

Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom

Reccomendations for the treatment of patients with cutaneous melanoma

¹Marko Hočevar, ¹Primož Strojan, ¹Janja Ocvirk, ¹Martina Reberšek,
¹Marko Boc, ¹Barbara Perić, ²Boštjan Luzar, ²Jože Pižem, ¹Olga Blatnik,
¹Katarina Karner, ³Tomi Bremec, ³Tanja Ručigaj Planinšek

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

³Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izred. prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
E-pošta: mhocevar@onko-i.si

KAZALO	
POVZETEK.....	3
PREVENTIVNI UKREPI	7
DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MELANOMA	7
Genetska nagnjenost (družinski melanom)	7
Ultravijolično sevanje	8
Melanocitni nevusi	8
Fototip kože.....	8
Nemelanomski rak kože.....	9
Imunosupresija.....	9
Genodermatoze	9
STADIJI KOŽNEGA MELANOMA.....	9
ZAMEJITVENE PREISKAVE	13
PROGNOZA	14
STANDARDIZIRAN PATOHISTOLOŠKI IZVID	15
PRIMARNI TUMOR	15
PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA BIOPSIJE VAROVALNE BEZGAVKE	19
PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA DISEKCIJE BEZGAVK PRI MELANOMU	19
DIAGNOZA MELANOMA KOŽE	20
KLINIČNI IN HISTOLOŠKI (POD)TIPI MELANOMA.....	21
ZDRAVLJENJE	21
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE	21
Biopsija pigmentne lezije	21
Kirurško zdravljenje primarnega melanoma.....	22
Kirurško zdravljenje bezgavk	22
Biopsija bezgavke	23
Disekcija področnih bezgavčnih lož	23
Biopsija varovalne bezgavke.....	24
Neznan primarni melanom	24
Lokoregionarna ponovitev	24
RADIOTERAPIJA	25
Indikacije za XRT	25
Priporočeni režimi obsevanja	27
Kombiniranje obsevanja in sistemskih zdravil.....	28
Tehnike obsevanja	28
DOLOČANJE MUTACIJ V GENU <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> IN <i>c-KIT</i> , IZRAŽENOST LIGANDA PD-1 (PD-L1)	28
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA	29
Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma	29
Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega kožnega melanoma ..	30
Sistemsko zdravljenje redkih (nekožnih) tipov melanoma	31
PRIPOROČILA ZA SPREMLJANJE BOLNIKOV	32
SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA.....	32
Mukozni melanom	32
Akralni lentiginozni melanom	33
Subungvalni melanom	33
Dezmoplastični melanom.....	33
Multipli primarni melanomi	33
Melanom v otroštvu.....	33
Melanom v nosečnosti	33
Hormonsko nadomestno zdravljenje in oralna kontracepcija	34
LITERATURA	35

POVZETEK

Incidenca melanoma v svetu in Sloveniji še vedno narašča. Število obolelih se podvoji na 6 do 10 let, letno se poveča za 4 do 6 %.

Incidenca melanoma v svetu in Sloveniji še vedno narašča, skupaj z njo pa žal tudi umrljivost. V zadnjem desetletju se je incidenca podvojila. Preživetje se je v zadnjih 20 letih izboljšalo, predvsem zaradi zgodnejšega odkrivanja melanoma. in enotnih pristopov v primarnem zdravljenju.

Približno 25 % melanomov vznikne v predobstojećem melanocitnem nevusu, večina pa jih nastane *de novo*. Dejavnike tveganja za nastanek melanoma delimo na genetske in okoljske, pomembna pa je tudi njihova medsebojna interakcija. Med preventivne ukrepe za preprečevanje melanoma uvrščamo zaščito kože pred UV-sevanjem, neuporabo solarijev in redno (samo)pregledovanje kože. Pri prepoznavanju melanoma nam je v pomoč metoda **ABCDE**: **A** (asimetrija, angl. *Asymmetry*), **B** (rob, angl. *Border*), **C** (barva, angl. *Colour*), **D** (premer, angl. *Diameter*), **E** (spreminjanje, angl. *Evolution*). Na melanom posumimo, kadar je pigmentna sprememba nesimetrična, z nepravilnimi robovi, sestavljena iz več barv, v premeru večja od 6 mm in se spreminja.

Ker je nastanek melanoma povezan z delovanjem UV-žarkov (predvsem pri intermitentnem, občasnem sončenju in sončnih opeklinah), je pomembna fizična zaščita pred sončnimi žarki (predvsem v mladosti!) in uporaba zaščitnih krem.

Samopregledovanje pigmentnih lezij je pomembno, posebej še pri ljudeh s številnimi znamenji, pri svetlolasih in pegastih rdečelascih. Ljudje s srednje velikimi in velikimi kongenitalnimi nevusi potrebujejo redne dermatološke preglede, saj je pri njih doživljenjsko tveganje za nastanek melanoma 2- do 30-%.

Zgodnejše prepoznavanje melanoma je možno ob uporabi metode ABCDE opažanja nepravilnosti pigmentirane kožne lezije (asimetrija, nepravilni robovi, nepravilna pigmentacija, premer, elevacija).

Razširjenost bolezni pri bolnikih z melanomom določimo po klasifikaciji TNM, pri kateri sta najpomembnejša prognostična dejavnika primarnega tumorja debelina in ulceracija. Prognoza bolnikov s tumorji T1a (debelina <0,8 mm, brez ulceracije) je zelo dobra (5-letno preživetje je 92,7-%).

Pri sumljivih pigmentnih lezijah opravimo za potrditev diagnoze ekscizijsko biopsijo z varnostnim robom 2–5 mm. Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško — ekscizija celotne lezije z varnostnim robom, ki je odvisen od debeline primarnega melanoma. Standardiziran patološki izvid je obvezen, saj s tem določimo najpomembnejše prognostične dejavnike.

Zdravljenje metastatskih bezgavk je prav tako kirurško. Klinično okultne metastatske bezgavke dokažemo z biopsijo varovalne bezgavke. Napravimo jo pri bolnikih z melanomom debeline več kot 0,8 mm. Pri bolnikih s klinično ugotovljenimi metastatskimi bezgavkami napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože, odstranitev le posameznih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko ocenimo glede na število izoliranih bezgavk v končnem patološkem izvidu (minimalno 5 pri dimeljnih bezgavkah, 10 pri pazdušnih in 15 pri vratnih).

Postoperativno obsevamo področje primarnega tumorja takrat, ko radikalni posegi niso možni ali v primerih posebnih entitet (mukozni, nevrotropni melanom). Področja bezgavčnih lož postoperativno obsevamo, kadar obstaja sum na mikroskopski ostanek (število prizadetih bezgavk, preraščanje ovojnice). Paliativno obsevanje zasevkov je prav tako pomembno, saj zmanjša simptome bolezni.

Bolnike z melanomom zaradi možnosti ponovitve bolezni in zaradi večje verjetnosti pojava novega primarnega melanoma spremljamo doživljenjsko.

Sistemsko zdravljenje melanoma z zdravili poteka kot adjuvantno zdravljenje in zdravljenje metastatske bolezni. Adjuvantno zdravljenje je pooperativno zdravljenje z namenom zmanjšanja verjetnosti ponovitve bolezni in podaljšanja celotnega preživetja. O vrsti adjuvantnega sistemskega zdravljenja se odločamo glede na patohistološki stadij bolezni in biološke označevalce, upoštevati moramo tudi splošno stanje bolnika, njegove sočasne bolezni in zdravila, ki jih že jemlje. Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni je paliativno, z namenom podaljšanja preživetja ob dobri kakovosti življenja. Ob tem upoštevamo podstadij metastatske bolezni, biološke označevalce, simptome bolezni, splošno stanje bolnika in njegove sočasne bolezni.

Suspektna pigmentna lezija

↓ v 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2–5mm)

(*dermatolog, splošni kirurg, plastični kirurg, kirurg onkolog*)

↓ v 3 tednih

Standardiziran patološki izvid

Slika 1. Diagnostični postopek pri bolnikih s suspektno pigmentno lezijo

V priporočilih je povzeta kategorija priporočila po NCCN:

Kategorija 1 – splošno soglasje, utemeljeno na dokazih visoke ravni

Kategorija 2A – splošno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključujoč klinične izkušnje

Kategorija 2B – delno soglasje, utemeljeno na dokazih nižje ravni, vključujoč klinične izkušnje

Kategorija 3 – visoko nesoglasje o primernosti priporočila

Če ni drugače navedeno v tekstu, uporabljamo kategorijo 2A.

UVOD

Melanom je maligni tumor, ki nastane zaradi maligne preobrazbe melanocitov. Večinoma se pojavlja na koži, vendar lahko nastane povsod, kjer so prisotni melanociti (oko, možganske ovojnice, sluznice). V času, ko se incidenca številnih malignomov zmanjšuje, pojavnost melanoma še vedno narašča. Število zbolelih se podvoji na 6 do 10 let, letno se poveča za 4 do 6 %. Melanom predstavlja približno 5 % vseh kožnih rakov, odgovoren je za več kot 90 % vseh smrti zaradi kožnega raka. Predstavlja pomembno zdravstveno, družbeno in ekonomsko breme.

Po navedbah nekaterih avtorjev imajo moški 1,5-krat večje tveganje za nastanek melanoma kot ženske, medtem ko druge raziskave upoštevajo razlike v prevalenci pri obeh spolih v povezavi s starostjo. Incidenca pojavljanja melanoma je pri ženskah večja kot pri moških do 40. leta, do starosti 75 let pa je incidenca melanoma pri moških skoraj trikrat večja kot pri ženskah. Mediana starost za nastanek melanoma je 57 let.

Predilekcijska mesta za nastanek melanoma se razlikujejo glede na spol. Pri moških se melanom najpogosteje pojavlja na hrbtu in ramenih, pri ženskah na spodnjih okončinah.

Stopnja incidence melanoma se razlikuje glede na rasno pripadnost. Belci imajo približno 10- do 20-krat večje tveganje za nastanek kožnega melanoma kot temnopolti.

Leta 2015 je bilo v Sloveniji registriranih 591 novih primerov invazivnih melanomov kože.

PREVENTIVNI UKREPI

Med preventivne ukrepe za preprečevanje melanoma uvrščamo zaščito kože pred UV-sevanjem (ustrezna oblačila, pokrivala, sončna očala, nanos zaščitnih krem, ki ščitijo pred UV-žarki A in B, izogibanje soncu med 10. in 16. uro), neuporaba solarijev in redno (samo)pregledovanje kože. Tudi samopregledovanje je izjemnega pomena, saj približno 75 % primerov melanoma odkrijejo bolniki sami ali njihovi bližnji. Ljudje, ki imajo več kot 50 melanocitnih nevusov, oz. ljudje, pri katerih smo odkrili atipične melanocitne nevuse, potrebujejo redne letne kontrolne preglede pri dermatologu.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MELANOMA

Vzroki za nastanek melanoma so multifaktorski. Dejavnike tveganja delimo na genetske in okoljske, pomembna pa je tudi njihova medsebojna interakcija.

Genetska nagnjenost (družinski melanom)

Do 10 % bolnikov z melanomom ima genetsko nagnjenost za njegov nastanek.

