

SMERNICE IN KLINIČNA POT ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MELANOMOM

Uredil: **prof.dr.Marko Hočevar,dr.med.**

Sodelavci:

**prof.dr.Primož Strojjan,dr.med.
doc.dr.Janja Ocvirk,dr.med.
doc.dr.Uroš Ahčan, dr.med,
prof.dr.Marko Snoj,dr.med.
doc.dr.Boštjan Luzar,dr.med.
asis.Jože Pižem, dr.med.
prim.mag.Boris Jančar, dr.med.
as.mag.Martina Reberšek, dr.med.
asis.Borut Žgavec, dr.med.
asis.Tanja Planinšek Ručigaj, dr.med.**

ONKOLOŠKI INŠTITUT

Ljubljana, januar 2010

KAZALO	Stran
Povzetek	04
Uvod	05
Preventiva	06
Samopregledovanje	
Dejavniki tveganja	
Klinična delitev	08
TNM klasifikacija	09
Stadiji	10
Zamejitvene preiskave	12
Prognoza	12
Patološki izvid	13
Klinična diagnoza	14
Dermatoskopija	15
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE	
Biopsija pigmentne lezije	16
Zdravljenje primarnega melanoma	
Zdravljenje bezgavk	17
Biopsija bezgavke	
Disekcija regionalnih bezgavčnih lož	18
Biopsija varovalne bezgavke	
Neznani primarni melanom	19
Lokoregionarni recidiv	
RADIOTERAPIJA	19
Adjuvantno zdravljenje	21

Sistemska razširjena bolezen	22
Spremljanje bolnikov	
Specifična mesta in tipi melanoma	23
Viri	25

POVZETEK

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

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

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

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

Razširjenost bolezni pri bolnikih z melanomom določimo po TNM klasifikaciji, pri kateri sta najpomembnejša prognostična dejavnika primarnega tumorja debelina in ulceracija. Prognoza bolnikov s T1a tumorji (debelina <1 mm, brez ulceracije) je zelo dobra (odstotek 5-letnega preživetja je 95%).

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

Zdravljenje metastatskih bezgavk je prav tako kirurško. Klinično okultne metastatske bezgavke dokažemo z biopsijo varovalne bezgavke. Napravimo jo pri bolnikih z melanomom debeline več kot 1 mm. Pri bolnikih s klinično ugotovljenimi metastatskimi bezgavkami napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože, ekstirpacija posameznih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko ocenimo glede na število izoliranih bezgavk v končnem patološkem izvidu (minimalno 5 pri ingvinalnih, 10 pri pazdušnih in 15 pri vratnih bezgavkah).

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

Standardnega adjuvantnega zdravljenja melanoma ni, priporočljivo pa je zdravljenje z interferonom v visokih odmerkih, ki podaljša bolezniprosti interval, kot tudi celokupno preživetje bolnikov stadija IIB, IIC in III.

Sistemsko zdravljenje napredovale bolezni je danes še vedno nezadovoljivo, s kemoterapijo dosežemo odgovor pri največ 25% bolnikov (popolni manj kot 5%). Bolnike z melanomi zaradi možnosti ponovitve bolezni in zaradi večje verjetnosti pojava novega primarnega melanoma spremljamo doživljensko.

Suspektna pigmentna lezija



v 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2-5mm)
(*dermatolog, splošni kirurg, plastični kirurg, kirurg onkolog*)



v 3 tednih

Standardiziran patološki izvid

Slika 1. Diagnostični postopek pri bolnikih s suspektno pigmentno lezijo

V priporočilih je povzeta kategorija priporočila po NCCN:

Kategorija 1 - splošno soglasje utemeljeno na dokazih visoke ravni

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

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

Kategorija 3 – visoko nesoglasje o primernosti priporočila

Če ni drugače navedeno v tekstu uporabljamo 2A kategorijo.

UVOD

Kožnii melanom je vse do osemdesetih let veljal v svetu in Sloveniji za relativno redko bolezen (cca 1% vseh rakavih bolnikov). V zadnjih dvajsetih letih pa se stanje spreminja. Incidenca v svetu raste, s podvojitvijo vsakih 6 do 10 let, vzporedno z njo pa žal tudi umrljivost. V Sloveniji letna incidenca MM kože po spolu narašča. Leta 1988 je bila incidenca za moške 5.3, za ženske pa 4.7 (na 100.000), z največjo pogostnostjo v srednjem starostnem obdobju. V letu 1999 je bila incidenca pri moških 11 in pri ženskah 13. Leta 2006 se je incidenca zvišala že na 19,7 pri moških in 19,5 pri ženskah. V otroški dobi in adolescenci je relativno redka bolezen. Leta 1988 je bilo število novoodkritih melanomov pri moških 50 in pri ženskah 47; v letu 1999 je bilo 106 novoodkritih melanomov pri moških in 134 pri ženskah; v letu 2006 pa je bilo 194 novoodkritih melanomov pri moških in 199 pri ženskah.

PREVENTIVA

Razvoj melanoma je povezan z izpostavljenostjo sončnim žarkom. Kar dve tretjini melanomov lahko specifično povežemo z vplivom ultravijoličnih žarkov iz sončnega spektra. Pomemben je način izpostavljanja sončnim žarkom, melanom je pogostejši pri "brutalnem" sončenju, ko gre za sicer kratkotrajnejšo ekspozicijo brez zaščite s posledičnimi opeklinami. Kateri del ultravijoličnega spektra (UV-A in UV-B) je najnevarnejši, še ni znano, nekatere raziskave pa kažejo na pomen UV-A žarkov, kar je pomembno zaradi uporabe solarijev. Avstralska zveza za boj proti raku priporoča:

- Najpomembnejša je fizična zaščita pred direktnim vplivom sončnih žarkov, predvsem 2 uri pred in 2 uri po sončnem poldnevu. Zaščito predstavljajo oblačila, klobuki, senčila (sončniki), ipd.
- Zaščitne kreme so samo dodatna zaščita in ne morejo nadomestiti fizičnega ščitenja pred soncem. Smiselna je uporaba mazil z zaščitnim faktorjem najmanj 30 v širokem delu sončnega spektra (UV-A!). Pri kopanju je potrebno uporabljati vodoodporne kreme, zaščitne sloje pa je tudi potrebno obnavljati.
- Potrebno je opozoriti na potencialno tveganje umetnega sončenja.

SAMOPREGLEDOVANJE

Z ozirom na hitro naraščanje incidence malignega melanoma, kot tudi zaradi dejstva, da je za ozdravitev potrebno ukrepanje v zgodnji fazi bolezni, postaja vse bolj pomembno samopregledovanje. V nekaterih razvitih državah si bolniki sami postavijo pravilno diagnozo v 60 – 70 % primerov. Na zgodnjo detekcijo kožnega malignega melanoma močno vpliva stopnja osveščenosti in zaskrbljenosti posameznika.

Osveščen človek bi moral vedeti, da velja vsaka pigmentna sprememba, ki se veča, spreminja barvo ali obliko, ki krvavi ali se na enem delu dvigne nad nivo ostale lezije, kot sumljiva za maligni melanom. Tem bolj to velja za pigmentne spremembe, pri katerih se na površini pojavi erozija ali ulceracija.

