

POVEZANOST ČIMBENIKA RIZIKA I UČESTALOSTI OBOLIJEVANJA OD MELANOMA KOŽE

*Dubravka Šimić¹, Maja Vujica², Jasna Zeljko Penavić¹,
Marina Prlić¹, Anita Gunarić¹*

¹Klinika za kožne i spolne bolesti Sveučilišne kliničke bolnice Mostar i Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru, ²Dom zdravlja Mostar, Mostar, Bosna i Hercegovina
e-mail: simicdubravka@gmail.com

Lektorica za B/H/S jezik: Marija Zelenika
Prevoditeljica na engleski jezik: Marina Prlić

Primljen: 2018, prihvaćen: 2018, objavljen: 2019.

Institucije u kojima je rad urađen: Klinika za kožne i spolne bolesti SKB Mostar,
Zavod za Patologiju SKB Mostar, Klinika za onkologiju SKB Mostar.

Apstrakt

Uvod. Melanom (*lat. melanoma*) je rjeđi od nemelanomskih tumora kože, ali je nepredvidivog ponašanja i veće smrtnosti. U nastanku, kasnije i u razvoju melanoma važnu ulogu imaju dob i spol, debljina promjene, izloženost ultraljubičastom zračenju i opekotine nastale nakon izlaganja suncu, te obiteljsko naslijeđe. **Cilj:** Cilj rada je istražiti rizične čimbenike u nastanku melanoma i učestalost obolijevanja u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici u Mostaru. **Materijali i metode.** U istraživanje su uključeni bolesnici s melanomom koji se liječe u Klinici za kožne i spolne bolesti Sveučilišne kliničke bolnice Mostar, kojima je od 2012. do 2016. histološki potvrđena dijagnoza bolesti, ukupno 104 bolesnika. **Rezultati.** Srednja dob bolesnika je $\bar{X}=55,11$. Nije dokazana statistički značajna razlika u obolijevanju između spolova. Najčešći smještaj melanoma je na leđima (34,3%). Nije dokazana statistički značajna povezanost između smještaja melanoma i dobnih skupina ($p=0,356$), niti između spolova i debljine melanoma po Breslowu ($p=0,222$). Najčešća debljina po Breslowu je 5 (46,3 %). Najučestaliji je tip kože 2 (62%), s opekotinama kao posljedicom izlaganja suncu (73,9%), nastalim većinom u djetinjstvu (68,3%). Većina oboljelih ima negativnu obiteljsku anamnezu za melanom (94,2 %). **Zaključak.** Melanom se najčešće pojavljuje u ljudi svjetlije puti (tip kože 2), na leđima, u šestom desetljeću života, podjednako u oba spola. Najučestaliji je nodularni oblik melanoma, debljine 5 po Breslow-u. Melanom je češći kod osoba koje su u djetinjstvu imali opekotine kao posljedicu neprimjerenog izlaganja suncu. Nije pronađena statistički značajna povezanost obolijevanja od melanoma i obiteljske anamneze.

Ključne riječi: melanom, lokalizacija, Breslow, tip kože, opekotine.

Uvod

Melanom (*lat. melanoma*) je zloćudni tumor koji se najčešće pojavljuje na koži, ali primarna lokalizacija bolesti može biti na sluznici oka, u gastrointestinalnom i urogenitalnom traktu i na mozgu (1). Lokalno je agresivan i sklon je ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. Incidencija melanoma kože (MK) varira ovisno o spolu i dobi bolesnika, zemljopisnoj širini i visini i anatomskom smještaju (2).

Spol se smatra prognostičkim čimbenikom u nastanku MK. Biološke razlike među spolovima imaju važnu ulogu i odnose se na različito zdravstveno ponašanje. Gotovo jedna trećina promjena u muškaraca smještena je na leđima, stoga je kasnije primjećuju, pa se u većini slučajeva radi o debljim MK s lošijom prognozom (3). Međutim, razlog za promatrane spolne razlike može ići dalje od društvenih razlika. Utjecaj hormona u nastanku MK kao razlog dvostruko većeg preživljavanja među oboljelim ženama u odnosu na oboljele muškarce još je nedovoljno istražen (4). Nadalje, rezultati dosadašnjih istraživanja među spolovima u nastanku MK u dječjoj dobi pokazuju rjeđe obolijevanje prije puberteta u djevojčica u odnosu na dječake, ove se razlike pripisuju ulozi estrogena u nastanku MK, no još uvijek nisu potvrđene (5). Isto tako nije dokazana uzročna veza u istraživanjima koje se odnose na rizik nastanka MK u odnosu na hormonalni i reproduktivni faktor, kao i na kontracepciju, korištenje hormonske nadomjesne terapije, trudnoću i menopauzu (6). Postojanje odnosa između hormona i nastanka MK ostaje i dalje predmetom budućih istraživanja.