Najpogostejša je mutacija v tumor-supresorskem genu za od ciklina odvisni kinazni zaviralec

2A (angl. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*, CDKN2A), ki se nahaja na kromosomu 9 (9p21), redkejša je mutacija v protoonkogenu za od ciklina odvisni kinazi 4 (angl. *cyclin-dependent kinase 4*, CDK4) na kromosomu 12 (12q13). Bolniki z genetsko nagnjenostjo za nastanek melanoma navadno zbolijo pred 40. letom, imajo multiple primarne melanome ali displastične melanocitne nevuse.

Ultravijolično sevanje

Najpomembnejši zunanji dejavnik tveganja za nastanek melanoma je izpostavljenost ultravijoličnemu (UV) sevanju zaradi njegovega genotoksičnega učinka. UV-žarki A posredno poškodujejo DNA, celične membrane in encime prek tvorbe reaktivnih kisikovih spojin. UV-žarki B poškodujejo DNA neposredno s tvorbo pirimidinskih dimerov. Tako žarki A kot B delujejo imunosupresivno.

Intermitentna prekomerna izpostavljenost UV-sevanju in sončne opekline z mehurji, zlasti v otroški dobi, predstavljajo glavne dejavnike tveganja za nastanek melanoma. Tveganje za melanom med drugim povečujeta tudi uporaba solarijev in fotokemoterapija (PUVA).

Melanocitni nevusi

Povečano tveganje za nastanek melanoma imajo ljudje s številnimi melanocitnimi nevusi, ljudje z melanomom v družini, tisti, ki so v preteklosti že imeli melanom, in ljudje z atipičnimi melanocitnimi nevusi. Približno 25 % melanomov vznikne v preobstoječem melanocitnem nevusu, večina pa jih nastane *de novo*. Večina melanomov je sporadičnih.

Večje število melanocitnih nevusov je povezano z večjim tveganjem za nastanek melanoma, ki se razlikuje glede na število, velikost in vrsto melanocitnih nevusov. Po nekaterih podatkih naj bi imeli ljudje z več kot 100 melanocitnimi nevusi sedemkrat večje tveganje za nastanek melanoma kot ljudje s posameznimi melanocitnimi nevusi.

Atipični melanocitni nevus je večinoma večji od 6 mm, v ravni koži, neenakomerno pigmentiran, nepravilnih, asimetričnih ali zabrisanih robov. Prisotnost petih atipičnih melanocitnih nevusov približno šestkrat poveča tveganje za nastanek melanoma. Posamezniki s tako imenovanim sindromom atipičnih melanocitnih nevusov imajo številne atipične melanocitne nevuse in melanocitne nevuse na neobičajnih mestih (lasišče, dojki, zadnjica). Omenjeni fenotip predstavlja visok dejavnik tveganja za nastanek melanoma (20-kratni).

Večje tveganje za nastanek melanoma (3- do 18-%) predstavljajo tudi veliki oz. gigantski (premer > 20 cm) kongenitalni melanocitni nevusi.

Fototip kože

Belopolte ljudi glede na sposobnost tvorbe zaščitnega pigmenta melanina in glede na občutljivost kože na sončne žarke delimo v štiri skupine oziroma fototipe. Večje tveganje za

nastanek melanoma imajo ljudje s fototipom kože I in II (svetlopolti, svetlolasi, rdečelasi, pegasti, modrooki). Ljudje z omenjenima fototipoma ob izpostavljenosti soncu ne porjavijo, (zlasti fototip I), ampak jih opeče.

Nemelanomski rak kože

K nemelanomskemu raku kože prištevamo bazalnocelični in ploščatocelični karcinom, ostale vrste kožnih rakov v tej skupini so redkejše. Približno štirikrat večje tveganje za razvoj melanoma predstavlja predhodno odkrit nemelanomski rak kože.

Imunosupresija

Večje tveganje za nastanek melanoma imajo bolniki, ki prejemajo ali so prejeli imunosupresivno zdravljenje.

Genodermatoze

Genodermatoze so skupina prirojenih bolezni z značilno prizadetostjo kože, kjer gre praviloma za spremembo enega gena, okoljski dejavniki pa so manj pomembni. V primerjavi z zdravo populacijo se melanom v sklopu nekaterih genodermatoz pojavlja veliko pogosteje (pigmentna kseroderma, okulokutani albinizem).

STADIJI KOŽNEGA MELANOMA

Leta 1977 je izšla prva publikacija organizacije American Joint Committee on Cancer (AJCC), v kateri so skušali različne rake opredeliti glede na anatomske lastnosti, kot so obseg bolezni primarnega tumorja (T), prizadetost regionalnih bezgavk (N) ter prisotnost oddaljenih zasevkov (M). Tekom desetletij so klasifikacijo večkrat prenovili. Poleg anatomske so vključili tudi druge prognostične dejavnike (npr. število mitoz, LDH), saj so odkritja s področja zdravljenja raka pokazala, da zgolj anatomske opis bolezni ni vedno primerno orodje za primerjavo različnih zdravljenj ali opredelitev prognoze bolezni.

Leta 2016 izdan AJCC Cancer Staging Manual sledi že uveljavljeni klasifikaciji kožnega melanoma, a prinaša tudi številne novosti. Skupina tumorjev debeline < 1mm po Breslowu je v 8. izdaji razdeljena na tumorje T1a debeline <0,8 mm brez ulceracije ter tumorje T1b debeline <0,8 mm z ulceracijo ali debeline 0,8–1,0 mm ne glede na prisotnost ulceracije. Število mitoz v tokratni izdaji ni vključeno v klasifikacijo tumorjev T1, a ostaja pomemben dejavnik razlikovanja prognostičnega pomena tumorjev T1–T4 in mora biti vedno navedeno v patohistološkem izvidu. Prav tako mora vedno biti opisana prisotnost/odsotnost ulceracije tumorja, t.j. odsotnost intaktnega epidermisa nad primarnim tumorjem s spremljajočimi reaktivnimi spremembami, ki ostaja eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov bolezni. Tudi tokratna izdaja ne vključuje globine invazije po Clarku, ki pa mora biti navedena v patohistološkem izvidu.

Osma izdaja prinašajo tudi spremembo klasifikacije regionalnih zasevkov. Zasevki regionalnih bezgavk, odkriti z biopsijo varovalne bezgavke, predhodno poimenovani kot mikrozasevki, so v tokratni izdaji označeni z izrazom klinično okultni zasevki ter razvrščeni v

kategorije N1a, N2a, N3a, glede na število prizadetih bezgavk. Če bolnik po biopsiji varovalne bezgavke ne nadaljuje zdravljenja z limfadenektomijo, lahko odkrito bezgavko z zasevkom označimo kot pN1 (sn). Oznaka pN1 pa pomeni, da je bila opravljena tudi limfadenektomija, oznako (sn) tako opustimo.

Odkritje mikrosatelitov ob primarnem tumorju pomeni slabšo prognozo bolezni, primerljivo tisti ob klinično očitnih satelitih ali in-transit zasevkih kožnega melanoma. Če je katera od teh sprememb odkrita, bolezen opredelimo kot N1c, N2c, N3c, glede na število sočasno prizadetih bezgavk. Da pa bi poudarili pomen vpliva lastnosti primarnega tumorja na prognozo bolezni, so se avtorji tokrat odločili uvesti še četrto podskupino III stadija, stadij IIID.

Ena pomembnejših novosti 8. izdaje je tudi uvedba dodatne skupine za uvrstitev bolnikov z zasevki centralnega živčnega sistema (CŽS), saj imajo ravno ti bolniki slabšo prognozo v primerjavi z drugimi mesti oddaljenih zasevkov. Bolnike z zasevki CŽS uvrstimo v skupino M1d. Tudi v tej izdaji nivo serumskega LDH ostaja pomemben prognostični dejavnik, a zvišane vrednosti ne opredelimo več z oznako M1c, temveč jo označimo kot podskupino posameznih opredelitev oddaljenih zasevkov. Normalne vrednosti LDH označimo z "0", povišano vrednost serumskega LDH pa z "1". Vse bolnike z oddaljenimi zasevki lahko zdaj razvrstimo glede na anatomsko lokacijo zasevkov in vrednost LDH. Tabela 1 prikazuje opredelitev kožnega melanoma po klasifikaciji TNM.

Tabela 1. Klasifikacija TNM kožnega melanoma

PRIMARNI TUMOR		
T klasifikacija	Debelina	Ulceracija
Tx (primarnega tumorja ni mogoče oceniti)		
T0 primarnega tumorja ni (<i>origo ignota</i>)		
T1	≤ 1.0 mm	neopredeljena ali neznana
T1a	< 0.8 mm	ne
B	< 0.8 0.8 – 1.0 mm	da z ali brez ulceracije
T2	>1.0 – 2.0 mm	neopredeljena ali neznana
T2a	>1.0 – 2.0 mm	ne
B	>1.0 – 2.0 mm	da
T3	>2.0 – 4.0 mm	neopredeljena ali neznana
T3a	>2.0 – 4.0 mm	ne
B	>2.0 – 4.0 mm	da
T4	> 4.0 mm	neopredeljena ali neznana
T4a	> 4.0 mm	ne

B		da
---	--	----

REGIONALNE BEZGAVKE IN LIMFATIČNI RAZSOJ		
N klasifikacija	Št. prizadetih bezgavk	In-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti
Nx (regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti)		
N0 zasevki regionalnih bezgavk niso odkriti		ne
N1	1 bezgavka ali	da, brez prizadete bezgavke
N1a	klinično okulten zasevek 1 bezgavke (po SNB)	ne
N1b	klinično odkrit zasevek 1 bezgavke	ne
N1c	ni zasevka bezgavke	da
N2	2-3 bezgavke ali 1 in in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti	
N2a	klinično okultni zasevki v 2-3 bezgavkah	ne
N2b	klinično odkrit zasevek 2-3 bezgavk	ne
N2c	klinično okulten ali klinični odkrit zasevek 1 bezgavke	da
N3	≥4 bezgavke ali ≥2 in in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti, ali konglomerat zraščenih bezgavk z/brez in-transit zasevki, sateliti,	

	mikrosateliti	
N3a	klinično okultni zasevki v ≥ 4 bezgavkah	ne
N3b	klinično odkriti zasevki v ≥ 4 ali konglomerat zraščениh bezgavk	ne
N3c	klinično okultni ali klinično odkriti zasevki v ≥ 2 ali konglomerat zraščениh bezgavk	da

ODDALJENI ZASEVKI		
M klasifikacija	Mesto zasevkov	Serumska LDH
M0 ni zasevkov		
M1 oddaljeni zasevki		
M1a	koža, podkožje, bezgavke	ni določena
M1a (0)		ni zvišana
M1a (1)		zvišana
M1b	pljuča	ni določena
M1b (0)		ni zvišana
M1b (1)		zvišana
M1c	visceralni organi	ni določena
M1c (0)		ni zvišana
M1c (1)		zvišana
M1d	CŽS	ni določena
M1d (0)		ni zvišana
M1d (1)		zvišana

Tabela 2 prikazuje klinične in patološke stadije kožnega melanoma.

