G, Chinazzo C, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of melanoma in situ. *JAMA Dermatol.* 2018;154:414–419.
193. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, Argenziano G, Braun RP, Halpern AC, et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate nevi from melanoma: A web-based International Dermoscopy Society study. *JAMA Dermatol.* 2016;152:798–806.
194. Menzies SW, Moloney FJ, Byth K, Avramidis M, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149:699–709.
195. Russo T, Piccolo V, Lallas A, Argenziano G. Recent advances in dermoscopy. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-184.
196. Lallas A, Zalaudek I, Apalla Z, Longo C, Moscarella E, Piana S, et al. Management rules to detect melanoma. *Dermatology.* 2013;226:52–60.
197. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:25–32.
198. DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels JM. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:823–833.
199. Lallas A, Lallas K, Tschandl P, Kittler H, Apalla Z, Longo C, et al. The dermoscopic inverse approach significantly improves the accuracy of human readers for lentigo maligna diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:381–389.
200. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: A clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol.* 2006;155:561–569.

201. Saida T, Koga H. Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi: Their variations, changes, and significance. *Arch Dermatol*. 2007;143:1423–1426.
202. Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J Dermatol*. 2011;38:25–34.
203. Tognetti L, Fimiani M, Rubegni P. Benign dermoscopic parallel ridge pattern in plantar hyperpigmentation due to capecitabine. *Dermatol Pract Concept*. 2015;5(2):79.
204. Lallas A, Kyrgidis A, Koga H, Moscarella E, Tschandl P, Apalla Z, et al. The Braaff checklist: A new dermoscopic algorithm for diagnosing acral melanoma. *Br J Dermatol*. 2015;173:1041–1049.
205. Benati E, Ribero S, Longo C, Piana S, Puig S, Carrera C, et al. Clinical and dermoscopic clues to differentiate pigmented nail bands: An International Dermoscopy Society study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:732–736.
206. Iorizzo M, Tosti A, Di Chiacchio N, Hirata SH, Misciali C, Michalany N, Domiguez J, Toussaint S. Nail melanoma in children: Differential diagnosis and management. *Dermatol Surg*. 2008;34(7):974–978.
207. Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, Ishihara Y, Yamazaki Y, Murase S, et al. Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: Results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol*. 2004;140:1233–1238.
208. Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: Results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*. 2011;147:1181–1187.
209. Longo C, Piana S, Marghoob A, Cavicchini S, Rubegni P, Cota C, et al. Morphological features of naevoid melanoma: Results of a multicentre study of the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*. 2015;172:961–967.
210. Carrera C, Segura S, Aguilera P, Scalvenzi M, Longo C, Barreiro A, et al. Dermoscopic clues for diagnosing melanomas that resemble seborrheic keratosis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:544–551.
211. Pampena R, Lai M, Lombardi M, Mirra M, Raucci M, Lallas A, et al. Clinical and dermoscopic features associated with difficult-to-recognize variants of cutaneous melanoma: A systematic review. *JAMA Dermatol*. 2020;156:430–439.
212. Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: Where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant

- transformation, and neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:495.e1–495.e17.
213. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2006;155:1–8.
  214. Kinsler VA, O’Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2017;176:1131–1143.
  215. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:938–945.e4.
  216. Cuevas RG, Villani A, Apalla Z, Kyrgidis A, Bagolini LP, Papageorgiou C, et al. Dermoscopic predictors of melanoma arising in small- and medium-sized congenital nevi. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:1703–1705.
  217. Shitara D, Nascimento M, Ishioka P, Carrera C, Alós L, Malveyh J, et al. Dermoscopy of naevus-associated melanomas. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:671–675.
  218. Stojkovic-Filipovic J, Kittler H. Dermoscopy of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:467–472. doi: 10.1111/ddg.12368.
  219. Zalaudek I, Argenziano G, Kerl H, Soyer HP, Hofmann-Wellenhof R. Amelanotic/hypomelanotic melanoma—Is dermoscopy useful for diagnosis? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1(5):369–373. doi: 10.1046/j.1610-0387.2003.02042.x.
  220. Kaizer-Salk KA, Hertzen RJ, Ragsdale BD, Sengelmann RD. Amelanotic melanoma: A unique case study and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2018 Mar 29;2018:bcr2017222751. doi: 10.1136/bcr-2017-222751.
  221. de Giorgi V, Sestini S, Massi D, et al. Dermoscopy for “true” amelanotic melanoma: A clinical dermoscopic-pathologic case study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:341–344. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.040.
  222. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol.* 2004;144:1120–1127.
  223. Carli P, Massi D, de Giorgi V, et al. Clinically and dermoscopically featureless melanoma: When prevention fails. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:957–959. doi: 10.1067/mjd.2002.120569.
  224. Watts CG, Cust AE, Menzies SW, Mann GJ, Morton RL. Cost-effectiveness of skin surveillance through a specialized clinic for patients at high risk of melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):63–71. doi: 10.1200/JCO.2016.68.4308.

225. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: A 2021 update. *Ital J Dermatol Venereol.* 2021 Jun;156(3):300–321. doi: 10.23736/S2784-8671.21.06958-3. Epub 2021 May 13. PMID: 33982546.
226. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144:500–522. doi: 10.5858/arpa.2019-0561-RA.
227. McGovern VJ, Mihm MC Jr, Bailly C, Booth JC, Clark WH Jr, Cochran AJ, et al. Classification of malignant melanoma and its histologic reporting. *Cancer.* 1973;32:1446–1457.
228. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969;29:705–727.
229. Romano RC, Carter JM, Folpe AL. Aberrant intermediate filament and synaptophysin expression is a frequent event in malignant melanoma: An immunohistochemical study of 73 cases. *Mod Pathol.* 2015;28:1033–1042. doi: 10.1038/modpathol.2015.62.
230. Eyden B, Pandit D, Banerjee SS. Malignant melanoma with neuroendocrine differentiation: Clinical, histological, immunohistochemical and ultrastructural features of three cases. *Histopathology.* 2005;47:402–409. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02240.x.
231. Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology.* 2000;36:387–402. doi: 10.1046/j.1365-2559.2000.00894.x.
232. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:472–492. doi: 10.3322/caac.21492.
233. Tetzlaff MT, Curry JL, Ivan D, Wang WL, Torres-Cabala CA, Bassett RL, et al. Immunodetection of phosphohistone H3 as a surrogate of mitotic figure count and clinical outcome in cutaneous melanoma. *Mod Pathol.* 2013;26:1153–1160. doi: 10.1038/modpathol.2013.27.
234. Feldmeyer L, Tetzlaff M, Fox P, Nagarajan P, Curry J, Ivan D, et al. Prognostic implication of lymphovascular invasion detected by double immunostaining for D2-40 and MITF1 in primary cutaneous melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2016;38:484–491.

