

# **PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MELANOMOM**

Uredila: **doc.dr.Martina Reberšek, dr.med.**

Sodelavci:

**prof.dr. Marko Hočevar, dr.med.**

**prof.dr.Primož Strojan, dr.med.**

**izr.prof.dr.Janja Ocvirk, dr.med.**

**doc.dr. Barbara Perić, dr.med.**

**Olga Blatnik, dr.med.**

**prof.dr.Boštjan Luzar, dr.med.**

**izr.prof.dr.Jože Pižem, dr.med.**

**Marko Boc, dr.med.**

**Asist.dr.Tanja Mesti, dr.med.**

**Marija Ignjatović, dr.med.**

**Nežka Hribernik, dr.med.**

**mag. Katarina Karner, dr.med.**

**Tomi Bremec, dr.med.**

**prim.asist.dr.Tanja Planinšek Ručigaj, dr.med.**

**ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA**

Ljubljana, maj 2020

<b>KAZALO</b>	<b>Stran</b>
POVZETEK.....	03
UVOD.....	06
PREVENTIVA.....	06
DEJAVNIKI TVEGANJA.....	07
STADIJI KOŽNEGA MELANOMA in TNM klasifikacija.....	09
ZAMEJITVENE PREISKAVE.....	13
PROGNOZA.....	13
PATOLOŠKI IZVID.....	15
KLINIČNA DIAGNOZA MELANOMA KOŽE.....	20
DERMATOSKOPIJA.....	20
KLINIČNI IN HISTOLOŠKI (POD)TIPI MELANOMA.....	21
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE.....	22
RADIOTERAPIJA.....	29
DOLOČANJE MUTACIJ.....	34
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE.....	35
SLEDENJE BOLNIKOV.....	39
SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA.....	40
VIRI.....	43

## POVZETEK

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

Ker je nastanek melanoma 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.

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

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

Razširjenost bolezni pri bolnikih z melanomom določimo po TNM klasifikaciji, pri kateri sta najpomembnejša prognostična dejavnika primarnega tumorja debelina in ulceracija. Prognoza bolnikov s T1a tumorji (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, ekstirpacija 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.

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

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

Suspektna pigmentna lezija

↓ v 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2-5mm)

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

↓ v 3 tednih

Standardiziran patološki izvid

**Slika 1. Diagnostični postopek pri bolnikih s suspektno pigmentno lezijo**

**V priporočilih je povzeta kategorija priporočila po NCCN:**

Kategorija 1 - splošno soglasje utemeljeno na dokazih visoke ravni

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

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

Kategorija 3 – visoko nesoglasje o primernosti priporočila

Če ni drugače navedeno v tekstu uporabljamo 2A kategorijo.

## **UVOD**

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

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

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

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

Leta 2017 je bilo v Sloveniji registriranih 584 novih primerov invazivnega melanoma kože.

## **PREVENTIVNI UKREPI**

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

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MALIGNEGA MELANOMA

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

### Genetska nagnjenost (družinski melanom)

Do 10 % bolnikov z melanomom ima genetsko nagnjenost za njegov nastanek. Najpogostejša je mutacija v tumor-supresorskem genu za od ciklina odvisnem kinaznem zaviralcu 2A (angl. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*, CDKN2A), ki se nahaja na kromosomu 9 (9p21), redkejša je mutacija v protoonkogenu za od ciklina odvisni kinazi 4 (angl. *cyclin-dependent kinase 4*, CDK4) na kromosomu 12 (12q13). Bolniki z genetsko nagnjenostjo za nastanek melanoma navadno zbolijo pred 40. letom starosti, imajo multiple primarne melanome ali displastične melanocitne nevuse.

### Ultravijolično sevanje

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

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

### Melanocitni nevusi

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

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

Atipični melanocitni nevus je večinoma večji od 6 mm, v ravni koži, neenakomerno pigmentiran, nepravilnih, asimetričnih ali zabrisanih robov. Prisotnost petih atipičnih

melanocitnih nevusov približno šestkrat poveča tveganje za nastanek melanoma. Posamezniki s tako imenovanim sindromom atipičnih melanocitnih nevusov imajo številne atipične melanocitne nevuse in melanocitne nevuse na neobičajnih mestih (lasišče, dojki, zadnjica). Omenjeni fenotip predstavlja visok dejavnik tveganja za nastanek melanoma (20-kratni). Večje tveganje za nastanek melanoma (3-18 %) predstavljajo tudi veliki oz. gigantski (premer > 20 cm) kongenitalni melanocitni nevusi.

### **Fototip kože**

Belopolte ljudi glede na sposobnost tvorbe zaščitnega pigmenta melanina in glede na občutljivost kože na sončne žarke delimo v štiri skupine oziroma fototipe. Večje tveganje za nastanek melanoma imajo ljudje s fototipom kože I in II (svetlopolti, svetlolasi, rdečelasi, pegasti, modrooki). Ljudje z omenjenima fototipoma ob izpostavljenosti soncu ne porjavijo, (zlasti fototip I), ampak jih opeče.