MK se može pojaviti u svakoj životnoj dobi. Oko 50 % MK nastaje u ljudi starijih od 50 godina života, dok je bolest prije puberteta rjeđa. Prema statističkim podacima obolijevanje od (7) MK često je u „naponu života“, prosječna životna dob u kojoj se dijagnosticira bolest je prva polovina šestog desetljeća, gotovo desetljeće prije nego se pojavljuje većina ostalih, čestih, zloćudnih tumora (npr. tumor dojke, debelog crijeva, pluća ili prostate) (8).

Pojedina anatomska mjesta na tijelu pokazuju veću sklonost razvoja bolesti među različitim etničkim skupinama (9). Najčešća lokalizacija MK u muškaraca bijele rase su trup, gornji ekstremiteti, glava i vrat, a u žena potkožnice, leđa, gornji ekstremiteti, glava i vrat (10).

Četiri su klinička tipa bolesti: površinsko šireći melanom, nodularni melanom, lentigo maligni melanom i akralni lentiginozni melanom. U najvećem broju oboljelih iznad sedamdeset godina starosti dijagnosticira se površno šireći oblik bolesti, dok je u ostaloj životnoj dobi najčešće diganosticirani tip nodularni melanom (11).

Debljina MK je najznačajniji prognostički čimbenik u daljem razvoju bolesti, deblji melanomi brže metastaziraju putem krvi i limfe (12). Debljina MK po Breslow klasifikaciji predstavlja debljinu mjerenu od najpovršnijeg dijela epidermisa do najdubljeg dijela dermisa u kojem su prisutne tumorske stanice i podijeljena je u 5 stadija (7, 10).

Dvije skupine čimbenika su važne u nastanku MK: čimbenici domaćina i okolišni čimbenici. Čimbenici domaćina u nastanku MK su obiteljska sklonost bolesti, odnosno prethodno dijagnosticiran melanom ili nemelanomski tumor kože, vrsta i broj nevusa, tip kože i imunosupresija. MK može nastati na prethodno nepromijenjenoj koži (*de novo*) ili iz prekursorskih lezija kao rezultat maligne transformacije iz aktiviranih ili genetski izmijenjenih epidermalnih melanocita. Prekursorske lezije uključuju kongenitalne i stečene melanocitne nevuse, netipične nevuse, lentigo maligna, a rjeđe plavi nevus i *xeroderma pigmentosum* (13).

Najvažniji okolišni čimbenik u nastanku melanoma je ultraljubičasto (UV) zračenje. MK je povezan s intenzivnim i povremenim (intermitentnim) izlaganjem sunčevu svjetlu. Učestalost bolesti na predjelima kože koji su povremeno intenzivno izloženi UV zračenju, kod muškaraca trup, a kod žena donji udovi, potvrđuje su ove tvrdnje (14). Intenzitet UV zračenja ovisi o dužini puta kroz atmosferu, godišnjem dobu, dijelu dana, geografskoj širini, nadmorskoj visini te o oblačnosti i čistoći zraka. Nekoliko minuta izlaganja suncu dovoljno je za nastanak neposredne pigmentacije, dok je za pojavu crvenila na koži dovoljno nekoliko sati. Ako su u pitanju mjeseci i godine izlaganja Suncu, utjecaj UV zračenja je nepovoljniji (15). Nekontrolirano izlaganje kože djelovanju UV zraka može rezultirati opekotinama. Osim crvenila kože, opekotine obilježava i nastanak mjehura. U nastanku MK od osobitog su značaja upravo opekotine nastale u djetinjstvu. U starijih ljudi, često onih čiji rad zahtjeva dugovremeni boravak na otvorenom prostoru i koji su kronično izloženi suncu, MK je češći na odjećom nepokrivenim dijelovima tijela (lice, vrat, uške). Važan čimbenik rizika u nastanku MK je tip kože koji se u dermatologiji određuje pomoću *Fitzpatrick*-ove ljestvice (*Fitzpatrick skin typing test*; ili *Fitzpatrick phototyping scale*) ili numeričke klasifikacije kojom se procjenjuje reakcija kože na izlaganje UV zračenju (9). Početna se podjela odnosila na boju kože i očiju, no pokazala se nedostatnom, stoga je proširena na ponašanje kože nakon izlaganja UV zračenju, odnosno mogućnosti tamnjenja kože. Po ovoj ljestvici postoji 6 osnovnih tipova kože (16). Od MK češće obolijevaju osobe svijetle kože (tip kože 1 i 2), sklone nastanku opekotina već nakon kraćeg izlaganja suncu (17, 18).