235. Bayram A, Ozturk Sari S, Ozluk Y, Tas F, Buyukbabani N. Multiple combinations of melanocytic and vascular endothelial markers enhance the detection rate of lymphovascular invasion in cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol*. 2021;48:472–478.
236. Gosman LM, Țăpoi DA, Costache M. Cutaneous melanoma: A review of multifactorial pathogenesis, immunohistochemistry, and emerging biomarkers for early detection and management. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 1;24(21):15881. doi: 10.3390/ijms242115881. PMID: 37958863; PMCID: PMC10650804.
237. Saleem A, Narala S, Raghavan SS. Immunohistochemistry in melanocytic lesions: Updates with a practical review for pathologists. *Semin Diagn Pathol*. 2022 Jul;39(4):239–247. doi: 10.1053/j.semmp.2021.12.003. Epub 2022 Jan 1. PMID: 35016807.
238. Aisner DL, Maker A, Rosenberg SA, Berman DM. Loss of S100 antigenicity in metastatic melanoma. *Hum Pathol*. 2005 Sep;36(9):1016–1019. doi: 10.1016/j.humpath.2005.07.010. PMID: 16153466; PMCID: PMC2656365.
239. Dass SE, Huizenga T, Farshchian M, Mehregan DR. Comparison of SOX-10, HMB-45, and Melan-A in benign melanocytic lesions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Oct 5;14:1419–1425. doi: 10.2147/CCID.S333376. PMID: 34675577; PMCID: PMC8502009.
240. Țăpoi DA, Gheorghişan-Gălăţeanu AA, Dumitru AV, Ciongariu AM, Furtunescu AR, Marin A, Costache M. Primary undifferentiated/dedifferentiated cutaneous melanomas—A review on histological, immunohistochemical, and molecular features with emphasis on prognosis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 10;24(12):9985. doi: 10.3390/ijms24129985. PMID: 37373134; PMCID: PMC10298704.
241. Drabeni M, Lopez-Vilaró L, Barranco C, Trevisan G, Gallardo F, Pujol RM. Differences in tumor thickness between hematoxylin and eosin and Melan-A immunohistochemically stained primary cutaneous melanomas. *Am J Dermatopathol*. 2013 Feb;35(1):56–63. doi: 10.1007/s10014-013-??? [Reference truncated].
242. Panse G, McNiff JM. Lichenoid dermatoses with pseudomelanocytic nests vs inflamed melanoma in situ: A comparative study. *J Cutan Pathol*. 2021;48(6):745–749. doi: 10.1111/cup.13945.
243. Mackie RM, Campbell I, Turbitt ML. Use of NK1 C3 monoclonal antibody in the assessment of benign and malignant melanocytic lesions. [Reference details incomplete].
244. Maksimaityte V, Reivytyte R, Milaknyte G, Mickys U, Razanskiene G, Stundys D, Kazenaite E, Valantinas J, Stundiene I. Metastatic multifocal melanoma of multiple

- organ systems: A case report. *World J Clin Cases*. 2022 Oct 6;10(28):10136-10145. doi: 10.12998/wjcc.v10.i28.10136. PMID: 36246820; PMCID: PMC9561590.
245. Orchard GE, Wojcik K, Rickaby W, Martin B, Semkova K, Shams F, Stefanato CM. Immunohistochemical detection of V600E BRAF mutation is a useful primary screening tool for malignant melanoma. *Br J Biomed Sci*. 2019 Apr;76(2):77-82. doi: 10.1080/09674845.2019.1592885. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30870099.
246. Lezcano C, Jungbluth AA, Busam KJ. PRAME Immunohistochemistry as an Ancillary Test for the Assessment of Melanocytic Lesions. *Surg Pathol Clin*. 2021 Jun;14(2):165-175. doi: 10.1016/j.path.2021.01.001. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34023098; PMCID: PMC8152939.
247. Roy SF, Panse G, McNiff JM. PRAME immunohistochemistry can distinguish melanocytic pseudonests of lichenoid reactions from melanoma in situ. *J Cutan Pathol*. 2023 May;50(5):450-454. doi: 10.1111/cup.14407. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36789669.
248. Piccolo V, Moscarella E, Lallas A, Alfano R, Ferrara G, Argenziano G. MELTUMP: how to manage these lesions in the clinical routine. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Jun;152(3):266-269. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05569-9. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28195450.
249. Bauer J, Bastian BC. Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes: comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool. *Dermatol Ther* 2006;19:40–9.
250. Gerami P, Mafee M, Lurtsbarapa T, et al. Sensitivity of fluorescence in situ hybridization for melanoma diagnosis using RREB1, MYB, Cep6, and 11q13 probes in melanoma subtypes. *Arch Dermatol* 2010;146:273–8.
251. Ogata D, Namikawa K, Takahashi A, Yamazaki N. A review of the AJCC melanoma staging system in the TNM classification (eighth edition). *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Apr 30;51(5):671-674. doi: 10.1093/jjco/hyab022. PMID: 33709104.)
252. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033.