### **Nemelanomski rak kože**

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

### **Imunosupresija**

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

### **Genodermatoze**

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



## STADIJI KOŽNEGA MELANOMA

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

Leta 2016 izdan AJCC Cancer Staging Manual sledi že uveljavljeni klasifikaciji kožnega melanoma, a prinaša tudi številne novosti. Skupina tumorjev debeline < 1 mm po Breslowu je v 8. izdaji razdeljena na T1a tumorje debeline <0.8 mm brez ulceracije ter T1b tumorje 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 T1 tumorjev, a ostaja pomemben dejavnik razlikovanja prognostičnega pomena T1 – T4 tumorjev in mora biti vedno navedeno v patohistološkem izvidu. Prav tako mora vedno biti opisana prisotnost/odsotnost ulceracije tumorja, t.j. odsotnost intaktnega epidermisa nad primarnim tumorjem s spremljajočimi reaktivnimi spremembami, ki ostaja eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov bolezni. Tudi tokratna izdaja ne vključuje globine invazije po Clarku, ki pa mora biti navedena v patohistološkem izvidu.

Osma izdaja prinašajo tudi spremembo klasifikacije regionalnih zasevkov. Zasevki regionalnih bezgavk odkriti z biopsijo varovalne bezgavke predhodno poimenovani kot mikrozasevki so v tokratni izdaji označeni z izrazom klinično okultni zasevki ter razvrščeni v kategorije N1a, N2a, N3a glede na število prizadetih bezgavk. Če 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 pa bi poudarili pomen vpliva lastnosti primarnega tumorja na prognozo bolezni, so se avtorji tokrat odločili uvesti še četrto podskupino III stadija, stadij IIID.

Ena pomembnejših novosti 8. izdaje je tudi uvedba dodatne skupine za uvrstitev bolnikov z zasevki centralnega živčnega sistema (CŽS), saj imajo ravno ti bolniki slabšo prognozo v

primerjavi z drugimi mesti oddaljenih zasevkov. Bolnike z zasevki CŽS uvrstimo v skupino M1d. Tudi v tej izdaji nivo serumskega LDH ostaja pomemben prognostični dejavnik, a zvišane vrednosti ne opredelimo več z oznako M1c, temveč jo označimo kot podskupino posameznih opredelitev oddaljenih zasevkov. Normalne vrednosti LDH označimo z "0", povišano vrednost serumskega LDH pa z "1". Vse bolnike z oddaljenimi zasevki lahko zdaj razvrstimo glede na anatomsko lokacijo zasevkov in vrednost LDH. Tabela 1 prikazuje TNM opredelitev kožnega melanoma.

**Tabela 1. TNM klasifikacija kožnega melanoma**

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

<b>REGIONALNE BEZGAVKE IN LIMFATIČNI RAZSOJ</b>		
<b>N klasifikacija</b>	<b>Št. prizadetih bezgavk</b>	<b>In-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti</b>
<b>Nx</b> (regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti)		
<b>N0</b> zasevki regionalnih bezgavk niso odkriti		ne
<b>N1</b>	1 bezgavka <b>ali</b>	da, brez prizadete bezgavke
<b>N1a</b>	klinično okulten zasevek 1 bezgavke (po SNB)	ne
<b>N1b</b>	klinično odkrit zasevek 1 bezgavke	ne
<b>N1c</b>	ni zasevka bezgavke	da
<b>N2</b>	<b>2-3</b> bezgavke <b>ali</b> 1 in in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti	
<b>N2a</b>	klinično okultni zasevki v <b>2-3</b> bezgavkah	ne
<b>N2b</b>	klinično odkrit zasevek <b>2-3</b> bezgavk	ne
<b>N2c</b>	klinično okulten <b>ali</b> klinični odkrit zasevek <b>1</b> bezgavke	da
<b>N3</b>	<b>≥4</b> bezgavke <b>ali</b> <b>≥2</b> in in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti, <b>ali</b> konglomerat zraščениh bezgavk z/brez in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti	
<b>N3a</b>	klinično okultni zasevki v <b>≥4</b> bezgavkah	ne
<b>N3b</b>	klinično odkriti zasevki v <b>≥4</b> <b>ali</b> konglomerat zraščениh bezgavk	ne
<b>N3c</b>	klinično okultni <b>ali</b> klinično odkriti zasevki v <b>≥2</b> <b>ali</b> konglomerat zraščениh bezgavk	da

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

Tabela 2 prikazuje klinične in patološke stadije kožnega melanoma, opredeljenih po 8.izdaji AJCC Cancer Staging Manual

