



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Priporočila
za obravnavo bolnikov
z melanomom kože
elektronska izdaja

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, januar 2024

Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom kože

Urednik: doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

Avtorji:

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., specialistka interne medicine in internistične onkologije prof.

dr. Primož Strojan, dr. med., specialist radioterapije

doc. dr. Barbara Perić, dr. med., specialistka splošne kirurgije

prof. dr. Marko Hočvar, dr. med., specialist splošne kirurgije

Katarina Šmuc Berger, dr. med., specialistka dermatovenerologije

prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., specialistka javnega zdravja

Olga Blatnik, dr. med., specialistka patologije

Katarina Zevnik, dr. med., specialistka nuklearne medicine

Nina Boc, dr. med., specialistka radiologije

doc. dr. Martina Reberšek, dr. med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Nežka Hribernik, dr. med., specialistka internistične onkologije

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med., specialistka internistične onkologije

Karla Berlec, dr. med., specializantka internistične onkologije

izr. prof. dr. Nada Kozjek Rotovnik, dr. med., specialistka anesteziologije, intenzivne in perioperativne medicine ter terapije bolečine

dr. Maja Ebert Moltara, dr. med., specialistka internistične onkologije

Jernej Benedik, dr. med., specialist internistične onkologije

prof. dr. Boštjan Luzar, dr. med., specialist patologije

prof. dr. Jože Pižem, dr. med., specialist patologije

Marko Boc, dr. med., specialist internistične onkologije

Marija Ignjatović, dr. med., specialistka internistične onkologije

mag. Katarina Karner, dr. med., specialistka radioterapije

Gaber Plavc, dr. med., specialist radioterapije

Marko Kokalj, dr. med., specialist radioterapije

prof. dr. Marko Snoj, dr. med., specialist splošne kirurgije

doc. dr. Katarina Trčko, dr. med., specialistka dermatovenerologije

2. izdaja

Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, januar 2024

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 187222787

ISBN 978-961-7029-79-6 (PDF)

KAZALO	Stran
POVZETEK.....	03
UVOD.....	06
PREVENTIVNI UKREPI.....	06
DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MELANOMA KOŽE	07
KLINIČNA DIAGNOZA MELANOMA KOŽE.....	09
SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA KOŽE.....	10
STADIJI MELANOMA KOŽE in TNM klasifikacija.....	13
PROGNOZA.....	17
STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID.....	19
ZAMEJITVENE PREISKAVE, KLINIČNA DIAGNOZA MELANOMA KOŽE.....	30
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE.....	32
RADIOTERAPIJA.....	39
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE.....	42
PRIPOROČILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV.....	47
PREHANSKA PODPORA.....	49
PALIATIVNA OSKRBA.....	50
VIRI.....	51

POVZETEK

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

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

Samo-pregledovanje pigmentnih lezij je pomembno, posebej še pri ljudeh s številnimi znamenji, pri svetlo lasih in pegastih rdečelascih. Ljudje s srednje velikimi in velikimi kongenitalnimi nevusi potrebujejo redne dermatološke kontrole, saj je pri njih doživljenjsko tveganje za nastanek melanoma 2-30 %.

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

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 (odstotek 5-letnega preživetja 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.

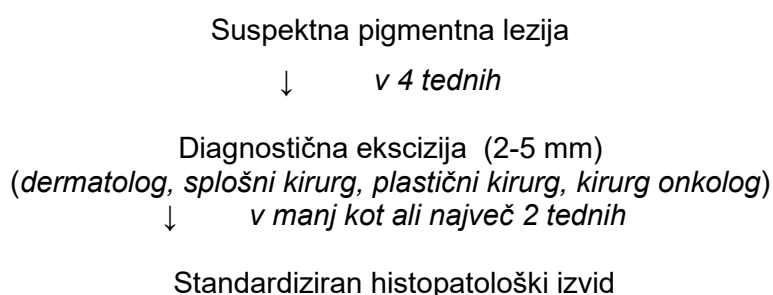
Zdravljenje metastatskih bezgavk je prav tako kirurško. Klinično okultne metastatske bezgavke dokažemo z biopsijo varovalne bezgavke. Napravimo jo pri bolnikih z melanomom debeline več kot 0.8 mm. Pri bolnikih s klinično ugotovljenimi metastatskimi bezgavkami napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože; ekscizija posameznih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko ocenimo glede na število izoliranih bezgavk v končnem patološkem izvidu (minimalno 5 pri ingvinalnih, 10 pri pazdušnih in 15 pri vratnih bezgavkah).

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

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 celokupnega 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 kvaliteti življenja. Ob tem upoštevamo pod-stadij metastatske bolezni, biomarkerje, simptome bolezni, splošno stanje bolnika in njegove sočasne bolezni.

Bolnike z melanomom zaradi možnosti ponovitve bolezni in zaradi večje verjetnosti pojava novega primarnega melanoma spremljamo do 10 let.

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, vključuje klinične izkušnje

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

Kategorija 3 – visoko nesoglasje o primernosti priporočila

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

UVOD

Melanom je maligni tumor, ki vznikne iz melanocitov. Večinoma se pojavlja na koži, vendar lahko nastane povsod, kjer so prisotni melanociti (oko, možganske ovojnice, sluznice). Nastala priporočila se nanašajo predvsem na odkrivanje in zdravljenje kožnega melanoma, razen v poglavjih, kjer je specifično navedena katera izmed drugih znanih oblik melanoma.

V času, ko se incidenca številnih malignomov zmanjšuje, pojavnost kožnega melanoma še vedno narašča. Število zbolelih se podvoji na 6 do 10 let, letno se poveča za 4 do 6 %. Kožni 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 kožnega melanoma do 40. leta je pri ženskah večja kot pri moških, 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 10-20-krat večje tveganje za nastanek kožnega melanoma kot temnopolti.

Leta 2019 je bilo v Sloveniji potrjenih 636 novih primerov invazivnega melanoma kože.

PREVENTIVNI UKREPI

Za preprečevanje nastanka kožnega melanoma sta pomembna dva vidika: zmanjševanje vpliva zunanjih vzročnih dejavnikov ter prepoznavanje in spremljanje oseb z večjim tveganjem za razvoj melanoma.

Tveganje za nastanek kožnega melanoma in drugih kožnih rakov znižamo ob upoštevanju pravil varne izpostavljenosti UV sevanju: izogibanje izpostavljanju sončni svetlobi v času med 10. in 16. uro, spremljanje UV indeksa, zaščiti kože z oblačili, pokrivalom, sončnimi očali, nanos širokospektralnih zaščitnih krem z zaščitnim faktorjem 50 (ne pa manj kot 30) vsaki 2

uri na izpostavljeno kožo, popolna opustitev rabe umetnih virov UV sevanja (solarij). Zelo pomembna je UV zaščita kože v otroški dobi.

Ljudem z večjim tveganjem za nastanek melanoma (več kot 50 melanocitnih nevusov, sindrom atipičnih nevusov, osebna anamneza malignomov kože, huda aktinična okvara kože) svetujemo redne letne preglede pri dermatologu.

Celotni populaciji priporočamo samopregledovanje kože, saj 50-75 % melanomov lahko odkrijejo bolniki sami ali njihovi svojci.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MELANOMA KOŽE

Na nastanek kožnega melanoma vpliva več dejavnikov. Delimo jih na genetske in okoljske, pomembna pa je njihova medsebojna interakcija.

Ultravijolični sevanje

Najpomembnejši dejavnik okolja pri nastanku kožnega melanoma je UV sevanje, s katerim povezujemo kar 60-70 % kožnih melanomov. UVA žarki povzročijo okvaro DNK z mehanizmi oksidativnega stresa. UVB poškodba DNK pa se izrazi z nastankom pirimidinskih dimerov, sa UVB žarki stimulirajo migracijo vnetnih celic (makrofagov, nevtrofilcev) v kožo. Obe vrsti UV žarkov delujeta tudi imunosupresivno.

Tveganje za nastanek melanoma se poveča s številnostjo sončnih opeklin, opeklin v otroški dobi in opeklin z mehurji. Oseba, ki je utrpela sončne opekline, ima 2 x večje tveganje kot oseba, ki jih ni imela. Intermitentna intenzivna izpostavljenost UV žarkom poveča tveganje za nastanek melanoma na koži trupa in okončin. Kronična intenzivna izpostavljenost pa povečuje tveganje za melanom na glavi, vratu in zgornjih okončinah.

Povečano tveganje za nastanek melanoma najdemo tudi pri uporabnikih solarijev (do 20 x večje tveganje) in bolnikih, ki so bili zdravljeni s fototerapijo (UVA, PUVA).

Fototip kože

Osebe s svetleje pigmentirano poltjo, pegami, svetlimi očmi in lasmi (Fitzpatrick I in II) so ob nezaščiteni izpostavljenosti UV žarkom pogosteje opečene in imajo večje tveganje za nastanek kožnega melanoma. Osebe fototipa I imajo več kot 2 x povečano tveganje glede na fototip IV, fototip II ima 80 % večje tveganje, fototip III pa 70 % večje tveganje za nastanek melanoma.

Melanocitni nevusi

Ljudje z velikim številom melanocitnih nevusov imajo povečano tveganje za nastanek kožnega melanoma. Osebe z 81-100 nevusi naj bi imele pribl. 4.7-krat večjo verjetnost za nastanek melanoma, tisti z več kot 100 znamenji pa skoraj 7-krat večjo verjetnost.

Večina kožnih melanomov nastane de-novo, le pribl. 25 % jih nastane iz prej obstoječega melanocitnega nevusa.

Prisotnost atipičnih melanocitnih nevusov poveča verjetnost nastanka melanoma. O klinično atipičnem melanocitnem nevusu govorimo, kadar je nevus neenakomerno pigmentiran, večji od 6 mm, nepravilno oz. asimetrično oblikovan, zabrisanih robov. Osebe z dvema atipičnima nevusoma imajo tveganje večje za približno 2-krat. V primeru prisotnosti 5 atipičnih nevusov pa je tveganje 6-krat povečano glede na osebe brez atipičnih nevusov.

Osebe s sindromom atipičnih nevusov (veliko število nevusov, več atipičnih nevusov, neobičajno locirani nevusi – zadnjica, stopala, lasišče, dojke) imajo do 20-krat večje tveganje za razvoj kožnega melanoma.

Gigantski kongenitalni melanocitni nevusi (premer > 20 cm) pomenijo povečano tveganje za nastanek kožnega melanoma (3-18 %).

Osebe iz družin s povečanim tveganjem

Približno 7-15 % primerov melanoma se pojavlja v družinah. Deloma to pripisujemo podobnim vzorcem izpostavljanja UV žarkom in sorodnim fototipom kože v družini. Pomembno tveganje pa predstavlja tudi prisotnost določenih patogenih oblik zarodnih in različnih genov. Posameznika s tovrstno obremenitvijo pogosto prepoznamo po značilni družinski anamnezi.

Bolniki z genetsko nagnjenostjo za kožni melanom običajno zbolijo mlajši (pred 40 letom starosti), v družini je več posameznikov s kožnim melanomom in/ali rakom trebušne slinavke, bolniki s kožnim melanomom zbolijo večkrat (sinhrono ali metahrono).

V družinah s kožnim melanomom je najpogosteje prisotna patogena oblika visoko penetrantnega gena *CDKN2A*, redkeje pa *BAP1* ali *CDK4*. Poleg tega predstavljajo večje tveganje tudi patogene oblike nekaterih nizko penetrantnih genov, kot so *MC1R*, *TERT*, *MITF*, *PTEN*.

Posamezniki iz družin z visokim tveganjem za kožni melanom lahko zbolijo tudi za rakom trebušne slinavke, rakom ledvic, dojk, astrocitomom, uvealnim melanomom, mezoteliomom.