Ljudi s številnimi pigmentnimi nevusi (> 50) bi moral vsaj enkrat letno pregledati strokovnjak.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MALIGNEGA MELANOMA

Vzroki za nastanek malignega melanoma so verjetno številni, tako kot velja za večino rakavih bolezni. Genetski in biološki defekti, ki so odgovorni za transformacijo melanocitov v melanomske celice so še neznani. Kot dejavnike tveganja ocenjujemo:

Genska dispozicija (famiarni melanom)

Čeprav je etiologija še pomankljivo pojasnjena, lahko odkrijemo pri 5 - 8% bolnikov takoimenovano famiarno obliko melanoma, za katero je značilno:

- bolezen se pojavlja pri več posameznikih znotraj družine in v povprečju 10-20 let prej kot pri sporadičnih primerih.
- posamezniki imajo večkrat sinhrono/metahrono multiple maligne melanome.

Za nastanek bolezni je največkrat odgovoren avtosomno dominantni gen p16 (CMM2 -9p21), ki ima različno penetranco v področjih z različno geografsko širino. Tako je penetranca približno 50 odstotna v Skandinaviji in 90 odstotna v Avstraliji. V redkih primerih je za nastanek bolezni odgovoren gen CMM1 (1p36) ali pa drugi še neodkriti geni.

Pri vseh bolnikih, pri katerih sumimo na osnovi družinske anamneze (melanom pri več družinskih članih, običajno zelo zgodaj in multipli primarni melanomi) na famiarno obliko, je možno onkološko genetsko svetovanje in genetsko testiranje.

Starost

S starostjo se povečuje relativno tveganje za večino malignomov. Tveganje za razvoj melanoma se začne hitreje povečevati po 50 letu. Po 70 letu je relativno tveganje več kot 10x večje v primerjavi s 30 letnikom.

Melanocitni nevusi

Večina kožnih melanomov nastane v zdravi koži, vendar se pogosteje pojavljajo pri ljudeh z velikim številom melanocitnih nevusov. Tveganje za razvoj melanoma linearno narašča s številom melanocitnih nevusov. Tveganje za nastanek melanoma je tako pri tistih, ki imajo v srednjih letih na koži več kot 50 melanocitnih nevusov 4.8-krat večje, kot pa pri tistih, ki imajo na koži manj kot 10 melanocitnih nevusov.

Posebna vrsta melanocitnih nevusov so atipični (displastični) nevusi. Ti so večji od 6 mm v premeru, nehomogeno pigmentirani, neostro ali policiklično omejeni, nesimetrični in nepravilne oblike. Prvi jih je opisal Clark leta 1978 v okviru B - K mole sindroma. So pomemben dejavnik tveganja za razvoj kožnega melanoma. Definicija atipičnih melanocitnih nevusov ni natančna, niti ne splošno sprejeta in je zato ocena ali je določen nevus atipičen vedno zelo subjektivna. Tveganje za nastanek melanoma se zviša za 1,6 krat že pri manjšem številu atipičnih melanocitnih nevusov na koži (1-4), pri večjem številu (>5) pa poraste na 6,1 in nato ne narašča z večanjem števila atipičnih melanocitnih nevusov.

Posebna skupina so posamezniki, ki imajo tako imenovani "**Sindrom atipičnih nevusov**" s kratico AMS (atypical mole syndrom). Izraz se uporablja za fenotip s

številnimi tipičnimi in atipičnimi melanocitnimi nevusi ali z nevusi, ki ležijo na neobičajnih mestih kot so zadnjica, dojke, lasišče.

AMS fenotip naj bi predstavljal zgolj visok dejavnik tveganja (nad 20x) za razvoj melanoma in ne "prekurzorski" fenotip za razvoj melanoma, saj ga lahko najdemo v 2% tudi pri normalni populaciji (brez melanoma).

AMS fenotip najdemo tudi v družinah, ki imajo visoko obolevnost z različnimi vrstami raka, z ali brez melanoma. Rak pankreasa ima jasno povezavo tako z melanomom kot tudi z AMS.

Posamezniki z AMS fenotipom razvijejo številne atipične nevuse in nimajo fiziološke regresije nevusov v srednjih letih, ki je značilna za posameznike z manjšim številom nevusov.

Maligna transformacija melanocitnih nevusov

Transformacija melanocitnih nevusov v melanom (N+melanoma) naj bi bila redka in sicer 1:200 000 nevusov na leto pri ljudeh mlajših od 40 let in 1:33 000 za moške nad 60. letom starosti. Ocena je, da se zgolj 20-30% melanomov razvije iz pre eksistentnega melanocitnega nevusa.

Življensko tveganje za razvoj melanoma iz melanocitnega nevusa do 80. leta starosti za osebo staro 20 let, znaša približno 0,03% (1 na 31649) za moške in 0,009% (1 na 10800) za ženske.

Na podlagi kontrolnih raziskav, kjer so N+melanome primerjali z "de novo" melanomi (N-melanoma), je za N+melanome značilen fenotip z velikim številom melanocitnih nevusov. Raziskave navajajo še dodatne signifikantne razlike med obema skupinama melanomov: N+melanomi so značilni za mlajše bolnike, trup in superficialni podtip melanoma (SSM) oz. tanjše melanome.

Kot dejavnik tveganja za razvoj melanoma so pomembni še kongenitalni pigmentni nevusi, ki so opazni že ob rojstvu ali pa se pojavijo v prvih tednih življenja. Rastejo skladno z rastjo organizma. Najdemo jih v koži pri 1 - 2% novorojenčkov. Po velikosti kongenitalne nevuse delimo v tri podskupine:

- male kongenitalne nevuse (premer do 1.5 cm),
- srednje kongenitalne nevuse (premer 1.5 - 20 cm)
- velike kongenitalne nevuse (premer nad 20 cm)

Malih kongenitalnih nevusov klinično ni mogoče ločiti od drugih pigmentnih nevusov, večji pa so navadno verukoidne površine, nepravilno oblikovani in porasli z dlakami. Življensko tveganje za nastanek malignega melanoma v velikem kongenitalnem nevusu je 2-30%, v srednje velikem kongenitalnem nevusu pa <4%.

Melanom nastane v srednje velikem kongenitalnem nevusu navadno po puberteti, v velikem kongenitalnem nevusu pa lahko že v zgodnjem otroštvu.

Bolnike s srednjimi in velikimi kongenitalnimi nevusi je potrebno redno kontrolirati, v primeru sumljivih sprememb pa svetujemo odstranitev spremenjenega dela nevusa. Dermoabrazije ne delamo več, saj večina melanomov v teh nevusih vznikne v globljih plasteh kože, ki jih dermoabrazija ne doseže.

Sončni žarki

Epidemiološke raziskave kažejo, da sta incidenca in umrljivost za malignim melanomom večji pri tistih belcih, ki imajo malo kožnega pigmenta (kožni tip I in II) in

Živijo v krajih z velikim številom sončnih dni v letu in z močno intenzivnostjo ultravijoličnih žarkov (UV). Razvoj malignega melanoma je verjetno povezan z večkratnimi sončnimi opeklinami v mladosti, a tudi s kumulativno dozo ultravijoličnih žarkov.

Pri znakih, značilnih za aktinično okvaro kože, npr. aktinični oziroma solarni lentigo, že manjše število takšnih sprememb zveča relativno tveganje za nastanek melanoma za 2,1x, veliko število pa za 3,4x.

