



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

**Dopolnjena priporočila
za obravnavo bolnikov
z melanomom kože**

elektronska izdaja

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, junij 2026

**DOPOLNJENA PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MELANOMOM KOŽE
2026**

- sprejeta na 10. redni seji SS 09.06.2026

Avtorji:

izr.prof. dr. Martina Reberšek, dr. med., specialistka internistične onkologije
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
prof. dr. Primož Strojan, dr. med., specialist radioterapije
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med., specialist splošne kirurgije
izr. prof. dr. Tanja Mesti, dr. med., specialistka internistične onkologije
doc. dr. Barbara Perić, dr. med., specialistka splošne kirurgije
Katarina Šmuc Berger, dr. med., specialistka dermatovenerologije
Laura Đorđević Betetto, dr. med., specialistka dermatovenerologije
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., specialistka javnega zdravja
Olga Blatnik, dr. med., specialistka patologije
prof. dr. Boštjan Luzar, dr. med., specialist patologije
prof. dr. Jože Pižem, dr. med., specialist patologije
asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med., specialistka internistične onkologije
Gaber Plavc, dr. med., specialist radioterapije
Marko Kokalj, dr. med., specialist radioterapije
mag. Katarina Karner, dr. med., specialistka radioterapije
Katarina Zevnik, dr. med., specialistka nuklearne medicine
doc. dr. Maja Mušič, dr. med., specialistka radiologije
prof. dr. Nada Kozjek Rotovnik, dr. med., specialistka anesteziologije, intenzivne in peri-operativne medicine ter terapije bolečine
Karla Berlec, dr. med., specialistka internistične onkologije
dr. Maja Ebert Moltara, dr. med., specialistka internistične onkologije
Jernej Benedik, dr. med., specialist internistične onkologije
asist. Nataša Puzić Ravnjak, dr. med., specialistka fizikalne in rehabilitacijske medicine

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, junij 2026

KAZALO	Stran
POVZETEK.....	03
UVOD.....	05
PREVENTIVNI UKREPI.....	05
DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MELANOMA KOŽE	06
KLINIČNA DIAGNOZA MELANOMA KOŽE.....	08
PODTIPI KOŽNEGA MELANOMA	10
STADIJI MELANOMA KOŽE in klasifikacija TNM	14
EPIDEMIOLOGIJA.....	18
STANDARDIZIRAN HISTOPATOLOŠKI IZVID.....	19
ZAMEJITVENE PREISKAVE.....	31
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE.....	32
RADIOTERAPIJA.....	38
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE.....	41
ZDRAVLJENJE LENTIGO MALIGNA.....	46
PRIPOROČILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV.....	48
PREHANSKA PODPORA.....	50
CELOSTNA REHABILITACIJA BOLNIKOV S KOŽNIM MELANOMOM.....	51
PALIATIVNA OSKRBA.....	52
VIRI.....	53

POVZETEK

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

Ker je nastanek kožnega 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.

Samo-pregledovanje 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 kožnega melanoma je možno ob uporabi sistema ABCDE (asimetrija, nepravilni robovi, nepravilna pigmentacija, premer, evolucija) za opazanje nepravilnosti pigmentirane kožne lezije.

Razširjenost bolezni pri bolnikih z melanomom kože 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.

Pri sumljivih pigmentnih lezijah opravimo za potrditev diagnoze ekscizijsko biopsijo s klinično ocenjenim varnostnim robom 1-3 mm. Zdravljenje primarnega kožnega 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.

Kirurgija ima pomembno vlogo tudi pri obravnavi bolnikov z zasevki v bezgavkah. Klinično okultne metastatske bezgavke dokažemo z biopsijo varovalne bezgavke. Napravimo jo pri bolnikih z melanomom debeline več kot 0.8 mm. Bolnikom s klinično potrjenimi zasevki v bezgavkah predlagamo pričetek sistemskega zdravljenja ali pa zdravljenje z disekcijo celotne bezgavčne lože.

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 neoadjuvantno ali 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. Sistemske zdravljenje metastatske bolezni je paliativno, z namenom podaljšanja preživetja ob dobri kakovosti 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.

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). Nova dopolnjena priporočila se nanašajo predvsem na odkrivanje in zdravljenje kožnega melanoma, razen v poglavjih, kjer je specifično navedena katera druga oblika melanoma.

V času, ko se incidenca številnih rakov zmanjšuje, pojavnost kožnega melanoma še vedno narašča. Število zbolelih se letno se poveča za 4 do 6 %. Leta 2023 je bilo v Sloveniji potrjenih 850 novih primerov invazivnega kožnega melanoma. Kožni melanom predstavlja približno 5 % vseh rakov in med 15-20 % 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 pojavljanju 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 63 let.

Tveganje za nastanek melanoma se razlikuje glede na raso pripadnost. Belci imajo približno 10-20-krat večje tveganje za nastanek kožnega melanoma kot temnopolti. Kožni melanom najpogosteje odkrijemo na trupu – pri moških v več kot polovici vseh novih primerov, pri ženskah pa pri več kot tretjini.

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, zaščita 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). Ključna je UV zaščita kože v otroški dobi.

Ljudem z večjim tveganjem za nastanek melanoma (več kot 50 melanocitnih nevusov, sindrom atipičnih nevusov, osebna anamneza kožnega raka, 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.

Ultravijolično sevanje

Najpomembnejši dejavnik okolja pri nastanku kožnega melanoma je UV sevanje, s katerim povezujemo do 90 % kožnih melanomov v evropski populaciji. UVA žarki povzročijo posredno okvaro DNK z mehanizmi oksidativnega stresa. UVB žarki pa povzročijo neposredno okvaro DNK, kar se izrazi z nastankom pirimidinskih dimerov. Obe vrsti UV žarkov delujeta tudi imunosupresivno.

Tveganje za nastanek melanoma se poveča s številom sončnih opeklin, opeklin v otroški dobi in opeklin z mehurji. Oseba, ki je utrpela sončne opekline, ima 2 x večje tveganje za nastanek melanoma 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), zlasti pri tistih, ki so jih uporabljali pred 35. letom, 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 pogostejše 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 približno 4.7-krat večjo verjetnost za nastanek melanoma, tisti z več kot 100 znamenji pa skoraj 7-krat večjo verjetnost. Prav tako imajo za

3-4-krat povečano tveganje za nastanek kožnega melanoma ljudje s številnimi solarnimi lentigi. Večina kožnih melanomov nastane de-novo, le približno 25 % jih nastane iz prej obstoječega melanocitnega nevusa, najpogosteje iz dermalnega 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 za razvoj kožnega melanoma 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 5-10 % 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 za kožnim melanomom zbolijo večkrat (sinhrono ali metahrono).

V družinah s kožnim melanomom je najpogosteje prisotna patogeneza 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, ledvic, dojk, astrocitomom, uvealnim melanomom in 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 približno 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 pogostejše (xeroderma pigmentosum, okulokutani albinizem).

IZRAČUN TVEGANJA ZA BOLNIKE Z MELANOMOM

Pri svetovanju bolnikom s kožnim melanomom, njihovim svojcem in osebam z povišanim tveganjem za pojav bolezni lahko kot pripomoček uporabimo posamezniku prilagojen izračun pripravljen z orodji:

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. Spreminjanje pigmentne kožne lezije je še vedno najbolj občutljiv klinični znak za melanom.

Pri kliničnem pregledu iskanja sumljivih lezij si pomagamo s pregledom kože celega telesa in medsebojno primerjavo različnih lezij. Pri tem so nam v pomoč 3 preprosta pravila:

- 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/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.
- EFG pravilo: E (angl. Elevated), F (angl. Firm), G (angl. Growing) nam pomaga pri prepoznavanju nodularnega melanoma (tudi amelanotičnega).