Ob sumu na družinsko obliko kožnega melanoma bolnike napotimo v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana. Somatske mutacije nekaterih navedenih genov so tudi del sodobne klasifikacije različnih vrst melanoma.

Nemelanomski rak kože

Najpogostejši obliki nemelanomskega raka kože sta bazalnocelični in ploščatocelični karcinom, ostale vrste kožnih rakov v tej skupini so redke. Predhodni nemelanomski rak kože pomeni pribl. 3-krat večje tveganje za nastanek kožnega melanoma. Med obema naštetima vrstama glede velikosti tveganja ni pomembnejše razlike.

Imunosupresija

Večje tveganje za nastanek kožnega melanoma imajo bolniki, ki prejemajo ali so prejeli imunosupresivno zdravljenje, ter bolniki, ki imajo zaradi bolezni moteno delovanje imunskega sistema.

Genodermatoze

Genodermatoze so skupina prirojenih bolezni z značilno prizadetostjo kože, kjer gre praviloma za spremembo enega gena, okoljski dejavniki pa dodatno vplivajo na izraženost klinične slike. V primerjavi z zdravo populacijo se kožni melanom v sklopu nekaterih genodermatoz pojavlja veliko pogosteje (xeroderma pigmentosum, okulokutani albinizem).

IZRAČUN TVEGANJA ZA BOLNIKE Z MELANOMOM

ZA NASTANEK PRVEGA MELANOMA: <https://www.melanomarisk.org.au/FirstMelLand>

ZA NASTANEK NASLEDNJIH MELANOMOV:

<https://www.melanomarisk.org.au/SubMelForm>

KLINIČNA DIAGNOZA MELANOMA KOŽE

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

Pri kliničnem pregledu iskanja sumljivih lezij si pomagamo s pregledom kože celega telesa in medsebojno primerjavo različnih lezij. Pri tem sta nam v pomoč 2 preprosti pravili:

- ABCDE: A (angl. Asymmetry), B (angl. Border), C (angl. Colour), D (angl. Diameter), E (angl. Evolving). Na melanom posumimo, kadar je pigmentna sprememba nesimetrična, z nepravilnimi robovi, sestavljena iz več barv, v premeru večja od 6 mm in/ali se spreminja.

Omenjeno pravilo nam je v pomoč pri odkrivanju najpogostejših tipov melanoma – površinsko rastočega melanoma in lentigo maligna melanoma.

- Znak »grdega račka«, ki pomeni pigmentno lezijo, ki se bistveno razlikuje od drugih.

DERMATOSKOPIJA (dermoskopija, epiluminiscenčna mikroskopija, površinska mikroskopija kože)

Dermatoskopija je nujni del klinične obravnave bolnika s pigmentnimi lezijami na koži in/ali vidnih sluznicah. Gre za neinvazivno diagnostično metodo opazovanja pigmentnih in nepigmentnih kožnih lezij.

Dermatoskop sestavlja leča z vsaj desetkratno povečavo in sistem za osvetlitev. Pri klasični (kontaktni) dermoskopiji moramo na opazovani predel nanesti tanko plast kontaktne tekočine (mineralno olje, alkohol, voda, ultrazvočni gel), ki prepreči odboj svetlobe s površine kože.

Novejši dermoskopi z uporabo polarizirane svetlobe odstranijo odboj svetlobe s površine kože, zato uporaba kontaktne tekočine ni potrebna. Digitalna dermoskopija omogoča računalniško shranjevanje dermoskopskih slik in njihovo primerjavo ter z uporabo novejših tehnologij tudi njihovo analizo.

S pomočjo dermoskopa 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 dermoskopsko prepoznavanje melanoma, vendar so večinoma primerni za bolj izkušene dermoskopiste. Najpreprostejši algoritem je t. i. tritočkovni seznam (angl. three point checklist), kjer se upoštevajo tri merila: asimetričnost lezije, nepravilna pigmentna mreža in strukture modro-bele barve. V primeru, da ugotovimo vsaj dve od naštetih treh meril, je potrebno lezijo izrezati in histopatološko pregledati. Dermoskopija pomembno poveča diagnostično natančnost pri klinični oceni sumljivih lezij - izkušeni dermoskopisti dosegajo 89 % senzitivnost in 79 % specifičnost. Ne glede na vse prednosti pri zgodnjem odkrivanju melanoma, ki jih nudi dermoskopija, ne smemo mimo dejstva, da približno 10 % melanomov nima tipičnih dermoskopskih značilnosti. Posledično dermoskopija ne sme in ne more spremeniti klinične odločitve o biopsiji ali eksciziji sumljive kožne lezije, zlasti v primeru, ko obstajajo anamnestični podatki o hitri spremembi lezije kljub odsotnosti specifičnih dermoskopskih meril. Nodularne lezije, ki jih dermoskopsko ne uspemo opredeliti, je potrebno izrezati in poslati na histopatološko preiskavo, ki je sicer potrebna tudi pri vseh ekscidiranih sumljivih kožnih tumorjih.

SPECIFIČNA MESTA

Melanom in-situ: proliferacija malignih celic je omejena na epidermis. Zanj je značilna le radialna faza rasti. Lahko ga najdemo kot predstopnjo površinsko rastočega, akralnega ali lentigo melanoma.

Glede na klinične in histološke značilnosti delimo **invazivni** 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 preeksistentnega melanocitnega nevusa.

- **Lentigo maligna melanom (LMM)** predstavlja 4-10 % vseh melanomov in je povezan s kumulativno izpostavljenostjo UV sevanju. Najpogosteje se pojavlja na aktinično okvarjeni koži glave in vratu in trupa pri starejših od 65 let. Do prehoda lentigo maligna (melanom in situ) v melanom lentigo maligna (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 starosti. Pojavlja se na dlaneh, stopalih, pod nohti, na koži prstov rok in nog. Pri temnopoltih ljudeh je to predominantna 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 iz iste lokacije drugega uda.

REDKEJŠI PODTIPI MELANOMA

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.

Subungualni melanom je pogosto težko odkriti zgodaj, zato je potrebna pozornost pri katerikoli pigmentaciji s področja nohtov. Prognoza je praviloma slabša, ker je invazija ob odkritju že globoka. Diferencialno diagnostično prideta v poštev hematoma in glivična infekcija nohta. Posebni problem so amelanotične lezije, zato je potrebna pozornost pri vseh procesih na nohtih. Najpogosteje sta prizadeta nohta palcev rok in nog

Dezmoplastični melanom je redka varianta melanoma (1-4 %), ki jo klinično lahko zamenjamo za brazgotino, fibrom ali bazalnocelični karcinom. Zanj je tipičen blede rožnat vozlič na koži. Največkrat se pojavlja na soncu izpostavljeni koži glave, vratu in zgornjega dela hrbta. Histopatološko so karakteristične 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.

Nevoidni melanom je težko prepoznavna oblika melanoma, saj klinično in histološko spominja na benigni dermalni nevus. Klinično gre za verukozne ali kupolasto oblikovane tumorje na trupu in proksimalnih delih okončin mlajših odraslih.

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 je možen pigmentirani Spitzov nevus. Klinično je obe entiteti težko ločiti, zato je priporočljiva ekscizijska biopsija. V primeru diagnoze melanoma pri otroku je smiselno še dodatno mnenje ali revizija histologije. Po potrditvi diagnoze se zdravljenje praviloma ne razlikuje od zdravljenja pri odraslih.

Melanom v nosečnosti Raziskave niso mogle potrditi vpliva nosečnosti na prognozo, čeprav so nekateri avtorji navajali večjo debelino po Breslowu v nosečnosti odkritih kožnih melanomov. Nosečnost sama ne poslabša prognoze, ki je odvisna predvsem od globine invazije primarnega tumorja. Zaradi možnosti prehoda melanomskih celic prek posteljice je potrebno le-to po porodu ženske z boleznijo stadija IV skrbno pregledati in opraviti patohistološko preiskavo. V primeru zasevkov posteljice je potrebno novorojenčka vključiti v

program sledenja na Pediatrični kliniki Ljubljana. Ker o varnosti sistemskega zdravljenja ob morebitni ponovitvi bolezni v času nosečnosti ni zanesljivih podatkov, ženskam po zaključenem zdravljenju kožnega melanoma debeline več kot 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 regionalnih zasevkov se sicer pri nosečnici ne razlikuje od običajnega zdravljenja. Vsako bolnico obravnavamo individualno in multidisciplinarno. Vsi kirurški posegi so varni po zaključku prvega tromesečja nosečnosti, v zadnjem tromesečju pa jih tudi odložimo do predvidenega poroda. V primeru diseminiranega melanoma je seveda potrebno upoštevati morebitni vpliv radioterapije in/ali sistemskega zdravljenja na plod.

STADIJI MELANOMA KOŽE

Leta 1977 je izšla prva publikacija organizacije American Joint Committee on Cancer (AJCC), v kateri so skušali različne rake opredeliti glede na njihove anatomske lastnosti, kot so: obseg bolezni primarnega tumorja (T), prizadetost regionalnih bezgavk (N) ter prisotnost oddaljenih zasevkov (M). Skozi desetletja 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.

Še vedno je v veljavi leta 2016 izdan AJCC Cancer Staging Manual, ki je sledil že uveljavljeni klasifikaciji kožnega melanoma. 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 biti vedno opisana prisotnost/odsotnost ulceracije tumorja, tj. 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.

Zasevki regionalnih bezgavk, odkriti z biopsijo varovalne bezgavke, predhodno poimenovani kot mikrozasevki, so v 8. izdaji označeni z izrazom klinično okultni zasevki ter glede na število prizadetih bezgavk razvrščeni v kategorije N1a, N2a, N3a. Če bolniki 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 obolelih bezgavk. Da poudarijo pomen vpliva lastnosti primarnega tumorja na prognozo bolezni, so avtorji tokrat uvedli 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 ti bolniki primerjalno slabšo prognozo kot bolniki z oddaljenimi zasevki na drugih mestih. Bolnike z zasevki CŽS uvrstimo v skupino M1d.

Raven serumskega LDH ostaja pomemben prognostični dejavnik, zvišano vrednosti 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 TNM kožnega melanoma.

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 neznana	ali
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 zraščeni		

	bezgavk z/brez in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti	
N3a	klinično okultni zasevki v ≥4 bezgavkah	ne
N3b	klinično odkriti zasevki v ≥4 ali konglomerat zraščeni bezgavk	ne
N3c	klinično okultni ali klinično odkriti zasevki v ≥2 ali konglomerat zraščeni 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, opredeljene po 8. izdaji AJCC Cancer Staging Manual

Tabela 2. Stadiji melanoma kože

Klinični				Patološki		
	T	N	M			
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
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

PROGNOZA

Preživetje bolnikov z melanomom se s časom izboljšuje; petletno preživetje bolnikov, zbolelih v zadnjih letih, že presega 90 %. Izboljšanje preživetja lahko razložimo s poenotenjem pristopov pri zdravljenju, zgodnejšim odkrivanjem, ki je povezano predvsem z večjo osveščenostjo prebivalstva, ter dobro dostopnostjo do diagnostike in zdravljenja. Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 kažejo, da je čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov s kožnim melanomom nekoliko pod evropskim povprečjem.

Najpomembnejši prognostični dejavniki so vezani na starost bolnika in na razširjenost tumorja ob diagnozi, ki ga merimo z debelino po Breslowu, ulceracijo ter številom mitoz/mm². Ženske preživijo nekoliko dlje, vendar v zadnjih letih ta razlika ni več značilna. Najkrajše preživetje je pri osebah, ki so ob diagnozi starejše od 75 let, značilno boljše pa pri tistih, ki so ob diagnozi mlajši od 50 let. Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže Tabela 3. Petletno čisto preživetje bolnikov, zbolelih z omejenim stadijem, je skoraj 100-odstotno, tistih z razširjenim stadijem je 61-odstotno, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa 31-odstotno.

