



Министарство здравља
Републике Србије

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ

МЕЛАНОМ

превенција, дијагностика
и лечење



2019



Министарство здравља
Републике Србије

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ

МЕЛАНОМ

превенција, дијагностика
и лечење

2019

МЕЛАНОМ, превенција, дијагностика и лечење

Издавач:

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва
Интерсекцијски одбор за меланом Српског лекарског друштва

За издавача:

Проф. др Павле Миленковић

Уредници:

Проф. др Маријан Новаковић

Проф. др Радан Џодић

Проф. др Нада Бабовић

Проф. др Лидија Кандолф Секуловић

Проф. др Димитрије Брашанац

Проф. др Вицко Ференц

Рецензенти:

Проф. др Даворин Радосављевић

Проф. др Јефта Козарски

Проф. др Марина Јовановић

Проф. др Никола Бешић

Лектура:

Наташа Мијушковић

Графичка припрема и штампа:

Графолик д.о.о., Београд

Тираж:

1500

Група аутора:

Проф. др Маријан Новаковић, Клинички центар Србије, председник Интерсекцијског одбора за меланом СЛД

Проф. др Радан Џодић, Клиника за онколошку хирургију, Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду – координатор за хирургију

Проф. др Нада Бабовић, Клиника за медикалну онкологију, Институт за онкологију и радиологију Србије – координатор за медикалну онкологију

Проф. др Лидија Кандолф Секуловић, Клиника за кожне и полне болести, Медицински факултет, Војномедицинска академија – координатор за превенцију

Проф. др Димитрије Брашанац, Институт за патологију, Медицински факултет Универзитета у Београду – координатор за хистопатолошку дијагностику

Проф. др Вицко Ференц, Клиника за онколошку хирургију, Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Проф. др Аница Бобић Радовановић, Клиника за очне болести, Клинички центар Србије – координатор за меланом ока

Проф. др Светислав Врбић, Клиника за онкологију, Клинички центар Ниш, Медицински факултет Универзитета у Нишу

Проф. др Звонко Магић, Институт за медицинска истраживања, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Проф. др Синиша Радуловић, Служба за научноистраживачку делатност, Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Проф. др Ненад Степић, Клиника за пластичну хирургију и опекотине, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Проф. др Жељко Мијушковић, Клиника за кожне и полне болести, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Проф. др Предраг Ковачевић, Клиника за пластичну хирургију, Клинички центар Ниш, Медицински факултет Универзитета у Нишу

Проф. др Љиљана Јауковић, Институт за нуклеарну медицину, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Проф. др Милован Димитријевић, Клиника за максилнофацијалну хирургију, Клинички центар Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Проф. др Злата Јањић, Клиника за пластичну хирургију, Клинички центар Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Проф. др Србољуб Стошић, Клиника за максилофацијалну хирургију, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Проф. др Дара Стефановић, Институт за радиологију, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Проф. др Драган Михаиловић, Институт за патологију, Медицински факултет Универзитета у Нишу

Проф. др Зорица Милошевић, Одељење радиолошке дијагностике, Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Доц. др Дејан Костић, Институт за радиологију, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Доц. др Иван Марковић, Клиника за онколошку хирургију, Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Доц. др Јелена Јеремић, Клиника за пластичну хирургију, Клинички центар Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Доц. др Горан Шијан, Клиника за пластичну хирургију и опекотине, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Доц. др Даница Тиодоровић, Клиника за кожне и венеричне болести, Медицински факултет Универзитета у Нишу, Клинички центар Ниш

Доц. др Борислава Николин, Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Доц. др Јелена Николић, Клиника за пластичну хирургију, Клинички центар Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Доц. др Дејан Рашић, Клиника за очне болести, Клинички центар Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Доц. др Душан Шкиљевић, Клиника за дерматовенерологију, Клинички центар Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Доц. др Јелена Стојковић Филиповић, Клиника за дерматовенерологију, Клинички центар Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Асист. др Марко Бута, Клиника за онколошку хирургију, Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Асист. др сц. мед. Татјана Рош, Клиника за кожно-венеричне болести, Клинички центар Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Асист. др сц. мед. Бранислава Гајић, Клиника за кожно-венеричне болести, Клинички центар Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Др сц. мед. Јасмина Недовић, Клиника за медикалну онкологију, Клинички центар Крагујевац, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу

Др сц. мед. Сузана Матковић, Институт за онкологију и радиологију Србије

Др сц. мед. Душан Милеуснић, Центар за радиотерапију, Универзитетски клинички центар Републике Српске

Мр сц. мед. др Биљана Шеха, Одељење за стеротаксичну радиохирургију, Клиника за неурохирургију, Клинички центар Србије

Мр сц. мед. Небојша Козаревић, Центар за нуклеарну медицину, Клинички центар Србије

Др Снежана Живковић Перишић, Институт за јавно здравље „Милан Јовановић-Батут“

Др Дејан Јовановић, Институт за радиотерапију, Војномедицинска академија

Др Бојан Николић, Институт за радиологију, Војномедицинска академија

Др Милица Рајовић, Клиника за пластичну хирургију и опекотине, Војномедицинска академија

Др Ненад Петров, Институт за патологију и судску медицину, Војномедицинска академија

Др Нада Сантрач, Клиника за онколошку хирургију, Институт за онкологију и радиологију Србије

Др Урош Радивојчевић, Центар за пластичну хирургију, Клинички центар Крагујевац

Др Јасмина Стевановић, Одељење радиолошке дијагностике, Институт за онкологију и радиологију Србије

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Проф. др Даворин Радосављевић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Проф. др Јефта Козарски, Клиника за пластичну хирургију и опекотине, Медицински факултет, Војномедицинска академија

Проф. др Марина Јовановић, Клиника за кожно-венеричне болести, Клинички центар Војводине, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

Проф. др Никола Бешић, Клиника за онколошку хирургију, Онколошки институт у Љубљани, Љубљана, Словенија

ПРЕДГОВОР

Инциденција меланома у Србији и свету је у порасту, а и даље смо сведоци да се тек једна петина тих тумора у нашој земљи открива у раном стадијуму, када је болест излечива једноставном хируршком интервенцијом. Упркос чињеници да је меланом малигнитет доступан погледу, и да не захтева инвазивне процедуре за рано откривање, недостатак едукације становништва и здравствених радника један је од главних узрока због којег смо у ситуацији да дијагностикујемо и лечимо високоризичне и узнапредовале меланоме.

Да би се тај проблем сагледао и свеобухватно решио, неопходна је сарадња целокупне друштвене заједнице, али иницијативу морају да дају лекари који су непосредни сведоци величине проблема и његових узрока. Превенција, дијагностика и лечење те болести захтевају сарадњу лекара различитих специјалности, због чега је и основан Интерсекцијски одбор за меланом Српског лекарског друштва, у оквиру којег је остварена интердисциплинарна сарадња у циљу унапређења лечења меланома. Први резултат те сарадње била је монографија, објављена 2013. године.

На основу предлога Интерсекцијског одбора за меланом Српског лекарског друштва, Министарство здравља Републике Србије основало је 2014. Радну групу за национални водич за меланом, чији је резултат рада национални Водич за меланом. Водич је настао с циљем да се на једном месту изнесу савремени ставови у превенцији, дијагностици и лечењу меланома, чиме ће се приступ пацијенту у свакодневној пракси уједначити и унапредити.

Ако се придржавамо наведених упутстава преузетих из светских водича добре клиничке праксе, иначе, заснованих на научним доказима, и уз мултидисциплинарни терапијски приступ, као крајњи циљ имаћемо повећање броја рано откривених меланома и њихово одговарајуће лечење. То ће, укупно, довести до смањења морбидитета и морталитета, утицаја болести на појединца и породицу, као и до смањења трошкова лечења. Трећи циљ имплементације овог водича у свакодневној клиничкој пракси јесте да се спровођењем одговарајућих превентивних мера смањи број новооболелих.

Надамо се да ће читаоцима бити лако читљив и користан у свакодневном раду, и да ће наведене препоруке ускоро бити део клиничке рутине.

Аутори

Садржај

УВОД	13
Класификација доказа, степен препоруке	13
ЕПИДЕМИОЛОГИЈА МЕЛАНОМА	15
ПРЕВЕНЦИЈА МЕЛАНОМА	19
Примарна превенција меланома	19
Препоруке за поступке неопходне за превенцију меланома у општој популацији код одраслих	20
Препоруке за заштиту од УВ зрачења и преглед дерматолога у дечјем добу.....	22
Секундарна превенција меланома	22
Дермоскопија у раној дијагнози меланома и препоруке за дермоскопски преглед	23
Популациони скрининг у секундарној превенцији меланома.....	25
Идентификација и праћење особа с високим ризиком за настанак меланома	25
Превентивно уклањање невуса.....	27
Меланом у посебним популацијама.....	27
Терцијарна превенција меланома	30
КЛАСИФИКАЦИЈА МЕЛАНОМА КОЖЕ	35
ХИРУРГИЈА МЕЛАНОМА КОЖЕ	39
Дијагностичке биопсије	39
Ексцизиона биопсија.....	39
Парцијална биопсија (енгл. <i>incisional biopsy</i>).....	40
Хируршка терапија примарног меланома	42
Препоруке за биопсију и примарну ексцизију табеларно	43
Биопсија лимфног чвора стражара	44
Индикације за биопсију стражарског лимфног чвора	44
Терапијска дисекција регионалних лимфних басена	46
Хирургија регионалних лимфних чворова меланома главе и врата	49
Терапијска дисекција метастаза меланома главе и врата.....	49
Биопсија лимфног чвора стражара меланома главе и врата	49
Хирургија локалног рецидива, сателитских и <i>in transit</i> метастаза	51
Хирургија дисеминованог меланома	51
Хирургија меланома код деце	52
Хирургија меланома код трудница	52
РЕТКИ ОБЛИЦИ МЕЛАНОМА	55
Меланом слузница главе и врата	55
Фактори ризика за настанак меланома слузница главе и врата.....	55
Генетске алтерације у мукозном меланому главе и врата.....	55
Класификација меланома слузница главе и врата.....	55
Хируршко лечење примарног меланома слузница главе и врата.....	56
Смернице за лечење синоназалног мукозног меланома главе и врата.....	57
Праћење пацијената с мукозним меланомом главе и врата	58

Меланом других слузница	58
Меланом аноректалне регије	58
Меланом једњака.....	60
Меланом мушког генито-уринарног тракта.....	60
Меланом вулве	61
Меланом вагине	62
МЕЛАНОМ УВЕЕ	65
Епидемиологија, фактори ризика и патогенеза.....	65
Клиничка презентација и дијагностика меланом увее	66
Класификација меланом ока.....	69
Терапија	71
Прогноза болести и праћење оболелих	73
ХИСТОПАТОЛОШКА АНАЛИЗА МЕЛАНОМА КОЖЕ, СЛУЗНИЦА И ЛИМФНИХ НОДУСА	77
Примарни меланом коже	77
Опис и обрада биопсијског узорка.....	77
Хистопатолошки прогностички параметри неопходни за одређивање стадијума	78
Хистопатолошки параметри које треба навести у извештају због свог прогностичког значаја, иако се тренутно не користе за одређивање стадијума	79
Остали хистопатолошки параметри који се уобичајено наводе у извештају, али нису обавезни по најновијој ревизији ТНМ класификације	81
Реексцициони узорак коже	83
Биопсија стражарског (сентинел) лимфног нодуса (СЛН)	83
Метод обраде СЛН	83
Хистопатолошка анализа СЛН	84
Прогностички параметри у анализи СЛН	85
Регионални лимфни нодуси	86
Хистопатолошка анализа меланом слузница	89
Меланоми слузница регије главе и врата	89
Меланоми дигестивног тракта	90
Меланоми урогениталног тракта	91
ХИСТОПАТОЛОШКА АНАЛИЗА МЕЛАНОМА УВЕЕ	93
МОЛЕКУЛАРНА ДИЈАГНОСТИКА У ТЕРАПИЈСКОМ ПРИСТУПУ МЕЛАНОМУ	97
ИНИЦИЈАЛНЕ ДИЈАГНОСТИЧКЕ ПРОЦЕДУРЕ ЗА МЕЛАНОМ КОЖЕ	101
Дијагностичке процедуре после хистопатолошке дијагнозе локализованог примарног меланом	101
Дијагностичке процедуре после дијагнозе локорегионалних метастаза	101
Дијагностичке процедуре после дијагнозе удаљених метастаза	102
Дијагностичке процедуре код меланом непознате примарне локализације	102
МЕДИКАМЕНТНА ТЕРАПИЈА МЕЛАНОМА	105
Адјувантна терапија меланом	105
Циљна терапија и имунотерапија анти-PD1 антителима	106
Неoadјувантна терапија метастатског меланом	109

ЛЕЧЕЊЕ ПАЦИЈЕНАТА СА „IN TRANSIT“	
И/ИЛИ САТЕЛИТСКИМ МЕТАСТАЗАМА	113
Талимоген лахерпервек	113
ИМУНОТЕРАПИЈА КОД УЗНАПРЕДОВАЛОГ	
И/ИЛИ МЕТАСТАТСКОГ МЕЛАНОМА	115
Инхибитори контролних тачака	115
Ипилимумаб (анти-CTLA-4)	116
Анти-PD-1 и анти-PD-L1	116
Пембролизумаб (анти-PD-1).....	117
Ниволумаб (анти-PD-1)	118
Двојна блокада контролних тачака (anti-PD-1+CTLA-4)	118
Токсичност и нежељена дејства имунотерапије	119
Процена одговора на имунотерапију	120
Други видови имунотерапије код	
узнапредовалог/метастатског меланома	121
Интерферон- α	121
Интерлеукин-2 (високодозна терапија)	121
Биохемиотерапија	122
Имунотерапија вакцинама	122
ТАРГЕТ (ЦИЉАНА) ТЕРАПИЈА УЗНАПРЕДОВАЛОГ И/ ИЛИ	
МЕТАСТАТСКОГ МЕЛАНОМА	127
BRAF инхибитори	128
Вемурафениб	130
Дабрафениб	130
Траметиниб	131
Кобиметиниб	131
Комбинација BRAF и MEK инхибитора	131
C-KIT инхибитори	135
Препоруке	135
Препоручени алгоритми за лечење метастатског меланома	136
ХЕМИОТЕРАПИЈА МЕЛАНОМА	141
Хемиотерапија у IV стадијуму болести	141
ЛЕЧЕЊЕ МЕТАСТАТСКОГ МЕЛАНОМА СЛУЗНИЦА И ОКА	143
Терапија метастатских меланома слузница	143
Терапија метастатског меланома ока	143
ЛЕЧЕЊЕ МЕТАСТАЗА МЕЛАНОМА У ЦЕНТРАЛНОМ НЕРВНОМ СИСТЕМУ	147
Неурохируршко лечење	147
Стереоаксична радиохирургија (СРХ)	147
Стереотаксна радиохирургија после хируршке ресекције	148
Стереотаксна радиохирургија код рекурентних метастаза у мозгу	149
Системска терапија код меланома с метастазама у мозгу	149
Палијативна радиотерапија целог мозга	150
Радиотерапија целог мозга после хируршке ресекције и	
стереотаксне радиохирургије	150

РАДИОТЕРАПИЈА МЕЛАНОМА	155
Волумен зрачења.....	156
Доза зрачења	156
КОМБИНАЦИЈА СИСТЕМСКЕ ТЕРАПИЈЕ МЕЛАНОМА И ДРУГИХ ВИДОВА ТЕРАПИЈЕ (РАДИОТЕРАПИЈА, ЛОКАЛНА ТЕРАПИЈА)	159
Комбинација таргет терапије и имунотерапије	159
Комбинација интралезионих терапија и системске терапије	159
Комбинација радиотерапије и системске терапије.....	160
ПРАЋЕЊЕ (енгл. <i>FOLLOW-UP</i>) ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД МЕЛАНОМА	163
Пријава пацијента националном Регистру за меланом	164
Палијативна и супортивна нега.....	164
АТЛАС КЛИНИЧКИХ МАНИФЕСТАЦИЈА ПРИМАРНОГ МЕЛАНОМА КОЖЕ	167
РЕЦЕНЗИЈЕ	181

УВОД

Меланом је малигна болест великог друштвено-економског значаја, с прогресивним растом светске инциденције. Уколико се болест открије у раној фази, пет година преживи више од 90% оболелих, а уколико се болест регионално проширила њих око 60%. Када је реч о иницијално дијагностикованим удаљеним метастазама пет година преживи 15% - 20% пацијената. Применом нових лекова, исход болести се знатно променио. У развијеним земљама, 80% меланома открије се у раној фази болести, због добро организованих кампања за превенцију и рано откривање. Подаци о клиничко-патолошким карактеристикама меланома у Србији указују на касну дијагнозу и потребу за ефикаснијим мерама примарне и секундарне превенције, имајући у виду да се високоризични локализовани меланом иницијално дијагностикује код 30% - 40% пацијената (1).

Развој и примена водича добре клиничке праксе и мултидисциплинарни терапијски приступ за крајњи циљ имају повећање броја рано откривених меланома и њихово одговарајуће лечење. То би условило смањење морбидитета и морталитета, утицај болести на појединца и породицу, али и смањење трошкова лечења. Циљ имплементације овог водича у свакодневној клиничкој пракси јесте и да се применом одговарајућих превентивних мера смањи број новооболелих.

Водич је припремљен према препорукама стручњака, чланова Интерсекцијског одбора за меланом Српског лекаског друштва, проистеклих из важећих водича земаља Европске уније, Сједињених Америчких Држава и Аустралије, који су засновани на доступним доказима из клиничких истраживања (1-6). Класификација степена доказа и датих препорука преузета је из упутства за писање водича Министарства здравља Србије („Водич за водиче“) (Табела 1). Део ставова у тим водичима донесен је на основу консензуса стручњака и пренесен из постојећих водича, без степеновања јачине доказа и степена препоруке (добра клиничка пракса, енгл. *good clinical practice*, GCP).

Табела 1. Класификација доказа

Ниво доказа	Опис
А	Докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролираних студија. Рандомизоване студије високе поузданости (мало лажно позитивних и/или лажно негативних грешака)
Б	Докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије ниске поузданости (много лажно позитивних и/или негативних грешака)
Ц	Консензус експерата

Степен препоруке	Ниво доказа	Израз
I	Доказано је да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна	Неопходно је
IIa	Процена ставова/доказа је у корист употребљивости	Требало би
IIb	Има мало документоване евиденције о тој препоруци	Може да се препоручи
III	Постоје докази и опште мишљење да дата препорука није примењива, а у неким случајевима може да буде и штетна	Не може да се препоручи
√	Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич	Може да се препоручи

Дијагностика и лечење меланома спроводе се у специјализованим установама, обавезно уз претходан конзилијарни преглед пацијента и доношење мултидисциплинарне терапијске одлуке. Конзилијум за меланом чине: хирург, интерниста-медицинални онколог, дерматолог, патолог, радијациони онколог и радиолог, уз могућност консултација других специјалности. Неопходно је и да се обезбеде добра документација и база података о сваком пацијенту. У том циљу је од изузетног значаја добра комуникација с лекарима који упућују пацијенте у специјализовану установу, као и комуникација са социјалним и службама примарне здравствене заштите које учествују у лечењу пацијената. Регистровање оболелих у Националном регистру за меланом обавеза је сваке установе и лекара који лече оболелог од меланома. Регистар за меланом омогућава праћење инциденције и морталитета од меланома, одговарајући квалитет лечења, и указује на недостатке и могућности за унапређење. Једино уз све те чиниоце могуће је савремено и успешно лечење меланома.

Литература:

1. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>
2. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26 Suppl 5:v126-32.
3. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016; 63:201-17.
4. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. S3-guideline diagnosis, therapy and follow-up of melanoma short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11(6):563-602.
5. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK et al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8. New York: Springer International Publishing; 2017. p. 563-585.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА МЕЛАНОМА

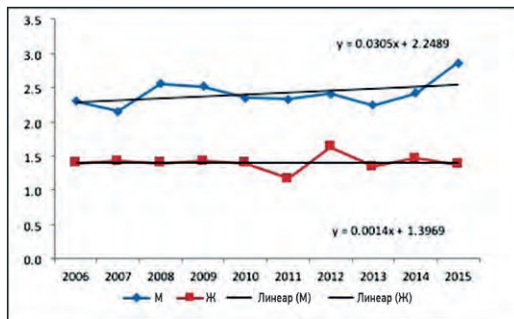
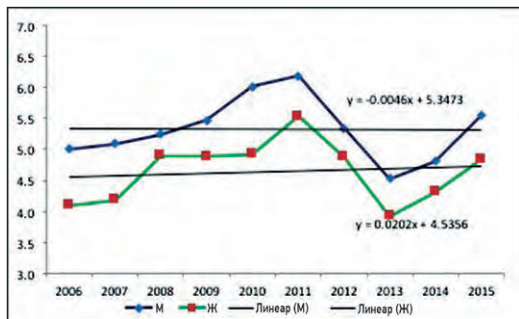
Меланом коже је, 2015. године, у Републици Србији био једанаести најчешћи малигни тумор, како у оболевању, тако и у умирању код особа оба пола, с учешћем од 1,7% у структури оболевања и 1,4% у структури умирања од свих малигнух тумора. У току 2015. регистроване су 634 особе с меланомом (332 мушкараца и 302 жене), а стандардизована инциденција (ASR-W) на стандардну популацију света износила је 5,1 на 100 000. Исте године, од меланома је умрло 300 особа (190 мушкараца и 110 жена), а стандардизована стопа морталитета (ASR-W) на стандардну популацију света износила је 2,08 на 100 000 (1). Према подацима Регистра за рак Републике Србије у периоду од 2010. до 2015. године, у Централној Србији је, годишње, у просеку регистровано 629 новооболелих од меланома (325 мушкараца и 304 жене). Према истом извору, у периоду од 2010. до 2015. године годишње је, у просеку, регистрована 261 особа умрла од меланома (159 мушкараца и 102 жене). Стандардизоване стопе инциденције и морталитета приказане су у Табели 2.

Табела 2. Инциденција и морталитет од меланома у Србији 2010-2015. година (3)

	Стандардизована стопа инциденције на стандардну популацију Европе (ASR-E)		Стандардизована стопа инциденције на стандардну популацију света (ASR-W)	
	Мушкарци	Жене	Мушкарци	Жене
Инциденција	7,41/100 000 (95% CI 6,61–8,22)	6,22/100 000 (95% CI 5,52–6,92)	5,39/100 000 (95% CI 4,81–5,98)	4,73/100 000 (95% CI 4,20–5,26)
Морталитет	3,50/100 000 (95% CI 2,90–4,04)	1,93/100 000 (95% CI 1,55–2,30)	2,44/100 000 (95% CI 2,06–2,81)	1,40/100 000 (95% CI 1,13–1,67)

Линеарни тренд у оболевању и умирању од меланома у Републици Србији, 2006-2015. година

У посматраном десетогодишњем периоду регистрован је пораст стопа инциденције од меланома код оба пола, изузев 2013. и 2014. године, што може да се припише лошијој регистрацији, а што је утицало на функцију линеарног тренда код мушкараца ($y=5,35-0,0046x$) (Слика 1а). У посматраном периоду, стопе умирања од меланома бележе линеарни пораст код оба пола, с тим што је израженији код мушкараца ($y=2,25+0,031x$) него код жена ($y=1,4+0,001x$), вероватно због касног откривања већ узнапредовале болести (Слика 1б).



а. Линейни тренд оболевања од меланома, Република Србија, 2006–2015. година;
 б. Линейни тренд умирања од меланома, Република Србија, 2006–2015. година

Према последњим проценама СЗО и IARC-а (2018.) процењена инциденција (ASR-W) у Србији износи 9,7/100.000 код мушкараца и 8,4 на 100.000 код жена (2, 3). У односу на друге земље (нпр. Аустралија, Нови Зеланд) Србија се, са стопама оболевања које су четири пута мање у односу на највише процењене у свету, налази у групи земаља са нижим ризику оболевања. Према истом извору, меланом коже је најчесталији у Аустралији и Новом Зеланду и процењена инциденција износила је 33,6/100.000 код оба пола. Процењене стопе инциденције од меланома у Северној Америци (12,6/100.000) и у Европи (11,2/100.000) износе готово трећину процењене инциденције у Аустралији. У Европи највеће стопе инциденције су забележене у скандинавским земљама и у Холандији, Немачкој, Швајцарској, Белгији и Словенији. Ове разлике се могу објаснити у варијацијама типа коже, инсолације и обрасцима излагања сунцу. Упркос томе што се Србија налази међу земљама са нижим ризику оболевања, процене показују да су мушкарци у Србији у високом ризику умирања од меланома, одмах после мушкараца у Норвешкој. Подаци о епидемиологији меланома у Јужној Европи и у балканској регији открили су разлике које се само делимично могу приписати географским и етничким различитостима. Они указују на вероватно непотпуно пријављивање и касно откривање меланома у појединим државама Југоисточне Европе, па и у Србији (3, 4, 5).

Референце:

1. Miljuš D, Živković-Perišić S. Registar za rak Republike Srbije. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Registar%20za%20rak%20u%20Centralnoj%20Srbiji%202015.pdf>
2. Freddie Bray BSc, MSc, PhD Jacques Ferlay ME Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD Rebecca L. Siegel MPH Lindsey A. Torre MSPH Ahmedin Jemal PhD, DVM. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, available at:<https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>

4. Kandolf-Sekulovic L, Babović N, Jokić N, Nikolin B, Nikolić D, Janjić Z, et al. Epidemiology, clinicopathological characteristics, diagnosis and treatment of melanoma in Serbia – the Melanoma Focus study. *Vojnosanit Pregl.* 2015 Apr; 72(4):312-6.
5. Kandolf-Sekulović L, Živković-Perišić S, Radević T, Rajović M, Dinić M, Zolotarevski L, et al. Melanoma in South-East Europe: epidemiological data from the hospital-based registry in Serbia. *Int J Dermatol.* 2012; 51(10):1186-94.
6. Vranješ N, Miladinov-Mikov M, Nikolin B, Baltić V. Epidemiology of cutaneous melanoma in the province of Vojvodina. *Arch Oncol.* 1998; 6(1):13-8.



ПРЕВЕНЦИЈА МЕЛАНОМА

ПРИМАРНА ПРЕВЕНЦИЈА МЕЛАНОМА

Примарна превенција меланома коже подразумева стратешке мере Министарства здравља за унапређење заштите становништва од ултравиолетног (УВ) зрачења. Стратегија за превенцију рака коже требало би да буде усмерена на избегавање непотребног и претераног излагања сунцу без адекватне заштите. У појединим земљама (Аустралија, САД) усвојене су дугорочне стратегије за превенцију рака коже. Основна начела тих стратегија су:

1. повећати могућности заштите од сунца у спољашњој средини (обезбедити хлад на отвореним просторима за рекреацију и у школским установама; учинити заштиту од сунца обавезном у радним срединама на отвореном);
2. информисати јавност о штетности УВ зрачења и неопходности адекватне заштите (прилагодити кампање одређеним популацијама; обезбедити едукацију о заштити од сунца у предшколској и школској средини и радним срединама; надгледати примену превентивних едукативних програма; укључити јавни и приватни сектор у заједничке кампање за превенцију рака коже);
3. унапредити законску регулативу која ће омогућити превенцију рака коже (закони који подржавају заштиту од сунца у оквиру плана изградње и реконструкције образовних институција и едукативних програма Министарства просвете; унапредити регистрацију оболелих);
4. смањити ризике везане за употребу соларијума (унапредити примену закона којим се забрањује употреба соларијума за млађе од 18 година и увести додатне рестрикције за њихову употребу; спроводити редовне кампање за смањење употребе соларијума међу одраслима);
5. унапредити истраживања, праћење и процену превентивних акција против рака коже (континуирано процењивати ефикасност мера за превенцију рака коже) (1).

Развој стратегије за превенцију рака коже заснован је на чињеници да већина случајева може да се спречи превентивним мерама, као и да је превенција највероватније исплатива, имајући у виду велику учесталост појединих облика рака коже и цену лечења узнапредовалих случајева. Улога лекара у стратегијама за превенцију рака коже јесте покретање иницијатива за измену законске регулативе код Министарства здравља и информисање опште популације о опасностима излагања УВ зрачењу и мерама одговарајуће заштите од тог зрачења (1-3).

Препоруке за поступке неопходне за превенцију меланом у општој популацији код одраслих

С обзиром на то да за сада још није могуће утицати на остале факторе ризика, заштита од УВ зрачења остаје једини метод примарне превенције меланом. Та заштита се постиже избегавањем коришћења вештачких извора УВ зрачења – соларијума, као и редукцијом изложености природном УВ зрачењу. Важно је информисати јавност о избегавању намерног излагања УВ зрачењу – сунчањем током летњих месеци на годишњем одмору, као и коришћењем соларијума, зарад добијања тамног тена из естетских разлога. Такође, директно излагање коже сунцу, без одеће, током спортских и радних активности, без заштите, може да повећа ризик од настанка рака коже. У току су иницијативе да заштита од сунца буде обавезна у оквиру заштите на раду (4).

Посебан проблем је повећано коришћење соларијума у последњим деценијама. Светска здравствена организација је, 2009. године, прогласила соларијуме карциногеном прве класе, а метаанализа из 2014. године утврдила је да је више од 400 000 случајева рака коже у САД повезано с употребом соларијума (245 000 базоцелуларних карцинома, 168 000 сквамозелуларних карцинома и 6 000 меланом) (5, 6). Ризик је посебно везан за млађу популацију, код којих коришћење соларијума доводи до знатне акумулације оштећења од УВ зрачења. У Бразилу и Аустралији соларијуми су забрањени од 2014. године, док је у већини европских земаља коришћење соларијума забрањено млађима од 18 година, а старијима дозвољено, уз потписани информисани пристанак (1, 2). У Србији је од 12. фебруара 2019. на снази забрана коришћења соларијума за млађе од 18 година, док је за старије од 18 година дозвољена уз информисани пристанак.

Такође је важно правилно информисати јавност о одржавању физиолошких нивоа витамина Д који се у кожи синтетише под утицајем ултравиолетног зрачења, што се у медијима користи као аргумент за намерно излагање сунцу. Потребно је јасно поручити да је у Србији довољно време за оптималну синтезу витамина Д за предоминирајући фототип коже 15 минута у јутарњим и поподневним сатима током лета, а зими 45-60 минута – што се обезбеђује кроз свакодневне активности и редовну физичку активност. Увек може да се препоручи обавезан боравак напољу и спортске активности у безбедним деловима дана у свим годишњим добима, што има опште повољно дејство на здравље, па и на концентрацију витамина Д у крви. У ризичним популацијама које ригорозно морају да се штите од сунца (фотодерматозе, лична анамнеза о раку коже, гастроинтестинална обољења праћена отежаном ресорпцијом витамина Д, културолошки обрасци облачења, доказана хиповитаминоза Д, итд) обавезно је суплементима надокнадити витамин Д (1, 2, 7, 8).

У Табели 3. наведене су важеће препоруке за заштиту од УВ зрачења и самопреглед коже код одраслих. Од заштитних мера најважније је избегавање непотребног излагања сунцу и коришћење адекватне гардеробе, па би едукацију становништва првенствено требало усмерити на тим мерама.

Табела 3. Препоруке за заштиту од ултравиолетног зрачења и самопреглед коже у општој популацији код одраслих

1. Избегавати непотребно излагање коже сунчевим зрацима од 10 до 17 часова у летњем периоду, од јуна до октобра (и током облачних дана). Посебан опрез је потребан током боравка у близини водених површина, на песку, и зими на снегу, јер се УВ зраци одбијају од њих и интензивирају, што појачава штетан ефекат
2. Саветује се проверавање интензитета зрачења (УВ индекс) у средствима јавног информисања или веб апликацијама пре боравка на отвореном, у сунчаним периодима године
3. Носити заштитну одећу и шешир, као и наочаре за сунце које не пропуштају УВ зрачење
4. Наносити препарате за заштиту од сунца с високим фактором заштите (SPF 50+) који штите и од УВА и УВБ спектра (УВА ознака), 30 минута пре излагања сунцу и на свака два сата током боравка напољу
5. Самопреглед коже је неопходан једном месечно
6. Преглед коже партнера и чланова породице једном месечно
7. Потпуна забрана соларијума
8. Одлазак код дерматолога једном годишње је неопходан код особа са средњим и високим ризикум од настанка карцинома коже
9. Неопходна је надокнада витамина Д путем хране и суплемената, код особа којима је саветована ригорозна заштита од сунца

Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
Избегавати настанак опекотина од сунчевог зрачења и примењивати мере заштите од УВ зрачења	I	A
Препарати за заштиту од сунчевог зрачења су додаток, а не замена физичким методама УВ заштите. Основне методе су избегавање излагања сунцу у ризичном периоду од 10 до 17 часова и коришћење заштитне одеће, док је коришћење заштитних препарата неопходно за изложене делове тела, и морају да се наносе свака два сата	I	A
Неопходна је забрана употребе соларијума код малолетника и особа с повећаним ризикум од настанка меланома, а код старијих од 18 година је неопходан потписани пристанак у коме су дате све релевантне информације о ризицима употребе соларијума	I	A
Имајући у виду да је за одржавање физиолошких концентрација витамина Д неопходно краткотрајно излагање сунцу, које се постиже обављањем свакодневних активности, уколико се саветује апсолутно избегавање сунчевог зрачења неопходно је прописати суплементацију витамина Д	IIa	B

Препоруке за заштиту од УВ зрачења и преглед дерматолога у дечјем добу

Деца су осетљивија на штетне ефекте сунчевог зрачења (директне или индиректне), због различите структуре коже и процеса меланогенезе у том узрасту, посебно пре друге године живота (9). Због тога су веома значајни посебан приступ и препоруке за заштиту од УВ зрачења у дечјем добу. Неопходна је интензивнија заштита деце у школама и предшколским установама, кроз едукацију и деце и наставног особља, преношење кључних порука за заштиту од сунца у периоду пубертета и адолесценције, као и потпуна забрана коришћења соларијума код деце, посебно старије од 10 година (9, 10).

Препоруке за заштиту деце од сунца сличне су онима за одрасле, и наведене су у Табели 3: избегавање најјачег сунца и боравак у хладу на отвореном током средине дана (10-17 часова), ношење заштитне одеће, капа и заштитних наочара с декларисаном УВ заштитом у том периоду. Посебан опрез потребан је код деце с великим бројем младежа, пегамата или позитивном породичном анамнезом за меланом. Неопходно је користити креме са заштитним фактором против сунца (engl. *sun protection factor*, SPF \geq 30) на којима мора да буде назначено да обезбеђују и заштиту од УВ зрака, да су водотпорне, и да не садрже супстанце оксипензон и октокрилен, посебно за децу с атопијском конституцијом. За заштиту деце млађе од шест месеци савет је да се избегава сунце, да се користи заштитна одећа од лаких, али густо тканих материјала, ношење антисоларних крема само када је то неопходно, и то искључиво на зоне које нису заштићене одећом или капом. За продукцију неопходне количине витамина Д у кожи довољан је краткотрајан боравак на сунцу, током обављања свакодневних активности. Међутим, није препоручљиво искључиво се ослањати на дејство сунчеве светлости као извора тог витамина код деце. Потребан је дневни унос од 400 ИУ витамина Д3, путем хране и/или додатака исхрани у првој години живота, посебно код беба док су на природној исхрани (дојење), али и код старије деце и адолесцената, уколико је њихов дневни унос мањи од наведене количине (9, 10).

СЕКУНДАРНА ПРЕВЕНЦИЈА МЕЛАНОМА

Секундарна превенција меланома подразумева рано откривање меланома. Она се обезбеђује едукацијом становништва о редовном самопрегледу коже, едукацијом здравствених радника о препознавању раног меланома и упућивању на клинички и дермоскопски преглед, као и едукацијом дерматолога о правилној примени дермоскопије. Још нема доказа о улози скрининга у општој популацији у смањењу морталитета од меланома.

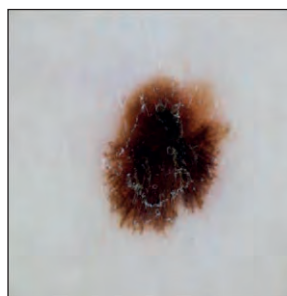
Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
За све дерматологе су неопходне обука и примена дермоскопије у свакодневном раду	I	A
Ради детекције меланома којима недостају дермоскопске карактеристике меланома препоручује се примена секвенционалне дигиталне дермоскопије	IIa	B
Код пацијената с повећаним ризиком за настанак примарног меланома препоручује се израда базичне фотографије целог тела, као оруђа за рану детекцију меланома	IIa	B

Дермоскопија у раној дијагнози меланома и препоруке за дермоскопски преглед

Дермоскопија је незаменљива дијагностичка метода при клиничком прегледу пигментних и непигментних лезија коже. Дерматолог, искусан у области дермоскопије, може да дијагностикује меланом у најранијој фази (Слика 2).



а.



б.

Слика 2. *Melanoma in situ*. а. пигментна макула пречника 4x3 мм; б. дермоскопија

Препоруке за дермоскопски преглед. Правилан дермоскопски преглед подразумева преглед свих промена на кожи, било да се ради о пигментним или непигментним променама локализованим на кожи капилицитума, лица, усне дупље, ушних шкољки, врата, трупа, горњих и доњих екстремитета, гениталне регије, дланова, табана, као и ноктних плоча. Свака нова промена, која се мења и клинички разликује од осталих („знак ружног пачета“), захтева посебну пажњу. Уколико се дермоскопским прегледом не прегледају све промене на кожи, такав преглед се сматра неадекватним и неправилним, и може са собом носити озбиљне последице, у смислу недиагностиковања малигнух тумора коже у најранијој фази, када једноставна хируршка ексцизија представља једини вид терапије (10-17). Уколико дерматолог није сигуран у дермоскопску евалуацију промене, пацијента треба да упути дерматологу у терцијарној здравственој установи, на консултативни преглед и експертизу.

Најзначајније дермоскопске карактеристике меланома. Најпоузданији дермоскопски алгоритам је анализа образаца (енгл. *pattern analysis*), када само једна дермоскопска карактеристика може да наведе на хируршку ексцизију сумњиве промене (10-17). Најчешће дермоскопске карактеристике меланома локализованог на труп и екстремитетима су: атипична пигментна мрежа, ирегуларно дистрибуиране глобуле или тачке, регресивна поља, негативна пигментна мрежа, плаво-беличасти вео и атипични крвни судови (18-22). Поред стандардних дермоскопских карактеристика које се детектују код меланома локализованих на кожи трупа и екстремитета, постоје и специфичне дермоскопске карактеристике које могу да се уоче код меланома локализованих на лицу, акралним регијама, нокатним плочама, слузницама, као и дермоскопске карактеристике које могу да се виде код посебних облика меланома, попут нодуларног, хипомеланотичног и амеланотичног меланома (23-28). Асиметрични фоликуларни отвори, ануларни-грануларни образац, таргет налик образац, ромбоидалне структуре и облитерисани фоликули длане најчешће су описане дермоскопске карактеристике меланома типа лентиго малигна (лат. *lentigo maligna*), који се у више од 90% случајева манифестује на кожи лица. Некада, само сивкаста колорација може да укаже на тај тип меланома (23, 24). Код акралних лезија, пигментација у гребенима захтева ексцизију и патохистолошку верификацију (25, 26), док су критеријуми за хипомеланотични и амеланотични меланом млечно-ружичаста колорација, атипични крвни судови и, понекад, остаци нежне пигментне мреже (27). Код нодуларног меланома, дермоскопски детектована комбинација црне и плавичасте боје у више од 10% сагледане лезије (тзв. *blue-black* правило) треба да наведе дерматолога да такву лезију никако не прати, већ да пацијента упути хирургу ради ексцизије и патохистолошке верификације (28). Меланом нокатног матрикса представља дијагностички изазов. Пигментне линије неједнаке боје, регуларности и дијаметра захтевају биопсију и патохистолошку верификацију (29). Меланом локализован на слузокожама, иако један од најређих облика, често се дијагностикује у касном стадијуму. Зато је преглед гениталне регије и слузокожа саставни део сваког дерматолошког прегледа. Меланом слузокожа најчешће се јавља у каснијем животном добу, просечне старости 68 година. Беструктурна поља с комбинацијом плаве, сиве и беличасте колорације могу да буду једине дермоскопске карактеристике које треба да наведу дерматолога да уради биопсију такве промене (30, 31).

У циљу ране дијагностике меланома потребно је поменути још неколико импликација које могу да помогну у свакодневном клиничком раду. Познато је да глобуларни тип невуса најчешће срећемо у детињству, док ретикуларни тип преоблада у одраслом животном добу (32). Уколико се током клиничког прегледа уочи нови глобуларни невус код одрасле особе, неопходно га је размотрити с посебном пажњом и, по потреби, превентивно хируршки ексцидирати, да се не би превидео подтип меланома - *nested* меланома, који се дермоскопски презентује ирегуларно дистрибуираним глобулама. Рано откривање тог типа меланома је врло важно, јер је изузетно инвазиван. Потребно је напоменути и старосно-зависну преваленцу невуса с

периферно дистрибуираним глобулама (32). Тај дермоскопски феномен релативно често може да се види у млађој животној доби и представља раст невуса који не захтева превентивну хируршку ексцизију, већ само периодично праћење до постизања стабилизације раста. Међутим, та дермоскопска појава код старијих од 50 година захтева хируршку ексцизију и патохистолошку верификацију, с обзиром на то да такву дермоскопску слику може да има управо меланом. Приликом дермоскопског прегледа треба применити и дермоскопски знак „ружног пачета“ или „знак Црвенкапе“. Заправо, уколико се дермоскопски образац једног невуса разликује од дермоскопских карактеристика осталих невуса код исте особе, треба индиковати ексцизију и патохистолошку анализу, јер може да се ради о меланому (33). Поред свега наведеног, код особа с велики бројем невуса неопходне су клиничка фотографија и секвенцијална дермоскопија, јер се у појединим случајевима меланома без специфичног обрасца сумња на меланом, и индикација за хируршку ексцизију може да се постави само на основу промене клиничких и дермоскопских карактеристика, најчешће после краткотрајног праћења од три до шест месеци (33, 34).