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.

Dermatoskopija pomembno poveča diagnostično natančnost pri klinični oceni sumljivih lezij - izkušeni dermoskopisti dosegajo 89 % senzitivnost in 79 % specifičnost.

Obstajajo za melanom specifični dermatoskopski kriteriji, kot so: atipična pigmentna mreža, negativna pigmentna mreža, modro-bela tančica, atipične pike ali globuli, psevdopodi, atipično oz. patološko žilje, regresija, kristaline strukture.

Ne glede na vse prednosti pri zgodnjem odkrivanju melanoma, ki jih nudi dermatoskopija, ne smemo mimo dejstva, da vsaj 10 % melanomov nima tipičnih dermatoskopskih značilnosti. Posledično 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. Vse nodularne lezije, ki jih dermatoskopsko ne uspemo opredeliti kot benigne, je potrebno izrezati in poslati na histopatološko preiskavo, ki je tudi sicer potrebna pri vseh ekscidiranih sumljivih kožnih tumorjih.

Diagnostika melanoma s pomočjo umetne inteligence (UI) je bila ocenjena v študijah, ki so pokazale visoko diagnostično učinkovitost. Sistemi UI lahko prispevajo k odkrivanju novih lezij, prepoznavanju sprememb obstoječih lezij ter k podajanju ocen tveganja pri melanocitnih lezijah. V multicentrični, prospektivni diagnostični klinični raziskavi je mobilna tehnologija, podprta z UI, izkazala visoko natančnost pri diagnosticiranju sumljivih pigmentnih

kožnih rakov pri bolnikih, obravnavanih v specialističnih ambulantah. Kljub temu je bil algoritem UI, ki je v eksperimentalnih študijah pokazal prednosti, v realnih kliničnih pogojih statistično značilno slabši, kar poudarja potrebo po previdnosti pri prenosu rezultatov eksperimentalnih študij v rutinsko klinično prakso. Na voljo je več aplikacij, ki temeljijo na UI in so namenjene potrošnikom, vendar za zdaj ni dokazov, ki bi podpirali njihovo uporabo v splošni populaciji.

PODTIPI KOŽNEGA MELANOMA

Melanom in-situ: Proliferacija malignih celic je omejena na epidermis. Zanj je značilna le radialna rast in zato nima sposobnosti zasevanja. 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 60-70 % 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 10-15 % vseh melanomov in je povezan s kumulativno izpostavljenostjo UV sevanju. Najpogosteje se pojavlja na aktinično okvarjeni koži glave, vratu in trupa pri starejših od 65. leta. Do prehoda iz lentigo maligna (melanom in situ) v melanom lentigo maligna (invazivni melanom) pride redko in lahko preteče 10-15 let.

- **Nodularni melanom** predstavlja 15-25 % vseh melanomov in je povezan z intermitentno izpostavljenostjo UV sevanju. Najpogosteje se pojavlja med 50. in 60. letom, predvsem na trupu, glavi in vratu, pogosteje pri moških. Zanj je značilna vertikalna rast, pogosto je ulceriran in v približno polovici primerov amelanotičen (brez pigmenta).

- **Akralni lentiginozni melanom (ALM)** predstavlja 2-5 % vseh melanomov. Gre za najpogostejši podtip pri temnopoltih, pri katerih predstavlja do 36 % vseh melanomov, in najredkejši pri belcih, pri katerih predstavlja le 2 % melanomov. Najpogosteje ga odkrijemo med 60. in 70. letom starosti. Pojavlja se na dlaneh, stopalih, pod nohti, na koži prstov rok in nog. Gre za genetsko značilen podtip, ki se jasno razlikuje od drugih podtipov kožnega melanoma, in ni povezan z izpostavljenostjo UV sevanju. Diagnostika in zdravljenje se ne razlikujeta od tistih pri drugih tipih melanoma.

REDKEJŠI PODTIPI MELANOMA

Nekaterih melanomov ne moremo razvrstiti med 4 klasične podtipe, bodisi zaradi kliničnih, bodisi zaradi histoloških posebnosti.

Mukozni melanom je redek ($< 1 \%$). Pojavlja se v/na ustih, nosu, žrelu, grlu, požiralniku, sečnici in na anogenitalni sluznici. Običajno ga zaradi slabše dostopne lokacije odkrijemo pozno in je njegova prognoza slaba. Pigmentne lezije na sluznicah niso redke, zlasti pri temnejših fenotipih kože. Ker je klinična ocena zaradi lokacije pogosto otežena in ker je seznam diferencialnih diagnoz širok, je zgodnje prepoznavanje mukoznega melanoma težavno, nanj pa vedno pomislimo ob (hitro) spreminjajoči se, tipni in/ali večbarvni pigmentni sluznični leziji.

Subungvalni melanom je melanom nohtnega matriksa. Kaže se s klinično sliko longitudinalne melanonihije ali hiperpigmentacije, ki se širi na proksimalno ali lateralno nohtno gubo (Hutchinsonov znak). Pogosto ga je težko odkriti zgodaj, zato je potrebna pozornost pri katerikoli pigmentaciji nohtov. Prognoza je praviloma slabša, ker je invazija ob odkritju že globoka. Diferencialno diagnostično pridejo v poštev zlasti subungvalni hematomi, melanocitni nevus, rasna pigmentacija in glivična okužba nohta. Posebni problem predstavljajo amelanotične lezije, zato je potrebna pozornost pri vseh procesih na nohtih, zlasti tistih, ki se ne odzivajo na terapijo. 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, zato je diagnoza pogosto zapoznela. Zanj je tipičen blede rožnat do rdeč (amelanotičen) plak ali nodus 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. Glede na razmerje med dezmoplazijo in vretenastimi celicami ločimo čisto in mešano obliko tega melanoma, ki imata različne klinične in prognostične značilnosti. Ker je klinično pogosto slabo omejen, obstaja velika nevarnost lokalne ponovitve, zlasti če je prisoten nevrotropizem. Pri kirurški odstranitvi je priporočeno dodati vsaj 1 cm k siceršnjemu varnostnemu robu glede na debelino tumorja.

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

Multipli primarni melanomi so relativno pogosti. Sočasni (sinhroni) 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 pri otrocih zelo redek. Pri bolnikih mlajših od 20 let se pojavi 2 % vseh melanomov, pri mlajših od 14 let pa le 0,3 %. Pediatrični melanomi, zlasti tisti pri otrocih pred puberteto, pogosto ne izpolnjujejo običajnih ABCDE kriterijev za melanom, saj so lahko amelanotični, krvaveči, tipni (nodularni), enakomerno pigmentirani in skoraj vedno nastanejo de novo. Pri melanomih adolescentov pa se klinične značilnosti večinoma ujemajo s tistimi pri odraslih. Tako kot se melanomi v teh dveh starostnih skupinah razlikujejo klinično, se pogosto tudi histološko. V prvem starostnem obdobju je klinično in histološko diferencialno diagnostično možen pigmentiran Spitz nevus in atipični Spitz tumor. Klinično je te entitete težko ločiti, zato je priporočljiva ekscizijska biopsija. V drugem starostnem obdobju pa gre tako klinično kot histološko večinoma za površinsko rastoče melanome. V primeru diagnoze melanoma pri otroku je smiselno še dodatno mnenje ali revizija histologije, ki jo opravi izkušen dermatopatolog. Po potrditvi diagnoze se zdravljenje praviloma ne razlikuje od zdravljenja pri odraslih.