Tabela 3. Eno, tri in petletno opazovano preživetje s 95 % intervalom zaupanja (IZ) glede na stadij melanoma, Slovenija, 2017-2021

Stadij UICC	Število bolnikov	1-letno preživetje 95% IZ	3-letno preživetje 95% IZ	5-letno preživetje 95% IZ
Vsi stadiji	4763	95,4 (94,8-96,0)	87,4 (86,4-88,4)	81,3 (80,0-82,7)
0 (In situ)	1610	98,9 (98,4-99,4)	95,7 (94,6-96,7)	92,0 (90,3-93,7)
IA	1537	99,0 (98,5-99,5)	95,4 (94,3-96,5)	92,1 (90,4-93,8)
IB	385	99,2 (98,3-100,0)	94,2 (91,7-96,7)	89,4 (85,7-93,3)
IIA	237	95,8 (93,3-98,4)	86,7 (82,3-91,4)	71,6 (63,8-80,4)
IIB	187	95,7 (92,9-98,7)	80,7 (75,1-86,8)	64,2 (56,3-73,3)
IIC	183	85,2 (80,3-90,5)	58,2 (51,3-66,0)	43,4 (35,4-53,1)
IIIA	49	100,0 (100,0-100,0)	81,8 (70,4-95,1)	74,6 (61,2-91,0)
IIIB	103	95,1 (91,1-99,4)	73,9 (65,3-83,6)	66,9 (57,0-78,4)
IIIC	262	86,6 (82,6-90,9)	57,8 (51,8-64,6)	43,8 (37,1-51,7)
IIID	40	65,0 (51,8-81,6)	27,2 (15,5-47,7)	19,4 (9,3-40,4)
IV	84	51,2 (41,5-63,1)	24,5 (16,5-36,2)	20,3 (12,7-32,5)
Neznano	86	50,0 (40,5-61,8)	37,2 (28,2-48,9)	26,8 (17,3-41,4)

STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID

Ker sta prognoza in morebitno dodatno zdravljenje odvisni (predvsem) od prognostičnih dejavnikov primarnega tumorja, je izredno pomemben standardiziran (popoln in naveden v dogovorjenih kategorijah) histopatološki izvid. Standardiziran izvid v sinoptični obliki je obvezen za vse ustanove, ki sodelujejo pri diagnostiki in zdravljenju bolnikov z melanomom kože, in je predstavljen v tabeli 4.

Tabela 4. Standardizirani patološki izvid za melanom kože

Parameter	Vrednosti parametrov	Opombe/navodila
Koža, lokacija	Sifrant lokacij	<i>Navedi čim bolj natančno lokacijo (ta mora biti navedena na napotnici za histopatološko preiskavo).</i>
Način odvzema:	Ekscizija	
	Shave	
	Punch biopsija	
	Incizijska biopsija	
	Drugo	<i>Navedi</i>
Tip melanoma:	Površinsko rastoči	
	Lentigo maligna (invazivni melanom)	
	Nodularni	
	Akralni	
	Dezmoplastični, čisti	<i>Več kot 90% dezmoplastične komponente.</i>
	Dezmoplastični, mešani	<i>Manj kot 90% dezmoplastične komponente, ostali epitelioidni in/ali vretenasti.</i>
	Dezmoplastični, nevrotropni	
	Nevoidni	
	Spitz melanom (maligni Spitz tumor)	<i>Zahtevana molekularna potrditev. Odsvetovana uporaba izraza »spitzoidni«.</i>
	Vzniknil v blue melanocitnem nevusu (»blue« melanom)	<i>Zahtevana molekularna potrditev ali dokaz preeksistentnega blue melanocitnega nevusa.</i>
Melanom z aktivacijo poti WNT* (vzniknil v globoko penetrirajočem melanocitnem nevusu, »DPN« melanom)	<i>Zahtevana molekularna potrditev.</i>	
Drugo	<i>Navedi npr. rabdoidni, miksoidni, drobnocelični ...</i>	

Nivo invazije (Clark):	2.	
	3.	
	4.	
	5.	
	Ni mogoče določiti	<i>Pojasni, zakaj.</i>
Globina invazije - Breslow [mm]:	0,1-x na 0,1	<i>Na 0,1 mm natančno (zaokrožitev 0,56=0,6 mm; 0,54=0,5 mm). Če meritev ni zanesljiva, izberi čim bolj natančno vrednost in v opombo navedi omejitve izmerjene debeline. Npr. najmanj 1,2 mm. Ker sega melanom fokalno v globoki rob, je izmerjena globina invazije verjetno podcenjena.</i>
	Ni mogoče določiti	<i>Navedi, zakaj.</i>
Radialna rast:	Odsotna	
	Prisotna, površinsko rastočega tipa	
	Prisotna, tipa lentigo maligna	
	Prisotna, akralnega tipa	
	Prisotna, neopredeljenega tipa	<i>Navedi, zakaj.</i>
	Ni mogoče opredeliti	<i>Navedi, zakaj radialne rasti ni mogoče opredeliti.</i>
Vertikalna rast:	Odsotna	
	Prisotna, epiteloidnoceličnega tipa	
	Prisotna, vretenastoceličnega tipa	
	Prisotna, mešanega (epiteloidnoceličnega in vretenastega tipa)	
	Ni mogoče opredeliti	<i>Navedi, zakaj vertikalne rasti ni mogoče opredeliti.</i>
Ulceracija:	Odsotna	
	Prisotna	
	Ni mogoče opredeliti	<i>Navedi, zakaj prisotnosti ulceracije ni mogoče opredeliti.</i>
Največji premer ulceracije [mm]:	0,1-100 na 0,1	
Število mitoz na 1 mm ² :	0-100, na 1	<i>Izrazi s celo številko, preštej število mitoz na 1 mm² velikem področju z največjo gostoto mitoz.</i>
	Ni mogoče določiti	<i>Pojasni, zakaj.</i>
Pigmentacija tumorja:	Odsotna	
	Blaga do zmerna	
	Močna	
Limfocitni vnetni infiltrat v tumorju:	Odsoten	

	Znaten (»brisk«)	<i>'brisk' = limfocitna infiltracija celotne baze tumorja ali difuzna infiltracija celotnega tumorja</i>
	Blag (»non-brisk«)	<i>'non brisk' = limfocitna infiltracija v tumorju, fokalno ali multifokalno.</i>
Regresija:	Odsotna	
	Prisotna	<i>Če sega v rob, to navedi v izvidu; na tem mestu ali pri oceni kirurških robov.</i>
	Sumljiva	
	Ni mogoče oceniti	<i>Navedi, zakaj regresije ni mogoče oceniti.</i>
Limfovaskularna invazija:	Odsotna	<i>Se nanaša na oboje, tumorsko limfangiozo in invazijo v krvne žile.</i>
	Prisotna v tumorju	
	Prisotna izven tumorja	
	Sumljiva	
	Ni mogoče oceniti	<i>Pojasni, zakaj.</i>
Perinevralna invazija:	Odsotna	
	Prisotna	<i>Če je smiselno, navedi obseg.</i>
	Sumljiva	
	Ni mogoče oceniti	<i>Pojasni, zakaj.</i>
Satelitski infiltrati:	Odsotni	
	Prisotni	<i>Navedi število infiltratov, mesto infiltratov, velikost infiltratov, debelino melanoma skupaj z najglobljim infiltratom.</i>
	Ni mogoče oceniti	<i>Navedi, zakaj.</i>
Spremljajoči melanocitni nevus:	Odsoten	
	Prisoten	
	Ni mogoče oceniti	<i>Navedi, zakaj.</i>
Vrsta spremljajočega melanocitnega nevusa:	Junkcijski običajni	
	Mešani (compound) običajni	
	Dermalni običajni	
	Junkcijski displastični	
	Mešani (compound) displastični	
	Mešani (compound) kongenitalni	
	Dermalni kongenitalni	
	Kombinirani	<i>Navedi posamezne komponente v kombiniranem nevusu.</i>
	Drugo	<i>Navedi.</i>
Oddaljenost melanoma <i>in situ</i> od stranskega kirurškega roba [mm]:	Melanom in situ sega v stranski rob	
	0,1-100 na 0,1	<i>Navedi na 0,1 mm natančno, pri oddaljenosti > 2 mm zadošča natančnost</i>

		<i>na 0,5 mm; če melanom in situ ne sega lateralneje od invazivnega melanoma, navedi enako oddaljenost kot za invazivni melanom.</i>
	Ocena ni relevantna	<i>Navedi zakaj, če je to smiselno.</i>
	Ni mogoče določiti	<i>Navedi, zakaj.</i>
Oddaljenost invazivnega melanoma od stranskega kirurškega roba [mm]:	Invazivni melanom sega v stranski rob.	
	0,1-100 na 0,1	<i>Navedi na 0,1 mm natančno, pri oddaljenosti > 2 mm zadošča natančnost na 0,5 mm.</i>
	Ni mogoče določiti	<i>Navedi, zakaj.</i>
Oddaljenost melanocitnega nevusa od stranskega kirurškega roba [mm]:	Melanocitni nevus sega v stranski rob.	
	0,1-100 na 0,1	<i>Navedi na 0,1 mm natančno, pri oddaljenosti > 2 mm zadošča natančnost na 0,5 mm.</i>
	Ni mogoče določiti	<i>Navedi, zakaj.</i>
Oddaljenost invazivnega melanoma od globokega kirurškega roba [mm]:	Invazivni melanom sega globoki rob.	
	0,1-50 na 0,1	<i>Navedi na 0,1 mm natančno, pri oddaljenosti > 2 mm zadošča natančnost na 0,5 mm.</i>
	Ni mogoče določiti	<i>Navedi, zakaj.</i>
Kategorija T tumorskega stadija:	pT1.	
	pT1a.	
	pT1b.	
	pT2.	
	pT2a.	
	pT2b.	
	pT3.	
	pT3a.	
	pT3b.	
	pT4.	
	pT4a.	
	pT4b.	
	pTx.	<i>Primarnega tumorja ni mogoče oceniti.</i>
	pT0.	<i>Primarnega tumorja ni (origo ignota).</i>
Druge spremembe:	Odsotne	
	Prisotne	<i>Navedi druge spremembe, npr. predeli aktinične keratoze in solarnega lentiga.</i>

Imunohistokemična preiskava na mutirano beljakovino BRAFV600E:	Mutacija prisotna	
	Mutacija odsotna	
	Analiza ni bila opravljena.	
	Analiza ni bila uspešna.	
	Ni možna zanesljiva interpretacija imunohistokemične reakcije.	<i>Navedi, zakaj.</i>
Opravljene druge imunohistokemične preiskave:	Ne	
	Da	
Imunofenotip melanoma:	Tekst	<i>Navedi (le) relevantne rezultate na čim bolj jedrnat način, npr: PRAME + (90%), p16 mozaični vzorec izražanja.</i>
Rezultati molekularnogenetske analize*:	Analiza ni bila opravljena/ni indicirana	<i>*Opcijsko, kadar je molekularnogenetska analiza indicirana klinično/terapevtsko ali diagnostično (indicira patolog) zaradi zanesljive potrditve melanoma ali opredelitve njegovega tipa.</i>
	Analiza ni možna	<i>Navedi razlog, npr. v vzorcu je premalo melanomskih celic za zanesljivo analizo.</i>
	Navedi ugotovljene spremembe	<i>Navedi natančne podatke analize</i>

PROTOKOL ZA BIOPSIJO VAROVALNE BEZGAVKE

Fiksirano bezgavko izmerimo v treh dimenzijah. Narežemo jo pravokotno na najdaljšo os na 2 mm debele rezine. Opišemo rezo ploskev (barva, zamaščenost, morebitna obarvanost z barvilom, prisotnost suspektnih sprememb ...).