Популациони скрининг у секундарној превенцији меланома

За сада нема довољно јаких доказа о ефикасности и исплативости превентивних прегледа коже у општој популацији, у смањивању смртности од меланома (1, 2, 11, 35-37). Први подаци добијени из северне провинције Немачке - поређењем с остатком Немачке где популациони скрининг није спроведен - указали су на смањење морталитета од меланома (35-37), те је популациони скрининг у Немачкој уведен 2008. године. Међутим, према резултатима последњег истраживања у коме је поређен морталитет од меланома у Немачкој у периоду од 2008. до 2013. и морталитет од меланома у 22 европске државе у истом периоду - где скрининг није спровођен, указано је на неефикасност скрининга, јер није показана разлика у морталитету (35-37).

Идентификација и праћење особа с високим ризиком за настанак меланома

Припаднике ризичних група, њихове партнере и старатеље, треба обучити да препознају и документују сумњиве лезије. Неопходно је да дерматолог, у шестомесечним интервалима, уз помоћ фотографије целог тела и дермоскопије, прегледа кожу тих особа (11-15, 17, 34). Лекари опште медицине треба да упуте дерматологу особе које припадају некој ризичној групи (Табела 4) (17). Они, такође, морају да буду обучени да пацијентима дају информације о заштити од сунца и самопрегледу коже, и морају да знају да препознају промене на кожи које испуњавају тзв. *ABCDE* критеријуме или *EFG* критеријуме за нодуларни меланом, како би пацијента упутили да их хируршки уклони (Слика 3) (11-17).

а.



Прегледајте предњу и задњу страну тупа уз помоћ огледала, а бочне стране са подигнутим рукама.



Савијте лактове и пажљиво прегледајте подлактице надлактице и дланове.



Погледајте задњу страну натколеница, и потколеница уз помоћ огледала, као и табане.



Прегледајте задњу страну врата и главе са ручним огледалом, размичући косу.



На крају, прегледајте леђа, задњицу и гениталије уз помоћ ручног огледала.

Приликом прегледа коже, потребно је обратити пажњу на облик, величину, боју и ивице пигментованих промена на кожи. Такође, било каква (пигментована или непигментована) промена на кожи која се брзо мења и расте заслужује уклањање и хистопатолошку анализу. *ABCDE* правило, међутим, не важи за нодуларни меланом који има потпуно другачију клиничку презентацију. За рано препознавање нодуларног меланома примењује се *EFG* правило – било коју промену на кожи без обзира на боју уколико је нова, изнад нивоа коже, тврда на палпацију и континуирано расте неопходно је хируршки уклонити и послати на хистопатолошку анализу.

б.

A



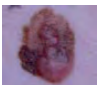
АСИМЕТРИЈА (ASYMMETRY)
Једна страна младежа није иста као и друга по боји облику и величини

B



ГРАНИЦА (BORDERS)
Ивице промене су неправилне подривене и нејасне

C



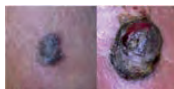
БОЈА (COLOUR)
Боја промене је различита и постоје више од две боје: светло и тамно браон, црно црвено, или плаво и њихове нијансе

D



ВЕЛИЧИНА (DIAMETER)
Мада су меланоми најчешће већи од 6 мм у пречнику, могу бити и мањи.

E



ЕЛЕВАЦИЈА/ЕВОЛУЦИЈА
Било који младеж или друга промена на кожи која се мења се у облику, боји и величини и издиже изнад нивоа коже током времена, заслужује хируршко уклањање уз хистопатолошку анализу

E

ЕЛЕВАЦИЈА
Било која промена на кожи без обзира на боју (често без пигмента) која је изнад нивоа коже.

F

FIRM TO TOUCH (ЧВОР ТВРД НА ПАЛПАЦИЈУ)
Било који младеж или друга промена на кожи без обзира на боју (непигментован и пигментована) која је тврда на палпацију заслужује хируршко уклањање уз хистопатолошку анализу.

G

GROWING (КОНТИНУИРАНИ РАСТ)
Било који младеж или друга нова промена на кожи без обзира на боју (непигментован и пигментована) која континуирано расте заслужује хируршко уклањање посебно код особа старијих од 50 година.

Слика 3. а. Самопреглед коже; б. *ABCDE* и *EFG* критеријуми за клиничку дијагнозу меланома

Табела 4. Ризичне групе у општој популацији*

Лекари опште праксе упућују дерматологу одрасле пацијенте:

1. са >50 невуса и/или >20 невуса на горњим екстремитетима (искључујући оне мање од 2 мм)
2. са једним атипичним невусом или с више њих
3. са више од 50 невуса од којих су неки атипични, с породичном анамнезом о меланому (тзв. синдром фамилијарног атипичног невуса, раније синдром диспластичног невуса)
4. са личном анамнезом о уклоњеном меланому
5. старије од 50 година с тешким соларним оштећењем коже и анамнезом о уклоњеном малигном тумору коже
6. са трансплантираним органима

Педијатри упућују дерматологу децу:

1. млађу од 15 година с џиновским конгениталним невусима (дијаметра већег од 10 цм)
2. са новим младежима који брзо расту, пигментовани и непигментовани (ружичасте боје)

*према *Argenziano* и сар. (17)

Превентивно уклањање невуса

Не препоручује се превентивно уклањање лезија које нису сумњиве, јер већина нових меланома код особа под ризиком настаје изван постојећих невуса. Мало је вероватно да ће превентивна ексцизија тих невуса условити повећано преживљавање па, према томе, представља непотребну процедуру (степен препоруке IIb) (1, 2).

Меланом у посебним популацијама

Пигментне лезије и меланом у детињству. Већина меланоцитних лезија код деце су бенигни невуси (38). Меланом, који се ретко јавља у детињству, према клиничким карактеристикама најчешће не подлеже *ABCDE* правилу. Осим класичне клиничке презентације у виду пигментоване промене која расте и мења се током времена, може да личи и на немеланоцитне лезије (39-42). Најчешће дијагностичке дилеме у детињству везане су за процену конгениталних и Спиц (*Spitz*) невуса. Према препорукама Интернационалног друштва за дермоскопију, дерматолошки преглед с дермоскопијом је неопходан код деце млађе од 15 година, с младежима дијаметра већим од 2 см, код деце с брзорастућим лезијама изнад нивоа коже, било да су пигментоване (смеће боје) или непигментоване (ружичасте боје) (43). Дермоскопски преглед је обавезан и код деце млађе од 12 година, с џиновским конгениталним невусима пречника већим од 10 см (Табела 4) (17). Уколико се процени да је одређена лезија за хируршко уклањање, пре прегледа хирурга дете треба упутити на дермоскопију, јер се на тај начин повећава дијагностичка прецизност и може да се смањи број непотребних ексцизија (17).

Конгенитални невуси. Укупан ризик за развој меланома на конгениталном невусу је мањи од 5%, а најчешће се јавља код деце млађе од пет година с џиновским невусима на трупцу, пречника већих од 40 см, са сателитским лезијама (38, 42). Препоруке за праћење деце с конгениталним невусима зависе од величине лезије. Код кон-

гениталних невуса пречника мањих од 20 cm нема доказа да је ризик за настанак меланома већи у односу на стечене невусе; саветује се праћење, а ексцизија само у случају промене структуре. Код конгениталних невуса пречника већих од 20 cm, осим клиничког прегледа и дермоскопије - током праћења - неопходно је палпацијом детектовати евентуалне инфилtrate, јер меланом у конгениталном невусу може да се развије у дерму или субкутаном масном ткиву (17, 38, 42). За одлуку о превентивном отклањању неопходна је индивидуална процена, према клиничкој сумњи, с једне стране, и козметским и функционалним резултатима, с друге стране (17, 38, 42). Код новорођенчади с џиновским конгениталним невусима обавезан је преглед неуролога, као и магнетна резонанца главе у првих шест до осам месеци, ради искључивања асимптоматске неурокутане меланозе (17, 38, 42).

Према најновијим подацима из анализе светске литературе и 25-годишњег искуства Кинслер и сарадника, највећи предиктивни фактор за меланом код деце са конгениталним невусима је присуство абнормалног налаза меланоцитних инфилtrата на магнетној резонанци главе (43). Због тога ови аутори препоручују МР главе у првој години живота код деце која имају 2 конгенитална невуса, без обзира на њихову величину (тзв. синдром конгениталног меланоцитног невуса). Овај синдром везан је за мутације у NRAS гену у 80% случајева и код ове деце постоји већи ризик за настанак меланома коже или централног нервног система, посебно уколико постоје знаци абнормалности на МР прегледу главе. Због тога се ова процедура препоручује као основни преглед у првој години. Код деце са абнормалностима на МР прегледу предложен је алгоритам за праћење, као и алгоритам за децу са конгениталним меланоцитним невусима која имају нове неуролошке симптоме (43).

Спиц (Spitz) невуси, као посебна врста стечених меланоцитних неоплазија од епителоидних и вретенастих ћелија различитог степена атипичности, најчешће су бенигне природе. У појединим случајевима, међутим, диференцијална дијагноза ка меланому је тешка (атипични Спицоидни тумори) (17, 38, 44). Препорука је да само *Spitz* невуси дијаметра мањег од 1 cm, који су у равни коже и правилних дермоскопских карактеристика, могу краткотрајно да се прате током 2-3 месеца и уклоне само уколико се мењају у том периоду. За Спиц невусе веће од 1 cm с атипичним дермоскопским карактеристикама, посебно у постпубертетском периоду, за све нодуларне и улцерисане форме и лезије које личе на васкуларне туморе, индиковани су хируршко уклањање и хистопатолошки преглед (44). Такође, сваки тумор коже код деце, који брзо расте и мења се, неопходно је хитно уклонити (44).

Меланом у детињству. Меланом у детињству је редак (39-42), чини 2% - 3% укупних случајева меланома (39), али је најчешћи рак коже код деце и трећи по учесталости солидни тумор (без тумора централног нервног система), с годишњом инциденцијом од 5,4 на милион становника (39). У Сједињеним Америчким Државама годишње се дијагностикује 300-420 случајева меланома код особа млађих од 18 година (39-42). Број деце оболеле од меланома повећава се 2,9% годишње код адолесцената, а

1,4% код деце млађе од 10 година (40). У раном детињству чешће обољевају дечаци, а током адолесценције девојчице (40). Главни фактори ризика за развој меланома код адолесцената су: велики број невуса, светлији фототип коже, пеге, коса црвенкастог тона, плаве очи, немогућност да се поцрни, позитивна породична анамнеза, интензивна изложеност сунчевом зрачењу у првој години живота, повећан број епизода опекотина на сунцу и боравак у зонама ближе екватору током детињства (40).

Трудноћа и репродуктивни период жене. Трудноћа доприноси расту меланоцитне активности која је повезана само с хиперпигментацијом (не и другим променама на невусима), али не постоји веза између трудноће и ризика од развоја меланома (45, 46). Труднице немају лошију прогнозу од осталих пацијената у сличном стадијуму болести. Ипак, у неким студијама је забележено да се меланом у трудноћи касније дијагностикује, пре свега због тога што се нова пигментна промена, њен раст и промена облика, величине и боје приписује трудноћи (47). Треба едуковати гинекологе да трудницу упуте дерматологу ради прегледа било какве промене на кожи (45, 46). Трудницу с променом на кожи сумњивом на меланом треба лечити исто као и жену која није трудна. Трудноћа није контраиндикација за извођење ексцизионе биопсије у локалној анестезији.

Код жена у репродуктивном периоду код којих је дијагностикован меланом, савет о трудноћи треба дати у односу на ризик од рецидива болести, те код меланома ниског и средњег ризика (IA, IB, IIA) може да се препоручи зачеће после 2-5 година од операције меланома, док код локализованог меланома средњег и високог ризика (IIB, IIC) зачеће треба одложити за најмање пет година (47,48). Консензус о јасним препорукама у тој области још није постигнут. У сваком случају, консултацију у вези с евентуалном трудноћом треба обавити у присуству породице, водећи рачуна о стадијуму болести и психосоцијалном аспекту постављене дијагнозе.

Нема доказа да примена оралних контрацептива и терапије надокнаде хормона (енгл. *hormone replacement therapy*) повећавају ризик од настанка нити од рецидива меланома, после операције примарног меланома (49-53).

Имуносупримиовани пацијенти и пацијенти с трансплантираним органима. Дугогодишња имуносупресија, нарочито код трансплантираних пацијената, носи повећан ризик за настанак малигнух тумора уопште, међу којима доминирају малигни тумори коже. Утврђено је да је ризик од настанка меланома у популацији трансплантираних особа више од два пута већи у односу на општу популацију. Региструје се и агресивније понашање тумора, јер је смртност од меланома чији је Бреслоу мањи од 1 мм и до четири пута већа него у општој популацији (52, 53). Пацијенти који су на хроничној терапији имуносупресивима и особе с трансплантираним органима морају да буду едуковани о правилној заштити од УВ зрачења, одржавању адекватних концентрација витамина Д, као и редовном самопрегледу коже. Неопходно је, једном годишње, и те пацијенте упутити на клинички и дермоскопски преглед (52, 53).

ТЕРЦИЈАРНА ПРЕВЕНЦИЈА МЕЛАНОМА

Терцијарна превенција меланома подразумева рано откривање метастатске фазе болести. У том смислу, код пацијента с дијагностикованим меланомом неопходно је спровести све потребне иницијалне дијагностичке процедуре ради одређивања стадијума болести. У односу на почетни стадијум и процењени ризик за прогресију болести, као и на податке о петогодишњем и десетогодишњем преживљавању из великих интернационалних студија и регистара, развијени су алгоритми за праћење тих пацијената (2, 11).

Код свих пацијената с меланомом неопходан је комплетан клинички и дермоскопски преглед, због ризика од настанка другог меланома или немеланомских карцинома коже, који је већи него у општој популацији. Код меланома ниског ризика нису потребне друге дијагностичке процедуре, док се код меланома средњег ризика - осим клиничког и дермоскопског прегледа - прате и регионални лимфни басен клиничким и ултразвучним прегледом, туморски маркери за меланом, ЛДХ и, уколико је могуће, С100 протеин. Код меланома високог ризика неопходни су и прегледи компјутеризованом томографијом и, по потреби, магнетном резонанцом и ПЕТ-КТ прегледом (2, 11). Детаљне смернице за иницијалну дијагностику и праћење пацијената дате су у наставку водича.

Ранија дијагноза метастатске болести омогућава и раније започињање одговарајуће терапије, хируршке, адјувантне или системске за удаљене метастазе, чиме се знатно побољшава исход болести. Познато је да је ефикасност таргет терапија и имунотерапија знатно већа, уз дуготрајније одговоре, код оболелих с малим бројем метастаза и без повишених туморских маркера (2, 11).

Литература:

1. U.S. Department of Health and Human Services. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Skin Cancer. Washington, DC: U.S. Dept of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2014. Surgeon's General Call to Action to Prevent Skin Cancer. Available from <http://www.surgeongeneral.gov>.
2. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>
3. Ministarstvo zdravlja: Nacionalni program Srbija protiv raka. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/Zakoni/Strategije/Nacionalni%20Program%20Srbija%20Protiv%20Raka.pdf>
4. Health Protection Agency, Non-binding guidebook to good practice for implementing Directive 2006/25/EC "Artificial optical radiation", European Commission. Non-binding guide to good practice for implementing Directive 2006/25/EC (Artificial optical radiation). Luxembourg: Publications Office of the European Union 2011-137pp. Available from: <https://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=738&langId=en&pubId=5926&type=2&furtherPubs=no>
5. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, Jenkins MA, Schmid H, Hopper JL et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer*. 2011; 128(10):2425-35.
6. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other

- skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer*. 2007; 120(5):1116–22.
7. Zeljic K, Kandolf-Sekulovic L, Supic G, Pejovic J, Novakovic M, Mijuskovic Z, et al. Melanoma risk is associated with vitamin D receptor polymorphism. *Melanoma Res*. 2014; 24(3):273–9.
 8. American Academy of Dermatology sun protection recommendations for the public. Available from: <https://www.aad.org/public/spot-skin-cancer/learn-about-skin-cancer/prevent>
 9. Gilaberte Y, Carrascosa JM. Sun protection in children: realities and challenges. *Actas Dermosifil-iogr*. 2014; 105(3):253–62.
 10. Sun safety and protection tips from the American Academy of Pediatrics. Available from: <https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/news-features-and-safety-tips/Pages/Sun-Safety-and-Protection.aspx>
 11. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016; 63:201–170.
 12. Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol*. 2004; 150(4):706–14.
 13. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50(5):683–9.
 14. Banky JP, Kelly JW, English DR, Yeatman JM, Dowling JP. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol*. 2005; 141(8):998–1006.
 15. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(5):980–5.
 16. Vestergaard M, Macaskill P, Holt P, Menzies SW. Dermoscopy compared to naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008; 159(3):669–76.
 17. Argenziano G, Giacomel A, Abramavicus A, Pellacani G, Longo C, De Pace B, et al. Improving triage and management of patients with skin cancer: challenges and considerations for the future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; 12(5):609–21.
 18. Tognetti L, Cevenini G, Moscarella E, Cinotti E, Farnetani F, Mahlvey J, et al. An integrated clinical-dermoscopic risk scoring system for the differentiation between early melanoma and atypical nevi: the iDScore. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun; 32(12):2162–2170.
 19. Alvarez Martinez D, Boehncke WH, Kaya G, Merat R. Recognition of early melanoma: a monocentric dermoscopy follow-up study comparing de novo melanoma with nevus-associated melanoma. *Int J Dermatol*. 2018 Jun; 57(6):692–702. doi: 10.1111/ijd.13977. Epub 2018 Apr 2. Erratum in: *Int J Dermatol*. 2018 Aug; 57(8):1017.
 20. Babino G, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Dermoscopy of melanoma and non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015 Oct; 150(5):507–19. Epub 2015 Jul 16. Review.
 21. Jaimes N, Marghoob AA, Rabinovitz H, Braun RP, Cameron A, Rosendahl C, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of melanomas on nonfacial chronically sun-damaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun; 72(6):1027–35.
 22. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, Argenziano G, Braun RP, Halpern AC, et al. Validity and Reliability of Dermoscopic Criteria Used to Differentiate Nevi From Melanoma: A Web-Based International Dermoscopy Society Study. *JAMA Dermatol*. 2016 Jul 1; 152(7):798–806.

23. Lallas A, Tschandl P, Kyrgidis A, Stolz W, Rabinovitz H, Cameron A, et al. Dermoscopic clues to differentiate facial lentigo maligna from pigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2016 May; 174(5):1079-85.
24. Todorovic-Zivkovic D, Argenziano G, Lallas A, Thomas L, Ignjatovic A, Rabinovitz H, et al. Age, gender, and topography influence the clinical and dermoscopic appearance of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May; 72(5):801-8.
25. Ozdemir F, Errico MA, Yaman B, Karaarslan I. Acral lentiginous melanoma in the Turkish population and a new dermoscopic clue for the diagnosis. *Dermatol Pract Concept*. 2018 Apr 30; 8(2):140-148.
26. Nakamura Y, Fujisawa Y. Diagnosis and Management of Acral Lentiginous Melanoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2018 Jun 27; 19(8):42.
27. Zalaudek I, Argenziano G, Kerl H, Soyer HP, Hofmann-Wellenhof R. Amelanotic/Hypomelanotic melanoma--is dermatoscopy useful for diagnosis?. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003 May; 1(5):369-73.
28. Argenziano G, Longo C, Cameron A, Cavicchini S, Gourhant JY, Lallas A, et al. Blue-black rule: a simple dermoscopic clue to recognize pigmented nodular melanoma. *Br J Dermatol*. 2011 Dec; 165(6):1251-5.
29. Duarte AF, Correia O, Barros AM, Ventura F, Haneke E. Nail melanoma in situ: clinical, dermoscopic, pathologic clues, and steps for minimally invasive treatment. *Dermatol Surg*. 2015 Jan; 41(1):59-68.
30. Mert I, Semaan A, Winer I, Morris RT, Ali-Fehmi R. Vulvar/vaginal melanoma: an updated surveillance epidemiology and end results database review, comparison with cutaneous melanoma and significance of racial disparities. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jul; 23(6):1118-25.
31. Blum A, Beck-Zoul U, Held L, Haase S. Dermoscopic appearance of an amelanotic mucosal melanoma. *Dermatol Pract Concept*. 2016 Oct 31; 6(4):23-25.
32. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Arch Dermatol*. 2009 Jul; 145(7):816-26.
33. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol*. 2006; 142(9):1113-9.
34. Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, Buccini P, De Simone P, Eibenschutz L, et al. Dermoscopy of patients with multiple nevi: Improved management recommendations using a comparative diagnostic approach. *Arch Dermatol*. 2011 Jan; 147(1):46-9.
35. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*. 2012; 118(21):5395-402.
36. Kaiser M, Schiller J, Schreckenberger C. The effectiveness of a population-based skin cancer screening program: evidence from Germany. *Eur J Health Econ*. 2018; 19(3):355-367.
37. Swetter SM, Geller AC, Halpern AC. What the USPSTF "Insufficient" Skin Cancer Screening Recommendation Means for Primary Care Clinicians and Dermatologists. *JAMA Dermatol*. 2016 Sep 1; 152(9):973-5.
38. Schaffer JV. Update on melanocytic nevi in children. *Clin Dermatol*. 2015; 33(3):368-86.
39. Slade AD, Austin MT. Childhood melanoma: an increasingly important health problem in the USA. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(3):356-61.
40. Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(11):2207-13.
41. Paradelo S, Fonseca E, Prieto VG. Melanoma in children. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135(3):307-16.

42. Scope A, Marchetti MA, Marghoob AA, Dusza SW, Geller AC, Satagopan JM, et al. The study of nevi in children: Principles learned and implications for melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct; 75(4):813-823.
43. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2017;176: 1131-43.
44. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, et al. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol.* 2017; 177(3):645-6.
45. MacKelfresh J, Chen SC, Monthrope YM. Pregnancy and changes in melanocytic nevi. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(4):857-60.
46. Katz VL, Farmer RM, Dotters D. Focus on primary care: from nevus to neoplasm: myths of melanoma in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57(2):112-9.
47. Todd SP, Driscoll MS. Prognosis for women diagnosed with melanoma during, before, or after pregnancy: weighing the evidence. *Int J Womens Dermatol.* 2017; 3(1):26-29.
48. Roh MR, Eliades Ph, Gupta S, Grant-Kels JM, Tsao H. Cutaneous melanoma in women. *Int J Womens Dermatol.* 2017 Feb 16; 3(1 Suppl):S11-S15.
49. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(10):943-50.
50. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy--long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer.* 1996; 67(3):327-32.
51. De Giorgi V, Gori A, Savarese I, D'Errico A, Scarfi F, Papi F, et al. Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017; 143:1191-1197.
52. Whiteman DC, Olsen CM. Melanoma incidence and Lethality Is Increased Following Solid Organ Transplantation. *J Invest Dermatol.* 2015 Nov; 135(11):2560-2562.
53. Robbins HA, Clarke CA, Arron ST, Tatalovich Z, Kahn AR, Hernandez BY, et al. Melanoma risk and survival among organ transplant recipients. *J Invest Dermatol.* 2015; 135:2657-2665.



КЛАСИФИКАЦИЈА МЕЛАНОМА КОЖЕ

За класификацију меланома коже примењује се *TNM* класификација Америчког здруженог комитета за рак (енгл. *American Joint Committee on Cancer – AJCC*) из 2017. године (1). Класификација меланома ока наведена је у посебном поглављу. За одређивање стадијума болести, после ексцизије примарног тумора, неопходна је биопсија лимфног чвора стражара код тумора дебљих од 1 мм. На основу хистопатолошког налаза – дебљине тумора по Бреслоу (*Breslow*), постојања улцерације, статуса лимфних чворова и (не)постојања удаљених метастаза – одређује се стадијум болести (табеле 5а, 5б, 5ц и 6) (1-5). Према класификацији из 2017. године, дебљину тумора треба заокружити на 0,1 мм.

Табела 5а. Т класификација примарног меланома коже

Т класификација	Дебљина тумора	Додатни прогностички параметри
Tis	-	<i>Melanoma in situ</i> , нема туморске инвазије
Tx	непознато	стадијум не може да се одреди
T0	нема доказа постојања примарног тумора	-
T1	≤1 mm	а: <0,8 mm без улцерације б: <0,8 mm са улцерацијом или дебљина тумора 0,8-1 mm без улцерације
T2	>1,0-2,0 mm	а: без улцерације б: са улцерацијом
T3	>2,0-4,0 mm	а: без улцерације б: са улцерацијом
T4	>4,0 mm	а: без улцерације б: са улцерацијом

Табела 5б. N класификација регионалних лимфних чворова код меланома коже

N класификација	Број лимфних чворова с метастазама	
Nx	Непознат	
N0	хистопатолошки доказано одсуство метастаза	
N1	један лимфни чвор или сателитска/ <i>in transit</i> метастаза	а. клинички окултна метастаза, доказана биопсијом лимфног чвора стражара*; N1(<i>sn</i>)** б. метастаза откривена клинички/радиолошки с. сателитска или <i>in transit</i> метастаза/е без метастаза у регионалним лимфним чворовима

N2	два–три лимфна чвора или сателитска/ <i>in transit</i> метастаза са једним лимфним чвором	а. клинички окултне метастазе доказане биопсијом лимфног чвора стражара** б. метастазе у два-три лимфна чвора од којих је бар једна откривена клинички/радиолошки с. сателитска или <i>in transit</i> метастаза/е са једном метастазом у лимфном чвору (клинички окултном или откривеном клиничким/радиолошким прегледом)
N3	≥4 лимфна чвора (окултна или откривена клинички/ радиолошки) или сателитска/ <i>in transit</i> метастаза са два и више лимфних чворова	а. клинички окултне метастазе доказане биопсијом лимфног чвора стражара** б. метастазе у ≥4 лимфна чвора од којих је бар једна откривена клинички/радиолошки с. сателитска или <i>in transit</i> метастаза/е са најмање две метастазе у регионалним лимфним чворовима (клинички окултном или откривеном клиничким/ радиолошким прегледом) или пакет метастатских лимфних чворова

* За детекцију микрометастаза неопходно је да бар једна ћелија реагује позитивно имунохемијски;

** N1(*sn*) уколико је урађена биопсија лимфног чвора стражара, нађен метастатски депозит, а није урађена дисекција лимфног басена

Табела 5ц. М класификација удаљених метастаза код меланома коже

М класификација	Тип удаљене метастазе	
M0	без удаљених метастаза	
M1a	удаљене метастазе у кожи, поткожном ткиву и мишићу, или лимфним чворовима (ван регионалних)*	M1a нема податка о концентрацији ЛДХ M1a (0) ЛДХ нормалан M1a (1) ЛДХ повишен
M1b	плућне метастазе са или без M1a метастаза	M1b нема податка о концентрацији ЛДХ M1b (0) ЛДХ нормалан M1b (1) ЛДХ повишен
M1c	удаљене метастазе друге локализације са или без M1a и M1b локализација	M1c нема податка о концентрацији ЛДХ M1c (0) ЛДХ нормалан M1c (1) ЛДХ повишен
M1d	удаљене метастазе у централном нервном систему са или без M1a, M1b или M1c локализација метастаза	M1d нема податка о концентрацији ЛДХ M1d (0) ЛДХ нормалан M1d (1) ЛДХ повишен

* Илијачни лимфни чворови такође су класификовани као M1a

Табела 6. Клиничка класификација меланома коже по стадијумима

КЛИНИЧКИ СТАДИЈУМ	ПРИМАРНИ ТУМОР (pT)	МЕТАСТАЗЕ У РЕГИОНАЛНИМ ЛИМФНИМ ЧВОРОВИМА (N)	УДАЉЕНЕ МЕТАСТАЗЕ (M)
0	<i>In situ</i> тумори Tis	нема N0	нема M0
IA	<0,8 mm без улцерације T1a	нема N0	нема M0
IB	0,8-1 mm без улцерације ≤1 mm са улцерацијом T1b	нема N0	нема M0
	>1,0-2,0 mm без улцерације T2a	нема N0	нема M0
IIA	>1,0-2,0 mm са улцерацијом T2b	нема N0	нема M0
	>2,0-4.0 mm без улцерације T3a	нема N0	нема M0
IIB	>2,0-4.0 mm са улцерацијом T3b	нема N0	нема M0
	>4 mm без улцерације T4a	нема N0	нема M0
IIC	>4 mm са улцерацијом T4b	нема N0	нема M0
IIIA	T1a-b	N1a, N2a	нема M0
IIIB	T0	N1b, N1c	нема M0
	T1a-b, T2a	N1b, N1c, N2b	нема M0
	T2b, T3a	N1a-c, N2a, N2b	нема M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	нема M0
	T1a-b, T2a-b, T3a	N2c, N3a-c	нема M0
	T3b, T4a	било који б стадијум	нема M0
	T4b	N1a, N1b, N1c, N2a, N2b, N2c	нема M0
IIID	T4b	N3a, N3b, N3c	нема б
IV	било који T	било који б	удаљене метастазе M1

Литература:

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8. New York: Springer International Publishing; 2017. p. 563-585.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017; 67(6):472-492.
3. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>

4. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26 Suppl 5:v126-32
5. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016; 63:201-17.

ХИРУРГИЈА МЕЛАНОМА КОЖЕ

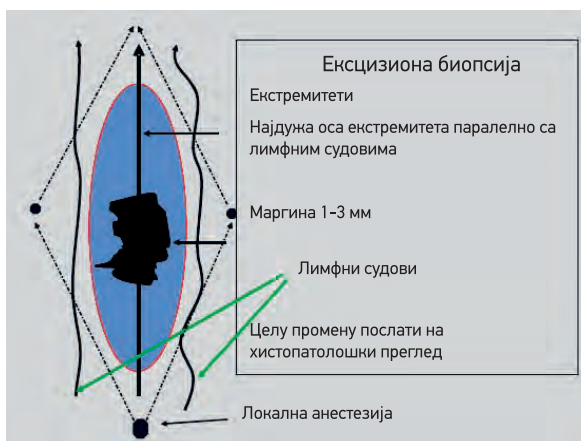
Хируршко лечење примарног меланома, као и локалних и регионалних метастаза, јесте златни стандард у лечењу пацијената оболелих од меланома. У изолованим случајевима, хируршко лечење може да се примени и код удаљених солитарних метастаза (1-6). Дијагностика меланома коже почиње прегледом сумњиве пигментне лезије. Анамнестичким подацима, клиничким и дермоскопским прегледом (на основу и даље важећих правила *ABCDE* и *EFG* код пигментних промена) поставља се радна дијагноза. Уколико се на основу клиничког и дермоскопског прегледа посумња на меланом, индикује се биопсија промене, јер је патохистолошка дијагноза једина егзактна метода која потврђује или искључује меланом. После потврде меланома коже и на основу добијених хистопатолошких карактеристика следи одлука о наставку хируршког лечења, у смислу проширене ексцизије (реексцизије), биопсије лимфног чвора стражара и/или терапијске дисекције регионалног лимфног басена (1-6). Хирургија лимфних чворова знатно је измењена у последњих 20 година. Елективна дисекција лимфних басена је напуштена; уступила је место биопсији лимфног чвора стражара (енгл. *sentinel lymph node biopsy, SLNB*). Хируршка дисекција регионалног лимфног басена индикована је за регионалне метастазе које су клинички и радиолошки детектоване. У случају микрометастаза које су детектоване биопсијом лимфног чвора стражара, ставови о терапеутској вредности дисекције промењени су 2017. године, објављивањем резултата велике мултицентричне студије која је утврдила да дисекција регионалног лимфног басена - после налаза микрометастаза биопсијом лимфног чвора стражара - не утиче на побољшање укупног преживљавања оболелих (7). Хирургија удаљених метастаза индикована је у зависности од општег стања пацијента, броја и локализације метастаза (1-8).

ДИЈАГНОСТИЧКЕ БИОПСИЈЕ

Ексцизиона биопсија (енгл. excisional biopsy)

Први корак ка коначној дијагнози сваке промене на кожи, клинички и дермоскопски сумњиве на меланом, јесте комплетна ексцизиона биопсија (Слика 4). Она подразумева потпуно исецање промене елиптичним резом којим се захвата пуна дебљина коже и масно ткиво, делом или потпуно. За промене код којих се сумња на меланом, маргине ексцизионе биопсије су 1–3 мм од ивице промене, пратећи линије минималне тензије и правац лимфне дренаже (1-5). Препоручује се примарна директна сутура ране или ауотрансплантација коже с удаљеног дела тела (или супротног екстремитета). Локалне кожне режњеве треба избегавати, због компромитовања лимфне дренаже и реексцизије са биопсијом лимфног чвора стражара, уколико је индико-

вана. У највећем броју случајева, комплетна ексцизиона биопсија изводи се у условима локалне инфилтрационе (ромб) анестезије. Инфилтрацију локалног анестетика неопходно је урадити по претходно испланираном елипсастом резу, субкутано или интрадермално. У досадашњим студијама нема доказа да тип анестезије (општа или локална) утиче на прогнозу болести (1-5, 9). Комплетну ексцизиону биопсију промена сумњивих на меланом треба да ради за то едукован хирург одређене специјалности (онколошки хирург, специјалиста пластичне и реконструктивне хирургије, максилофацијални хирург, општи хирург, оториноларинголог или дерматохирург). Широка ексцизија примарне промене код које се сумња на меланом није индикована, јер компромитује лимфну дренажу и може да компромитује каснију детекцију лимфног чвора стражара (1-5, 10, 11). У изузетним случајевима када је дијагноза меланома већ постављена инцизионом биопсијом, или је на основу клиничког и дермоскопског прегледа јасно да се ради о високоризичном меланому који захтева ексцизију у општој анестезији и реконструкцију дефекта, уз одлуку Конзилијума за меланом надлежне установе може да се уради радикална ексцизија с одговарајућом маргином и биопсија лимфног чвора стражара у истом акту.



Слика 4. Шема ексцизионе биопсије

Парцијална биопсија (енгл. *incisional biopsy*)

Инцизиона (парцијална) биопсија подразумева исецање дела тумора суспектног на меланом. Парцијално се ексцидира пуна дебљина коже, с делом тумора који је највише измењен (1-5, 12) (слика 5). Индикацију за ту процедуру треба да донесе надлежни мултидисциплинарни конзилијум за меланом, имајући у виду да патолог можда неће имати довољно ткива да се изјасни у прилог меланому или против њега (1-5, 12). Такође, парцијална биопсија може да услови дијагностичке грешке и онемогући одређивање дебљине тумора по Бреслоу. Ипак, она се примењује кад комплетна ексцизиона биопсија није технички изводљива. Најчешће је у питању лоше опште стање пацијента и немогућност да поднесе већи оперативни захват (1-5, 12). Такође, она је индикована у случајевима када су лезије великих димензија као код *lentigo maligna*

лезија на лицу, акралних или мукозних лезија, или уколико комплетна ексцизија може да услови козметичке и/или функционалне недостатке на појединим деловима тела, као што су лице, врат и шаке (1-5, 12). И, најзад, парцијална биопсија се примењује када клинички и дермоскопски постоји низак степен сумње на меланом (1-5, 12). Према резултатима досадашњих студија, не постоји теоретски ризик за дисеминацију меланома парцијалном биопсијом. Уколико се хистопатолошким налазом не потврди дијагноза меланома, а остаје клиничка сумња да је у питању меланом, неопходна је нова инцизиона биопсија с другог места лезије или комплетна ексцизија с планом за реконструкцију примарног дефекта, према онколошким принципима и уз претходно обавезно приказивање пацијента конзилијуму (1-5, 12).

Остале методе парцијалне биопсије (*shave* биопсија, *deep shave* биопсија, киретажа, радиохируршка ексцизија) су контраиндиковане, јер не дају адекватан узорак и носе ризик од дијагностичке грешке, као и смрзнути узорци (*biopsio ex tempore*) и цитолошки преглед примарног тумора (1-5, 12). Такође је, сходно препорученим водичима за третман меланома, апсолутно контраиндиковано било какво уклањање сумњивих пигментних промена и свих меланоцитних лезија деструктивним методама (ласер, криотерапија течним азотом, електрофулгурација високофреквентним струјама, укључујући и радиоталасе) (1-5, 12).



Слика 5. Пример инцизионе биопсије

ХИРУРШКА ТЕРАПИЈА ПРИМАРНОГ МЕЛАНОМА

Примарни меланом коже се лечи хируршком ексцизијом, која је златни стандард за његов третман. Хируршко лечење патохистолошки дијагностикованог меланома подразумева реексцизију сектора коже око постоперативног ожиљка, или комплетну широку ексцизију претходно парцијалном биопсијом дијагностиковане промене. Знајући да се меланом најпре шири локалном инвазијом, препоручена ширина реза је 5-20 мм, од средине постоперативног ожиљка или од спољашњег обима кожног транспланта (1-5). Најоптималније је да се коначно хируршко лечење примарног меланома коже спроведе од четири до шест недеља након ексцизионе биопсије, мада нема података да је одлагање биопсије лимфног чвора стражара после тог времена утицало на каснији ток болести, те може да се спроведе и у тим случајевима, према одлуци конзилијума (1-5, 12). Циљ хируршке терапије примарног меланома коже било које дебљине јесте да се добију маргине које немају туморске ћелије (тзв. слободне маргине), како би се спречио рецидив болести. Став о ширини ексцизије је донет на основу закључачка студија да пацијенти с инвазивним меланомом, код којих је ексцизија била шира од предложене, нису имали мању стопу рецидива, нити је ексцизија шира од једног до два центиметра утицала на дуже укупно преживљавање, и преживљавање без знакова прогресије болести после операције. У односу на стадијум болести и на основу одлуке надлежног конзилијума за меланом, процењује се да ли треба да се уради и биопсија лимфног чвора стражара према постојећим препорукама (1-5).

Уколико је примарни меланом уклоњен ексцизионом биопсијом (1-3 мм у клинички здраву кожу), неопходна је реексцизија сектора коже око постоперативног ожиљка (или ране, уколико рана зараста *per secundam*), до мишићне фасције у дубину или до *galeae aponeuroticae* (на поглавини). Реексцизија дела коже може да се изведе у локалној или општој анестезији, у зависности од општег стања пацијента, локализације и величине лезије, и уз примену одговарајућих реконструктивних метода (реконструктивна лествица). Ауто трансплантат, који је неопходно узети с удаљеног дела тела или са супротног екстремитета, има предност у односу на локални режањ (због касније локалне контроле тока болести у смислу појаве рецидива или сателитозе) (13-15). У односу на козметски резултат након ауто трансплантације коже, може да се размотри примена локалног режња, посебно када су у питању нискоризични меланоми код млађих особа и локализације на лицу и врату (1-5, 13-15). Маргине реексцизије од средине постоперативног ожиљка (ране) до у клинички здраво ткиво одређују се на основу дебљине тумора по Бреслоу, према европским смерницама за лечење меланома коже и наведене су у Табели 7 (1-5, 16).

Табела 7. Препоручене маргине ресекције

Дебљина по Бреслоу (мм)	Маргине ресекције (см)
<i>In situ</i>	0,5 cm
до 2 mm	1 cm
преко 2 mm	2 cm

За функционалне регије поглавине и лица (за капке, нос и усне) могу да буду дозвољене мање маргине, док је за остале регије неопходна радикалност по принципима онколошке доктрине. Микрографска контрола маргина тумора доприноси поштеди ткива и бољем естетском и функционалном резултату, али не треба да се заборави чињеница да се у тим регијама најчешће јављају рецидиви, баш због поштедне хирургије (1-5, 17, 18).

За акрални лентигинозни меланом и субунгвални меланом индикована је „функционална“ или парцијална ампулација, најчешће до првог зглоба проксимално од меланому на шакама, а радикална, до првог метатарзофалангеалног зглоба на стопалима. Функционална ампулација има предност у односу на радикалну, имајући у виду да још није утврђена статистички знатна разлика у стопи рецидива и преживљавању пацијената. Ампулацију је могуће избећи само код раних субунгвалних меланома (*in situ*, стадијум IA) и тада је индикована широка ексцизија меланому с уклањањем нокатне јединице и слоја подлежаће кости, ради добијања адекватних маргина ексцизије 5-10 мм, а потом се дефект реконструише ауто трансплантатом пуне дебљине коже, чиме се чува функционалност прста без утицаја на преживљавање (1-5, 19, 20).

Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
Код клиничке сумње на меланом индикована је примарна комплетна ексцизија с уским ивицама ресекције до 2 mm	✓	Ц
После дијагнозе меланому индикована је радикална ексцизија с одговарајућим маргинама у циљу превенције рецидива. Одговарајуће маргине наведене су у Табели 7.	I	A
На бази лезије, ексцизија треба да буде учињена до нивоа фасције	IIb	B
Одлуку о промени ширине реексцизије може да донесе хирург, само после информисања пацијента у случају одређених анатомских локација тумора и у зависности од коначно одређеног стадијума болести	✓	Ц
Код меланому на посебним локализацијама (<i>lentigo maligna melanoma</i> , акрални меланом) као што су лице, ушне шкољке, прсти шана и стопала, могу да се примене смањене маргине ексцизије, а ретроспективне студије су доказале да коришћењем 3Д хистологије (микрографски контролисана хирургија) нема повећања процента локалних рецидива или смањења укупног преживљавања. Одлуку доноси хирург после давања пуних информација пацијенту	✓	Ц
Код постојања резидуалног тумора (R1 микроскопски, R2 макроскопски) неопходна је реексцизија, до постизања маргина без тумора (R0)	✓	Ц

БИОПСИЈА ЛИМФНОГ ЧВОРА СТРАЖАРА

Детекција метастазе у регионалним лимфним чворовима је најважнији прогностички фактор у раним стадијумима меланома. У досадашњим студијама, оне су откривене код 20% – 50% пацијената с меланомом средње дебљине инвазије (Бреслоу 1-4 mm) (1-5, 22). Детекција секундарних депозита у регионалном лимфном басену код тих пацијената је важна, јер су они кандидати за терапијску дисекцију лимфног басена и адјувантну терапију према најновијим смерницама (1-5, 22).