Tabela 2. Stadiji kožnega melanoma

Klinični				Patološki		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	NO	MO	Tis	NO	MO

IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
	-	-	-	T1b	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	-	-	-
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	katerikoli T, Tis	≥N1	M0	-	-	-
IIIB				T0	N1b, N1c	M0
IIIC				T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
IIIA				T1a/b-T2a	N1a ali N2a	M0
IIIB				T1a/b-T2a	N1b/c ali N2b	M0
				T2b ali T3a	N1a-N2b	M0
IIIC				T1a-T3a	N2c ali N3a/b/c	M0
				T3b ali T4a	katerikoli N≥N1	M0
				T4b	N1a-N2c	M0
IIID				T4b	N3a/b/c	M0
IV	katerikoli T	katerikoli N	M1	katerikoli T, Tis	katerikoli N	M1

ZAMEJITVENE PREISKAVE

Pri bolnikih stadija 0 in IA ni treba opraviti dodatnih zamejitvenih preiskav. Potreben je pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji.

Operater (*plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog*), ki je opravil diagnostično ekscizijo, mora ob seznanitvi bolnika z diagnozo (prvi pregled po eksciziji) opraviti tudi klinični pregled regionalnih bezgavk.

Zamejitvene preiskave (UZ bezgavčne lože, citološko punkcijo, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna) so potrebne le ob simptomih in znakih.

Pri bolnikih stadija IB in II je potreben pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji. Operater (*kirurg onkolog*), ki bo opravil biopsijo varovalne bezgavke, mora opraviti klinični pregled regionalnih bezgavk.

Zamejitvene preiskave: UZ bezgavčne lože, citološka punkcija po presoji kirurga onkologa, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna le ob simptomih in znakih.

Pri bolnikih stadija IIIA razmislimo o PET-CT (CT prsnega koša/abdomna). Pri tem upoštevamo prognozo bolezni in načrtovano dodatno zdravljenje (aktivno spremljanje regionalnih bezgavk z UZ na 3 do 12 mesecev ali disekcija področnih bezgavk). Odločitev o tem sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

Pri bolnikih stadija IIIB in IIIC opravimo PET-CT brez/z MR možganov s kontrastom. Namesto PET-CT lahko opravimo CT prsnega koša, abdomna in medenice s kontrastom. Preiskave morajo biti opravljene do operativnega posega, do katerega lahko minejo največ 4 tedni (radikalna limfadenektomija, kirurška ekscizija, ILP) ali do drugega zdravljenja (obsevanje, sistemsko zdravljenje).

Pri asimptomatskih bolnikih stadija IIID in IV poleg PET-CT (CT prsnega koša/abdomna) razmislimo tudi o MR možganov s kontrastom.

Dodatno slikovne preiskave opravimo ob simptomih in znakih bolezni (UZ, rtg...).

PROGNOZA

Preživetje bolnikov z melanomom je odvisno od stadija bolezni in je različno med različnimi državami. Tabela 3 prikazuje 5-letno preživetje bolnikov z melanomom v Sloveniji.

Tabela 3. Relativno 5-letno preživetje bolnikov z melanomom v Sloveniji

	1985-89	1990-94	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014
Moški	48,2%	58,8%	75,8%	73,8%	81,7%	83,2%
Ženske	66,9%	70,0%	78,5%	83,2%	86,3%	90,0%

Izboljšanje preživetja lahko po obdobjih razložimo s poenotenjem pristopov pri zdravljenju, zgodnejšim odkrivanjem, večjo osveščenostjo prebivalstva.

Najpomembnejši prognostični dejavniki so vezani na bolnika (starost in spol) in na primarni tumor (debelina po Breslowu, ulceracija, število mitoz/mm²). Prisotnost regionalnih zasevkov za polovico zmanjša preživetje bolnikov, vendar je skupina bolnikov z regionalno napredovalo obliko bolezni zelo heterogena glede na tumorsko breme (velikost in število regionalnih zasevkov) s preživetji med 20 do 70 %. Dolgotrajno preživetje bolnikov s sistemskim razsojem je nižje od 10 %.

Preživetje slovenskih bolnikov glede na stadij je predstavljeno v naslednji tabeli.

Tabela 4. Eno-, tri- in petletno opazovano preživetje glede na stadij melanoma, Slovenija 2011–2016

Stadij UICC	Število bolnikov	1-letno preživetje 95% IZ	3-letno preživetje 95% IZ	5-letno preživetje 95% IZ
Vsi stadiji	4435	95,1 (94,5–95,7)	87 (85,9–88,1)	81,2 (79,7–82,6)
0	1199	98,7 (98,0–99,3)	96,2 (95,0–97,4)	92,9 (91,0–94,9)
I A	952	99,2 (98,6–99,7)	96,0 (94,6–97,4)	92,7 (90,4–95,0)
I B	830	99,2 (98,5–99,8)	96,0 (94,5–97,5)	91,7 (89,3–94,2)
II A	263	98,1 (96,5–99,8)	87,1 (82,8–91,6)	80,3 (74,6–86,6)
II B	245	93,5 (90,4–96,6)	74 (68,2–80,3)	62,8 (56,3–71,2)
II C	165	86,0 (80,9–91,5)	58,0 (50,4–66,8)	43,3 (34,3–54,6)
IIIA	78	98,7 (96,3–100)	86,2 (77,6–95,8)	72,0 (59,4–87,2)
IIIB	136	94,1 (90,1–98,1)	68,4 (60,2–77,8)	41,3 (31,0–56,2)
IIIC	84	77,3 (68,9–86,8)	34,6 (24,5–49,0)	18,1 (7,1–46,4)
IV	62	48,4 (37,4–62,6)	31,0 (20,9–46,1)	11,4 (9,7–20)

STANDARDIZIRAN PATOHISTOLOŠKI IZVID

Ker sta prognoza in morebitno dodatno zdravljenje odvisna (predvsem) od prognostičnih dejavnikov primarnega tumorja, je izredno pomemben korekten patohistološki izvid. Standardni izvid v sinoptični obliki je obvezen za vse ustanove, ki zdravijo bolnike z malignim melanomom, in je predstavljen v tabeli 7.

PRIMARNI TUMOR

Tabela 5. Kirurška patologija – standardizirani izvid za primarni melanom in za regionalne bezgavke

1) Lokacija:

- glava in vrat
 - skalp
 - čelo
 - obraz
 - veka
 - nos
 - ustnica
 - brada
 - uhelj/sluhovod
 - vrat

- trup
 - rama
 - aksila
 - prsni koš
 - hrbet
 - dojka (brez areole)
 - areola/bradavica dojke
 - trebuh
 - popek
 - glutealno
- anogenitalna regija
 - anus
 - ženska spolovila
 - penis
 - glans
 - skrotum
- roka
 - nadlaket
 - komolec
 - podlaket
 - zapestje
 - dlan
 - prst na roki
- noga
 - stegno
 - koleno
 - golen
 - gleženj
 - stopalo
 - prst na nogi

2) Način odvzema:

- ekscizija
- incizijska biopsija
- punch biopsija
- shaving
- drugo: _____ (*navedi*)

3) Tip:

- površinsko rastoči
- lentigo maligna
- nodularni
- akralni lentiginozni
- dezmodoplastični (nevroidni)
- nevrotropni
- nevoidni
- spitzoidni
- podoben modremu nevusu
- hipermelanotični ('pigment synthesizing')
- drugo: _____ (*navedi: balonastocelični, miksoidni, rabdoidni, drobnocelični...*)

4) Nivo invazije po Clarku:

- II

- III
- IV
- V

5) Globina invazije po Breslowu:

- globina invazije _____ mm (v milimetrih, zadostuje natančnost na eno decimalno mesto. Način zaokroževanja je naslednji: od 0 do 4 navzdol, od 5 do 9 navzgor. Debelino 0,44 mm zaokrožimo na 0,4 mm, debelino 1,25 mm na 1,3 mm).

6) Radialna rast:

- Ne
- Prisotna:
 - površinsko rastočega tipa
 - tipa lentigo maligna
 - akralnega lentiginoznega tipa
 - neopredeljenega tipa
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

7) Vertikalna rast:

- Ne
- Prisotna:
 - epiteloidnoceličnega tipa
 - vretenastoceličnega tipa
 - mešanoceličnega tipa
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

8) Ulceracija:

- Ne
- Prisotna
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

9) Pigmentacija:

- Odsotna
- Blaga do zmerna
- Močna

10) Limfocitna vnetna infiltracija v tumorju:

- Odsotna
- Fokalna ali multifokalna v tumorju ('Non-brisk' = limfocitna infiltracija v tumorju – fokalno ali multifokalno)
- Difuzna v tumorju ('Brisk' = limfocitna infiltracija celotne baze tumorja ali difuzna infiltracija tumorja)

11) Regresija:

- Ne
- Prisotna
- Prisotna, največje debeline _____ mm (navedi, če debelina regresije presega globino invazije po Breslowu)

12) Število mitoz/1 mm² (le za melanome v vertikalni fazi rasti, ocenjujemo le mitoze v invazivni komponenti):

- Ni mitoz

- Na 1 mm² tumorja je mitoz (izrazimo s celim številom. Mitoze preštejemo v predelu, kjer jih je največ)

13) Vaskularna invazija (limfne in krvne žile)

- Ne
- Prisotna tumorska limfangioza
- Prisotna je venska invazija
- Vaskularne invazije ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

14) Perinevralna invazija:

- Ne
- Prisotna

15) Satelitski mikroinfiltrati:

- Ne
- Prisotni
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

16) Spremljajoči melanocitni nevus:

- Ne
- Prisoten:
 - displastični
 - običajni
 - kongenitalni
 - drugo: _____ (navedi)

17) Stranski kirurški robovi:

- Niso tumorsko infiltrirani
 - oddaljenost od bližjega stranskega kirurškega roba _____ mm (v milimetrih na eno decimalno)
- Tumor sega v stranski kirurški rob
- Ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

18) Globoki kirurški rob:

- Ni tumorsko infiltriran
 - oddaljenost od globokega kirurškega roba _____ mm
- Tumor sega v globoki kirurški rob
- Globokega kirurškega roba ni mogoče oceniti, zaradi _____ (navedi)

19) Koža zunaj tumorja:

- Brez posebnosti
- V koži zunaj tumorja je:
 - melanocitni nevus _____ (navedi vrsto)
 - aktinična keratoza
 - solarna elastoza
 - drugo: _____ (navedi)

20) Stadij primarnega tumorja (pT):

- pT1 (globina invazije ≤ 1mm, status ulceracije nepoznan)
- pT1a (globina invazije < 0,8 mm, brez ulceracije)
- pT1b (globina invazije < 0,8 mm, z ulceracijo)
- pT1b (globina invazije 0,8–1,0 mm, z/brez ulceracije)

- pT2 (globina invazije >1,0–2,0 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT2a (globina invazije >1,0–2,0 mm, brez ulceracije)
- pT2b (globina invazije >1,0–2,0 mm, z ulceracijo)
- pT3 (globina invazije >2,0–4,0 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT3a (globina invazije >2,0–4,0 mm, brez ulceracije)
- pT3b (globina invazije >2,0–4,0 mm, z ulceracijo)
- pT4 (globina invazije >4 mm, status ulceracije nepoznan)
- pT4a (globina invazije >4,0 mm, brez ulceracije)
- pT4b (globina invazije >4,0 mm, z ulceracijo)

PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA BIOPSIJE VAROVALNE BEZGAVKE

Fiksirano bezgavko izmerimo v treh dimenzijah, prerežemo vzdolžno na polovico prek hilusa in opišemo rezo ploskev (barva, zamaščenost, morebitna obarvanost z barvilom, prisotnost sumljivih sprememb...). Bezgavke, večje od 1 cm v najmanjši dimenziji, narežemo še na ustrezno število paralelnih rezin.