Vsako rezino bezgavke, obrnjeno na rezo ploskev, položimo v kaseto (do tri rezine v kaseto). V laboratoriju naslednji dan iz vsakega parafinskega bloka odrežejo tri rezine, med katerimi je 50 µm globine. Prvo pobarvajo s hematoksilinom in eozinom (H&E), drugo s S-100 in tretjo s HMB-45 (S-100 in HMB-45 sta imunohistokemični (IHK) barvanji). Na IHK stekelci odrežejo tudi ustrezne pozitivne in negativne kontrolne vzorce.

Če patolog po pregledu vseh rezin, pobarvanih po protokolu, ne najde zasevka, 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 potrebno ponovno odrezati, pobarvati in pregledati.

Kadar v pregledanih bezgavkah ni prepričljivega zasevka, so pa za zasevek suspektne celice, vidne v HE ali IHK preparatih, patolog naroči dodatne globine in/ali IHK barvanja. Molekularno-genetske metode v analizi varovalne bezgavke pri melanomu zaenkrat ne uporabljamo.

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

Tabela 5 Standardiziran izvid za biopsijo varovalne bezgavke pri melanomu

Parameter	Vrednosti parametra	Opombe/navodila
Število odvzetih varovalnih bezgavk:		
Število metastatskih varovalnih bezgavk:	___mm.	
Lokacija metastaz:	Subkapsularna	
	Parenhimska	
	Multifokalna	
	Kombinirana	
	Ekstenzivna	
Velikost največje metastaze:		
Ekстранodalno širjenje metastaze:	Prisotno	
	Odsotno	
	Ni možno oceniti	

PROTOKOL ZA DISEKCIJO BEZGAVK PRI MELANOMU

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

Disekcije bezgavk praviloma režemo nefiksirane. Iz maščevja izoliramo vse vozličke, ki bi lahko bili bezgavke. Navedemo njihovo število in velikost. Opišemo površino in morebitno režno 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 primerno število kaset.

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

Kadar izoliramo zelo malo bezgavk oz. sploh ne identificiramo bezgavk, odvezamemo 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.

Tabela 6. Standardiziran patološki izvid za disekcijo bezgavk pri melanomu

Parameter	Vrednosti parametra	Opombe/navodila
Število izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk:		
Število metastatskih bezgavk:		
Velikost največjega zasevka:	___ mm.	
Ekстранodalno širjenje zasevka:	Prisotno	
	Odsotno	
	Ni mogoče oceniti	

PROTOKOL ZA DISEKCIJO BEZGAVK PRI MELANOMU PO NEOADJUVANTNEM ZDRAVLJENJU

Vsi resektati bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju morajo biti opremljeni s spremno dokumentacijo, iz katere je razviden tip in trajanje neoadjuvantnega zdravljenja. Patologu morajo biti dostopni podatki o izhodiščnem kliničnem stadiju bezgavk, velikosti metastatskih/suspektnih bezgavk ter kliničnem in radiološkem odgovoru na zdravljenje. Vzorec mora biti orientiran, na mesto predhodne biopsije označevalca/markerja mora biti vstavljena markacijska žička.

Makroskopski pregled:

Vzorec stehamo, izmerimo in opišemo. Upoštevamo orientacijo. Opišemo ekscizat kože in spremembe na njem (npr. brazgotina, pigmentne in druge lezije ...) ter prisotnost in lego markacijske žičke, ki označuje mesto biopsije pred neoadjuvantnim zdravljenjem. Opišemo makroskopsko vidne reaktivne spremembe po neoadjuvantnem zdravljenju in jih izmerimo.

Disekcije bezgavk praviloma narezujemo nefiksirane. Iz maščevja izoliramo vse vozličke, ki bi lahko bili bezgavke, vse tumorske vozličke in vse pakete metastatskih bezgavk. Navedemo njihovo število in velikost. Opišemo njihovo površino in rezno ploskev.

Odvzem vzorcev

Patolog se na podlagi števila izoliranih vozličev, njihove velikosti, velikosti resektata, prisotnosti in obsežnosti regresivnih sprememb, kliničnih in radioloških podatkov odloči, koliko vzorcev iz posamezne bezgavke ali tumorskega nodusa bo odvzel.

Zaželeno je, da bezgavke, manjše od 5 cm v najdaljšem premeru, narežemo na 3-4 mm debele rezine in jih vzorčimo v celoti.

Iz bezgavk, večjih od 5 cm v najdaljšem premeru, odvezamemo reprezentativne vzorce. Število vzorcev je odvisno od velikosti bezgavk ter prisotnosti in obsežnosti viabilnega tumorja, regresivnih sprememb in/ali nekroze. Priporočeno je vzorčiti eno celo rezo ploskev na 1 cm najdaljšega premera bezgavke ali vsaj eno do dve reprezentativni celi rezni ploskvi, odvisno od velikosti bezgavke/paketa bezgavk.

Odvzamemo vzorce z mest, suspektnih za ekstrakapsularno širjenje zasevka. Če ni makroskopsko suspektnega ekstrakapsularnega širjenja, odvezamemo celoten obod kapsule bezgavke z okolnim maščevjem.

Kadar izoliramo zelo malo bezgavk, oz. identificiramo zgolj nekroze in/ali regresivne spremembe, odvezamemo ustrezno število reprezentativnih vzorcev teh sprememb in maščevja.

Histopatološke spremembe v metastatskih bezgavkah po neoadjuvantnem zdravljenju melanoma

Histološke spremembe se nekoliko razlikujejo glede na tip zdravljenja.

Zdravljenje z BRAF/MEK inhibitorji:

Pri popolnem patološkem odgovoru prevladujeta hialinizirana fibroza in tumorska melanoza ali mešanica obeh. Hialinizirano fibrozo predstavlja homogen, blede eozinofilen kolagen, ki zabriše strukturo bezgavke in s katerim se nadomesti tkivo zasevka. Tumorska melanoza pomeni nadomeščanje tkiva bezgavke s plažami melanofagov, ki zabrišejo tkivo bezgavke. Običajno jo spremljata koagulacijska nekroza in fibroza.

Pri delnem patološkem odgovoru je opisanim spremembam pridruženo različno obsežno tumorsko tkivo.

Zdravljenje z zaviralci nadzornih imunskih točk:

Prevladuje vnetna infiltracija z zmernim do izrazitim infiltratom, ki ga sestavljajo tumor infiltrirajoči limfociti, plazmatke, limfoidni agregati in makrofagi. Prisotne so tudi spremembe, značilne za procese celjenja, tj. celularna fibroza in neovaskularizacija. Spremembe so najizrazitejše na periferiji rezidualnega tumorja, zato je ključnega pomena vzorčenje celotne rezne ploskve rezidualnega tumorja!

Standardiziran patološki izvid za disekcijo bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju:

Izvid mora vsebovati podatke o številu metastatskih bezgavk, številu vseh izoliranih in mikroskopsko potrjenih bezgavk, velikosti največjega zasevka oz. regresivnih sprememb, morebitnem ekstrakapsularnem širjenju zasevka oz. regresivnih sprememb ter oceno učinka neoadjuvantnega zdravljenja.

Patolog mora oceniti delež ležišča tumorja, ki ga zajema viabilen tumor, ter deleže tumorske nekroze, melanoze, vnetnega infiltrata in fibroze. Na osnovi teh podatkov izračuna delež rezidualnega viabilnega tumorja kot razmerje med površino rezidualnega viabilnega tumorja in celotno pregledano površino ležišča tumorja.

Ležišče tumorja je definirano kot področje tkiva, ki ga zajema viabilen tumor ali regresivne spremembe (nekroza, melanofagi, fibroza, vnetje). Če je (bil) tumor v več bezgavkah, seštejemo površino vseh viabilnih tumorskih depozitov in rezultat delimo z vsoto površine ležišč tumorja iz vseh prizadetih bezgavk.

Rutinska uporaba IHK barvanj za odkrivanje zasevkov ni potrebna. Uporabimo jih le v primeru suma na zasevek. Priporočljiva je uporaba protitelesa proti antigenu SOX10.

Popoln patološki odgovor (pathologic complete response, pCR) je definiran kot popolna odsotnost rezidualnega viabilnega tumorja.

Če je prisoten rezidualen viabilen tumor, navedemo njegov delež (glej zgoraj!).

Skoraj popoln patološki odgovor (near pCR) je definiran kot prisotnost < 10 % rezidualnega viabilnega tumorja v ležišču tumorja.

Delen patološki odgovor (partial pathologic response, pPR) je definiran kot < 50 % rezidualnega viabilnega tumorja v ležišču tumorja.

Tabela 7. Standardizirani patološki izvid za disekcijo bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju, kadar je rezidualni viabilni tumor prisoten

Parameter	Vrednosti parametrov	Opombe/navodila
Število vseh izoliranih bezgavk:		
Število metastatskih bezgavk:		
Velikost največjega tumorskega depozita:	___x___ mm.	Priporočena mikroskopska izmera največjega kontinuiranega skupka tumorskih celic.
Lokacija največjega tumorskega depozita:	Subkapsularna	
	Intraparenhimska	
Ekstrakapsularno širjenje tumorskih depozitov:	Prisotno	

	Odsotno	
Viabilnost melanoma:	V vzorcih je viabilen melanoma.	
	V vzorcih je delno viabilen melanoma.	
Delež viabilnega melanoma:	___%	
Tumorska melanoza:	Prisotna	Delež ležišča tumorja, ki ga zajema tumorska melanoza in/ali pigmentirani makrofagi.
	Odsotna	
Delež tumorske melanoze:	%	
Tumorska nekroza:	Prisotna	Delež ležišča tumorja, ki ga zajema tumorska nekroza.
	Odsotna	
Delež tumorske nekroze:	%	
Prisotnost fibroze:	Prisotna	
	Odsotna	
Delež fibroze:	%	Delež ležišča tumorja, ki ga zajema fibroza.
Prisotnost fibroinflamatorne strome:	Prisotna	
	Odsotna	
Delež fibroinflamatorne strome:	%	Delež ležišča tumorja, ki ga zajema fibroinflamatorna stroma.

Tabela 8. Standardizirani patološki izvid za disekcijo bezgavk po neoadjuvantnem zdravljenju, kadar ni viabilnega rezidualnega tumorja

Parameter	Vrednosti parametrov	Opombe/navodila
Število vseh izoliranih bezgavk:		
Število bezgavk z regresivnimi spremembami:		Število bezgavk s fibrozo in/ali noduliranimi agregati pigmentiranih makrofagov

		in/ali popolnoma nekrotičnimi zasevki povsem regrediranega melanoma
Velikost največjega fokusa regresivnih sprememb:	___x___ mm.	Največji premer regrediranega/nekrotičnega melanoma, priporočen makroskopski premer.
Lokacija regresivnih sprememb:	Subkapsularna	
	Intraparenhimska	
Ekstrakapsularno širjenje regresivnih sprememb:	Prisotno	
	Odsotno	
Komentar:	V vzorcih ni viabilnega melanoma.	

Tabela 9. Razdelitev melanomov glede na epidemiološke, klinične, patološke in najpogostejše genetske značilnosti (povzeto po Garbe et al. in Elder et al.)