253. Garbe C, Buttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995;75:2484–91.
254. Satzger I, Leiter U, Gräger N, Keim U, Garbe C, Gutzmer R. Melanoma-specific survival in patients with positive sentinel lymph nodes: relevance of sentinel tumor burden. *Eur J Cancer* 2019;123:83–91.
255. Keung EZ, Gershenwald JE. Clinicopathological Features, Staging, and Current Approaches to Treatment in High-Risk Resectable Melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Sep 1;112(9):875-885. doi: 10.1093/jnci/djaa012. PMID: 32061122; PMCID: PMC7492771.
256. Di Raimondo C, Lozzi F, Di Domenico PP, Campione E, Bianchi L. The Diagnosis and Management of Cutaneous Metastases from Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 26;24(19):14535. doi: 10.3390/ijms241914535. PMID: 37833981; PMCID: PMC10572973.
257. Costa J, Ortiz-Ibañez K, Salerni G, Borges V, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Dermoscopic patterns of melanoma metastases: interobserver consistency and accuracy for metastasis recognition. *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):91-9. doi: 10.1111/bjd.12314. PMID: 23495915; PMCID: PMC3707959.
258. Savoia P, Fava P, Nardò T, et al. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey. *Melanoma Res.* 2009;19:321–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
259. Wong, C.Y.; Helm, M.A.; Helm, T.N.; Zeitouni, N. Patterns of skin metastases: A review of 25 years 'experience at a single cancer center. *Int. J. Dermatol.* **2014**, *53*, 56–60. [[CrossRef](#)]
260. Rubegni P, Lamberti A, Mandato F, Perotti R, Fimiani M. Dermoscopic patterns of cutaneous melanoma metastases. *Int. J. Dermatol.* **2014**, *53*, 404–412. [[CrossRef](#)]
261. Zbytek, B.; Carlson, J.A.; Granese, J.; Ross, J.; Mihm, M.C., Jr.; Slominski, A. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Rev. Dermatol.* **2008**, *3*, 569–585. [[CrossRef](#)]
262. Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD. The cutaneous manifestations of metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol.* 2012 Mar;51(3):243-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05245.x. PMID: 22348556.

263. Garbe, C.; Amaral, T.; Peris, K.; Hauschild, A.; Arenberger, P.; Bastholt, L.; Bataille, V.; Del Marmol, V.; Dreno, B.; Fargnoli, M.C.; et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics—Update 2019. *Eur. J. Cancer* **2020**, *126*, 141–158. [CrossRef]
264. Barnhill RL, Lugassy C. Angiotropic malignant melanoma and extravascular migratory metastasis: description of 36 cases with emphasis on a new mechanism of tumour spread. *Pathology* 2004;36:485–90.
265. Tiodorovic D, Stojkovic-Filipovic J, Marghoob A, Argenziano G, Puig S, Malveyh J, Tognetti L, Pietro R, Akay BN, Zalaudek I, Haenssle HA, Müller-Christmann C, Cinotti E, Perrot JL, Zaballos P, Bakos RM, Thomas L, Peris K, Lallas A, Apalla Z, Kreisusch JF, Tromme I, Stratigos AJ, Pizzichetta MA, Kandolf L, Longo C, Blum A, Tanaka M, Hofmann-Wellenhof R, Jovic A, Paoli J, Buljan M, Espasandín-Arias M, Cabo H, Saa SR, Salerni G, Nazzaro G, Kaminska-Winciorek G, Damiani G, Geszti F, Kittler H; IDS Study group. Dermatoscopic patterns of cutaneous metastases: A multicentre cross-sectional study of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024 Jul;38(7):1432-1438. doi: 10.1111/jdv.19962. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38483241.
266. Hendrix MJ, Seftor EA, Meltzer PS, Gardner LM, Hess AR, Kirschmann DA, Schatteman GC, Seftor RE. Expression and functional significance of VE-cadherin in aggressive human melanoma cells: role in vasculogenic mimicry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jul 3;98(14):8018-23. doi: 10.1073/pnas.131209798. Epub 2001 Jun 19. PMID: 11416160; PMCID: PMC35460.
267. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004 Jul 1;86(4):172-8. doi: 10.1002/jso.20079. PMID: 15221923.
268. Gershenwald JE, Fidler IJ. Cancer. Targeting lymphatic metastasis. *Science.* 2002 Jun 7;296(5574):1811-2. doi: 10.1126/science.10731318. PMID: 12052939.
269. McCarthy, W.H. Melanoma: Margins for error—Another view. *ANZ J. Surg.* **2002**, *72*, 304–306. [CrossRef] [PubMed]
270. Heenan PJ, Ghaznawie M. The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. *Br J Plast Surg.* 1999 Apr;52(3):209-13. doi: 10.1054/bjps.1998.3050. PMID: 10474473.