Vsako polovico bezgavke, obrnjeno na rezo ploskev, položimo v kaseto. Če je rezin več, patolog makroskopsko presodi, na katero od reznih ploskev bo bezgavko obrnil.

Naslednji dan v laboratoriju odrežejo ter s hematoksilinom in eozinom pobarvajo prve rezine bezgavk. Patolog jih pregleda. Če odkrije zasevek, po presoji naroči dodatne globlje rezine in/ali imunohistokemična barvanja. Če v prvih rezinah ni zasevka, v laboratoriju odrežejo in pobarvajo zaporedne rezine debeline 1 um po naslednjem protokolu:

2. S100
3. H&E
4. S100
5. H&E
6. HMB45
7. H&E
8. S100.

H&E pomeni standardno barvanje s hematoksilinom in eozinom. S100 in HMB45 sta imunohistokemični barvanji. Na prvo stekelce, pobarvano s S100, in na stekelce, pobarvano s HMB45, v laboratoriju odrežejo tudi ustrezne pozitivne in negativne kontrolne vzorce.

Če patolog po pregledu vseh rezin, pobarvanih po protokolu, zasevka ne najde, pri čemer morajo biti preparati tehnično ustrezni, zaključijo, da v bezgavki ni zasevka. Opiše morebitne druge spremembe, npr. nevusne in ostale inkluzije.

Če preparati tehnično niso ustrezni, jih je treba ponovno odrezati, pobarvati in pregledati.

Če v po protokolu pregledanih bezgavkah ni prepričljivega zasevka, so pa za zasevek sumljive spremembe, patolog po presoji naroči dodatne globlje reze in barvanja.

Standardiziran izvid za biopsijo varovalne bezgavke pri melanomu mora vsebovati podatke o številu, lokaciji (subkapsularna, parenhimska, multifokalna, kombinirana, ekstenzivna), velikosti in morebitnem ekstranodalnem širjenju zasevka.

PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA DISEKCIJE BEZGAVK PRI MELANOMU

Vzorec stehtamo, izmerimo in opišemo. Opišemo morebiten ekscizat kože in spremembe na njem (npr. brazgotina, pigmentne in druge lezije...).

Disekcije bezgavk praviloma narezujemo nefiksirane. Iz maščevja natančno in previdno izoliramo vse vozličke, ki bi lahko bili bezgavke. Navedemo njihovo število in velikost. Opišemo površino in eventualno rezo ploskev.

Vse izolirane vozličke položimo v tkivne kasete. Vozličke, večje od 0,5 cm v najmanjšem premeru, prerežemo na polovico oz. na ustrezno število rezin in jih položimo v ustrezno število kaset.

Jasno metastatske bezgavke in pakete metastatskih bezgavk prečno narežemo in odvezamo reprezentativne vzorce. Odvezamo vzorce z mest, suspektnih za ekстранodalno širjenje zasevka. Če ni makroskopsko suspektnega ekстранodalnega širjenja, odvezamo celoten obod kapsule bezgavke z okolnim maščevjem.

Kadar izoliramo zelo malo bezgavk oz. sploh ne identificiramo bezgavk, odvezamo ustrezno število naključnih vzorcev maščevja.

Standardiziran patološki izvid za disekcijo bezgavk mora vsebovati podatke o številu metastatskih bezgavk, številu vseh izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk, velikosti največjega zasevka in morebitnem ekстранodalnem širjenju zasevka.

DIAGNOZA MELANOMA KOŽE

Zgodnje prepoznavanje melanoma je ključni dejavnik za boljši izid zdravljenja in znižanje umrljivosti zaradi melanoma. V primerjavi z drugimi raki lahko melanom na koži prepoznamo oz. nanj posumimo s popolnoma neinvazivnim pristopom. Diagnozo melanoma postavimo na osnovi anamneze, kliničnega ter dermatoskopskega pregleda in histopatološke preiskave.

Pri kliničnem pregledu nam je v pomoč metoda **ABCDE**: **A** (angl. *Asymmetry*), **B** (angl. *Border*), **C** (angl. *Colour*), **D** (angl. *Diameter*), **E** (angl. *Evolution*). Na melanom posumimo, kadar je pigmentna sprememba nesimetrična, z nepravilnimi robovi, sestavljena iz več barv, v premeru večja od 6 mm in se spreminja. Omenjena metoda nam je v pomoč pri odkrivanju najpogostejših tipov melanoma — površinsko rastočega melanoma in lentigo maligna melanoma.

Preprosto pomagalo pri odkrivanju melanoma je tudi t.i. znak »grdega račka«. Pomeni pigmentno lezijo, ki je bistveno drugačna od drugih.

DERMATOSKOPIJA (dermoskopija, epiluminiscenčna mikroskopija, površinska mikroskopija kože)

Dermatoskopija je neinvazivna diagnostična metoda za opazovanje pigmentnih in nepigmentnih kožnih lezij. Omogoča nam opazovanje številnih struktur v kožnih lezijah, ki jih s prostim očesom ne vidimo.

Dermatoskop je sestavljen iz leče z desetkratno povečavo in sistemom za osvetlitev. Pri klasični (kontaktni) dermatoskopiji moramo na opazovani predel nanesti tanko plast kontaktne tekočine (mineralno olje, alkohol, vodo, ultrazvočni gel), ki prepreči odboj svetlobe s površine kože. Novejši dermatoskopi z uporabo polarizirajočih filtrov odstranijo odboj svetlobe s površine kože, zato uporaba kontaktne tekočine ni potrebna. Digitalna dermatoskopija omogoča računalniško shranjevanje dermatoskopskih slik in njihovo primerjavo.

S pomočjo dermatoskopa prikažemo strukture v epidermisu, na dermoepidermalni meji in v zgornjem delu dermisa. Ocenjujemo simetričnost lezije, rob, barvo, pigmentno mrežo in številne druge morfološke strukture.

Obstajajo številni algoritmi za prepoznavanje melanoma, vendar večina od njih zahteva dobro znanje dermatoskopije in veliko izkušenj. Najpreprostejši algoritem je t.i. tritočkovni seznam (angl. *three point checklist*), ki upošteva tri merila; asimetričnost lezije, nepravilna pigmentna mreža in strukture modro-bele barve. Če ugotovimo vsaj dve od naštetih treh meril, je treba lezijo izrezati in histopatološko pregledati.

Glede na vse prednosti pri zgodnjem odkrivanju melanoma, ki jih nudi dermatoskopija, ne smemo mimo dejstva, da približno 10 % melanomov nima tipičnih dermatoskopskih značilnosti. V sled temu dermatoskopija ne sme in ne more spremeniti klinične odločitve o biopsiji ali eksciziji sumljive kožne lezije, zlasti če obstajajo anamnestični podatki o hitri spremembi lezije, kljub odsotnosti specifičnih dermatoskopskih meril.

Zlati standard za dokončno diagnozo predstavlja histopatološka preiskava.

KLINIČNI IN HISTOLOŠKI (POD)TIPI MELANOMA

Glede na klinične in histološke značilnosti delimo melanom na štiri podtipe:

Površinsko rastoči melanom (angl. *superficial spreading melanoma*, SSM) je najpogostejši podtip in predstavlja približno 70 % vseh melanomov. Povezan je z intermitentno izpostavljenostjo UV-sevanju. Pri ženskah se najpogosteje pojavlja na nogah, pri moških na hrbtu. Vrh pojavljanja je med 40. in 60. letom. Lahko se pojavi *de novo* ali iz predobstoječega melanocitnega nevusa.

Lentigo maligna melanom (LMM) predstavlja 4–10 % vseh melanomov in je povezan s kumulativno izpostavljenostjo UV-sevanju. Najpogosteje se pojavlja na koži glave in vratu pri starejših od 65 let. Do prehoda lentigo maligna (melanom *in situ*) v lentigo maligna melanom (invazivni melanom) lahko preteče 10–15 let.

Nodularni melanom predstavlja približno 15 % vseh melanomov in je povezan z intermitentno izpostavljenostjo UV-sevanju. Najpogosteje se pojavlja med 50. in 60. letom, predvsem na trupu in okončinah, pogosteje pri moških. Zanj je značilna vertikalna rast, pogosto je ulceriran in v približno polovici primerov amelanotičen.

Akralni lentiginozni melanom (ALM) predstavlja približno 5 % vseh melanomov pri belcih. Najpogosteje ga odkrijemo po 60. letu. Pojavlja se na dlaneh, stopalih, pod nohti, na koži prstov rok in nog.

Med redkejše tipe melanoma uvrščamo dezmodoplastični melanom, nevoidni melanom, Spitzoidni melanom, maligni modri nevus.

ZDRAVLJENJE

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Biopsija pigmentne lezije

Biopsijo napravimo samo pri sumljivih pigmentnih lezijah. Profilaktične ekscizije klinično benignih pigmentnih lezij ne delamo. Pri dvomljivih pigmentnih lezijah lahko lezijo nekaj časa tudi opazujemo, vendar samo, če lezija ni zelo sumljiva za melanom, sicer je varnejša takojšna biopsija in histološka potrditev.

Biopsija pigmentne lezije naj bo ekscizija celotne lezije z lateralnim varnostnim robom 2–5 mm in v globino do podkožnega maščevja. Večji varnostni rob ni potreben, saj je 2–5 mm dovolj za benigne lezije (in 5 mm tudi za melanom *in situ*), hkrati pa ne moti morebitne kasnejše biopsije varovalne bezgavke, ki je indicirana pri melanomu.

Samo izjemoma lahko napravimo incizijsko ali "punch" biopsijo pri velikih suspektnih pigmentnih lezijah, kjer bi ekscizija povzročila nepotrebno mutilacijo (npr. na obrazu). Pri tem moramo biti pozorni, da napravimo biopsijo najbolj sumljivega predela in da zajema biopsija celotno debelino kože in pigmentne lezije.

Biopsijo suspektne pigmentne lezije v lokalni anesteziji napravi plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg ali kirurg onkolog najkasneje v štirih tednih po postavitvi klinične diagnoze. Biopsijski material mora biti poslan na histopatološko preiskavo, ki mora biti gotova najkasneje v treh tednih.

Kirurško zdravljenje primarnega melanoma

Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško — ekscizija celotne lezije z varnostnim robom zdrave kože, ki je odvisen od debeline primarnega melanoma. Minimalni varnostni rob je pri vseh invazivnih melanomih vsaj 1 cm (*Kategorija 1*). Maksimalni varnostni rob ni določen tako natančno, saj o tem nimamo zanesljivih podatkov randomiziranih raziskav.

Tabela 8. Varnostni rob pri eksciziji melanoma

T	Debelina	Varnostni rob
pTis	melanom <i>in situ</i>	5 mm (<i>Kategorija 2A</i>)
pT1	0 - 1 mm	1 cm (<i>Kategorija 1</i>)
pT2	1 – 2 mm	1-2 cm (<i>Kategorija 1</i>)
pT3-4	> 2 mm	2 cm (<i>Kategorija 2A</i>)

Varnostni rob v globino mora biti enak minimalnemu varnostnemu robu, ekscizija pod globoko fascijo pa ni potrebna. Pri vseh melanomih, pri katerih ni dosežen vsaj minimalni priporočeni varnostni rob, je indicirana reekscizija. Primarno ekscizijo in eventualno reekscizijo napravimo običajno v lokalni infiltrativni anesteziji.