Tip izpostavljenosti UV-sevanju oz. KSO	Podtip melanoma	Geni, v katerih so patogene različice (PV)
Nizka	Površinsko rastoči tip	<i>BRAF</i> ^a (V600E, V600K) ali <i>NRAS</i> ^a , <i>CDKN2A</i> ^b , <i>TP53</i> ^b , <i>PTEN</i> ^b , promotor <i>TERT</i> , komponente SWI/SNF kompleksa
Visoka	Lentigo maligna melanom	<i>NRAS</i> ^a , <i>BRAF</i> ^a (ne V600E), <i>KIT</i> ^a , <i>NF1</i> ^b , <i>CDKN2A</i> ^b , <i>TP53</i> ^b , <i>PTEN</i> ^b , <i>RAC1</i> ^a , promotor <i>TERT</i>
	Dezmoplastični melanom	<i>NF1</i> ^b , <i>ERBB2</i> ^c , <i>MAP2K1</i> ^c , <i>MAP3K1</i> ^c , <i>BRAF</i> ^c , <i>EGFR</i> ^c , <i>MET</i> ^c , <i>NRAS</i> ^a , <i>PIK3CA</i> ^a , <i>PTPN11</i> ^a , promotor <i>TERT</i> , komponente SWI/SNF kompleksa

Nizka ali brez izpostavljenosti UV-sevanju ali variabilna/incidentalna izpostavljenost	Spitz melanom	<i>HRAS^a, ROS1^d, NTRK1^d, NTRK3^d, ALK^d, RET^d, MET^d, BRAF^d, CDKN2A^b</i>
	Akralni melanom	<i>NRAS^a, KIT^a, NF1^b, NTRK3^d, ALK^d</i>
	Mukozni melanom	<i>KIT^a, NRAS^a, KRAS^a, BRAF^a, NF1^a, SPRED1^b, CDKN2A^b, CCND1^c, CDK4^c, MDM2^c</i>
	Melanom uvee	<i>GNAQ^a, GNA11^a, CYSLTR2^a, PLCB4^a, BAP1^b</i>
	Melanom, vzniknil v kongenitalnem melanocitnem nevusu	<i>NRAS^a, BRAF^a (V600E), BRAF^d</i>
	Melanom, vzniknil v blue nevusu	<i>GNAQ^a, GNA11^a, CYSLRT2^a, BAP1^b, SF3B1^e, EIF1AX^e</i>

KSO – kumulativna solarna okvara, SWI/SNF – SWItch/Sucrose Non Fermentable kompleks za remodelacijo kromatina

^a – aktivirajoče PV (patogene različice)

^b –inaktivirajoče PV

^c – amplifikacije

^d – preureditve

^e – PV, ki povzroči spremembo funkcije proteina

ZAMEJITVENE PREISKAVE

Pri bolnikih z melanomom kože zaradi tveganja za sočasno prisotne zasevke v regionalnih bezgavkah ali sistemski razsoj bolezni in pred multidisciplinarnim načrtovanjem zdravljenja svetujemo slikovne zamejitvene preiskave v skladu z navedenimi opredelitvami:

a) Stadij IA - dodatne zamejitvene preiskave niso potrebne.

b) Stadij IB

Pri bolnikih s stadijem IB je priporočljivo opraviti ultrazvok lokoregionalnih bezgavčnih lož s citološko punkcijo v primeru sumljivih bezgavk.

V primeru klinično in ultrazvočno negativnih patoloških bezgavk se opravi biopsija varovalne bezgavke (SNB).

Druga slikovna diagnostika v tej fazi ni potrebna.

Citološka punkcija pozitivne bezgavke lahko prepreči bolj invazivno operacijo SNB in omogoča, da se bolnika vključi v klinične raziskave, namenjene neoadjuvantnemu zdravljenju.

c) Stadij II (pT2b - pT4)

Pri bolnikih stadija II je število pozitivnih izvidov (prisotni oddaljeni zasevki), ugotovljenih s pomočjo slikovne diagnostike, dokaj nizko. V primeru sumljivih bezgavk je potrebno opraviti ultrazvok lokoregionalnih bezgavčnih lož s citološko punkcijo.

Poročajo o nizki in variabilni senzitivnosti preiskave PET/CT v razponu od 0 do 67 %, z nekoliko boljšo specifičnostjo od 77 % do 100 %; tem bolnikom tako PET/CT ne svetujemo. Več študij je namreč potrdilo, da PET/CT pri bolnikih stadija II ne prinaša dodane vrednosti.

Dodatna slikovna diagnostika prihaja v poštev le pri bolnikih stadija IIC (pT4b), pri katerih je prognoza nekoliko slabša.

PET-CT celega telesa lahko nadomestimo s CT s KS prsnega koša in trebuha z medenico. Pri bolnikih s primarnim malignim melanomom na glavi ali na vratu lahko opravimo tudi CT vratu., PET/CT pa je izhodišče za morebitna prihodnja slikanja.

d) Stadij III

Pri bolnikih s klinično sumljivimi bezgavkami je potrebno opraviti UZ z morebitno UZ vodeno punkcijo. Pri bolnikih s potrjenimi patološkimi bezgavkami ali z in-transit/satelitskimi zasevki je priporočljivo opraviti PET/CT celega telesa. Posebno pri bolnikih s kožnim melanomom na področju okončin so lahko na PET/CT preiskavi vidni nodularni metastatski mehko tkivni depoziti, ki bi jih s CT preiskavo ali s kliničnim pregledom lahko spregledali. V primeru pozitivnega izvida – bolniki stadija III ($\geq N1$) – se tako vedno svetuje dodatna slikovna diagnostika bodisi s PET-CT ali s CT vratu, toraksa in abdomna s KS ali s PET/CT preiskavo ter MR glave za izključitev možganskih zasevkov. MRI glave opravimo predvsem na podlagi kliničnega suma razsoja v CZS.

Izjemo predstavljajo bolniki s stadijem III ob mikrozasevku v bezgavkah - stadij IIIA (N1a in N2a) – pri katerih naj bi bila pojavnost oddaljenih zasevkov nizka (< 2 %), zato je potreba po dodatni slikovni diagnostiki pri njih vprašljiva.

e) Stadij IV in simptomatska bolezen

Pri bolnikih z ugotovljenimi zasevki ali s sumom na sistemske zasevke je potrebno natančno zamejiti bolezen ter opredeliti obseg bolezni in velikost tumorskega bremena. Svetovana je

dodatna slikovna diagnostika s CT s KS ali s PET/CT celega telesa ter MR glave. Pri teh bolnikih je potrebna tudi določitev vrednosti serumske LDH.

Nekateri avtorji priporočajo izhodiščno CT preiskavo tudi zaradi lažjega spremljanja učinka zdravljenja v prihodnje, posebno pri uporabi imunoterapije.

Preiskava PET/CT prihaja v poštev predvsem za izključevanje drugih oddaljenih zasevkov, v primeru potencialno resektabilne bolezni. S pomočjo preiskave PET/CT je namreč možno odkriti za zasevke najbolj sumljive hipermetabolične lezije, te pa je potrebno naknadno opredeliti s ciljno biopsijo.

Pred začetkom zdravljenja je potrebna predstavitev bolnikove dokumentacije na multidisciplinarnem konziliju.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurška biopsija pigmentne lezije

Kirurško biopsijo kožnega tumorja napravimo samo pri sumljivih pigmentnih lezijah. Preventivne ekscizije klinično benignih pigmentnih lezij niso indicirane.

Kirurška biopsija pigmentne lezije naj bo vretenasta ekscizija celotne lezije z lateralnim varnostnim robom 2-5 mm in v globino do podkožnega maščevja. Večji varnostni rob ni potreben, saj 2-5 mm zadostuje za odstranitev benigne lezije (5 mm tudi za melanoma in situ), hkrati pa ne moti morebitne kasnejše biopsije varovalne bezgavke, če je le-ta indicirana. Vretenasto ekscizijo orientiramo tako, da izrez omogoča primarno zaprtje rane ob morebitni reeksciziji z optimalnim estetskim učinkom in ne moti limfne drenaže. Na okončinah jo zato orientiramo vzporedno z limfno drenažo. Zgolj popolna ekscizija pigmentnega lezije omogoča ustrezno patohistološko opredelitev spremembe.

Izjemoma lahko za potrditev diagnoze napravimo incizijsko ali "punch" biopsijo velikih suspektnih pigmentnih lezij, kjer bi ekscizija celotne lezije povzročila nepotrebno mutilacijo (npr. na obrazu, stopalu, dlani). Pri tem moramo biti pozorni, da opravimo biopsijo najbolj sumljivega predela in da biopsija zajema celotno debelino kože in pigmentne lezije.

Anestezija: lokalna, regionalna.

Poseg opravi: spec. splošne kirurgije, plastične kirurgije, dermatolog ali kirurg onkolog.

Časovni interval: ≤ 4 tedne po postavitvi klinične diagnoze.

Patohistološki pregled vzorca biopsije: ≤ 3 tednih izvid.

Kirurško zdravljenje primarnega kožnega melanoma

Zdravljenje primarnega kožnega melanoma je kirurško - ekscizija celotne lezije z varnostnim robom zdrave kože, ki je odvisen od globine invazije primarnega tumorja. V skladu s trenutno veljavnimi mednarodnimi priporočili so lateralni varnostni robovi naslednji:

in situ kožni melanom 5 mm,

kožni melanom Breslow < 2mm rob 1 cm,

kožni melanom Breslow > 2 mm rob 2 cm.

Pri večji globini invazije (debelina po Breslow) širši rob ni priporočen.

Kirurško zdravljenje poteka ob ustrezni predstavitvi in bolnikovem informiranem pristanku.

Varnostni rob v globino ni tako natančno opredeljen kot lateralni varnostni rob. Glede na anatomske lege primarnega kožnega melanoma je lahko enak lateralnemu varnostnemu robu na mestih, kjer imamo dovolj podkožnega tkiva (npr. na trebuhu), na mestih z manj podkožnega tkiva pa naj sega do globoke fascije. Ekscizija pod globoko fascijo ni potrebna. Pri vseh kožnih melanomih, pri katerih ni dosežen priporočen varnostni rob, je indicirana reekscizija.

Anestezija: lokalna, regionalna, splošna (če je poseg združen z biopsijo varovalne bezgavke).

Kirurško zdravljenje vodi:

stadij O in IA: spec. splošne kirurgije, plastične kirurgije, dermatolog ali kirurg onkolog,

stadija IB-IIIC: kirurg onkolog - sočasno s posegom biopsije varovalne bezgavke.

Časovni interval: 4-6 tednov po postavitvi patohistološke diagnoze.

Patohistološki pregled vzorca: ≤ 3 tednih izvid.

Kirurško zdravljenje poteka ob ustrezni predstavitvi možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

Izjeme:

Lentigo maligna melanoma, akralni melanom in mukozni melanom lahko odstranimo z lateralnim robom 1 cm. V primeru, da rane ne moremo zašiti primarno in da mikroskopsko vodena kirurgija ni mogoča, z dokončnim kritjem defekta počakamo do patohistološke potrditve popolne odstranitve kožnega melanoma.

Kirurško zdravljenje bezgavk

Pri vseh bolnikih z invazivnim kožnim melanomom obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Zasevke delimo v klinično odkrite in klinično okultne. Tveganje za zasevke v regionalnih bezgavkah narašča z debelino po Breslowu in prisotnostjo ulceracije primarnega kožnega melanoma.

1. Klinično odkriti zasevki

Metoda: palpacija, UZ regionalne bezgavčne lože, druga slikovna diagnostika.

Potrditev: aspiracijska biopsija s tanko iglo, citološki izvid, določitev molekularno genetskih označevalcev. Klinično okultni zasevki

Metoda: biopsija varovalne bezgavke.

Potrditev: patohistološki izvid, določitev molekularno genetskih označevalcev.