Идентификација пацијената с клинички неприметним метастазама (непалпабилне и ултразвучно недетектабилне метастазе) постиже се биопсијом лимфног чвора стражара (SLNB). То је дијагностичко-прогностичка процедура и добро стандардизована објективна метода којом се одређује стадијум болести и поставља индикација за наредну терапију. Та процедура статистички знатно продужава преживљавање без болести (енгл. *disease-free survival*, DFS), али не утиче на укупно преживљавање (енгл. *overall survival*, OS) (7, 22-25). Коначни резултати студије MSLT-2, у којој су пацијенти после биопсије лимфног чвора стражара и налаза микрометастаза рандомизовани у две групе (једну, у којој је урађена дисекција лимфог басена и, другу, у којој су саветоване редовне ултразвучне контроле и дисекција после рецидива болести), променили су ставове у најновијим водичима за лечење меланома. Није утврђено да дисекција лимфног басена непосредно после налаза микрометастазе у лимфном чвору стражару продужава преживљавање пацијената (7). Биопсија лимфног чвора стражара остаје стандард за одређивање стадијума болести и селекцију пацијената за адјувантну имунотерапију или таргет терапију. Према најновијим водичима, адјувантна терапија је индикована за стадијум III болести, а након комплетне хируршке ресекције, што подразумева радикалну ексцизију примарног тумора и терапијску дисекцију лимфних чворова након позитивног сентинела.

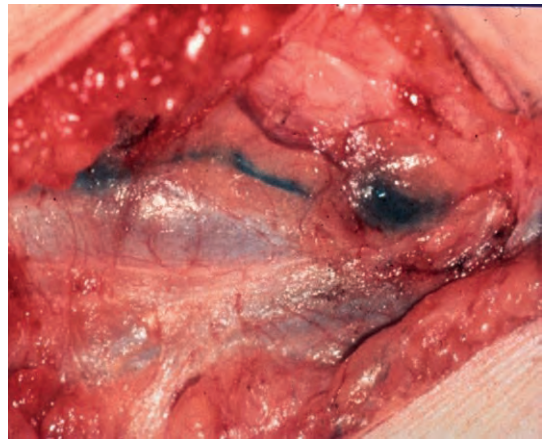
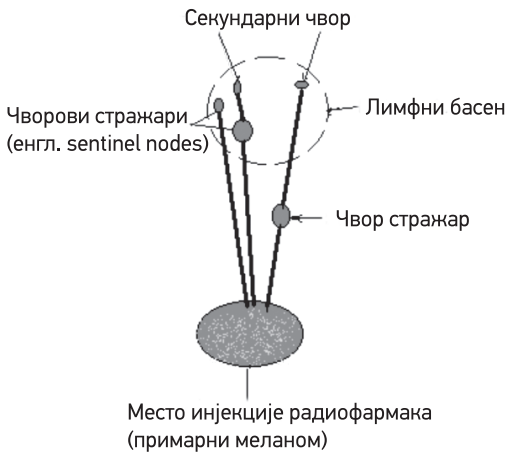
Индикације за биопсију стражарског лимфног чвора према препорукама важећих водича су:

1. клинички и ултразвучно неизмењени лимфни чворови, без удаљених метастаза (N0, M0);
2. стадијум pT1b и виши, према класификацији из 2017. године - дебљина тумора $\geq 0,8$ mm, укључујући и пацијенте с микросателитозом у патохистолошком налазу примарног меланома (1-5, 7, 22), дебљина меланома по Бреслоу $< 0,8$ mm у случају постојања улцерације и других фактора ризика, уз мултидисциплинарни одлуку и информисање пацијента, јер је ризик од детекције микрометастаза мањи од 5% (22).

Биопсија лимфног чвора стражара у регији главе и врата је анатомски и технички изазов због непредвидиве лимфне дренаже. Често могу да се нађу мултипли дренажни басени. Такође, визуелизација гама камером и детекција интраоперативном гама сондом могу да буду отежани због суперпонирања активности која потиче од

радиофармана убризганог око ожиљка од ексцизионе биопсије примарног тумора и накупљене активности у чвору стражару. То, делом, може да се превазиђе тако што се најпре уради реексцизија сектора коже, а потом биопсија чвора стражара. Такође се примењују SPECT (single photon emission tomography) методе које омогућавају прецизнију визуелизацију чвора стражара (22).

За биопсију лимфног чвора стражара код меланома препоручено је двоструко мапирање (сцинтиграфија и метиленско-плаво пребојавање) лимфног чвора, и то према препорукама Европског удружења за нуклеарну медицину и Европске организације за истраживање и лечење канцера (енгл. *EANM/EORTC recommendations*), као и Америчког удружења за клиничку онкологију и Америчког друштва за хируршку онкологију (*ASCO и ASSO водичи*) (22, 23). Неке студије су, међутим, утврдиле да коришћење плаве боје није неопходно, и да не утиче знатно на успешност методе (26, 27). Имајући у виду да је *SLNB* неопходан у дијагностици, одређивању стадијума и лечењу оболелих од меланома, неопходно је да се спроводи у специјализованим установама (1-5, 22, 23).



а. б.
Слика 6. а. Шема биопсије лимфног чвора стражара; **б.** Лимфни чвор стражар обојен метиленско-плавом бојом

Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
Елективна дисекција регионалних лимфних чворова није индикована у лечењу меланома, без обзира на дебљину тумора	I	A
Биопсија лимфног чвора стражара индикована је ради одређивања стадијума болести код меланома без регионалних и удаљених метастаза стадијума бар pT1b (дебљине $\geq 0,8$ мм или $< 0,8$ мм у случају постојања улцерације и других фактора ризика, уз мултидисциплинарну одлуку и информисање пацијента)	I	A

ТЕРАПИЈСКА ДИСЕКЦИЈА РЕГИОНАЛНИХ ЛИМФНИХ БАСЕНА

Регионалне метастазе се детектују клиничким и ултразвучним прегледима, игленом биопсијом или на основу биопсије стражарског лимфног чвора. Уколико клинички и ултразвучни прегледи указују на секундарне депозите у регионалном лимфном басену, или се патохистолошком или цитолошком анализом узорка лимфног чвора открију метастазе, индикована је дисекција регионалног лимфног басена. Индикације за терапијску дисекцију регионалног лимфног басена су: клинички и радиолошки, хистопатолошки или цитолошки верификоване метастазе (1-5, 22).

Према ранијим смерницама, индикација за дисекцију регионалног лимфног басена био је и налаз метастаза у лимфном чвору стражару. Међутим, коначни резултати студије *MSLT-2* променили су ставове у најновијим водичима за лечење меланома (7). Показано је да нема разлике у укупном преживљавању између групе пацијената код којих је дисекција урађена одмах после налаза метастаза у лимфном чвору стражару, и оних код којих је дисекција урађена после клинички/радиолошки потврђених метастаза у регионалном лимфном басену. Ипак, процедура је утицала на локалну контролу болести, јер су пацијенти код којих је дисекција урађена одмах после налаза метастаза у лимфном чвору стражару имали мању стопу рецидива у регионалном лимфном басену. Слични резултати који потврђују да дисекција после налаза метастаза у лимфном чвору стражару нема утицаја на укупно преживљавање добијени су и у студији немачке Дерматолошке групе за сарадњу у области онкологије (енг. *Dermatologic Cooperative Oncology Group, DeCOG*) (28).

Дисекција после налаза микрометастаза у лимфном чвору стражару омогућава прецизно одређивање стадијума болести код 12% - 25% пацијената код којих се у комплетној дисекцији нађу метастазе у осталим лимфним чворовима, што на крају утиче на промену N стадијума код 19% пацијената. Међутим, код само 5% - 6% пацијената мења се клинички стадијум према АЈСС класификацији, како указује последње истраживање холандских аутора (29). Да ли је то, уз несумњив ефекат на смањење стопе рецидива у регионалном басену, довољан аргумент за примену ди-

секције, предмет је дискусије на интернационалном нивоу. У пракси, већина центара напушта комплетну дисекцију регионалног лимфног басена и уступа место његовом ултразвучном праћењу на три до шест месеци. Неподељено је мишљење да је биопсија лимфног чвора стражара процедура која је индикована ради одређивања стадијума болести и селекције кандидата за адјувантну имунотерапију или таргет терапију. У Србији, без тренутно доступне адјувантне терапије и након давања свих информација пацијенту о предностима и компликацијама те процедуре, дисекција регионалног лимфног басена може и даље да се препоручује. Различите формуле за процену вероватноће постојања метастаза у не-сентинелским лимфним чворовима могу да помогну у доношењу одлуке о дисекцији или редовним ултразвучним контролама (нпр. N-SNORE) (30-32). Према последњем истраживању, довољни подаци за процену ризика од рецидива и преживљавања везаног за меланом су присуство улцерације у примарном меланому и дијаметар метастазе у лимфном чвору стражару. Пацијенти с улцерисаним тумором и дијаметром метастазе >1 mm имају висок ризик за рецидив, док пацијенти с улцерисаним примарним тумором и метастазом дијаметра ≤1 mm, као и пацијенти без улцерације у примарним туморима с метастазом >1 mm, имају средњи ризик за регионалне и удаљене метастазе - те за те две групе пацијената свакако мора да се размисли адјувантна терапија (32). Према последњим препорукама Америчког удружења за онколошку хирургију и Америчког друштва са клиничку онкологију (енгл. *American Society of Clinical Oncology, ASCO; American Society of Surgical Oncology, ASSO*), комплетна лимфонододисекција и даље може да се препоручи уколико у лимфном чвору стражару постоји екстракапсуларно ширење метастазе, више од три захваћена нодуса, више од два захваћена басена, уколико постоји микросателитоза у примарном тумору и у стањима имуносупресије (33). Такав став је произашао из чињенице да су управо ти параметри били искључујући критеријуми у студији MSLT-II, те да за те групе пацијената није познат ефекат комплетне лимфонододисекције на преживљавање (33).

Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
Уколико се нађу метастазе у лимфном чвору стражару, без доступне адјувантне терапије, може да се препоручи комплетна дисекција регионалног лимфног басена или редовне контроле ултразвуком регионалног лимфног басена свака три месеца. О предностима и манана оба приступа пацијент мора у потпуности да буде информисан	I	A
Комплетна дисекција регионалног лимфног басена може да се препоручи уколико у лимфном чвору стражару постоји екстракапсуларно ширење метастазе, више од три захваћена нодуса, више од два захваћена басена, уколико постоји микросателитоза у примарном тумору и у стањима имуносупресије	√	Ц

Терапијска дисекција регионалног лимфног басена је индикувана када су детектоване лимфогене метастазе ултразвучним МДКТ* или ПЕТ-КТ прегледом, с цитолошком или хистолошком потврдом, без удаљених метастаза	✓	Ц
Код пацијената с релапсом болести у исти лимфни басен који је већ оперисан, без удаљених метастаза, у зависности од могућности хирургије, индикувана је дисекција лимфних чворова или ресекција метастаза у лимфним чворовима	✓	Ц

* Мултидетекторска компјутеризована томографија

Терапијска дисекција је операција која подразумева дисекцију свих чворова у саставу лимфног басена. За сваку терапијску дисекцију регионалног лимфног подручја постоје стандардне хируршке технике којих се треба придржавати, сходно савременим сазнањима онколошке доктрине (1-5).

У пазушној јами, дисекција подразумева евакуацију сва три нивоа (спрата), с уклањањем свих лимфних чворова. У препонама се уклањају сви површни и дубоки лимфни чворови у регији феморалног троугла.

Илијачна дисекција подразумева уклањање лимфних чворова који прате илијачне крвне судове, уз обавезно уклањање чворова оптураторне регије. Она је индикувана у случају детекције патолошки измењених параилијачних лимфних чворова ултразвучно или МДКТ/МР/ПЕТ-КТ прегледом мале карлице. У неким центрима се илијачна дисекција изводи и када су верификована више од три позитивна ингвинална лимфна чвора након дисекције ингвинаума, или уколико је позитиван Клокеов (*Cloquet*) лимфни чвор. Међутим, та процедура није стандард терапије (1-5). Процене о квалитету дисекције регионалних лимфних чворова најчешће се заснивају на анализи броја уклоњених чворова, али не постоје међународно признати стандарди (34). У Табели 8. наведене су препоруке Групе за меланом Европске организације за истраживање и лечење канцера о адекватности хируршке дисекције лимфних басена, који су коришћени као критеријуми у великим студијама адјувантне терапије меланома, после комплетне хируршке дисекције регионалних лимфних чворова (35).

Табела 8. Препоруке за адекватну ресекцију регионалних лимфних басена (35)

Регија	Препоруке за адекватну ресекцију
Глава и врат	Минимум 15 уклоњених чворова Лице, уво, предњи део скалпа: тотална паротидектомија и радикална дисекција врата Задња страна поглавине: проширена радикална дисекција врата која обухвата и субокципиталне, ретроаурикуларне и нухеалне чворове. За ту специфичну локализацију, дисекција може да се сматра адекватном ако је још најмање пет лимфних чворова уклоњено у субокципиталној, нухалној и ретроаурикуларној групи

Горњи екстремитети	Минимум 10 уклоњених чворова Дисекција пазушне јаме укључује најмање 10 лимфних чворова нивоа I и нивоа II Дисекција чворова нивоа III уколико су клинички захваћени <i>M. pectoralis minor</i> је одвојен или скинут
Доњи екстремитети	Минимум пет чворова. Код непалпабилних чворова је довољна површна ингвинална дисекција Уколико је <i>Cloquet</i> чвор позитиван, индикована је дубока ингвинална дисекција
Дисекција лимфног чвора за рецидивантни чвор	Дијагноза рецидива у лимфном чвору обавља се игленом аспирацијом (енгл. <i>fine needle aspiration</i>), праћена одговарајућом комплетном дисекцијом лимфног басена према горе наведеним препорукама

ХИРУРГИЈА РЕГИОНАЛНИХ ЛИМФНИХ ЧВОРОВА МЕЛАНОМА ГЛАВЕ И ВРАТА

Терапијска дисекција метастаза меланома главе и врата

После ексцизије примарног меланома *коже лица, паротидомасетеричне регије, поглавине испред ушне шкољке и средине темена у коронарној равни*, те уколико постоје клинички и ултразвучно дијагностиковани лимфни чворови у паротидној пљувачној жлезди и/или врату, индикована је тотална паротидектомија и функционална радикална дисекција врата (уклањају се лимфни чворови од I до V нивоа врата) (1-5, 36, 37).

Након ексцизије примарног меланома *поглавине иза ушне шкољке*, уколико постоје клинички и ултразвучно потврђени лимфни чворови, индикована је проширена радикална дисекција врата (уклањају се лимфни чворови у II, III, IV и V нивоу) која укључује и ретроаурикуларне, окципиталне и нухеалне лимфне чворове.

После ексцизије примарног меланома *коже врата*, када постоје клинички и ултразвучно позитивни лимфни чворови, индикована је функционална радикална дисекција врата (уклањају се лимфни чворови у III, IV и V нивоу) (1-5, 36, 37).

Биопсија лимфног чвора стражара меланома главе и врата

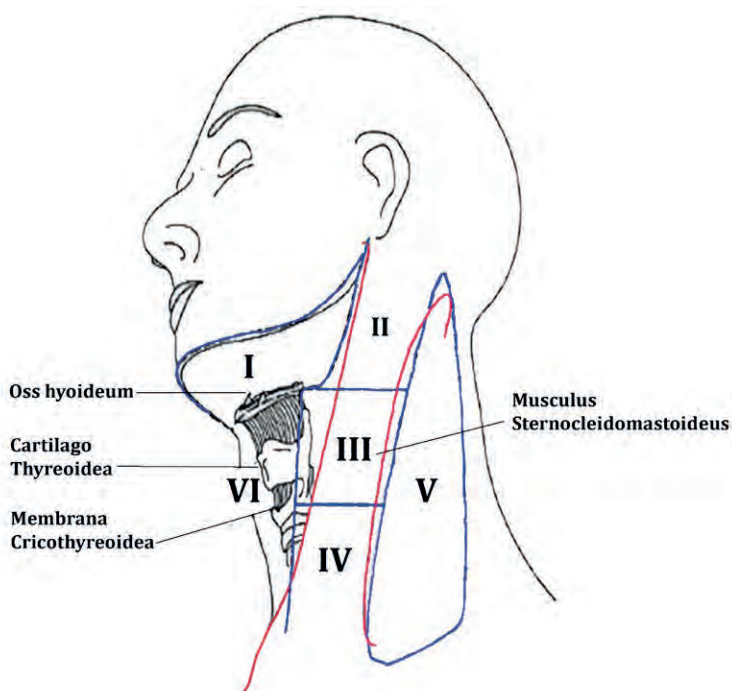
После ексцизије примарног меланома *коже лица, паротидомасетеричне регије, поглавине испред ушне шкољке*, када не постоје клинички и ултразвучно увећани лимфни чворови, индикована је биопсија лимфног чвора стражара према важећим индикацијама. Уколико се у току сентинел биопсије у дренарајућој лимфној регији примарног тумора (паротидна жлезда) нађу два позитивна сентинел лимфна чвора, или више њих, и хистопатолошки потврде метастазе, може да буде индикована тотална паротидектомија и функционална дисекција врата (уклањају се лимфни чворови од I до V нивоа врата) (1-5, 37).

После ексцизије примарног меланома *поглавине иза ушне шкољке*, када не постоје клинички и ултразвучно потврђени лимфни чворови, индикована је биопсија лимф-

ног чвора стражара према важећим индикацијама. Уколико су патохистолошки потврђене микрометастазе у сентинел лимфном чвору, може да буде индикована селективна дисекција врата (уклањају се лимфни чворови у II, III, IV и V нивоу) која укључује и ретроаурикуларне, окципиталне и нухеалне лимфне чворове (1-5, 37).

Након ексцизије примарног меланома *коже* врата, без клинички и ултразвучно позитивних лимфних чворова, индикована је биопсија лимфног чвора стражара према важећим индикацијама. Уколико се након сентинел биопсије у доњој трећини врата патохистолошки потврди да се ради о микрометастазама, може да буде индикована селективна дисекција врата (уклањају се лимфни чворови у II, III, IV и V нивоу) (1-5, 37).

Уколико се након ексцизије меланома *коже поглавине, паротидомасетеричне регије и врата*, сентинел биопсије и добијене патохистолошке анализе потврди да не постоје микрометастазе у лимфним чворовима дренарајуће регије, индиковано је клиничко и ултразвучно праћење. Када се у току контролних ултразвучних прегледа детектује радиолошки сумњив лимфни чвор, индикована је биопсија фином иглом под контролом ултразвука или екстирпација, без обзира на то да ли је клинички палпабилан (1-5, 37). Даље хируршко лечење зависи од цитолошког/патохистолошког налаза у том чвору.



Слика 7. Регије врата

ХИРУРГИЈА ЛОКАЛНОГ РЕЦИДИВА, САТЕЛИТСКИХ И *IN TRANSIT* МЕТАСТАЗА

Болесници с локалним и/или регионалним рецидивом меланома имају знатан ризик од добијања удаљених метастаза. Терапија избора је хирургија локалног или регионалног рецидива. Локални рецидив може да се јави на месту некомплетне ексцизије примарног меланома (*rest tumor*), када је тумор у ожиљку или око ожиљка примарно ексцидираног тумора. Локална метастаза или сателитоза налази се до 2 цм око тумора, и треба је разликовати од рецидива тумора и *in transit* метастаза. *In transit* метастазе налазе се на путу до регионалног лимфног басена, и могу да буду кожне или поткожне. За локални рецидив, као и за сателитске и *in transit* метастазе, индикована је ексцизија *in toto* (до клинички здравих рубова коже), кад год је могућа. За нересектабилне сателитске и *in transit* метастазе (или њихове рецидиве) морају да се размотре нехируршке методе лечења (1-5).

Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
Хируршка терапија локорегионалних метастаза је индикована уколико нема удаљених метастаза, а хируршком интервенцијом могуће је постићи радикално уклањање метастаза	✓	Ц

ХИРУРГИЈА ДИСЕМИНОВАНОГ МЕЛАНОМА

Индикацију за хирургију удаљених метастаза неопходно је поставити на основу општег стања пацијента, увида у раширеност болести и увек уз одлуку конзилијума за меланом. Уколико се ради о солитарним удаљеним метастазама, где је хирургија технички изводљива, она може да буде терапија избора. Одлука мора да се доне-се после опсежних испитивања којима се потврђује да су метастазе појединачне, односно неопходно је искључити вишеструке промене (ПЕТ-КТ и МР главе су по-жељни за процену). Одлука о хируршком лечењу метастаза доноси се мултидисци-плинарно, уз обавезно учешће одговарајућег хирурга специјалисте, у зависности од локализације метастазе. Хируршко лечење метастатског меланома може да има и палијативну улогу, с циљем ублажавања тегоба пацијента, смањивања потенцијал-ног морбидитета регије, смањивања волумена метастазе, добијања узорка ткива за одређивање мутационог статуса, као и у току системског лечења, у случајевима мешовитог одговора на терапију и прогресије локализоване метастазе резистентне на терапију (1-6, 8). У терапији дисеминованог меланома, хируршко лечење може да се примени и у палијативне сврхе (тзв. хирургија из комфора), у циљу збрињавања великих, егзулцерисаних, крварећих, локалних рецидива или метастаза.

ХИРУРГИЈА МЕЛАНОМА КОД ДЕЦЕ

Хируршка дијагностика и терапија примарног меланома код деце, без обзира на узраст, не треба да се разликује од процедура које се спроводе код одраслих. Када се постави дијагноза меланома, где год да се налази, на џиновским или малим конгениталним меланоцитним младежима, на диспластичном младежу или као *de novo* промена, хируршка терапија је индикована с маргинама које су препоручене код одраслих (1-5, 38).

SLNB и комплетна дисекција лимфног басена одлично су толерисане методе код деце, и индикације за те операције требало би да буду као код одраслих. Иако број деце која су подвргнута *SLNB* није довољан за одговарајућу процену, степен позитивности лимфног чвора стражара је 25% – 60%, што значи да млађи пацијенти имају већу стопу позитивности од одраслих. Утврђено је да 83% пацијената код којих је потврђена метастаза у лимфном чвору стражару преживи пет година, што указује на то да је укупно преживљавање код одраслих краће него код деце и млађих пацијената (1-5, 38).

ХИРУРГИЈА МЕЛАНОМА КОД ТРУДНИЦА

Хируршки третман примарног меланома код трудница исти је као код осталих оболелих (1-5, 38-41). Лимфосцинтиграфија код трудница је безбедна процедура, јер је експозиција око 1 mSv, што спада у физиолошке нивое ирадијације, али је опрез потребан код локализације на абдомену и доњем делу леђа, када треба смањити активност на 30 до 40 MBq (23, 39-41). Ипак, уколико се користи општа анестезија (а не локална инфилтративна), неки аутори одлажу ту интервенцију после порођаја (23, 39-42). Имајући у виду да у 1% случајева постоји ризик од алергијске реакције на плаву боју (чешће код изосулфанплаве и патентплаве, али су описани и појединачни случајеви с метиленско-плавом), њена примена је контраиндикована код трудница (23, 39-42).

Литература:

1. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26 Suppl 5:v126-32.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016; 63:201-17.
3. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. S3-guideline „diagnosis, therapy and follow-up of melanoma“ short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11(6):563-602.
4. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology v2.2018. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
5. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>

6. Testori A, Soteldo J, Powell B, Sales F, Borgognoni L, Rutkowski P, et al. Surgical management of melanoma: an EORTC Melanoma Group survey. *Ecancermedicalscience*. 2013; 7:294.
7. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 376(23):2211-2222.
8. Leung AM, Hari DM, Morton DL. Surgery for distant melanoma metastasis. *Cancer J*. 2012; 18(2):176-84.
9. Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2005; 10(2):165-9.
10. Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide local excision of primary melanoma. *J Am Coll Surg*. 1999 Sep; 189(3):247-52.
11. Ariyan S, Ali-Salaam P, Cheng DW, Truini C. Reliability of lymphatic mapping after wide local excision of cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Aug; 14(8):2377-83.
12. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forscher A, Leiter U, Held L, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28(3):316-8.
13. Parrett BM, Accortt NA, Li R, Dosanjh AS, Thummala S, Kullar R, et al. The effect of delay time between primary melanoma biopsy and sentinel lymph node dissection on sentinel node status, recurrence, and survival. *Melanoma Res*. 2012 Oct; 22(5):386-91.
14. Lent WM, Ariyan S. Flap reconstruction following wide local excision for primary malignant melanoma of the head and neck region. *Ann Plast Surg*. 1994 Jul; 33(1):23-7.
15. Buck D 2nd, Rawlani V, Wayne J, Dumanian GA, Mustoe TA, Fine NA, et al. Cosmetic outcomes following head and neck melanoma reconstruction: The patient's perspective. *Can J Plast Surg*. 2012 Spring; 20(1):e10-5.
16. Janjić Z, Nikolić J. Rekonstruktivni zahvati nakon operacija melanoma kože. In: Inić M, Džodić R, Guduric B. *Melanom (monografija)*. Beograd; UOHS 2007: 112-122.
17. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Månsson-Brahme E, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2011; 378(9803):1635-42.
18. Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*. 2006; 154(3):453-9.
19. Hilari H, Llorca D, Traves V, Villanueva A, Serra-Guillén C, Requena C, et al. Conventional surgery compared with slow Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna: a retrospective study of 62 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Sep; 103(7):614-23.
20. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno RA Jr, Neumeister MW. Subungual melanoma: a review of current treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Aug; 134(2):259-73.
21. Ogata D, Uhara H, Tsutsumida A, Yamazaki N, Mochida K, Amano M, et al. Nail apparatus melanoma in a Japanese population: a comparative study of surgical procedures and prognoses in a large series of 151 cases. *Eur J Dermatol*. 2017 Dec 1; 27(6):620-626.
22. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(2):356-377.
23. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, Nieweg OE, Dubreuil J, Testori A, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Oct; 42(11):1750-1766.
24. Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE, McMasters KM, Nieweg OE, Powell B, et al. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009 May; 60:872-875.
25. Reintgen D, Pendas S, Jakub J, Swor G, Giuliano R, Bauer J, et al. National trials involving lymphatic mapping for melanoma: the Multicenter Selective lymphadenectomy Trial, the Sunbelt Melanoma Trial, and the Florida Melanoma Trial. *Semin Oncol*. 2004; 31(3):363-73.

26. van der Ploeg IM, Madu MF, van der Hage JA, Wouters MW, Klop WM, van der Hiel B, et al. Blue dye can be safely omitted in most sentinel node procedures for melanoma. *Melanoma Res.* 2016 Oct; 26(5):464-8.
27. Jaukovic L, Rajović M, Kandolf Sekulovic L, Radulovic M, Stepic N, Mijuskovic Z, et al. Time to Procedure, Nuclear Imaging and Clinicopathological Characteristics as Predictive Factors for Sentinel Lymph Node Metastasis in Cutaneous Melanoma: A Single-Center Analysis. *Ann Plast Surg.* 2018 Jul; 81(1):80-86.
28. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun; 17(6):757-767.
29. Verver D, van Klaveren D, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, Powell BWEM, Robert C, et al. Risk stratification of sentinel node-positive melanoma patients defines surgical management and adjuvant therapy treatment considerations. *Eur J Cancer.* 2018 Jun; 96:25-33.
30. Feldmann R, Fink AM, Jurecka W, Rappersberger K, Steiner A. Accuracy of the non-sentinel node risk score (N-SNORE) in patients with cutaneous melanoma and positive sentinel lymph nodes: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Jan; 40(1):73-6.
31. Rajovic M, Jaukovic L, Kandolf-Sekulovic, Zolotarevski L, Sijan G, Novakovic M. Sentinel lymph node tumor burden and its correlation to clinicopathologic characteristics of primary melanoma and finding of non-sentinel lymph node in complete lymph node dissection. *J Deutsch Dermatol Ges.* 2013; 11 (Supp 7).
32. Verver D, van Klaveren D, Franke V, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, Keilholz U, et al. Development and validation of a nomogram to predict recurrence and melanoma-specific mortality in patients with negative sentinel lymph nodes. *Br J Surg.* 2018 Oct 11. [Epub ahead of print]
33. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 1; 36(4):399-413.
34. Spillane AJ, Cheung BL, Stretch JR, Scolyer RA, Shannon KF, Quinn MJ, et al. Proposed quality standards for regional lymph node dissections in patients with melanoma. *Ann Surg.* 2009 Mar; 249(3):473-80.
35. Eggermont A, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma (protocol). *N Engl J Med.* 2018; 378:1789-1801. Study protocol available from: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1802357/suppl_file/nejmoa1802357_protocol.pdf
36. Kienstra MA, Padhya TA. Head and Neck Melanoma. *Cancer Control.* 2005; 12:242-247.
37. Patuzzo R, Maurichi A, Camerini T, Gallino G, Ruggeri R, Baffa G, et al. Accuracy and prognostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck melanomas. *J Surg Res.* 2014 Apr 23; 187(2):518-24.
38. Han D, Zager JS, Han G, Marzban SS, Puleo CA, Sarnaik AA, et al. The unique clinical characteristics of melanoma diagnosed in children. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(12):3888-95.
39. Jhaveri MB, Driscoll MS, Grant-Kels JM. Melanoma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011; 54(4):537-45.
40. Nikolin B, Šveljo O. Metastatic melanoma and pregnancy-case report. *Arch Oncol.* 2005; 13(1):31-4
41. Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, Bowen GM, Grossmann K, Khong H, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(2):689-96.
42. Broer N, Buonocore S, Goldberg C, Truini C, Faries MB, Narayan D, et al. A proposal for the timing of management of patients with melanoma presenting during pregnancy. *J Surg Oncol.* 2012 Jul 1; 106(1):36-40.

РЕТКИ ОБЛИЦИ МЕЛАНОМА

МЕЛАНОМ СЛУЗНИЦА ГЛАВЕ И ВРАТА

Меланом слузница главе и врата јавља се у 8% - 10 % случајева у односу на све меланоме главе и врата. Најчешће захвата слузницу носне дупље и параназалних шупљина (75%), а затим слузницу усне дупље (25%). У усној дупљи је уобичајено локализован на: тврдом непцу, алвеоларном наставку максиле, меком непцу, усни, гингиви и образној слузници. Остале локализације су: слузница ока, хипофаринкса, ларинкса и можданица. Мукозни меланом главе и врата најчешће се јавља између пете и осме декаде, подједнако код жена и мушкараца, а чешће је забележен код Јапанаца у односу на особе кавкаске расе (8% vs 1%). Код Јапанаца је забележено и чешће јављање мукозног меланом усне дупље у односу на особе кавкаске расе (7.5% vs 1%) (1, 2).

Фактори ризика за настанак меланом слузница главе и врата. Породична анамнеза и невус слузница удружени су с појавом мукозног меланом. Инхалаторни и алиментарни карциногени такође су повезани с настанком синоназалног меланом, слично другим малигнитетима носне шупљине. Две трећине пацијената код којих се мукозни меланом појавио на орофаринксу и ларинксу били су пушачи, те је престанак пушења обавезна препорука за све оболеле.

Генетске алтерације у мукозном меланому главе и врата. Прекомерна експресија *C-KIT* гена постоји у више од 80% свих примарних мукозних меланом, а соматске мутације *C-KIT* у 10% - 30% случајева. Амплификације *MITF* протеина (који преноси нисходне сигнале од *C-KIT*) нађена је у 15% - 20% случајева примарног мукозног меланом. За разлику од примарног кожног меланом, где су мутације у гену *BRAF* у 50% до 70% случајева, код примарног мукозног меланом оне се налазе у мање од 10% случајева. Соматске мутације у *RAS* гену могу да се нађу у 20% случајева, а његова прекомерна експресија у више од 90% случајева. Те генетске алтерације налазе место и у најновијим клиничким истраживањима појединих инхибитора гена који су се показали ефикасним у системској терапији меланом (1, 2).

Класификација меланом слузница главе и врата

TNM класификација Америчког здруженог комитета за рак (енгл. *American Joint Committee of Cancer – AJCC*) из 2010. дефинисала је класификацију меланом слузница главе и врата, док за друге меланоме слузница још нема важеће *TNM* класификације (табеле 9а. и 9б). Локализовани неинвазивни меланом слузница главе и врата обележен је због своје прогнозе као стадијум III, локално узнапредовали је означен као IVA, док су метастатски обележени као IVB (регионални лимфни чворови) или IVC (с метастазама у унутрашњим органима) (1, 2).

Табела 9а. TNM класификација меланома слузница главе и врата

Стадијум	
T	T3 болест на слузницама T4a умерено узнапредовала болест; тумор укључује дубока мека ткива, хрскавицу, кост или кожу T4b веома узнапредовала болест; укључује мозак, дуру, базу лобање, кранијалне нерве IX, X, XI, XII, мастикаторни простор, каротидне артерије, превертебрални простор или медијастиналне структуре
N	Nx регионални лимфни чворови не могу да буду процењени N0 без метастаза на регионалним лимфним чворовима N1 метастазе у регионалним лимфним чворовима
M	M0 нема удаљених метастаза M1 удаљене метастазе
Градус (G)	Gx градус не може да буде процењен G1 добро диференциран G2 умерено диференциран G3 слабо диференциран G4 недиференциран

Табела 9б. Клиничка класификација мукозног меланома главе и врата

Клинички стадијум			
III	T3	N0	M0
IVA	T4a T3-T4a	N0 N1	M0 M0
IVB	T4b	било који N	M0
IVC	било који T	било који N	M1

Хируршко лечење примарног меланома слузница главе и врата. Комплетан клинички преглед подразумева и преглед огледалом и фиброоптичку визуелизацију слузница главе и врата. Код сумњивих лезија неопходна је *ексцизиона биопсија*, а после добијања позитивног патохистолошког налаза треба да се одреди проширеност болести МСЦТ и МР прегледима. Осим главе и врата, у циљу процене постојања удаљених метастаза, неопходни су и МСЦТ прегледи грудног коша, абдомена и мале карлице (или ПЕТ-скенер) (1, 2).

Хируршка терапија подразумева *en bloc* хируршку ресекцију с макроскопски видљивом и палпабилном мукозном маргином 1,5-2 цм. Парцијална ресекција мандибуле и максиле може да дође у обзир, ако осигурава адекватне маргине без тумора. Код мукозног меланома ларинкса индикувана је тотална ларингектомија, хемиларингектомија, супраглотишна ларингектомија.

У последњој верзији америчког *NCCN* водича за лечење тумора главе и врата наведене су и смернице за лечење меланома слузница главе и врата према локализацији и клиничком стадијуму одређеном *AJCC* класификацијом из 2010. године. Свим пацијентима мора да се саветује престанак пушења (1, 2).

Смернице за лечење синоназалног мукозног меланома главе и врата (Табела 10). Примарно лечење стадијума III и IVA подразумева широку ресекцију примарног тумора и адјувантну радиотерапију примарног места. Адјувантна радиотерапија, према досадашњим истраживањима, омогућава бољу локалну контролу болести, али нема доказа да продужава преживљавање пацијената. За стадијум IVB и IVC индиковане су примарна радиотерапија, системска терапија, или укључивање у клиничку студију с новим лековима за мукозни меланом, уколико је доступна (1, 2).

Табела 10. Лечење синоназалног мукозног меланома

Клинички стадијум				Примарно лечење
III	T3	N0	M0	<i>en bloc</i> ресекција + адјувантна радиотерапија места примарног тумора
IVA	T4a	N0	M0	<i>en bloc</i> ресекција + адјувантна радиотерапија места примарног тумора <i>en bloc</i> ресекција + дисекција врата+адјувантна радиотерапија места примарног тумора и врата
	T3-T4a	N1	M0	
IVB	T4b	било који N	M0	Клиничка студија ИЛИ примарна радиотерапија ИЛИ системска терапија
IVC	било који T	било који N	M1	Клиничка студија ИЛИ примарна радиотерапија ИЛИ системска терапија ИЛИ супортивна нега

Смернице за лечење мукозног меланома усне дупље, орофаринкса и хипофаринкса (Табела 11).

Хируршко лечење примарног тумора стадијума III и IVA, осим ресекције примарног тумора, подразумева и елективну дисекцију врата, као и адјувантну радиотерапију места примарног тумора. За стадијум IVB и IVC индиковане су примарна радиотерапија, системска терапија, или укључивање у клиничку студију с новим лековима за мукозни меланом, уколико је доступна.

Системска терапија унапредовалих стадијума мукозног меланома обрађена је у поглављу о системској терапији (1, 2).

Табела 11. Лечење мукозног меланома усне дупље, орофаринкса и хипофаринкса

Клинички стадијум				Примарно лечење
III	T3	N0	M0	<i>en bloc</i> ресекција + елективна дисекција врата + адјувантна радиотерапија места примарног тумора
IVA	T4a	N0	M0	<i>en bloc</i> ресекција + елективна дисекција врата + адјувантна радиотерапија места примарног тумора <i>en bloc</i> ресекција + дисекција врата + адјувантна радиотерапија места примарног тумора и врата
	T3-T4a	N1	M0	
IVB	T4b	било који N	M0	Клиничка студија (у првом реду) ИЛИ примарна радиотерапија И/ИЛИ системска терапија
IVC	било који T	било који N	M1	Клиничка студија (у првом реду) ИЛИ системска терапија ИЛИ примарна радиотерапија ИЛИ супортивна нега

Праћење пацијената с мукозним меланомом главе и врата. Праћење пацијената с мукозним меланомом главе и врата подразумева клинички преглед, с комплетним прегледом главе и врата и фиброоптичким прегледом, уколико се ради о синоназалном меланому, или постоји друга клиничка индикација. Прегледи се обављају једном у три месеца у првој години, сваких два до шест месеци у другој години, од треће до пете године на четири до осам месеци, и после пете године на дванаест месеци. Контролни радиолошки прегледи места примарног тумора главе и врата раде се на сваких шест месеци. Уколико је примењена радиотерапија у регији врата, обавезно је контролисати *TSH* једном у шест до дванаест месеци (1, 2).

МЕЛАНОМ ДРУГИХ СЛУЗНИЦА

Меланоми слузокоже су ретки тумори, генерално веома лоше прогнозе, и представљају посебан изазов за клиничаре при одлуци о начину лечења. Најмање трећина има соматску мутацију у *C-KIT* гену (у односу на мање од 5% код кожног меланома), што може да има импликације за лечење иматинибом у узнатредовалим фазама болести (1). Пацијенти с меланомом слузница морају да се упуте у специјализоване установе за дијагностику и лечење меланома.

Меланом аноректалне регије

Аноректални меланоми (АРМ) чине мање од 1% аноректалних тумора. Учесталост је слична међу расним и етничким групама. Медијана животног доба оболелих је око 60 година, уз нешто већу преминацију женског пола. Крварење по типу хемороидалног, осећај притиска и дискомфор су чести симптоми. Највећи број студија је показао да се око трећине АРМ оперише под сликом хемороида. Карактеристичан је изглед полипоидних лезија, често улцерисаних, иако су вилозни и равни облици такође чести. Већина лезија је локализована око зупчасте линије (*linea dentata*) и испод ње у аналном каналу, док се ретко налазе у ректалној мукози и изнад ње.

Меланом у кожи изван аналног канала треба сматрати кожним меланомом и третирати на одговарајући начин. Иако се микроскопски чини да већина АРМ садрже меланин, макроскопски, најмање четвртина њих не садрже очигледан меланин. Зато многи АРМ немају типичну тамну боју кожных меланома. Најмање 20% пацијената има метастазе у регионалним лимфним чворовима, а још 20% - 40% има и удаљене метастазе.

Просечна величина тумора је 3-4 цм и често су повезани са *in situ* лезијама. Стандардна *AJCC/UICC* класификација за кожни меланом није одговарајућа за АРМ, с обзиром на то да је већина тумора дебља од 4 мм. Није доказано да је дебљина тумора поуздан предиктор исхода болести, као ни метастазе у лимфним чворовима, хистолошки подтип или пол.

У преоперативној евалуацији потребно је урадити компјутеризовану томографију грудног коша, абдомена и карлице (или ПЕТ-скенер уколико је доступан). Ендоскопски

ултразвук за процену дубине продора тумора за идентификацију пацијената који могу да буду подвргнути мање екстензивној хирургији анализиран је само на малом броју пацијената.

Лечење меланома аноректалне регије. Традиционално, абдомино-перинеална ресекција (АПР) се препоручује за хируршко лечење АРМ. Новије студије су показале да је поштедна хирургија – комплетна широка ексцизија, транс-анална ексцизија (ТАЕ) примарног АРМ с очувањем сфинктера, опција за многе пацијенте (2-14). Већина ранијих студија указује на бољу стопу локалне контроле за пацијенте који се подвргавају АПР. Међутим, у свим студијама, осим у једној студији, показано је слично преживљавање у односу на ТАЕ. Новије студије показују врло сличне стопе локалне контроле и укупног преживљавања за обе процедуре у периоду од 1984. до 2003. године, када је ТАЕ постала стандардна терапија. Највећа студија о АРМ објављена је 2010. године у Америци, на 183 лечена пацијента у периоду од 1973. до 2003. године. Ни у тој студији није било знатније разлике у укупном преживљавању пацијената лечених АПР или ТАЕ. Медијана преживљавања је износила 16 месеци за АПР и 18 месеци за ТАЕ, а петогодишње преживљавање 16,8% за АПР и 19,3% за ТАЕ. Закључак студије је да је очување сфинктера значајан циљ у лечењу. Око једне трећине болесника с операбилним (неметастанским) АРМ има индикацију за АПР у циљу потпуне ресекције. Ширина ивица ресекције за обе процедуре није процењена, али су Ward и сарадници препоручили удаљеност од 2 цм (15).

Код пацијената с метастазама у лимфним чворовима индикована је дисекција у оквиру операције примарне лезије, а у циљу локорегионалне контроле болести. Најчешће су захваћени ингвинални чворови, док је висок проценат пелвичних метастаза показан само у једној студији с АПР.