Ekscizijo primarnega melanoma do priporočenega varnostnega roba opravi pri bolnikih stadija 0 in IA plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg ali kirurg onkolog čimprej oz. najkasneje v treh mesecih po postavitvi histološke diagnoze.

Pri bolnikih stadija IB-IIC eksciziji primarnega melanoma večinoma sledi biopsija varovalne bezgavke. Opravi jo kirurg onkolog najkasneje v treh mesecih po postavitvi histološke diagnoze.

Pri bolnikih stadija IIIB je poleg ekscizije primarnega melanoma potrebna še terapevtska disekcija bezgavčnih lož (*Kategorija 1*) in jo opravi kirurg onkolog v 2–4 tednih po postavitvi diagnoze.

Kirurško zdravljenje bezgavk

Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Bezgavke z zasevki lahko diagnosticiramo klinično (palpacija/UZ in citološka punkcija) ali pa s pomočjo biopsije varovalne bezgavke, kadar je tumorska masa zasevkov

premahnja, da bi jih zaznali klinično. V tem primeru govorimo o klinično okultnih zasevkih. Debelejši kot je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov v področnih bezgavkah.

Biopsija bezgavke

Pri vseh bolnikih z melanomom in klinično prizadetimi bezgavkami je potrebna biopsija bezgavke. Napravimo aspiracijsko biopsijo s tanko iglo in citološko preiskavo dobljenega materiala. Samo izjemoma lahko napravimo kirurško biopsijo in histološko preiskavo, vendar pri tem vedno tvegamo tumorsko kontaminacijo in s tem lokalno ponovitev bolezni. Ko ni možna aspiracijska biopsija s tanko iglo, kirurško biopsijo vedno kombiniramo s histološko preiskavo po metodi zaledenelega reza in v primeru pozitivnega rezultata tudi takojšnjo terapevtsko disekcijo. Negativna citološka preiskava ne izključuje zasevkov v klinično sumljivih področnih bezgavkah in jo zato vedno ponovimo (lahko tudi po intervalu nekaj tednov).

Pri bolnikih z melanomom in klinično neprizadetimi področnimi bezgavkami je postopek odvisen od verjetnosti zasevkov v bezgavkah.

Pri bolnikih stadija 0 in IA (tumorji T1a) je ta verjetnost nižja od 5–10 %, zato biopsija varovalne bezgavke ni potrebna.

Bolnikom stadija IB (tumorji T1b) predstavimo možnost biopsije varovalne bezgavke ter pretehtamo prednosti in slabosti posega ob dobri prognozi bolezni.

Bolnikom, ki imajo melanom debelejši kot 1 mm, predlagamo biopsijo varovalne bezgavke. Bolnik mora pri tem dobiti jasno informacijo o prednostih (najpomembnejša prognostična informacija in s tem najnatančnejša zamejitev bolezni) in neželenih posledicah (5- do 10-% možnost infekta, seroma, limfedema, krvavitve, tromboze, zapleti splošne anestezije) takšnega posega.

Biopsijo varovalne bezgavke opravi kirurg onkolog najkasneje 3 mesece po postavitvi histološke diagnoze primarnega melanoma.

Disekcija področnih bezgavčnih lož

Je radikalna odstranitev metastatskih bezgavk v posameznih področnih bezgavčnih ložah (vrat, pazduha, dimlje). Pri tem moramo upoštevati vsa načela onkološke kirurgije.

Vedno odstranimo tkivo celotne bezgavčne lože v bloku. Ekstirpacija posameznih povečanih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko približno ocenimo iz števila odstranjenih bezgavk. Tako število odstranjenih bezgavk ne sme biti manjše od 15 pri vratnih disekcijah, 10 pri disekciji pazduhe in 5 pri ingvinalni disekciji.

V primeru metastatskih bezgavk v obušesni slinavki je treba superficialno parotidektomijo vedno kombinirati z ustrezno vratno disekcijo (glede na lego primarnega tumorja).

Ingvinalno disekcijo kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk, ko PET-CT ali CT medenice pokažeta razsoj v iliakalne/obturatorne bezgavke. O ingvino-iliakalno obturatorni disekciji razmislimo tudi v primeru (*Kategorija 2B*):

- pozitivne Cloquetove bezgavke,
- klinične prizadetosti ingvinalnih bezgavk,
- prizadetosti ≥ 3 ingvinalnih bezgavk.

Tudi po primerno opravljenem kirurškem posegu so možne ponovitve, še zlasti pogoste so v področju vratu.

Disekcijo področne bezgavčne lože napravi kirurg onkolog v 2–4 tednih po postavitvi diagnoze.

Pri klinično ugotovljenih metastatskih bezgavkah brez sistemskega razsoja je disekcija področnih bezgavk zdravljenje izbora (*Kategorija 1*).

Pri bolnikih s pozitivno biopsijo varovalne bezgavke (klinično okultne metastatske bezgavke) pa je možno aktivno spremljanje (UZ regionalnih bezgavk na 3–12 mesecev) ali disekcija področnih bezgavk. Bolnik mora biti za to odločitev natančno informiran o prednostih in slabostih obeh metod.

Bolnikom vedno predlagamo tudi možnost vključitve v klinične raziskave.

Biopsija varovalne bezgavke

Je poseg, pri katerem sodelujejo kirurg, specialist nuklearne medicine in patolog, ki je posebej usmerjen v patologijo melanoma. Najprej s pomočjo limfoscintigrafije določimo, v katere bezgavčne lože drenira limfa iz področja primarnega melanoma in koliko je v posameznih ložah drenažnih (varovalnih) bezgavk.

V ta namen uporabljamo s ^{99m}Tc označen nanokoloid, ki ga injiciramo ob primarni melanom ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji označimo na kožo. Tik pred samo operacijo nato na ista mesta, kamor smo pred tem injicirali nanokoloid Tc99m, injiciramo še modrilo Patent Blue. To nam omogoči, da so varovalne bezgavke tudi modro obarvane. Varovalno bezgavko ločimo od ostalih bezgavk in maščevja s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost, in s pomočjo njene modre obarvanosti.

Vsako varovalno bezgavko po protokolu natančno preišče patolog. Intraoperativna histološka preiskava varovalne bezgavke po metodi zaledenelega reza je premalo natančna in je zato ne izvajamo. Biopsija varovane bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95-% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože.

Lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in mikrozasveki v drugih bezgavkah iste lože) je manj kot 5 %.

Biopsijo varovalne bezgavke naredi kirurg onkolog najkasneje 3 mesece po postavitvi histološke diagnoze primarnega melanoma

Neznan primarni melanom

Pri približno 4–12 % melanomov odkrijemo zasevke v bezgavkah (ali zelo redko sistemsko), ne da bi predhodno ali sočasno našli primarni melanom, prav tako pa tudi ni anamnestičnih podatkov o predhodnem primarnem melanomu. Zdravljenje je enako kot v primeru področnih zasevkov ob znanem primarnem melanomu — to je terapevtska disekcija celotne bezgavčne lože. Preživetje teh bolnikov se ne razlikuje od preživetja bolnikov z znanim primarnim melanomom (in enakim številom prizadetih bezgavk).

Disekcijo področne bezgavčne lože napravi kirurg onkolog v 4 tednih po postavitvi diagnoze (pozitivni citološki punkciji) (*Kategorija 1*).

Lokoregionarna ponovitev

Ob ponovitvi bolezni v obliki lokalne ponovitve, in-transit zasevkov ali zasevkov v področne bezgavke, diagnozo potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Z zamejitvenimi preiskavami (PET-CT, CT prsnega koša/abdomna) vedno izključimo sistemski razsoj.

Solitarni lokalni recidiv, kjer je verjetnost rezidualnega/novega primarnega melanoma (prisotnost epidermalne komponente – in situ ali radialne faze rasti), izrežemo z varnostnim robom kot pri primarnem melanomu (glej priporočene varnostne robove).

Lokalni recidiv (brez epidermalne komponente — in situ ali radialne faze rasti), in-transit zasevek izrežemo v zdravo z minimalnim varnostnim robom, tako da je rano možno primarno zašiti.

Če gre za solitarni lokalni recidiv ali in-transit zasevek, lahko predlagamo tudi biopsijo varovalne bezgavke.

Pri ponovitvi v področnih bezgavčnih ložah napravimo disekcijo bezgavčne lože.

Pri recidivih na ekstremitetah, kjer ni možna preprosta ekscizija (> 3–5 zasevkov), ali pri zelo hitro ponavljajočih se recidivih (prej kot v 3–6 mesecih) je možnih več načinov zdravljenja:

- Lokalno zdravljenje (*Kategorija 2B*)
 - elektrokemoterapija,
 - intralezijsko injiciranje (interferon, ...),
 - topično imikvimod,
 - obsevanje.
- Regionalno zdravljenje (*Kategorija 2B*)
 - ILP ali ILI z melfalanom +/- TNF
- Sistemsko zdravljenje (glej zdravljenje metastatske bolezni).

Odločitev o načinu zdravljenja vedno sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju. Če je le možno, te bolnike vključimo v različne klinične raziskave. Pri vseh bolnikih s kožnimi metastazami je indicirano skrbno spremljanje, saj je verjetnost multiplih sistemskih zasevkov velika.

Zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo najkasneje 4 tedne po postavitvi diagnoze.

RADIOTERAPIJA

Indikacije za XRT

Primarni tumor

Po eksciziji primarne lezije – adjuvantna RT (Kategorija 2B):

- neradikalna ekscizija (R1 ali R2) oz. resekcijski rob ≤ 5 mm od roba tumorja (tesen rob), kadar dodatna ekscizija ni več možna;
- dezmoplastični melanom po odstranitvi s tesnim ali pozitivnim robom, kadar reekscizija ni več možna, in/ali z obsežnim nevrotropizmom;
- mukozni melanom sinonazalnega trakta.

Brez ekscizije primarne lezije – terapevtska RT (Kategorija 2B):

- neresektabilne lezije
- v primerih, ko bi operacija povzročila večjo kozmetično ali funkcionalno okvaro (npr. obsežen *in situ* – lentigo maligna ali primarni melanom obraza);
- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni.

Regionalno razširjena bolezen

Po kirurški disekciji področnih bezgavk – adjuvantna RT (Kategorija 2B):

Adjuvantno obsevanje znižuje tveganje za ponovitev bolezni v operiranem področju (operiranih bezgavčnih ložah), ne vpliva pa na preživetje brez ponovitve bolezni in celotno preživetje. Zato je dobrobit adjuvantnega obsevanja treba z bolnikom skrbno pretehtati v odnosu do možnih stranskih učinkov oz. drugih (sistemskih) možnosti adjuvantnega zdravljenja.