Biopsija varovalne bezgavke

Biopsija varovalne bezgavke je poseg, ki omogoča oceno tveganja za ponovitev/napredovanje bolezni. Bolniku zato pred posegom razložimo tveganje za morebitne zaplete, s pomočjo nomogramov pa ocenimo tveganje za prisotnost zasevka. Poseg opravimo, če je ocenjeno tveganje za zasevke večje kot 5–10 %. Bolnikovo dokumentacijo pred posegom predstavimo na multidisciplinarnem konziliju (MDK).

Indikacija: bolniki s primarnim kožnim melanomom stadija T1b ali več, brez regionalnih ali oddaljenih zasevkov.

Kontraindikacija: klinično ocenjen stadij III/IV, bolnikova slaba zmogljivost.

Poseg opravi: kirurg onkolog.

Anestezija: splošna, regionalna.

Časovni interval: 4-6 tednov po postavitvi patohistološke diagnoze kožnega melanoma.

Patohistološki pregled vzorca: ≤ 2 tednih izvid, določitev molekularno genetskih markerjev.

Zapleti: tveganje 5-10 %, vnetje serom, krvavitev, tromboza, zapleti splošne anestezije, limfedem pri 2 % bolnikov.

Kirurško zdravljenje poteka z ustrezno predstavitvijo možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

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

Izjeme: pomen biopsije varovalne bezgavke ni jasen pri dezoplastičnih melanomih brez drugih histopatoloških lastnosti.

Pri bolnikih z zasevkom v varovalni bezgavki se o nadaljevanju zdravljenja odločimo na podlagi ocene tveganja za ponovitev oziroma napredovanjebolezni.

Bolniki z zasevkom < 0.3 mm imajo enako prognozo kot bolniki brez zasevkov v varovalni bezgavki, zato je pri njih kirurško zdravljenje končano. Prav tako je pri bolnikih s stadijem IIIA, a nizkim tveganjem za ponovitev (Breslow < 2 mm brez ulceracije, zasevek v SNB < 1 mm), potrebno skrbno pretehtati dobrobit morebitnega sistemskega dopolnilnega zdravljenja.

Pri bolnikih s pozitivno SNB opravimo naslednje:

- zamejitvene slikovne preiskave v skladu s priporočili (glej Slikovna diagnostika)
- predstavitev na MDK
- v primeru, da ni opravljeno dokončanje disekcije bezgavčne lože, sledimoz UZ.

Disekcija področne bezgavčne lože

S posegom odstranimo celotno bezgavčno ložo, ki vsebuje bezgavke z zasevki melanoma (vratna, pazdušna, dimeljska loža). Pri tem moramo upoštevati anatomske meje lože in načela onkološke kirurgije.

Po trenutno veljavnih priporočilih odstranimo tkivo celotne bezgavčne lože v bloku. Ustreznost obsega posega lahko ocenimo s številom odstranjenih bezgavk.

Ustrezno število odstranjenih bezgavk:

- vratna disekcija ≥ 15
- pazdušna disekcija ≥ 10
- ingvinalna disekcija ≥ 5

Če se kožni melanom nahaja v predelu skalpa, je potrebno disekcijo vratnih bezgavk legi melanoma in klinično odkritih zasevkov primerno kombinirati s superficialno parotidektomijo ali disekcijo okcipitalnih bezgavk.

Ingvinalno disekcijo kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk v primeru, ko PET CT ali CT medenice pokažeta razsoj v iliakalne/obturatorne bezgavke.

Po trenutno veljavnih mednarodnih priporočilih je disekcija celotne bezgavčne lože še vedno indicirana pri bolnikih kliničnega stadija III. Ker raziskave kažejo izboljšanje preživetja pri uvedbi sistemske terapije pred kirurškim posegom – neoadjuvantna terapija – disekcijo celotne bezgavčne lože opravimo zgolj v skladu s priporočilom MDK. V primeru pozitivne varovalne bezgavke je dokončanje disekcije bezgavčne lože primerna metoda samo pri skrbno določenih bolnikih po sklepu MDK.

Indikacija: bolniki s kožnim melanomom in klinično odkritimi zasevki v regionalnih bezgavkah po sklepu MDK, izbrani bolniki s klinično okultnim zasevkom (pozitivna varovalna bezgavka) po sklepu MDK.

Kontraindikacija: bolnikova slaba telesna zmogljivost.

Poseg vodi: kirurg onkolog.

Anestezija: splošna.

Časovni interval: 4 tedne po potrditvi.

Patohistološki pregled vzorca: ≤ 2 tednih izvid, določitev molekularno genetskih markerjev.

Zapleti: infekt 15–21 %, nekroza in dehiscenca 3–20 %, serom 17–12 %, limfedem 12–21 %, bolečina 4–34 %, skupno 44–50 %.

Kirurško zdravljenje poteka z ustrezno predstavitvijo možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

Ustrezno opravljena disekcija bezgavčne lože ne izključuje povsem možnosti ponovitve bolezni v regionalni loži. Te so pogostejše v predelu vratu. Možnost ponovitve zmanjša dopolnilna radioterapija ter dopolnilno sistemsko zdravljenje. Bolnikom vedno predlagamo tudi možnost vključitve v klinične raziskave.

Zdravljenje bolnikov z zasevki neznanega izvora (*angl.* unknown primary ali origo ignota) se ne razlikuje od zdravljenja bolnikov s klinično odkritimi zasevki v bezgavkah. Tovrstno bolezen odkrijemo pri 4-12 % bolnikov z melanomom, preživetje pa se ne razlikuje od preživetja bolnikov z znanim primarnim melanomom in primerljivim številom prizadetih bezgavk.

Lokoregionalna 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. Dokumentacijo bolnika predstavimo na MDK.

V skladu z mnenjem MDK lahko zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo s kirurškim posegom. Neresektabilno lokoregionalno bolezen zdravimo najprej s sistemsko terapijo, po oceni uspeha zdravljenja pa ponovno razmislimo o kirurški odstranitvi.

Solitarni lokalni recidiv, pri katerem 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 ponovitvah v področnih bezgavčnih ložah napravimo disekcijo bezgavčne lože.

S pomočjo aspiracijske biopsije s tanko iglo ali iz patohistološkega vzorca lokoregionalne ponovitve določimo molekularnogenetske markerje.

In-transit razsoj (stadij IIIC, IIID).

Prva metoda izbora zdravljenja bolnikov je sistemska terapija. Pri izbranih bolnikih pa se lahko v skladu z mnenjem MDK odločimo za eno od možnosti lokalnega zdravljenja.

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 imiquimod
 - obsevanje
- Regionalno zdravljenje (Kategorija 2B)
 - ILP ali ILI z melfalanom +/- TNF

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.

Kirurško zdravljenje lokoregionalnega razsoja poteka ob ustrezni predstavitvi možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

Kirurška odstranitev oddaljenih zasevkov

V preteklosti je bilo uveljavljeno kirurško zdravljenje solitarnih zasevkov ali oligometastatske bolezni bolnikov s kožnim melanomom SIV. V zadnjem desetletju so pogosto dvomili, ali je tovrstno kirurško zdravljenje ob uspehu sodobne sistemske tarčne in imunoterapije sploh še smiselno.

Novejše retrospektivne analize in metaanalize kažejo izboljšanje preživetja bolnikov po kirurški odstranitvi zasevkov in sočasnem nadaljevanju sistemskega zdravljenja v primerjavi z zgolj sistemsko terapijo. Seveda gre za izbrano populacijo bolnikov z dolgim intervalom brez ponovitve bolezni, dobro zmogljivostjo in odzivom na sistemsko zdravljenje ter LDH in S100 v mejah normale. Poleg tega mora biti načrtovan kirurški poseg vezan na nizko tveganje za zaplete. Ob tovrstnem izboru bolnikov je mogoče pričakovati dobrobit kirurškega posega.

Kirurška odstranitev oddaljenih zasevkov je smiselna tudi v primeru krvavitve ali za lajšanje simptomatike izbranih paliativnih bolnikov.

V primeru možganskih zasevkov je pri izbranih bolnikih prav tako smiselno načrtovati kirurško odstranitev solitarnega zasevka ali oligometastatske bolezni, kjer je to tehnično izvedljivo. Lokalno kontrolo zasevkov CŽS lahko učinkovito dosežemo tako kirurško kot s stereotaktičnim obsevanjem. Kirurški poseg je indiciran tudi v urgentnih primerih za lajšanje akutne nevrološke simptomatike izbranih bolnikov.

Indikacija: bolniki s potrjenimi oddaljenimi zasevki kožnega melanoma – solitarni zasevek ali oligometastatska bolezen, LDH in S100 v mejah normale z namenom simptomatskega zdravljenja, vedno po sklepu MDK.

Kontraindikacija: bolnikova slaba zmogljivost.

Poseg opravi: kirurg onkolog.

Anestezija: splošna, regionalna, za kožne tudi lokalna.

Časovni interval: 4 tedne po potrditvi.

Patohistološki pregled vzorca: ≤ 2 tednih izvid, določitev molekularno genetskih markerjev.

Zapleti: infekt 15–21 %, krvavitev 15 %, nekroza in dehiscenca 3–20 %, serom 17–12 %, bolečina 4–34 %.

Kirurško zdravljenje poteka s predhodno ustrežno predstavitvijo možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

RADIOTERAPIJA (RT)

1. Indikacije za XRT

1.1. Primarni tumor

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

- neradikalna ekscizija (R1 ali R2) oz. tesen rob, kadar dodatna ekscizija ni več možna;
- dezmodoplastični melanom z visokim tveganjem za lokalno ponovitev bolezni (področje glave in vratu; obsežen nevrotropizem; čisti dezmodoplastični melanom (histološki podtip); tesen ali pozitiven kirurški rob, kadar re-ekscizija ni možna; lokalni recidiv).

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

- in situ melanom – lentigo maligna: v primerih, kjer bi operacija povzročila večjo kozmetično ali funkcionalno okvaro;
- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni;
- neresektabilne lezije (paliativna RT).

1.2. Regionalno razširjena bolezen

Po kirurški disekciji klinično (makroskopsko) pozitivnih področnih bezgavk – adjuvantna RT(Kategorija 2A):

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

- makroskopsko in/ali histološko potrjeno preraščanje bezgavčne kapsule;
- multiple pozitivne bezgavke: parotidna žleza ≥ 1 , vrat in pazduha ≥ 2 , ingvino-femoralno ≥ 3 ;
- premer prizadete cervikalne ali aksilarne bezgavke ≥ 3 cm, ingvinalne bezgavke ≥ 4 cm.

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

- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo iz medicinskih razlogov niso sposobni;
- neresektabilna bolezen (s prizadetostjo bezgavk, sateliti, in-tranzit zasevki);
- rezidualna bolezen (po disekciji bezgavk ali eksciziji satelitnih lezij, in-tranzit zasevkov).

1.3. Sistemsko razširjena bolezen

Zasevki v možganih

- Stereotaktična radiokirurgija (SRS):
 - o kot primarno zdravljenje: previdnost pri zasevkih > 3 cm;
 - o 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 (paliativna RT)

Z bolnikom je pred uvedbo zdravljenja potrebno natančno pretehtati razloge za in proti obsevanju cele glave, upoštevajoč njegove preference oz. cilje obravnave.

 - o Kot primarno (paliativno) zdravljenje:
 - kadar SRS/SRT ni izvedljiva in je bolnik v dobrem splošnem stanju ter z ugotovljenim napredovanjem možganskih zasevkov;
 - bolniki z znaki karcinomatoze mening (kliničnimi, radiološkimi, patološkimi).
 - o Kot adjuvantno zdravljenje:
 - adjuvantno obsevanje cele glave po operaciji ali če zdravljenje s SRS/SRT pri bolnikih z melanomom ni indicirano.

Zasevki izven možganov

- Paliativno obsevanje simptomatskih ekstrakranialnih zasevkov (kot samostojno zdravljenje, skupaj s sistemsko boleznijo, pooperativno);
- ablativno obsevanje neoperiranih ekstrakranialnih zasevkov:
 - o oligometastatska bolezen.