271. Markowitz JS, Cosimi LA, Carey RW, Kang S, Padyk C, Sober AJ, Cosimi AB. Prognosis after initial recurrence of cutaneous melanoma. *Arch Surg*. 1991 Jun;126(6):703-7; discussion 707-8. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410300045006. PMID: 2039357.
272. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. *PLoS One*. 2012;7(3):e32955. doi: 10.1371/journal.pone.0032955. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22412958; PMCID: PMC3295777.
273. Zaremba A, Philip M, Hassel JC, Glutsch V, Fiocco Z, Loquai C, Rafei-Shamsabadi D, Gutzmer R, Utikal J, Haferkamp S, Reinhardt L, Kähler KC, Weishaupt C, Moreira A, Thoms KM, Wilhelm T, Pföhler C, Roesch A, Ugurel S, Zimmer L, Stadler N, Sucker A, Kiecker F, Heinzerling L, Meier F, Meiss F, Schlaak M, Schilling B, Horn S, Schadendorf D, Livingstone E. Clinical characteristics and therapy response in unresectable melanoma patients stage IIIB-IIID with in-transit and satellite metastases. *Eur J Cancer*. 2021 Jul;152:139-154. doi: 10.1016/j.ejca.2021.04.032. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102453.
274. Jaimes N, Halpern JA, Puig S, Malvey J, Myskowski PL, Braun RP, Marghoob AA. Dermoscopy: an aid to the detection of amelanotic cutaneous melanoma metastases. *Dermatol Surg*. 2012 Sep;38(9):1437-44. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02438.x. Epub 2012 May 15. PMID: 22587541.
275. Bono R, Giampetruzzi AR, Concolino F, Puddu P, Scoppola A, Sera F, Marchetti P. Dermoscopic patterns of cutaneous melanoma metastases. *Melanoma Res*. 2004. 14(5):p 367–373.
276. Plaza JA, Torres-Cabala C, Evans H, Diwan HA, Suster S, Prieto VG. Cutaneous metastases of malignant melanoma: a clinicopathologic study of 192 cases with emphasis on the morphologic spectrum. *Am J Dermatopathol*. 2010 Apr;32(2):129-36. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181b34a19. PMID: 20010406.
277. Chernoff KA, Marghoob AA, Lacouture ME, Deng L, Busam KJ, Myskowski PL. Dermoscopic findings in cutaneous metastases. *JAMA Dermatol*. 2014 Apr;150(4):429-33. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8502. PMID: 24430974..
278. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 419–430.

279. Venus MR, tigani EA, Fagan JM. Just another sebaceous cyst? *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: W19–W21.
280. Hayashi H, Kawashima T, Hosokawa K, et al. Epidermotropic metastatic malignant melanoma with a pedunculated appearance. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 666–668.
281. Johnson CS, Ramos-Caro FA, Hassanein AM. Ultra-late erysipeloid angiotropic metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol* 2001; 40: 446–447.
282. Schwartz RA, Burgess GH, Fox MD. Sclerodermoid changes in a patient with metastatic malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1980; 6: 112–114.
283. Hantschke M, Mentzel T, Rutten A, et al. Cutaneous clear cell sarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 12 cases emphasizing its distinction from dermal melanoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 216–222.
284. Kuonen F, Gaide O. Clues in DeRmoscopy: Dermoscopy of amelanotic cutaneous melanoma metastases. *Eur J Dermatol*. 2015 Jan-Feb; 25 (1), 97–98.
285. Savoia P, Fava P, Bernengo MG. Cutaneous metastases from malignant melanoma: clinical features and new therapeutic perspectives. In *Treatment of metastatic melanoma*. Intech. 2011. p. 1-15
286. Niebling MG, Haydu LE, Lo SN, Rawson RV, Lamboo LGE, Stollman JT, Karim RZ, Thompson JF, Scolyer RA. The prognostic significance of microsatellites in cutaneous melanoma. *Mod Pathol*. 2020 Jul;33(7):1369-1379. doi: 10.1038/s41379-020-0500-9. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055007.
287. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Forschner A, Meier F, Garbe C. Is detection of melanoma metastasis during surveillance in an early phase of development associated with a survival benefit? *Melanoma Res*. 2010 Jun;20(3):240-6. doi: 10.1097/CMR.0b013e32833716f9. PMID: 20216239.
288. Mrazek AA, Chao C. Surviving cutaneous melanoma: a clinical review of follow-up practices, surveillance, and management of recurrence. *Surg Clin North Am*. 2014 Oct;94(5):989-1002, vii-viii. doi: 10.1016/j.suc.2014.07.003. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25245963; PMCID: PMC4173121.