- multiple pozitivne bezgavke: parotidna žleza ≥ 1 , vrat in pazduha ≥ 2 , pazduha, ingvino-femoralno ≥ 3 ;
- velike pozitivne bezgavke: premer prizadete cervikalne ali aksilarne bezgavke ≥ 3 cm oziroma ingvinalne bezgavke ≥ 4 cm;
- preraščanje bezgavčne kapsule;
- vraščanje v okolne strukture (npr. obušesno slinavko, mišico obračalko).

Brez disekcije regionalnih bezgavk – terapevtska ali paliativna RT (Kategorija 2B):

- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni;
- neresektabilna bolezen (s prizadetostjo bezgavk, sateliti, in-transit zasevki);
- rezidualna bolezen (po disekciji bezgavk ali eksciziji satelitnih lezij, in-transit zasevkov);
- po biopsiji varovalne bezgavke ali po tehnično neustrezni disekciji področnih bezgavk (npr. nodektomiji), ko je potrebna obsežnejša operacija, pa te bolnik ne dovoli ali zanjo ni sposoben.

Sistemska razširjena bolezen

Zasevki v možganih

- Stereotaktična radiokirurgija (SRS)
 - Kot primarno zdravljenje: do trije zasevki velikosti ≤ 3 cm (previdnost pri zasevkih > 3 cm)
 - Kot adjuvantno zdravljenje: manjša pooperativna votlina (do 5 cm)
- Stereotaktična radioterapija (SRT)
 - o kot primarno zdravljenje: zasevki > 4 cm
 - o kot adjuvantno zdravljenje: pooperativne votline > 5 cm
- Obsevanje cele glave
 - o kot primarno (paliativno) zdravljenje:
 - bolniki s simptomi, vendar zadovoljivim splošnim stanjem, ki niso primerni za SRS/SRT (multipli in/ali veliki zasevki)
 - bolniki z znaki karcinomatose mening (kliničnimi, radiološkimi, patološkimi)
 - o kot adjuvantno zdravljenje:
 - kadar adjuvantna SRS/SRT ni na mestu (povzroča večji upad kognitivnih funkcij; v primerjavi s samo operacijo zvišuje lokalno kontrolo, a ne vpliva na preživetje)
 - ob sumu na pridruženo karcinomatozo mening in/ali ko SRS/SRT tehnično ni izvedljiva (ni možnosti MR-slikanja).

Ostali zasevki

- adjuvantna RT po operaciji solitarnih zasevkov;
- paliativno zdravljenje zasevkov, ki povzročajo simptome.

Priporočeni režimi obsevanja

Optimalne doze in režimi niso natančno določeni; najpogosteje uporabljeni režimi obsevanja za posamezne klinične situacije so navedeni spodaj.

Primarni tumor

- terapevtska RT

64–70 Gy v 32–35 fx/6–7 tednov

50–57,5 Gy v 20–23 fx/4–5 tednov

36–40 Gy v 8–10 fx/2 tednih

35 Gy v 5 fx/2–2,5 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan)

- adjuvantna RT

60–66 Gy v 30–33 fx/6–7 tednih

48 Gy v 20 fx/4 tednih

36–40 Gy v 8–10 fx/2 tednih

30 Gy v 5 fx/2–2,5 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan)

Regionalno razširjena bolezen

- adjuvantna RT

50–66 Gy v 25–33 fx/5–7 tednih

48 Gy v 20 fx/4 tednih

30 Gy v 6 fx/3 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan)

- terapevtska oz. paliativna RT

24–27 Gy v 3 fx/1–1,5 tednu (2-krat/teden ali vsak drugi dan)

32 Gy v 4 fx/4 tednih

40 Gy v 8 fx/4 tednih

50 Gy v 20 fx/4 tednih

30 fx v 5–10 fx/2 tednih

60–70 Gy v 30–35 fx/6–7 tednih

Možganski zasevki, stereotaktično obsevanje

- terapevtska SRS: odvisno od velikosti zasevka, 15–24 Gy

- terapevtska SRT: odvisno od velikosti zasevka, 24–27 Gy/3 fx ali 25–35 Gy/5 fx

- adjuvantna SRS: odvisno od velikosti po-kirurške votline, 12–20 Gy

- adjuvantna SRT: odvisno od velikosti po-kirurške votline, 24–27 Gy/3 fx ali 25–35 Gy/5 fx

Možganski zasevki, obsevanje cele glave

- paliativna RT in adjuvantna RT:

30 Gy v 10 fx/2 tednih

37,5 Gy v 15 fx/3 tednih

20 fx v 5 fx/1 tednu

Zunajmožganski zasevki

- paliativna RT

8 Gy v 1 fx/1 dan

20 Gy v 5 fx/1 teden

30 Gy v 5 fx/2 tednih

30 Gy v 10 fx/2 tednih

50 Gy v 20 fx/5 tednih
40 Gy v 8 fx/4 tednih
32 Gy v 4 fx/4 tednih
24–27 Gy v 3 fx/1–1,5 tednu

- ablativna RT neoperiranih zasevkov

- o uporaba konformnih obsevalnih tehnik (stereotaktično obsevanje telesa, SBRT): višji delež lokalne kontrole; dobrobit mora upoštevati potencialno toksičnost zdravljenja
SBRT zasevkov v hrbtenici: 16–24 Gy/1 fx, 20–24 Gy/2 fx/1 teden, 24–27 fx/3 fx/1 teden, 25–30 Gv/5 fx/2 tedna
SBRT zasevkov drugod v telesu: 48–60 Gy/3 fx/1 teden, 40–60 Gx/4–5 fx/2 tedna, 16–24 Gy/1 fx

Kombiniranje obsevanja in sistemskih zdravil

Zaviralci BRAF in/ali MEK lahko interagirajo z RT, kar vodi do povečane toksičnosti (v centralnem živčnem sistemu, pljučne in visceralne). Zato je pri načrtovanju frakcionirane RT njihovo aplikacijo treba ukiniti (pred pričetkom RT) oz. odložiti (po zaključku RT) za ≥ 3 dni in za ≥ 1 dan pri načrtovani SRS.

Pozornost pri časovnem usklajevanju je potrebna tudi pri kombiniranju RT (še posebej v primeru hipofrakcionacije) in zdravljenja z interferonom, imunoterapijo in zaviralci kontrolnih točk.

Tehnike obsevanja

Izbor tehnike obsevanja (tj. lega bolnika, orientacija obsevalnih polj in težkanje, energije oz. vrste žarka) je prilagojen posamezni klinični situaciji in namenu obsevanja (terapevtsko/adjuvantno ali paliativno).

Obsevanje se predvidoma začne v 6 tednih, vodi ga radioterapevt.

DOLOČANJE MUTACIJ V GENU *BRAF*, *NRAS* IN *c-KIT*, IZRAŽENOST LIGANDA PD-1 (PD-L1)

BRAF

Poleg histološko potrjene diagnoze in določitve stadija bolezni so pri zdravljenju melanoma zelo pomembne tudi **genetske značilnosti tumorja**. Ena izmed teh je prisotnost **mutacije BRAF V600 (najpogostejše BRAF V600E, BRAF V600K in druge)**, ki pomembno vpliva na aktivacijo z mitogenom aktivirane protein kinazne (MAPK) signalne poti, ki v celicah regulira proliferacijo in preživetje celic. Posledica spremenjene aktivacije je razvoj rakavih celic. Do spremenjene aktivacije MAPK signalne poti lahko pride zaradi različnih mehanizmov, kot so mutacije genov proteinov, vključenih v te signalne poti (mutacije gena *BRAF*, *RAS*). Bolnikov s prisotno mutacijo gena *BRAF* je približno 50 %.

Pri bolnikih z melanomom s prisotno mutacijo BRAF V600 se kot standardno zdravljenje med drugim uporablja kombinacija zaviralca BRAF in MEK (vemurafenib+kobimetinib, dabrafenib+trametinib) oziroma zaviralec BRAF v monoterapiji pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z zaviralcem MEK.

NRAS

Določanje mutacije v **genu NRAS** se še ne izvaja rutinsko. Zaenkrat poteka zdravljenje z zaviralci MEK ob prisotni mutaciji v genu NRAS le v okviru kliničnih raziskav, ker še nimamo dovolj podatkov o učinkovitosti za zdravljenje v redni klinični praksi.

c-KIT

Mutacije v **genu c-KIT** so prisotne pri okoli 10 % vseh bolnikov z melanomom, predvsem pri mukoznem in akralnem melanomu. Pri bolnikih z aktivirajočimi mutacijami v genu *c-KIT* prihaja v poštev zdravljenje z zaviralcem c-KIT v 2. in nadaljnjih redih zdravljenja metastatske bolezni, po predhodni obravnavi na multidisciplinarnem konziliju.

Izraženost PD-L1

Povečana izraženost PD-L1 zaenkrat nima napovednega pomena za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi in se ne določa rutinsko v vsakodnevni klinični praksi.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Pri odločitvi o sistemskega zdravljenju bolnikov s kožnim melanomom upoštevamo ameriške in evropske smernice in priporočila — NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in ESMO (European Society for Medical Oncology).

Ob prvem pojavu bolezni v obliki stadija IV zasevke vedno potrdimo z biopsijo. Ta lahko vključuje tankoigelnno biopsijo, biopsijo z debelo iglo, incizijsko ali ekscizijsko biopsijo. Za določanje mutacij v genih *BRAF* in *KIT* uporabimo vedno, ko je to mogoče, histološke vzorce zasevka.

Sistemskega zdravljenje bolnikov z melanomom vodi internist onkolog.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

Zdravljenje se predvidoma začne v 8 tednih po zadnji operaciji.

Bolniki z operiranim melanomom **stadija IA, IB in stadija IIA** ne potrebujejo pooperativnega sistemskega zdravljenja.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje vključuje imunoterapijo (interferon alfa 2b, anti-CTLA-4 in anti-PD-1 monoklonalna protitelesa) in tarčna zdravila (pri potrjeni mutaciji v genu *BRAF* kombinacija zaviralca BRAF in MEK).

S pooperativnim adjuvantnim sistemskim zdravljenjem zdravimo bolnike:

- **stadij IIB in stadij IIC:** opazovanje ali interferon alfa 2b v visokih odmerkih po Kirwoodovi shemi 20 MIE/m² 5 dni zapored na teden en mesec, nato 10 MIE/m² intramuskularno trikrat na teden 11 mesecev zapored (**Kategorija 2B**)
- **stadij IIIA nizko rizični** (velikost zasevka v regionalni bezgavki <1mm): opazovanje ali interferon alfa 2b v visokih odmerkih po Kirwoodovi shemi 20 MIE/m² 5 dni zapored na teden en mesec, nato 10 MIE/m² intramuskularno trikrat na teden 11 mesecev zapored (**Kategorija 2A**)

- **stadij IIIA visoko rizični** (velikost zasevka v regionalni bezgavki >1mm), **stadij IIIB in stadij IIIC v primeru potrjene mutacije v genu *BRAF***: kombinacija zaviralca BRAF — dabrafenib in zaviralca MEK — trametinib po predpisani shemi 1 leto (**Kategorija 1**)*
- **stadij IIIA visoko rizični** (velikost zasevka v regionalni bezgavki >1mm), **stadij IIIB in stadij IIIC brez mutacije v genu *BRAF***: visokodozni ipilimumab* (10mg/telesno težo) po shemi prve 4 aplikacije na 3 tedne, nato 1 aplikacija na 12 tednov do polnih 3 let (**Kategorija 1**)*
- **stadij IIIB, IIIC in IIID po resekciji (primarnega melanoma in disekciji regionalnih bezgavk) brez mutacije v genu *BRAF***: nivolumab po predpisani shemi 3 mg/telesno težo na 2 tedna 1 leto (**Kategorija 1**)*.