**Tabela 2. Stadiji kožnega melanoma**

	Klinični			Patološki		
	T	N	M			
<b>0</b>	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
	-	-	-	T1b	N0	M0
<b>IB</b>	T1b	N0	M0	-	-	-
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
<b>IIB</b>	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
<b>III</b>	katerikoli T, Tis	≥N1	M0	-	-	-
<b>IIIB</b>				T0	N1b, N1c	M0
<b>IIIC</b>				T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
<b>IIIA</b>				T1a/b-T2a	N1a ali N2a	M0
<b>IIIB</b>				T1a/b-T2a	N1b/c ali N2b	M0
				T2b ali T3a	N1a-N2b	M0
<b>IIIC</b>				T1a-T3a	N2c ali N3a/b/c	M0
				T3b ali T4a	katerikoli N≥N1	M0
				T4b	N1a-N2c	M0
<b>IIID</b>				T4b	N3a/b/c	M0
<b>IV</b>	katerikoli T	katerikoli N	M1	katerikoli T, Tis	katerikoli N	M1

## ZAMEJITVENE PREISKAVE

Pri bolnikih stadija 0 in IA ni potrebno opraviti dodatnih zamejitvenih preiskav. Potreben je pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji. Operater (*plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog*), ki je opravil diagnostično ekscizijo, mora ob seznanitvi bolnika z diagnozo (prvi pregled po eksciziji) opraviti tudi klinični pregled regionalnih bezgavk. Zamejitvene preiskave (UZ bezgavčne lože, citološko punkcijo, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna) so potrebne le ob simptomih in znakih.

Pri bolnikih stadija IB in II je potreben pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji. Operater (*kirurg onkolog*), ki bo opravil biopsijo varovalne bezgavke mora opraviti klinični pregled regionalnih bezgavk. Zamejitvene preiskave; UZ bezgavčne lože citološka punkcija po presoji kirurga onkologa, PET-CT, CT prsnega koša/abdomna le ob simptomih in znakih.

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

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

Pri asimptomatskih bolnikih stadija IIID in IV poleg PET-CT (CT prsnega koša/abdomna) razmislimo tudi o MRI možganov s kontrastom. Dodatno slikovne preiskave opravimo ob simptomih in znakih bolezni (UZ, RTG,...).

## PROGNOZA

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

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

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

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

Najpomembnejši prognostični dejavniki so vezani na bolnika (starost in spol) in na primarni tumor (debelina po Breslowu, ulceracija, število mitoz/mm<sup>2</sup>). Prisotnost regionalnih zasevkov za polovico zmanjša preživetje bolnikov, vendar je skupina bolnikov z regionalno napredovalo obliko bolezni zelo heterogena glede na tumorsko breme (velikost in število regionalnih zasevkov) s preživetji med 20-70% . Dolgotrajno preživetje bolnikov s sistemskim razsojem je nižje od 10%.

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

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

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

## STANDARDIZIRAN PATOHISTOLOŠKI IZVID

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

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

### 1) Lokacija:

- glava in vrat
  - skalp
  - čelo
  - obraz
  - veka
  - nos
  - ustnica
  - brada
  - uhelj/sluhovod
  - vrat
- trup
  - rama
  - aksila
  - prsni koš
  - hrbet
  - dojka (brez areole)
  - areola/bradavica dojke
  - trebuh
  - popek
  - glutealno
- anogenitalna regija
  - anus
  - ženska spolovila
  - penis
  - glans
  - skrotum
- roka
  - nadlaht
  - komolec
  - podlahkt
  - zapestje
  - dlan
  - prst na roki
- noga
  - stegno
  - koleno
  - golen
  - gleženj
  - stopalo
  - prst na nogi

## 2) Način odvzema:

- ekscizija
- incizijska biopsija
- punch biopsija
- shaving
- drugo: \_\_\_\_\_ (navedi):

## 3) Tip:

- površinsko rastoči,
- lentigo maligna,
- nodularni,
- akralni lentiginozni
- dezmoplastični (nevroidni),
- nevrotropni,
- nevoidni,
- spitzoidni,
- podoben blue nevusu,
- hipermelanotični ('pigment synthesizing'),
- drugo: \_\_\_\_\_ (navedi: balonastocelični, miksoidni, rabdoidni, drobnocelični,...)

## 4) Nivo invazije po Clarku:

- II
- III
- IV
- V

## 5) Globina invazije po Breslowu:

- globina invazije \_\_\_\_\_ mm (v milimetrih, zadostuje natančnost na eno decimalko. Način zaokroževanja je naslednji: od 0 do 4 navzdol, od 5 do 9 navzgor. Debelino 0.44 mm zaokrožimo na 0.4 mm, debelino 1.25 mm na 1.3 mm).

## 6) Radialna rast:

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

## 7) Vertikalna rast:

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

## 8) Ulceracija:

- Ne
- Prisotna
- Ni mogoče oceniti, zaradi \_\_\_\_\_ (navedi)



**9) Pigmentacija:**

- Odsotna
- Blaga do zmerna
- Močna

**10) Limfocitna vnetna infiltracija v tumorju:**

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

**11) Regresija:**

- Ne
- Prisotna
- Prisotna, največje debeline \_\_\_\_\_ mm. (*navedi, če debelina regresije presega globino invazije po Breslowu*)

**12) Število mitoz/1mm<sup>2</sup> (Ie za melanome v vertikalni fazi rasti, ocenjujemo le mitoze v invazivni komponenti):**