Укупно преживљавање није знатније повезано с метастазама у регионалним лимфним чворовима, али су оне повезане с високим ризиком за удаљене метастазе. Из тог разлога, елективне дисекције немају значаја и нису индиковане.

Лимфонодалне метастазе имају прогностички значај, па концепт *SLNB* и селективне лимфаденектомије може да се сматра корисним. Селективне лимфаденектомије доприносе избегавању потенцијално касних терапијских дисекција код великих лимфонодалних рецидива без удаљене болести. Потребна су даља истраживања како би се утврдила права улога *SLNB* код АРМ (17). Лимфаденектомија је индикована у оквиру операције примарног АРМ код доказаних регионалних метастаза.

Искуство указује на то да ће већина пацијената с АРМ, уз развој удаљених метастаза, умрети од болести у року од две године. Најчешће локације удаљених метастаза су плућа (преко 50%), затим јетра, мозак и гастроинтестинални тракт. Поступак с удаљеним метастазама је сличан као и код меланома коже. Радиотерапија може да има улогу у палијацији локалног, регионалног и удаљеног рецидива болести. Укупно преживљавање пацијената с АРМ је лоше. Пацијенти с болешћу ограниченом на

анални канал имају петогодишње преживљавање око 35%, а медијану преживљавања око 30 месеци. Пацијенти с регионалном болешћу имају медијану преживљавања од 20 месеци, а болесници с удаљеним метастазама ретко преживе 12 месеци.

Ниво доказа – закључак. Једини подаци који подржавају препоруке за хируршко лечење су мале ретроспективне кохортне студије. Ипак, резултати из тих студија су доследни. Укратко, ТАЕ је у многим, али не у свим серијама, повезан с већом стопом локалног рецидива од АПР, али без разлике у преживљавању. Високе стопе удаљеног рецидива и лошег укупног преживљавања су, изгледа, независне од локалног рецидива (2-14, 18).

Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
Примарне лезије меланома аноректалне регије треба широко комплетно ексцидирати, уз очување сфинктера у већини случајева. АПР је индикуван само за пацијенте с локорегионалном болешћу, чији примарни тумор не може да буде ресециран ТАЕ	IIБ	Б
Изоловане метастазе у пелвичним лимфним чворовима су ретке. Проширена пелвична лимфаденоптомија није индикувана	IIБ	Б
Елективне ингвиналне дисекције нису индикуване, за разлику од терапијских код увећаних лимфних чворова	IIБ	Б
Биопсија <i>SLN</i> је описана у малом броју случајева и тренутно нема доказа за рутинску примену	IIБ	Б
Улога радиотерапије код пацијената с уским или захваћеним маргинама ресекције после широке ексцизије или АПР није позната, али може да се разматра на конзилијуму	IIБ	Б
Лечење пацијената с АРМ мора да се спроводи у специјализованим установама које имају највеће искуство у тој области	√	Ц

Меланом једњака

Веома мали број меланома једњака је реферисан у литератури али, како је гастроинтестинални тракт потенцијално место метастазирања меланома коже, природа неких лезија може да буде дискутабилна. Ти пацијенти често имају дисеминовану болест. Тумори су углавном велики и локализовани у дисталној трећини једњака. Радикална ресекција може да се разматра код локализоване болести. Већина пацијената умире због болести у року од 12 месеци.

Меланом мушког генито-уринарног тракта

Меланом мушких спољних гениталија и доњег уринарног тракта је веома редак тумор. Многи пацијенти дају податак о претходном постојању пигментне лезије. Меланомина глансу пениса настају у глаткој кожи (нема фоликула и знојних жлезда) и понашају се на сличан начин као вулварни меланоми (19-25). Ако је могућа, широка ексцизија је одговарајућа операција, и препоручује се пре него радикална или парцијална пектомија. Лимфаденоптомија је индикувана код захваћених ингвиналних лимфних

чворова. За *SLNB* не постоји довољно доказа за препоруку. Укупно преживљавање је лоше, а већина пацијената умире у року од три године. Насупрот томе, меланоми коже пениса и скротума понашају се слично као меланом коже, али се често касно препознају и имају лошију прогнозу од меланома коже. Широка ексцизија се препоручује пре него пенектомија, а улога *SLNB* такође није доказана (19-26).

Меланом вулве

Вулварни меланом је редак тумор и чини мање од 1% гинеколошких малигнитета. За разлику од кожног меланома, инциденца вулварног меланома је изгледа стабилна. То је болест старијих жена (медијана старости око 60 година). Већина пацијенткиња примети тумор и/или крварења, док су свраб и бол мање уобичајени симптоми. Најчешћи хистолошки подтипови су лентиринозни или нодуларни меланом. Многе лезије имају улцерацију и обично су дебљине 2-4 мм. Регионални лимфни чворови су захваћени код око једне трећине пацијенткиња при дијагнози, а око 25% има удаљене метастазе.

Око једна трећина вулварних меланома појављује се на великим уснама, с карактеристичном равном пигментованом лезијом, док су на малим уснама и клиторису обично нодуларни. Једну трећину меланома вулве чине немеланоцитни меланоми. Слично као и код меланома коже, прогностички фактори су: дебљина тумора, улцерација и статус регионалних лимфних чворова. Генерално, прогноза пацијената с меланомом вулве је лоша, с петогодишњим преживљавањем око 50%. Оно може да буде и до 70% код пацијенткиња с танким лезијама (< 1mm), али и мање од 20% када имају лимфонодалне метастазе (19).

Хируршко лечење вулварног меланома. Хирургија остаје главни терапијски модалитет у лечењу вулварног меланома. Мало је проспективних и ниједна рандомизована студија због ниске учесталости болести, тако да њихови резултати не могу да се примене за водич добре клиничке праксе.

Историјски, хируршко лечење се мењало од радикалне вулвектомије с ингвиналном лимфаденектомијом ка мање радикалним ексцизијама. Радикалне операције омогућавају бољу локалну контролу, али по цену знатно већег морбидитета, а није показана разлика у укупном преживљавању у односу на мање радикалне ексцизије (19-26).

Површинске лезије, поготово ако су на повољној анатомској локализацији, могу да се лече широком ексцизијом. Лезије на клиторису и уретри, које су често и дебље, могу да захтевају радикалнију ексцизију у циљу постизања здравих ивица ресекције.

Мало је доказа за препоруку о ширини ексцизије али, за танке лезије, уска зона „до у здраво“ може да се сматра довољном. Шведска колаборативна студија приказала је резултате серије од 281 пацијенткиње с меланомом вулве тањим од 2 мм. Стопа локалног рецидива износила је 1,8% и није се разликовала у поређењу ширина маргина 1-2 цм у односу на 5 цм (27).

Елективне дисекције лимфних чворова нису показале корист у исходу, а удружене су са знатно већим морбидитетом. Улога *SLNB* није у потпуности расветљена (26, 28).

Улога постоперативне радиотерапије није позната, али може да се разматра као опција када су ивице ресекције мање од оптималних. Такође, може да се препоручи код пацијенткиња које не могу да се оперишу или не желе операцију.

И локорегионални рецидив се лечи хируршки, иако код већине тих пацијенткиња постоје удаљене метастазе. Лечење удаљених метастаза је слично као и код дисеминованог меланома коже.

Ниво доказа – закључак. Не постоје рандомизовани подаци на основу којих би се дале препоруке за лечење вулварног меланома. Већина серија су мале и ретроспективне. Показано је да нема разлике у преживљавању применом радикалне операције у односу на широке ексцизије с ивицом ресекције 1-2 цм. Такође, нема разлике у преживљавању код профилактичких, елективних лимфонододисекција. Иако је *SLNB* успешно примењен у неким студијама, мало је података о његовој ефикасности и безбедности (19, 25-28).

Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
Хистолошки доказан меланом вулве лечи се хируршки, уз препоруку да широка ексцизија „до у здраво“ буде најмање 1-2 цм. Велике лезије, посебно централно локализоване, могу да захтевају екстензивнију хирургију. Уколико не постоје клинички сумњиве метастазе у регионалним лимфним чворовима, лимфонодалне дисекције се не препоручују	√	Ц
Пацијенте с меланомом вулве треба упутити на лечење у специјализоване установе с највећим искуством	√	Ц

Меланом вагине

Меланом вагине и уретре је изузетно ретко обољење. Захваћена је најчешће доња трећина вагине и пацијенткиње се углавном јављају у узнапредовалом стадијуму болести. Комплетна хируршка ексцизија се препоручује када је то могуће, и често захтева егзентерезу. Ризик за локални рецидив је велики, упркос радикалности операције или радиотерапије, а многе пацијенткиње развију и локорегионални и удаљени релапс у кратком временском периоду.

Сваку сумњиву промену на гениталном тракту треба хистолошки доказати и, уколико је реч о меланому, због честе дисеминације болести треба да се уради детаљна систематска дијагностика. ПЕТ/ЦТ се препоручује пре планирања хируршког лечења.

Референце:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, mucosal melanoma V2.2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
2. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(26):4340–4346.
3. Goldman S, Glimelius B, Pahlman L. Anorectal malignant melanoma in Sweden. Report of 49 patients. *Dis Colon Rectum.* 1990; 33(10):874–877.
4. Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Seigler HF. Anorectal melanoma: clinical characteristics and results of surgical management in twenty-four patients. *Surgery.* 1990; 107(1):1–9.
5. Ross M, Pezzi C, Pezzi T, Meurer D, Hickey R, Balch C. Patterns of failure in anorectal melanoma. A guide to surgical therapy. *Arch Surg.* 1990; 125(3):313–316.
6. Antoniuk PM, Tjandra JJ, Webb BW, Petras RE, Milsom JW, Fazio VW. Anorectal malignant melanoma has a poor prognosis. *Int J Colorectal Dis.* 1993; 8(2):81–86.
7. Konstadoulakis MM, Ricaniadis N, Walsh D, Karakousis CP. Malignant melanoma of the anorectal region. *J Surg Oncol.* 1995; 58(2):118–120.
8. Roumen RM. Anorectal melanoma in The Netherlands: a report of 63 patients. *Eur J Surg Oncol.* 1996; 22(6):598–601.
9. Thibault C, Sagar P, Nivatvongs S, Ilstrup DM, Wolff BG. Anorectal melanom – an incurable disease? *Dis Colon Rectum.* 1997; 40(6):661–668.
10. Moozar KL, Wong CS, Couture J. Anorectal malignant melanoma: treatment with surgery or radiation therapy, or both. *Can J Surg.* 2003; 46(5):345–349.
11. Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA, Madoff RD, Baxter NN, Finne CO et al. Surgical therapy for anorectal melanoma. *J Am Coll Surg.* 2003; 196(2):206–211.
12. Weyandt GH, Eggert AO, Houf M, Raulf F, Brocker EB, Becker JC. Anorectal melanoma: surgical management guidelines according to tumour thickness. *Br J Cancer.* 2003; 89(11):2019–2022.
13. Malik A, Hull TL, Floruta C. What is the best surgical treatment for anorectal melanoma? *Int J Colorectal Dis.* 2004; 19(2):121–123.
14. Pessaux P, Pocard M, Elias D, Duvillard P, Avril MF, Zimmerman P et al. Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg.* 2004; 91(9):1183–1187.
15. Yeh JJ, Shia J, Hwu WJ, Busam KJ, Paty PB, Guillem JG et al. The role of abdominoperineal resection as surgical therapy for anorectal melanoma. *Ann Surg.* 2006; 244(6):1012–1017.
16. Ward MW, Romano G, Nicholls RJ. The surgical treatment of anorectal malignant melanoma. *Br J Surg.* 1986; 73(1):68–69.
17. Ballo MT, Gershenwald JE, Zagars GK, Lee JE, Mansfield PF, Strom EA et al. Sphincter-sparing local excision and adjuvant radiation for anal-rectal melanoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(23):4555–4558.
18. Iddings DM, Fleisig AJ, Chen S L, Farie MB, Morton DL. Practice Patterns and Outcomes for Anorectal Melanoma in the United States; Is more extensive surgical resection beneficial in all patients? *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(1):40–44.
19. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer.* 1994; 73(10):2626–2632.
20. Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, Berek JS, Osann K, Kapp DS. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(2 Pt 1):296–301.
21. Trimble EL. Melanomas of the vulva and vagina. *Oncology (Williston Park).* 1996; 10(7):1017–1023.

22. Jahnke A, Makovitzky J, Briese V. Primary melanoma of the female genital system: a report of 10 cases and review of the literature. *Anticancer Res.* 2005; 25(3A):1567–1574.
23. Ragnarsson-Olding B, Johansson H, Rutqvist LE, Ringborg U. Malignant melanoma of the vulva and vagina. Trends in incidence, age distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960–1984. *Cancer.* 1993; 71(5):1893–1897.
24. Scheistroen M, Trope C, Koern J, Pettersen EO, Abeler VM, Kristensen GB. Malignant melanoma of the vulva. Evaluation of prognostic factors with emphasis on DNA ploidy in 75 patients. *Cancer.* 1995; 75(1):72–80.
25. DeMatos P, Tyler D, Seigler HF. Mucosal melanoma of the female genitalia: a clinicopathologic study of forty-three cases at Duke University Medical Center. *Surgery.* 1998; 124(1):38–48.
26. MELANOMA FOCUS recommendations.
27. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. *Cancer.* 2000; 89(7):1495–1501.
28. De Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers DA, Mourits MJ, Aalders JG et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer.* 2002; 94(2):486–491.
29. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma. *J Am Coll Surg.* 1999; 188(6):670–675.

МЕЛАНОМ УВЕЕ

Епидемиологија, фактори ризика и патогенеза

Меланом увее је свакако најчешћи примарни малигни интраокуларни тумор одраслих особа. Иако представља тек нешто више од 3% свих регистрованих меланома (1), чини 85% меланома ока и окуларних аднекса (2). Годишња инциденција меланома увее процењује се на шест до седам случајева на милион становника. Подаци за Европу, за последњу декаду 20. века, показују да се годишња инциденција кретала од два случаја на југу, до осам случајева на северу континента, и константна је током година (3, 4). У Србији, у двадесетогодишњем периоду (1986–2005), на Клиници за очне болести Клиничког центра Србије у Београду, годишње је регистрован практично константан број од 49 новооболелих (5).

Меланом увее је првенствено обољење беле расе. У Сједињеним Америчким Државама је чак 97,8% меланома увее регистровано код белаца (1). Што су особе светлије пути и имају светлије дужице, вероватноћа да оболе је већа.

Тај меланом је обољење одраслих, док се код деце и адолесцената врло ретко региструје. У време дијагнозе, просечна старост оболелих је око 55 година, при чему су жене нешто млађе од мушкараца (5). То је, по правилу, моноокуларно обољење, тумор се у оба ока исте особе региструје једном у 50 000 случајева.

Меланом увее настаје приближно истом учесталошћу код особа оба пола. У студији Латковића и сарадника је регистровано нешто више оболелих мушкараца него жена (52,19% : 47,81%), а распоред према полу зависи од година старости оболелих у време постављања дијагнозе (5).

Још нису препознати фактори ризика за настанак меланома увее. Иако је о значају УВ зрачења вишеструко дискутовано, није показано да је изложеност тој врсти зрачења од значаја за настанак болести (6). Меланом увее се чешће јавља код особа с окуло-дермалном меланоцитозом и са синдромом диспластичних невуса, а може да настане на терену претходно постојећег невуса увее (7).

Да би се разумео механизам његовог настанка и тока, данас се велика пажња посвећује истраживањима меланома увее на генском и молекуларном нивоу. Препознат је читав низ гена и њихових продуката који имају улогу у природном току болести, али још нису познати сви елементи и њихов утицај тако да, за сада, не постоје поуздани предиктори настанка и прогнозе болести, односно могућности за превентивно и терапијско деловање. Показано је да је хромозомска аберација, монозомија хромозома 3, предиктор лоше прогнозе болести, тј. појаве метастаза и смртног исхода (8). Показано је и да мутација тумор-супресорног протеина *BAP-1*, иначе присутна код више

различитих малигних тумора, указује на неповољну прогнозу. Мутације у генима *GNAQ* и *GNA-11 MAP* киназног пута могу да се нађу код 50% пацијената и они могу да буду кандидати за терапију *MEK* инхибиторима. *BRAF* мутације нису детектоване, те не постоји индикација за одређивање тог типа мутација. Меланом увее има ниску учесталост мутација, тзв. ниско мутационо оптерећење (енгл. *low mutational burden*) због чега, између осталог, не реагује на имуноонколошку терапију која је знатно ефикаснија код меланома коже.

Клиничка презентација и дијагностика меланома увее

Анатомски и хистолошки гледано, увее има три дела: ирис, цилијарно тело и хороидеу. На сваком од тих делова може да настане меланом, али они на хороидеи чине више од 80% меланома увее. Клиничка презентација зависи од локализације туморске лезије и секундарних промена насталих на оку услед тумора. Секундарне промене често доминирају клиничком сликом због којих се пацијент јавља лекару.

Меланом ириса је најређи, али и најповољнији облик меланома увее. Пацијент долази код лекара јер је приметио промену изгледа ириса или пупиле, или због болова у оку. Често тумор представља узгредан налаз при офталмолошком прегледу. На ирису се региструје компактнија, често проминентна, обично пигментована лезија замућене површине која није јасно ограничена, већ инфилтрује околинду и повлачи је ка себи. Уочавају се новоформирани крвни судови који долазе од коморног угла, а може да дође и до повлачења пупиларног руба с деформисањем пупиле и извртањем пигментног листа дужице - када је меланом близу пупиларног руба, или до инфилтрације коморног угла и цилијарног тела када је меланом у корену ириса. Видљиву лезију ириса може да прати секундарни глауком или спонтана хифема.

Меланом цилијарног тела је ређи, али подмукао облик меланома увее. Пацијент се жали на пад видне функције или болове у оку. Тумор, по правилу, достигне знатне димензије пре него што се манифестује. Клинички, обично компактна, пигментована туморска маса цилијарног тела испољи се потискивањем ириса унапред, уз неједнаку дубину предње очне коморе, инфилтрацијом коморног угла и ириса и формирањем туморске масе у предњој очној комори, секундарним глаукомом, замућењем или сублуксацијом очног сочива, развојем аблације ретине, настанком макулопатије.

Презентацију меланома хороидее одређују локализација и величина лезије и секундарне промене на оку. Мале и периферније лезије су асимптоматске и представљају случајан налаз. Сам тумор доводи до испада у видном пољу или пада видне оштрине када је на задњем полу. Клиничком сликом, по правилу, доминирају секундарне промене и њихове функционалне последице. Туморски чвор је компактна, ограничена, проминентна, обично јасно пигментована, мада може бити светла, амеланотичана, лезија хороидее. Развија се аблација ретине, неоваскуларизација, секундарни глауком, макулопатија, хеморагија, увеитична реакција, транссклерални продор с формирањем пигментоване масе под конјунктивом, а код великих, некротичних тумора - и

слика ендофталмитиса или панофталмитиса. Треба имати у виду да меланом може да настане и у слепим и слабовидим очима, или очима које су измењене ранијим патолошким процесима, што утиче на клиничку презентацију.

Дијагностика. Основу дијагностичког поступка меланома увее представљају целовити, детаљни клинички и ултразвучни преглед. Анамнеза треба да да податке о трајању болести и редоследу проблема, што може да укаже на брзину прогресије тумора. Важни су подаци о другим офталмолошким обољењима која нису у вези с тумором, нарочито на парном оку. Треба се упознати с општим здравственим стањем пацијента, нарочито с одређеним хроничним обољењима која могу да утичу на резултате потребног третмана.

Клиничким прегледом мора да буде регистрована централна видна оштрина не само оболелог, већ и парног ока. Вредност интраокуларног притиска је веома важна, нарочито у случају тумора ириса или цилијарног тела. *Гониоскопија* је од највећег значаја код тумора ириса. Треба прегледати целу циркумференцију коморног угла и проценити однос тумора са структурама угла, регистровати инфилтрацију или неоваскуларизацију угла, сателитске лезије или расут пигмент. Код тумора цилијарног тела гониоскопским прегледом треба тражити знаке инфилтрације структура угла и корена ириса, односно знаке потискивања ириса. *Преглед очног сочива* је од значаја код тумора ириса, када треба регистровати евентуално парцијално замућење сочива, и код тумора цилијарног тела, када може да се јави сублуксација или замућење сочива. *Бинокуларна офталмоскопија*, уз детаљан преглед периферије очног дна на максимално широку зеницу, нужна је код свих облика меланома увее, а од пресудног је значаја код меланома хороидее. Поред карактеристика самог туморског чвора хороидее треба регистровати и његов однос с околним структурама, с ретином коју може да инфилтрује, пробије и формира печуркасту структуру или је одигне, с папилом видног живца коју може да инфилтрује или прекрије, с цилијарним телом у које може да урасте. Поред тога, морају да се уоче све секундарне промене на оку, настале услед меланома. Нужна је и бинокуларна офталмоскопија на максимално широку зеницу парног ока. *Дијафаноскопија*, просветљавање булбуса хладним светлом, омогућава регистровање пигментоване интраокуларне масе, али не може да да податак о природи те масе, тј. о врсти пигмента о којем је реч. Тим поступком јасно могу да се сагледају контуре лезије и њен однос с околином. Од посебног значаја је код меланома дужице, јер указује на однос тумора с коморним углом и цилијарним телом, и код меланома цилијарног тела, јер даје податак о величини тумора. *Ултразвучна дијагностика* је од пресудног значаја, нарочито у случају недовољно провидних оптичких медија. Ултразвучна биомикроскопија се примењује код лезија предње увее, ириса и цилијарног тела, док се класична ехографија с А и Б сликом користи код тумора хороидее. Ехографски, меланом увее типично се региструје као лезија ниске рефлективности, мада рефлективност може да иде ка средњој, у случајевима секундарних промена у тумору какве су некроза или хеморагије. Ехографија прецизира локализацију лезије и њен однос с околином. Димензије лезије морају прецизно да се измере, при чему се база тумо-

ра мери у два међусобно нормална меридијана, а дебљина лезије на месту највеће проминенције. Треба имати у виду да је и најпрецизније измерена база лезије мања од реалне, мерене на хистопатолошком препарату, с обзиром на закривљеност зида очне јабучице и немогућност прецизног утврђивања границе тумора. Меланом хороидее обично је у облику куполе, уколико је Брукова мембрана интактна, а када тумор пробије Брукову мембрану добија карактеристичан печуркаст изглед. Феномен ехографске екскавације хороидее последица је потискивања високорефлективног ткива судовњаче нискорефлективним ткивом меланома. Услед слабљења ултразвучног снопа кроз тумор, нарочито када је тумор већи, може да се региструје акустичка сенка на ткиву орбите. Ехографијом је могуће препознати или бар поставити сумњу на транссклерални продор меланома. Поред карактеристика самог тумора, ехографијом се региструју и секундарне промене на оку настале услед тумора, као што су аблација ретине, хеморагије, промене у макули, екскавација папиле видног живца. *Флуоресцеинска ангиографија* има значајно место у дијагностици меланома хороидее, иако је ангиографска слика тумора варијабилна, па само на основу ње не могу да се доносе закључци. Код меланома хороидее се јавља мрљаста флуоресценција у артеријској фази која се појачава, шири и, делом, слива у артериовенској и венској фази која се дуго одржава. Може да се региструје двострука васкуларна мрежа; поред васкуларне мреже ретине уочава се и васкуларна мрежа самог тумора. Флуоресцеинска ангиографија региструје и секундарне промене на оку, као што је макулопатија или васкуларна оклузија. Фундус аутофлуоресценцијом, у случају меланома хороидее, може да се региструје хипераутофлуоресценција, с обзиром на дисфункцију ћелија пигментног епитела ретине, као и честу субретиналну течност (9). *Нуклеарну магнетну резонанцу* треба примењивати када је тумор локализован уз папилу видног живца, да би се прецизно проценио однос лезије с папилом, односно оптичким живцем и његовим овојницама, као и када се сумња на транссклерални продор тумора.

Транссклерална аспирациона биопсија фином иглом непосредно пре, већ планиране и припремљене основне терапије, код меланома хороидее се не примењује рутински, већ само у одабраним случајевима, иако је показано да је то безбедна метода (10). Треба имати у виду да преглед тако добијеног материјала не може да да апсолутно поуздане информације о туморској лезији у целини, с обзиром на то да туморски чвор не мора да има апсолутно исте карактеристике у свим својим деловима. За сада су резултати таквог поступка првенствено од академског значаја.

Када се постави дијагноза меланома увее, одговарајућим прегледима – компјутеризованом томографијом грудног коша, абдомена и мале карлице – треба испитати да ли постоје метастатске промене.

Још је 1990. први *COMS* (The Collaborative Ocular Melanoma Study) извештај показао да је хистопатолошки преглед у чак 99,5% случајева потврдио клиничку дијагнозу меланома хороидее (10, 11, 13), што указује на изузетно високу поузданост клиничке дијагнозе.

Данас, основни изазов у дијагностици меланома хороидее представља разликовање малих меланома дебљине испод 3 mm од невуса хороидее. Показано је (14) да дебљина лезије преко 2 mm, субретинални излив, наранџасти пигмент липофусцина, локализација у оквиру 3 mm од папиле оптичког живца и непостојање друза иду у прилог малом меланому.

Према међународној класификацији болести, меланом увее носи ознаку C69, при чему је меланом хороидее означен као C69,3, а меланоми ириса и цилијарног тела као C69,4.

Класификација меланома ока. TNM класификацијом малигнух тумора у осмом издању, предвиђено је да се при посматрању примарног тумора (T), тумори ириса посматрају као једна целина, а тумори цилијарног тела и хороидее као друга.

Табела 12. Класификација меланома увее

Меланом ириса	Меланом цилијарног тела и хороидее*
T1 тумор ограничен на ирис T1a ≤3 сата у величини T1b >3 сата у величини T1c са секундарним глаукомом	T1 тумор категорије T1a без захватања цилијарног тела и без екстраокуларног ширења T1b са захватањем цилијарног тела T1c без захватања цилијарног тела са екстраокуларним ширењем ≤5 mm у највећем дијаметру
T2 тумор сливен или са ширењем у цилијарно тело/ хороидеу T2a сливен или са ширењем у цилијарно тело без секундарног глаукома T2b сливен или са ширењем у цилијарно тело и хороидеу без секундарног глаукома	T1d са захватањем цилијарног тела и са екстраокуларним ширењем ≤5 mm у највећем дијаметру T2 тумор категорије 2 T2a без захватања цилијарног тела и без екстраокуларног ширења T2b са захватањем цилијарног тела T2c без захватања цилијарног тела са екстраокуларним ширењем ≤5 mm у највећем дијаметру T2d са захватањем цилијарног тела и са екстраокуларним ширењем ≤5 mm у највећем дијаметру
T2b сливен или са ширењем у цилијарно тело и/ или хороидеса секундарним глаукомом	T3 тумор категорије 3 T3a без захватања цилијарног тела и без екстраокуларног ширења T3b са захватањем цилијарног тела T3c без захватања цилијарног тела са екстраокуларним ширењем ≤5 mm у највећем дијаметру
T3 тумор сливен или са ширењем у цилијарно тело са склералним ширењем	T3d са захватањем цилијарног тела и са екстраокуларним ширењем ≤5 mm у највећем дијаметру
T4 тумор са екстраокуларним ширењем T4a ≤5 mm у највећем дијаметру T4b >5 mm у највећем дијаметру	T4 тумор категорије 4 T4a без захватања цилијарног тела и без екстраокуларног ширења T4b са захватањем цилијарног тела T4c без захватања цилијарног тела са екстраокуларним ширењем ≤5 mm у највећем дијаметру T4d са захватањем цилијарног тела и са екстраокуларним ширењем ≤5 mm у највећем дијаметру T4e било која категорија тумора са екстраокуларним ширењем >5 mm у највећем дијаметру

Gx не може да се одреди G1 Меланом вретенастих ћелија (>90% вретенастих ћелија) G2 Меланом мешовитог типа (>10% епителоидних ћелија и ≤ вретенастих ћелија) G3 Меланом епителоидних ћелија (>90% епителоидних ћелија)
N0 без удаљених метастаза N1 Метастазе у регионалним лимфним чворовима или дискретни туморски депозити у орбити N1a метастаза у једном или више регионалних лимфних чворова N1b дискретни туморски депозити у орбити
M0 без удаљених метастаза M1 Удаљене метастазе M1a највећи дијаметар највеће метастазе ≤3,0 cm M1b највећи дијаметар највеће метастазе 3,1-8,0 cm M1c највећи дијаметар највеће метастазе >8,0 cm

Табела 13. Категорије примарног тумора цилијарног тела и хороидее према величини

Т категорија	
T1	база ≤9 mm са дебљином ≤6 mm база 9,1-12 mm са дебљином ≤3 mm
T2	база ≤9 mm са дебљином 6,1-9 mm база 9,1-12 mm са дебљином 3,1-9 mm база 12,1-15 mm са дебљином ≤6 mm база 15,1-18 mm са дебљином ≤3 mm
T3	база 3,1-9 mm са дебљином 9,1-12 mm база 9,1-12 mm са дебљином 9,1-15 mm база 12,1-15 mm са дебљином 6,1-15 mm база 15,1-18 mm са дебљином 3,1-12 mm
T4	база 12,1-15 mm са дебљином >15 mm база 15,1-18 mm са дебљином >12 mm база >18 mm било које дебљине

Табела 14. Клиничка класификација меланома увее

Т стадијум	Н стадијум	М стадијум	Клинички стадијум
T1a	N0	M0	I
T1b-d	N0	M0	IIA
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T3a	N0	M0	IIB
T2c-d	N0	M0	IIIA
T3b-c	N0	M0	IIIA
T4a	N0	M0	IIIA
T3d	N0	M0	IIIB
T4b-c	N0	M0	IIIB
T4d-e	N0	M0	IIIC
било који Т	N1	M0	IV
било који Т	N1	M1a-c	IV

Терапија. Када је реч о меланому увее, основни изазов не представља дијагностика болести, већ њена терапија. Циљ терапије најпре треба да буде локална контрола болести, да би се превенирале метастазе, потом очување анатомског интегритета ока и, најзад, очување што боље функције ока (15). Када се спроведе целокупан дијагностички поступак, пацијента треба приказати одговарајућем конзилијуму.

У случају метастаза меланома увее у време постављања дијагнозе, што се у пракси веома ретко дешава, пацијента је потребно презентовати конзилијуму за меланом, на којем се одлучује о врсти и редоследу даљих поступака. У таквим случајевима се не примењује специфична офталмолошка терапија, осим када постоји секундарни глауком, тј. када пацијент има болове који локалном медикаментном терапијом не могу да се купирају, или када постоји масиван продор тумора кроз фиброзни омотач ока с опасношћу од крварења. Тада је једини рационалан офталмолошки терапијски поступак енуклеација очне јабучице с тумором, односно егзентерација орбите.

Уколико у време постављања дијагнозе меланома увее нема знакова метастаза, пацијента треба приказати конзилијуму за интрабулбарне туморе, који прецизира дијагнозу и предлаже даљи поступак. При избору терапијске опције у појединачном случају треба имати у виду величину и локализацију туморске лезије, секундарне промене на оболелом оку, функцију тог ока, опште стање пацијента, стање и функцију другог ока, могућности појединих терапијских поступака и њихове очекиване ефекте, доступност појединих видова терапије, као и ставове пацијента. Пацијента треба детаљно упознати с природом и степеном прогресије болести, терапијским могућностима и процедурама и очекиваним исходима, као и с препоруком конзилијума. Одлуку о терапији треба донети у договору с добро информисаним пацијентом, при чему жеља пацијента мора да буде од пресудног значаја.

Данас постоје вишеструке терапијске могућности код меланома увее. Терапијски поступци могу да се поделе на условно конзервативне, код којих се тумор третира уз очување анатомског интегритета и одређене функције ока, и радикалне, код којих се око уклања заједно с тумором.

Редовно, пажљиво праћење, примењује се у одабраним случајевима. Код тумора дужице који су далеко од корена дужице и коморног угла и који нису праћени повишеним интраокуларним притиском, треба спроводити ултразвучну биомикроскопију и клинички преглед једном до два пута годишње, да би се на време уочила прогресија лезије. Код меланома хороиде праћење се примењује код малих тумора које је тешко разликовати од невуса, па је после неколико месеци потребно поновити дијагностичку процедуру и упоредити добијене резултате, затим, код малих тумора код којих би примењена терапија знатно умањила постојећу добру функцију иначе јединог функционалног ока, и код јако старих или болесних пацијената код којих је животна прогноза ограничена због општег стања.

Брахитерапија, контактна зрачна терапија, спроводи се плочицама с гама емитером какав је јод 125 или бета емитером какав је рутенијум 106. Терапија се примењује код малих и средњих меланома, тј. тумора чија је дебљина, зависно од примењеног емитера, до 5 или 6 мм. Локална ефикасност терапије је до 96%. Најчешће локалне компликације су радијациона ретинопатија и неуропатија оптикуса.

Зрачна терапија усмереним високоволтажним снопом, какав је снап протона, може да се примени и код тумора дебљине веће од 5 мм. Локална ефикасност терапије је до 98%. Поред нежељених ефеката на задњем сегменту ока, јављају се и промене на предњем сегменту - као неоваскуларизација ириса, секундарни глауком и катаракта, првенствено код напред локализованих лезија (16).

Транспупиларна термотерапија инфрацрвеним зрацима се примењује као примарни третман само код одабраних случајева меланома хороидее врло мале дебљине, локализованих близу папиле видног живца или фовее (17).

Локална ексцизија је терапија избора за меланом дужице који захвата до једне трећине циркуференције дужице и није праћен секундарним глаукомом. Често је потребно уклонити и део коморног угла. Кад год је могуће, треба учинити пластику дужице након ексцизије тумора. Уколико постоји замућење сочива, у истом акту треба решити и проблем катаракте. Иако је у питању деликатна операција, по правилу је веома ефикасна, а анатомски и функционални резултати су одлични.

И у случају меланома цилијарног тела, када тумор захвата до једне трећине циркуференције цилијарног тела, и када не инфилтрује хороидеу у знатној мери, терапија избора је локална ексцизија. Оперативно се уклања и ламела, или цела дебљина склере изнад тумора. Често се спроводи и ресекција дела коморног угла и дела дужице. Операција је по правилу ефикасна, а анатомски и функционални резултати су добри. Од пресудног значаја је адекватна преоперативна процена стања, тј. процена величине лезије и њеног односа с околином. Увек треба мислити на могућност постојања ринг меланома, који захвата практично целу циркуференцију цилијарног тела.

Локална ресекција меланома хороидее може да се спроведе екстерним и интерним приступом. У првом случају се тумору приступа транссклерално, при чему се с лезијом уклања ламела или цела дебљина склере у основи тумора. Интервенција захтева хипотензивну анестезију, а постоперативне компликације, првенствено у виду аблације ретине, хеморагија и хипотоније ока су честе, те се таква терапија спроводи у одабраним случајевима, обично у комбинацији са зрачном терапијом (18). Интерни приступ, ендоресекција тумора, подразумева витректомију *via pars plana* и ретинотомију, да би се приступило тумору а, по уклањању тумора, ендоласерфотокоагулацију и инстилацију силиконског уља. Тако сложена интервенција обично се изводи три до четири недеље по спроведеној зрачној терапији великих меланома хороидее, да би се спречио развој токсичног туморског синдрома, тј. изразите интраокуларне

инфламаторне реакције изазване зрачењем великог тумора, а у циљу очувања обично функционално јединог ока (19). Ексцизију меланома увее у целини, уз очување очне јабучице, треба спроводити искључиво у високоспецијализованим установама које су и кадровски и технички опремљене за такве интервенције.

Енуклеација, хируршко уклањање очне јабучице с тумором, спроводи се у случајевима великих тумора који су праћени значајним секундарним променама, првенствено секундарним глаукомом, на оку с изгубљеном функцијом, код неуспеха претходно примењене терапије тумора, када други начин лечења није могућ или када оболели тако жели. Егзентерација орбите, хируршко уклањање целокупног садржаја орбите, спроводи се када постоји масиван транссклерални продор тумора, што се данас изузетно ретко среће.

У борби против радијационе ретинопатије, првенствено макулопатије и радијационе неуропатије оптикуса, данас се примењују инхибитори васкуларног ендотелијалног фактора раста у облику интравитреалних инјекција (20)

Резултати свеобухватне, велике *Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)* поставили су основ савременог приступа терапији меланома хороидее. Тумори хороидее су, према величини, сврстани у три категорије: мале - до 2,5 мм дебљине и до 10 мм пречника базе, средње - дебљине 2,5-10 мм и пречника базе 10-16 мм и велике - дебљине од 10 мм и пречника базе већег од 16 мм. Показано је да су резултати брахитерапије исти као резултати енуклеације код тумора средње величине, у погледу контроле тумора и животне прогнозе оболелих. Показано је и да код великих меланома зрачна терапија даје подједнако добре резултате као енуклеација, с тим што сама енуклеација не повећава ризик од дисеминације болести, а и додатно зрачење уз енуклеацију не побољшава животну прогнозу оболелих. Ти налази омогућавају да се терапија прилагоди пацијенту и да сам пацијент одабере терапијску опцију.

Прогноза болести и праћење оболелих. Меланом хороидее не напредује брзо. Процењено је да је период праћења за који се тумор дуплира између 154 и 511 дана (21), али ће нелечени тумор временом свакако довести до губитка функције ока и локалних секундарних проблема. Меланом хороидее је малигно обољење које угрожава живот оболелог. Како очна јабучица нема лимфну дренажу, тумор по правилу метастазира хематогено, али се ретко може ширити и *per contunuitatem* кроз склеру или папилу видног живца. У тренутку постављања дијагнозе, по правилу, не региструје се системска дисеминација, али метастазе могу да се испоље било када у каснијем периоду, иако је болест локално контролисана. Метастазе се најчешће испоље у прве две до четири године од дијагнозе болести, односно лечења. Међутим, за меланом хороидее је карактеристично да метастазе могу да се испоље и много година касније. Метастазе се, по правилу, најпре и најчешће (89%) јављају у јетри (22), а могу да се региструју и у плућима, костима, поткожно, као и у било ком другом ткиву или органу. До данас није установљена суштински ефикасна терапија метастатског меланома хороидее. Прогноза оболелих је лоша, уз медијану преживљавања мању

од шест месеци. Смртност оболелих с метастазама је 80% у првој години, и 92% две године по регистровању метастаза (22).

Оболеле од меланома хороидее треба редовно контролисати, како локално тако и системски, а нема временског периода после којег пацијент може да се сматра излеченим. Уколико је учињена енуклеација, препоручује се да се локална контрола спроводи једном годишње, и да укључи ехографски преглед орбите и клинички преглед сакуса и парног ока. Ако је терапија меланома спроведена уз очување очне јабучице, локалну контролу - која обухвата ултразвучну дијагностику и преглед - у прве три године треба спроводити на три месеца, следеће две године на шест месеци, а потом једном годишње. Системске контроле које подразумевају магнетну резонанцу или ултразвучни преглед абдомена треба спроводити на шест месеци током пет година, а касније једном годишње. Код високоризичних меланома увее индиковани су и МДКТ прегледи грудног коша и главе. Уколико се појаве метастазе, пацијент се упућује конзилијуму за меланом који ће одлучити о даљем третману.

Од највеће важности за прогнозу болести сматра се ћелијски тип меланома хороидее. Епителоидне ћелије одређују лошију прогнозу у односу на вретенасте ћелије типа А или Б. На лошију прогнозу указују и висок митотски индекс, васкуларне петље, локализација на предњој увеи или уз папилу видног живца, или транссклерални продор тумора. Иако је прогноза и малог меланома неизвесна, показано је да учесталост метастаза статистички знатно расте с порастом димензија тумора у време терапије. Процењена учесталост метастаза на петогодишњем нивоу је 13% за туморе пречника базе до 16 мм и дебљине до 8 мм, а чак 43% за туморе пречника базе преко 16 мм (22). Како је суштински једини прогностички параметар на који за сада можемо донекле да утичемо - величина тумора, од огромне важности је да се меланом хороидее што раније препозна и спроведе одговарајуће лечење.

COMS је показао да је петогодишња смртност узрокована меланомом 1% код малих тумора, мања од 10% код тумора средње величине, и мања од 30% код великих тумора. Смртност је највећа у првих пет година од дијагнозе болести; у том периоду умре чак 62% пацијената (23). Анализа смртности од меланома увее, у веома дугом временском периоду, показала је да она износи 31% за пет година, 45% за 15 година, 49% за 25 година и 52% за 35 година (23).

Литература

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118(9):1881-5.
2. Singh AD, Bergman L, Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18(1):75-84.
3. Keenan TD, Yeates D, Goldacre MJ. Uveal melanoma in england: trends over time and geographical variations. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96:1415-9.
4. Latković Z. Godine starosti bolesnika sa melanomom uvee. *Acta Ophthalmol*. 2012; 38(1-2):16-27.
5. Latković Z. Pol bolesnika sa melanomom uvee. *Acta Ophthalmol*. 2013; 39(1-2):11-21.

6. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005; 112(9):1599-1607.
7. Livesey M, Al-Dahmash S, Shields CL. Small choroidal melanoma arising in diffuse choroidal melanocytosis. *Retina today*. 2011: 30-31.
8. Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology*. 2007; 114: 1925-1931.
9. Almeida A, Kaliki S, Shields CL. Autofluorescence of intraocular tumors. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013; 24(3):222-32.
10. Murray TG. Lessons from the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Retina today*. 2011: 33-36.
11. COMS Report no1: Accuracy of diagnosis of choroidal melanoma in the Collaborative ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108:1268-1273.
12. Mccannel TA. Safety of fine-needle aspiration biopsy in choroidal melanoma. *Retina today*. 2011: 57-60.
13. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Screening for Metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2438-2444.
14. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(8):981-987.
15. Finger PT. Choroidal melanoma: Innovations in treatment. *Retina today*. 2011: 48-53.
16. Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES. Proton irradiation for peripapillary and parapapillary melanomas. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(9):1127-1,130.
17. Shields CL, Shields JA, Cater J, Lois N, Edelstein C, Gündüz K, et al. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases. *Ophthalmology*. 1998; 105(4):581-590.
18. Puusaari I, Damato B, Kivela T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumor height. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245:522-533.
19. Bechrakis NE, Petousis V, Krause L, Wachtlin J, Willerding G, Foerster MH. Surgical treatment modalities in uveal melanoma. *Klin Monbi Augenheilkd*. 2009; 226:921-926.
20. Finger PT, Mukkamala SK. Intravitreal anti-VEGF bevacizumab (Avastin) for external beam related radiation retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2011; 21(4):446-51.
21. Lindegaard J. Primary and secondary tumours of the optic nerve, with emphasis on invasion by uveal malignant melanoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007: 1-22.
22. COMS report no 26. Development of Metastatic disease after enrollement in the COMs trails for treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123:1639-1643.
23. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(11):4651-4659.

ХИСТОПАТОЛОШКА АНАЛИЗА МЕЛАНОМА КОЖЕ, СЛУЗНИЦА И ЛИМФНИХ НОДУСА

А. ПРИМАРНИ МЕЛАНОМ КОЖЕ

1. Опис и обрада биопсијског узорка

Најквалитетнији начин документовања биопсијског узорка је фотографисање (за шта је довољан обичан дигитални фото-апарат), с удаљености 10-25 цм, уз добро осветљење. Уколико из неког разлога то није изводљиво, може да се начини цртеж (скица) узорка и лезије, уз кратак опис њиховог изгледа и боје.

Пре обраде добијеног исечка треба измерити његове (три) димензије, потом димензије лезије и удаљеност од најближе ресекционе маргине. Све димензије треба забележити у милиметрима. Потом линије ресекције треба пребојити тушем, у циљу поуздане микроскопске анализе удаљености тумора од ексцизионих маргина (1). Најбоље је користити наменске ткивне боје (црна, плава), али може да се употреби и обичан туш. Узорак оставити неколико минута на ваздуху или убрзати сушење топлим ваздухом (феном).

Исечак треба сећи тако да се анализирају промена и најближа ресекциона маргина, што у највећем броју случајева значи попречно у односу на уздужну осу исечка (1). Уколико је пигментна промена већих димензија, периферни делови с ресекционим маргинама могу да се одвоје, али узорак не треба поново сећи по средини лезије. За промене промера до 4 мм пресек треба да иде кроз периферију лезије, која се потом анализира серијским сечењем из парафинског калупа. За веће промене треба сећи паралелне узорке дебљине 3-5 мм. Врхове овалног кожног исечка треба узорковати само ако је удаљеност лезије од маргина мања од 1-2 мм, или иста као трансверзална (1), као и код округлих или узорака обележених маркером (конац) за прецизну локализацију најближе ресекционе маргине. Ако су границе кожно лезије нејасне, треба узорковати цео исечак са свим ресекционим маргинама. Због ризика неправилне оријентације најбоље је калупити један, највише два узорка у један калуп, чак и када су малих димензија (1).

Све лезије суспектне на меланом треба прегледати само на трајним препаратима, без претходне интраоперативне (*ex tempore*, *frozen section*) дијагностике (1-3). Серијско сечење већег броја плочица може да се користи по потреби (лезије нејасног биолошког потенцијала, суспектна места инвазије код *in situ* меланома), али не и рутински код типичних меланома, због неопходности очувања ткива за могуће даље анализе.

2. Хистопатолошки прогностички параметри неопходни за одређивање стадијума

2.1. Дебљина меланома по Бреслоу (*Breslow*)

То је најважнији прогностички параметар који представља основу за поделу на Т стадијуме (1-6). Мерење најбоље може да се обави окуларним микрометром или, евентуално, на слици добијеној дигиталном камером и уз примену неопходног софтвера. Уколико то није доступно, може да се користи Вернијеова (*Vernier*) скала која је на ободу носача за плочице на микроскопу (велика скала за мм, мала скала за десете делове мм). У последњој, осмој ревизији ТНМ система одређивања стадијума Америчког комитета за рак (6), дебљину меланома треба изражавати у милиметрима, с једном децималом. За меланоме дебљине до 1 мм, као и у граничним деловима, за поједине стадијуме могу да се користе две децимале али се, за потребе класификације, добијена вредност заокружује на најближу децималу. У новој верзији ТНМ класификације (6) дебљина 0,8-1 мм је додатни параметар за субкласификацију Т1 меланома у рТ1b стадијум, али због правила о заокруживању мерења са две на једну децималу, то у пракси значи да се дебљине 0,75-0,84 мм заокружују на 0,8 мм. Мерење се обавља од врха гранулозног слоја епидерма или дна улцерације (уколико она постоји) до најдубљег места инвазије. У мерење не треба укључити микросателите (видети касније), уколико су присутни. Уколико хируршка линија ресекције пролази кроз најдубљи део меланома, дебљини треба да претходи реч „најмање“ (1, 2) (ниво доказа: А; степен препоруке: I – већа дебљина меланома корелира с већом учесталостију метастаза и смањеним преживљавањем; главни параметар за одређивање рТ стадијума).

2.2 Улцерација

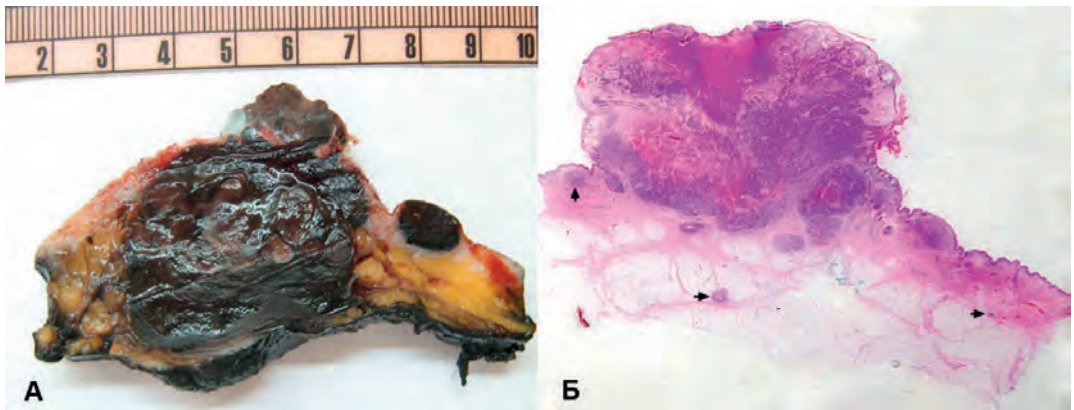
Улцерација је независан прогностички параметар, уз чије је постојање знатно краће преживљавање унутар било ког рТ стадијума. Дефиниција подразумева одсуство свих слојева епидерма, укључујући рожнати (*stratum corneum*), уз ткивну реакцију – фибрин и полиморфонуклеарне леукоците. Понекад је тешко разликовати трауматску од туморске улцерације, али се у случају такве дилеме дефект епидерма одређује као туморски (7). Обим/ширина улцерације инверзно корелира с преживљавањем (8), али се тренутно не наводи у извештајима за примарни меланом. Улцерација одређује б подстадијум унутар сваког рТ стадијума (1-6) (ниво доказа: А; степен препоруке: I – присуство улцерације корелира са смањеним преживљавањем; одређује б подстадијум сваког Т стадијума).

2.3 (Микро)сателитске метастазе/ метастазе „у пролазу“ (*in transit*)

Сателитске метастазе су макроскопски видљиве, а микросателитске само под микроскопом (Слика 8). Обе представљају метастатска гнезда у дерму и/или поткожном масном ткиву унутар 20 мм од примарног меланома, док су метастазе „у пролазу“ (*in transit*) присутне на удаљености већој од 20 мм од примарног тумора, све до регионалних лимфних нодуса. У последњој ревизији ТНМ одређивања стадијума меланома, микросателити су дефинисани као туморска гнезда било које величине и на било којој удаљености од примарног тумора (6), уз услов да ткиво између меланома и микросателита не показује

могуће знаке регресије (фиброза и инфламаторни инфилтрат). Препоручени приступ уклањању кутане лезије суспектне на меланом подразумева комплетну ексцизију с узаним маргинама, те се тај тип метастаза ретко среће у биопсијском материјалу примарних меланома, и очекује се у реексизионим узорцима, као и ексцизијама макроскопски видљивих кутаних метастатских депозита. У пракси се, међутим, често добијају иницијалне широке ексцизије у којима може да се анализира присуство микросателитских метастаза, а понекад и метастаза „у пролазу“.

У ТНМ систему, присуство тог типа метастаза означава се са N1c, односно N2c/N3c, уколико је уз њих присутна и метастатска дисеминација у регионалне лимфне нодусе (6) (ниво доказа: А; степен препоруке: I; одређује pN стадијум).



Слика 8. Сателитске метастазе могу да се виде на пресеку кутане ексцизије као пигментни нодус у близини примарног тумора (А) или хистопатолошки, као бројни мањи одвојени туморски нодуси (Б) у дерми и поткожном масном ткиву (три означена стрелицом)

3. Хистопатолошки параметри које треба навести у извештају због свог прогностичког значаја, иако се тренутно не користе за одређивање стадијума

3.1. Број митоза

У седмој ревизији ТНМ система 2009. године, број митоза је уведен као независан прогностички параметар за меланоме дебљине до 1 мм (5). У најновијој, осмој ревизији одређивања ТНМ стадијума (6), број митоза више се не користи за одређивање б подстадијума меланома дебљине до 1 мм, јер гранична вредност дебљине од 0,8 мм показује јачу повезаност с исходом (7), али се њихов број одређује као обавезан параметар за меланоме свих дебљина, у којима се показао као важан прогностички фактор (6, 7). Изражава се бројем митоза по 1 мм², чиме се избегавају разлике које би се јавиле изражавањем на 10 поља великог увећања (400 пута), јер различити типови микроскопа имају видна поља различите површине. За највећи број микроскопа, 1 мм² представља приближно четири или шест видних поља великог увећања. Бројање митоза почиње од видног поља с највећим бројем митоза („hot spot“) и наставља се кроз суседна видна поља до укупно 1 мм² (1, 6, 7). Уколико инвазивни

део меланома представља површина мања од 1 мм², број митоза се и даље исказује по мм² (ниво доказа: А; степен препоруке: I - присуство митоза у дермалној компоненти инверзно корелира с преживљавањем у меланомима свих дебљина).

3.2. Ниво инвазије по Кларку (Clark)

Нивои инвазије по Кларку дефинисани су као:

I: интраепидермални (*in situ*) меланом;

II: инвазија папиларног дерма без његовог испуњавања и ширења;

III: испуњавање и проширење папиларног дерма;

IV: инвазија ретикуларног дерма;

V: продор у поткожно масно ткиво (и дубље слојеве).

У последњој ревизији ТНМ система, ниво инвазије по Кларку више се не користи ни за б подстадијум у посебним случајевима pT1 меланома без улцерације, али је задржан као параметар с прогностичким значајем који се наводи у извештају (ниво доказа: Б; степен препоруке: IIa).

3.3. Лимфоцитна инфилтрација (енгл. *tumor infiltrating lymphocytes – TIL*)

Опис лимфоцита у меланому односи се само на интратуморске лимфоците у инвазивној компоненти тумора. Стандардизовани опис лимфоцитне инфилтрације у меланомима је:

- одсутна – уколико је нема или је ван тумора
- *non-brisk* – фокално, дуж периферије тумора или унутар тумора
- *brisk* – дифузно, дуж периферије тумора или унутар тумора

Израженије присуство лимфоцитне инфилтрације означава бољу прогнозу, уз мањи ризик да се појаве метастазе (6) (ниво доказа: Б; степен препоруке: IIa - израженије присуство TIL корелира с бољом прогнозом).

3.4. Васкуларна (лимфоваскуларна) инвазија

Присуство туморских ћелија у васкулним луменима корелира са сниженим преживљавањем (1, 2). За тај параметар није неопходно разликовање инвазије лимфних и крвних судова, али је потребно да су туморске ћелије у простору обложеном ендотелом, да би се искључио могући ретракциони артефакт (1, 3). Ако постоји дилема, може да се примени имунохистохемијско бојење на васкулни и лимфатички ендотел (CD31, D2-40) (ниво доказа: Б; степен препоруке: IIa).

3.5. Неуротропизам

Захватање нервних снопова (у виду перинеуралне и/или интранеуралне инфилтрације туморским ћелијама) представља знак који је повезан с већом учесталости рецидива и често је присутан у дезмопластичној варијанти меланома (1-3) (ниво доказа: Б; степен препоруке: IIa - корелира с повећаним ризиком од појаве локалних рецидива).

3.6. Статус ресекционих маргина

Анализа односа тумора према ресекционим маргинама битна је за процену адекватности ексцизије. Иако клиничке и хистолошке маргине нису идентичне (због скупљања ткива постоперативно под утицајем различитих фактора) удаљеност се, стандардно, одређује микроскопски. Поједини водичи препоручују посебно мерење удаљености *in situ* и инвазивне компоненте, док други сугеришу изражавање у категоријама (нпр. преко 5 мм, 1-5 мм, мање од 1 мм), али је најбоље мерити стварну удаљеност дела тумора најближег ресекционим маргинама (бочне, дубоке), коришћењем истог мерног инструмента којим се мери дебљина меланома по Бреслоу (1-3) (ниво доказа: Б; степен препоруке: IIa - ширина слободне ресекционе маргине корелира с ризиком од појаве локалног рецидива).

4. Остали хистопатолошки параметри који се уобичајено наводе у извештају, али нису обавезни по најновијој ревизији ТНМ класификације

4.1. Присуство и обим регресије

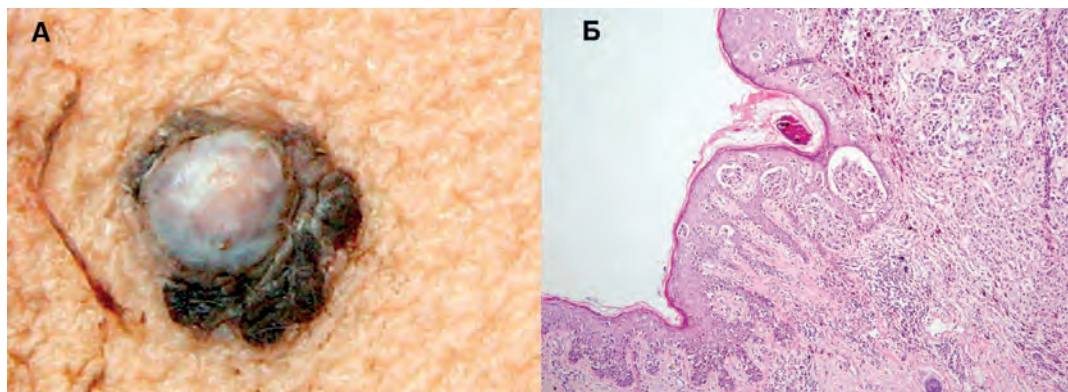
Регресија у меланому дефинише се одсуством туморских ћелија у инвазивној компоненти, уз појаву лимфоцитног инфилтрата, фиброзе и меланофага. Иако се, генерално, сматра лошим прогностичким знаком (посебно ако захвата више од 75% инвазивне компоненте), постоје студије у којима је регресија показала повезаност с бољом прогнозом (1, 3) (ниво доказа: Б; степен препоруке: IIa).

4.2. Клиничко-патолошки типови меланома

Иако се често описују као хистопатолошки типови, подела је базирана на комбиновању с клиничким карактеристикама (локализација тумора). Четири најчешћа типа су: меланом површног ширења (енгл. *superficial spreading*), нодуларни, акрални лентигинозни меланом и *лентиго малигна* (1, 3, 9) (ниво доказа: Б; степен препоруке: IIa - поједини типови меланома имају прогностички значај и могу да буду повезани са специфичним мутацијама).

4.2.1. Меланом површног ширења (*superficial spreading*)

Уколико се адекватно анализира, представља најчешћи тип меланома, поготово у подручјима с доминантно интермитентним излагањем УВ зрачењу. Микроскопски типична (не и специфична) јесте пагетоидна инфилтрација епидерма туморским меланоцитима (појединачне ћелије целом дебљином епидерма) уз варијабилно присуство ирегуларних, јункционалних гнезда и лентигинозно ширење дуж базалног слоја. Најчешћи узрок неодговарајућег класификовања тог типа меланома јесте доминантно нодуларни раст (Слика 9), али то није нодуларни меланом са суперфицијалним ширењем, већ површно ширећи меланом с малом интраепидермалном компонентом ван инвазивне дермалне компоненте. Ретко, други туморски или нетуморски нодуси унутар тог типа меланома могу клинички да симулирају вертикалну фазу раста, али пажљива хистопатолошка анализа разрешава могуће дилеме (10).



Слика 9. Меланом површног ширења с појавом нодуса (А) микроскопски показује туморске ћелије у епидерму бочно од нодуса, односно вертикалне фазе раста (Б)

4.2.2. Нодуларни меланом

По дефиницији, то је тип меланома без хоризонталне фазе раста или с минималним латералним захватањем епидерма бочно од инвазивне компоненте.

4.2.3. Акрални лентиринозни меланом

Тај тип меланома јавља се на крајевима екстремитета, посебно на табанима. Подтип те врсте меланома је субунгвални, који расте испод нокатне плоче. Микроскопски га карактерише лентиринозни раст, уз варијабилно присуство гнезда и пагетоидне инфилтрације епидерма, као и спуштање дуж кожних аднекса (11).

4.2.4. Лентиго малигна

У литератури, посебно англосаксонској, раздвајају се *lentigo maligna* (као ознака за *in situ* лезију) и *lentigo maligna melanoma* (инвазивни тумор). У циљу избегавања нејасноћа, тај тип меланома треба означавати као *lentigo maligna*, а да ли је *in situ* или инвазивни исказаће се другим параметрима (Кларк ниво инвазије и Бреслоу дебљина тумора). Микроскопски, карактерише га лентиринозна пролиферација туморских меланоцита у истањеном епидерму, уз спуштање дуж кожних аднекса и знакове УВ оштећења у дерму (соларна еластоза). Иако су интраепидермални меланоцити епителоидне морфологије, инвазивна компонента често показује вретенасте ћелије (11).

4.2.5. Остали типови меланома

Од осталих типова меланома најважнији су дезмопластични и невоидни. *Дезмопластични меланом* карактеришу вретенасте ћелије у умноженој везивној строми, али тај тип треба резервисати само за случајеве који су у бар 90% површине представљени таквом грађом, јер само такви случајеви имају прогностички значај (мања учесталост метастаза, чешћи рецидиви) (1, 3). *Невоидни меланом* грађом подсећају на невусе - због симетрије и привидног сазревања уз мање, униформније ћелије, и често одсуство интраепидермалне компоненте, али анализа под великим увећањем показује одсуство правог сазревања (мање ћелије у дубљим деловима тумора, али са сличном атипичношћу као површне) и митотску активност целом дебљином лезије (12).

4.3. Присуство удружене бенигне меланоцитне лезије

Остаци меланоцитног невуса понекад могу да отежају одређивање дебљине меланома или разликовање од меланомских ћелија без изражене атипичности (3). За прецизнију анализу може да се користи имунохистохемијско бојење (ХМБ-45, Ки-67), али ни оно не мора увек да покаже јасну разлику у карактеристикама меланома и бенигне меланоцитне компоненте.

Б. РЕЕКЦИЗИОНИ УЗОРАК КОЖЕ

Не постоји једнообразан став о начину обраде и анализе реексцизионих узорака коже после постављене дијагнозе у примарној ексцизији с пигментном лезијом. Уколико је меланом био уклоњен у целости (чисте ресекционе маргине), узорак с ожиљком треба сећи паралелним пресецима, попречно на уздужну осу и макроскопски утврдити евентуално постојање сателитских метастаза. Ако је реексцициони узорак довољно мали да може да се прегледа узимањем 3-4 пресека, треба га анализирати у целини. У случају већих узорака, могу да се узму делови где је ожиљак најближи ресекционим маргинама (1).

Уколико се у неком делу реексцизионог исечка нађе (микро)сателитска метастаза, најважнији налаз је адекватност ресекције, односно удаљеност од ресекционих маргина.

Ц. БИОПСИЈА СТРАЖАРСКОГ (СЕНТИНЕЛ) ЛИМФНОГ НОДУСА (СЛН)

Један или, понекад, више СЛН, прегледају се ради откривања метастаза и постављања индикација за укљанање регионалних лимфних нодуса. Обради узорка претходе мерење СЛН (три димензије) у милиметрима и опис евентуално макроскопски видљивог депозита на пресеку.

1. Метод обраде СЛН

Не постоји општеприхваћена методологија обраде и анализе СЛН (13).

Уздужно сечење се нешто чешће примењује у Европи (14), док се у САД знатно чешће користи попречно сечење (13). Предност уздужног сечења кроз центар СЛН заснива се на претпоставци да туморске ћелије најпре праве метастазе у субкапсулном делу на месту уласка аферентних лимфатика (15). Студије које су анализирале присуство метастаза на различитим нивоима, од центра ка периферији СЛН (16, 17), показале су готово једнако присуство туморских депозита у централним и периферним деловима СЛН. У једној студији је попречно сечење дало исти број позитивних СЛН као протокол с уздужним сечењем (18). Без обзира на начин обраде СЛН, даља микроскопска анализа у највећем броју центара базира се на прегледу мултиплих нивоа, уз употребу имунохистохемије, што је приступ развијен најпре за уздужно пресечене узорке, те је препорука да се сви СЛН правилног облика секу уздужно кроз центар, евентуално уз додатне пресеке, паралелне с централним, у случају нодуса чија је

попречна димензија (дебљина) 8 мм и више, чиме би се обезбедила и анализа периферних делова нодуса. Попречно сечење могло би да се користи за лимфне нодусе неправилног облика у којима је тешко одредити централни део и оријентацију хилуса; у том случају се пресеци праве паралелно, дебљине 2 мм (18).

2. Хистопатолошка анализа СЛН

Пробни протокол Европске организације за истраживање и лечење рака (*European organization for research and treatment of cancer* – EORTC) подразумева пресецање СЛН по уздужној оси и преглед обе половине на хематоксилин-еозин (ХЕ) и имунохистохемијски бојеним препаратима (15). Сече се шест серија по три плочице, изузев у другој серији која има шест плочица, уз прављење „прескока“ дебљине 50 микрона (одговара дебљини 10 стандардних пресека) после сваке серије. У свакој серији пресека прва плочица се боји ХЕ, а друга имунохистохемијски (S-100). Необојене плочице представљају резерву у случају техничких проблема при анализи обојених узорака. Применом таквог протокола, иницијалне анализе су показале постојање позитивних СЛН код око 30% испитаних (19, 20), али је у новијим радовима тај проценат знатно мањи (21), што делом може да буде последица мањег удела меланома дебљих од 2 мм у односу на претходне студије. Међутим, сечење целог лимфног нодуса по нивоима, од центра на периферији, показало је да је више од четвртине метастатских депозита било изван зоне анализиране централним сечењем по вишеструким нивоима (21), што је утврђено и анализом на 20 нивоа са по три бојења (ХЕ и два имунохистохемијска), која је открила метастазе у више од 50% случајева (16). Због наведених ограничења технички захтевне и скупе EORTC процедуре, развијени су и други протоколи, базирани на прегледу ХЕ и имунохистохемијски бојених плочица на само једном нивоу (22). Иако знатно рестриктивнији, такав приступ је код мање од 3% пацијената с негативним СЛН показао метастазе у регионалним лимфним нодусима (23), а додатна анализа још једног нивоа СЛН, после прескока од 50 микрона код тих пацијената, код мање од једне трећине испитаних је открила метастатске депозите; закључено је да је протокол с прегледом две ХЕ и две имунохистохемијски бојене плочице једног нивоа СЛН довољан, а додатно сечење не доводи до знатног повећања поузданости детекције метастаза у СЛН. Међутим, период праћења после СЛН (медијана) био је око три године, што оставља могућност касније појаве регионалних метастаза, а додатна анализа се базирала само на једном додатном нивоу, што је знатно мање од EORTC протокола. На основу свих наведених анализа, предлог анализе СЛН је иницијални преглед стандардних ХЕ бојених препарата. Уколико се идентификују метастатски депозити, даља анализа није неопходна, изузев евентуалног серијског сечења у циљу утврђивања прогностичких параметара (види касније, тачка 3). У случају да туморске ћелије нису уочене стандардним бојењем, примењује се имунохистохемијско бојење (S-100, Мелан А и ХМБ-45), уз два додатна необојена пресека. Ако се ни уз имунохистохемијску анализу не открију метастатски депозити, исти поступак (ХЕ, три имунохистохемијска бојења и два необојена пресека) понавља се још два пута, с прескоком од 50 микро-

на између сваког нивоа. То је мањи број нивоа од оригиналног EORTC протокола, али уз повећан број имунохистохемијски бојених плочица, што је примењивано у новијим студијама (24), будући да S-100 реагује и с бројним нормалним ћелијама у лимфном нодусу, што отежава његово тумачење, а Мелан А и ХМБ-45 не реагују са свим меланомима, те је најбоља комбинација високе сензитивности (S-100) и специфичности (Мелан А и ХМБ-45). Два необојена пресека на сваком нивоу могу да се користе у случају техничких недостатака оригинално бојених плочица, или за додатна имунохистохемијска бојења.

Као и ексцизију примарног меланома, и СЛН треба прегледати само на трајним препаратима, без претходне интраоперативне (*ex tempore, frozen section*) дијагностике (1, 2, 15) (ниво доказа: А; степен препоруке: I и препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич).

3. Прогностички параметри у анализи СЛН

Тренутно не постоји доња граница присуства метастаских депозита у СЛН али, како само мањи број СЛН позитивних пацијената развија метастазе у регионалним лимфним нодусима, у више студија су анализирание микроскопске карактеристике СЛН метастаза које могу да указују на повећан ризик од метастаза у другим лимфним нодусима, као и на смањено преживљавање (25-27).

3.1. Локализација метастаза у СЛН

Основни критеријум је разликовање субкапсулних (боља прогноза) од паренхимских метастаза (Слика 10а, б), без обзира на то да ли су паренхимске метастазе солитарне, мултипле или комбиноване са субкапсулним (26).

3.2. Максимална димензија највећег метастатског депозита

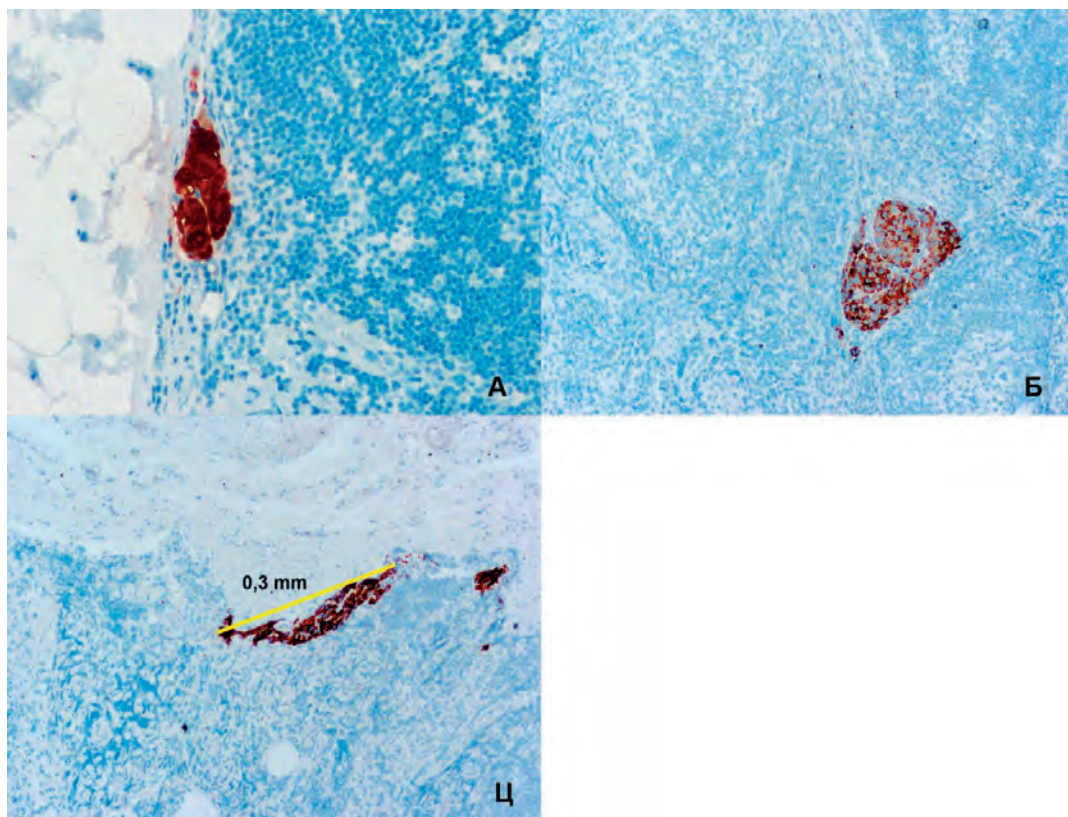
Мери се једна димензија, правом линијом, највећег депозита (Слика 10ц), без обзира на то да ли постоји и више мањих метастаза у истом СЛН (28). Уколико се анализира више од једног СЛН, дијаметар највећег метастатског депозита у било ком СЛН одређује максималну димензију (27), а прогностички су најзначајније метастазе веће од 1 мм. Иако су раније студије указивале на то да код метастаза максималне димензије мање од 0,1 мм може да се очекује слично преживљавање као код пацијентата с негативним СЛН (27), новије анализе су показале разлику у преживљавању чак и за такве субмикрометастазе (24), које такође могу да буду повезане с каснијим испољавањем дисеминоване болести, него случајеви с већим метастазама у СЛН.

3.3. Пенетрантна дубина

Максимална удаљеност најдубље локализованих метастатских депозита од унутрашње стране фиброзне капсуле СЛН такође корелира с лошијом прогнозом (25).

Иако сва три наведена параметра показују прогностички значај (24), само се максимална димензија највећег метастатског депозита у СЛН наводи у последњој ревизији ТНМ класификације као обавезан део извештаја о хистопатолошкој анализи СЛН (6) (ниво доказа: А; степен препоруке: I). Због прогностичког значаја и могућег

укључивања у наредне ревизије, препоручује се и одређивање локализације и пенетрантне дубине метастаза (ниво доказа: А; степен препоруке: IIa).



Слика 10. Субкапсулна (а) и паренхимска (б) локализација метастаза у СЛН; мерење максималног дијаметра највећег метастатског нодуса у СЛН (ц)

Д. РЕГИОНАЛНИ ЛИМФНИ НОДУСИ

Палпацијом и визуелно треба одредити број лимфних нодуса, пресећи их по уздужној оси (мањи нодуси) или сећи попречно у односу на уздужну осу на 3 до 5 мм (већи нодуси). Прегледом ХЕ бојених препарата одређује се број захваћених лимфних нодуса, а могу да се додају и други параметри, пре свега екстракапсулно ширење и удаљеност од ресекционих маргина (1, 2) (ниво доказа: А; степен препоруке: I - снижено преживљавање уз већи број ЛН с метастазама; одређује pN стадијум).

Најважније разлике између седме и осме ревизије ТНМ класификације за меланом, а које се односе на хистопатолошки анализирани параметре, дате су у Табели 15.

Табела 15. Разлике између седме и осме ревизије ТНМ класификације за меланом

Елементи	АЈСС 7	АЈСС 8
1. Дебљина тумора (Бреслоу)	основни елемент за категоризацију по стадијумима	као АЈСС 7, уз додатну субкатегоризацију pT1 меланома без улцерације у pT1a (дебљине мање 0,8 мм) и pT1b (0,8-1 мм)
2. Улцерација	критеријум за б подстадијум за меланоме свих дебљина	Непромењено
3. Број митоза на 1 мм ²	критеријум за б подстадијум за меланоме дебљине до 1 мм	не утиче на подстадијум танких меланома, али обавезан параметар за меланоме свих дебљина
4. Ниво инвазије (Кларк)	критеријум за б подстадијум за меланоме дебљине до 1 мм, уколико немају улцерацију, а број митоза не може да се одреди	не утиче на подстадијум меланома дебљине до 1 мм
5. Сателитске/метастазе у пролазу	одређују N2c подстадијум; микросателитске метастазе дефинисане као нодуси димензија минимум 0,05 мм, на удаљености најмање 0,3 мм од главне туморске масе	одређују N1c- N3c подстадијум, у зависности од постојања метастаза у регионалним лимфним нодусима и броја захваћених регионалних лимфних нодуса; за микросателите нема дефинисаних димензија нити удаљености од главне туморске масе
6. Стражарски лимфни нодус (СЛН)	Нема доње границе величине метастатских туморских депозита	Непромењено, али се микроскопски одређује максимална димензија највећег туморског депозита

Литература:

- Slater D, Walsh M. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous malignant melanoma and regional lymph nodes. Royal College of Pathologists; 2014.
- Smoller BR, Gershenwald JE, Scolyer RA et al. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin (version 4.0.0.1). College of American Pathologists (CAP); 2017.
- Scolyer C, Ellis D, Heenan P et al. Primary cutaneous melanoma structured reporting protocol (2nd ed). Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA); 2014.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, 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, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009; 27(36):6199-6206.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma of the skin in: Amin MB (ed). AJCC Cancer Staging Manual (8th ed). New York: Springer-Verlag; 2017. p. 563-585.

7. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67:472-492.
8. Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 2012; 25:1165-1170.
9. Ivan D, Prieto VG. An update on reporting histopathologic prognostic factors in melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135:825-9.
10. Dobrosavljevic D, Brasanac D, Lukic C, Dzodic R. Molluscum contagiosum arising in melanocytic nevus and in superficial spreading melanoma. *J Cutan Pathol.* 2009; 36:461-3.
11. Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol.* 2006; 19:S34-S40.
12. Magro CM, A Neil Crowson NA, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. *Mod Pathol.* 2006; 19:S41-S70.
13. Cole CM, Ferringer T. Histopathologic evaluation of the sentinel lymph node for malignant melanoma: the unstandardized process. *Am J Dermatopathol.* 2014; 36:80-7.
14. Batistatou A, Cook MG, Massi D. Histopathology report of cutaneous melanoma and sentinel lymph node in Europe: a web-based survey by the Dermatopathology Working Group of the European Society of Pathology. *Virchows Arch.* 2009; 454:505-511.
15. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caracò C, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36:1713-42.
16. Spanknebel K, Coit DG, Bieligk SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:305-317.
17. Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T. The nodal location of metastases in melanoma sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33:1522-1528.
18. Mitteldorf C, Bertsch HP, Zapf A, Neumann C, Kretschmer L. Cutting a sentinel lymph node into slices is the optimal first step for examination of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Mod Pathol.* 2009; 22:1622-1627.
19. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol.* 2003; 200:314-19.
20. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Verhoef C, Graveland WJ, van Geel AN, Kliffen M, et al. High positive sentinel node identification rate by EORTC melanoma group protocol: prognostic indicators of metastatic patterns after sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Cancer.* 2006; 42(3):372-380.
21. Riber-Hansen R, Hastrup N, Clemmensen O, Behrendt N, Klausen S, Ramsing M, et al. Treatment influencing down-staging in EORTC Melanoma Group sentinel node histological protocol compared with complete step-sectioning: A national multicentre study. *Eur J Cancer.* 2012; 48(3):347-352.
22. Scolyer RA, Murali R, Satzger I, Thompson JF. The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg Oncol.* 2008; 17:165-174.
23. Li LXL, Scolyer RA, Ka VS, McKinnon JG, Shaw HM, McCarthy SW, et al. Pathologic review of negative sentinel lymph nodes in melanoma patients with regional recurrence: a clinicopathologic study of 1152 patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(9):1197-1202.
24. van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Haydu LE, Scolyer RA, Murali R, Verhoef C, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: An international, multi-center study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2014; 50(1):111-120.

25. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and S-Classification: A successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11:162S-168S.
26. Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BWEM, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2004; 22:3345-3349.
27. van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C, Schäfer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JH, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008; 248(6):949-955.
28. van Akkooi ACJ, Spatz A, Eggermont AMM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer*. 2009; 45:2736-2742.

E. ХИСТОПАТОЛОШКА АНАЛИЗА МЕЛАНОМА СЛУЗНИЦА

Меланоми слузница припадају широј групи екстракутаних меланома у које још спадају и меланоми ока и меких можданица (1, 2). По локализацији, меланоми слузница могу да се поделе на меланоме у респираторном, дигестивном и урогениталном тракту (2), или с посебним издвајањем меланома слузница горњих делова респираторног и дигестивног система у меланоме регије главе и врата (синоназални, орални и меланоми назофаринкса и ларинкса) (3). Најважније је утврдити да је реч о меланому (за шта је понекад неопходно имунохистохемијско доказивање меланоцитне природе лезије применом антитела на S-100 протеин, Мелан А и ХМБ-45), као и да се ради о примарном меланому слузница, а не о метастази кутаног или окуларног меланома. Како су лезије на мукозама подложније каснијем откривању, *in situ* или радијална фаза раста су ређе, и њихово одсуство не иде обавезно у прилог метастатском тумору (2). Будући да се ради о ретким туморима који захватају различите органске системе, не постоје стандардизовани протоколи за одређивање хистопатолошких прогностичких параметара. Зато ће, укратко, бити изнете карактеристике меланома слузница појединих локализација и хистопатолошки параметри који су се у појединим студијама показали као прогностички значајни.

1. МЕЛАНОМИ СЛУЗНИЦА РЕГИЈЕ ГЛАВЕ И ВРАТА

Најважнији хистопатолошки прогностички параметар за кожне меланоме - дебљина тумора (мерена од површине слузнице или дна улцерације до најдубљег места инвазије) није показао исти значај код меланома слузница регије главе и врата (4-9), док је улцерација ретко повезивана с лошијом прогнозом (9), а чешће није (6-8). Анализа различитих хистопатолошких карактеристика синоназалних и оралних меланома дала је контрадикторне резултате. Испитивање типа ћелија и архитектонике лезије, инвазије дубљих структура – мишић, хрскавица, кост, васкуларне и перинеуралне инвазије, као и постојање некрозе, није показало статистички значајну корелацију с преживљавањем у већини студија (5, 7-9), иако су у појединим анализама тип ћелија,

постојање некрозе и васкуларне инвазије били негативни прогностички елементи (4). Пигментација се показала као значајан параметар за прогнозу преживљавања у једној студији на 58 пацијената (8), али не и у другој, на 30 пацијената (7). Присуство више од 10 митоза на 10 поља великог увећања било је чешће код тумора с краћим преживљавањем (5, 8), док је анализа броја митоза по мм² била без прогностичког значаја у ранијој (4), али не и у једној новијој студији (9). Чисте ресекционе маргине су, у неким студијама, показале повезаност с преживљавањем (6), а у другима не (9, 10).

Дакле, меланоми слузница регије главе и врата не показују исти значај хистопатолошких прогностичких параметара као меланоми коже. Како су, међутим, у питању ретки тумори анализирани на малом броју пацијената - због даљег праћења њиховог понашања - у хистопатолошком извештају било би пожељно навести параметар који се чешће помиње у појединим студијама као потенцијално значајан; број митоза на 10 поља великог увећања као и на мм² (ниво доказа Б, степен препоруке IIa). Могу се, опционо, наводити и други параметри чији значај није поуздано дефинисан – постојање улцерације, пигментација, тип ћелија, некроза, васкуларна и неурална инвазија (ниво доказа Б, степен препоруке IIб).

У последњој ревизији ТНМ система одређивања стадијума (11) за меланом слузница регије главе и врата се хистопатолошки, као обавезни параметри, одређују само статус ресекционих маргина и ниво инвазије који служи за одређивање стадијума:

T3: меланоми ограничени на слузницу и површна мека ткива испод ње

T4a: меланоми са захватањем дубоких меких ткива, хрскавице, кости или коже изнад регије с тумором

T4b: захватање мозга, тврде можданице, базе лобање, кранијалних нерава (IX, X, XI и XII), каротидне артерије, паравертебралног простора и медијастинума

У зависности од доступности ткивних узорака, поједини параметри ће чешће бити одређивани хистопатолошким анализом (пре свега за T3 и T4a), док ће други доминантно бити утврђивани различитим клиничким методама (хирушким, сликовним).

2. МЕЛАНОМИ ДИГЕСТИВНОГ ТРАКТА

Примарни меланоми дигестивног тракта су најчешће у аноректалном делу и ређе у једњаку, док су остале локализације веома ретко захваћене, насупрот метастатском меланому који је најчешћи у танком цреву. Хистопатолошка слика одговара лентиринозном меланому слузнице с грађом налик акралном лентиринозном меланому, често уз *in situ* компоненту у околној слузници, а перинеурална инвазија (3, 12) и ниво инвазије дубље од мукозе (12) повезују се с лошијом прогнозом (ниво доказа Б, степен препоруке IIб). Не постоји посебна ТНМ класификација меланома слузнице аноректалне регије.

3. МЕЛАНОМИ УРОГЕНИТАЛНОГ ТРАКТА

3.1. Меланоми уринарног тракта

То је врло редак тип меланом слезнице који се готово искључиво испољава у уретри. Хистолошке карактеристике, укључујући дебљину меланом по Бреслоу, нису се показале као прогностички значајне (13). Не постоји стандардизован приступ одређивању стадијума (14), а користе се и ТНМ класификација и систем развијен за малигне туморе уретре (15).

Анализа стадијума и нивоа инвазије у односу на прогнозу показала је одсуство (16), али и постојање (13) повезаности (ниво доказа Б, степен препоруке IIб).

3.2. Меланоми гланса пениса

Хистолошки најчешћи тип раста је налик акралном лентиринозном меланому (мукозни лентиринозни тип меланом), а знатно ређи је меланом суперфицијалног ширења (17). У највећој анализи тог ретког типа меланом, као прогностички значајни параметри наводе се дебљина тумора $\geq 3,5$ мм, постојање улцерације и микросателита (18) (ниво доказа Б, степен препоруке IIа). У последњој ревизији ТНМ класификације, стадијуми меланом пениса се одређују према правилима за меланом коже (ниво доказа Б, степен препоруке I).