2. Priporočeni režimi obsevanja

Optimalne doze in režimi niso natančno določeni: priporočena je uporaba sodobnih obsevalnih tehnik (npr. IMRT) in slikovni nadzor natančnosti obsevanja (IGRT). Najpogosteje uporabljeni režimi obsevanja za posamezne klinične situacije so navedeni spodaj.

Kožni melanom

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
 - 38-40 Gy v 8-10 fx/2 tednih
 - 35 Gy v 5 fx/2-2,5 tednih (2-3-krat/teden) ali v 5fx/1 tednu (za polja premera < 3 cm)
 - 32 Gy v 4 fx/4 tednih (1 fx/teden)
- adjuvantna RT:
 - 60-66 Gy v 30-33 fx/6-7 tednih
 - 48 Gy v 20 fx/4 tednih
 - 38-40 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 5 fx/2-2.5 tednih (2-krat/teden ali vsak drugi dan)
- terapevtska ali 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 Gy v 5 ali 10 fx/2 tednih
 - 20 Gy v 5 fx/2 tednih
 - 8 Gy v 1 fx
 - 50-70 Gy v 25-35 fx/5-7 tednih

Možganski zasevki

Možganski zasevki, stereotaktično obsevanje

- terapevtska SRS: odvisno od velikosti zasevka (do ≤ 4 cm), 15-24 Gy
- terapevtska SRT: odvisno od velikosti zasevka, 24-27Gy/3 fx ali 25-35 Gy/5 fx
- adjuvantna SRS: odvisno od velikosti po-kirurške votline (do ≤ 5 cm), 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 (višje doze oz. hipofrakcionirani režimi omogočajo daljši paliativni učinek):
 - 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
 - 36 Gy v 6 fx/2 tednih
 - 50 Gy v 20 fx/4 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 Višje doze, uporaba konformnih obsevalnih tehnik (stereotaktično obsevanje telesa, SBRT) in slikovni nadzor izvedbe obsevanja (IGRT): možnost daljše 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 Gy/3 fx/1 teden, 25-40 Gy/5 fx/2 tedna.
 - SBRT zasevkov drugod v telesu: 48-60 Gy/3 fx/1 teden, 40-60 Gy/4-5 fx/2 tedna, 16-24 Gy/1 fx.

3. Kombiniranje obsevanja in sistemskih agensov

Inhibitorji BRAF in/ali MEK lahko integrirajo z RT, kar vodi do povečane toksičnosti (v centralnem živčnem sistemu, pljučne, kožne in visceralne). Zato je v primeru načrtovanja frakcionirane RT njihovo aplikacijo potrebno ukiniti (pred pričetkom RT) oz. odložiti (po zaključku RT) za ≥ 3 dni in v primeru načrtovane SRS za ≥ 1 dan.

Ni dokazov, da bi sočasno zdravljenje z RT in imunoterapijo povečevalo toksičnost ene in druge vrste zdravljenja.

4. Tehnike obsevanja

Izbor tehnike obsevanja (tj. lega bolnika, orientacija obsevalnih polj in težkanje, izbira energije oz. vrste žarkov) je prilagojen posamezni klinični situaciji in namenu obsevanja (terapevtsko/adjuvantno ali paliativno). Cilj je poiskati najboljše ravnotežje med namenom, učinkom in toksičnostjo obsevanja.

Obsevanje se predvidoma začne v 6-ih tednih po operaciji (adjuvantna RT) ali predstavitvi bolnika radioterapevtu (terapevtska, paliativna RT). Obsevanje vodi onkolog radioterapevt.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Odločitev o sistemskem adjuvantnem zdravljenju ali zdravljenju stadija IV sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju. Sistemsko zdravljenje melanoma vodi internist onkolog.

Pred odločitvijo o sistemskem onkološkem zdravljenju je potrebno določiti status mutacij v *BRAF* V600 genu za adjuvantno zdravljenje; pred odločitvijo o sistemskem zdravljenju metastatske bolezni pa status mutacij v *BRAF* V600, *NRAS*, in *c-KIT* genu, *NTRK* genske fuzije, *ALK* in *ROS1* fuzije ter imunohistokemično izraženost PD-L1.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

- Pri bolnikih s kožnim melanomom stadija III s klinično pozitivnimi regionalnimi bezgavkami sprejmemo odločitev o neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju, vrsti in časovnem poteku na multidisciplinarnem konziliju za melanom in kožne rake: *imunoterapija s pembrolizumabom v neoadjuvantnem (pred operacijo) zdravljenju operabilnega malignega melanoma kože v kliničnem stadiju IIIB, IIIC in IIID.*

Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

Zdravljenje se predvidoma začne v 8-ih tednih po zadnji operaciji.

Pri bolnikih z operiranim melanomom **stadija IA, IB in stadija IIA** pooperativno sistemsko zdravljenje ni indicirano.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje vključuje imunoterapijo z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi in tarčna zdravila (v primeru potrjene mutacije v BRAF genu kombinacija BRAF in MEK zaviralca).

S pooperativnim adjuvantnim sistemskim zdravljenjem zdravimo bolnike:

- **Stadij IIB in stadij IIC:** imunoterapija z anti-PD-1 monoklonalnim protitelesom **pembrolizumabom**, vključitev v klinično raziskavo ali observacija.
- **Stadij III v primeru potrjene mutacije v BRAF genu:** kombinacija BRAF zaviralca dabrafenib in MEK zaviralca trametinib po predpisani shemi 1 leto. (**Kategorija 1**) ali: imunoterapija z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi **pembrolizumabom ali nivolumabom** v fiksnem odmerku 1 leto. (**Kategorija 1**)
- **Stadij III brez mutacije v BRAF genu:** imunoterapija z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi **pembrolizumabom ali nivolumabom** v fiksnem odmerku 1 leto. (**Kategorija 1**)

Ponovitev bolezni v obliki oddaljenih zasevkov (stadij IV)

Prvi metastatski razsoj oz. lokalni recidiv melanoma je potrebno patohistološko verificirati s tankoigelno biopsijo, biopsijo z debelo iglo, incizijsko ali ekscizijsko biopsijo. Za določanje mutacij BRAF in KIT uporabimo vedno, ko je to mogoče, histološke vzorce zasevka. S slikovno diagnostiko opredelimo obseg bolezni in vedno določimo tudi vrednost LDH. Odločitev o zdravljenju sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

a) Zdravljenje solitarnih zasevkov ali oligometastatske bolezni

Če na podlagi slikovne diagnostike in bolnikove zmogljivosti ocenimo, da je mogoče zasevek/e v celoti kirurško odstraniti, začnemo zdravljenje z operacijo. Kirurškemu zdravljenju sledi sistemsko zdravljenje ali spremljanje bolnika.

b) Sistemsko zdravljenje napredovelega neresektabilnega in metastatskega kožnega melanoma

Sistemsko zdravljenje napredovelega metastatskega kožnega melanoma vključuje sistemsko kemoterapijo, imunoterapijo (anti-CTLA-4 in anti-PD-1 monoklonalna protitelesa) in tarčna zdravila (v primeru potrjene mutacije v BRAF genu monoterapija z BRAF zaviralcem, kombinacija BRAF in MEK zaviralca).

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, genu c-KIT in genskih fuzijah *NTRK*, 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**)

Kombinacija LAG-3 zaviralca* in anti PD-1 terapije:

◇ relatlimab* + nivolumab (**Kategorija 1**)

- Tarčno zdravljenje v primeru prisotne mutacije v BRAF genu:

Kombinacija BRAF in MEK zaviralca:

◇ dabrafenib + trametinib (**Kategorija 1**)

◇ vemurafenib + kobimetinib (**Kategorija 1**)

◇ enkorafenib + binimetinib (**Kategorija 1**) *

V primeru kontraindikacij za MEK zaviralec monoterapija z BRAF zaviralcem:

◇ dabrafenib

◇ vemurafenib

* Ko bo zdravljenje razvrščeno na B-listo zdravil in s tem zagotovljeno financiranje Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni v prvem redu po R0 operaciji metastaz brez ostanka bolezni oziroma še prisotne metastatske bolezni :

- **Imunoterapija:**
Anti-PD-1 monoterapija:
 ◇ nivolumab (**Kategorija 1**) 1 leto

- Anti-CTLA-4 monoterapija:
 ◇ ipilimumab po predhodnem adjuvantnem zdravljenju z anti-PD-1 monoterapijo **1 leto**

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni ob progresu v drugem redu in nadaljnjih redih (odvisno od terapije prvega reda), splošnega stanja bolnika, sočasnih boleznih, mesta metastatske lokalizacije in števila, biološke agresivnosti bolezni ter morebitne sočasne lokalne terapije:

- **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 v primeru prisotne mutacije v BRAF genu:**
Kombinacija BRAF in MEK zaviralca:
 ◇ dabrafenib + trametinib (**Kategorija 1**)
 ◇ vemurafenib + kobimetinib (**Kategorija 1**)
 ◇ enkorafenib + binimetinib (**Kategorija 1**) *

V primeru kontraindikacij za MEK zaviralec monoterapija z BRAF zaviralcem:

- ◇ dabrafenib
- ◇ vemurafenib

- **Ipilimumab v monoterapiji (**Kategorija 2A**)**
- **Sistemska kemoterapija (**Kategorija 2A**)**
- **C-KIT zaviralec* v primeru prisotnih aktivirajočih mutacij KIT (imatinib, dasatinib, nilotinib, ripretinib) (**Kategorija 2A**)**
- **V primeru NTRK genskih fuzij: larotrektinib, entrektinib**
- **V primeru ROS1 fuzij krizotinib, entrektinib**
- **Pembrolizumab + levantinib* (**Kategorija 2A**)**
- **Kombinacija BRAF/MEK + PD(L)-1 zaviralcev imunskih kontrolnih točk (dabrafenib/trametinib + pembrolizumab ali vemurafenib/cobimetinib + atezolizumab) ***
- **V primeru NRAS mutacije (v primeru progressa med terapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk – binimetinib* (**Kategorija 2B**))**

* Ko bo zdravljenje razvrščeno na B-listo zdravil in s tem zagotovljeno financiranje Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo

Sistemska kemoterapija je malo učinkovita pri 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 v primeru potrjene mutacije BRAF tarčno zdravljenje) in splošnega stanja bolnika.

V sistemske zdravljenju uporabljamo:

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

Specifično sistemske onkološko zdravljenje pri bolnikih z metastazami v centralnem živčnem sistemu (CŽS)

Vsakega bolnika obravnavamo na multidisciplinarnem konziliju, kjer določimo zaporedje in vrsto lokalnega in sistemskega zdravljenja.

1. Bolniki z oligometastatskimi možganskimi zasevki z možnostjo lokalnega zdravljenja:

- priporočena imunoterapija po zaključenem lokalnem zdravljenju;
- če ni kontraindikacij, priporočena kombinacija nivolumaba in ipilimumaba.

2. Bolniki z oligometastatskimi možganskimi zasevki in ekstrakranialnimi zasevki, z možnostjo lokalnega zdravljenja:

- na konziliju opredelimo zaporedje lokalnega in sistemskega zdravljenja;
- priporočena imunoterapija v kombinaciji z lokalnim zdravljenjem možganskih zasevkov.

3. Bolniki z multiplimi asimptomatskimi možganskimi zasevki:

- priporočena kombinirana imunoterapija z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom;
- če gre za hitro napredujoča bolezen z dokazano BRAF mutacijo, je priporočena tarčna terapija z BRAF in MEK zaviralcem;
- na konziliju se opredelimo o možnosti radioterapije.