- Ni mitoz
- Na 1 mm<sup>2</sup> tumorja je .... mitoz (*izrazimo s celim številom. Mitoze preštejemo v predelu, kjer jih je največ*)

**13) Vaskularna invazija (limfne in krvne žile)**

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

**14) Perinevralna invazija:**

- Ne
- Prisotna

**15) Satelitski mikroinfiltrati:**

- Ne
- Prisotni
- Ni mogoče oceniti, zaradi \_\_\_\_\_ (*navedi*)

**16) Spremljajoči melanocitni nevus:**

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

**17) Stranski kirurški robovi:**

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

**18) Globoki kirurški rob:**

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

**19) Koža zunaj tumorja:**

- Brez posebnosti
- V koži zunaj tumorja je:
  - melanocitini nevus \_\_\_\_ (*navedi vrsto*)
  - aktinična keratoza
  - solarna elastoza
  - drugo: \_\_\_\_ (*navedi*)

**20) Stadij primarnega tumorja (pT):**

- pT1 (globina invazije  $\leq 1$  mm, status ulceracije nepoznan)
- pT1a (globina invazije  $< 0.8$  mm, brez ulceracije)
- pT1b (globina invazije  $< 0.8$  mm, z ulceracijo)
- pT1b (globina invazije  $0.8-1.0$  mm, z/brez ulceracije)
- pT2 (globina invazije  $>1.0-2.0$  mm, status ulceracije nepoznan)
- pT2a (globina invazije  $>1.0-2.0$  mm, brez ulceracije)
- pT2b (globina invazije  $>1.0-2.0$  mm, z ulceracijo)
- pT3 (globina invazije  $>2.0-4.0$  mm, status ulceracije nepoznan)
- pT3a (globina invazije  $>2.0-4.0$  mm, brez ulceracije)
- pT3b (globina invazije  $>2.0-4.0$  mm, z ulceracijo)
- pT4 (globina invazije  $>4$  mm, status ulceracije nepoznan)
- pT4a (globina invazije  $>4.0$  mm, brez ulceracije)
- pT4b (globina invazije  $>4.0$  mm, z ulceracijo)

## PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA BIOPSIJE VAROVALNE BEZGAVKE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## PROTOKOL PATOHISTOLOŠKEGA IZVIDA DISEKCIJE BEZGAVK PRI MELANOMU

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

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

Vse izolirane vozličke položimo v tkivne kasete. Vozličke, večje od 0.5 cm v najmanjšem premeru, prerežemo na polovico oz. na ustrezno število rezin in jih položimo v ustrezno število kaset.

Jasno metastatske bezgavke in pakete metastatskih bezgavk prečno narežemo in odvzamemo reprezentativne vzorce. Odvzamemo vzorce z mest, suspektnih za ekстранodalno

širjenje zasevka. Če ni makroskopsko suspektnega ekстранodalnega širjenja, odvzamemo celoten obod kapsule bezgavke z okolnim maščevjem.

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

## **KLINIČNA DIAGNOZA MELANOMA KOŽE**

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

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

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

## **DERMATOSKOPIJA (dermoskopija, epiluminiscenčna mikroskopija, površinska mikroskopija kože)**

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

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

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

Obstajajo številni algoritmi za prepoznavanje melanoma, vendar večina od njih zahteva dobro znanje dermatoskopije in veliko izkušenj. Najpreprostejši algoritem je t.i. tritočkovni seznam (angl. *three point checklist*), 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.

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

Zlati standard za dokončno diagnozo predstavlja histopatološka preiskava.

## **KLINIČNI IN HISTOLOŠKI (POD)TIPI MELANOMA**

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

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

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

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

## **KIRURŠKO ZDRAVLJENJE**

### **Biopsija pigmentne lezije**

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

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 je 2-5 mm dovolj za benigne lezije (in 5 mm tudi za melanoma in situ), hkrati pa ne moti morebitne kasnejše biopsije varovalne bezgavke, ki je indicirana pri melanomu. Vretenasto ekscizijo orientiramo tako, da bo brazgotina omogočala morebitno kasnejšo reekscizijo z razširjenim varnostnim robom in ne bo motila limfne drenaže. Na okončinah jo zato orientiramo vzporedno z limfno drenažo.

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

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

### **Kirurško zdravljenje primarnega melanoma**

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

**Tabela 8. Varnostni rob pri eksciziji melanoma**

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

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

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

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

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

### **Kirurško zdravljenje bezgavk**

Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Zasevke delimo v klinično odkrite in klinično okultne. Debelejši ko je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov v področnih bezgavkah.

Klinično očitne zasevke v bezgavkah odkrijemo s pomočjo palpacije in potrdimo s pomočjo aspiracijske biopsije s tanko iglo, katero lahko opravimo prosto ali UZ vodeno. Klinično okultne zasevke odkrijemo s pomočjo biopsije varovalne bezgavke.