3.3. Меланоми вулве и вагине

Иако вулва највећим делом обухвата кожане структуре, меланоми те локализације имају специфичне карактеристике и најчешће се наводе у склопу меланом слезница. Хистолошки, могу да се виде класични меланом суперфицијалног ширења и мукозни лентиринозни тип. Лентиринозни тип карактеришу појединачни атипични меланоцити дуж базалног слоја, без израженог пеџетоидног (супрабазалног) ширења, због чега је понекад тешко разликовати *in situ* форму тог типа меланом од меланотичне макуле или лентиринозног меланоцитног невуса. Дијагноза меланом суперфицијалног ширења је обично лакша, а треба искључити генитални тип меланоцитног невуса. Ретко диференцијално-дијагностички у обзир долази и екстрамамарна Пеџетова (Paget) болест, за чије разликовање може да се примени и имунохистохемијско бојење (позитивна с епителним маркерима) (17). Новија публикована анализа показала је примењивост параметара за одређивање стадијума меланом коже и на регион вулве (19). У последњој ревизији ТНМ класификације, стадијуми меланом вулве одређују се према правилима за меланом коже (ниво доказа Б, степен препоруке I).

Оскудни подаци о хистологији меланом вагине говоре о улцерисаним туморима с израженом митотском активношћу (20), што те параметре не чини употребљивим у прогностичке сврхе. Не постоји посебан систем одређивања стадијума за меланоме вагине.

Литература

1. Hussein MR. Extracutaneous malignant melanomas. *Cancer Invest.* 2008; 26:516-34.
2. Mihajlovic M, Vljakovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012; 5:739-753.
3. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, Arbesman J, Kim J, Koon HB, et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(2):366-75.
4. Prasad ML, Patel S, Hoshaw-Woodard S, Escrig M, Shah JP, Huvos AG, et al. Prognostic factors for malignant melanoma of the squamous mucosa of the head and neck. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(7):883-92.
5. Thompson LDR, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas. A clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27:594-611.
6. Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Ton Van J, Lefebvre JL. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope.* 2006; 116:993-5.
7. McLean N, Tighiouart M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol.* 2008; 44:1039-46.
8. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 2010; 116(9):2215-23.
9. Shuman AG, Light E, Olsen SH, Pynnonen MA, Taylor JM, Johnson TM, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. Predictors of prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(4):331-7.
10. Bachar G, Loh KS, O'Sullivan B, Goldstein D, Wood S, Brown D, et al. Mucosal melanomas of the head and neck: the princess Margaret hospital experience. *Head Neck.* 2008; 30(10):1325-31.
11. Lydiatt WM, Brandwein-Gensler M, Kraus DH, Mukherji SK, Ridge JA, Shah JP. Mucosal melanoma of the head and neck. In: Amin MB (ed). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed). New York: Springer-Verlag; 2017. p. 163-169.
12. Falch C, Stojadinovic A, Hann-von-Weyhern C, Protic M, Nissan A, Faries MB, et al. Anorectal malignant melanoma: extensive 45-year review and proposal for a novel staging classification. *J Am Coll Surg.* 2013; 217(2):324-35.
13. El-Safadi S, Estel R, Maysor P, Muenstedt K. Primary malignant melanoma of the urethra: a systematic analysis of the current literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(5):935-43.
14. Papes D, Altarac S, Arslani N, Rajkovic Z, Antabak A, Cacic M. Melanoma of the glans penis and urethra. *Urology.* 2014; 83:6-11.
15. Levine RL. Urethral cancer. *Cancer.* 1980; 45:1965-72.
16. Oliva E, Quinn TR, Amin MB, Eble JN, Epstein JI, Srigley JR, et al. Primary malignant melanoma of the urethra. A clinicopathologic analysis of 15 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24(6):785-96.
17. Melanoma on genital skin. In: Massi M, Leboit PE (eds). *Histological diagnosis of nevi and melanoma* (2nd ed). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 653-62.
18. van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, Horenblas S, Kroon BB, de Wilt JH, et al. Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology.* 2007; 70(1):143-7.
19. Moxley KM, Fader AN, Rose PG, Case AS, Mutch DG, Berry E, et al. Malignant melanoma of the vulva: An extension of cutaneous melanoma? *Gynecol Oncol.* 2011; 122(3):612-7.
20. Gupta D, Malpica A, Deavers MT, Silva EG. Vaginal melanoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26:1450-7.

ХИСТОПАТОЛОШКА АНАЛИЗА МЕЛАНОМА УВЕЕ

Хистопатолошку анализу меланома увее требало би да ради офталмопатолог. У Србији постоји једна офталмопатолошка лабораторија, основана 1951. на Клиници за очне болести Клиничког центра Србије. Меланом увее требало би дијагностиковати само на трајним препаратима.

Анализом добијеног материјала потребно је остварити неколико циљева:

1. поставити дијагнозу (у случајевима када то није могуће учинити клинички - непровидне оптичке медије, недовољно убедљив клинички налаз, маскарада синдром...) или потврдити клиничку дијагнозу;
2. утврдити хистопатолошке параметре важне за прогнозу;
3. обезбедити тачне податке за базу података малигних обољења;
4. обезбедити материјал за будућа истраживања.

1. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ ОД ЗНАЧАЈА

Хистопатолошки преглед биопсијског узорка меланома је поуздан уколико патолог добије следеће податке на упутници за патохистолошки преглед:

1. општи подаци о пацијенту;
2. пуна клиничка офталмолошка дијагноза;
3. анамнестички подаци од значаја;
4. ехографски налаз;
5. локализација тумора.

2. МАКРОСКОПСКА ОБРАДА БИОПСИЈСКОГ УЗОРКА

Биопсијски узорак меланома увее најчешће се добија у једном од пет облика: део дужице, цилијарног тела или хориоидеје (добијен секторастом иридектомијом, иридоциклектомијом или циклектомијом, хориоидектомијом или циклохориоидектомијом), енуклеисана очна јабучица и материјал добијен егзентерацијом орбите.

Обавезан начин документовања је фотографисање материјала.

Неопходно је измерити узорак у три димензије, а код локалних ресекција и удаљеност од најближе ресекционе маргине када је то изводљиво.

Очна јабучица се најчешће пресеца на пола, у предње-задњој (антеро-постериорној) равни, правцем зеница-тумор-видни живац; да ли ће пресек бити хоризонталан, вертикалан или коси зависи од локализације тумора.

3. МАКРОСКОПСКИ ОПИС БИОПСИЈСКОГ УЗОРКА

Након пресецања очне јабучице описују се:

1. боја тумора;
2. изглед тумора;
3. локализација тумора;
4. начин раста тумора;
5. околне промене, ако постоје;
6. продор тумора, ако постоји.

Такође, потребно је измерити димензије базе и проминенције тумора на пресеку (димензије базе се мере тако што се мери дужина циркумференције склералног зида очне јабучице који је у контакту с тумором).

4. МИКРОСКОПСКИ ОПИС БИОПСИЈСКОГ УЗОРКА

1. **Локализација** - корелација макроскопског и микроскопског налаза;
2. **Линије ресекције** (само код локалних ресекција);
3. **Продор**;
4. **Начин раста**;
5. **Доминантан тип ћелија** – хистопатолошки тип меланома;
6. **Број митоза**;
Број митоза на 40 поља великог увећања (400 пута) – површина једног поља увећања 40 пута је стандардизована на 0,152 mm²
7. **Пигментација** – постојање меланинског пигмента;
8. **Морфологија туморске микроциркулације/васкуларизације** (PAS бојење);
9. **Лимфо-васкуларна инвазија**;
10. **Лимфоцитни инфилтрат** - тумор инфилтришући лимфоцити (ТИЛ);
11. **pTNM класификација** – према последњој класификацији;
12. **Хистолошки градус (pG)** – према последњој класификацији;
13. **Патолошки стадијум (Stage)** – према последњој класификацији;
14. **Додатни налаз**
 - у тумору
 - утицај тумора на око
 - налаз у осталим деловима очне јабучице.

Литература

1. Hardeep Singh Mudhar. Dataset for the histopathological reporting of uveal melanoma (2nd edition). The Royal College of Pathologists, London, 2011.
2. Grossniklaus HE, Kivëla T, Harbour JW, Finger P. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Uveal Melanoma. Protocol web posting date: November 2011. Available at: <http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer-protocols/2012/UvealMelanom-12protocol.pdf>.

3. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours (7th edition). Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.
4. Edge SD, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds). AJCC Cancer Staging Manual (7th edition). New York, NY: Springer, 2010, pp 547-59.
5. Ford AL, Mudhar HS, Farr R, Parsons MA. The ophthalmic pathology cut-up, Part 1: The enucleation and exenterations specimen. *Current Diagnostic Pathology* 2005; 11:284–90.
6. Lee WR. Examination of the globe: technical aspects. In: Lee WR, editor. *Ophthalmic histopathology*. 2nd ed. London: Springer; 2002. pp 1–33.
7. Eagle RC. Specimen handling in the ophthalmic pathology laboratory. *Ophthalmol Clin N Am* 1995; 8:1–15.
8. Torczynski E. Preparation of ocular specimens for histopathologic examination. *Ophthalmology* 1981; 88:1367–71.
9. Clark B. National specialist ophthalmic pathology service standard operating protocols. Liverpool, London, Manchester and Sheffield: NSOPS Laboratories; 2001.
10. COMS. Histopathologic characteristics of uveal melanoma in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. *Am J Ophthalmol* 1998;125:745–766.

МОЛЕКУЛАРНА ДИЈАГНОСТИКА У ТЕРАПИЈСКОМ ПРИСТУПУ МЕЛАНОМУ

Истраживања која су обухватила секвенцирање комплетног генома различитих тумора показала су да је од свих испитиваних тумора највећи број мутација управо у меланому, као и да заступљеност различитих мутација у меланому зависи од типа меланома (кожни, акрални, лентиго малигна, меланом слузокоже или ока). Највећи број меланома има мутације у генима који су укључени у митогенима активирани пут протеин киназа (енгл. *mitogen-activated protein kinase pathway*, MAPK сигнални пут) који је од изузетне важности за ћелијски раст, пролиферацију и преживљавање (1-3). *BRAF* ген кодира *B-RAF* цитоплазматску серин-треонин киназу. Више од 90% мутација у *BRAF* гену је лоцирано у кодону 600. Најчешћа мутација (готово 90%) је трансверзија Т у А нуклеотида 1799 (Т1799А) која доводи до субституције валина (В) с глутаминском киселином (Е) на позицији 600. Последица *BRAF V600E* мутације је конститутивна активација *B-RAF* мономера и последична активација *MEK1* и *MEK2*, што доводи до повећане пролиферације ћелија и супресије апоптозе. Осим *V600E* мутације у *BRAF* гену, постоје и друге мутације од којих неке имају функционалне последице. Мутације *BRAF V600/D/E/K/R* доводе до снажне активације *BRAF* киназа, конститутивне активације MAPK пута, али и до сензитивности тумора на *BRAF* и *MEK* инхибиторе. *V600K* је у 6% - 20% случајева (замена валина лизином), *V600R* у око 1% (замена аргинином) *BRAF K601*, *L597* и *G469* лоцирани су у активационом делу *P* петље и преносе сигнал као *RAS*-независни димери. *BRAF G466*, *N581* и *D596* мутације лоциране су у *P* петљи, каталитичком или у *DFG* делу (заједно мање од 1%), и имају за последицу киназну активност која је на базалном нивоу или недостаје (4-6).

Постоје подаци да су меланоми с мутираним *BRAF* геном нешто агресивнији у односу на меланоме у којима нема мутације (*wild type -wt*), али се подаци из неколико студија разликују. У поређењу с *BRAF wt* меланомима, пацијенти с *BRAF* мутацијом су чешће млађи, имају туморе са суперфицијалним ширењем и нодуларном хистологијом и/или су у анатомским регионима који нису хронично изложени сунцу. Такође, тумори с *BRAF* мутацијом чешће метастазирају у мозгу у односу на оне са *wt BRAF*, и имају краће укупно преживљавање код пацијената са IV стадијумом болести. Имајући у виду све наведено, јасни су разлози да се, због оптималног лечења, брзо и тачно одреди да ли туморско ткиво меланома има мутације *BRAF* гена (5).

Тренутно, одређивање мутација у *BRAF* гену је једини биомаркер који одређује модалитет терапије код пацијената с узнапредовалим меланомом, и тестирање мутација у *BRAF* гену је постало стандардна процедура. Давање *BRAF* инхибитора је индиковано само код пацијената с мутацијом која је детектована валидираним тестом за клиничку дијагностику (означеним као *IVD* – енгл. *in vitro diagnostics* тест). Давање *BRAF*

инхибитора пацијентима који немају мутацију може да доведе до промоције тумора због парадоксалне активности *MAPK* пута у *wt BRAF* ћелијама (7). Код пацијената с меланомом коже је индикована и молекуларна детекција *NRAS* и *CKIT* мутација. Мутација у *BRAF* гену детектује се у 40% - 60% меланома, док се *NRAS* мутација открива код 15% пацијената с узнапредовалим меланомом. Показано је да те две мутације готово никада не могу да се нађу истовремено у тумору. Детекција *CKIT* мутација је индикована само код акралног лентигинозног меланома и меланома слузокожа, и може да се нађе код 5% пацијената (1-2). Детекција мутација у *BRAF* гену почиње изолацијом ДНК-а из туморског ткива. Како за тај вид анализе често није доступно свеже туморско ткиво, парафински калупи су најбољи избор за анализу. Водичи добре праксе за дијагностику и лечење меланома не препоручују тестирање примарног кожног меланома на *BRAF* мутацију, већ је тестирање најбоље урадити у ткиву метастазе (удаљене или у лимфном чвору), имајући у виду мутациону хетерогеност тумора, тј. различите мутације у примарном и метастатском тумору, али и хетерогеност у самом тумору због присуства различитих субклонова. На тај начин бисмо били сигурни да је тестиран онај тумор који ће бити лечен (1-2). На основу одабира микроскопског препарата који садржи репрезентативну количину туморског ткива, праве се исечци парафинског калупа (у зависности од величине ткива, 3-10 листића дебљине 10 или 20 микрона) који садрже туморско ткиво, и достављају се у лабораторију.

Постоји велики број техника које се данас користе у молекуларној дијагностици, у зависности од тога који се тип мутације тражи и да ли се ради о детекцији одређене мутације или је у питању скрининг. Технике које се користе у те сврхе су: директно секвенцирање, пиросеквенцирање, алел специфични *Real Time PCR*, *HRM*, *NGS* секвенцирање, *Cobas 4800 BRAF V600 Mutation test*, *THXID-BRAF KIT* (последња два теста за клиничку употребу препоручује и америчка агенција "Food and Drug Administration-FDA"). За скрининг тест за детекцију *BRAF* мутација најчешће се користе *real time PCR* тестови, укључујући и *Cobas 4800 BRAF V600 Mutation test*. У случају да се том методом не детектује *BRAF* мутација, налаз је неопходно проверити секвенцирањем, у циљу откривања ређих мутација у *BRAF* гену (7).

Први корак у тестирању је одређивање мутације у *BRAF* гену, а уколико се она не детектује, одређује се *NRAS* мутација; код меланома слузокожа, метастатског акралног лентигинозног и меланома на местима с хроничним оштећењем од сунца, одређује се мутација у *CKIT* гену. У случају мутација у *BRAF* гену, пацијент је кандидат за терапију комбинацијом *BRAF* и *MEK* инхибитора, уколико постоји *NRAS* мутација за терапију *MEK* инхибиторима, а код мутација у *CKIT* гену за терапију *CKIT* инхибиторима.

Код метастатског меланома увее не одређују се наведене мутације, већ мутације у *GNAQ* и *GNA11* гену (постоје у око 50% случајева). Код тих пацијената може да се примени терапија *MEK* инхибитором, с ниским стопама одговора, те је значај генетске анализе у домену истраживања, а не свакодневне клиничке праксе.

Литература:

1. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v126-32.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016; 63:201-17.
3. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. S3-guideline „diagnosis, therapy and follow-up of melanoma“ short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11(6):563-602.
4. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology v2.2018. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>
5. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24(5):879-97.
6. Cheng L, Lopez-Bertran A, Massari F, MacLennan TG, Montironi R. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Modern Path.* 2018; 31:24-38.



ИНИЦИЈАЛНЕ ДИЈАГНОСТИЧКЕ ПРОЦЕДУРЕ ЗА МЕЛАНОМ КОЖЕ

Дијагностичке процедуре после хистопатолошке дијагнозе локализованог примарног меланом

После хистопатолошке верификације меланом неопходно је урадити следеће процедуре:

а. за меланоме ниског ризика (*in situ* меланом и меланом стадијума pT1a): целокупан клинички преглед с дермоскопијом;

б. за меланоме средњег и високог ризика (меланом стадијума pT1b-pT4b): целокупан клинички преглед, ЛДХ, уколико је могуће С100, ултразвучни преглед регионалних лимфних басена, абдомена и мале карлице. Пацијента је, с тим налазима, неопходно приказати Конзилијуму за меланом. Највалиднија дијагностичка процедура за одређивање статуса лимфних чворова и стадирање болести је биопсија стражарског лимфног чвора. Ту процедуру је неопходно урадити према раније наведеним индикацијама (1-5).

Уколико *SLNB* није урађен, иницијалне дијагностичке процедуре подразумевају радиографију плућа и срца и ултразвучни преглед регионалних лимфних чворова, абдомена и мале карлице, а уколико се ради о тумору у стадијуму pT4b- *MSCТ* грудног коша, уместо радиографије (3, 4). Даље праћење пацијента захтеваће чешће радиолошке контроле - чиме се повећавају трошкови лечења, због чега је неопходно сваком пацијенту препоручити ту дијагностичко-терапијску процедуру.

Дијагностичке процедуре после дијагнозе локорегионалних метастаза

Локорегионалне метастазе могу да се детектују на основу клиничког, ултразвучног прегледа, или на основу биопсије стражарског лимфног чвора. Уколико клинички и ултразвучни прегледи указују на секундарне депозите у регионалном лимфном басену, индикована је евакуација регионалног лимфног басена. Уколико се хистопатолошком анализом узорка лимфног чвора стражара утврде метастазе, индикована је евакуација регионалног лимфног басена или редовне контроле с ултразвучним прегледима регионалног лимфног басена, и процена о примени адјувантне терапије. Радиолошке процедуре неопходне код тих пацијената (стадијум III) су: ултразвучни преглед регионалних лимфних басена, обавезна компјутеризована томографија (КТ) грудног коша и МДКТ или магнетна резонанца (МР) абдомена и мале карлице. Само у случају да те методе нису доступне, ради се ултразвучни преглед регионалних лимфних басена, абдомена и мале карлице. Уколико је примарни тумор на доњим екстремитетима, обавезан је МДКТ или МР абдомена и мале карлице. МР абдомена и мале карлице је најсензитивнија метода за детекцију метастаза у тој регији, док

је за детекцију метастаза у грудном кошу МДКТ супериорнији. Одређивање концентрације ЛДХ и, уколико је могуће, С100 протеина, такође је корисно у откривању прогресије болести (1-5).

Дијагностичке процедуре после дијагнозе удаљених метастаза

Концентрација ЛДХ је прогностички фактор у IV стадијуму болести, те је неопходна та лабораторијска анализа. Концентрација С100 протеина у серуму је сензитивнија у односу на ЛДХ у детекцији прогресије болести и одговора на терапију у IV стадијуму болести и, уколико је могуће, треба је урадити (1-5). За дијагностику удаљених метастаза неопходни су прегледи компјутеризованом томографијом, јер се показало да је у дијагностици секундарних депозита у плућима она далеко супериорнија од радиографије плућа и срца (1-5). Сензитивност ПЕТ-скенера у меланому је 85% – 97%, али се она смањује око 4%, за лезије мање од 6 мм. ПЕТ-скенер није погодан за дијагностику депозита у ЦНС, али може да користи за детекцију непалпабилних субкутаних метастаза, селекцију пацијената за хируршку ресекцију солитарних метастаза и потврду евентуалне ремисије болести (1-5). Магнетна резонанца главе је супериорнија у дијагностици секундарних депозита у ЦНС, и то у потврди метастаза и њиховој анатомској локализацији и диференцијацији солитарних лезија од мултиплих, што може да утиче на терапијску одлуку (1-5). Такође, МР абдомена и мале карлице је сензитивнији у односу на МДКТ абдомена и мале карлице, док је МДКТ грудног коша метода избора за детекцију метастаза у плућима. Уколико опште стање пацијента (*ECOG* статус) на иницијалној дијагнози не дозвољава примену било које терапије или су све терапијске могућности исцрпљене, радиолошке претраге нису индиковане (5).

Дијагностичке процедуре код меланома непознате примарне локализације

У случају детекције метастазе меланома у кожи, лимфним чворовима или удаљених метастаза непознатог примарног меланома, трагање за екстракутаним примарним меланомом није индиковано. Неопходно је урадити клинички и дермоскопски преглед коже и доступних слузокожа. Клинички офталмолошки, оториноларинголошки и колоноскопски преглед у циљу детекције примарног меланома ока, унутрашњег уха или гастроинтестиналног тракта, није индикован. Неопходна је, међутим, одговарајућа дијагностика према стандардима за III и IV стадијум болести (Табела 16) и, у односу на то, и одговарајуће лечење (1-5). Оцена препорука и нивои доказа за дијагностичке процедуре после дијагнозе меланома наведени су у Табели 16.

Табела 16. Иницијалне дијагностичке процедуре

Дијагностичке процедуре	Стадијум		Степен препоруке	Ниво доказа
	IB-IIВ	IIС, III, IV		
Целокупан клинички преглед	да	да	I	Б
Ултразвучни преглед регионалних лимфних басена	да	да	I	А
Биопсија лимфног чвора стражара	Да	не (да, у IIС стадијуму)	I	А
Ултразвук абдомена	Не	не	III	Б
Радиографија плућа и срца	Не	не	III	Б
МДКТ главе, грудног коша/абдомена/ мале карлице*	Не	да	I	А
ПЕТ-КТ	Не	да, у појединачним случајевима	I	А
МР главе	Не	да, у појединачним случајевима	IIa	А
Сцинтиграфија скелета	Не	да, у случају симптома	IIa	Б
ЛДХ	не	да	I	А
С100	да, уколико је доступна	да, уколико је доступна	I	А

* Мултидетекторска компјутеризована томографија

Литература:

1. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5:v126-32.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016; 63:201-17.
3. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. S3-guideline „diagnosis, therapy and follow-up of melanoma“ short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11(6):563-602.
4. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology v2.2018. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
5. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>



МЕДИКАМЕНТНА ТЕРАПИЈА МЕЛАНОМА

Најновије терапијске стратегије, као што су имунотерапија (ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб), селективни *BRAF* инхибитори (вемурафениб, дабрафениб, енкорафениб), *MEK* инхибитори (траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб) и *C-KIT* инхибитори, показале су импресивну антитуморску активност код пацијената с метастатским меланомом. Ти лекови су знатно побољшали стопу одговора и, много важније, укупно преживљавање болесника који су били укључени у проспективне рандомизоване студије. Према најновијим студијама, петогодишње преживљавање пацијената с метастатским меланомом је до 35%, а у добрим прогностичким групама и до 50%. Чак и пацијенти с метастазама у можданом паренхиму, код којих је преживљавање пре ере иновативних лекова било два-три месеца, могу да имају добар, дуготрајни терапијски одговор.

Пре одлуке о терапији метастатског меланома, туморско ткиво, по могућству метастатске лезије, требало би тестирати на одређене генске мутације (*BRAF*, *NRAS*, *C-KIT*) које помажу у одабиру пацијената за циљану (таргет) терапију или имунотерапију. Код пацијената с *BRAF V600* мутираним меланомом, оптималан избор за прву линију системске терапије (II, Б) јесу комбинација *BRAF* и *MEK* инхибитора, или имунотерапија анти-*PD1* антителима. Код пацијената без мутације у *BRAF* гену имунотерапија је прва системска линија, као монотерапија анти-*PD1* антителима или комбинацијом анти-*PD1* и анти-*CTLA-4* антитела. Фазе III контролисане рандомизоване студије окончане су одлуком ФДА (енгл. *Food & Drug Administration*) у Сједињеним Америчким Државама и Европске агенције за лекове (ЕМА) да одобре вемурафениб, дабрафениб, кобиметиниб, траметиниб, енкорафениб, биниметиниб, пембролизумаб, ниволумаб и ипилимумаб, код болесника с узнапредовалим, нересектабилним и/или метастатским меланомом коже.

АДЈУВАНТНА ТЕРАПИЈА МЕЛАНОМА

Адјувантна терапија подразумева примену системске терапије после комплетне хируршке ресекције меланома с великим ризиком за релапс болести, без обзира на то да ли се ради о локализованом (стадијуми I и II) или узнапредовалом меланому (стадијуми III и IV). Високоризичним меланомима припадају стадијуми IIC и IIIA-C, код којих је стопа десетогодишњег преживљавања мања од 50%, док се стадијуми IIA и IIB (према NCCN водичу) сматрају меланомима средњег ризика (десетогодишње преживљавање 50% - 65%) (1). Циљ адјувантне терапије је да продужи преживљавање без болести (енгл. *disease free survival*, DFS) и укупно преживљавање пацијената (енгл. *overall survival*, OS), што је недвосмислено доказано у рандомизованим, двоструко слепо контролисаним студијама једногодишње примене имунотерапије

пембролизумабом и ниволумабом, као и комбиноване таргет терапије дабрафенибом и траметинибом.

Циљна терапија и имунотерапија анти-PD1 антителима

У најновијим рандомизованим, двоструко слепо контролисаним студијама адјувантне терапије, примена имунотерапије анти-CTLA-4 и анти-PD1 антителима, као и комбинације BRAF и MEK инхибитора, условила је продужење преживљавања пацијента с меланомом после комплетне хируршке ресекције регионалних метастаза у лимфним чворовима, а у једној студији и после комплетне хируршке ресекције солитарних, удаљених метастаза (2-4).

Једногодишња примена дабрафениба и траметиниба после комплетне хируршке ресекције BRAF позитивног меланома, у стадијумима IIIA/IIIB/IIIC, продужила је преживљавање без релапса (*relapse free survival, RFS*) и OS (2). Након просечног праћења од 2,8 година, трогодишњи RFS у групи пацијената који су били лечени дабрафенибом и траметинибом је био 58%, у односу на 39% у групи с плацебом (HR 0,47, $p < 0,001$), док је трогодишњи OS био 86% у групи која је примала терапију, у односу на 77% у групи с плацебом (HR 0,47, $p < 0,001$). Нежељени ефекти су пријављени код 97% пацијената који су примали лек и код 88% на плацебу; 26% болесника је прекинуло терапију због нежељених ефеката, док је код 38% смањена доза. Најчешћа нежељена реакција 3/4 степена је била пирексија. У току је клиничка студија у оквиру које ће се испитати стандардизована шема третмана пирексије у току адјувантне примене дабрафенибом и траметинибом (2).

Једногодишња примена ниволумаба после комплетне хируршке ресекције меланома у стадијумима IIIB/IIIC и IV је указала и на статистички знатно продужење PFS и у односу на адјувантну примену ипилимумаба, уз мање нежељених реакција (3). После просечног периода праћења од 24 месеца, двогодишњи RFS је био 62,6%, у односу на 50,2% у корист пацијената који су примали ниволумаб (HR 0,66, $p < 0,001$). Код 82 пацијента са стадијумом IV, после комплетне ресекције и једноипогодишњег праћења, ниволумаб је такође продужио RFS, а релапс или смрт су забележени код 33 од 82 пацијента (40,2%) на ниволумабу, и код 43 од 87 пацијената (49,4%) који су примали ипилимумаб (0,70, 95% CI, 0,45–1,10, $p < 0,001$). Подаци о OS биће познати после дужег периода праћења, док је преживљавање без удаљених метастаза (енгл. *disease metastasis free survival, DMFS*) било дуже у групи с ниволумабом (после двогодишњег праћења било је 70,5% vs 63,7%, у корист групе која је примала ниволумаб; HR 0,76, $p = 0,034$). Нежељени ефекти забележени су код 85,2% vs 95,2% у групи с ниволумабом, у односу на групу на ипилимумабу, а токсичност 3/4 степена била је 14,45% vs 45,9%, уз два смртна исхода у групи на ипилимумабу (3).

И друго анти-PD1 антитело, пембролизумаб, после медијане праћења од 15 месеци, успело је продужење RFS (7). Пембролизумаб је такође примењен током 12 месеци после хируршке ресекције стадијума IIIA (с метастатским депозитима > 1 мм), IIIB и IIIC. Стопа једногодишњег RFS је била 75% vs 61% у корист пембролизумаба (HR 0,57, $p < 0,001$).

Нежељени ефекти су забележени код 77,8% vs 66,1%, а токсичност 3/4 степена код 14,7% vs 3,4% пацијената који су примали пембролизумаб у односу на плацебо (4).

Прва студија која је показала позитиван утицај адјувантне имуноонколошке терапије на *OS* пацијента с меланомом је студија с ипилимумабом у дози од 10 мг/кг ТТ, који је примењен у четири дозе на три недеље, а потом на три месеца у једној дози током три године, после хируршке ресекције стадијума IIIA, IIIB и IIIC (5). Петогодишњи *RFS* је био 40,8% vs 30,3% (HR 0,76, $p < 0,001$), а петогодишњи *OS* 65,4% vs 54,4% (HR 0,72, $p < 0,001$), у корист пацијената лечених ипилимумабом у односу на плацебо. Ипак, у групи на ипилимумабу забележена је знатно већа токсичност 3/4 степена, 54% vs 26%. Само 13% пацијената је примило терапију током све три године, а регистровано је чак пет смртних исхода услед терапије (5). Због изражене токсичности, адјувантна примена ипилимумаба није се одржала у клиничкој пракси.

Терапија цитокинима. Већина проспективних рандомизованих студија испитивале су интерферон- α у адјувантној терапији стадијума IIB, IIC и стадијума III меланома, коришћењем ниских, средњих и високих доза тог лека (6-11). У првој студији ECOG1684, применом високих доза интерферона- α , код 287 рандомизованих пацијената у III стадијуму болести, продужено је преживљавање у односу на пацијенте који нису добијали адјувантну терапију. Петогодишњи *DFS* је био 37% vs 26%, а *OS* 46% vs 37% (9). На основу те студије, FDA је одобрио терапију високим дозама интерферона у стадијуму III меланома, што је затим одобрено и у Европи 2007. године (6). Од 1990. до 2008. године спроведене су 24 рандомизоване контролисане студије које су испитивале ефикасност ниских, средњих и високих доза интерферона у стадијумима II и III, најчешће код меланома дебљине веће од 1,5 мм (7-11). У 17 студија конзистентан налаз био је продужење *RFS*, а у четири студије потврђено је минимално продужење *OS*, углавном при коришћењу високих доза интерферона (11). У недавно публикованим метаанализама свих досадашњих студија, међутим, није утврђена значајна разлика у ефикасности различитих доза, шема и дужине давања интерферона. Може да се препоручи ниска доза интерферона, три милиона IU субкутано, три пута недељно током 18 месеци, али за сада о томе не постоји јединствена препорука (11).

Нова генерација интерферона, пегиловани интерферон (*PegIFN α 2b*) испитиван је у великој проспективној рандомизованој студији код 1 256 пацијената, после комплетне ресекције меланома коже (стадијум III), уз стратификацију група на стадијум с микрометастазама (N1) и макрометастазама (N2), као и према постојању улцерације и дебљини тумора по Бреслоу. У стадијуму III-N1a (микрометастазе у лимфном чвору стражару) разлике и у *RFS* (57,7% vs 45,4%, HR=0,72, $p=0,01$) и у *DMFS* (60,5% vs 52,6%, HR=0,73, $p=0,01$) биле су високо статистички значајне, док код стадијума III-N1b није забележена статистички значајнија разлика (12). У даљем праћењу тих пацијената, после медијане од 7,6 година, показан је позитиван ефекат како у *RFS* и *DMFS*, тако и у *OS* (HR=0,59, $p=0,006$), и то не само код пацијената с микрометастазама (стадијум IIIA), већ и код пацијената с примарним улцерисаним меланомима стадијума IIB и IIC (13,

14). На основу тих студија, FDA је 2011. одобрио и пегиловани интерферон у терапији III стадијума меланом. Терапија интерфероном- α и пегилованим интерфероном има знатне нежељене ефекте, посебно када се примењује у високим дозама. Најзначајнији нежељени ефекти интерферона су: грозница, малаксалост, главобоља и мијалгија. Код неких пацијената су, ретко, примећени тешки нежељени ефекти на централни нервни систем, нарочито депресија и суицидалне мисли (15). Због свега наведеног, тај начин лечења треба размотрити у сарадњи с пацијентом, уз објашњење очекиваних нежељених реакција. Задовољавајућа контрола нежељених реакција остварује се уз помоћ алгоритама које су објавила поједина стручна удружења (15).

Примена интерлеукина-2 и GM-CSF у адјувантном приступу није утицала на OS нити DFS, те се због тога, и знатне токсичности, не препоручује у тој индикацији (16). Примена интерферона- γ испитивана је у две студије, а једна од њих је прекинута после интерим анализе, која је показала да је OS био дужи у контролној групи (17).

Хемиотерапија у адјувантној терапији. На основу најмање десет до сада објављених контролисаних студија, нема доказа да примена било ког вида хемиотерапије, хемиотерапије у комбинацији с неспецифичном имунотерапијом (BCG, *Corynebacterium parvum*) или биохемиотерапије, може да утиче на OS пацијента, те не постоји индикација за њену адјувантну примену (18, 19). Такође, биохемиотерапија (CVD+IL-2+IFN- α) није имала утицаја на OS у односу на контролну групу која је примала високе дозе интерферона (20). Испитана је и примена изоловане перфузије екстремитета после ексцизије високоризичног меланом, али није доказан позитиван утицај на OS у односу на контролну групу, због чега у тој индикацији не може да се препоручи (21).

Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
За пацијенте у стадијуму IIIB/C и IV после комплетне хируршке ресекције индикована је терапија анти-PD1 током 12 месеци	I	A
За пацијенте у стадијуму IIIA/B/C и мутацијом у BRAF гену индикована је комбинација BRAF и MEK инхибитора током 12 месеци	I	A
Код пацијената после комплетне R0 хируршке ресекције удаљених метастаза индикована је терапија анти-PD1 антителом ниволумаб током 12 месеци	I	A
Адјувантна терапија интерфероном или пегилованим интерфероном може да се препоручи у стадијуму IIB/C и IIIA, посебно код пацијената с улцерисаним примарним меланомом, и мора да се размотри с пацијентом, после давања детаљних информација о нежељеним ефектима и смањењу квалитета живота	IIa	A
Код пацијената с високоризичним меланомом (IIC, IIIA-IIIIC) неопходно је размотрити могућност учешћа у клиничким студијама	IIa	Ц
Пацијенти с високим ризином од метастаза (IIC, IIIA-IIIIC) могу да се прате уколико су им претходно предочене информације о адјувантној терапији и учешћу у клиничким студијама	IIa	A
Код пацијената после комплетне R0 хируршке ресекције удаљених метастаза није индикована хемиотерапија	√	Ц

Вакцине у адјувантној терапији меланома. Различите терапијске вакцине (полвалентне вакцине, вакцина са онколизатом вакцинија вируса, алогена вакцина с ћелијама меланома, и др) испитиване су у адјувантној терапији и, у до сада спроведеним студијама, нису продужиле *DFS* и *OS* (22-26). У студији која је поредила адјувантну примену ганглиозидне вакцине *GM2/KLH/QS21* с интерфероном, време до прогресије и *OS* је на првој интерим анализи било краће, због чега је та студија прекинута (25). Ни последњи резултати од септембра 2013. године, студије фазе III примене вакцине *MAGE-A3/ASCI* после комплетне хируршке ресекције у III стадијуму меланома, нису потврдили знатно побољшање *DFS* (26).

Други видови адјувантне терапије. Примене *BCG* вакцине, *Corynebacterium parvum*, левамизола, екстракта имеле (*Viscum album*), бевацизумаба, нису утицале на продужење *DFS* и *OS* у односу на контролну групу. Такође, терапија мегестрол ацетатом, тамоксифеном или витамином А није потврдила ефикасност у рандомизованим студијама фазе III и не може да се индикује код тих пацијената (27-30).

Адјувантна радиотерапија у лечењу меланома. Постоперативна радиотерапија регионалног лимфног басена статистички значајно смањује стопу локалног релапса болести, али не утиче на *DFS* и *OS*. Због тога, према важећим препорукама, може да се размотри уколико су захваћена више од три лимфна чвора, ако постоји пенетрација капсуле и уколико је метастаза већа од 3 цм. Подаци о адјувантној радиотерапији регионалног лимфног басена после комплетне хируршке ресекције у III стадијуму наведени су у поглављу о радиотерапији меланома (31).

Системска терапија после комплетне хируршке ресекције удаљених метастаза. У досадашњим студијама је само адјувантна примена ниволумаба током 12 месеци после комплетне хируршке ресекције удаљених метастаза продужила *DFS* (3). У току су студије које испитују адјувантну примену комбинације ниволумаба и ипилимумаба код тих пацијената. Хемиотерапија није показала позитиван ефекат код тих пацијената, као ни примена високих доза интерферона- α , те нема индикација за њихову примену (32-34).

Неoadјувантна терапија метастатског меланома. У току су и студије које испитују неoadјувантни приступ у лечењу метастатског меланома III и IV стадијума. Према том приступу, код пацијената с клинички и радиолошки детектованим, пре свега локорегионалним метастазама, најпре се примењује медикаментна терапија, а потом хируршка ресекција. Испитивана је примена имунотерапије анти-*PD1* и комбинације анти-*PD1* и анти-*CTLA-4* антитела, од којих је комбинација показала значајнији ефекат (35, 36). И таргет терапија је испитивана у неoadјувантном приступу. У две студије фазе 2 примењивани су дабрафениб и траметиниб током осам до дванаест недеља пре хируршке ресекције ресектабилног стадијума III и олигометастатског стадијума IV, уз исту адјувантну терапију после хируршке ресекције (37, 38). У току су испитивања и неoadјувантне примене вемурафениба и кобиметиниба (39). Ипак, будуће студије - на већем броју пацијената и уз дужи

период праћења - биће неопходне за коначну процену примене неoadјувантне терапије у алгоритмима лечења меланомом.

У закључку, адјувантна терапија комбинације дабрафениба и траметиниба и имуно-терапије анти-*PD1* антителима, после ресекције регионалних метастаза, продужава *DFS*, а рани подаци указују и на продужење *OS* (34). Терапија интерфероном продужава *PFS* или *DFS*, и у мањој мери *OS*. Његова примена може да се разматра у стадијумима IIB/C и IIIA, пре свега код пацијената с микрометастазама (IIIA стадијум) и примарним улцерисаним меланомом, и то после детаљног информисања пацијента о нежељеним ефектима и смањењу квалитета живота (34). Код пацијената с хируршки одстрањеним макроскопским метастазама у регионалним лимфним чворовима терапију интерфероном треба спроводити само у оквиру рандомизованих клиничких студија у терцијарним центрима, мада су, и даље, високодозни интерферон у Америци и Европи и пегировани интерферон у САД, одобрене индикације и за микрометастазе и за макрометастазе у лимфним чворовима (1-3). Због чињенице да је адјувантна терапија у Србији за сада недоступна, потребно је мотивисати пацијенте с високоризични меланомом за учешће у клиничким студијама, а уколико ни оне нису доступне, препоручују се редовне контроле према шеми праћења, после давања свих информација о могућностима за адјувантну терапију.

Литература:

1. Gershenwald, JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al, editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8. New York: Springer International Publishing; 2017. p. 563-585.
2. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19):1813-1823.
3. Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19):1824-1835.
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(19):1789-1801.
5. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5):522-30.
6. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996; 14(1): 7-17.
7. Eggermont AM, Suci S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer.* 2012; 48(2): 218-225.
8. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, 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(12): 2444-2458.
9. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(7): 493-501.

10. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, Algarra SM, Mohr P, Hansson J, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: an interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Feb; 85(2):149-61.
11. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al; International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017; 82:171-183.
12. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008; 372(9633):117-126.
13. Eggermont AM, Suci S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1; 30(31):3810-8.
14. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, Middleton MR, Testori A, Dréno B, et al. Practical guidelines for the management of interferon- α -2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer*. 2008 Mar 1; 112(5):982-94.
15. Grotz TE, Kottschade L, Pavey ES, Markovic SN, Jakub JW. Adjuvant GM-CSF Improves Survival in High-risk Stage IIIC Melanoma: A Single-center Study. *Am J Clin Oncol*. 2014 Oct; 37(5):467-72.
16. Meyskens FL Jr, Kopecky KJ, Taylor CW, Noyes RD, Tuthill RJ, Hersh EM, et al. Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87:1710-13.
17. Tranum BL, Dixon D, Quagliana J, Neidhart J, Balcerzak SP, Costanzi JH, et al. Lack of benefit of adjuvant chemotherapy in Stage I malignant melanoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep*. 1987; 71:643-644.
18. Flaherty LE, Moon J, Atkins MB, Tuthill R, Thompson JA, Vetto JT, et al. Phase III trial of high-dose interferon alpha-2b versus cisplatin, vinblastine, DTIC plus IL-2 and interferon in patients with high-risk melanoma (SWOG S0008): An intergroup study of CALGB, COG, ECOG, and SWOG. *J Clin Oncol*. 30, 2012 (suppl; abstr 8504).
19. Kim KB, Legha SS, Gonzalez R, Anderson CM, Johnson MM, Liu P, et al. A randomized phase III trial of biochemotherapy versus interferon- α -2b for adjuvant therapy in patients at high risk for melanoma recurrence. *Melanoma Res*. 2009; 19(1):42-9.
20. Koops HS, Vaglini M, Suci S, Kroon BB, Thompson JF, Göhl J, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol*. 1998 Sep; 16(9):2906-12.
21. Hersey P, Coates AS, McCarthy WH, Thompson JF, Sillar RW, McLeod R, et al. Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20:4181-4190.
22. Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, Kempf RA, Unger JM, Sosman JA, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2002; 20:2058-2066.
23. Carson WE 3rd, Unger JM, Sosman JA, Flaherty LE, Tuthill RJ, Porter MJ, et al. Adjuvant Vaccine Immunotherapy of Resected, Clinically Node-Negative Melanoma: Long-term Outcome and Impact of HLA Class I Antigen Expression on Overall Survival. *Cancer Immunol Res*. 2014 Oct; 2(10):981-7.
24. Eggermont AM, Suci S, Rutkowski P, Marsden J, Santinami M, Corrie P, et al. Adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation after resection of primary tumor > 1.5 mm in patients with stage II melanoma: results of the EORTC 18961 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20; 31(30):3831-7.