289. Mendes MST, Costa MC, Gomes CM, de Araújo LC, Takano GHS. Amelanotic metastatic cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol*. 2013 Nov-Dec; 88(6): 989–991.
290. Carlos-Ortega B.de Oca-MonroyF. M.Isyta-MoralesA. Dermoscopy findings in malignant skin melanoma with metastases. A case report. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009 47 7376 .
291. Schulz H. Epiluminescence microscopy features of cutaneous malignant melanoma metastases. *Melanoma Res* 2000;10:273-80.
292. Avilés-Izquierdo JA, Ciudad-Blanco C, Sánchez-Herrero A, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, Rodríguez-Lomba E. Dermoscopy of cutaneous melanoma metastases: A color-based pattern classification. *J Dermatol*. 2019 Jul;46(7):564-569. doi: 10.1111/1346-8138.14926. Epub 2019 May 23. PMID: 31120139.
293. Kostaki M, Plaka M, Moustaki M, Befon A, Champsas G, Kypreou K, Chardalia V, Chasapi V, Polydorou D, Stratigos A. Cutaneous melanoma metastases: Clinical and dermoscopic findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 May;37(5):941-944. doi: 10.1111/jdv.18701. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36310344.
294. Di Cesare A, Sera F, Giulia A, et al. The spectrum of dermoscopic patterns in blue nevi. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 199–205.
295. Martin JM, Bella-Navarro R, Jorda E. Vascular patterns in dermoscopy. *Actas Dermosifilogr* 2012; 103: 357–375.
296. Moloney FJ, Menzies SW. Key points in the dermoscopic diagnosis of hypomelanotic melanoma and nodular melanoma. *J Dermatol* 2011; 38: 10–15.
297. Rosendahl C, Cameron A, Tschandl P, Bulinska A, Zalaudek I, Kittler H. Prediction without Pigment: a decision algorithm for non-pigmented skin malignancy. *Dermatol Pract Concept*. 2014 Jan 31;4(1):59-66. doi: 10.5826/dpc.0401a09. PMID: 24520516; PMCID: PMC3919842.
298. Zalaudek I, Kreuzsch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep; 63(3): 361–74.

299. Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, Puddu P, Bono R, Argenziano G, Veronesi A, Trevisan G, Rabinovitz H, Soyer HP. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol*. 2004 Jun;150(6):1117-24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05928.x. PMID: 15214897.
300. Rosendahl C, Tschandl P, Cameron A, Kittler H. Diagnostic accuracy of dermatoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1068–73.
301. Zalaudek I, Kittler H, Hofmann-Wellenhof R et al. “White” network in Spitz nevi and early melanomas lacking significant pigmentation. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 56–60.
302. Kaplan V, Morales C, Bobadilla F, Fernández J, Segovia L, Vera V, Sanhueza I. Epidemiologic and Histopathologic Characterization of Cutaneous Metastases in Patients Who Visited 2 Hospitals in Santiago de Chile Between 2005 and 2017. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019 Apr;110(3):220-226. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.07.012. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30577946.
303. Day CL, Harrist TJ, Gorstein F, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of “microscopic satellites” in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg* 1981;194:108–12.
304. Leo´n P, Daly JM, Synnestvedt M, Schultz DJ, Elder DE, Clark WH. The prognostic implications of microscopic satellites in patients with clinical stage I melanoma. *Arch Surg* 1991;126:1461–8.
305. Elder E, Elenitsas R, Johnson B, Ioffreda M, Miller J, Miller 2005. Tumours and Cysts in dermis and Subcutis, in: *Lever’s histopathology of the skin*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
306. Lawrence LY, Heenan PJ. The morphological features of locally recurrent melanoma and cutaneous metastases of melanoma. *Human pathology*. 1999 May 1;30(5):551-5.
307. Vernemmen, A.I.P.; Li, X.; Roemen, G.; Speel, E.M.; Kubat, B.; Hausen, A.Z.; Winnepenninckx, V.J.L.; Samarska, I.V. Cutaneous metastases of internal malignancies: A single-institution experience. *Histopathology* 2022, 81, 329–341. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