Melanom v nosečnosti

Melanom je eden najpogostejših rakov 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, zato je odložitev ekscizije suspektne pigmentne lezije neustrezna. Zaradi možnosti prehoda melanomskih celic prek posteljice je potrebno le-to po porodu ženske z boleznijo stadija IV skrbno pregledati in opraviti tudi patohistološko preiskavo. V primeru zasevkov posteljice je potrebno novorojenčka vključiti v program sledenja na Pediatrični kliniki Ljubljana. Ker o varnosti sistema 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 nujni kirurški posegi v lokalni anesteziji so med nosečnostjo varni in mednje sodi tudi ekscizija za melanom suspektne kožne lezije. Kirurške posege v zadnjem trimesečju nosečnosti ponavadi odložimo do predvidenega poroda. Podatki iz literature kažejo, da je po prvem trimesečju nosečnosti možno varno opraviti tudi biopsijo varovalne bezgavke brez uporabe modrega barvila. Če so potrebne zamejitvene preiskave, se priporoča UZ in/ali MR brez kontrasta (ne v prvem trimesečju). V primeru diseminiranega melanoma je seveda potrebno upoštevati morebitni škodljivi vpliv radioterapije in/ali sistemskega zdravljenja na plod.

Ni dokazov, da peroralna hormonska kontracepcija ali hormonsko nadomestno zdravljenje povečujeta tveganje za nastanek melanoma.

Amelanotični melanom

Gre za klinično obliko melanoma, ki nima evidentnega pigmenta, in jo je zato težko prepoznati. Pri prepoznavi si pomagamo z dermatoskopijo. Vsi štirje klasični podtipi melanoma so lahko amelanotični, najpogostejše gre za nodularni melanom. Amelanotični melanomi se ne razlikujejo od pigmentiranih, kar se tične prognoze in zdravljenja.

Primarni dermalni melanom

Je redek in je klinično podoben cisti ali drugemu dermalnemu tumorju. Zanj je značilno, da nima prizadete epidermalne plasti in da histološko močno posnema kožne metastaze. Za izključitev primarne metastatske bolezni je bistvenega pomena slikovna diagnostika. Podatki iz literature kažejo, da ima primarni dermalni melanom ugodnejšo prognozo v primerjavi s konvencionalnimi primarnimi melanomi enakega stadija.

Melanom, ki nastane v modrem nevusu (melanom, podoben modremu nevusu)

Melanom, podoben modremu nevusu, znan tudi kot melanom, ki nastane v modrem nevusu in v preteklosti imenovan maligni modri nevus, je redek dermalni melanocitni tumor. Najpogostejše nastane na glavi in zlasti na lasišču. Kaže se kot modro-črn, globoko ležišč nodus, običajno premera več kot 1 cm. Značilen je neugoden klinični potek z visoko stopnjo ponovitev in metastaz.

Melanom z značilnostmi Spitz nevusa (Spitzoidni melanom in Spitz melanom)

Spitzoidni melanomi sestavljajo heterogeno kategorijo melanomov, ki kažejo histomorfološke značilnosti, ki nakazujejo na Spitz nevus, vendar pa imajo za razliko od benignih Spitz nevusov tudi histološke in citološke značilnosti, ki so značilne za melanom.

V kategoriji Spitzoidnega melanoma je pomemben Spitzov melanom, ki ga zadnja SZO klasifikacija opredeljuje kot maligni dvojnik Spitz nevusa. Tako za Spitzoidne melanome velja, da kažejo genetske značilnosti konvencionalnega melanoma, vključno z mutacijami *BRAF* in *NRAS*, nasprotno pa Spitz melanomi kažejo značilne tirozin kinazne fuzije (npr. *ALK*, *ROS1*, *NTRK1/3*) in mutacije *HRAS*.

STADIJI MELANOMA KOŽE

Leta 1977 je izšla prva publikacija organizacije American Joint Committee on Cancer (AJCC), v kateri so skušali različne vrste rakov 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 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.

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 stadija III, 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 vrednost 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
T_x (primarnega tumorja ni mogoče oceniti)		
T₀ primarnega tumorja ni (<i>origo ignota</i>)		
T₁	≤ 1.0 mm	neopredeljena ali neznana
T_{1a}	< 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
T_{2a}	>1.0 – 2.0 mm	ne
B	>1.0 – 2.0 mm	da
T₃	>2.0 – 4.0 mm	neopredeljena ali neznana
T_{3a}	>2.0 – 4.0 mm	ne
B	> 2.0 – 4.0 mm	da
T₄	> 4.0 mm	neopredeljena ali neznana
T_{4a}	> 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 zraščениh bezgavk z/brez in-transit zasevki, sateliti, mikrosateliti	

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

EPIDEMIOLOGIJA

V Evropi je melanom manj pogost kot v Avstraliji, v povprečju je pri ženskah in pri moških na šestem mestu med najpogostejšimi raki. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja (novi evropski standard) za leto 2024 je bila v Evropi 21,5 zbolelih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 31,3/100.000 precej nad evropskim povprečjem; v Evropski uniji (EU) je bila incidenca najvišja na Danskem in Švedskem (50,7/100.000 in 46,1/100.000). Relativno nizka umrljivost kaže na povprečno dokaj dobro prognozo bolezni. Letno zaradi kožnega melanoma na svetu umre skoraj 60.000 oseb. Na lestvici 27 držav EU imata najvišjo starostno standardizirano umrljivostno stopnjo Hrvaška in Slovenija s 5,5 umrlimi na 100.000 prebivalcev. Maligni melanom kože sodi med rake, pri katerih incidenca v zadnjih desetletjih najbolj strmo narašča. V Sloveniji se je v zadnjih desetih letih groba incidenčna stopnja povečala za 4,5 % na leto, starostno standardizirana pa za 3.3 %. Število novo zbolelih že presega mejo 600 oseb letno, s čimer zavzema maligni melanom kože šesto mesto med vsemi novo odkritimi raki. Leta 2022 je za invazivnim kožnim melanomom zbolelo 841 prebivalcev Slovenije. Umrljivost se s časom ne spreminja. Povprečno za malignim

melanomom kože umre okrog 130 ljudi na leto. V zadnjih tridesetih letih se je delež bolnikov, ki so imeli ob diagnozi tumor tanjši od 0,8 mm, podvojil – bolniki z melanomom, tanjšim od 0,8 mm, predstavljajo zdaj že skoraj polovico vseh odkritih melanomov kože. Čisto petletno preživetje bolnikov z melanomom se povečuje; 57 % preživetje zbolelih v letih od 1984 do 1986 se je povečalo na 91 % pri obolelih v letih 2018–2022. Preživetje pri ženskah je nekoliko višje v primerjavi z moškimi, v povprečju za tri odstotne točke v 2018–2022. Časovni trend preživetja bolnikov z malignim melanomom kože se izboljšuje v vseh starostnih skupinah in v vseh stadijih z izjemo razsejanega stadija. Glede na starost je najslabše petletno preživetje pri bolnikih, starejših od 65 let ob postavitvi diagnoze, a je tudi pri tej skupini že preseglo 89 %. 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. Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kažejo tudi podatki o preživetju, dostopni v novem kliničnem registru melanoma: (https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/2026/Porocilo_Klinicnega_registra_koznega_melanoma_pri_Registru_raka_RS_2024__izdano_l._2026.pdf).

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	Šifrant 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	
	Nevroidni	
	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, epitelioidnoceličnega 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 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	Invazivni melanom sega globoki rob.	

globokega kirurškega roba [mm]:		
	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 solarne lentige.</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 stehtamo, 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 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 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 stehtamo, 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 rezo 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, odvizamo 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, odvizamo celoten obod kapsule bezgavke z okolnim maščevjem.

Kadar izoliramo zelo malo bezgavk oziroma identificiramo zgolj nekroze in/ali regresivne spremembe, odvizamo 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!