25. GSK official report. Available from: <http://www.gsk.com/media/press-releases/2013/the-investigational-mage-a3-antigen-specific-cancer-immunotherap.html>
26. Kleeberg UR, Suci S, Bröcker EB, Ruiter DJ, Chartier C, Liénard D, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised Phase III trial. rIFN α 2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness 3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer*. 2004; 40:390-402.
27. Loutfi A, Shakr A, Jerry M, Hanley J, Shibata HR. Double blind randomized prospective trial of levamisole/placebo in Stage I cutaneous malignant melanoma. *Clin Invest Med*. 1987; 10:325-328.
28. Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob, JJ, et al. *J Clin Oncol*. 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9008).
29. Corrie PG, Marshall A, Dunn JA, Middleton MR, Nathan PD, Gore M, et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(6):620-30.
30. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(9):1049-1060.
31. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep; 26 Suppl 5:v126-32.
32. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016; 63:201-17.
33. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>
34. Reddy S, et al. 015 Neoadjuvant nivolumab versus combination ipilimumab and nivolumab followed by adjuvant nivolumab in patients with resectable stage III and oligometastatic stage IV melanoma: preliminary findings. *J ImmunoTher Cancer*. 2017; 5(2):86.
35. Huang AC, et al. Neoadjuvant pembrolizumab appears effective for resectable melanoma. Abstract CT181. In: American Association for Cancer Research Annual Meeting, Chicago; 2018.
36. Sloot S, Zager JS, Kudchadkar RR, Messina JL, Benedict JJ, Gonzalez RJ, et al. BRAF inhibition for advanced locoregional BRAF V600E mutant melanoma: a potential neoadjuvant strategy. *Melanoma Res*. 2016; 26(1):83-7.
37. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(2):181-93.
38. Johnson AS, Crandall H, Dahlman K, Kelley MC. Preliminary results from a prospective trial of preoperative combined BRAF and MEK-targeted therapy in advanced BRAF mutation-positive melanoma. *J Am Coll Surg*. 2015; 220(4):581-593.e1.

ЛЕЧЕЊЕ ПАЦИЈЕНАТА СА „IN TRANSIT“ И/ИЛИ САТЕЛИТСКИМ МЕТАСТАЗАМА

Код пацијената са *in transit* и/или сателитским метастазама најпре је потребно размотрити хируршко лечење, тј. њихову ексцизију. Уколико после хируршког лечења нема знакова болести (енгл. *no evidence of disease, NED*), може да се размотри примена имуноонколошке терапије (ниволумаб или пембролизумаб), или *BRAF* и *MEK* инхибитора, или интерферона алфа (1).

Код пацијената код којих није индиковано хируршко лечење препорука је да се примени системска терапија (ниволумаб или пембролизумаб, или комбинација *BRAF* и *MEK* инхибитора) (1). Могуће је применити и: интралезиони Талимоген лахерпервек (*T-VEC*), интралезиони BCG или интерферон- α или интерлеукин-2, топијски имиквимод за површне лезије, радиотерапију, изоловану перфузију мелфаланом уколико су лезије на екстремитетима, или електрохемиотерапију (1). Ретко, у палијативном лечењу *in transit* и сателитских метастаза користи се електрохирургија или криохирургија.

Препорука	Степен препоруке	Ниво доказа
Анти- <i>PD1</i> антитело или комбинација <i>BRAF</i> и <i>MEK</i> инхибитора код пацијената с мутацијом <i>BRAF</i> гена	I	A
Интралезиони Талимоген лахерпервек (<i>T-VEC</i>)	I	A
Интралезиони BCG или интерферон- α или интерлеукин-2	IIb	B
Топијски имиквимод	IIb	B
Радиотерапија	IIb	B
Изолована перфузија мелфаланом	IIa	B

Талимоген лахерпервек (*T-VEC*) је прва интралезиона онколитична имунотерапија заснована на *HCV-1* с доказаном ефикасношћу у клиничком испитивању фазе III. Талимоген лахерпервек је први третман тог типа који је одобрен у Европи и Америци 2015. године. У Европи је индикован за лечење одраслих с нересектабилним меланомом и регионалним или удаљеним метастазама (стадијуми IIIb, IIIc и IVm1a) без захватања костију, мозга, плућа или других висцералних органа (2). У студији *OPTiM*, интралезиона апликација *T-VEC* условила је смањење величине лезије за $\geq 50\%$ код 64% инјекционих лезија, затим смањење 34% неинјекционих, невисцералних лезија, и смањење 15% висцералних лезија (3). Захваљујући јединственом механизму деловања и повољном профилу токсичности, *T-VEC* има потенцијал да се комбинује и с другим терапијским модалитетима.

Електрохемиотерапија је јединствени вид лечења који испоручује струјне импулсе високог интензитета, доводећи до тога да тумор појачано преузима различите агенсе.

У лечењу меланома најчешће се комбинују електрична енергија (1250 V/cm) и блеомицин (4).

Литература:

1. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology v3.2018. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
2. Harrington KJ, Michielin O, Malvey J, Pezzani Grüter I, Grove L, Frauchiger AL, et al. A practical guide to the handling and administration of talimogene laherparepvec in Europe. *Onco Targets Ther.* 2017 Aug 2; 10:3867-3880.
3. Andtbacka RH, Ross M, Puzanov I, Milhem M, Collichio F, Delman KA, et al. Patterns of clinical response with talimogene laherparepvec (T-VEC) in patients with melanoma treated in the OPTiM phase III clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(13):4169-4177.
4. Miura JT, Zager JS. Intralesional therapy as a treatment for locoregionally metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Apr; 18(4):399-408.



ИМУНОТЕРАПИЈА КОД УЗНАПРЕДОВАЛОГ И/ИЛИ МЕТАСТАТСКОГ МЕЛАНОМА

Меланом је један од имуногених солидних тумора с високим мутационим оптерећењем (енгл. *mutational burden*), те је примена имунотерапије инхибиторима контролних тачака знатно унапредила терапију метастатске болести. Она се примењује с циљем да активира сопствени имунски систем, како би се уништила свака ћелија меланома у оболелом организму. Најзначајнија у тој групи лекова су моноклонска антитела која блокирају контролне тачке имунског система, CTLA-4 молекула на Т-лимфоцитима, рецептора програмиране ћелијске смрти (PD-1) и њихових лиганда (PD-L1). Откриће инхибитора контролних тачака, као и историјски податак да имунотерапијом може да се постигне трајан комплетан одговор, обновило је интерес за имунотерапију (1, 2). Најновије терапијске стратегије, као што је имунотерапија коришћењем анти-CTLA-4 или анти-PD1 антитела, показале су импресивну анти-туморску активност у клиничким испитивањима. Ипилимумаб, пембролизумаб и ниволумаб знатно су побољшали степен одговора и/или преживљавање болесника који су били укључени у проспективне рандомизоване студије (3, 4). Брз развој нових агенаса у третману метастатске болести (стадијум IV) може да доведе до открића још бољих терапијских опција, те пацијенте увек треба охрабрити и мотивисати за лечење у оквиру клиничких студија (5, 6).

Табела 17. Имуноонколошка терапија за пацијенте са узнатпредовалим метастатским меланомаом

Лек	Заштићено име	Механизам	Датум одобрења
Интерлеукин-2	Proleukin/ Aldesleukin	Имуномодулација	1998. FDA
Ипилимумаб	Yervoy	блокада CTLA-4	март 2011. FDA / новембар 2012. ЕМА
Пембролизумаб	Keytruda	блокада PD-1	4. 9. 2014. FDA 24. 5. 2015. ЕМА 7. 5. 2016. Србија
Ниволумаб	Opdivo	блокада PD-1	мај 2015. FDA јуни 2015. ЕМА 27. 6. 2016. Србија
Ипилимумаб+ниволумаб	Yervoy+Opdivo	блокада CTLA-4 +блокада PD-1	септембар 2015. FDA октобар 2015. ЕМА

Инхибитори контролних тачака

Моноклонска антитела модификују активност ћелијских рецептора који регулишу одговор имунолошког система на туморе. Циљни молекули на Т ћелијама су CTLA-4 (енгл. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), PD-1 (енгл. *programmed cell death*

protein-1), PD-L1 (енгл. *programmed cell death protein ligand -1*), CD-40 и CD-137.

Ипилимумаб (анти-CTLA-4). Два анти-CTLA-4 антитела тестирана су у клиничким испитивањима фазе III: ипилимумаб и тремелимумаб. CTLA-4 је члан CD28:B7 имуноглобулин суперфамилије. Т-ћелије ауторегулишу своју активацију кроз експресију CTLA-4, који делује као негативни костимулацијски молекул за Т ћелије (1, 5, 7).

Ипилимумаб је моноклонско антитело (комплетно хумани имуноглобулин G1) које блокира CTLA-4 молекула на Т лимфоцитима, чија је улога да индукује завршетак имунског одговора. Ипилимумаб се везује за CTLA-4 и тиме блокира његову способност да нисходно регулише активацију Т-ћелија, пролиферацију и ефекторну функцију (1, 8).

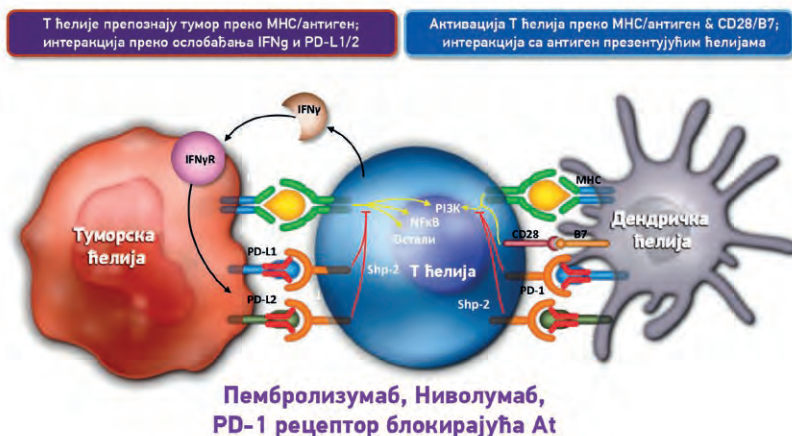
Ипилимумаб је први лек у лечењу метастатског меланома који је показао утицај на укупно преживљавање (енгл. *overall survival – OS*), као и дуготрајну контролу тумора. Препоручена доза лека је 3 mg/kg и.в. током 90 минута у интервалу од три недеље, укупно четири дозе (до апликовања четири планиране дозе или 16 недеља од прве дозе). Стопа укупног одговора је 10% - 15% (енгл. *response rate – RR*), број пацијената с комплетном ремисијом је мали, а време до прогресије болести стога кратко (просечно око осам месеци). Ипак, стопа десетогодишњег преживљања је 17% - 25%, што указује на то да пацијенти који имају комплетну ремисију имају дуготрајне одговоре, без доказа о рецидиву болести после десет година праћења. Управо због тога, појавом ипилимумаба, „лечење метастатског меланома“ је постало стварност. Одговори на ипилимумаб могу да буду спори и одложени и два и више месеци после третмана, а некад и касније. Нежељени ефекти 3-4 степена релативно су чести, последица су неконтролисаних активације имунског система, а могу да буду и фатални уколико се не препознају на време. Управо због тога су развијени алгоритми за њихово рано препознавање и збрињавање (9, 10).

Најчешћи имунски посредовани нежељени ефекти (енгл. *immune related adverse events, irAEs*) ипилимумаба су: осип (1,5% градуса 3/4), дијареја/колитис (7,6% градуса 3/4), хепатитис (3,8% било ког градуса), ендокрини систем (хипофизитис) (3,8% градуса 3/4) (3,11). *Downey* и сарадници су истраживали различите прогностичке факторе који се односе на клинички одговор код болесника с метастатским меланомом лечених анти-CTLA-4 моноклонским антителом. Открили су да се боље клиничке реакције бележе код болесника с градусом 3/4 имунски посредованих нежељених ефеката. Развој било ког irAEs је значајно повезан с клиничким одговором ($p=0,0004$). FDA је у марту 2011. одобрио ипилимумаб, за пацијенте иноперабилног или метастатског меланома, а EMA је то учинио новембра 2012. године (категирија А) (1, 8, 12).

Анти-PD-1 и анти-PD-L1

Анти-PD-1 је моноклонско антитело које делује на рецептор програмиране ћелијске смрти-1 (PD-1). PD-1 рецептор је експримиран на површини Т-ћелија после активације, а његови лиганди, PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC), на површини туморских ћелија (укључујући и ћелије меланома), антиген-презентујућих ћелија и других ћелија у туморском микроокружењу. Молекула PD-1 је део B7:CD28 породице костимулатор-

них молекула које регулишу Т-ћелијску активацију. Сматра се да интеракција PD-1 с његовим лигандима индукује Т-ћелијску апоптозу, и та интеракција је неопходна за завршетак имунског одговора после активације Т ћелија антигеном (1, 4, 13, 14). Блокада анти-PD-1 антителом доводи до стимулације имунског одговора на тумор у самом туморском микроокружењу, али истовремено може да се прекине толеранција на сопствено. То доводи до развоја имунски посредованих нежељених ефеката који су рећи и мањег интензитета него код блокаде CTLA-4 молекула.



Слика 11. Механизам дејства анти-PD-1 антитела

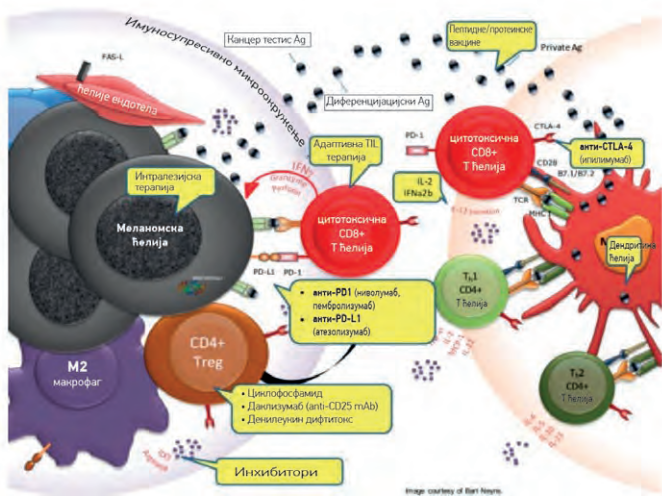
Пембролизумаб (анти-PD-1). Пембролизумаб је високо селективно, хуманизовано моноклонско IgG4-кара изотоп антитело против PD-1. Подтип IgG4 имуноглобулина не ангажује Fc рецепторе или активацију комплемента, чиме се избегавају цитотоксични ефекти антитела када се везују за Т ћелије које ће се активирати. У студијама KEYNOTE 001 и KEYNOTE 006 пембролизумаб је довео до статистички знатног продужења периода без болести и укупног преживљавања у односу на ипилимумаб. Објективна стопа одговора је 50%, без разлике у односу на узраст и BRAF мутациони статус, док су ECOG статус 2 и 3 и повишена концентрација ЛДХ повезани с мањом стопом одговора. Стопа четворогодишњег одговора је била 37% код свих болесника, а 48% код претходно нелечених болесника. Болесници су имали дуготрајан одговор и након прекида терапије пембролизумабом после две године. Медијана постизања комплетног одговора је била 13 месеци, док медијана трајања одговора још није постигнута. Током студије је забележена конзистентност у погледу безбедности и подношљивости пембролизумаба (1, 5, 15-17).

Захваљујући супериорним резултатима, студија KEYNOTE 001 довела је до убрзане регистрације лека; FDA то чини септембра 2014. године, а Европска агенција за лекове маја 2015. У Србији је лек регистрован маја 2016, а децембра исте године одобрио га је РФЗО, за терапију пацијената без детектоване BRAF мутације.

По актуелним водичима NCCN i ESMO, препоручена доза лека је 2 мг/кг, апликована интравенском инфузијом током 30 минута, сваке три недеље. Болеснике треба лечити до прогресије болести или до појаве неприхватљивих токсичности, без обзира на то да ли је BRAF мутација детектована (18-20).

Ниволумаб (анти-PD-1). Ниволумаб је потпуно хумано моноклонско антитело IgG4. Студије фазе III бележе стопу укупног одговора (ORR) 38% - 52%. Забележено је и статистички значајно продужење периода до прогресије болести (PFS) и укупног преживљавања у односу на хемиотерапију дакарбазином (студија *Checkmate-066*), и у односу на ипилимумаб (студија *Checkmate-067*), како у првој, тако и у другој линији терапије (студија *Checkmate-37*, после ипилимумаба). FDA је ниволумаб одобрио маја 2015, а јуна исте године и EMA (16, 17), док је у Србији регистрован јуна 2016. EMA и FDA су лиценцирали и пембролизумаб и ниволумаб за лечење меланома, независно од експресије PD-L1, без разлике у односу на узраст и BRAF мутациони статус (18-20). Уобичајени нежељени догађаји с ниволумабом су знатно ређи и слабије изражени него код ипилимумаба. Најчешће се јављају умор, осип, свраб, дијареја, смањен апетит и мучнина.

Двојна блокада контролних тачака (anti-PD-1+CTLA-4). Подаци преклиничких студија, као и рани клинички подаци, указују на то да коблокада два инхибиторна рецептора, CTLA-4 и PD-1, може да буде много ефикаснија него њихова појединачна блокада (21). После минималног периода праћења од 36 месеци, медијана укупног преживљавања није постигнута у групи леченој ниволумабом и ипилимумабом. У групи леченој ниволумабом медијана укупног преживљавања била је 37,6 месеци, а у групи леченој ипилимумабом 19,9 месеци (HR 0,65 ниволумаб-ипилимумаб vs. ниволумаб, а HR 0,55 ниволумаб-ипилимумаб vs. ипилимумаб). Стопа трогодишњег преживљавања је била 58% у групи с ниволумабом-ипилимумабом, 52% у групи с ниволумабом, у поређењу с 34% у групи леченој ипилимумабом (22).



Слика 12. Механизам дејства двојне имуномодулације

Бројна клиничка испитивања која су у току сада истражују комбинације анти-CTLA-4, анти-PD-1/PD-L1 са стандардним терапијама хирургије, радиотерапијом и хемијским терапијама, и експерименталних имунолошких модулатора. Они укључују имуномодулаторна моноклонска антитела (као што су анти-LAG3, анти-TIM-3, анти-GITR, анти-OX40, анти-CD137, анти-CD27), онколитичке вирусе, вакцине против карцинома, епигенетске и метаболичке лекове (1). Стални развој имунотерапије која потенцијално може да се комбинује с додатним третманима као што су инхибитори киназе, али и класичне хемиотерапије или други имуноонколошки лекови у рационалним комбинацијама и секвенцама које су усмерене на биологију, вероватно ће дефинисати следећу главну парадигму у лечењу метастатске болести.

Токсичност и нежељена дејства имунотерапије

Спектар различитих, имунолошки повезаних нежељених догађаја (irAE), резултат је блокаде тих имунолошких контролних тачака (23, 24). Заједничке манифестације укључују токсичне ефекте на кожу, дебело црево, ендокрине органе, јетру и плућа. Како се број третираних болесника стално повећава, а терапија продужава, документују се мање чести и неуобичајени нежељени ефекти који укључују неуролошке поремећаје и миокардитис (25, 26). У току терапије је неопходно предузети мере раног откривања, праћења и терапије нежељених ефеката, како би се спречио њихов даљи развој ка градусима 3 и 4 (према класификацији СТСАЕ v.2). Развијени су стандардизовани алгоритми за лечење нежељених ефеката великих онколошких организација, подељених према врсти и градусу нежељеног ефекта заснованих на СТСАЕ v.2 класификацији (енгл. *common toxicity criteria for adverse events*). При појави нежељених ефеката градуса 2 неопходно је одложити имунотерапију и одмах започети примену кортикостероида у високим дозама и, уколико то није довољно, и имunosупресивних лекова. Терапија се наставља уколико се интензитет нежељеног ефекта врати у градус 1. Нежељени токсични ефекти имунотерапије могу да обухвате сваки орган, с могућим градусима 1-5, при чему се захтева промптна реакција и збрињавање. У зависности од градуса нежељеног догађаја зависи и лечење, као и препорука о привременом или трајном обустављању имунотерапије (23-26). Развијене су и апликације, као помоћ лекарима у свакодневном клиничком раду (27).



Слика 13. Временски оквир јављања нежељених ефеката имунотерапије

Табела 18. Учесталост јављања најчешћих нежељених догађаја

Имунски посредовани нежељени ефекти	Пембролизумаб	Ниволумаб	Ипилимумаб	Ниволумаб + Ипилимумаб
Оспа (уопште)	13,4-20,7%	15-21,7%	14,5-26,1%	28,4-55%
Макуло-папуларна оспа	1,5-3,6%	2,5-4,2%	2,7-17,4%	11,8-16%
Пруритус	14,1-20,7%	17-18,8%	24,4-35,4%	33,2-47%
Витилиго	7,3-10,7%	8,9-11%	1,6-8,7%	6,7-11%
Пнеумонитис	0,4%	3%	3%	7,8%
Колитис	7,6%	0,5%	0,6%	1%
Дијареја	4,6%	1%	1,2%	9%
Хипотиреоидизам	1,2%	7%	4,2%	6,4%
Хипертиреоидизам	0,3%	2,8%	0,3%	7,1%
Инсуфицијенција надбубрега	5,5%	0,2%	0,3%	4,9%

Процена одговора на имунотерапију

Увођењем имунотерапије као златног стандарда у лечењу меланома, развијени су и нови критеријуми за процену одговора на терапију. Ти обрасци одговора се разликују у односу на оне који су карактеристични за хемиотерапију, јер су везани за временске оквире развоја имунолошког одговора на тумор, те могу да буду спори и одложени. Имунолошки RECIST критеријуми (енгл. *immune response RECIST, irRECIST*) развијени су на основу искуства с ипилимумабом, и они су данас обавезујући за све радиолошке технике којима процењујемо одговор на примењену имунотерапију (најчешће компјутеризована томографија и магнетна резонанца). Уведене су на сас-танку ASCO (енгл. *American Society of Clinical Oncology*) 2016. године и константно се коригују и прилагођавају (28, 29).

Табела 19. Процена одговора према RECIST v 1.1 критеријумима у поређењу са *irRC* критеријумима

Категорија	RECIST v 1.1 ¹ (енгл. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)	<i>irRC</i> ² (immune-related response criteria)
Мерење туморског оптерећења	Једнодимензионално	Бидимензионално
Комплетни одговор (CR)	Нестанак свих таргетованих и нетаргетованих лезија Нодуси у регресији <10mm (short axis) Без нових лезија Потребна потврда	
Парцијални одговор (PR)	≥30% смањење у величини тумора у односу на почетно стање Потребна потврда	≥50% смањења у величини тумора у односу на почетно стање ^а Потребна потврда
Прогресија болести (PD)	≥20% повећање збира најдужих дијаметара таргетованих лезија + 5мм апсолутно повећање. Појава нових лезија или евидентна прогресија нетаргетованих лезија	≥25% повећање величине тумора у поређењу са почетним, тј. најнижим забележеним нивоом ^а Нове лезије придодате туморском оптерећењу Потребна потврда
Стабилна болест (SD)	Ни парцијални одговор ни прогресија болести	

Други видови имунотерапије код узнапредовалог/метастатског меланома

Интерферон-α

Интерферон алфа (IFN-α) је први рекомбинантни цитокин чија се ефикасност проверавала код метастатског меланома, а постигнути степен одговора се кретао од 5% до 15% у студијама фазе II, независно од дозе или шеме давања. Пегиловани IFN-α је показао стопу одговора (енгл. *response rate, RR*) у распону 6% - 12%, у зависности од дозе у недавно спроведеним студијама за стадијум IV меланома (29, 30). IFN-α није одобрен за примену у стадијуму IV меланома, осим у оквиру биохемотерапије која губи на значају у ери таргет и терапије инхибиторима контролних тачака.

Интерлеукин-2 (високодозна терапија)

Интерлеукин-2 (IL-2) је цитокин који се везује за рецепторе интерлеукина 2, те путем стимулације и супресије на различите начине регулише активност лимфоцита. Он је још једна опција за лечење метастатског меланома, имајући у виду да у малом проценту пацијената може да да дуготрајне ремисије. FDA га је одобрио 1998. за стадијум IV у САД и Канади, а темељи се на низу студија фазе I и II (категорија Б) (1, 30, 31, 32). Мултицентричне студије рађене су између 1985. и 1993. године, а примена

високодозне имунотерапије интерлеукином-2 (енгл. *HD-high dose IL-2*) дала је стопу укупног одговора до 7%. Средње време праћења преживљавања пацијената је било седам година, медијана трајања комплетне ремисије није постигнута, али је била најмање 59 месеци (1, 30, 31, 32). Кад је реч о Европи, Европска агенција за лекове (ЕМА) није одобрила примену IL-2, због непостојања доказа о ефикасности из студија фазе III. Најефикаснији начини лечења су болусне високе дозе и високе дозе у континуираној инфузији које су повезане с озбиљним токсичним ефектима градуса 3 и 4, што ограничава коришћење код болесника у добром општем стању, без значајних коморбидитета, а који се лече у специјализованим центрима. Интерлеукин-2 даје се као монотерапија или у комбинацији с имунолошки активним ћелијама, тзв. адоптивна имунотерапија. Стопа објективног одговора је побољшана употребом цитокина у комбинацији с хемиотерапијом, али то није довело до побољшања у укупном преживљавању (OS). Стратегије за побољшање тог вида имунотерапије и даље су предмет истраживања (1, 30, 31, 32).

Биохемиотерапија

Биохемиотерапија је комбинација цитотоксичних лекова с биолошким агенсима (дакарбазин, темозоломид или високе дозе IL-2; комбинована хемиотерапија или биохемиотерапија (IFN- α или IL-2). Токсичност биохемиотерапије је изразито висока. Иако биохемиотерапија може да доведе до побољшања стопе објективног одговора, анализе су показале да није допринела побољшању укупног преживљавања (OS) код болесника с метастатским меланомима (категија Б) (30, 33).

Имунотерапија вакцинама

Различите терапијске вакцине испитују се у третману метастатског меланома: вакцине туморских ћелија (атенуисане туморске), вакцине с дендритичним ћелијама, ДНК вакцине, вакцине с туморским антигенима. Нажалост, меланомске вакцине које показују импресивну антитуморску активност у преклиничким студијама нису показале ефикасност у клиничким студијама фазе III. Студије с алогеним и аутологним вакцинама нису показале никакву клиничку корист, а нека рандомизована истраживања су, чак, имала штетан ефекат на вакцинисану групу пацијената (30, 34). Даља истраживања су у току, у циљу развоја терапеутских вакцина за меланом.

Закључак

Истраживање онкогених путева и имунолошких контролних тачака значајно је повећало наше разумевање механизма који су укључени у патогенезу меланома а, што је најважније, дошло се до нових терапија за узапредовали меланом. Две нове терапије које циљају на путеве преноса сигнала или контролне тачке имуног система су, први пут, довеле до побољшања у OS. Од нових агенаса се, у свакој класи, очекује даље побољшање клиничких исхода у тој изазовној болести. Будућа истраживања биће усмерена на идентификацију механизма отпорности на такве третмане и како то на најбољи начин може да буде превазиђено, укључујући и рационално коришћење комбинација лекова, те одређивање биомаркера који предвиђају тера-

пијски одговор. Најзад, то је нада да је способност за одабир болесника за лечење на темељу молекуларних циљева, како у узнапредовалом стадијуму болести тако и у адјувантном третману, могло да доведе до дугорочне контроле болести или излечења од метастатског меланома знатног броја болесника. Вишеструке мутације и последичне абнормалности сигнала код меланома захтевају симултану инхибицију неколико критичних мета у циљу клиничке ефикасности. У стадијуму IV меланома, имунотерапије блокадом PD-1 и CTLA-4 сматрају се стандардом нове терапије и прекретницом у будућим стратегијама лечења метастатског меланома. Будућа истраживања ће се фокусирати на побољшање имунотерапије, уз биомаркере који предвиђају одговор и имунски посредоване нежељене ефекте, чиме ће и селекција болесника бити боља.

Препорука свих актуелних светских и европских водича за лечење метастатског меланома је, у првом реду, учествовање у клиничким испитивањима, кад год је то могуће. Опште прихваћен став је да болесници у стадијуму IV меланома треба да буду третирани у интердисциплинарном онколошком центру који има искуства у лечењу те болести. Код пацијената с нормалним BRAF генотипом (енгл. *wild type*), уколико су млади и без коморбидитета или имају мали волумен болести, примарна терапијска опција је имунотерапија.

У току су бројне студије фазе I, II и III које се баве испитивањем различитих агенаса као и њихових комбинација, а које би знатно могле да допринесу лечењу пацијената у IV стадијуму болести. Највећа очекивања су од комбинација имунотерапије и таргет терапије, као и двојне имунотерапије, у зависности од контролних тачака и механизма резистенције. Вероватно ће се развити и сложенији предиктивни биомаркерски системи, засновани на туморским ћелијским и Т-ћелијским специфичним маркерима, који ће побољшати одговарајућу селекцију пацијента за блокаду PD-1/PD-L1.

У Табели 20 су наведене препоруке засноване на доступним студијама примене имунотерапије у узнапредовалом метастатском меланому стадијума III и IV .

Табела 20. Нивои доказа и степен препоруке имунотерапије метастатског меланома

Имунотерапија метастатског меланома	Степен препоруке	Ниво доказа
Пембролизумаб	I	A
Ниволумаб	I	A
Ипилимумаб + ниволумаб	I	A
Ипилимумаб	IB	A
Интерлеукин-2	II	B
Биохемиотерапија	II	B

Будући трендови

Упркос револуционарним резултатима који су постигнути у досадашњим истраживањима, у скорој будућности се очекују још бољи резултати, захваљујући примени комбинованих терапијских опција у ранијим стадијумима болести, као и селекцији болесника на подгрупе - у зависности од молекуларне типизације тумора.

Литература:

1. Topalian SL. Targeting immune checkpoints in cancer therapy. *JAMA*. 2017; 318 (17):1647-1648.
2. Azijli K, Stelloo E, Peters GJ, van den Eertwegh AJ. New developments in the treatment of metastatic melanoma: immune checkpoint inhibitors and targeted therapies. *Anticancer Res*. 2014; 34(4):1493-1505.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Cancer Immunology and immunotherapy in melanoma and other skin tumors. *Annals of Oncol*. 2017; 28 (sup5):605-649.
4. Marconcini R, Spagnolo F, Stucci LS, Ribero S, Marra E, Rosa F, et al; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Current status and perspectives in immunotherapy for metastatic melanoma. *Oncotarget*. 2018; 9(15):12452-12470.
5. Furue M, Ito T, Wada N, Wada M, Kadono T, Uchi H. Melanoma and immune checkpoint inhibitors. *Current Onco Reports*. 2018; 20(3):29.
6. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013; 10:588-598.
7. Schadendorf D, Vaubel J, Livingstone E, Zimmer L. Advances and perspectives in immunotherapy of melanoma. *Ann Oncol*. 2012; 23(suppl 10):x104-x108.
8. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Schadendorf D, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun*. 2010; 10:9.
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2012; 23(suppl 10):x104-x108.
10. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364:2517-2526.
11. Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist*. 2013; 18:733-743.
12. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15; 13(22 Pt 1):6681-6688.
13. Antoni Ribas. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012; 366 (26):2517-9.
14. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(26):2443-2454.
15. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(26):2521-2532.
16. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(8):908-918.
17. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(2):134-144.
18. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology v3.2018. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

19. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26 Suppl 5:v126-32.
20. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016; 63: 201-17.
21. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al.: Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369 (2):122-33.
22. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1):23-34.
23. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4):iv119-iv142.
24. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* 2017; 8:49.
25. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015; 26(12):2375-2391.
26. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev.* 2017; 58:70-76.
27. Baza lekova
28. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 2016 May 1; 34(13):1510-7.
29. Dummer R, Garbe C, Thompson JA, Eggermont AM, Yoo K, Maier T, et al. Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1; 24(7):1188-94.
30. Stanley J, Oiseth, Mohamed S, Aziz J. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *Cancer Metastasis Treat.* 2017; 3:250-61.
31. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am.* 2000; 6 Suppl 1:S11-14. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(17):5610-5618.
32. Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, Conry RM, Miller D, Triesman J, et al. A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100: 209-217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27. ASCO Meeting Abstracts: 9011.
33. Hamm C, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M; Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(2):146-156.
34. Demierre M.F, Swetter S, Sondak V. Vaccine therapy of melanoma: An update. *Current Cancer Therapy Reviews.* 2005; 1: 115-125.



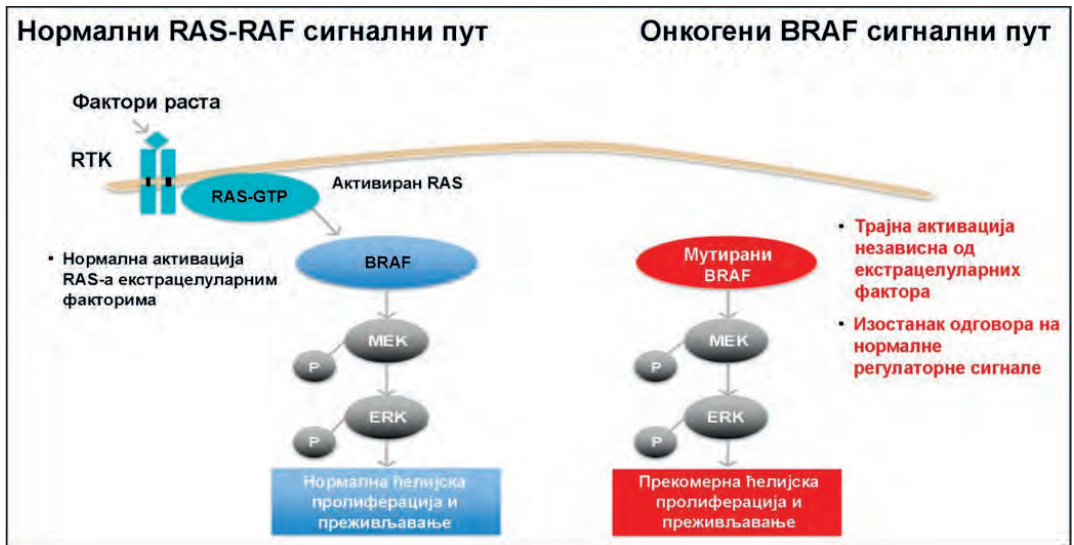
ТАРГЕТ (ЦИЉАНА) ТЕРАПИЈА УЗНАПРЕДОВАЛОГ И/ИЛИ МЕТАСТАТСКОГ МЕЛАНОМА

Парадигма лечења иноперабилног, локално узнапредовалог и/или метастатског меланома драматично је измењена открићем нових лекова, међу којима је и таргет (циљана) терапија.

Идентификација соматских мутација, удружених с прогресијом меланома, омогућила је развој терапијских стратегија које делују на важне интраћелијске сигналне путеве и рецепторе фактора раста.

Активација *RAS/RAF/MAPK* интраћелијског пута сигналне трансдукције је чест и рани догађај у меланому, док је ген који кодира интраћелијску киназу *BRAF* кључна компонента тог пута и најчешће мутирани ген у меланому. *BRAF* ген кодира једну од три серин/треонин киназе из фамилије *RAF* киназа која је под регулацијом *RAS* протеина (1).

RAS/RAF/MAPK интраћелијски пут сигналне трансдукције је укључен у нормалан ћелијски раст и преживљавање. Мутација *BRAF* гена трајно активира тај пут, независно од екстраћелијских фактора, уз изостанак одговора на нормалне регулаторне сигнале. То има за последицу избегавање процеса старења ћелија и апоптозе, индукцију ангиогенезе, активацију протеина одговорних за миграцију и контрактилност ћелија, односно инвазију и метастазирање. Крајњи исход је прекомерна пролиферација и преживљавање туморских ћелија (Слика 1) (2).



Слика 14. Нормалан и онкогени BRAF сигнални пут

Од 50% до 60% пацијената с меланомом коже, најчешће оних чија је кожа повремено излагана прекомерном УВ зрачењу, има мутацију *BRAF* гена. Приближно 80% - 90% тих мутација настаје услед замене глутаминске киселине за валин на кодону 600 (мутација *BRAF V600E*). Ређе су детектоване и друге мутације, као што је *V600K* (16%), која се чешће среће код пацијената старије животне доби, и мутација *V600R* (3%) (3). Код око 20% пацијената детектована је *RAS* мутација (4), а у мање од 5% *C-KIT* мутација, која је типична за мукозни и акрални меланом.

Примарни меланом коже, удружен с *BRAF* мутацијом, уобичајено је површно ширећи или нодуларни, локализован на телу, чешћи је код пацијената млађих од 50 година. Акрални и лентиринозни меланоми ређе имају *BRAF* мутације, 15% - 20% (5). Литературни подаци указују на то да *BRAF* мутација може да се докаже код половине меланома непознате примарне локализације, код којих је *V600E* мутација учесталија (око 70%) у односу на *V600K* мутацију (око 26%) (6). *BRAF* мутација код меланома слузнице је веома ретка (3% - 5%), док меланом ока (увеални меланом), као потпуно различит биолошки тумор у односу на меланом коже, има карактеристичну *GNAQ/GNA11* мутацију (Табела 21).

Табела 21. Учесталост (%) мутација киназног сигналног пута код различитих типова меланома

	Меланом коже	Акрални	Мукозни	Увеални
<i>BRAF</i>	40-60	15-20	3-5	< 1
<i>N-RAS</i>	15-25	10-15	5-15	< 1
<i>c-KIT</i> (мутација)	< 2 (ХИЕУВ) 2-17	10-20	15-20	< 1
<i>c-KIT</i> (амплификација)	0-7 (ХИЕУВ) 6	25-30	25-30	< 1
<i>GNAQ</i>	< 1 (ХИЕУВ) 5	< 1	< 1	45-50

*ХИЕУВ (хронично излагање екстензивном УВ зрачењу)

***BRAF* ИНХИБИТОРИ**

BRAF инхибитори су лекови новије генерације који селективно блокирају функцију мутираног *BRAF* гена. Један од првих испитиваних агенаса у меланому је сорафениб, неселективни *BRAF* инхибитор, који није показао значајну антитуморску активност, чак ни у комбинацији с хемиотерапијом (7).

Вемурафениб и дабрафениб су селективни инхибитори *BRAF* мутираног гена који су у клиничким студијама фазе III, код пацијената с *BRAF* мутираним метастатским меланомом, потврдили значајну предност у продужењу *OS*, *PFS* и терапијском одговору (енг. *response rate*, *RR*), у односу на стандардну хемиотерапију дакарбазином. Сходно томе, Америчка агенција за храну и лекове (*FDA*) и Европска агенција за лекове (*EMA*) одобрили су их за лечење тих пацијената.

BRAF инхибиторима се постиже брз терапијски одговор, већ у једној до две недеље од почетка терапије, код око 50% пацијената. Управо је брзи одговор пожељан код пацијената који имају волуминозну и/или симптоматску болест, чиме се постиже њена контрола уз побољшање квалитета живота. Нежељени ефекти трећег и четвртог степена су ретки, као и прекид терапије због токсичности. Значајнији нежељени ефекат је настанак планоцелуларног карцинома коже (*SCC*) који је у клиничким студијама регистрован код 18% пацијената лечених вемурафенибом и 6% пацијената лечених дабрафенибом. Највећи проблем у вези с применом *BRAF* инхибитора је развој резистенције, и то примарне (код мањег броја пацијената), као и секундарне код које се, после просечног терапијског одговора од шест до седам месеци, развија прогресија болести.

MEK инхибитори, у комбинацији с *BRAF* инхибиторима, данас чине стандардну терапију *BRAF* мутираног метастатског меланома. *MEK* протеин функционише нисходно од *BRAF* гена *RAS/RAF/MAPK* интраћелијског пута сигналне трансдукције, и управо *MEK* инхибитори – траметиниб и кобиметиниб, селективно блокирају ензиме *MEK-1* и/или *MEK-2* киназног пута. *FDA* и *EMA* су одобрили оба лека у лечењу *BRAF* мутираног узнапредовалог меланома (Табела 22).