308. Sachdeva S. Fitzpatrick skin typing: applications in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009 Jan-Feb;75(1):93-6. doi: 10.4103/0378-6323.45238. PMID: 19172048.
309. Lestre S, Joao A, Ponte P, et al. Intraepidermal epidermotropic metastatic melanoma: a clinical and histopathological mimicker of melanoma in situ occurring in multiplicity. *J Cutan Pathol.* 2011; 38:514–20. [PubMed: 21352266]

## **Biografija kandidata**

Doktor medicine Danijela Popović rođena je u Nišu 02.09.1971. godine. Osnovnu i srednju medicinsku školu Dr Milenko Hadžić završila je u Nišu sa odličnim uspehom i Vukovom diplomom.

Medicinski fakultet u Nišu upisuje 1990. godine i završava ga 1999. godine sa prosečnom ocenom 9,74.

Kao jedan od najboljih studenata zasniva radni odnos na Klinici za dermatovenerologiju KC Niš 2000.godine, gde dobija specijalizaciju i polaže specijalistički ispit iz Dermatovenerologije sa ocenom odličan 23.6.2004. godine i stiče zvanje specijaliste dermatovenerologije. Tokom specijalizacije posebno interesovanje pokazuje za oblast dermatopatohistologije i u dva navrata odlazi na edukaciju iz ove oblasti na Kliniku za dermatovenerologiju Univerzitetskog Kliničkog Centra u Skoplju, Republika Makedonija.

Upisuje Akademske doktorske studije i u periodu od 2011. do 2014.godine radi kao stručni saradnik-volonter na predmetu Dermatovenerologija. Aktivno se bavi stručnim i naučnim radom i 2012. godine dobija zvanje Primarijus, a od 2019. na predlog Odbora za specijalističke i uže specijalističke studije Medicinskog fakulteta imenovana je za mentora dela specijalističkog staža iz oblasti Dermatovenerologija. Autor je više stručnih i naučnih radova iz oblasti Dermatovenerologija.

Sa porodicom živi i radi u Nišu.

## ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**ПОВЕЗАНОСТ ДЕРМОСКОПСКИХ КАРАКТЕРИСТИКА КУТАНИХ  
МЕТАСТАЗА СА ПАТОХИСТОЛОШКИМ ПАРАМЕТРИМА ПРИМАРНОГ  
ТУМОРА И КЛИНИЧКИМ КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ  
ОД МЕЛАНОМА**

која је одбрањена на ... факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 04.03.2025.



Др Данијела Д. Поповић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ПШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**ПОВЕЗАНОСТ ДЕРМОСКОПСКИХ КАРАКТЕРИСТИКА КУТАНИХ  
МЕТАСТАЗА СА ПАТОХИСТОЛОШКИМ ПАРАМЕТРИМА ПРИМАРНОГ  
ТУМОРА И КЛИНИЧКИМ КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ  
ОД МЕЛАНОМА**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном облику.

У Нишу, 04.03.2025.

  
Др Данијела Д. Поповић

## ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

### ПОВЕЗАНОСТ ДЕРМОСКОПСКИХ КАРАКТЕРИСТИКА КУТАНИХ МЕТАСТАЗА СА ПАТОХИСТОЛОШКИМ ПАРАМЕТРИМА ПРИМАРНОГ ТУМОРА И КЛИНИЧКИМ КАРАКТЕРИСТИКАМА ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД МЕЛАНОМА

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, 04.03.2025.

  
Др Данијела Д. Поповић