## **Biopsija bezgavke**

Pri vseh bolnikih z melanomom je potrebno klinično očitne zasevke potrditi s pomočjo tankoigelne biopsije in citološke preiskave dobljenega vzorca. Samo izjemoma lahko napravimo kirurško biopsijo in histološko preiskavo, vendar pri tem vedno tvegamo tumorsko kontaminacijo in s tem lokalno ponovitev bolezni. V vseh primerih, ko ni možna aspiracijska biopsija s tanko iglo, kirurško biopsijo kombiniramo s histološko preiskavo po metodi zaledenelega reza in v primeru pozitivnega rezultata tudi takojšno terapevtsko disekcijo. Negativna citološka preiskava ne izključuje zasevkov v klinično sumljivih področnih bezgavkah in jo zato vedno ponovimo (lahko tudi po intervalu nekaj tednov).

Pri bolnikih z melanomom, ki nimajo klinično očitnih zasevkov v bezgavkah, je nadaljevanje obravnave odvisno od verjetnosti zasevkov v bezgavkah.

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

Bolnikom stadija IB (T1b tumorji), pri katerih je verjetnost za zasevek v varovalni bezgavki 5-10%, predstavimo možnost biopsije varovalne bezgavke ter pretehtamo prednosti in slabosti posega ob dobri prognozi bolezni.

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

Pomen biopsije varovalne bezgavke ni jasen pri dezmozoplastičnih melanomih brez drugih histopatoloških lastnosti.

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

## **Disekcija področnih bezgavčnih lož**

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.



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

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. O ingvinoiliakalno obturatorni disekciji razmislimo tudi v primeru (Kategorija 2B):

- pozitivne Cloquetove bezgavke
- klinični prizadetosti ingvinalnih bezgavk
- prizadetosti  $\geq 3$  ingvinalnih bezgavk

Ustrezno opravljena disekcija bezgavčne lože ne izključuje povsem možnosti ponovitve bolezni v regionalni loži. Te so pogostejše v predelu vratu. Možnost ponovitve zmanjša adjuvantna radioterapija ter adjuvantno sistemsko zdravljenje. Disekcijo področne bezgavčne lože napravi kirurg onkolog v 2-4 tednih po postavitvi diagnoze zasevkov v bezgavkah.

Pri klinično odkritih metastatskih bezgavkah brez sistemskega razsoja bolezni je disekcija področnih bezgavk zdravljenje izbora (Kategorija 1). Ob posegu je pri tistih bolnikih, ki bodo zdravljenje pričakovano nadaljevali s sistemsko terapijo, smiselno opraviti testiranje na prisotnost *BRAF* mutacije v zasevkih.

Bolnikom vedno predlagamo tudi možnost vključitve v klinične raziskave.

### **Biopsija varovalne bezgavke**

Je poseg, pri katerem sodelujejo kirurg onkolog, specialist nuklearne medicine in patolog, usmerjen v patologijo melanoma.

Sprva s pomočjo limfoscintigrafije določimo bezgavčne lože v katere se drenira limfa iz področja primarnega melanoma ter število drenažnih (varovalnih) bezgavk v posamezni loži. V ta namen uporabljamo s Tc99m markiran nanokoloid, ki ga injiciramo ob primarni melanom ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji označimo na kožo. Tik pred samo operacijo nato na ista mesta, kamor smo pred tem injicirali Tc99m nanokoloid, injiciramo še Patent Blue modrilo. Varovalna bezgavka je tako radioaktivna in modro obarvana. Od preostalih bezgavk in maščevja jo ločimo zaradi obarvanosti ter s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost.

Vsako varovalno bezgavko po protokolu natančno preišče patolog. Intraoperativna histološka preiskava varovalne bezgavke po metodi zaledenelega reza je premalo natančna in jo zato ne izvajamo. Biopsija varovane bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože. Manj kot 5% je lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in mikrozasevki v drugih bezgavkah iste lože) .

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

Zaradi dobre prognoze in nizkega tveganja za ponovitev bolezni bolniki z negativno varovalno bezgavko s tem posegom zdravljenje zaključijo in nadaljujejo z rednim sledenjem pri kirurgu onkologu.

Pri bolnikih z zasevkom v varovalni bezgavki se o nadaljevanju zdravljenja odločimo na podlagi ocene tveganja za ponovitev oz. progres bolezni.

Bolniki z zasevkom < 0.3 mm imajo enako prognozo kot bolniki brez zasevkov v varovalni bezgavki zato je tudi pri njih zdravljenje končano in nadaljujejo z rednim sledenjem pri kirurgu onkologu. Pri ostalih bolnikih z zasevki v varovalni bezgavki/bezgavkah najprej s slikovno diagnostiko izključimo oddaljene zasevke. Nato dokumentacijo predstavimo na multidisciplinarnem konziliju. Na odločitev o nadaljevanju zdravljenja vplivajo velikost in število zasevka/ov, lastnosti primarnega tumorja, v kateri loži se nahaja obolela bezgavka, starost bolnika in morebitne kontraindikacije za sistemsko adjuvantno terapijo, možnost sledenja z UZ.