Kožni tip

Glede na sposobnost pigmentiranja ločimo pri belcih štiri klinične tipe kože. Na podlagi kožnega tipa (polti) je mogoče oceniti tveganje za pojav primarnega kožnega melanoma. Svetla koža (tip I in II), ki je na soncu hitro opečena in malo porjavi, predstavlja pomemben dejavnik tveganja.

Tveganje za nastanek melanoma je pri pegastih rdečelascih (kožni tip I) 2-4.7x večje kot pri tistih s kožnim tipom III in IV.

Lentigo maligna

Lentigo maligna (starejši sinonimi: preblastomatosis melanotica, melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh, Hutchinsonova pega) je pigmentna sprememba v nivoju kože, ki nastane običajno na soncu izpostavljenih delih kože po 40. letu starosti. Največkrat se pojavi na obrazu. Zraste lahko do nekaj cm v premeru in je nepravilno oblikovana, neenakomerno pigmentirana, ostro omejena lisa, ki se počasi veča.

Prominenca v predelu te spremembe je znak razvoja melanoma (lentigo maligna melanom), kar se z leti pogosto zgodi.

Diagnozo postavimo s kliničnim in dermatoskopskim pregledom, potrdimo z biopsijo in histopatološkim pregledom.

Potrebna je operativna odstranitev z varnostnim robom 5 mm.

Maligni melanom

Pomemben dejavnik tveganja je tudi melanom sam. Relativno tveganje za pojav novega melanoma je pri osebi z že diagnosticiranim melanomom 10-kratno.

Tveganje za nastanek novega primarnega tumorja je največje v prvih dveh letih po odstranitvi melanoma.

Nemelanomski raki kože (NMRK)

Večje tveganje za razvoj melanoma predstavljajo tudi že diagnosticirani NMRK ali nekatere "prekanceroze" (aktinične keratoze), ki zvečajo relativno tveganje za nastanek melanoma za 4x.

KLINIČNA DELITEV

V preteklosti se je pojavilo več sistemov klasifikacije v posamezne stadije, ki pa niso upoštevali globine invazije. Izkazalo se je, da sta najpomembnejša globina invazije po Clarku in kasneje še pomembnejša debelina tumorja. Sistem klasifikacije tako upošteva kot najbolj pomemben prognostični dejavnik debelino melanoma po Breslowu kot opredelitev T, sicer pa vključuje standardne elemente TNM klasifikacije. V novi reviziji sta upoštevani debelina tumorja (Clarkovi nivoji je pri T₁ tumorjih nadomestilo število mitoz na mm²) in ulceracije za primarni tumor (T kategorija). Pri N sta upoštevani število pozitivnih bezgavk (in ne velikost) in razmejitev med mikro in makrozasevki. Za oddaljene zasevke (M) pa sta pomembni umestitev zasevkov in zvišana serumska koncentracija laktatne dehidrogenaze (LDH).

Tabela 1. TNM klasifikacija melanoma

T klasifikacija	Debelina	Ulceracija
T ₁ a	< 1.0 mm	ne , mitoze<1/mm ²
b		da ali mitoze>1/mm ²
T ₂ a	1.01 – 2.0 mm	ne
b		da
T ₃ a	2.01 – 4.0 mm	ne
b		da
T ₄ a	> 4.0 mm	ne
b		da

N klasifikacija	Št. prizadetih bezgavk	Mikro/makro
N ₁ a	1 bezgavka	mikrozasevek
b		makrozasevek
N ₂ a	2 – 3 bezgavke	mikrozasevek
b		makrozasevek
c	-	in transit zasevki/sateliti brez prizadetih bezgavk
N ₃	4 ali več bezgavk ali N ₁ + N _{2c}	

M klasifikacija	Mesto metastaz	Serumska LDH
M _{1a}	koža, podkožje, bezgavke	normalna
M _{1b}	pljuča	normalna
M _{1c}	vse druge lokalizacije	normalna
	katerakoli lokalizacija	zvišana

Bolnike z malignim melanomom glede na TNM klasifikacijo uvrstimo v stadije kot je navedeno v tabeli 4.

Tabela 2. Stadiji melanoma

Klinični				Patološki		
	T	N	M	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀	T _{is}	N ₀	M ₀
IA	T _{1a}	N ₀	M ₀	T _{1a}	N ₀	M ₀
IB	T _{1b}	N ₀	M ₀	T _{1b}	N ₀	M ₀
	T _{2a}	N ₀	M ₀	T _{2a}	N ₀	M ₀
IIA	T _{2b}	N ₀	M ₀	T _{2b}	N ₀	M ₀
	T _{3a}	N ₀	M ₀	T _{3a}	N ₀	M ₀
IIB	T _{3b}	N ₀	M ₀	T _{3b}	N ₀	M ₀
	T _{4a}	N ₀	M ₀	T _{4a}	N ₀	M ₀
IIC	T _{4b}	N ₀	M ₀	T _{4b}	N ₀	M ₀

Klinični				Patološki		
	T	N	M	T	N	M
III*	T _{1a} - T _{4b}	N ₁	M ₀			
		N ₂	M ₀			
		N ₃	M ₀			
IIIA				T _{1-4a}	N _{1a}	M ₀
				T _{1-4a}	N _{2a}	M ₀
IIIB				T _{1-4b}	N _{1a}	M ₀
				T _{1-4b}	N _{2a}	M ₀
				T _{1-4a}	N _{1b}	M ₀
				T _{1-4a}	N _{2b}	M ₀
				T _{1-4a/b}	N _{2c}	M ₀
IIIC				T _{1-4b}	N _{1b}	M ₀
				T _{1-4b}	N _{2b}	M ₀
				T ₁₋₄	N ₃	M ₀
IV	T ₁₋₄	N ₁₋₃	M _{1a-c}	T ₁₋₄	N ₁₋₃	M _{1a-c}

* v III. stadiju ni kliničnih podskupin

ZAMEJITVENE PREISKAVE

Pri bolnikih stadija 0 in IA ni potrebno opraviti dodatnih zamejitvenih preiskav, potreben pa je pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji. Operater (*Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog*), ki je opravil diagnostično ekscizijo, mora ob seznanitvi bolnika z diagnozo (prvi pregled po eksciziji) opraviti tudi klinični pregled regionalnih bezgavk. Zamejitvene preiskave (rtg pc; UZ: bezgavčne lože, trebuha; citološko punkcijo) napravimo samo ob simptomih in znakih.

Pri bolnikih stadija IB in IIA in IIB je potreben pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji. Operater (*plastični kirurg,, kirurg onkolog*), ki bo opravil biopsijo varovalne bezgavke mora opraviti klinični pregled regionalnih bezgavk. Zamejitvene preiskave (rtg pc; UZ: bezgavčne lože, trebuha; citološka punkcija) napravimo samo ob simptomih in znakih.

Pri bolnikih stadija IIC je potreben pregled celotne kože pri dermatologu z dermatoskopom, najkasneje 6 mesecev po eksciziji. Operater (*plastični kirurg, kirurg onkolog*), ki bo opravil biopsijo varovalne bezgavke mora opraviti klinični pregled regionalnih bezgavk in rtg pc; UZ: bezgavčne lože, trebuha. V primeru klinično tipnih bezgavk je potrebna citološka punkcija. Naštete preiskave morajo biti opravljene do biopsije varovalne bezgavke, ki mora biti napravljena v treh mesecih po diagnostični eksciziji.