U nastanku MK važna je uloga obiteljskog naslijeđa. Pozitivna obiteljska anamneza nađe se u 10-15% oboljelih (19). Ako je više bližih srodnika jedne obitelji imalo melanom, u tom je slučaju mogućnost pojave bolesti veća. Postojanje MK u dva srodnika predstavlja dvostruko veći rizik, a ako je MK u obitelji imalo tri ili više bližih srodnika rizik nastanka je gotovo 100%, dok su višestruki primarni melanomi rjeđi i njihova učestalost iznosi od 0,2 – 8,6% (19).

Cilj

Cilj rada je povezati rizične čimbenike važne u nastanku MK i utvrditi broj oboljelih u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici (SKB) Mostar u razdoblju 2012. – 2016. godine.

Ispitanici i metode

Provedena je retrospektivna studija u Klinici za kožne i spolne bolesti SKB Mostar, u razdoblju od 1. 1. 2012. do 31. 12. 2016. godine.

Ispitanici i parametri istraživanja

U istraživanje su uključeni bolesnici kojima je kliničkim i dermatoskopskim pregledom dijagnosticiran MK, a potom bolest potvrđena histopatološki u Zavodu za patologiju SKB Mostar u navedenom razdoblju. Kriteriji uključivanja obuhvatili su protokol za MK Klinike za kožne i spolne bolesti, registar Zavoda za patologiju i Klinike za onkologiju SKB Mostar za razdoblje od 2012. – 2016. Iz istraživanja su isključeni svi bolesnici kojima je bolest potvrđena u drugom centru, izvan SKB u Mostaru. Parametri obuhvaćeni istraživanjem su: broj oboljelih po godinama istraživanja, spol, dob, anatomska lokalizacija, debljina MK po Breslow klasifikaciji, tip kože, tip MK, postojanje sunčanih opekotina u djetinjstvu i obiteljska anamneza za postojanje MK.

Statistička obrada podataka: za prikaz nominalnih varijabli korišteni su frekvencija i postotak. U analizi nominalnih varijabli korišten su χ^2 i Fisher-ov egzaktan test. Mogućnost pogreške prihvaća se pri $p \leq 0,05$, te su razlike između skupina bile prihvaćene kao statistički značajne za $p \leq 0,05$. Vrijednosti p koje se nisu mogle iskazati do najviše tri decimalna mjesta prikazane su kao $p \leq 0,001$. Za statističku analizu dobivenih podataka korišten je programski sustav SPSS for Windows (inačica 17.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD) i Microsoft Excel (inačica Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD).

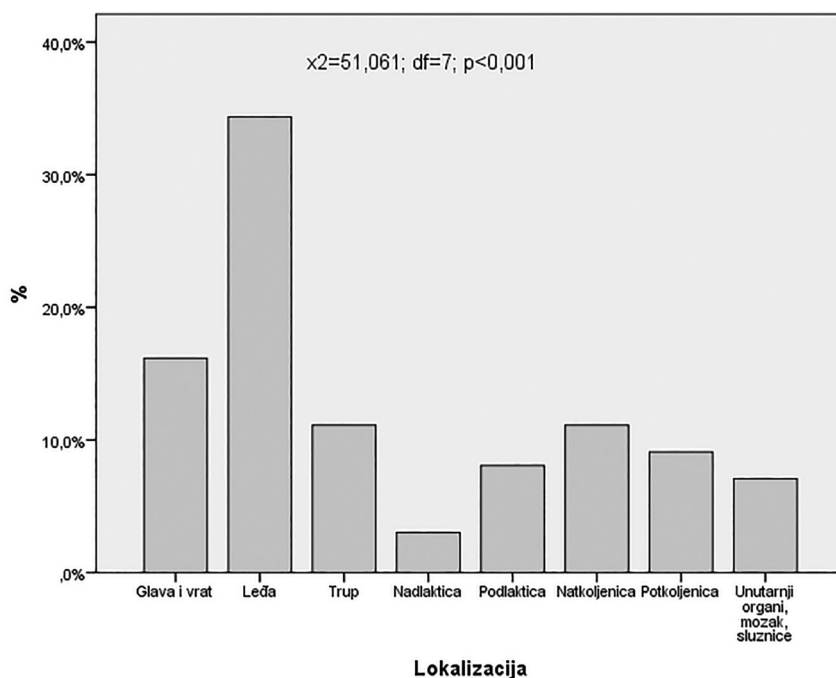
Rezultati

Tablica 1. Ukupan broj oboljelih od MK po godinama istraživanja i spolu

GODINA	MUŠKARCI	ŽENE	UKUPNO
2012.	11	12	23
2013.	9	11	20
2014.	13	6	19
2015.	13	5	18
2016.	7	17	24
UKUPNO	53	51	104

Ukupno je u petogodišnjem istraživanju zabilježeno 104. oboljelih od MK, 53 muškarca i 51 žena. Najveći broj oboljelih zabilježen je 2016., a najmanji 2015. U odnosu na spol, neznatnu većinu oboljelih činili su muškarci (Tablica 1.).