4. Bolniki z multiplimi simptomatskimi možganskimi zasevki, melanozo leptomening:

- če je dokazana BRAF mutacija, je priporočena tarčna terapija z BRAF in MEK zaviralcem, sicer razmislek o imunoterapiji;

- opredeliti možnost lokalnega zdravljenja z nevrokirurgijo ali radioterapijo.

V primeru slabega splošnega stanja bolnika in ko je specifična sistemska terapija izčrpana, 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 uvealni melanom; predstavljajo manj kot 10 % vseh melanomov.

Standardno **adjuvantno sistemsko zdravljenje** pri teh tipih melanoma ni registrirano in ga ne priporočamo.

Pri odločitvi o vrsti **sistemskega zdravljenja metastatske bolezni** se odločamo enako kot pri metastatskem kožnem melanomu: odvisno od prisotnosti mutacije v genu BRAF, genu c-KIT, tipizaciji HLA, obsežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni. V primeru slabega splošnega stanja bolezni in ko je specifična sistemska terapija izčrpana, potrebujejo ti bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

PRIPOROČILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV

Spremljanje bolnikov s primarnim kožnim melanomom

Vse stadije melanoma, vključno z MIS spremljamo:

- prva tri leta na 6-12 mesecev;
- nato 1 x letno do dopolnjenega 10. leta po odstranitvi melanoma;
- lečeči dermatovenerolog lahko po svoji presoji (glede na dejavnike tveganja / stanje na bolnikovi koži / druge bolezni ali zdravljenja) spremeni pogostost pregledov ali podaljša čas spremljanja.

Pri bolnikih vseh stadijev je potreben pregled pri operaterju (plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog) v 1. mesecu po posegu in vključuje inspekcijo in palpacijo mesta ekscizije in regionalnih bezgavk.

Prva obravnava pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo, mora biti 3-6 mesecev po eksciziji. Namen dermatoloških pregledov po primarnem zdravljenju je odkritje novih primarnih melanomov, zato mora takšen pregled vedno vključevati tudi dermatoskopijo.

Pri bolnikih **stadija 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 bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let.

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 z pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo in je 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let. Na kontrolah v prvih treh letih v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH ter na 6 mesecev opravimo UZ regionalnih bezgavčnih lož.

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 z pregledom pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo in je 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let. Na kontrolah v prvih treh letih v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH ter na 6 mesecev opravimo UZ regionalnih bezgavčnih lož.

Pri bolnikih **stadija IIB** 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 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let. Na kontrolah v prvih treh letih v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH ter na 6 mesecev opravimo UZ regionalnih bezgavčnih lož.

Pri bolnikih **stadija 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. Ob kontrolah v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH. V prvih treh letih na 6 mesecev opravimo slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice). Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let.

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. Ob kontrolah v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH. V prvih treh letih na 6 mesecev opravimo slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice). Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let.

Bolnike s stadijem **IV** po operaciji solitarnih metastaz in zaključenem enoletnem sistemskem zdravljenju z imunoterapijo brez prisotne bolezni spremlja kirurg. Ob kontrolah v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH. V prvih treh letih na 3 mesece opravimo slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice). Bolnike v stadiju IV z metastatsko boleznijo brez operacije, v remisiji po zaključenem sistemskem zdravljenju spremlja internist onkolog. Bolnike stadija IV po zaključku zdravljenja spremljamo vsake 3 do 4 mesece prvi dve leti in na 6 mesecev 3. do 5. leto, nato pa po presoji lečečega onkologa. Ob kontrolah v periferni venski krvi določimo tumorska markerja S100 in LDH. V prvih treh letih na 3 mesece opravimo slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice). Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let.

Namen kliničnih pregledov pri bolnikih z melanom po primarnem zdravljenju je odkriti morebitno ponovitev bolezni, ki jo lahko uspešno zdravimo s specifičnim onkološkim kombiniranim zdravljenjem.

PREHRANSKA PODPORA BOLNIKA

Prehranska podpora in terapije motenj prehranskega stanja predstavljajo del sodobne multidisciplinarnе obravnave onkoloških bolnikov. Izvajajo se vzporedno s terapijo metastatske rakaste bolezni in so del multimodalnega pristopa pri bolnikih, sočasno s spodbudo telesne aktivnosti in psihološke podpore. Ukrepi klinične prehrane naj bodo vedno personalizirani, ker le na ta način dosežemo njihovo največjo učinkovitost ter lahko pomembno vplivamo na uspešnost zdravljenja in preživetja bolnikov z metastatskim rakom.

Pri bolnikih z metastatskim malignim melanom moramo posebno pozornost nameniti iskanju prisotne sarkopenije. Številne študije kažejo, da imajo bolniki z malignimi boleznimi in prisotno sarkopenijo pred zdravljenjem ali z razvojem sarkopenije med zdravljenjem z imunoterapijo, slabše klinične rezultate kot tisti brez. Nizka mišična masa (tako v sklopu sarkopenije ali kaheksije) je slab napovedni dejavnik rezultatov zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Poleg nizke mišične mase se ugotavlja, da imajo pomemben vpliv na učinkovitost imunoterapije še kronično vnetje, imunske celice in mikrobiota. Prehranske intervencije bodo verjetno v prihodnosti obetavni načini za povečanje učinkovitosti imunoterapije.

PALIATIVNA OSKRBA

Paliativna oskrba (PO) je aktivna celostna oskrba vseh bolnikov, ne glede na starost, s hudim trpljenjem zaradi zdravstvenega stanja. Trpljenje je povezano z zdravstvenim stanjem, kadar je v povezavi z boleznijo ali kakršnokoli poškodbo. Trpljenje zaradi zdravstvenega stanja je hudo, če ga ne moremo olajšati brez medicinskega posega. Pojavi se zaradi resne bolezni (bolezensko stanje, ki je povezano z visokim tveganjem za smrt, negativno vpliva na kakovost življenja in vsakodnevno aktivnost in/ali v povezavi z obremenjenostjo zaradi simptomov ali zdravljenja ali pa je stresno za svoje) in še bolj ob koncu življenja. Ker obstaja več izrazov, ki se pogosto uporabljajo kot sinonim za PO, je za izogibanje nejasnostim na voljo izrazoslovje, prilagojeno slovenskemu prostoru:

https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Paliativna_oskrba/TEMELJNI_POJMI_in_PREDLAGA_NO_IZRAZOSLOVJE_v_paliativni_oskrbi.pdf

Cilj PO je izboljšati kakovost življenja bolnika, njegovih svojcev in drugih, ki so vključeni v zagotavljanje njegove oskrbe. PO spoštuje življenje in ga ne skrajšuje in ne umetno podaljšuje. PO poteka nepretrgoma ne glede na to, kje se bolnik nahaja in je timska. Kot za ostala zdravljenja je tudi v PO potrebno napraviti načrt zdravljenja. Za paliativnega bolnika tako kot za katerega koli bolnika prihajajo v poštev vse možnosti zdravljenja, izbiramo pa samo tiste, s katerimi lahko izboljšamo kakovost življenja. Številne raziskave so pokazale, da pravočasna vključitev PO bistveno podaljša življenje. Priporočila ASCO predvidevajo zgodnjo vključitev v PO. https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/edbk_175474

Zdravljenje z namenom vpliva na bolezen tj. sistemsko zdravljenje, zdravljenje z radioterapijo (RT), s kirurgijo (KRG), je sestavni del obravnave bolnika z neozdravljivim malignim melanomom (zgodnja paliativna oskrba). Ko sistemsko zdravljenje ni več primerno, se začne obdobje pozne PO. Še vedno pa prihajanja v poštev specifično zdravljenje, če je to primerno (RT, KRG). Zadnje obdobje v PO je oskrba umirajočega. Ustrezna komunikacija ima poseben pomen v PO. Vedno skušamo oceniti bolnikove potrebe, potrebe svojcev, vzpostaviti odprto komunikacijo znotraj družine, ki omogoča, da svojci med sabo ubesedijo svoje strahove, skrbi, stiske, čustva in teme, ki so sicer tabu v družini. Osnovno PO izvajajo družinski zdravniki s patronažnimi sestrami, v bolnišnicah pa onkologi z DMS. Po potrebi se vključujejo tudi drugi strokovni delavci (psihologi, socialne delavke, fizioterapevti, dietetiki idr.). Bolnike s kompleksnimi simptomi obravnava specializirana PO (pribl. 20 % bolnikov). Specializirani tim za PO sestavljajo specialisti z dodatnimi znanji iz PO, pomembna je tudi koordinatorica za PO,

ki glede na bolnikove potrebe usklajuje aktivacijo posameznih členov paliativne mreže. Za oslabele bolnike je v nekaterih regijah Slovenije možen tudi obisk mobilnega paliativnega tima na domu.

Indikacije za aktivno vključevanje specializirane paliativne oskrbe so:

- Kompleksni, težko obvladljivi ali refraktarni simptomi oziroma kompleksne bolnikove okoliščine, ki zahtevajo specialistično obravnavo.
- Hitro slabšanje bolnikovega stanja, pogoste nepredvidene (nepotrebne) hospitalizacije, težko soočenje z boleznijo, kompleksni svojci.
- Napredovala tumorska kaheksija.
- Kompleksne okoliščine specifičnega zdravljenja (spremljajoča obolenja, težko obvladljivi neželeni učinki, krhki bolniki).
- Odklanjanje specifičnega onkološkega zdravljenja ob hitrem napredovanju bolezni.
- Želja bolnika po paliativni oskrbi.

Viri

Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.

Perez M, Abisaad JA, Rojas KD, Marchetti MA, Jaimes N. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. J Am Acad Dermatol. 2022 Aug;87(2):255-268.

Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. Curr Dermatol Rep. 2013 Mar 1;2(1):24-34.

Amid MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eight-Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017; 67: 93-9.

Garbe C, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. **Part 1: Diagnostics: Update 2022.** Eur J Cancer. 2022 Jul; 170:236-255.

Garbe C, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. **Part 2: Treatment - Update 2022**. Eur J Cancer. 2022 Jul; 170:256-284.

Buzaid AC, Gershenwald JE. Staging work-up and surveillance of cutaneous melanoma. UpToDate **last updated**: Jan 03, 2023.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma v.2.2023 [cited 2023 September 14]. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cutaneous_melanoma.pdf.

Faries MB, Lowe M. Metastasectomy in Stage IV Melanoma: How and When Should We Employ It? Ann Surg Oncol. 2023 Jun 16.

Schwantes IR, Sutton T, Behrens S, Fowler G, Han G, Vetto JT, Han D. Metastasectomy for metastatic melanoma in the era of effective systemic therapy. Am J Surg. 2023 May 23: S0002-9610(23)00184-8.

Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34.

Michielin O, van Akkooi AC, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1884 –1901.

Dimitriou F, Long GV, Menzies AM. Novel adjuvant options for cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2021 Jul;32(7):854-865.

Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1449-1461.

Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1435-1448.

Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33946039.

Deng Y, Zhao L, Huang X, Zeng Y, Xiong Z, Zuo M. Contribution of skeletal muscle to cancer immunotherapy: A focus on muscle function, inflammation, and microbiota. *Nutrition*. 2023 Jan;105:111829. doi: 10.1016/j.nut.2022.111829. Epub 2022 Aug 21. PMID: 36265324.

Radbruch L et al. Redefining Palliative Care: A New Consensus-Based Definition. *J Pain Symptom Manage*. 2020 Oct;60(4):754-764.

The background features several abstract, light grey shapes. On the left, a large, curved shape sweeps across the page. In the center-right, there is a smaller, vertically oriented oval. At the bottom, there are two more abstract shapes, one on the left and one on the right, both pointing upwards towards the center.

Priporočila in klinične poti so dosegljivi
na spletni strani Onkološkega inštituta

<https://www.onko-i.si/priporocila>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>