Pri bolnikih stadija IIIA mora kirurg onkolog opraviti rtg pc, UZ/CT abdomna in preoperativne krvne preiskave pred radikalno limfadenektomijo, ki mora biti napravljena v 2-4 tednih po postavitvi diagnoze.

Pri bolnikih stadija IIIB in IIIC mora kirurg onkolog opraviti rtg ali CT prsnega koša in CT abdomna. Namesto naštetih preiskav lahko napravi PET-CT. Preiskave morajo biti opravljene do operativnega posega do katerega lahko mine največ 4 tedne (radikalna limfadenektomija, kirurška ekscizija, ILP) ali do drugega zdravljenja (obsevanje, sistemsko zdravljenje).

Pri bolnikih v stadiju IV brez možganskih zasevkov opravi onkolog citološko punkcijo, rtg/CT prsnega koša, UZ/CT/MR abdomna in osnovne krvne preiskave. Slikovne preiskave lahko nadomesti PET-CT. Ostale slikovne preiskave opravimo samo ob simptomih in znakih. Preiskave morajo biti opravljene do začetka paliativnega zdravljenja.

Pri bolnikih v stadiju IV z možganskimi zasevki opravi onkolog rtg pc in osnovne krvne preiskave, ki vključujejo določitev LDH. Ostale slikovne preiskave opravimo ob simptomih in znakih. Preiskave morajo biti opravljene do začetka paliativnega zdravljenja.

PROGNOZA

Preživetje bolnikov z melanomom je odvisno od stadija bolezni in je različno med različnimi državami. Tabela 3 prikazuje 5-letno prživetje bolnikov z melanomom v Sloveniji, ki je nižje za skoraj 10 % od 5-letnega preživetja bolnikov v Avstraliji in ZDA.

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

	1983-87	1988-92	1996-2000	2001-2005
Moški	42%	49%	75,9%	79,2%
Ženske	60%	67%	83,3,%	83,2%

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

Preživetje bolnikov glede na prognostične dejavnike in stadij je predstavljeno v naslednji tabeli (prirejeno po Balch et al., 2001)

Tabela 4. Relativno 5 in 10 -letno preživetje glede na T N M stadij melanoma pri lokalizirani bolezni

Stadij	T (N₀M₀)	Število bolnikov	5-letno preživetje % (± SE)	10-letno preživetje % (± SE)
I A	T _{1a}	4.510	95.3 ± 0.4	87.9 ± 1.0
I B	T _{1b}	1.380	90.9 ± 1.0	83.1 ± 1.5
	T _{2a}	3.285	89.0 ± 0.7	79.2 ± 1.1
II A	T _{2b}	958	77.4 ± 1.7	64.4 ± 2.2
	T _{3a}	1.717	78.7 ± 1.2	63.8 ± 1.7
II B	T _{3b}	1.523	63.0 ± 1.5	50.8 ± 1.7
	T _{4a}	563	67.4 ± 2.4	53.9 ± 3.3
II C	T _{4b}	978	45.1 ± 1.9	32.3 ± 2.1

Bolnike s primarnim malignim melanomom tako lahko razvrstimo v 3 skupine :

- **LR** (low risk) skupina : bolniki z dobro prognozo (stadij IA)

- **IR** (intermediate risk) skupina : bolniki z vmesno prognozo (stadij IB, IIA)
- **HR** (high risk) skupina : bolniki s slabo prognozo (stadij IIB, IIC)

Tabela 5. Relativno 5 in 10 -letno preživetje glede na TNM stadij melanoma pri regionalno napreduvali bolezn

Stadij	N	Število bolnikov	5-letno preživetje % (+ SE)	10-letno preživetje % (+ SE)
IIIA	N 1a	252	69.5 ± 3.7	63.0 ± 4.4
	N 2a	130	63.3 ± 5.6	56.9 ± 6.8
IIIB *	N 1a	217	52.8 ± 4.1	37.8 ± 4.8
	N 2a	111	49.6 ± 5.7	35.9 ± 7.2
	N 1b	122	59.0 ± 4.8	47.7 ± 5.8
	N 2b	93	46.3 ± 5.5	39.2 ± 5.8
IIIC *	N 1b	98	29.0 ± 5.1	24.4 ± 5.3
	N 2b	109	24.0 ± 4.4	15.0 ± 3.9
	N 3	396	26.7 ± 2.7	18.4 ± 2.5

- z ulceracijo primarnega melanoma

Tabela 6. Relativno 5 in 10letno preživetje glede na TNM stadij melanoma pri sistemsko razširjeni bolezn

Stadij	M	Število bolnikov	5-letno preživetje % (+ SE)	10-letno preživetje % (+ SE)
IV	M 1a	179	18.8 ± 3.0	15.7 ± 2.9
	M 1b	186	6.7 ± 2.0	2.5 ± 1.5
	M 1c	793	9.5 ± 1.1	6.0 ± 0.9

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

Tabela 7. Kirurška patologija – standardizirani izvid za primarni melanom in za regionalne bezgavke

1) Lokacija:

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

2) Način odvzema:

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

3) Tip:

- površinsko rastoči,
- lentigo maligna,
- nodularni,

- akralni lentiginozni
- dezmodoplastični (nevroidni),
- nevrotropni,
- nevoidni,
- spitzoidni,
- podoben blue nevusu,
- hipermelanotični ('pigment synthesizing'),
- drugo: ____ (*navedi*: balonastocelični, miksoidni, rabdoidni, drobnocelični,...)

4) Nivo invazije po Clarku:

- II
- III
- IV
- V

5) Globina invazije po Breslowu:

- globina invazije ____ mm (*v milimetrih, zadostuje natančnost na eno decimalko*).

6) Radialna rast:

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

7) Vertikalna rast:

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

8) Ulceracija:

- Ne
- Prisotna, široka ____ mm.
- Ni mogoče oceniti, zaradi ____ (*navedi*)

9) Pigmentacija:

- Odsotna
- Blaga do zmerna
- Močna

10) Limfocitna vnetna infiltracija v tumorju:

- Odsotna
- Blaga
- Znatna

11) Regresija:

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

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

- Ni mitoz

- Na 1 mm² tumorja je mitoz (na eno decimalno natančno, pri večjih vrednostih zaokroženo na celo število)

13) Vaskularna invazija (limfne in krvne žile)

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

14) Perinevralna invazija:

- Ne
- Prisotna

15) Satelitski mikroinfiltrati:

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

16) Spremljajoči melanocitni nevus:

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

17) Stranski kirurški robovi:

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

18) Globoki kirurški rob:

- Ni tumorsko infiltriran
 - oddaljenost od globokega kirurškega roba ____ mm (v milimetrih na eno decimalno, oddaljenost navedi le za melanome Clark IV in V).
- Tumor sega v globoki kirurški rob
- Globokega kirurškega roba ni mogoče oceniti, zaradi ____ (navedi)

19) Koža zunaj tumorja:

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

20) Stadij primarnega tumorja (pT):

- pT1a (globina invazije ≤1.0 mm, Clark II ali III, brez ulceracije)
- pT1b (globina invazije ≤1.0 mm, Clark IV ali V ali z ulceracijo)
- pT2a (globina invazije 1.01-2.0 mm, brez ulceracije)
- pT2b (globina invazije 1.01-2.0 mm, z ulceracijo)
- pT3a (globina invazije 2.01-4.0 mm, brez ulceracije)
- pT3b (globina invazije 2.01-4.0 mm, z ulceracijo)
- pT4a (globina invazije >4.0 mm, brez ulceracije)
- pT4b (globina invazije >4.0 mm, z ulceracijo)

	BEZGAVKE
	Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgav in številom vseh izoliranih bezgavk)
	Največja metastatska bezgavka meri ...
	Tumor ne vrašča v perinodalno tkivo
	Tumor vrašča v perinodalno tkivo

Klinična diagnoza kožnega melanoma

Ob postavitvi diagnoze melanoma (posebno kadar gre za začetne spremembe) upoštevamo poleg kliničnega pregleda še anamnestične podatke, ki naj zajemajo zgodovino pregledovane spremembe, morebitnih prejšnjih sprememb in družinsko anamnezo.