* Ko bo zdravljenje odobreno s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) in razvrščeno na listo B zdravil in s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

• Ajuvantno zdravljenje z visokodoznim ipilimumabom (10mg/tt) po shemi 3 leta odbor strokovnjakov smernic NCCN priporoča pri bolnikih z zasevki v štirih ali več odstranjenih regionalnih bezgavkah.

Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega kožnega melanoma

Sistemsko zdravljenje napredovalega metastatskega kožnega melanoma vključuje sistemske kemoterapije, imunoterapije (anti-CTLA-4 in anti-PD-1 monoklonalna protitelesa) in tarčna zdravila (pri potrjeni mutaciji v genu *BRAF* monoterapija z zaviralcem BRAF, kombinacija zaviralca BRAF in MEK).

Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo

Sistemska kemoterapija je malo učinkovita v zdravljenju malignega melanoma. Objektivne odgovore na zdravljenje daje v 15–20 %, popolne odgovore v manj kot 5 %. Njeno mesto je v 2. ali 3. redu zdravljenja, odvisno od predhodne terapije (imunoterapija in pri potrjeni mutaciji v genu *BRAF* tarčno zdravljenje) in splošnega stanja bolnika.

V sistemske zdravljenju uporabljamo:

- dakarbazin (DTIC) (**Kategorija 2A**)
- temozolamid (**Kategorija 2A**)
- karboplatin/paklitaksel (**Kategorija 2A**)
- kombinirano kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin ali njegove analoge, v kombinaciji z alkaloidi vinka in derivati nitroza ureje (**Kategorija 2B**)

Sistemsko zdravljenje s tarčnimi zdravili in imunoterapijo

Osnovni principi:

Za zdravljenje metastatske bolezni se odločamo individualno pri vsakem bolniku, odvisno od prisotnosti mutacije v genu *BRAF*, obsežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni.

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni v prvem redu:

- **Imunoterapija:**
Anti-PD-1 monoterapija:
 ◇ nivolumab (**Kategorija 1**)
 ◇ pembrolizumab (**Kategorija 1**)
Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:
 ◇ nivolumab+ipilimumab po predpisani shemi (**Kategorija 1**)*
- **Tarčno zdravljenje pri prisotni mutaciji v genu BRAF:**
Kombinacija zaviralca BRAF in MEK:
 ◇ dabrafenib+trametinib (**Kategorija 1**)
 ◇ vemurafenib+kobimetinib (**Kategorija 1**)
V primeru kontraindikacij za zaviralec MEK monoterapija z zaviralcem BRAF:
 ◇ dabrafenib
 ◇ vemurafenib

* Ko bo zdravljenje odobreno s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) in razvrščeno na listo B zdravil in s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni ob progresu v 2. redu in nadaljnjih redih (odvisno od zdravljenja 1. reda):

- **Imunoterapija:**
Anti-PD-1 monoterapija:
 ◇ nivolumab (**Kategorija 1**)
 ◇ pembrolizumab (**Kategorija 1**)
Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:
 ◇ nivolumab+ipilimumab po predpisani shemi (**Kategorija 1**)*
- **Tarčno zdravljenje pri prisotni mutaciji v genu BRAF:**
Kombinacija zaviralca BRAF in MEK:
 ◇ dabrafenib+trametinib (**Kategorija 1**)
 ◇ vemurafenib+kobimetinib (**Kategorija 1**)
V primeru kontraindikacij za zaviralec MEK monoterapija z zaviralcem BRAF:
 ◇ dabrafenib
 ◇ vemurafenib
- **Ipilimumab v monoterapiji (**Kategorija 2A**)**
- **Sistemska kemoterapija (**Kategorija 2A**)**
- **c-KIT zaviralec imatinib pri prisotnih aktivirajočih mutacijah gena KIT (**Kategorija 2A**)**

Pri slabem splošnem stanju bolnika in ko je specifično sistemsko zdravljenje izčrpano, potrebujejo bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

Sistemsko zdravljenje redkih (nekožnih) tipov melanoma

Med te melanome sodijo akralni, mukozni in okularni melanom, predstavljajo manj kot 10 % vseh melanomov.

Standardnega **adjuvantnega sistemskega zdravljenja** pri teh tipih melanoma ni registriranega in jih mednarodne smernice ne priporočajo.

Pri odločitvi o vrsti **sistemskega zdravljenja metastatske bolezni** se odločamo enako kot pri metastatskem kožnem melanomu, odvisno od prisotnosti mutacije v genu *BRAF*, obsežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. Ob slabem splošnem stanju bolnika in ko je specifično sistemsko zdravljenje izčrpano, potrebujejo ti bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

PRIPOROČILA ZA SPREMLJANJE BOLNIKOV

Pri bolnikih stadijev 0 in IA je potreben pregled pri operaterju (plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog) v 1 mesecu po posegu, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk. Nato bolnike spremlja dermatolog 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Prva obravnava pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo, mora biti 3–6 mesecev po eksciziji.

Pri bolnikih stadija IB je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Prvo leto ga opravlja kirurg onkolog, nato pa je združen s pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo in je 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Pri bolnikih stadija IIA je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Prvi dve leti ga opravlja kirurg onkolog, nato pa je združen s pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo, in je 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Pri bolnikih stadijev IIB in IIC je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Opravlja ga kirurg onkolog. Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Pri bolnikih stadijev IIIA, IIIB in IIIC je potreben klinični pregled, ki vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk na 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto. Opravlja ga kirurg onkolog. Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 2-krat letno prvih 5 let, nato 1-krat letno do konca življenja.

Bolnike s stadijem IV med zdravljenjem spremlja internist onkolog. Asimptomatske bolnike stadija IV po zaključku zdravljenja spremljamo vsake 3–4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3.–5. leto, nato pa po presoji lečečega onkologa.

Namen kliničnih pregledov pri bolnikih z melanom po primarnem zdravljenju je odkriti morebitno ponovitev bolezni. V ta namen lahko poleg inspekcije in palpacije mesta ekscizije in regionalnih bezgavk uporabljamo tudi določitev tumorskega markerja S-100 v serumu.

Slikovne preiskave (CT, MR, PET-CT) opravljamo vedno ob simptomih in znakih, pri stadijih IIB-IV pa po presoji onkologa tudi periodično na 3–12 mesecev prva 3 leta.

Namen dermatoloških pregledov po primarnem zdravljenju je odkritje novih primarnih melanomov, zato mora takšen pregled vedno vključevati tudi dermatoskopijo.

SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA

Mukozni melanom

Mukozni melanom je redek (< 1%). Pojavlja se v ustih, nosu, požiralniku, žolčniku, sečnici, zadnjiku, vulvi in nožnici. Običajno je brez posebnih simptomov, zato ga odkrijemo pozno in je njegova prognoza slaba. Razen izjemoma so pigmentne lezije na sluznicah redke, zato ob

takih znakih vedno pomislimo na melanom, posebej v primeru (lažje dostopnih) sprememb na ustni sluznici.

Akralni lentiginozni melanom

Akralni lentiginozni melanom se pojavi na zadebeljeni koži podplatov in dlani. Pri temnopoltih ljudeh je to prevladujoča lokalizacija melanoma. Diagnostika in zdravljenje se ne razlikujeta od postopkov pri drugih tipih melanoma. Zaradi lokalizacije so bolj priporočljivi lokalni režnji za pokrivanje defektov na podplatih ali kožni presadki z enake lokacije drugega uda.

Subungvalni melanom

Subungvalni melanom je često težko odkriti zgodaj, zato je potrebna pozornost pri katerikoli pigmentaciji v področju nohtov. Prognoza je praviloma slabša, ker je invazija ob odkritju že globoka. Diferencialno diagnostično prideta v poštev hematoma in glivična infekcija nohta. Poseben problem so amelanotične lezije, zato je potrebna pozornost pri vseh procesih na nohtih. Najčešče sta prizadeta palca (rok in nog).

Dezmoplastični melanom

Dezmoplastični melanom je redka oblika melanoma, ki jo karakterizirajo vretenaste celice, skleroza dermisa (dezmoplazija) in nevrotropizem. Pri dezmoplastičnih in nevrotropnih lezijah je velika nevarnost ponovitve, ker so slabo omejeni, infiltrirajo živce in često amelanotični. Priporočeno je dodati vsaj 1 cm k siceršnjemu varnostnemu robu glede na debelino tumorja.

Multipli primarni melanomi

Multipli primarni melanomi so relativno pogosti. Sočasni vznik dveh ali več primarnih tumorjev je sicer bolj izjema, metahrono pa vzniknejo novi primarni tumorji pri 5 % bolnikov. Multipli (metahroni) melanomi so sicer pogostejši pri bolnikih s številnimi atipičnimi nevusi, vendar lahko nastanejo pri kateremkoli bolniku z melanomom. Zdravljenje je odvisno od debeline vsakega posameznega melanoma. Nobeno sistemsko zdravljenje do sedaj ni vplivalo na nastanek drugega (ali naslednjega) melanoma.

Melanom v otroštvu

Melanom je redek pri otrocih, mlajših od 12 let, vendar se klinične značilnosti ujemajo s tistimi pri odraslih. Diferencialno diagnostično pride v poštev pigmentirani Spitzov nevus. Klinično je obe entiteti težko ločiti, zato je priporočljiva ekscizijska biopsija. Pri diagnozi melanoma je smiselno še dodatno mnenje ali revizija histologije. Ko je melanom potrjen, se zdravljenje praviloma ne razlikuje od zdravljenja pri odraslih.

Melanom v nosečnosti

Raziskave niso mogle potrditi vpliva nosečnosti na prognozo. Čeprav so melanomi v nosečnosti običajno debelejši, nosečnost ne poslabša prognoze, ki je bistveno odvisna od invazije primarnega tumorja. Zaradi možnosti prehoda melanomskih celic prek posteljice je treba le to po porodu ženske z boleznijo stadija IV skrbno pregledati in opraviti patohistološko preiskavo. Če so v posteljici ugotovljeni zasevki, je treba novorojenčka vključiti v program sledenja na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana.

Čeprav nosečnost ne vpliva na prognozo, pa obstaja soglasno mnenje, da pri ženskah z melanomi, debelejšimi od 1,5 mm, odsvetujemo zanositev vsaj dve leti po odstranitvi primarnega tumorja. Pri bolnicah, pri katerih je prišlo do področnega razsoja v bezgavke, pa

odsvetujemo zanositev vsaj 5 let po disekciji bezgavk, saj je nevarnost sistemskega razsoja še mnogo večja (> 50-%).

Zdravljenje primarnega melanoma in bezgavk se pri nosečnici ne razlikuje od običajnega zdravljenja, le v visoki nosečnosti je bolje počakati z disekcijo bezgavk ali inducirati zgodnejši porod zaradi predvidenega posega. Pri diseminiranem melanomu je seveda treba upoštevati morebitni vpliv radioterapije in/ali sistemskega zdravljenja na plod.