Najmlađi bolesnik je imao 15, a najstariji 88 godina. Srednja životna dob bolesnika je $\bar{X}=55,11 \pm 16,21$.



Slika 1. Zastupljenost MK prema anatomskom smještaju

Prema rezultatima istraživanja najčešći smještaj MK je na leđima (34,3%), a najrjeđi na nadlaktici (Slika 1.).

Tablica 2. Zastupljenost MK prema anatomskom smještaju u odnosu na dob bolesnika

Lokalizacija	Dob						χ^2	P
	15-39		40-65		66-88			
	N	%	N	%	N	%		
Glava i vrat	2	11,1	4	8,3	10	30,3	14,550	0,356*
Leđa	7	38,9	17	35,4	10	30,3		
Trup	1	5,6	7	14,6	3	9,1		
Nadlaktica	0	0,0	3	6,2	0	0,0		
Podlaktica	2	11,1	2	4,2	4	12,1		
Natkoljenica	4	22,2	5	10,4	2	6,1		
Potkoljenica	1	5,6	6	12,5	2	6,1		
Sluznice	1	5,6	4	8,3	2	6,1		

*Fisherov egzaktni test

U tablici su prikazane razlike u anatomskom smještaju MK u odnosu na tri dobne skupine: mlađa dobna skupina (15-39), srednja dobna skupina (40-65) i starija dobna skupina (66-88). Koristeći Fisherov test, nije pronađena statistički značajna razlika između dobnih skupina u odnosu na smještaj bolesti. U mlađe i srednje dobne skupine MK je bio najčešće smješten na leđima (38,9% kod mlađe i 35,4% kod srednje dobne skupine), dok je u starije dobne skupine MK podjednako često bio smješten na glavi i vratu i leđima (30,3 %) (Tablica 2.).

Tablica 3. Debljina MK prema Breslow klasifikaciji u odnosu na dob

Breslow	Dob						χ^2	P
	15-39		40-65		66-88			
	N	%	N	%	N	%		
1	2	14,3	8	21,1	4	13,3	4,808	0,799*
2	4	28,6	6	15,8	4	13,3		
3	0	0,0	4	10,5	1	3,3		
4	2	14,3	4	10,5	5	16,7		
5	6	42,9	16	42,1	16	53,3		

*Fisherov egzaktni test

U tablici su prikazane razlike u debljini tumora prema Breslow klasifikaciji između dobnih skupinama. Koristeći se Fisherovim testom, nije nađena statistički značajna razlika među dobnim skupinama u odnosu na debljinu MK po Breslow klasifikaciji. Kod svih dobnih skupina, najčešća debljina

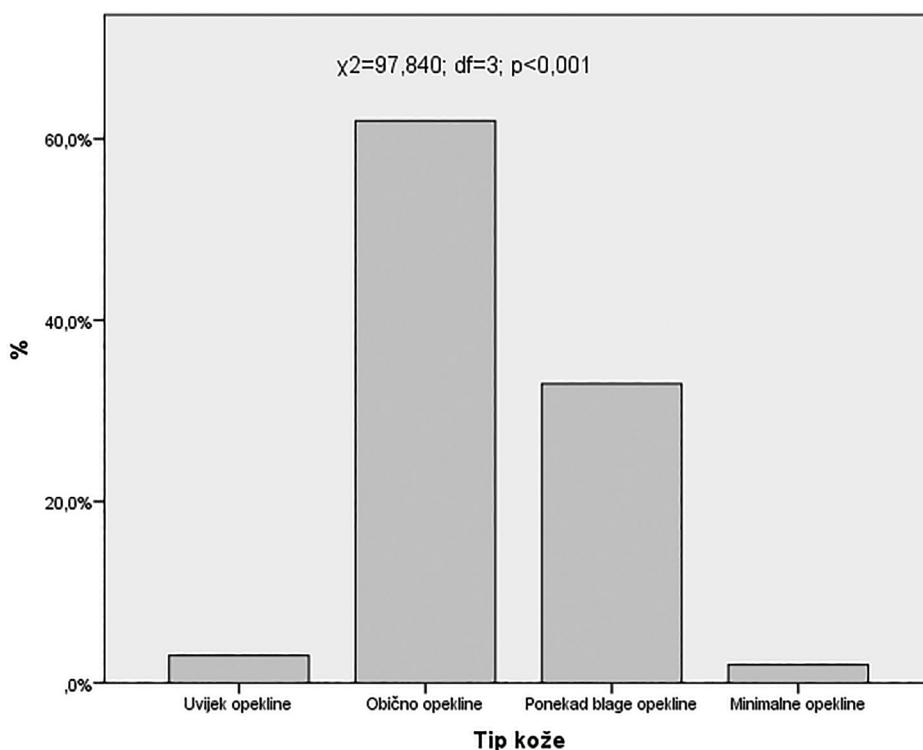
MK je bila 5 po Breslow klasifikaciji (42,9% kod mlađe, 42,1% kod srednje, 53,3% kod starije dobne skupine) (Tablica 3.).