Standardizirani 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.

Delni 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 melanom.	
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:	%	
Fibroza:	Prisotna	
	Odsotna	
Delež fibroze:	%	Delež ležišča tumorja, ki ga zajema fibroza.

Fibroinflamatorna stroma:	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^a</i> (V600E, V600K) ali <i>NRAS^a</i> , <i>CDKN2A^b</i> , <i>TP53^b</i> , <i>PTEN^b</i> , promotor <i>TERT</i> , komponente SWI/SNF kompleksa
Visoka	Lentigo maligna melanom	<i>NRAS^a</i> , <i>BRAF^a</i> (ne V600E), <i>KIT^a</i> , <i>NF1^b</i> , <i>CDKN2A^b</i> , <i>TP53^b</i> , <i>PTEN^b</i> , <i>RAC1^a</i> , promotor <i>TERT</i>
	Dezmoplastični melanom	<i>NF1^b</i> , <i>ERBB2^c</i> , <i>MAP2K1^c</i> , <i>MAP3K1^c</i> , <i>BRAF^c</i> , <i>EGFR^c</i> , <i>MET^c</i> , <i>NRAS^a</i> , <i>PIK3CA^a</i> , <i>PTPN11^a</i> , promotor <i>TERT</i> , komponente SWI/SNF kompleksa
Nizka ali brez izpostavljenosti UV-sevanju ali variabilna/incidentalna izpostavljenost	Spitz melanom	<i>HRAS^a</i> , <i>ROS1^d</i> , <i>NTRK1^d</i> , <i>NTRK3^d</i> , <i>ALK^d</i> , <i>RET^d</i> , <i>MET^d</i> , <i>BRAF^d</i> , <i>CDKN2A^b</i>
	Akralni melanom	<i>NRAS^a</i> , <i>KIT^a</i> , <i>NF1^b</i> , <i>NTRK3^d</i> , <i>ALK^d</i>
	Mukozni melanom	<i>KIT^a</i> , <i>NRAS^a</i> , <i>KRAS^a</i> , <i>BRAF^a</i> , <i>NF1^a</i> , <i>SPRED1^b</i> , <i>CDKN2A^b</i> , <i>CCND1^c</i> , <i>CDK4^c</i> , <i>MDM2^c</i>
	Melanom uvee	<i>GNAQ^a</i> , <i>GNA11^a</i> , <i>CYSLTR2^a</i> , <i>PLCB4^a</i> , <i>BAP1^b</i>
	Melanom, vzniknil v kongenitalnem melanocitnem nevusu	<i>NRAS^a</i> , <i>BRAF^a</i> (V600E), <i>BRAF^d</i>
	Melanom, vzniknil v blue nevusu	<i>GNAQ^a</i> , <i>GNA11^a</i> , <i>CYSLTR2^a</i> , <i>BAP1^b</i> , <i>SF3B1^e</i> , <i>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

ZAMEJITEV BOLEZNI

Pri bolnikih z melanomom kože zaradi tveganja za sočasno prisotne zasevke v regionalnih bezgavkah ali sistemski razsoj bolezni in pred multidisciplinarnim načrtovanjem zdravljenja svetujemo zamejitev bolezni s pomočjo biopsije varovalne bezgavke in slikovnimi zamejitvenimi preiskavami v skladu z navedenimi opredelitvami:

a) Stadij 0 in 1A. Zamejitev bolezni s pomočjo biopsije varovalne bezgavke ali s slikovnimi preiskavami ni potrebna.

b) Stadij IB-IIA – Osnovna zamejitev bolezni je biopsija varovalne bezgavke (glej poglavje Kirurško zdravljenje). Dodatne slikovne zamejitvene preiskave niso potrebne. V primeru, ko biopsija varovalne bezgavke zaradi različnih razlogov ni opravljena, je indiciran UZ regionalnih bezgavk, ki ga nato uporabljamo tudi pri sledenju teh bolnikov.

c) Stadij IIB in IIC

Biopsija varovalne bezgavke pri teh bolnikih ni nujna v primeru, če bo bolnik adjuvantno sistemsko zdravljen, sicer je to še vedno osnovna zamejitev bolezni.

Pri bolnikih s stadijem IIB in IIC je vedno priporočljivo opraviti PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice +/- MR glave.

d) Stadij III

Pri bolnikih s klinično sumljivimi bezgavkami je potrebno opraviti prosto ali UZ vodeno citološko punkcijo. Citološko potrjen zasevek v regionalni bezgavki omogoča začetek zdravljenja z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem.

Pri bolnikih s potrjenimi patološkimi bezgavkami ali z in-transit/satelitskimi zasevki je priporočljivo opraviti PET/CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice +/- MR glave.

Prednost PET/CT v primerjavi s CT vratu, toraksa, abdomna in medenice je, da PET/CT pokaže tudi metastatske mehko tkivne depozite, ki bi jih s CT preiskavo ali s kliničnim pregledom lahko spregledali. S PET/CT preiskavo zajamemo celotno telo, vključno z okončinami, kar je pomembno predvsem pri akralnem melanomu, kjer so pogosti zasevki v podkožju ali vzdolž mehkih tkiv okončin.

PET/CT preiskava je priporočena tudi pred neoadjuvantnim zdravljenjem za izključitev metastatske (M) bolezni.

Izjeme za slikovne zamejitvene preiskave so bolniki s stadijem IIIA, pri katerih so zasevki v varovalni bezgavki manjši od 1 mm. Pri teh bolnikih je verjetnost oddaljenih zasevkov nizka, zato dodatne slikovne preiskave niso indicirane.

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

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 s klinično ocenjenim lateralnim varnostnim robom 1-3 mm in v globino do podkožnega maščevja. 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.

Zdravnik, ki opravi biopsijo, navede v operativnem zapisniku posega vrsto biopsije in klinično ocenjen varnostni rob vretenaste ekscizije (Aneks 1 Operativni zapisnik).

Kirurško zdravljenje primarnega kožnega melanoma

Z razvojem sistemskega zdravljenja v zadnjem desetletju se zdravljenje kožnega melanoma spreminja, a zdravljenje primarnega kožnega melanoma ostaja kirurško - ekscizija celotne lezije s klinično ocenjenim varnostnim robom zdrave kože, ki je odvisen od globine invazije primarnega tumorja. V skladu s trenutno veljavnimi mednarodnimi priporočili so **klinično ocenjeni lateralni varnostni robovi naslednji:**

in situ kožni melanom 5 mm,

kožni melanom Breslow < 2 mm 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 anatomsko lego 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. Kirurško zdravljenje poteka ob ustrezni predstavitvi možnosti zdravljenja in bolnikovem informiranem pristanku.

Izjeme:

S klinično ocenjenim ožjim robom kot priporočeno lahko izrežemo izbrane tumorje na mestih, kjer želimo zagotoviti ustrezen estetski ali funkcionalen učinek – na obrazu, akralno ali genitalno. 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, počakamo z dokončnim kritjem defekta 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 bioloških označevalcev.

2. Klinično okultni zasevki

Metoda: biopsija varovalne bezgavke.

Potrditev: patohistološki izvid, določitev bioloških označevalcev.