Bolniki navadno nekaj mesecev pred obiskom zdravnika opažajo spreminjanje barve, velikosti in površine pigmentne lezije, redkeje tudi spremembo oblike in omejenosti. Spreminjanje velikokrat lahko spremlja občutek srbenja v predelu pigmentacije, kar pa je opozorilni znak samo ob sočasnih odgovarjajočih kliničnih kriterijih za melanom.

Običajni melanocitni nevusi, od katerih moramo razlikovati začetni melanom, so pigmentni tumorji, premera 2-5mm. So homogene rjave barve, ki lahko variira od svetlo rjave, do skoraj črne, pravilne okrogle ali ovalne oblike in so ostro omejeni od okolice. Velikokrat so v nivoju kože, neredko pa se enakomerno bočijo nad kožni nivo.

Osnovno vodilo pri klinični diagnozi začetnega melanoma so nepravilnosti pigmentne spremembe. Tako je melanom običajno nehomogeno pigmentiran, neostro ali policiklično omejen, nesimetričen in nepravilne oblike. Premer ponavadi presega 5 mm.

V klinični diagnostiki kožnega melanoma je splošno sprejet t.i. **A** (asymetry), **B** (borders), **C** (colour), **D** (diameter), **E** (elevation) sistem.

A (nesimetričnost): pigmentna sprememba je nesimetrične in nepravilne oblike

B (omejitev): omejitev melanoma je nepravilna, odsekana ali zabrisana.

C (barva): nehomogeno obarvanje pigmentacije, ki je večbarvna (lividna, modra, siva, rjava, rdeča), vsaj na enem mestu pa skoraj vedno črna, je zelo pomemben klinični diagnostični kriterij.

D (premer): povrhnje se raztezajoči kožni melanom je v premeru pogosto večji od 6 mm, kar pa ne velja za nodularni maligni melanom. Večji od 6 mm so velikokrat tudi navadni melanocitni nevusi, predvsem pa kongenitalni melanocitni nevusi, ki so benigni, tako da premer pigmentacije ne zadošča za postavitvev ali zavrnitev diagnoze melanoma.

E (dvig dela tumorja nad nivo kože): melanom se v določeni fazi invazije ponavadi na enem delu pigmentacije dvigne nad nivo ostale lezije. Kriterij nekateri opuščajo, ker lahko zdravnika zavede, saj se številni benigni papilomatozni nevusi bočijo nad kožni nivo.

Omenjeni **ABCDE** sistem je namenjen predvsem bolnikom in zdravnikom ne-dermatologom. Pomaga lahko pri diagnostiki le nekaterih tipov melanoma – predvsem SSM in LMM. Ni primeren za postavitev diagnoze amelanotičnega melanoma, ki se največkrat izrazi le kot gladka, rožnata papula ali plak. Prav tako ni primeren za postavitev diagnoze pri nodularnem, akralnem in dezmozoplastičnem melanomu.

V diferencialni diagnozi moramo poleg navadnega melanocitnega nevusa upoštevati še: Clarkov nevus, Spitzov nevus, nevus coeruleus (plavi nevus), pigmentirani bazaliom, nekatere hemangiome, pigmentirane seboroične keratoze in nekatere redkejšje tumorje kože, predvsem tumorje kožnih priveskov ter nekatere mehko tkivne tumorje (npr. nekatere oblike dermatofibromov).

Dermatoskopija

Dermatoskopija (dermoskopija, epiluminiscenčna mikroskopija, površinska mikroskopija) je uveljavljena klinična diagnostična metoda, ki omogoča natančnejšo diagnostiko, predvsem začetnih kožnih melanomov in drugih pigmentnih sprememb kože. Pri tej ne-invazivni metodi gre za uporabo leče (sistema leč), imerzijskega olja in močne vpadne svetlobe. Izkušenemu dermatologu ali onkologu omogoča natančen pregled posameznih delov pigmentne spremembe do globine dermoepidermalne meje.

Slabost dermatoskopije je v tem, da je za ustrezno vrednotenje strukturnih značilnosti v pigmentni spremembi potrebno usmerjeno dermatoskopsko znanje in veliko izkušenj. Zbrani strokovnjaki iz vsega sveta vsako leto dopolnjujejo diagnostične kriterije. Zadnja leta še vedno uporabljamo zapleteno diagnostiko analize vzorcev, stremimo pa k poenostavitvam, tako da bi bilo za uspešno delo z dermoskopom mogoče usposobiti večje število zdravnikov. Poleg nekaj let znanih točkvalnih sistemov (Stolz-ov indeks in Menzies-ov indeks) učijo po svetu t.i. 3-točkovni in/ali 7-točkovni analizni sistem, ki temeljita na ugotavljanju nekaterih preprostih dermatoskopskih kriterijev kot so asimetrija pigmentne strukture in oblike ter na detekciji sivomodrih con v pigmentnem tumorju. Sistema sta preprosta in relativno zanesljiva.

Za sledenje in spremljanje kožnih sprememb, predvsem melanocitnih nevusov in drugih pigmentnih in nepigmentnih tumorjev je danes nepogrešljiva digitalna dermatoskopija. Združuje epiluminiscenčno digitalno dermatoskopsko poslikavo, katere slike se v računalniku shranijo. Posebej ustvarjen računalniški program, pa omogoča slednje, primerjanje in analiziranje posameznih dermatoskopskih in makroskopskih slik. Slabost metode je relativno draga oprema ter predvsem časovno zamuden postopek, ki lahko pri posamezniku traja od 30 do 60 minut.

Dermoskopija je klinično diagnostična metoda in ne more nadomestiti patohistološke diagnoze, jo pa mnogokrat lahko bistveno olajša in kontrolira (klinično histološka korelacija).

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Biopsija pigmentne lezije

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

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

Samo izjemoma lahko napravimo incizijsko ali "punch" biopsijo pri velikih suspektih pigmentnih lezijah, kjer bi ekscizija povzročila nepotrebno mutilacijo (npr. na obrazu). Pri tem moramo biti pozorni, da napravimo biopsijo najbolj sumljivega predela in da zajema biopsija celotno debelino kože in pigmentne lezije. Biopsijo suspektne pigmentne lezije v lokalni anesteziji napravi plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg ali kirurg onkolog najkasneje v štirih tednih po postavitvi klinične diagnoze. Biopsijski material mora biti poslan na histopatološko preiskavo, ki mora biti gotova najkasneje v treh tednih.