Pri bolnikih z zasevkom 0.3 – 1.0 mm je možnost sistemskega progressa bolezni 10-25% višja kot pri tistih brez zasevkov ali z zasevki < 0.3 mm. Ti bolniki imajo dobrobit tako od dokončanja disekcije bezgavčne lože ali od adjuvantne sistemske terapije. Bolnik mora biti natančno informiran o prednostih in slabostih obeh metod. Če bolnik zaradi spremljajočih bolezni nima kontraindikacij za adjuvantno sistemsko terapijo ima le-ta prednost pred dokončanjem disekcije bezgavčne lože. Pri bolnikih z kontraindikacijami za adjuvantno sistemsko terapijo pa predstavimo možnost dokončanja disekcije bezgavčne lože (zlasti na vratu) ali aktivnega sledenja z UZ (zlasti ingvinalno).

Pri bolnikih z zasevkom velikosti > 1.0 mm svetujemo v prvi vrsti adjuvantno sistemsko terapijo, predstavimo pa tudi možnost dokončanja disekcije bezgavčne lože ali aktivnega sledenja. To predstavlja UZ regionalne bezgavčne lože na 3-12 mesecev.

Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za dodatne zasevke v ne-varovalnih bezgavkah, so tisti z ekstrakapsularno invazijo, ulceracijo in/ali mikrosateliti primarnega tumorja, >3 prizadete bezgavke, >2 bezgavčne lože.

## **Neznan primarni melanom**

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

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

## **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 multidisciplinarnem konziliju. Če obseg bolezni to dopušča, zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo s kirurškim posegom. Napredovalo, neresektabilno lokoregionalno bolezen zdravimo sprva s sistemsko terapijo, po oceni uspeha zdravljenja pa ponovno razmislimo o kirurški odstranitvi.

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

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

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

Pri ponovitvi v področnih bezgavčnih ložah napravimo disekcijo bezgavčne lože.

Če bolnik predhodno ni prejemal tarčne terapije se ob kirurški odstranitvi zasevkov ali aspiracijski biopsiji odločimo za določitev prisotnosti *BRAF* mutacije.

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
- Sistemske zdravljenje (glej zdravljenje metastatske bolezni)

Če je le možno, te bolnike vključimo v različne klinične raziskave. Pri vseh bolnikih s kožnimi metastazami je indicirano skrbno spremljanje, saj je verjetnost multiplih sistemskih zasevkov velika.

Zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo najkasneje 4 tedne po postavitvi diagnoze.

## **RADIOTERAPIJA (RT)**

### **1. Indikacije za XRT**

#### **1.1. Primarni tumor**

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

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

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

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

#### **1.2. Regionalno razširjena bolezen**

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

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

- multiple pozitivne bezgavke: parotidna žleza  $\geq 1$ , vrat in pazduha  $\geq 2$ , pazduha, ingvino-femoralno  $\geq 3$ ;
- velike pozitivne bezgavke: premer prizadete cervikalne ali aksilarne bezgavke  $\geq 3$  cm oziroma ingvinalne bezgavke  $\geq 4$  cm;
- makroskopsko in/ali histološko potrjeno preraščanje bezgavčne kapsule z vraščanjem v okolne strukture (npr. obušesno slinavko, mišico obračalko).

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

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

### 1.3. Sistemsko razširjena bolezen

#### *Omejena (resektabilna) bolezen*

- rezidualna bolezen

#### *Diseminirana bolezen*

- če so prisotni možganski zasevki: najprej zdravljenje (kirurško in/ali RT) možganskih zasevkov (glej spodaj), nato ostalih zasevkov; pooperativna ali paliativna RT simptomatskih ekstrakranialnih zasevkov;
- brez možganskih zasevkov: pooperativna ali paliativna RT simptomatskih ekstrakranialnih zasevkov.

#### Zasevki v možganih

- Stereotaktična radiokirurgija (SRS)
  - o kot primarno zdravljenje: do trije zasevki velikosti  $\leq 3$  cm (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
  - o kot primarno (paliativno) zdravljenje:
    - bolniki s simptomi vendar dobrim zadovoljivim splošnim stanjem, ki niso primerni za SRS/SRT (multipli in/ali veliki zasevki)
    - bolniki z znaki karcinomatoze mening (kliničnimi, radiološkimi, patološkimi)
  - o kot adjuvantno zdravljenje:
    - kadar adjuvantna SRS/SRT ni tehnično mogoča (RT cele glave povzroča večji upad kognitivnih funkcij kot SRS/SRT; v primerjavi s samo operacijo zvišuje lokalno kontrola, a ne vpliva na preživetje);
    - ob sumu na pridruženo karcinomatozo mening in/ali v situacijah ko SRS/SRT tehnično ni izvedljiva (ni možnosti MR slikanja)

### 1.4. Recidivna bolezen

- satelitoza ali in-transit zasevki: obsevanje neresektabilne bolezni ali nepopolno odstranjene bolezni (če RT še ni bila uporabljena);
- regionalne bezgavke: po operaciji pri bolnikih z boleznijo z visokim tveganjem ali pri neoperabilni bolezni (glej točko 1.2; če RT še ni bila uporabljena).