Tablica 4. Razlike između spolova u opekotinama nastalim kao posljedica sunčanja u djetinjstvu u bolesnika s MK

	Spol				χ^2	P
	M		Ž			
	N	%	N	%		
Opekotine od sunca					0,308	0,579*
Ne	15	28,3	18	35,3		
Da	38	71,7	33	64,7		

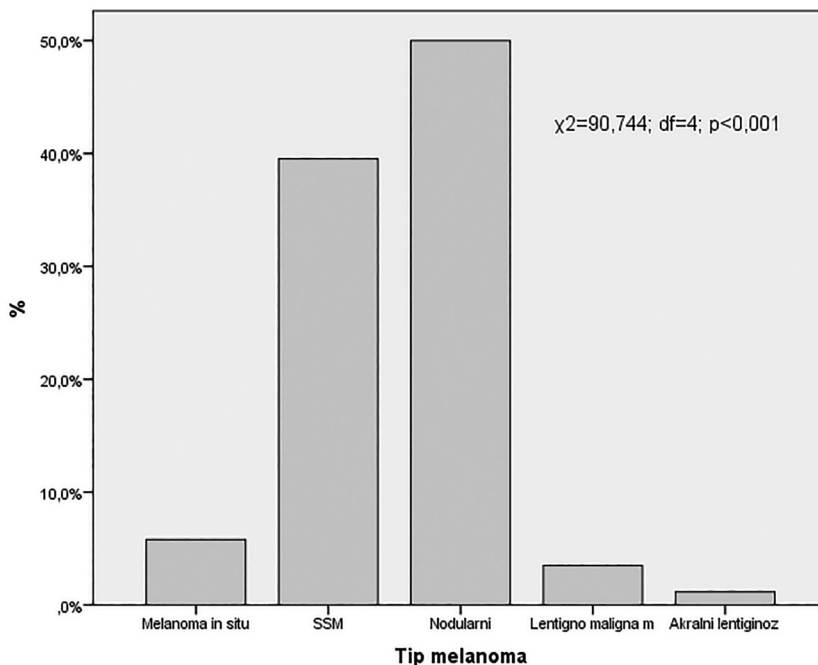
*Fisherov egzaktni test

Koristeći χ^2 i Fisherov test, nije nađena značajna razlika između spolova u nastanku opekotina nakon izlaganja suncu u bolesnika s MK. Opekotine u djetinjstvu kao posljedicu nekontroliranog izlaganja suncu nešto češće su navodili muškaraci (71,7%) (Tablica 4.).



Slika 2. Zastupljenost tipa kože u bolesnika s MK

Prema rezultatima istraživanja u bolesnika oboljelih od MK najčešće zastupljeni je tip 2 kože po Fitzpatrick-u (62%), uočene razlike u odnosu na ostale tipove kože su statistički značajne (Slika 2.).



Slika 3. Zastupljenost tipa MK

Prema rezultatima istraživanja najzastupljeniji je bio nodularni tip MK (50%), potom SSM (43%), u odnosu na ostala dva tipa razlike su statistički značajne (Slika 3.).

Rasprava

U istraživanju provedenom u razdoblju od 2012. do 2016. godine uključena su 104 bolesnika oboljela od MK. Istraživanje nije dokazalo značajne godišnje varijacije u broju oboljelih od MK u petogodišnjem praćenju. U ranijem istraživanju provedenom u razdoblju od 1997. do 2003. na istom mjestu, MK je dijagnosticiran u 205 bolesnika, a prosječna kumulativna stopa incidencije bila je 42,86% / 100 000 (20). Procjena incidencije melanoma u 2012. godini prema EUCAN-u (European Cancer) u Bosni i Hercegovini iznosila je 2,5 (na 100 000 stanovnika), ali zbog nepostojanja jedinstvenog registra za rak u državi, podaci nisu vjerodostojni. Istovremeno, postoje značajni nedostaci

u epidemiološkim informacijama dostupnim i u drugim državama, posebno istočnog dijela Europe (21). Procjena incidencije MK u Europi otkriva velike razlike između europskih zemalja koje su moguće povezane s nepotpunim registrima pa tako procijenjena incidencije MK varira od 19,2 u Švicarskoj do 2,2 u Grčkoj. Najveće stope obolijevanja su zabilježene u Švicarskoj, Norveškoj, Nizozemskoj, Danskoj, Švedskoj, Sloveniji i Velikoj Britaniji, a najmanje u Albaniji, Bosni i Hercegovini, Moldaviji, Grčkoj, Rumunjskoj i Cipru (22).