Biopsija varovalne bezgavke

Zasevek v varovalni bezgavki je neodvisen napovedni dejavnik glede na specifično preživetje zaradi kožnega melanoma. Skupaj z lastnostmi primarnega tumorja omogoča oceno tveganja za ponovitev/napredovanje bolezni. Biopsija varovalne bezgavke ne podaljša preživetja bolnikov, a je povezana z boljšo regionalno kontrolo bolezni. Biopsijo varovalne bezgavke predlagamo bolnikom s kožnim melanomom debeline Breslow ≥ 1 mm in tistim z Breslow ≥ 0.8 mm z dodatnimi dejavniki tveganja (ulceracija, ≥ 1 mit/mm²). Pred posegom se z bolnikom pogovorimo o pomenu posega, pričakovani dobroti in tveganju za morebitne zaplete. Pri pogovoru si lahko pomagamo spomočjo nomogramov in ocenimo tveganje za prisotnost zasevka:

(<https://melanomarisk.org.au/snlland>, https://www.mskcc.org/nomograms/melanoma/sentinel_lymph_node_metastasis).

Bolnikovo dokumentacijo pred posegom predstavimo na multidisciplinarnem konziliju (MDK).

Pri bolnikih s tumorji 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 dezmoplastičnih melanomih brez drugih histopatoloških lastnosti.

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

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, in če bolnik ni adjuvantno sistemskega zdravljenja, je indicirano sledenje regionalnih bezgavk z UZ.

Disekcija področne bezgavčne lože

Disekcija bezgavčne lože ob okultnem zasevku v varovalni bezgavki ne podaljša preživetja in je tako opuščena. Poseg opravimo v skladu s priporočilom MDK pri izbranih bolnikih. 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.

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.

Preživetje bolnikov s klinično odkritimi zasevki v bezgavčni loži je boljše ob uvedbi neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja, kateremu sledi disekcija bezgavčne lože. V času nastanka teh smernic konsenz o tarčni disekciji pri bolnikih po neoadjuvantnem zdravljenju še ni dosežen. Disekcijo celotne bezgavčne lože opravimo v skladu s priporočilom MDK.

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 sistemskega zdravljenja. 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, potrdimo diagnozo z aspiracijsko tankoigelnno biopsijo. Z zamejitvenimi preiskavami (PET CT, CT prsnega koša/abdomna) vedno izključimo sistemski razsoj. S pomočjo aspiracijske biopsije s tanko iglo ali patohistološkim vzorcem lokoregionalne ponovitve določimo biološke označevalce.

Bolnike s potrjeno lokoregionalno ponovitvijo bolezni vedno predstavimo na MDK. Bolnikom, ki zdravljenja ne morejo pričeti s sistemsko terapijo, ponudimo primeren kirurški poseg. Po oceni uspešnosti sistemskega zdravljenja pa ponovno razmislimo o kirurški odstranitvi in lahko zdravljenje nadaljujemo s kirurškim posegom.

Nekatere ponovitve bolezni zdravimo zgolj kirurško:

- 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 pri bolnikih, pri katerih zdravljenja ni mogoče pričeti z neoadjuvantno sistemsko terapijo.

In-transit razsoj (stadij IIIC, IIID).

Prva metoda izbora zdravljenja bolnikov je sistemsko 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:
 - elektrokemoterapija
 - intralezijsko injiciranje (interferon ...)
 - imiquimod
 - obsevanje
- Regionalno zdravljenje
 - 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.

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. 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.

RADIOTERAPIJA (RT)

1. Indikacije za XRT

1.1. Primarni tumor

Po eksciziji primarne lezije – adjuvantna RT:

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

Brez ekscizije primarne lezije – terapevtska RT:

- in situ melanom – lentigo maligna: v primerih, kjer bi operacija povzročila večjo kozmetično ali funkcionalno okvaro;
- bolniki, ki odklonijo kirurški poseg ali zanj niso sposobni;
- neresektabilne lezije (paliativna RT);
- za lentigo maligna glej poglavje ...

1.2. Regionalno razširjena bolezen

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

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 glede na možne stranske učinke (limfedem, orofaringealni neželeni učinki) oz. upoštevati novejša sistemska možnost adjuvantnega zdravljenja.

Po disekciji regionalnih bezgavk:

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

Brez disekcije regionalnih bezgavk – terapevtska ali paliativna RT:

- 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. Sistemska 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):

- kot primarno zdravljenje: zasevki > 4 cm;
- kot adjuvantno zdravljenje: pooperativne votline > 5 cm.

Zasevki izven možganov

- Paliativno obsevanje simptomatskih ekstrakranialnih zasevkov (kot samostojno zdravljenje, skupaj s sistemsko terapijo, pooperativno);
- ablativno obsevanje neoperiranih ekstrakranialnih zasevkov:
 - 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/1 tednu
 - 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

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 bolnika in namenu obsevanja (terapevtsko/adjuvantno ali paliativno). Cilj je poiskati najboljše ravnotežje med namenom, učinkom in toksičnostjo obsevanja.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Odločitev o specifičnem onkološkem sistemskega zdravljenju sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju. Sistemsko zdravljenje melanoma vodi internist onkolog.

Pred odločitvijo o sistemskega onkološkem zdravljenju je potrebno v sklopu perioperativnega zdravljenja določiti status mutacij v *BRAF* V600 genu za adjuvantno zdravljenje; pred odločitvijo o sistemskega 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.

Za odločitev o katerem koli sistemskega onkološkem zdravljenju je potrebno oceniti stanje zmogljivosti bolnika, s sočasnimi boleznimi in zdravili, ki jih bolnik jemlje.

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

Pri bolnikih s kožnim melanomom stadija III s klinično pozitivnimi regionalnimi bezgavkami sprejmemo odločitev o neoadjuvantnem sistemskega zdravljenju, vrsti in časovnem poteku na multidisciplinarnem konziliju (MDK) za melanom in kožne rake:

- imunoterapija s pembrolizumabom v neoadjuvantnem (pred operacijo) zdravljenju operabilnega malignega melanoma kože v kliničnem stadiju IIIB, IIIC in IIID
- kombinirana imunoterapija z ipilimumabom in nivolumabom v neoadjuvantnem (pred operacijo) zdravljenju operabilnega malignega melanoma kože v kliničnem stadiju IIIB, IIIC in IIID

Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

Adjuvantno sistemsko zdravljenje pričnemo v skladu z odločitvijo MDK.

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 monoklonalnimi protitelesi, **pembrolizumabom ali nivolumabom***, v fiksni odmerki 1 leto

- **Stadij III v primeru potrjene mutacije v BRAF genu:** kombinacija BRAF zaviralca dabrafenib in MEK zaviralca trametinib po predpisani shemi 1 leto **ali** imunoterapija z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi **pembrolizumabom ali nivolumabom** v fiksnem odmerku 1 leto.
- **Stadij III brez mutacije v BRAF genu:** imunoterapija z anti-PD-1 monoklonalnimi protitelesi **pembrolizumabom ali nivolumabom** v fiksnem odmerku 1 leto

Ponovitev bolezni v obliki oddaljenih zasevkov (stadij IV)

Prvi metastatski razsoj oz. lokalni recidiv melanoma je potrebno patohistološko verifilirati s tankoigelno biopsijo, biopsijo z debelo iglo, incizijsko ali ekscizijsko biopsijo. Za doloanje mutacij v *BRAF V600*, *NRAS*, in *c-KIT* genu, *NTRK* genske fuzije, *ALK* in *ROS1* fuzije ter imunohistokemično izraženost PD-L1, 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, sprejmemo za vsakega posameznega bolnika na multidisciplinarnem konziliju najbolj primerno zaporedje sistemskega in lokalnega zdravljenja.

b) Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega kožnega melanoma

Sistemsko zdravljenje napredovalega metastatskega kožnega melanoma vključuje sistemsko kemoterapijo, imunoterapijo (anti-CTLA-4, anti-LAG-3 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

◇ pembrolizumab

Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:

◇ nivolumab+ipilimumab po predpisani shemi

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

◇ nivolumab + relatlimab (v primeru PD-L1 < 1 %)