### 1.5. Melanom uveae

#### *Primarni tumor (kategorija 2A)*

- največji premer 5-18 mm in debelina  $< 2.5$  mm: prvi izbor – brahiterapija (plak) ali hadronska RT;
- največji premer  $\leq 18$  mm in debelina 2.5-10 mm: opciji – brahiterapija (plak) ali hadronska RT;

- največji preme >18 mm *ali* debelina >10 mm *ali* debelina >8 mm in zajetost optičnega živca: opciji – hadronska RT ali SRS.

#### *Ekstraokularno širjenje (ob enukleaciji) (kategorija 2A)*

- mikroskopsko pozitiven ali tesen rob: možnost – RT orbite (hadroni ali fotoni);
- viden tumor ekstraokularno ali sum na bolezen v orbiti: možnost – RT orbite (hadroni ali fotoni).

#### Recidivna bolezen

- intraokularno (omejena na oko, brez prizadetosti orbite): opciji – brahiterapija (plak) ali hadronska RT;
- ekstraokularno širjenje: možnost – pooperativna RT orbite (hadroni ali fotoni);
- zajetost orbite: možnost – pooperativna/definitivna RT orbite (hadroni ali fotoni).

#### *Oddaljeni zasevki*

- kot pri kožnem melanomu

## **2. Priporočeni režimi obsevanja**

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

#### *Kožni in sluznični 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 <3 cm<sup>2</sup>)
  - 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  $\leq 4$  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  $\leq 5$  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 tedenu

### *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/5 tednih
  - 40 Gy v 8 fx/4 tednih
  - 32 Gy v 4 fx/4 tednih
  - 24-27 Gy v 3 fx/1-1.5 tednu
- ablativna RT neoperiranih zasevkov
  - o višje doze in uporaba konformnih obsevalnih tehnik (stereotaktično obsevanje telesa, SBRT): 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, 25-30 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

### *Melanom uveae*

- brahiterapija primarnega tumorja s plakom:
  - o prvo zdravljenje primarnega tumorja, za obsevanje lokalnega recidiva
  - o za tumorje premera  $\leq 18$  mm in debeline  $\leq 10$  mm
  - o različne vrste plakov (J-125, Ru-106, Pa-103, Sr-90, Co-60, Cs-131): doza 60-100 Gy, predpisana na apeks tumorja ob nizkem pretoku doze; odnos med robom plaka in tumorja je odvisen od vrste izotopa.
- hadronska terapija



- prvo zdravljenje primarnega tumorja, po enukleaciji s pozitivnim robom, za intraokularno ali orbitalno ponovitev bolezni
- doza: protoni – 50-70 CGyE v 4-5 fx, ogljik – 60-85 CGyE v 5 fx
- stereotaktična RT (SRS/SRT):
  - *najmanj* priporočena vrsta definitivne RT za zdravljenje primarnih ali recidivnih intraokularnih tumorjev
  - doza: SRS – 18-45 Gy, SRT – 45-70 Gy v 2-5 fx
- ftonska RT:
  - priporočena oblika adjuvantne (pooperativne) RT ob prizadetosti orbite: po enukleaciji/eksenteraciji s pozitivnim robom ali po resekciji regionalnih zasevkov
  - doza: 20-30 Gy v 5 fx; 60-66 Gy v 30-35 fx/6-6.5 tednih
  - oddaljeni zasevki (kot pri kožnem melanomu)

### 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 in visceralne). Zato je v primeru načrtovanja frakcionirane RT njihovo aplikacijo potrebno ukiniti (pred pričetkom RT) oz. odložiti (po zaključku RT) za  $\geq 3$  dni in v primeru načrtovane SRS za  $\geq 1$  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, energije oz. vrste žarka) 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 tednih, vodi ga radioterapevt.

## DOLOČANJE MUTACIJ v BRAF, NRAS genu in c-KIT genu, izraženost PD- 1 liganda (PD-L1)

### BRAF

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

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

### NRAS

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

### c-KIT

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

### PD- L1 izraženost

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

## **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA**

Odločitev o sistemskem adjuvantnem zdravljenju ali zdravljenju stadija IV sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju.

Sistemsko zdravljenje melanoma vodi internist onkolog.

### **Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma**

Zdravljenje se predvidoma začne v 8 tednih po zadnji operaciji.

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

Adjuvantno sistemsko zdravljenje vključuje imunoterapijo anti- PD- 1 monoklona protitelesa 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:** 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**)
- **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)**

Ob prvi manifestaciji bolezni v obliki stadija IV zasevke vedno potrdimo z biopsijo. Ta lahko vključuje tankoigelnno biopsijo, biopsijo z debelo iglo, incizijsko ali ekscizijsko biopsijo. Za določanje mutacij BRAF in KIT uporabimo vedno, ko je to mogoče, histološke vzorce zasevka. S slikovno diagnostiko opredelimo obseg bolezni, 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. Temu sledi sistemsko zdravljenje ali spremljanje bolnika.