Prema rezultatima ovog istraživanja muškarci su nešto češće obolijevali od MK, ali nije dokazana statički značajna razlika u obolijevanju između spolova. Isti je rezultat i u prethodnom istraživanju urađenom u SKB Mostar, pa je potvrđeno da smo u skupini zemalja u kojima ne postoji statistički značajna razlika u obolijevanju od MK između spolova (22). S druge strane, u zemlji s visokom incidencijom MK, Australiji, utvrđena je podjednaka raspoređenost među spolovima ali s blago većom stopom obolijevanja u osoba ženskog spola, što se navodi i u većini do sada objavljenih radova u kojima je istraživan odnos između spolova i obolijevanje od MK (23,10). Istraživanje provedeno u Iranu pokazalo je suprotne podatke, muškarci su 1,5 puta češće obolijevali od MK u odnosu na žene, a razlika među spolovima u ovom je istraživanju povezana s običajima pokrivanja tijela i rjeđom zaposlenosti i boravku žena izvan kuće (24).

Prema do sada objavljenim istraživanjima koja se odnose na anatomske smještaj, MK u muškaraca najčešće je smješten na trupu, potom glavi i vratu, a u žena na potkoljenicama, trupu i na glavi (7). Ovo istraživanje je, sukladno većini do sada objavljenih, pokazalo da je najčešći anatomske smještaj MK u mlađe i srednje dobne skupine na leđima, a u starijoj se dobnoj skupini podjednako često pojavljuje na leđima i glavi i vratu (7). Slične rezultate navodi Cicarma sa suradnicima nakon dvadeset sedmogodišnjeg praćenja bolesnika s MK provedenog u Norveškoj, prema kojem dominiraju MK na mjestima koja su povremeno izložena suncu, prvenstveno na trupu u oba spola, a incidencija MK smještenih na glavi i vratu u starije dobne populacije u oba spola se povećava svake godine (25). U Francuskoj je retrospektivno istraživanje MK dijagnosticiranih između 1980. i 2004. godine pokazalo stalni porast MK smještenih pretežno na leđima muškaraca, za razliku od istraživanja provedenog u Sjedinjenim Američkim Državama prema kojem su MK smješteni na trupu češće dijagnosticirani u žena (26,27). Uzevši u obzir dostupne podatke iz literature koji se odnose na spol bolesnika i smještaj bolesti, može se zaključiti da je kod muškaraca MK češći na trupu u usporedbi s drugim

anatomskim mjestima na tijelu u svim dobnim skupinama, a da se u starijoj dobnjoj skupini, posebno iznad sedamdesete godine starosti povećava broj oboljelih kod kojih je smještaj bolesti na glavi i vratu, posebno u ženske populacije (23). MK donjih udova prema rezultatima do sada objavljenim u literaturi relativno su rjeđi u svim dobnim skupinama kod muškaraca, dok se njihov broj povećava kod žena u petom desetljeću života (28).

Nodularni tip MK može se pojaviti na bilo kojem mjestu, ali je najčešći na povremeno suncu izloženim dijelovima trupa (29). Rezultati ovog istraživanja koji se odnose na učestalost pojedinih kliničkih tipova MK pokazuju da je većina bolesnika imala upravo nodularni tip MK dijagnosticiran u kasnom stadiju bolesti, odnosno većinu bolesnika su činili oni s debljinom 5 po Breslow klasifikaciji, potom površinsko šireći melanom, a ostala dva tipa bolesti, akralni i lentiginozni su imala statistički malu zastupljenost. Debljina MK prema Breslow klasifikaciji, kao važan prognostički čimbenik, glavna je odrednica stadija bolesti (30). Nije dokazana statistički značajna razlike u debljini MK po Breslow klasifikaciji između spolova i dobnih skupina prema rezultatima ovog istraživanja. Iako se spol smatra važnim neovisnim prognostičkim čimbenikom u daljem razvoju bolesti prema podacima manjeg broja istraživanja muškarci imaju povećan rizik i učestalije metastaze što predviđa lošiji ishod bolesti u usporedbi s osobama ženskog spola. Odnos između spolova u nastanku i razvoju melanoma kao prognostičkog čimbenika zahtjeva dalja istraživanja (31-33).