- **Tarčno zdravljenje v primeru prisotne mutacije v BRAF genu:**

Kombinacija BRAF in MEK zaviralca

◇ dabrafenib + trametinib

◇ vemurafenib + kobimetinib

◇ enkorafenib + binimetinib

* 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 brez prisotne metastatske bolezni :

- **Imunoterapija:**

Anti-PD-1 monoterapija:

◇ nivolumab

Anti-CTLA-4 monoterapija:

◇ ipilimumab po predhodnem adjuvantnem zdravljenju z anti-PD-1 monoterapiji **1 leto**

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

- **Imunoterapija:**

Anti-PD-1 monoterapija:

◇ nivolumab

◇ pembrolizumab

Kombinacija anti-PD-1 in anti-CTLA-4 terapije:

◇ nivolumab + ipilimumab po predpisani shemi

- **Tarčno zdravljenje v primeru prisotne mutacije v BRAF genu:**

Kombinacija BRAF in MEK zaviralca:

◇ dabrafenib + trametinib

◇ vemurafenib + kobimetinib

◇ enkorafenib + binimetinib

- **Ipilimumab v monoterapiji**

- **Sistemska kemoterapija**

- **C-KIT zaviralec*** v primeru prisotnih aktivirajočih mutacij KIT (imatinib, dasatinib, nilotinib, ripretinib)
- **V primeru *NTRK* genskih fuzij:** larotrektnib, entrektnib
- **V primeru *ROS1* fuzij** krizotinib, entrektnib
- **Pembrolizumab + levantinib***
- **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*)

* 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 slabo 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 in splošnega stanja bolnika.

V sistemske zdravljenju uporabljamo:

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

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 opredeliti 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 opredeliti možnosti radioterapije.

4. Bolniki z multiplimi simptomatskimi možganskimi zasevki:

- 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.

5. Melanoza leptomening

- če je dokazana BRAF mutacija, priporočena tarčna terapija z BRAF in MEK zaviralcem, sicer razmislek o imunoterapiji;
- intratekalna aplikacija nivolumaba v kombinaciji z sistemskim zdravljenjem z nivolumabom.

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.

Zdravljenje lentigo maligna (LM)

Splošna načela

Zdravljenje LM je bilo zgodovinsko predvsem kirurško, vendar vse več dokazov podpira tudi uporabo bolj konzervativnih pristopov, ki se razlikujejo od zdravljenja ostalih oblik melanoma, kar je v skladu z drugačno biološko naravo LM. Razširjene možnosti zdravljenja zahtevajo multidisciplinarni pristop in skupno odločanje z bolnikom ter njegovimi svojci. Obravnava mora biti individualizirana, ob upoštevanju pridruženih bolezni, tveganj zdravljenja ter bolnikovih preferenc. Številni bolniki so starejši, krhki ali slabše prenašajo obsežne operacije ali dolgotrajno konzervativno zdravljenje.

Primarno zdravljenje

Kirurško zdravljenje

Randomiziranih raziskav, ki bi primerjale kirurško in nekirurško zdravljenje ali različne kirurške tehnike (klasična ekscizija, stopenjska ekscizija, Mohsova kirurgija), ni.

Kljub temu mednarodne smernice priporočajo klasično kirurško ekscizijo z 5–10 mm varnostnim robom kot zdravljenje prve izbire. Popolno ekscizijo oz. R0 ekscizijo težje izvedemo pri tumorjih lokaliziranih na glavi in vratu, ob slabi klinični zamejenosti lezije in premeru ≥ 2 cm.

Nekirurške metode

Radioterapija

Radioterapija (RT) je možnost zdravljenja pri velikih LM, kadar bi kirurško zdravljenje povzročilo nesprejemljive funkcionalne ali kozmetične posledice, ter kot adjuvantno zdravljenje pri pozitivnih kirurških robovih, kadar dodatna operacija ni izvedljiva. Doze in režimi zdravljenja so opredeljeni v poglavju o radioterapiji.

Lokalno zdravljenje

Imikvimod

Krema s 5 % imikvimodom je najbolj raziskano lokalno zdravljenje za LM. Imikvimod spodbuja prirojeni kožni imunski odziv ter citotoksično komponento pridobljenega imunskega sistema. Povzroča pogoste lokalne neželene učinke (srbenje, bolečina, eritem, erozije,

ulceracije, kruste) in redkeje sistemske neželene učinke (gripi podoben sindrom, oddaljene vnetne reakcije na sluznicah).

Številne raziskave kažejo uporabnost imikvimoda pri LM, vendar metodološka nehomogenost in kratko obdobje spremljanja ne omogočata trdnih priporočil.

Potek zdravljenja:

Kremo je potrebno nanesti 5 x tedensko, 12 tednov zapored (vsaj 60 aplikacij), s prilagoditvijo glede na morebiten lokalni ali sistemski vnetni odziv. Uporaba imikvimoda omogoča **visoke stopnje klinične in histološke ozdravitve** ter **nizko stopnjo ponovitev**, bodisi kot primarno zdravljenje LM bodisi pri nepopolno izrezanem LM. Čeprav so dolgoročni primerjalni podatki omejeni, obstoječi dokazi podpirajo uporabo imikvimoda kot **alternativnega primarnega zdravljenja pri izbranih bolnikih**, kadar kirurško zdravljenje ni izvedljivo ali zaželeno.

Adjuvantno zdravljenje LM

Lokalno adjuvantno zdravljenje s 5 % imikvimodom lahko ponudimo po eksciziji LM s tesnim (R0) ali nepopolnim kirurškim robom (R1 ekscizija).

V študijah opisani režimi uporabe:

- 7 x tedensko, 6 tednov

- 3-5 x tedensko, 12 tednov

Adjuvantna radioterapija po odstranitvi LM je opisana v poglavju o RT.

Neoadjuvantno zdravljenje LM

Imikvimod

Krema s 5 % imikvimodom se v izbranih situacijah lahko uporablja kot **neoadjuvantno zdravljenje** z namenom zmanjšati velikost lezije, za omogočanje operabilnosti ter za izboljšanje kozmetičnega izida.

Režim: 5 × tedensko, 3–4 mesece (~60 aplikacij)

PRIPOROČILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV

Sledenje bolnikov s kožnim melanomom je namenjeno:

- odkritju ponovitve bolezni
- zgodnjemu odkritju novih primarnih kožnih rakov
- izobraževanju bolnikov in svojcev o primarni preventivi
- prepoznavi in zdravljenju neželenih učinkov zdravljenja
- psihosocialni podpori
- izobraževanju bolnikov in svojcev o samopregledovanju in zgodnjem odkrivanju kožnega raka

Nov primarni kožni melanom je najpogosteje odkrit v prvih 3 letih po pričetku zdravljenja.

Tveganje za njegov nastanek je 2 % v prvih letih, nato pa v 15 letih 1 % letno. V več kot polovici primerov gre za plitve kožne melanome.

Sledenje in spremljanje bolnikov je najpomembnejše prvih pet let po pričetku zdravljenja, saj 90 % zasevkov odkrijemo v tem obdobju. Sum na ponovitev bolezni tudi v poznejših obdobjih potrdimo s slikovno diagnostiko, ABTI za dostopne zasevke, bolnika pa napotimo k lečečemu onkologu.

Bolnike prvih pet let sledi onkolog in/ali dermatolog: glede na stadij bolezni oceni simptome, opravi klinični pregled mesta primarnega tumorja in okolice, celotne kože, regionalne bezgavčne lože.

Bolnika po zaključenem sledenju pri onkologu v nadaljevanju spremlja dermatolog ob pomoči osebnega zdravnika. Osebni zdravnik ali dermatolog ga ob sumu na ponovitev bolezni napoti ponovno k onkologu, pri neobvladljivih stranskih učinkih zdravljenja pa v ustrezno regionalno ustanovo.