### b) Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega kožnega melanoma

Sistemsko zdravljenje napredovalega 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 kemoterapijo

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

V sistemskem zdravljenju uporabljamo:

- dakarbazin (DTIC) (**Kategorija 2A**)
- temozolamid (**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**)

#### Sistemsko zdravljenje s tarčnimi zdravili in imunoterapijo

##### **Osnovni principi:**

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

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni v prvem redu:

- **Imunoterapija:**

Anti- PD- 1 monoterapija:

◇ Nivolumab (**Kategorija 1**)

◇ Pembrolizumab (**Kategorija 1**)

Kombinacija anti PD- 1 in anti CTLA 4 terapije:

◇ Nivolumab+ipilimumab po predpisani shemi (**Kategorija 1**)

- **Tarčno zdravljenje 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 s tem zagotovljeno financiranje s strani 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):

- **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 imatinib v primeru prisotnih aktivirajočih mutacij *KIT*(Kategorija 2A)**
- **\*V primeru *NTRK* genskih fuzij: larotreklinib, entrektinib**

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.

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

### **Sistemsko zdravljenje redkih (nekožnih) tipov melanoma**

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

Standardnega **adjuvantnega sistemskega zdravljenja** pri teh tipih melanoma ni registriranega in ga ne priporočamo.

Pri odločitvi o vrsti **sistemskega zdravljenja metastatske bolezni** se odločamo enako kot pri metastatskem kožnem melanomu, odvisno od prisotnosti mutacije v BRAF genu, 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 melanomom**

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

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 **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 2x letno prvih 5 let, nato 1x letno do konca življenja.

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

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

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

Bolnike s stadijem **IV**, po operaciji solitarnih metastaz in zaključenem 1- letnem sistemskem zdravljenju z imunoterapijo brez prisotne bolezni spremlja kirurg. 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.

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. Med sledenjem se opravi klinični pregled in laboratorijske preiskave za določitev LDH in tumorskega markerja S-100 v serumu. Slikovne preiskave (CT, MR, PET-CT) opravljamo v predvidenih intervalih sledenja.

## **SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA**

### **Mukozni melanom**

Mukozni melanom je redek (< 1%). Pojavlja se v ustih, nosu, požiralniku, žolčniku, sečnici, zadnjiku, vulvi in nožnici. Običajno je brez posebnih simptomov, zato ga odkrijemo pozno in je njegova prognoza slaba. Razen izjemoma so pigmentne lezije na sluznicah redke, zato ob takih znakih vedno pomislimo na melanom, posebej v primeru (lažje dostopnih) sprememb na ustni sluznici.

### **Akralni lentiginozni melanom**

Akralni lentiginozni melanom se pojavi na zadebeljeni koži podplatov in dlani. Pri temnopoltih ljudeh je to 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.

### **Subungualni melanom**

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

### **Dezmoplastični melanom**

Dezmoplastični melanom je redka varianta melanoma, ki jo karakterizirajo vretenaste celice, skleroza dermisa (dezmoplazija) in nevrotropizem. Pri dezmoplastičnih in nevrotropnih lezijah



je velika nevarnost ponovitve, ker so slabo omejeni, infiltrirajo živce in često amelanotični. Priporočeno je dodati vsaj 1 cm k siceršnjem varnostnem robu glede na debelino tumorja.

### **Multipli primarni melanom**

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

### **Melanom v otroštvu**

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

### **Melanom v nosečnosti**

Raziskave niso mogle potrditi vpliva nosečnosti na prognozo. Čeprav so melanomi v nosečnosti običajno debelejši, nosečnost ne poslabša prognoze, ki je bistveno odvisna od invazije primarnega tumorja. Zaradi možnosti prehoda melanomskih celic prek posteljice je potrebno le to po porodu ženske s stadijem IV bolezni skrbno pregledati in opraviti patohistološko preiskavo. Novorojenčka je potrebno v primeru zasevkov posteljice vključiti v program sledenja na Pediatrični kliniki Ljubljana.

Čeprav nosečnost ne vpliva na prognozo, pa obstaja soglasno mnenje, da pri ženskah z melanomi debelejšimi od 1.5 mm odsvetujemo zanositev vsaj dve leti po odstranitvi primarnega tumorja. Pri bolnicah, pri katerih je prišlo do področnega razsoja v bezgavke, pa odsvetujemo zanositev vsaj 5 let po disekciji bezgavk, saj je nevarnost sistemskega razsoja še mnogo večja ( > 50% ).

Zdravljenje primarnega melanoma in bezgavk se pri nosečnici ne razlikuje od običajnega zdravljenja, le v visoki nosečnosti je bolje počakati z disekcijo bezgavk ali inducirati zgodnejši

porod zaradi predvidenega posega. V primeru diseminiranega melanoma je seveda potrebno upoštevati morebitni vpliv radioterapije in/ali sistemskega zdravljenja na plod.

### **Hormonska nadomestna terapija in oralna kontracepcija**

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

## **Viri**

Rak v Sloveniji 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.

Amid MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald 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.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma V.1.2020 (on-line). Dosegljivo na: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cutaneous\\_melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cutaneous_melanoma.pdf), april 2020.

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.