Važan rizični čimbenik u nastanku melanoma je tip kože. Ovo istraživanje je pokazalo da većina bolesnika ima kožu sklonu nastanku opekotina nakon izlaganja suncu i nemogućnošću tamnjenja, odnosno tip kože 2. S obzirom da dosadašnja istraživanja potvrđuju da je za nastanak MK važno povremeno, intenzivno, odnosno intermitentno, izlaganje UV zračenju i postojanje sunčanih opekotina, ovo istraživanje govori u prilog tome i pokazalo je statistički značajnu razliku bolesnika koji su imali opekotine većinom u djetinjstvu nakon izlaganja suncu i obolijevanja od MK. Meta-analizom 51 objavljenih studija o povezanosti opekotina kao posljedice izlaganja suncu i nastanka MK utvrđeno je da je nastanak bolesti povezan s opekotinama tijekom svih životnih razdoblja (34). Adolescencija pokriva najkraće vremensko razdoblje ali ima najveći utjecaj u nastanku bolesti, iako je većina studija obuhvaćena ovom analizom, kao i naše istraživanje, usredotočena na opekotine nastale u dječjoj dobi. Nadalje, analize pokazuju povećan rizik od MK za opekotine nastale u odraslom životnom dobu (35). Ipak, analize ukazuju na jaču povezanost opekotina i svjetlijeg tipa kože u nastanku MK (36-40).

Kao i u većini ostalih zloćudnih tumora, u nastanku MK važno je obiteljsko naslijeđe. Studije pokazuju da 10-15 % oboljelih od MK ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (19). Prema rezultatima ovog istraživanja nije dokazana statistički značajna razlika između povezanosti obiteljskog naslijeđa i nastanka MK, a razlog tomu može biti mali broj ispitanika. Učestalost MK može biti pod utjecajem interakcije gena i okoliša što još uvijek nije u cijelosti razjašnjeno (41).

Zaključak

Melanom kože (MK) se najčešće pojavljuje kod ljudi koji imaju tip kože 2 prema Fitzpatrick-ovoj ljestvici, na leđima, u šestom desetljeću života, podjednako u oba spola. Najučestaliji je nodularni tip MK, debljine 5 po Breslow klasifikaciji. Češći je kod osoba koje su u djetinjstvu imali opekotine kao posljedicu neprimjerenog izlaganja suncu. Nije pronađena statistički značajna povezanost obolijevanja od melanoma i postojanja melanoma među članovima obitelji.

Reference

1. Duvančić T, Madiraca D, Šitum M. Epidemiologija melanoma. U: Šitum M (ur) i sur. Melanom. Medicinska naklada Zagreb, 2016;5-9.
2. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014; 28: 1005–11.
3. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1239-46.
4. Schmidt A, Nanney LB, Boyd AS, King LE, Ellis DL. Oestrogen receptor- β expression in melanocytic lesions. *Exp. Dermatol* 2006;15:971–80.
5. de Giorgi V, Mavilla C, Massi D et al. Estrogen receptor expression in cutaneous melanoma. *Arch. Dermatol* 2009;145:30–6.
6. Koomen ER, Joosse A, Herings et al. Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population-based case–control study. *Ann. Oncol* 2009;20(2):358–64.
7. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009;27:3–9.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7.
9. Kundu RV, Patterson S. Dermatologic conditions in skin of color: Part I. Special considerations for common skin disorders. *Am Fam Physician* 2013; 87: 850–6.
10. Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:591.
11. Lee HY, Chay WY, Tang MB, Chio MT, Tan SH. Melanoma: differences between Asian and Caucasian patients. *Ann Acad Med Singapore* 2012; 41: 17–20.
12. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*.2015;687–701.