Kirurško zdravljenje primarnega melanoma

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

Tabela 8. Varnostni rob pri eksciziji melanoma

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

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

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

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

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

Kirurško zdravljenje bezgavk

Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Bezgavke z zasevki lahko diagnosticiramo klinično (palpacija/UZ in citološka punkcija) ali pa s pomočjo biopsije varovalne bezgavke, kadar je tumorska masa zasevkov premajhna, da bi jih zaznali klinično. Klinično odkrite zasevke v regionalnih bezgavkah imenujemo tudi makrometastaze, tiste odkrite z biopsijo varovalne bezgavke pa mikrometastaze. Debelejši ko je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov v področnih bezgavkah.

Biopsija bezgavke

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

Pri bolnikih, ki imajo melanom debelejši kot 1 mm ter klinično neprizadete bezgavke opravimo biopsijo varovalne bezgavke. Biopsijo varovalne bezgavke opravi kirurg plastik ali kirurg onkolog najkasneje 3 mesece po postavitvi histološke diagnoze primarnega melanoma.

Disekcija področnih bezgavčnih lož

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

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

Ingvinalno disekcijo razen izjemoma (starejši bolniki s spremljajočimi boleznimi ali bolniki z enim mikrozasevkom v varovalni bezgavki in negativnim UZ ali CT iliakalne regije) vedno kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk. Tudi po

primerno opravljenem kirurškem posegih so možne ponovitve, še zlasti pogost so v področju vratu.

Disekcijo področne bezgavčne lože napravi kirurg onkolog v 2-4 tednih po postavitvi diagnoze (pozitivni citološki punkciji ali pozitivni biopsiji varovalne bezgavke) (Kategorija 1).

Biopsija varovalne bezgavke

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

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

Vsako varovalno bezgavko natančno preišče patolog. Vedno se napravi serijsko rezanje bezgavke in v primeru negativnega izvida še imunohistokemija. Intraoperativna histološka preiskava po metodi zaledenelega reza je premalo zanesljiva in jo zato ne izvajamo. Biopsija varovane bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože.

Lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in mikrozasevki v drugih bezgavkah iste lože) je manj kot 5%. Biopsijo varovalne bezgavke napravimo pri vseh bolnikih z melanomom debelejšim od 1 mm in klinično negativnimi bezgavkami. Pri tanjših melanomih je verjetnost mikrozasevkov v področnih bezgavkah manjša kot 2% in zato biopsija varovalne bezgavke ni indicirana. Pri vseh bolnikih s pozitivno varovalno bezgavko je indicirana disekcija celotne bezgavčne lože (Kategorija 1).

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

Neznan primarni melanom

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

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

Lokoregionarna ponovitev

Pri določenem odstotku bolnikov z debelim primarnim melanomom bo prišlo do lokalne ponovitve, in transit zasevkov ali zasevkov v področne bezgavke. Diagnozo potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Prvi lokalni recidiv ali in transit zasevke odstranimo s tako širokim varnostnim robom, da je možno rano primarno zašiti. Pri ponovitvi v področnih bezgavčnih ložah napravimo disekcijo bezgavčne lože.

Pri ponovnih recidivih na ekstremitetah je možna izolirana perfuzija ali infuzija uda z visokimi dozami citotoksičnih agensov (*Kategorija 1*). Če je kožnih zasevkov veliko, tako da ni možna kirurška odstranitev lahko uporabimo elektrokemoterapijo ali zdravljenje z laserjem (*Kategorija 2B*). Če je le možno, te bolnike vključimo v različne klinične študije. Pri vseh bolnikih s kožnimi metastazami je indicirano skrbno spremljanje, saj je verjetnost multiplih sistemskih zasevkov velika. Bolnike z lokoregionalno ponovitvijo operira kirurg onkolog najkasneje 4 tedne po postavitvi diagnoze.

RADIOTERAPIJA

1. Indikacije za XRT

1.1. Primarni tumor

Po eksciziji – adjuvantna XRT(Kategorija 3B):

- neradikalna ekscizija (R1 ali R2) oz. resekcijski rob ≤ 5 mm od roba tumorja (ko dodatna ekscizija ni več možna);
- satelitski nodusi v okolici primarnega tumorja;
- zgodnji ali multipli recidivni tumorji;
- neurotropni dezmoplastični melanom;
- mukozni melanom

Brez ekscizije – terapevtska XRT(Kategorija 3B):

- neresektabilne lezije (npr. obsežen lentigo maligna melanom obraza, mukozni melanom);
- bolniki, ki odklonijo operacijo ali zanjo niso sposobni.

1.2. Regionalno razširjena bolezen

Po kirurški disekciji področnih bezgavk – adjuvantna XRT(Kategorija 1A):

- neradikalna disekcija;
- multiple pozitivne bezgavke: parotis ≥ 1 , vrat in pazduha ≥ 2 , pazduha ali dimlje ≥ 3
- premer prizadete cervikaln ali aksilarne bezgavke ≥ 3 cm oziroma ingvinalne bezgavke ≥ 4 cm;
- preraščanje bezgavčne kapsule;
- vraščanje v okolne strukture (npr. obušesno slinavko, mišico obračalko);
- prizadete parotidna(e) bezgavka(e);
- po operaciji recidiva.

Brez disekcije regionalnih bezgavk – terapevtska XRT(Kategorija 3B):

- bolniki, ki odklonijo operacijo;
- medicinske kontraindikacije za operacijo
- po biopsiji varovalne bezgavke ali po tehnično neustrezni disekciji področnih bezgavk (npr. nodektomiji), ko je potrebna obsežnejša operacija, pa te bolnik ne dovoli ali zanjo ni sposoben.

1.3. Sistemsko razširjena bolezen

- primarna radikalna terapija obsežnih ali multiplih kožnih zasevkov;
- adjuvantna XRT po operaciji solitarnih zasevkov (možganske ali pljučne metastaze);
- paliativno zdravljenje zasevkov, ki povzročajo simptome
- stereotaktično obsevanje možganskih zasevkov (≤ 3 zasevki).

2. Tumorska doza (TD)

2.1. Režim obsevanja

Obsevamo z dnevnimi odmerki med 2 Gy (ORL področje), 2.5 Gy (pazduha, dimlje) oziroma 4-10 Gy (zasevki - paliativna XRT).

Z nižjimi dnevnimi odmerki (2.5-4 Gy) obsevamo 5-krat/teden, z višjimi (>4 Gy) pa 1-3-krat/teden. Režim obsevanja je individualno prilagojen dani klinični situaciji.

2.1. Ravni TD

V vseh navedenih izračunih ekvivalentnih TD (TD_2) se uporablja α/β 2 Gy in zanemari časovni faktor.