Hormonsko nadomestno zdravljenje in oralna kontracepcija

Ni podatkov, da bi nadomestno zdravljenje s hormoni ali uporaba hormonske kontracepcije vplivala na pojav ali potek melanoma.

LITERATURA

1. Alper JO. Congenital Nevi. Arch Dermatol 1985; 121: 734-5.
2. Anonymous. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. 2007 www.nccn.org
3. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Frankenthaler RA, Garden AS, Goepfert H, Ha CS, Byers RM. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 795-8.
4. Anonymous. NIH Consensus Conference. Diagnosis and Treatment of Early Melanoma. JAMA 1992;268:1314–1319.
5. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. J. Am. Acad. Dermatol., 2003; 48 (5): 679 -689.
6. Baer SJ, Schultz D, Synnestvedt M et al. Desmoplasia and neurotropism. Cancer 1995;76:2242–2247.
7. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001; 19(16):3635-48.
8. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas 1 to 4mm. Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993;218:262–269.
9. Bartenjev I. Površinska mikroskopija kože. V: Zbornik predavanj - 4. Kogojevi dnevi. Ljubljana: Dermatološka klinika, 1996: 175-80.
10. Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Vloga dermatologa v preventivi malignih tumorjev kože. Radiol Oncol 1999; 33 (Suppl 1): S80 – S85).
11. Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Epidemiologija, etiopatogenetski vplivi in možnosti preprečevanja malignih tumorjev kože. Zdr. Vestn., 1999; 68 (Suppl. 2): 25-8.
12. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Hansen PV, Vondermaase H, Meder J. Clinical radiobiology of Malignant melanoma. Radiother Oncol 1989; 16: 169-82.
13. Burg G, Nestle F, Dummer R. Neue Erkenntnisse zum malignen Melanom. Dt Arztebl 1997; 94: A-1191-96.
14. Calabro A, Singletary SE and Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. Arch Surg 1989;124:1051–1055.
15. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ et al. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. Cancer 1995;75:478–494.
16. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R and Mihm MC. Melanoma in children. N Engl J Med 1995;332:656–662.
17. Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K et al. Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma Unit from 1960 to 1991. J Am Coll Surg 1995;180:402–409.
18. Crowley NJ. Lymph node dissection in malignant melanoma. The case against elective lymphadenectomy. Surg Oncol Clin North Am 1992;1:223–246.
19. Drepper H, Kohler CO, Bastian B et al. Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients. Results of a multicenter study of 3616 patients. Cancer 1993;72:741–749.

20. Giles G, Staples M, McCredie M et al. Multiple primary melanomas: an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. *Melanoma Res* 1995;5:433–438
21. Golouh R, Bračko M, Frković Grazio S, et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije. Ljubljana, Onkološki inštitut 1994
22. Güven K, Kittler H, Wolff K, Pehamberger H. Cisplatin and carboplatin as secondline chemotherapy in dacarabazine resistant melanoma patients. *Melanoma Res* 2001;11; 411–415.
23. Heaton KM, El-Naggar A, Ensign LG et al. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 1994;219:197–204.
24. Hill D, White V, Marks R et al. Changes in sun-related attitudes and behaviours, and reduced sunburn prevalence in a population at high risk of melanoma. *Eur J Ca Prevent* 1993;2:447–456.
25. Holly EA and Cress RD. Melanoma and pregnancy. In: Gallagher RP and Elwood JM, eds. *Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma*. Kluwer, Boston 1994.
26. Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:661–668.
27. Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995;141:943–950
28. Illig L, Weidner F, Hundeiker M, et al. Congenital Naevi < 10 cm as Precursors to Melanoma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1274-81.
29. Incidenca raka v Sloveniji. Register raka Slovenije, Onkološki inštitut 2002.
Jonk A, Kroon BBR, Mooi WJ et al. Value of therapeutic neck dissection in patients with melanoma. *Diagn Oncol* 1993;3:268–270.
30. Karakousis CP and Driscoll DL. Groin dissection in malignant melanoma. *Br J Surg* 1994;81:1771–1774.
31. Khayat D, Coeffic D, Antroine EC. Overview of medical treatments of metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 414-427.
32. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High and low dose interferon alfa 2b in high risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-2458.
33. Kreusch J, Rassner G. Standardisierte auflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nichtmelanozytischer Pigmentmale. *Hautarzt* 1991; 42: 77-83
34. Lyons JH and Cockerell CJ. Elective lymph node dissection for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:467–480.
35. MacKie RM. *Skin Cancer*. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd, 1996: 178- 82.
36. Marty M, Serša G, Garbay JR et al. Electrochemotherapy – an easy highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases. *EJC Suppl* 2006; 4: 3-13.
37. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N et al. Elective lymph node dissection: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203–213.
38. Morton DL, Wen DR and Cochran AJ. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992;1:247–259.
39. Milton GW, Shaw HM and McCarthy WH. Occult primary malignant melanoma: factors influencing survival. *Br J Surg* 1977;64:805–808.

40. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751–1756.
41. Norman J, Cruse CW, Wells KE et al. Metastatic melanoma with an unknown primary. *Ann Plast Surg* 1992;28:81–84.
42. O'Brien CJ, Gianoutsos MP and Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 1992;16:222–226.
43. O'Rourke MG and Altmann CR. Melanoma recurrence after excision. Is a wide margin justified? *Ann Surg* 1993;217:2–5.
44. Peters LJ, Byers RM, Ang KK. Radiotherapy for melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma*. Lippincott: Philadelphia, 1992.
45. Piepkorn M. On the nature of histologic observations: the case of the Spitz nevus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:248–254.
46. Punt CJA, Eggermont AMM. Adjuvant interferon alpha for melanoma revisited: News from old and new studies. *Ann Oncol* 2001;12:1663-1666.
47. Rassner G. Früherkennung des Melanoms der Haut. *Hautarzt* 1988; 39: 396-401.
48. Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS et al. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness melanoma. *Ann Surg* 1993;198:379–385.
49. Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG et al. Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 1995;130:88–92.
50. Ringborg U, Andersson R, Eldh J et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm. *Cancer* 1996;77: 1809–1814.
51. Rompel R, Garbe C, Buttner P et al. Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched-pair analysis. *Melanoma Res* 1995;5:189–194.
52. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255–266.
53. Rudolf Z. Adjuvantno zdravljenje malignega melanoma. Bartenjev I, Rudolf Z (ured): Simpozij o malignem melanomu in kožnem raku. *Radiol Oncol* 1999;33: Suppl1, S55-63.
54. Rudolf Z. Maligni melanom kože. *Onkologija* 1997;1(1): 19-23.
55. Rudolf Z, Strojani P. DTIV vs IFN-alpha plus DTIC in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Neoplasma* 1996;43: 93-97.
56. Slingluff CL, Stidham KR, Ricci WM et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994;219:120–130.
57. South Australian Cancer Registry. *Epidemiology of Cancer in South Australia*.
58. Incidence, mortality and survival 1977–1995. Incidence and mortality 1995. South Australian Cancer Registry 1996, Adelaide.
59. Smithers BM, McLeod GR and Little JH. Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J Surg* 1992;16:186–190.
60. Sterne GD, Murray DS and Grimley RP. Iliinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 1995;82:1057–1059.

61. Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88: 88-94.
62. Strojjan P, Rudolf Z. Immunotherapy with recombinant interferon alpha 2b plus dacarbazine in the treatment of advanced malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7: 420-27.
63. Strojjan P, Lamovec J. Prepubertal malignant melanoma: report of three cases. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 163-169.
64. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995;5:255–260.
65. Westerdahl J, Olsson H, Masback A et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994;140:691–699.
66. Wong JH and Morton DL. Management of primary mucosal melanoma In: Lejeune FJ, Chaudhuri PK and Das Gupta TK.,eds. *Malignant Melanoma*. McGraw Hill, New York, 1994, 337–342.
67. Velez A, Walsh D and Karakousis CP. Treatment of unknown primary melanoma. *Cancer* 1991;68:2579–2581.
68. Veronesi U and Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438–441.
69. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (17.01.2018)
70. Pavlović MD, Adamič M. Priročnik dermoskopije. *Eroica*. 2009; 10-11.
71. Bartenjev I, Mervic L. Melanom. V: Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. *Kožne in spolne bolezni-3. dopolnjena izd.* Katedra za dermatovenerologijo Medicinske fakultete Univerze v Mariboru in Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, Združenje slovenskih dermatovenerologov. 2017; 27: 331-5.
72. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research*. 2014; 28: 1005-11.
73. Bastian BC, Lazar A. Melanoma. In: Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. *McKee's Pathology of the Skin*. Elsevier. 2012; 26: 1221-2.
74. Puig S, Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. In: Argenziano G, Zalaudek I, Giacomel J. *Dermoscopy*. Elsevier. 2013; 565-77.
75. Sebolt-Leopold JS, Herrera R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to treat cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:937-947.
76. McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL, et al. Roles of the RAF/MEK/ERK and I3K/PTEN/AKT pathways in malignant transformation and drug resistance. *Advan Enzyme Regul* 2006;46:249-279.
77. Claperón A, Therrien M. KSR and CNK: two scaffolds regulating RAS-mediated RAF activation. *Oncogene* 2007;26:3143-3158.
78. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4340-6. Epub 2006 Aug 14.
79. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14:7.

- 80.Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19:2370.
- 81.Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008; 112:982.
- 82.Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:493.
- 83.Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:522.
- 84.Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375:1845.
- 85.Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:393.
- 86.Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824.
- 87.Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1813.
- 88.Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA* 2016; 315:1600.
- 89.Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:908.
- 90.Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2017; :JCO2017756270.
- 91.Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521.
- 92.Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320.
- 93.Weber JS, D Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 37): a randomized, controlled, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-384.
- 94.Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients with ipilimumab-naïve advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE–006 study who completed pembrolizumab treatment (abstract 9504). 2017 American Society of Clinical Oncology annual meeting.
- 95.Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390:1853.

96. Petrella TM, Robert C, Richtig E, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 86:115.
97. Hodi FS, O' Day SJ, McDermot DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med* 2010.;364:2517-2526.
98. Robert C, Thomas I, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Eng J Med* 2011;364:2517-2526.
99. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877.
100. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:444.
101. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017.
102. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372:30. Robert C,
103. Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib + trametinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma (abstract LBA40). Presented at the 2016 European Society for Medical Oncology meeting.
104. Long GV, Grob JJ, Nathan P, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2016.
105. Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* 2017; :JCO2017741025.
106. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014; 15:954.
107. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867. Larkin JM, Yan Y, McArthur GA, et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9006)
108. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1248.
109. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600- mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Eng J Med* 2012;366:707-714.
110. Chapman reference under Vemurafenib with: McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma 8BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomized, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323-332. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-

mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087-1095.

111. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;380:358-365.

112. Silva PI, Long GV. Systemic therapy in advanced melanoma: integrating targeted therapy and immunotherapy into clinical practice. *Curr Opin Oncol* 2017, 29:484-492.

113. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305:2327.

114. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013; 31:3182.

115. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19:21-34.

116. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158.

117. Patel PM, Suci S, Mortier L, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomized phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011; 47:1476.

118. Wienik PH and Einzig AL. Taxol in malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993; 15:185-187.

119. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-382.

120. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2010; 116:155.

121. Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2015; 26:2267.

122. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:373.

123. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:2823.

124. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma Version 2.2018*; National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf, 18. March 2018