13. Crowson AN, Magro CM, Sanchez-Carpintero I, Mihm MC Jr. The precursors of malignant melanoma. In: Dummer R, Nestle FO, Burg G (eds). *Cancers of the skin. Recent results in cancer research*, vol 160. Berlin, Heidelberg: Springer, 2002: 75–84.
14. Cevenini G, Borzelli G, Rubegni P, Massai MR, Andreassi L, Barbini P. Modified Kurhunenloeve expansion for evaluation skin – colour-associated melanoma risk factors. *Comput Biol Med.* 2000;30:171–89.
15. Whiteman D, Green A. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999;340:1341–8.
16. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–206.
17. Roberts WE, Skin Type Classification Systems Old and New. *Dermatol Clin.* 2009;27(4):529-33.
18. Sachdeva S. Fitzpatrick skin typing: Applications in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:93-6.
19. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatolog.* 2014;170 :11-19.
20. Šimić D, Topić I, Zeljko Penavić J. Epidemiological and clinical characteristics of malignant melanoma in area of West Herzegovina from 1997 to 2010. *Coll Antropol.* 2011;35(2):137-40.
21. European Cancer Observatory (ECO) International Agency for Research on Cancer (IARC). Preuzeto s: <http://eco.iarc.fr/>. Pristup:10.1.2018.
22. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
23. Garcovich S, Colloca G, Sollena P, et al. Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. *Aging and Disease.* 2017;8(5):643-61.
24. Noorbala MT, Kafaie P. Analysis of 15 years of skin cancer in central Iran (Yazd) *Dermatol Online J.* 2007;13(4):145-51.
25. Cicarma E, Juzeniene A, Porojnicu AC, Øyvind S. Bruland OS, Moan J. Latitude gradient for melanoma incidence by anatomic site and gender in Norway 1966-2007. *J Photochem Photobiol B.* 2010 ;101(2): 174–8.
26. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin G. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol.* 2007;157:338–43.
27. Bradford PT, Anderson WF, Purdue MP, et al. Rising melanoma incidence rates of the trunk among younger women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(9):2401–6.
28. Juhl AL, Byers TE, Robinson WA, Morelli JG, Crane LA. The anatomic distribution of melanoma and relationships with childhood nevus distribution in Colorado. *Melanoma research.* 2009;19(4):252-9.
29. Hunter HL, Dolan OM, McMullen E, Donnelly D, Gavin A. Incidence and survival in patients with cutaneous malignant melanoma: experience in a UK population, 1984-2009. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):676–8.
30. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, et al. Gender-Related Differences in Outcome for Melanoma Patients. *Annals of Surgery.* 2006;243(5):693-700.
31. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol.* 2004;86:212–223.

32. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001;130:151–6.
33. Chao C, Martin RC, Ross MI, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:259–64.
34. Dennis LK, VanBeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma, does age matter: a comprehensive meta-analysis. *Annals of epidemiology*. 2008;18(8):614-27.
35. Chaudru V, Chompret A, Bressac-de Paillerets B, Spatz A, Avril MF, Demenais F. Influence of genes, nevi, and sun sensitivity on melanoma risk in a family sample unselected by family history and in melanoma-prone families. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(10):785–95.
36. Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, et al. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *Int J Cancer*. 2002;98(1):92–8.
37. Matichard E, Verpillat P, Meziani R, Gerard B, Descamps V, Legroux E, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure. *J Med Genet*. 2004;41(2):e13.
38. Veierod MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(20):1530–8.
39. Siskind V, Aitken J, Green A, Martin N. Sun exposure and interaction with family history in risk of melanoma, Queensland, Australia. *Int J Cancer*. 2002;97(1):90–5.
40. Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer*. 2000;87(1):145–50.
41. Cockburn M, Hamilton A, Mack T. The simultaneous assessment of constitutional behavioral, and environmental factors in the development of large nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(2):200–206.

CONNECTION BETWEEN RISK FACTORS AND FREQUENCY OF SKIN MELANOMA

Abstract

Introduction. Melanoma is less common than non-melanoma skin tumors, but has unpredictable behavior and higher mortality. In the beginning, and later in the development of melanoma, age, gender, changes in thickness, ultraviolet radiation and burns after sun exposure, as well as family heritage, play an important role. **Aim.** The aim of the study is to investigate the risk factors for melanoma and the frequency of illness in the University Clinical Hospital Mostar. **Materials and methods.** The study includes melanoma patients treated at the Department for Dermatology and Venereology University Clinical Hospital Mostar, histologically confirmed the diagnosis of the disease at 104 patients, between 2012. and 2016. **Results.** The mean age of the melanoma patient is $X_{\geq} = 55,11$. There was no statistically significant difference in gender identity. The most common site of melanoma is on the back (34.3%). There was no statistically significant correlation between melanoma and age groups ($p = 0.356$), or between gender and thickness of melanoma by Breslow classification ($p = 0.222$). The most common thickness in Breslow classification is 5 (46.3%). The most common type of skin by Fitzpatrick skin typing test was type 2 (62%), with burns as a result of sun exposure (73.9%), mostly caused in childhood (68.3%). Most of patients have a negative family history of melanoma (94.2%). **Conclusion.** Melanoma is most common in people with lighter skin (skin type 2), on the back, in the sixth decade of life, equally in both gender. Most commonly is the nodular type of melanoma, and thickness is 5 by Breslow classification. Melanoma is more common in people who have had burns in their childhood as a result of inappropriate exposure to sunlight. The statistically significant association between melanoma and family history was not found.

Key words: melanoma, localisation, Breslow, skin type, sunburn.