Terapevtska XRT

Ekvivalentna $TD_2 = 70$ Gy (priporočeni odmerek doze [doza na frakcijo, d/fr] = 2 - 6 Gy)

Adjuvantna XRT

- ORL področje: $TD_2 = 60$ Gy (priporočena d/fr = 6 Gy)
+ boost doza ob preraščanju bezgavčne kapsule do 64 Gy
- pazduha, dimlje: $TD_2 = 50$ Gy (priporočena d/fr = 2.5 Gy);
+ ob preraščanju bezgavčne kapsule boost doza na ležišče bezgavk do 56 Gy
- možgani (po operaciji solitarne metastaze): $TD_2 = 36$ Gy (priporočena d/fr = 3 Gy)
+ boost na ležišče metastaze do 50 Gy
- pljuča (po resekciji solitarne metastaze): $TD_2 = 50$ Gy (R0-resekcija) oz. 60 Gy (R1/2- resekcija) na ležišče tumorja (priporočena d/fr = 3 Gy)

Paliativna XRT

$TD_2 = 24-50$ Gy (priporočena d/fr = 4-10 Gy)

3. Tehnike obsevanja

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

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

Adjuvantno zdravljenje

Standardnega adjuvantnega zdravljenja pri bolnikih po operaciji melanoma nimamo na voljo. Priporočajo zdravljenje z imunoterapijo z visokimi dozami interferona- alfa 2b po Kirwoodovi shemi 20 MIE/m² 5 dni zapored na teden en mesec, nato 10 MIE/m² intramuskularno trikrat na teden 11 mesecev zapored. Zdravljenje z visokimi dozami interferona podaljša preživetje brez bolezni in celokupno preživetje, kar so pokazale klinične raziskave ECOG 1684, ECOG 1690, ECOG 1694 in raziskava North Central Cancer Treatment Group. Zdravljenje ima veliko stranskih učinkov, predvsem gripi podobno stanje, mielosupresijo in hepatotoksičnost, zaradi katerih je včasih potrebno prilagoditi odmerke interferona ali celo ukiniti zdravljenje. Pojav avtoimunih fenomenov med zdravljenjem napoveduje daljše preživetje teh bolnikov. To zdravljenje priporočamo bolnikom stadijev IIB, IIC in III (*Kategorija 2B*). Zdravljenje predvidoma začnemo v 8 tednih po operaciji in ga vodi internist onkolog.

Sistemska razširjena bolezen

Sistemska zdravljenje

Bolniki s sistemske razširjenim melanomom imajo zelo slabo prognozo. Njihovo petletno preživetje je manjše od 5%. Standardno zdravljenje s kemoterapijo omogoča popolne odgovore pri manj kot 5% bolnikov in delne odgovore pri 25% bolnikov. Kot edino priporočeno zdravljenje se v monoterapiji uporablja DTIC (dimetil-triazeno-imidazol-karboksamid). V 1.redu z njim dosežemo odgovore pri 5- 20% bolnikov. Ob odpornosti na DTIC je lahko učinkovita terapija s cisplatinom oz. njegovimi analogi v kombinaciji z drugimi citostatiki. V zadnjem desetletju mnogi uporabljajo tudi kombinacije kemo in imunoterapije. Tovrstne kombinacije sicer nimajo značilno višjih celokupnih odgovorov, vendar pa z njimi dosegamo več popolnih odgovorov, vendar je tudi več neželenih učinkov zdravljenja, prognoza bolezni ostaja enaka. Številne klinične raziskave z avtolognimi in alogenimi vakcinami niso pokazale klinične učinkovitosti oziroma dobrobiti zdravljenja. Obetajoči so rezultati manjših kliničnih raziskav s tarčnimi zdravili, kot so monoklonalna protitelesa proti integrinom, CD137 in CTLA- 4, antigeni, ki jih kodirajo geni MAGE družine, peptidne vakcine in vakcine iz dendritičnih celic.

Kot kemoterapijo uporabljamo:

- DTIC (*Kategorija 2A*)
- Temozolamid (*Kategorija 2A*)

- Kombinirano kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin ali njegove analoge v kombinaciji s taksani (*Kategorija 2B*)
- Zdravljenje z drugimi zdravili oz. novimi zdravili poteka le v okviru kliničnih raziskav

Glede na nizek odstotek odgovorov na sistemsko kemoterapijo, bolnikom s solitarnimi zasevki predlagamo operativne posege, saj jim le-ti lahko zagotovijo učinkovito paliacijo, nekaterim pa tudi podaljšano preživetje. Resekcije so smiselne pri bolnikih s solitarnimi zasevki v možganih, pljučih, tankem črevesu in nekatere solitarne intraperitonealne ponovitve bolezni.

Ko je specifična sistemsko terapija izčrpana, potrebujejo bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko zdravljenje v okviru paliativne medicine.

Zdravljenje bolnikov s sistemsko razširjeno boleznijo vodi internist onkolog.

Priporočila za spremljanje bolnikov

Spremljanje bolnikov s primarnim melanomom

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

1. obravnava pri dermatologu, ki vključuje dermatoskopijo mora biti 3-6 mesecev po eksciziji.

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

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

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

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

Pri bolnikih stadija IV so klinični pregledi indicirani samo ob simptomih, saj ni podatkov, da bi redno spremljanje bolnikov z metastatskim melanomom po sistemski kemoterapiji ali obsevanju kakorkoli izboljšalo preživetje.

Namen kliničnih pregledov pri bolnikih z melanom po primarnem zdravljenju je odkriti morebitno ponovitev bolezni. V ta namen lahko poleg inspekcije in palpacije mesta ekscizije in regionalnih bezgavk uporabljamo tudi določitev tumorskega markerja S-100 v serumu. Slikovne preiskave (Rtg, UZ, CT, MR, PET-CTI) opravljamo le ob simptomih in znakih.

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

SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA

Mukozni melanom

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

Akralni lentiginozni melanom

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

Subungualni melanom

Subungualni melanom je često težko odkriti zgodaj, zato je potrebna pozornost pri katerikoli pigmentaciji v področju nohtov. Prognoza je praviloma slabša, ker je invazija ob odkritju že globoka. Diferencialno diagnostično prideta v poštev hematomi in glivična infekcija nohta.

Posebni problem so amelanotične lezije, zato je potrebna pozornost pri vseh procesih na nohtih. Najčešče sta prizadeta palca (rok in nog).

Dezmoplastični melanom

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

Multipli primarni melanom

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

Melanom v otroštvu

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

Melanom v nosečnosti

Raziskave niso mogle potrditi vpliva nosečnosti na prognozo. Čeprav so melanomi v nosečnosti običajno debelejši, nosečnost ne poslabša prognoze, ki je bistveno odvisna od invazije primarnega tumorja. Obstajajo podatki, da melanomske celice lahko prehajajo placento v primerih visoko napredovale bolezni. Pri preživelih novorojenčkih so metastaze spontano izginile kmalu po rojstvu.

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

Zdravljenje primarnega melanoma in bezgavk se pri nosečnici ne razlikuje od običajnega zdravljenja, le v visoki nosečnosti je bolje počakati z disekcijo bezgavk ali inducirati zgodnejši porod zaradi predvidenega posega. V primeru diseminiranega melanoma je seveda potrebno upoštevati morebitni vpliv radioterapije in/ali sistema zdravljenja na plod.

Hormonska nadomestna terapija in oralna kontracepcija

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

Viri

Alper JO. Congenital Nevi. Arch Dermatol 1985; 121: 734-5.

Anonymous. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. 2007 www.nccn.org

Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Frankenthaler RA, Garden AS, Goepfert H, Ha CS, Byers RM. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 795-8.