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

Vse stadije melanoma, vključno z MIS spremljamo:

- prvih 5 let na 3-12 mesecev (odvisno od verjetnosti ponovitve bolezni);
- 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 kirurškem 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 0 in IA** je potreben pregled pri operaterju (plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog) v 1. mesecu po posegu, kar 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 in 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 poteka 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 označevalca S100 in LDH. V primeru, da pri posegu ni bilo biopsije varovalnih bezgavk, opravimo na vsakih 6 mesecev UZ regionalnih bezgavčnih lož.

Pri bolnikih stadija **IIB-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, prva 3 leta 1-2-krat vsako leto, 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 slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice).

Pri bolnikih stadija **IIID ali IV, ki so po končanem zdravljenju brez bolezni** 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/internist onkolog. Ob kontrolah v periferni venski krvi določimo tumorska označevalca S100 in LDH. V prvih treh letih opravimo slikovne preiskave (PET-CT +/- MR glave ali CT vratu, toraksa, abdomna in medenice) na 3-6 mesece. Vzporedno bolnika spremlja dermatolog 1-2-krat letno prva 3 leta, nato 1-krat letno do 10 let. Pri bolnikih na sistemskem zdravljenju je za evalvacijo učinka zdravljenja pomembno slikanje s CT glave, vratu, toraksa in abdomna s KS ali z 18F – FDG PET/CT. Vedno več je poročil o superiornosti 18F – FDG PET/CT, saj zajame celotno telo (od

temena do konic prstov na stopalih), česar z običajnimi CT preiskavami ne dosežemo. Pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo, je s PET/CT možno ugotavljati imunogene vplive terapije na telo – možen je prikaz aktivacije imunskega sistema v kostnem mozgu in v limfoproliferativnih organih, preiskava za ugotavljanje različnih imunske pogojenih neželenih učinkov je visoko občutljiva in odlično prikaže celotno tumorsko breme ter za imunoterapijo specifične odgovore na zdravljenje (psevdotogres, hipertogres, disociiran odgovor na terapijo).

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

PREHRANSKA PODPORA BOLNIKA

Prehranska podpora in zdravljenja motenj prehranskih stanj predstavljajo del sodobne multidisciplinarne obravnave onkoloških bolnikov. Izvajajo se vzporedno s terapijo metastatske rakaste bolezni in so del multimodalnega pristopa pri zdravljenju bolnikov, sočasno s spodbudo telesne aktivnosti in psihološke podpore. Ukrepi klinične prehrane naj bodo vedno personalizirani, saj le na ta način dosežemo njihovo največjo učinkovitost ter pomembno vplivamo na uspešnost zdravljenja in preživetje 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 nje. Nizka mišična masa (tako v sklopu sarkopenije ali kaheksije) je slab napovedni dejavnik rezultatov zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Ugotavljamo, da imajo pomemben vpliv na učinkovitost imunoterapije poleg nizke mišične mase še kronično vnetje, imunske celice in mikrobiota. Pri bolnikih z normalnim delovanjem prebavil lahko uživanje prehrane, bogate z vlakninami (30 g / dan), znatno izboljša njihovo odzivnost na imunoterapijo. Ohranjanje vitamina D na normalni ravni (več kot 10 mcg/ml) med zdravljenjem z imunoterapijo izboljša prognozo bolnikov.

Prehranske intervencije bodo verjetno v prihodnosti obetavni načini za povečanje učinkovitosti imunoterapije.

CELOSTNA REHABILITACIJA BOLNIKOV S KOŽNIM MELANOMOM

Rehabilitacija se začne že, ko je postavljena diagnoza raka. Načrt zdravljenja raka in načrt celostne rehabilitacije morata potekati vzporedno. Z zgodnjim presejanjem ter aktivnim prepoznavanjem težav na različnih področjih je lahko delovanje podpornih služb, ki izvajajo obravnavo in ukrepe v sklopu celostne rehabilitacije, usmerjeno v preprečevanje ter sprotno obvladovanje z boleznijo in zdravljenjem nastalih novih težav, ob stalnem upoštevanju kakovosti življenja - do zaključka zdravljenja ter tudi v obdobju po njem ali v paliativni fazi.

Celostna rehabilitacija zajema obravnavo psiholoških, socialnih in finančnih težav, koordinirano in podprto vračanje na delo s pomočjo poklicnega svetovanja in rehabilitacije, obravnavo akutne in kronične bolečine, prehranskega stanja, telesne zmogljivosti in utrudljivosti ter težav na področju spolnosti, reprodukcije. Vključuje tudi obravnavo brazgotin, kontraktur, limfedema ter drugih za lokalizacijo raka specifični področij. Zgodnja podporna celostna obravnava izboljšuje adherenco zdravljenja, kakovost življenja in preživetje, tudi zato, ker je bolnik aktivno vključen v proces odločanja

S koordiniranim celostnim pristopom znotraj postavljene mreže je obravnava hitra, usmerjena in učinkovita. Za bolnika je pomembno, da je obravnava izvedena čim bližje domu in čim prej, z vključevanjem virov na vseh ravneh zdravstvenega sistema. Ključno vlogo ima koordinator celostne rehabilitacije, ki zagotavlja kontinuiteto in povezovanje med bolnikom in onkološkimi področji, primarno ravno, podpornimi službami ter viri v skupnosti.

Zaradi lokalizacije raka ali njegovega zdravljenja lahko pride do razvoja sekundarnega limfedema. Preventivni ukrepi so usmerjeni v preprečevanje njegovega nastanka in vključujejo izobraževanje bolnika. Ob pojavu limfedema je bolnik napoten na obravnavo po določilih Klinične poti obravnave pacientov s sekundarnim limfedemom na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Bolnik, pri katerem je načrtovana amputacija zgornjega ali spodnjega uda, je že predoperativno vključen v Klinično pot celostne obravnave bolnika z amputacijo spodnjega ali zgornjega uda na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Ta omogoča predoperativni posvet glede protetične oskrbe in rehabilitacije ter nadaljnjo postoperativno rehabilitacijo v Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Soča.

Perioperativne in postoperativne multidisciplinarno načrtovane rehabilitacijske intervencije so usmerjene v čim hitrejšo, varno mobilizacijo ter samostojnost bolnika pri osnovnih dnevnihih aktivnostih. Ob imunsko pogojenih neželenih nevroloških zapletih zgodnja aktivacija rehabilitacijskega tima lahko pripomore k boljšemu izidu zdravljenja zapletov. Boljša koordinacija hospitalne celostne obravnave prispeva k boljšim izidom zdravljenja, večjemu zadovoljstvu bolnikov, hkrati pa zmanjšuje pojav zapletov in skrajšuje ležalno dobo.

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 svojce) 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](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. Tako za paliativnega bolnika 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 vplivanja 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 koordinatorka 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:

- Zapleteni, 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.
- Otežene in zahtevne 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 2022. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2025.

Klinični register kožnega melanoma 2018-2022; poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2024.

Klinični register kožnega melanoma 2020-2024; poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2026.

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.

Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2024. *Eur J Cancer*. 2025; 215:115152.

Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, et al. *Dermatology*, 5th Edition. 2024, Elsevier.

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.

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

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.

Lopci, E., Hicks, R. J., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Dercle, L., Iravani, A., Seban, R. D., ... & Aide, N. (2022). Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [18F] FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(7), 2323-2341.

Deng, Y., Zhang, X., Song, Y., & Lan, X. (2025). Comparison of [18F] FDG PET/CT and CT in the response assessment and clinical outcome prediction for immunotherapy in patients with advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, 1-10.)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma v.2.2026 [cited 2026 May 20]. Available at: http://www.nccn.org/profesionals/phisician_gls/PDF/cutaneous_melanoma.pdf.

Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025 Jan;36(1):10-30.

Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP Jr, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023 Mar 2;388(9):813-823.

Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, van de Wiel BA, Menzies AM, Lopez-Yurda M, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2024 Nov 7;391(18):1696-1708.

Forsea AM, Pampena R, Akay BN, et al. International Dermoscopy Society consensus recommendations for the management of lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Published online March 19, 2026.

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: 11829.doi: 10.1016/j.nut.2022.111829. Epub 2022 Aug 21. PMID: 36265324.

Kian N, Behrouzieh S, Razi S, Rezaei N. Diet Influences Immunotherapy Outcomes in Cancer Patients: A Literature Review. *Nutr Cancer*. 2023;75(2):415-429. doi: 10.1080/01635581.2022.2133151. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36254373.

Galus Ł, Michalak M, Lorenz M, Stoińska-Swiniarek R, Tusień Małecka D, Galus A, Kolenda T, Leporowska E, Mackiewicz J. Vitamin D supplementation increases objective response rate and prolongs progression-free time in patients with advanced melanoma undergoing anti-PD-1 therapy. *Cancer*. 2023 Jul 1;129(13):2047-2055. doi: 10.1002/cncr.34718. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37089083.

Sanft T, Day AT, Ansbaugh SM, et al. NCCN Guidelines® Insights: Survivorship, Version 2.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23(6):208-217. doi:10.6004/jnccn.2025.0028

Hart NH, Nekhlyudov L, Smith TJ, et al. Survivorship care for people affected by advanced or metastatic cancer: MASCC-ASCO standards and practice recommendations. *Support Care Cancer*. 2024;32(5):313. Published 2024 Apr 29. doi:10.1007/s00520-024-08465-8.

National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences. National Standards for Cancer Survivorship Care. 2024. Dostopno na spletu, 5.2.2026:

<https://cancercontrol.cancer.gov/ocs/special-focus-areas/national-standards-cancer-survivorship-care>

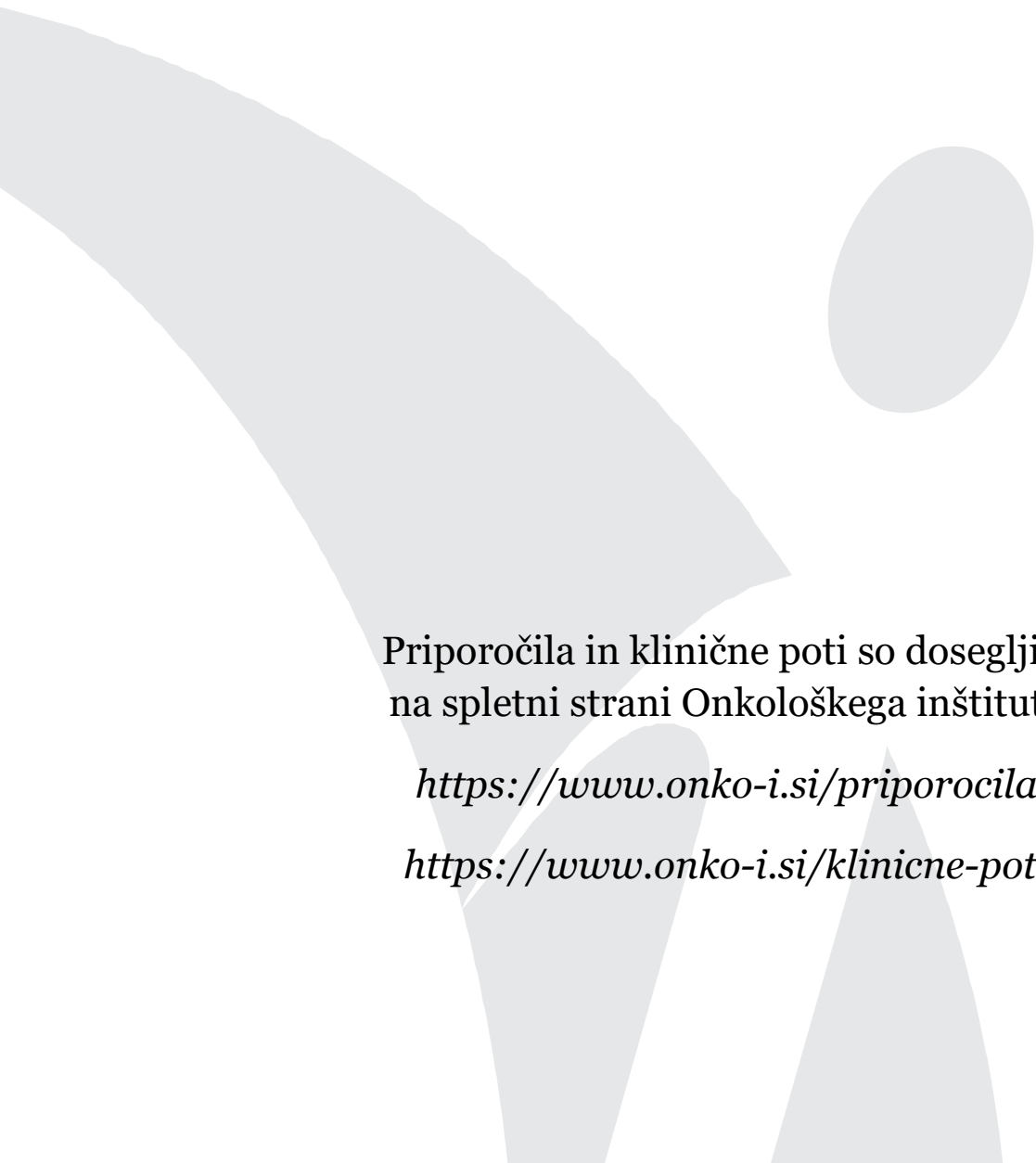
Vaz-Luis I, Masiero M, Cavaletti G, et al. ESMO Expert Consensus Statements on Cancer Survivorship: promoting high-quality survivorship care and research in Europe. *Ann Oncol*. 2022;33(11):1119-1133. doi:10. 1016/j.annonc.2022.07.1941

Chan RJ, Milch VE, Crawford-Williams F, et al. Patient navigation across the cancer care continuum: An overview of systematic reviews and emerging literature. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(6):565-589. doi:10.3322/caac.21788

Puzić Ravnjak N, Novak M, Cencelj-Arnež R, Perhavec A, Šket S, Zlodej N, idr. Klinična pot celostne obravnave bolnika z amputacijo spodnjega ali zgornjega uda na Onkološkem inštitutu Ljubljana [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2024. Dostopno na spletu, 5.2.2026: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna knjiznica/klinicne poti/Klinicna pot celostne obravnave bolnika z amputacijo spodnjega ali zgornjega uda 2024.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_celostne_obravnav_e_bolnika_z_amputacijo_spodnjega_ali_zgornjega_uda_2024.pdf)

Puzić Ravnjak N, Brekalo N, Milošević Ž, Đukić S, Planinšek Ručigaj T. Klinična pot obravnave pacientov s sekundarnim limfedemom na Onkološkem inštitutu Ljubljana [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2024. Dostopno na spletu, 5.2.2026: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna knjiznica/klinicne poti/Klinicna pot celostne obravnave bolnika z amputacijo spodnjega ali zgornjega uda 2024.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_celostne_obravnav_e_bolnika_z_amputacijo_spodnjega_ali_zgornjega_uda_2024.pdf)

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



Priporočila in klinične poti so dosegljivi
na spletni strani Onkološkega inštituta

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

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