Anonymous. NIH Consensus Conference. Diagnosis and Treatment of Early Melanoma. JAMA 1992;268:1314–1319.

Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. J. Am. Acad. Dermatol., 2003; 48 (5): 679 - 689.

Baer SJ, Schultz D, Synnestvedt M et al. Desmoplasia and neurotropism. Cancer 1995;76:2242–2247.

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001; 19(16):3635-48.

Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas 1 to 4mm. Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993;218:262–269.

Bartenjev I. Površinska mikroskopija kože. V: Zbornik predavanj - 4. Kogojevi dnevi. Ljubljana: Dermatološka klinika, 1996: 175-80.

Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Vloga dermatologa v preventivi malignih tumorjev kože. Radiol Oncol 1999; 33 (Suppl 1): S80 – S85).

Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Epidemiologija, etiopatogenetski vplivi in možnosti preprečevanja malignih tumorjev kože. Zdr. Vestn., 1999; 68 (Suppl. 2): 25-8.

Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Hansen PV, Vondermaase H, Meder J. Clinical radiobiology of Malignant melanoma. Radiother Oncol 1989; 16: 169-82.

Burg G, Nestle F, Dummer R. Neue Erkenntnisse zum malignen Melanom. Dt Arztebl 1997; 94: A-1191-96.

Calabro A, Singletary SE and Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. Arch Surg 1989;124:1051–1055.

Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ et al. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. Cancer 1995;75:478–494.

Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R and Mihm MC. Melanoma in children. N Engl J Med 1995;332:656–662.

Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K et al. Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma Unit from 1960 to 1991. *J Am Coll Surg* 1995;180:402–409.

Crowley NJ. Lymph node dissection in malignant melanoma. The case against elective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992;1:223–246.

Drepper H, Kohler CO, Bastian B et al. Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients. Results of a multicenter study of 3616 patients. *Cancer* 1993;72:741–749.

Giles G, Staples M, McCredie M et al. Multiple primary melanomas: an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. *Melanoma Res* 1995;5:433–438

Golouh R, Bračko M, Frković Grazio S, et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije. Ljubljana, Onkološki inštitut 1994

Güven K, Kittler H, Wolff K, Pehamberger H. Cisplatin and carboplatin as secondline chemotherapy in dacarabazine resistant melanoma patients. *Melanoma Res* 2001;11; 411-415.

Heaton KM, El-Naggar A, Ensign LG et al. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 1994;219:197–204.

Hill D, White V, Marks R et al. Changes in sun-related attitudes and behaviours, and reduced sunburn prevalence in a population at high risk of melanoma. *Eur J Ca Prevent* 1993;2:447–456.

Holly EA and Cress RD. Melanoma and pregnancy. In: Gallagher RP and Elwood JM, eds. *Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma*. Kluwer, Boston 1994.

Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:661–668.

Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995;141:943–950

Illig L, Weidner F, Hundeiker M, et al. Congenital Naevi < 10 cm as Precursors to Melanoma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1274-81.

Incidenca raka v Sloveniji. Register raka Slovenije, Onkološki inštitut 2002.

Jonk A, Kroon BBR, Mooi WJ et al. Value of therapeutic neck dissection in patients with melanoma. *Diagn Oncol* 1993;3:268–270.

Karakousis CP and Driscoll DL. Groin dissection in malignant melanoma. *Br J Surg* 1994;81:1771–1774.

Khayat D, Coeffic D, Antroine EC. Overview of medical treatments of metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 414-427.

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High and low dose interferon alfa 2b in high risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-2458.

- Kreusch J, Rassner G. Standardisierte auflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nichtmelanozytischer Pigmentmale. *Hautarzt* 1991; 42: 77-83
- Lyons JH and Cockerell CJ. Elective lymph node dissection for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:467–480.
- MacKie RM. *Skin Cancer*. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd, 1996: 178- 82.
- Marty M, Serša G, Garbay JR et al. Electrochemotherapy – an easy highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases. *EJC Suppl* 2006; 4: 3-13.
- McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N et al. Elective lymph node dissection: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203–213.
- Morton DL, Wen DR and Cochran AJ. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992;1:247–259.
- Milton GW, Shaw HM and McCarthy WH. Occult primary malignant melanoma: factors influencing survival. *Br J Surg* 1977;64:805–808.
- Morton DL, Wen DR, Foshag LJ et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993;11:1751–1756.
- Norman J, Cruse CW, Wells KE et al. Metastatic melanoma with an unknown primary. *Ann Plast Surg* 1992;28:81–84.
- O'Brien CJ, Gianoutsos MP and Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 1992;16:222–226.
- O'Rourke MG and Altmann CR. Melanoma recurrence after excision. Is a wide margin justified? *Ann Surg* 1993;217:2–5.
- Peters LJ, Byers RM, Ang KK. Radiotherapy for melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma*. Lippincott: Philadelphia, 1992.
- Piepkorn M. On the nature of histologic observations: the case of the Spitz nevus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:248–254.
- Punt CJA, Eggermont AMM. Adjuvant interferon alpha for melanoma revisited: News from old and new studies. *Ann Oncol* 2001;12:1663-1666.
- Rassner G. Früherkennung des Melanoms der Haut. *Hautarzt* 1988; 39: 396-401.
- Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS et al. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness melanoma. *Ann Surg* 1993;198:379–385.
- Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG et al. Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 1995;130:88–92.
- Ringborg U, Andersson R, Eldh J et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm. *Cancer* 1996;77: 1809–1814.

- Rompel R, Garbe C, Buttner P et al. Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched-pair analysis. *Melanoma Res* 1995;5:189–194.
- Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255–266.
- Rudolf Z. Adjuvantno zdravljenje malignega melanoma. Bartenjev I, Rudolf Z (ured): Simpozij o malignem melanomu in kožnem raku. *Radiol Oncol* 1999;33: Suppl1,S55-63.
- Rudolf Z. Maligni melanom kože. *Onkologija* 1997;1(1): 19-23.
- Rudolf Z, Strojan P. DTIV vs IFN-alpha plus DTIC in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Neoplasma* 1996;43: 93-97.
- Slingluff CL, Stidham KR, Ricci WM et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994;219:120–130.
- South Australian Cancer Registry. Epidemiology of Cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival 1977–1995. Incidence and mortality 1995. South Australian Cancer Registry 1996, Adelaide.
- Smithers BM, McLeod GR and Little JH. Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J Surg* 1992;16:186–190.
- Sterne GD, Murray DS and Grimley RP. Iliioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 1995;82:1057–1059.
- Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88: 88-94.
- Strojan P, Rudolf Z. Immunochemotherapy with recombinant interferon alpha 2b plus dacarbazine in the treatment of advanced malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7: 420-27.
- Strojan P, Lamovec J. Prepubertal malignant melanoma: report of three cases. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 163-169.
- Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995;5:255–260.
- Westerdahl J, Olsson H, Masback A et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994;140:691–699.
- Wong JH and Morton DL. Management of primary mucosal melanoma In: Lejeune FJ, Chaudhuri PK and Das Gupta TK.,eds. *Malignant Melanoma*. McGraw Hill, New York, 1994, 337–342.
- Velez A, Walsh D and Karakousis CP. Treatment of unknown primary melanoma. *Cancer* 1991;68:2579–2581.
- Veronesi U and Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438–441.