Табела 22. Одобрени таргет лекови за пацијенте с метастатским меланомом коже

Име лека	Комерцијални назив	Механизам дејства	Датум одобрења
Вемурафениб	<i>Zelboraf</i>	<i>BRAF</i> инхибитор	17. август 2011. (<i>FDA</i>) 19. март 2013. (<i>EMA</i>)
Дабрафениб	<i>Tafinlar</i>	<i>BRAF</i> инхибитор	28. мај 2013. (<i>FDA</i>) 18. септ. 2013. (<i>EMA</i>)
Траметиниб	<i>Mekinist</i>	<i>MEK</i> инхибитор	29. мај 2013. (<i>FDA</i>) 25. април 2014. (<i>EMA</i>)
Дабрафениб + траметиниб	<i>Tafinlar + Mekinist</i>	<i>BRAF/MEK</i> инхибитор	9. јануар 2014. (<i>FDA</i>) 1. септ. 2015. (<i>EMA</i>)
Вемурафениб + кобиметиниб	<i>Zelboraf + Cotellic</i>	<i>BRAF/MEK</i> инхибитор	10. нов. 2015. (<i>FDA</i>) 20. нов 2015. (<i>EMA</i>)
Енкорафениб + биниметиниб	<i>Braftovi + Mektovi</i>	<i>BRAF/MEK</i> инхибитор	22. мај 2018. (<i>FDA</i>)

Вемурафениб је мали, орални молекул који се специфично везује и селективно циља, односно компетитивно блокира функцију *V600E* мутираног *BRAF* протеина. Клиничке студије фазе I (*BRIM 1*) (8) и фазе II (*BRIM 2*) (9) дале су позитивне резултате, због чега је јануара 2010. године започета међународна, рандомизована клиничка студија фазе III, *BRIM 3* (10). Резултати студије су објављени на *ASCO* састанку јуна 2011. године, а већ августа исте године *FDA* је одобрио лек за лечење пацијената с метастатским *BRAF* мутираним меланомом, с обзиром на импресивно побољшање *OS*, *PFS* и *RR* у односу на стандардну хемиотерапију. У студију је укључено 675 претходно нелечених пацијената с иноперабилним, локално узнапредовалим и/или метастатским *BRAF* мутираним меланомом (клинички стадијум IIIc и IV). Пацијенти су рандомизовани у односу 1 : 1 у две групе; једну, која је лечена вемурафенибом у дози 960 мг/м² два пута дневно, орално, док је друга група пацијената лечена стандардном хемиотерапијом дакарбазином у дози 1 000 мг/м² у тронедељним интервалима, интравенски. Коначни резултати студије су потврдили значајну предност вемурафениба у односу на дакарбазин, у погледу укупног терапијског одговора (57% vs 9%; p < 0,0001) и *PFS* (мед *PFS*, 6,9 мес vs 1,6 мес; HR= 0,38; p < 0,001). Најважније, медијана *OS* је у групи леченој вемурафенибом била знатно дужа (13,6 vs 9,7 месеци; HR=0,70; p=0,0008) (10).

Код 38% пацијената лечених вемурафенибом, нежељени ефекти су били разлог модификације дозе лека или, ређе, прекида терапије. Најчешће регистроване нежељене реакције су биле: бол у зглобовима (18% гр. 2 и 3% гр.3), кожне промене типа раша (10% гр. 2 и 8% гр. 3), умор/замор (11% гр. 2 и 2% гр. 3), алопеција (8%), фотосензибилизација (3%), мучнина (7% гр. 2 и 1% гр. 3) и повраћање (3% гр. 2 и 1% гр. 3). Посебан нежељени ефекат карактеристичан за примену *BRAF* инхибитора је био планоцелуларни карцином коже у 18% и кератоакантома у 11% пацијената. Хематолошка токсичност је била веома ретка, наиме, неутропенија било ког степена је регистрована код око 1% пацијената.

Дабрафениб је орални, реверзибилни, селективни инхибитор мутираног *BRAF* протеина. *FDA* га је одобрио за лечење иноперабилног, локално узнапредовалог и/или метастатског *BRAF* мутираног меланома непуне две године након одобрења вемурафениба, септембра 2013. године. Одобрење је уследило после објављивања резултата рандомизоване клиничке студије фазе III – *BREAK 3* (11), сличног дизајна као у студији *BRIM 3* која је промовисала вемурафениб. Анализирано је 250 претходно нелечених пацијената с *BRAF V600E* мутираним иноперабилним, локално узнапредовалим и/или метастатским меланомом, који су рандомизовани у односу 3 : 1, фаворизујући примену дабрафениба (150 мг два пута дневно, орално), у односу на стандардну хемиотерапију дакарбазином (1 000 мг/м², тронедељни интервали, интравенски). Резултати студије су показали супериорност дабрафениба у погледу *RR* (50% vs 6%), медијане *PFS* (5,1 vs 2,7 месеци) и медијане *OS* (18,2 vs 15,6 мес; HR 0,61), уз смањење ризика од прогресије болести или смрти за око 70% (HR=0,30; p < 0,0001) у односу на дакарбазин. Најчешће су регистровани: кожна токсичност, повишена

телесна температура, умор, болови у зглобовима и главобоља. У поређењу с вемурафенибом, код пацијената лечених дабрафенибом регистрована је мања учесталост планоцелуларног карцинома коже и кератоакантома (6%), али већа учесталост повишене телесне температуре (28%). Код 31% пацијената нежељени ефекти су условили модификације дозе лека или прекид терапије.

У сложеном интраћелијском *RAS/RAF/MAPK* путу сигналне трансдукције нисходно од *BRAF* гена је *MEK* протеин, чијом блокадом може да се прекине пролиферација туморских ћелија.

Траметиниб је орални, селективни инхибитор ензима *MEK-1* и/или *MEK-2* киназног пута који је тестиран у рандомизованој, клиничкој студији под називом *METRIC 3* (12), а чији су резултати објављени на *ASCO* састанку јуна 2012. године. У студију је укључено 322 пацијента с нересектабилним III и IV клиничким стадијумом, *BRAF V600E* и *V600K* мутираним меланомом, рандомизованим у односу 2 : 1 (траметиниб 2 мг дневно, орално vs хемиотерапија, дакарбазин или паклитаксел). Резултати студије су показали да траметиниб значајно продужава медијану *PFS* (4,8 vs 1,5 мес) и смањује ризик од прогресије болести за 55% ($HR=0,45$; $p < 0,001$). Знатна разлика је забележена и у стопи *RR* (22% vs 8%) у корист траметиниба. Иако је забележена мања стопа *RR* у односу на *BRAF* инхибиторе, као и чињеницу да је постојао значајан *cross-over* пацијената из хемиотерапијске у групу с траметинибом (68%), проценат пацијената који су преживели шест месеци био је статистички знатно већи у групи леченој траметинибом (81% vs 67%; $HR=0,54$; $p=0,01$). Кожне промене типа раша, пролив, периферни едеми и хипертензија су најчешће регистровани нежељени ефекти, док су очни симптоми регистровани код 9% пацијената, а код 7% је забележена и кардиолошка токсичност (смањење ејекционе фракције). За разлику од *BRAF* инхибитора, ниједан пацијент није развио планоцелуларни карцином коже или кератоакантом. Краћи прекиди терапије због токсичности забележени су код 35% пацијената лечених траметинибом, док је код 27% пацијената доза лека редукована. *FDA* је одобрио траметиниб маја 2013. године, али само код оних пацијената који претходно нису лечени вемурафенибом, или су развили интолеранцију на вемурафениб. Лек није одобрен у случају прогресије на примењену терапију вемурафенибом.

Кобиметиниб има сличне карактеристике и механизам дејства као траметиниб. На основу резултата студије *COBRIM* (13) одобрен је новембра 2015. године, најпре је то учинио *FDA*, а потом и *EMA*, у комбинацији с вемурафенибом, у лечењу *BRAFV600E* и *V600K* мутираног иноперабилног, локално узнапредовалог и/или метастатског меланома.

КОМБИНАЦИЈА *BRAF* и *MEK* ИНХИБИТОРА

Упркос високој стопи почетне регресије, применом монотерапије *BRAF* или *MEK* инхибиторима, меланом прогедира код већине пацијената. Најчешћи разлог прогресије је реактивација *MAPK* сигналног пута, због развоја тзв. секундарне резистенције која резултира просечним терапијским одговором од шест до седам

месеци. Управо је спречавање реактивације *MAPK* сигналног пута - његовом двоструком блокадом комбинованом применом *BRAF* и *MEK* инхибитора - била следећи циљ у развоју нових терапијских опција за метастатски меланом. Фазе III клиничких студија комбиноване примене *BRAF* и *MEK* инхибитора потврдиле су супериорност комбинације у односу на монотерапију *BRAF* инхибитором, у погледу ефикасности и уз бољи профил токсичности.

У клиничку студију фазе III - *COMBI-V* (14) укључено је 704 пацијената с *BRAF* мутираним, нересектабилним стадијумом IIIc и стадијумом IV меланомом. Пацијенти су рандомизовани у односу 1:1, при чему је једна група пацијената (352) лечена комбинацијом *BRAF* и *MEK* инхибитора (дабрафениб 150 мг два пута дневно, орално, уз траметиниб 2 мг дневно, орално), док је друга група пацијената (352) лечена стандардном дозом вемурафениба (960 мг два пута дневно, орално). Примарни циљ студије је био *OS*, а секундарни циљеви *PFS*, *ORR* и трајање терапијског одговора. Рани резултати су показали знатно повећање стопе преживљавања на нивоу од 18 месеци (60% vs 50%) у корист групе лечене комбинацијом *BRAF* и *MEK* инхибитора, док је накнадна анализа показала даљи апсолутни раст разлике у *OS* за 13% (стопа двогодишњег преживљавања 51% vs 38%). У примарној анализи (након 18 месеци) медијана *OS* је била 25,6 vs 18 месеци ($HR=0,66$; $p<0,001$) у корист комбиноване терапије, а слични резултати су забележени и у погледу медијане *PFS* (12,6 vs 7,3 месеца; $HR=0,61$; $p<0,001$). Код пацијената лечених комбинованом терапијом регистрован је и бољи *ORR* (66% vs 53%; $p=0,0008$), укључујући и комплетан терапијски одговор (енг. *complete response*, *CR*) (17% vs 10%). Додатна анализа података, објављена 2015. године, потврдила је предност комбиноване терапије - у смислу побољшања *OS* током времена. Разлика у стопи *OS* између групе лечене комбинованом терапијом и монотерапијом прве године је износила 9%, на нивоу од 18 месеци 10%, а на крају друге године 13%. Анализа подгрупа је показала да пацијенти с лактат дехидрогеназом (ЛДХ) у оквиру референтних вредности имају већу корист од примене комбиноване терапије, са стопом двогодишњег *OS* 66% и медијаном *PFS* 17,5 месеци. Код пацијената чије су вредности ЛДХ биле изнад референтних, медијана *OS* износила је 10,6 месеци за комбиновану терапију, а 8,9 месеци за монотерапију ($HR=0,81$), док је медијана *PFS* била 5,5 vs 4 месеца ($HR=0,70$). Наведени резултати су још једном потврдили да је повишен ЛДХ, као знак туморског оптерећења, неповољан прогностички показатељ, и да је корист било које нове терапије тада увек мања (15). Интересантно је да је у групи пацијената лечених комбинованом терапијом забележена мања учесталост нежељених реакција. Нежељени ефекти трећег и четвртог степена регистровани су код 52% пацијената лечених комбинованом терапијом, у односу на 63% пацијената лечених монотерапијом. Прекид терапије због нежељених ефеката регистрован је у сличном проценту у обе групе (13% vs 12%), док је 33% пацијената лечених комбинованом терапијом имало редукацију дозе лека, у односу на 39% пацијената лечених монотерапијом. Најчешћи нежељени ефекти везани за примену комбиноване терапије били су: повишена температура (53%), мука (35%), пролив

(32%), дрхтавица (31%), умор/замор (29%), главобоља (29%) и повраћање (29%). У групи леченој монотерапијом најчешћи нежељени ефекти били су: болови у зглобовима (51%), раш (42%), алопеција (39%), пролив (38%), мука (36%) и умор/замор (33%). Повишена температура, као чест нежељени ефекат комбиноване терапије (53%), регистрована је у знатно мањем проценту у групи леченој монотерапијом (21%).

Као што је приказано у Табели 23, кожна токсичност, карактеристична за монотерапију *BRAF* инхибиторима, знатно ређе је регистрована у групи пацијената лечених комбинацијом *BRAF* и *MEK* инхибитора.

Табела 23. Кожна токсичност комбине (*BRAF*_i + *MEK*_i) и монотерапије (*BRAF*_i)

Нежељени ефекат	Комбинована терапија (дабрафениб+траметиниб)	Монотерапија (вемурафениб)
Егзантем	22%	43%
Фотосензитивност	4%	22%
Синдром шака-стопало	4%	25%
Папиломи коже	2%	23%
Планоцелуларни карцином и кератоакантом	< 1%	18%
Хиперкератоза	4%	25%

Комбинацију *BRAF* и *MEK* инхибитора (дабрафениб + траметиниб) *FDA* је одобрио јануара 2014. године, на основу значајног побољшања *ORR* и медијане трајања одговора добијених у студији фазе II са 247 пацијената (13). *EMA* није пратио одобрење *FDA*, уз образложење да нема довољно доказа о позитивном односу између користи и ризика примене те комбинације. Одобрење је уследило тек септембра 2015. године, након објављивања резултата клиничке студије фазе III.

Клиничка студија фазе III, *COMBI-D* (16), која је спроведена у скоро исто време као и студија *COMBI-V*, потврдила је супериорност примене комбиноване терапије у односу на монотерапију. Те две студије су, практично, устоличиле комбиновану терапију *BRAF* и *MEK* инхибитора као стандард у лечењу *BRAF* мутираног метастатског меланом. У студији *COMBI-D*, 423 пацијента с претходно нелеченим *BRAF V600E* или *V600K* мутираним метастатским меланомом су рандомизовани у односу 1 : 1, при чему је једна група пацијената лечена комбинацијом дабрафениба и траметиниба, док је друга група лечена монотерапијом дабрафенибом уз плацебо. Резултати су показали статистичку предност комбиноване терапије, како у погледу *ORR* (67% vs 51%; $p=0,002$), тако и у погледу медијане *PFS* (9,3 vs 8,8 месеци; $HR=0,75$; $p= 0,03$), уз редукцију ризика од прогресије болести за 25%. Трогодишња стопа *OS* је била боља у групи комбиноване терапије (44% vs 32%), с тим да је у подгрупи оних с добром

прогнозом (нормалне вредности ЛДХ и мање од три метастатска места) та стопа била 62% у односу на пацијенте с повишеним ЛДХ (25%). Учесталост нежељених ефеката била је слична у обе групе, међутим, као и у студији *COMBI-V*, забележена је знатно мања учесталост кожных нежељених реакција код пацијената лечених комбинованом терапијом, пре свега планоцелуларног карцинома коже и кератоакантома (2% vs 9%). Група лечена комбинованом терапијом чешће је имала повишену температуру (51% vs 28%), као и чешћу модификацију дозе лекова (25% vs 13%) и прекид терапије (49% vs 33%), при чему је повишена температура била главни разлог модификације дозе лекова и прекида терапије.

Скоро истовремено, новембра 2015. године, најпре *FDA*, а потом и *EMA*, одобрили су комбиновану терапију вемурафениб + кобиметиниб, на основу резултата клиничке студије фазе III назване *CO-BRIM* (17), која је дизајнирана веома слично студијама *COMBI-V* и *COMBI-D*. Једна група пацијената (248) лечена је монотерапијом вемурафениб + плацебо, док је друга група (247) лечена комбинованом терапијом вемурафениб + кобиметиниб. У групи леченој комбинованом терапијом забележен је знатно бољи *ORR* (68% vs 45%; $p < 0,001$) уз чешћи *CR* (10% vs 4%). Истраживачка процена медијане *PFS* била је слична независној процени (9,9 vs 6,2 месеца). Резултати су јасно потврдили редукцију смрти услед прогресије болести за 49% (*HR* 0,51; *CI* 95%, 0,39-0,68; $p < 0,001$), док је медијана *OS* била 4,9 месеци дужа применом комбиноване терапије (22,3 vs 17,4 месеца; *HR*=0,70, $p=0,005$) Највећи број регистрованих нежељених ефеката био је 1/2 степена, док разлика у учесталости нежељених ефеката 3/4 степена као и прекида терапије у обе групе није била статистички значајна (65% vs 59%).

Битно је нагласити да је клиничка примена монотерапије *BRAF* инхибиторима повезана с развојем кожных тумора типа планоцелуларног карцинома и/или кератоакантома. Просечно време до појаве планоцелуларног карцинома је 8-10 недеља од почетка терапије (18). Настанак тог тумора доводи се у везу с парадоксалном активацијом нисходне *MAPK-ERK* сигнализације од стране *BRAF* инхибитора у *BRAF* немутираним ћелијама (19), што је касније потврђено налазом *RAS* мутација (20). Преклиничка испитивања су показала да двострука инхибиција, *BRAF* и *MEK*, потискује ту парадоксалну активацију, чиме се објашњава знатно нижа стопа учесталости планоцелуларног карцинома коже при примени комбиноване терапије. На срећу, планоцелуларни карциноми коже могу радикално хируршки да се лече, а њихова инвазивност и метастатски потенцијал су мали (21).

Поред наведених лекова, испитују се комбинације и других *BRAF* и *MEK* инхибитора. Једна од последњих студија, чији су иницијални резултати објављени на *ESMO* конгресу 2017. године, јесте клиничка студија фазе III, *COLUMBUS* (22). На основу њених позитивних резултата, *FDA* је јула 2018. године одобрио комбиновану примену лекова енкорафениб + биметиниб у лечењу узнапредовалог *BRAF* мутираног меланома. Изгледа да је безбедоносни профил те комбинације повољнији у односу на дабрафениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб.

+ биниметиниб не изазива пирексију нити фотосензитивност, најчешће нежељене ефекте друге две комбинације, који знатно утичу на квалитет живота оболелог.

C-KIT инхибитори

Мутације и амплификације у рецептору тирозин киназе *C-KIT* описане су код акралних меланома (на длановима, табанима или субунгвалним регијама), меланома слузница и меланома коже који настају услед хроничног оштећења УВ зрацима. Ти меланоми чине око четвртину свих меланома у западним земљама, док су акрални и меланоми слузница много чешћи у осталим деловима света. Три студије фазе 2 указују на то да пацијенти са аберацијама у *C-KIT* гену могу да одговоре на лечење *C-KIT* инхибитором. Пацијенти са *C-KIT* мутацијама у егзону 11 и 13 имају најбољи одговор на иматиниб 400 мг дневно (4, 8, 9).

ПРЕПОРУКЕ

Лечење иноперабилног, локално-узнапредовалог или метастатског меланома драматично је измењено последњих година, проналаском и увођењем у свакодневну клиничку праксу нових лекова, попут таргет (циљане) терапије и имунотерапије. Истраживање онкогених путева и имунолошких контролних тачака повећало је разумевање механизма који су укључени у патогенезу меланома и, што је важније, после више деценија, промовисане су нове, коначно ефикасне терапије за узнапредовали меланом. Две нове стратегије које циљају интраћелијске путеве преноса сигнала или контролне тачке имунског система први пут су условиле знатно побољшање *OS*. Од савремених лекова се очекује даље побољшање клиничких исхода јер узнапредовали меланом, на жалост, остаје и даље фатална, неизлечива болест.

Нивои доказа и степен препоруке таргет терапије метастатског меланома

Таргет терапија метастатског меланома	Степен препоруке	Ниво доказа
Код пацијената с мутираним <i>BRAF</i> геном индикована је терапија <i>BRAF</i> и <i>MEK</i> инхибитором	I	A
Код пацијената код којих постоји контраиндикација за лечење <i>MEK</i> инхибитором, а нису кандидати за имунотерапију, лечење може да се спроведе монотерапијом <i>BRAF</i> инхибитором	I	A
Може да се размотри ретретман истим леком, уколико је прошло шест и више месеци од претходног третмана тим леком	IIa	B

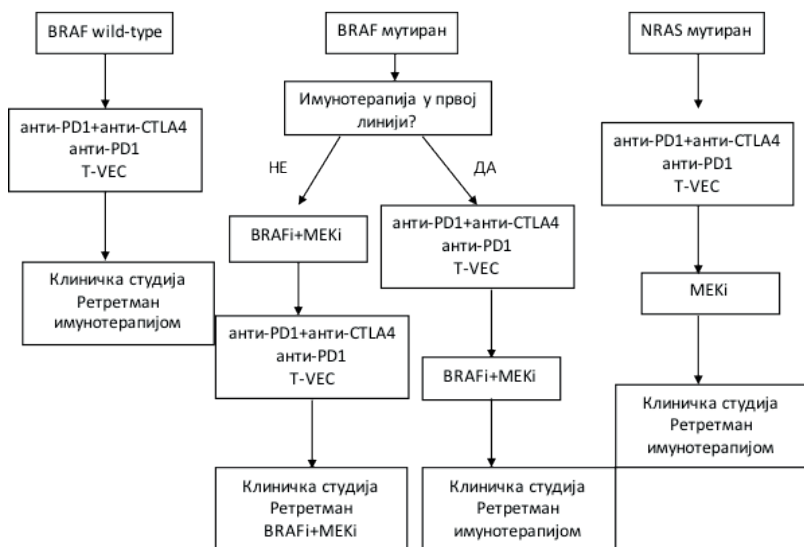
Будућа истраживања требало би да дају одговоре о начину превазилажења резистенције при примени циљане терапије, рационалнијој примени комбинације лекова, али и поузданије податке о предиктивним факторима који би олакшали терапијски избор. На тај начин би се остварила дугорочнија контрола болести, па чак и излечење код одређеног броја пацијената.

Препоручени алгоритми за лечење метастатског меланома

Избор примарне, системске терапије меланома, није једноставан. Укључује анализу генских мутација, разматрање тзв. туморског оптерећења, екстензивности болести, вредности ЛДХ, потребе за брзом резолуцијом симптома, постојање можданих метастаза, као и коморбидитете. У разматрање треба узети и доступне терапијске опције, механизам деловања лекова, кинетику терапијског одговора, потенцијалну токсичност, секвенцијалну примену лекова, као и препоруке клиничких водича.

Анализа туморског ткива примарног меланома или, боље, метастатских лезија на *BRAF V600* мутацију, први је корак у избору терапијске стратегије. У случају изостанка *BRAF V600* мутације било би пожељно усмерити даље анализе на *N-RAS* и *C-KIT* мутације код меланома слузнице и акралних меланома, као и *GNA11* или *GNAQ* код увеалног меланома. Анализа *PD-L1* експресије могла би да нам укаже на то који би пацијенти имали користи од примене имунотерапије, али није одлучујућа за избор те терапије.

Према актуелним европским (енг. *European Society for Medical Oncology, ESMO*) (23) и америчким (енг. *National Comprehensive cancer network, NCCN*) (24) водичима, *BRAF* инхибитори (вемурафениб, дабрафениб и енкорафениб), *MEK* инхибитори (траметиниб, кобиметиниб и биниметиниб), као и имунотерапијски агенси анти-*PD-1* (ниволумаб и пембролизумаб) и анти-*CTLA-4* агенс (ипилимумаб), показали су импресивну антитуморску активност у свим до сада спроведеним проспективним, рандомизованим клиничким студијама, која се огледа у побољшању стопе *RR*, као и знатном продужењу *PFS* и *OS*. На слици 15 приказане су најновије *ESMO* препоруке из 2018. године за лечење нересектабилног и/или метастатског меланома.



Слика 15. *ESMO* препоруке системске терапије нересектабилног и/или метастатског меланома

Међутим, још нема јасно дефинисаних препорука за избор прве линије терапије *BRAF V600* мутираног метастатског меланома, као ни јасно дефинисаних предиктивних показатеља. Сви претходно наведени лекови могу да буду рационалан избор. Треба имати на уму да примена комбиноване терапије *BRAF* и *MEK* инхибитора остварује знатан (70% - 75%) и брз одговор на терапију (за две до три недеље), уз контролу симптома болести (и до 90% пацијената), уз *PFS* од око 12 месеци. Међутим, комплетне ремисије (*CR*) нису честе, код монотерапије *BRAF* инхибитором су код 4% до 9% пацијената, а код комбиноване примене *BRAF + MEK* инхибитора код око 13% пацијената (16, 17). За разлику од таргет терапије, анти-*PD-1* имунотерапија код тих пацијената остварује нижу стопу *RR* (40% - 45%) који спорије настаје. Међутим, једном постигнут одговор може да буде дуготрајан, и дуже од пет година (25).

Велико туморско оптерећење („*bulky*“ болест), симптоматска болест, као и одређене локализације метастаза меланома, захтевају лечење терапијом којом ће се остварити брзи одговор, као што је комбинација *BRAF* и *MEK* инхибитора. „*Debulking*“ тумора не само да утиче на палијацију симптома, већ може да учини пацијента погодним за даље лечење имунотерапијом, у циљу дуготрајнијег терапијског одговора, па и постизања *CR*. Узимајући у обзир резистенцију (примарну или секундарну), карактеристичну за примену комбиноване терапије, постоји потреба да се такви пацијенти учестало прате, због ране детекције прогресије болести и правовременог увођења имунотерапије. Клиничко искуство показује да имунотерапија највероватније није адекватан избор прве линије терапије симптоматске или „*bulky*“ болести; такви пацијенти могу да имају симптоматско погоршање и пад *ECOG PS* примарном применом имунотерапије, управо због одложеног одговора и/или ниске стопе одговора.

Попут туморског оптерећења, базичне вредности ЛДХ познат су прогностички фактор метастатског меланома. У свакодневној клиничкој пракси у свету, пацијенти с *BRAF* мутираним метастатским меланомом и мањим туморским оптерећењем, уз нормалне вредности ЛДХ, најчешће се примарно лече имунотерапијом, док је комбинована таргет терапија чешће резервисана за пацијенте с повишеним вредностима ЛДХ. Литературни подаци указују на то да 90% пацијената с нормалним вредностима ЛДХ и метастазама у до три органа преживе годину дана од почетка лечења, док 75% пацијената живи дуже од две године. У случају повишених вредности ЛДХ (≥ 2 пута нормалне) двогодишње преживљавање је само 7%.

Генерално, пацијенти с мањим туморским оптерећењем и нормалним вредностима ЛДХ имају бољу прогнозу и могу да имају користи и од таргет терапије и од имунотерапије. Код те групе пацијената, применом комбинације *BRAF* и *MEK* инхибитора чешће се региструје *CR* с двогодишњим преживљавањем од око 80%. И од примене имунотерапије се очекује повољан и дуготрајан терапијски одговор, тако да та група пацијената има најбоље терапијске опције, било у примарном приступу или секвенцијалној примени таргет терапије и имунотерапије.

У односу на избор комбиноване имунотерапије анти-*PD1* + анти-*CTLA-4* или моно-терапије анти-*PD1* антителима, једина, за сада спроведена рандомизована студија *CheckMate 067*, није била дизајнирана за анализу разлике монотерапије ниволумабом и комбинације ниволумаб + ипилимумаб, али је доказана статистичка предност у односу на стопу *RR*, *PFS*, време до следеће терапије и *OS*. Ескпресија *PD-L1* није поуздан биомаркер и за сада не може да се користи за одабир терапијске опције у метастатском меланому. Према актуелним *ESMO* препорукама, комбинација ипилимумаба и ниволумаба може да се препоручи у првој линији код пацијената с можда-ним метастазама и код пацијената с повишеним ЛДХ.

ESMO и *NCCN* препоруке за примену друге линије терапије, након прогресије болести, дате су на Слици 15. Нема новијих података који доводе у питање секвенцијалну примену таргет терапије и имунотерапије код пацијената с *BRAF V600* мутираним метастатским меланомом. Подаци јасно указују на то да су *BRAF + MEK* инхибитори ефикасни након имунотерапије, као и да имунотерапија може да буде ефикасна после прогресије болести лечене *BRAF* и *MEK* инхибитором, чак и код пацијената с метастазама у мозгу (26, 27, 28). Такође, у наредним линијама терапије треба размотрити поновно лечење (ретретман) већ раније примењеном терапијом, уколико је прошло шест и више месеци од раније примене те терапије (29). Опште прихваћен став је да системско лечење меланома треба спроводити мултидисциплинарно у онколошким центрима који имају искуства у лечењу меланома и приступ новим клиничким студијама.

Литература:

1. Bhatia S, Tykodi SS, Lee SM, Thompson JA. Systemic therapy of metastatic melanoma: on the road to cure. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Feb; 29(2):126-35.
2. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature*. 2007; 445:851-7.
3. Rubinstein JC, Sznol M, Pavlick AC, Ariyan S, Cheng E, Bacchiocchi A, et al. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *J Transl Med*. 2010; 8:67.
4. Curtin JA. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005; 353:2135-47.
5. Davies MA, Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene*. 2010; 29(41):5545-5555.
6. Dutton-Regester K, Kakavand H, Aoude LG, Stark MS, Gartside MG, Johansson P, et al. Melanomas of unknown primary have a mutation profile consistent with cutaneous sun-exposed melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013 Nov; 26(6):852-60.
7. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al. Results of a phase III, randomized, placebo controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(17):2823-30.
8. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:809-819.
9. Ribas A, Kim KB, Schuchter LM, Gonzales R, Pavlick AC, Weber JS, et al. BRIM-2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive melanoma. *J Clin Oncol*. 2011; 29:Suppl:8509-8509.

10. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014; 15:323-32.
11. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380:358-65.
12. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. METRIC phase III study: Efficacy of trametinib, a potent and selective MEK inhibitor, in progression-free survival and overall survival, compared with chemotherapy in patients with B-RAFV600E/K mutant advanced or metastatic melanoma. *ASCO Meeting*; 2012.
13. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.*, 2012; 367:1694-1703.
14. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2014; 372:30-9.
15. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, et al: Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib vs vemurafenib as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. 2015 European Cancer Congress; 2015 Sep 28. Abstract 3301.
16. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371:1877-88.
17. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov 13; 371(20):1867-76.
18. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med.* 2012; 366:207-15.
19. Cichowski K, Jänne PA. Drug discovery: inhibitors that activate. *Nature.* 2010; 464:358-59.
20. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005; 353:2135-47.
21. Lacouture ME, Chapman PB, Ribas A, Sosman JA, McArthur GA, Flaherty KT, et al. Presence of frequent underlying RAS mutations in cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas (cuSCC/KA) that develop in patients during vemurafenib therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29:(suppl):abstr 8520.
22. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Results of COLUMBUS Part 2: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus ENCO in BRAF-mutant melanoma. Presented at: 2017 ESMO Congress; Madrid, Spain; 2017 Sep 9-12. Abstract 12150.
23. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt G, Pentheroudakis G, Keilholz U. ESMO Guidelines WorkingGroup. Cutaneous melanoma: ESMO ClinicalPractice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 23(5):v 126-132u.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. Available from: <http://www.nccn.org>.
25. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372:2521-2532.
26. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:1087-1095.
27. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:459-465.

28. Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*. 2014; 50:611–621.
29. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, McArthur G, Schadendorf D, et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*. 2018; 91:116-124.



ХЕМИОТЕРАПИЈА МЕЛАНОМА

Нема индикација за примену хемиотерапије код меланома у стадијумима 0, I, II и ресектабилном III стадијуму, који су дефинисани по AJCC систему (A, Ia).

Хемиотерапија у IV стадијуму болести. Пре ере таргет и имунотерапије, дакарбазин (*DTIC*) је био најчешће коришћени цитостатик у метастатском меланому. Данас се примењује само уколико су исцрпљене све друге терапијске могућности, укључујући и учешће у клиничким студијама, имајући у виду да нема доказа да продужава преживљавање тих пацијената. Стопа *RR* је 7,5% - 20%, а медијана трајања одговора 2,5 месеца (A, Ia). Слична стопа *RR* и трајања одговора постиже се и монохемиотерапијом дериватима нитрозоуреје, цисплатином, карбоплатином, виндезином и темозоломидом (1-8).

Полихемиотерапијским режимом који садржи цисплатин, виндезин и *DTIC* (*CVD*) остварује се код агресивне симптоматске болести, *RR* је до 40%, без утицаја на *OS* (A, Ia) (9-13). *Dartmouth* режим који садржи цисплатин, дакарбазин, *BCNU* и тамоксифен (*CDBT*) не постиже статистички знатно већи одговор у односу на дакарбазин, уз израженију хематолошку токсичност (A, Ia) (7-13). Примена карбоплатине и паклитаксела у првој и другој линији терапије има већу стопу одговора, али такође нема утицаја на *OS*, те може да се примени у случајевима када су исцрпљене све остале терапијске могућности (14, 15).

Биохемиотерапија, комбинација *IL-2* и/или *IFN-α* с цитостатским лековима (*DTIC*, *TMZ*, фотемустин, цисплатин, карбоплатин, винбластин, паклитаксел или доцетаксел) остварује већи *RR* без продужења *OS* у односу на монохемиотерапију. Постоји и знатно повећање токсичности, па та терапија не може да се препоручи у свакодневној пракси (A, Ia) (16-18).

Хемиотерапија меланома	Степен препоруке	Ниво доказа
Хемиотерапија дакарбазином може да се препоручи пацијентима с нересектабилним меланомом III и IV стадијума, после прогресије на таргет терапију и имунотерапију, и уколико нису доступне клиничке студије	IIb	B
Примена полихемиотерапије повећава стопу <i>RR</i> , али нема утицај на <i>OS</i>	IIb	B

Литература:

1. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26 Suppl 5:v126-32.

2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016; 63:201-17.
3. Turza K, Dengel LT, Harris RC, Patterson JW, White K, Grosh WW, et al. Effectiveness of imiquimod limited to dermal melanoma metastases, with simultaneous resistance of subcutaneous metastasis. *J Cutan Pathol*. 2010; 37(1):94-98.
4. Babović N, Jelić S, Kreačić S. Hemioterapija i hormonska terapija u lečenju melanoma i aktuelne kliničke studije. *Melanom, Udruženje onkoloških hirurga Srbije*; 2007. p. 139-44.
5. Babović N, Jelić S, Popov I. Terapija metastatskog melanoma. *Srp Arh Celok Lek*. 2000; 128:284-9.
6. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, Cognetti F, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000; 19(1):21-34.
7. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (1):158-66.
8. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. 2011; 47 (10):1476-83.
9. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multi-center randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (9):2745-2751.
10. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer*. 1989; 64:2024-9.
11. Jelić S, Babovic N, Kovcin V, Milicevic N, Milanovic N, Popov I, et al. Comparison of the efficacy of two different dosage dacarbazine-based regimens and two regimens without dacarbazine in metastatic melanoma: a single-centre randomized four-arm study. *Melanoma Res*. 2002 Feb; 12(1):91-8.
12. Mays SR, Nelson BR. Current therapy of cutaneous melanoma. *Cutis*. 1999; 63(5).
13. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ 3rd. Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105 (5):1774-99.
14. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, Croghan GA, Kottschade LA, Creagan ET, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2006; 106(2):375-82.
15. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(17):2823-30.
16. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: A meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol*. 2007; 25:5426-34.
17. Hamm C, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M; Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34:146-56.
18. Pejčić I, Vrbic S, Filipović S, Scekić M, Petković I, Pejčić Lj. Concurrent chemoimmunotherapy: is it still the best option for the treatment of metastatic melanoma in patients with good performance status? *J BUON*. 2010; 15(3):470-4

ЛЕЧЕЊЕ МЕТАСТАТСКОГ МЕЛАНОМА СЛУЗНИЦА И ОКА

Терапија метастатских меланома слузница базира се на истим принципима као и терапија метастатског кожног меланома. Ипак, треба имати на уму да је мутационо оптерећење код мукозних меланома релативно ниско у поређењу с меланомом коже (10), као и да се располаже малим бројем, углавном ретроспективних студија на малом броју оболелих.

Циљана молекуларна терапија. Мутација *BRAF* гена се ређе виђа код меланома слузница (3,6% - 16,5%) у односу на кутане меланоме (40% - 50%) (11). У студији корејских аутора анализирани су резултати лечења 27 пацијената који су између априла 2013. и децембра 2015. године примали *BRAF* инхибиторе (вемурафениб или дабрафениб); утврђено је да су *BRAF* инхибитори били једнако ефикасни код метастатских мукозних, као и код метастатских кутаних меланома (1). Због брзог настанка резистенције на *BRAF* инхибиторе пожељно је користити комбинацију *BRAF* и *MEK* инхибитора (2, 3).

Имунотерапија. Имунотерапија инхибиторима контролних тачака имуног система анти-*CTLA-4*, анти-*PD-1* и анти-*PD-L1* има клиничку ефикасност код метастатског меланома слузнице, иако је мали број података углавном из ретроспективних студија (4-6). У највећој ретроспективној анализи *PD-1* блокаде код мукозних меланома, у коју је укључен 121 пацијент, анализирани су резултати ниволумаба као монотерапије (86 пацијената) и ниволумаба комбинованог с ипилимумабом (35 пацијената). Резултати су поређени с резултатима лечења кутаног меланома. У монониволумаб групи *RR* је био 23,3% код мукозног меланома, у односу на 40,9% код меланома коже. Медијана *PFS* је била три месеца код мукозног у односу на 6,2 месеца код кутаног меланома. У комбинованој групи (ниволумаб + ипилимумаб) *RR* је био 37,1% код мукозног меланома, у односу на 60,4% код меланома коже. Медијана *PFS* је била 5,9 месеци код мукозног меланома, у односу на 11,7 месеци код кутаног меланома (6).

Терапија метастатског меланома ока. Упркос доступности ефикасних терапија за ерадикацију примарног меланома ока, више од половине оболелих развија метастатску болест која се, скоро увек, фатално завршава за неколико месеци. Најчешће метастазира хематогено у јетри (93%), плућима (24%) и костима (16%) (7). За сада не постоји стандардна терапија за увеални меланом у метастатској фази, јер ниједна терапија није показала продужено преживљавање. Због тога је терапија првог избора и даље учешће у клиничким студијама. Конвенционална системска хемиотерапија показала је ниску стопу *RR*, а према *NCCN* препорукама могу да се примене дакарбазин, темозоломид, паклитаксел, паклитаксел везан за албумин, комбинација карбоплатине и паклитаксела (8, 9).

Локална терапија метастаза меланома ока у јетри. За разлику од кожног меланома, увеални меланом најчешће метастазира у јетри (19, 10). Код већине пацијената метастазе су искључиво у јетри, и основни су узрок морбитета и морталитета (1, 12). Због тога се све више пажње посвећује терапији тих метастаза. Радијална хируршка ресекција метастаза у јетри продужава преживљавање (12), међутим, основни проблем је то што већина пацијената нису кандидати за ресекцију, због броја или дистрибуције метастаза. Може да се размотри и примена стереотаксне радиохирургије или *proton beam* терапија, за ограничен број метастаза. Пацијенти који нису кандидати за хирургију могу да буду кандидати за радиофреквентну аблацију, хемиемболизацију, имуоемболизацију и радиоемболизацију и изоловану перфузију јетре (13, 14, 15). Та локална терапија метастазе у јетри не продужава укупно преживљавање, осим скромног бенефита у селектованој групи пацијената. Уколико је захватање јетре веће од 50%, нема разлике у преживљавању (13).

Таргет терапија меланома ока. Мутације у Г-протеинском рецептору алфа-субјединица *GNAQ* и *GNA11* региструју се у око 85% меланоцитних тумора ока, укључујући бенигне невусе, примарне меланоме свих стадијума и метастатске лезије (16). Та открића су довела до покушаја примене *MEK* инхибитора селуметиниба код меланома ока. Међутим, у спроведеној студији фазе III није било разлике у *PFS* између групе која је лечена селуметинибом и дакарбазином, у односу на групу која је добијала плацебо и дакарбазин (16, 17).

Имунотерапија у лечењу метастатског меланом ока. Примене *PD-1* и *PD-L1* антитела ретко доводе до дуготрајних ремисија код пацијената с метастатским увеалним меланомом (18, 19), а степен контроле болести је нешто већи код пацијената без метастаза у јетри. Зато ће будуће студије бити усмерене на комбинацију имуноонколошке терапије с локалном терапијом метастаза у јетри (18). Примена анти-*CTLA-4* антитела, ипилимумаба, остварује *RR* 0% - 5%, у дози од 3 мг/кг ТТ, и 0% - 6,5% у дози од 10 мг/кг ТТ, уз *PFS* од три месеца, што указује на то да та терапија нема место у лечењу увеалног меланома. Док је стопа *RR* на монотерапију анти-*PD-1* антителима мала (до 7%), комбинованом имунотерапијом, ниволумабом и ипилимумабом, остварује се *RR* до 17%, додуше, у студијама с малим бројем пацијената (20). Потребне су клиничке студије на већем броју пацијената с меланомима ока ради тачније процене значаја имуноонколошке терапије. Ипак, неки пацијенти имају мање или више дуготрајне одговоре, о чему сведоче појединачни прикази случајева, због чега се у *NCCN* препорукама за системску терапију метастаза меланома ока препоручују имунотерапија и већ познати хемиотерапијски режими (дакарбазин, темозоломид, паклитаксел, албумин везани паклитаксел, карбоплатина и паклитаксел), као и *MEK* инхибитор траметиниб (9, 22).

Литература:

1. Kim HK, Lee S, Kim K, Heo MH, Lee H, Cho J, et al. Efficacy of BRAF Inhibitors in Asian Metastatic Melanoma Patients: Potential Implications of Genomic Sequencing in BRAF-Mutated Melanoma. *Translational Oncology*. 2016; 9(6):557–564.
2. Arozarena I, Wellbrock C. Overcoming resistance to BRAF inhibitors. *Ann Transl Med*. 2017; 5(19):387.
3. Wang X, Si L, Guo J. Treatment algorithm of metastatic mucosal melanoma. *Chin Clin Oncol*. 2014; 3(3):38.
4. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, Grimaldi AM, Sileni VC, Pigozzo J, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer*. 2014; 50:121-7.
5. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, Ott PA, Johnson DB, Tsai KK, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer*. 2016; 122:3354–62.
6. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2017; 35:226.
7. Collaborative Ocular Melanoma Study Group : COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119:670–676.
8. Van Raamsdonk CD, Bezroukove V, Green G et al. *N Engl J Med*, 363,2191–2199, 2010.
9. NCCN uveal melanoma
10. Collaborative Ocular Melanoma Study G. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119:670–6.
11. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, et al., Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93:1042–6.
12. Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D, Nathan FE, Shields CL, Shields JA, et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma *Cancer*. 2000; 89:1561–8.
13. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol*. 2014; 25:742–6.
14. Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Thornburg B, Frangos A, Sato T. Uveal melanoma metastatic to the liver: chemoembolization with 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 205:429–33.
15. Agazi AP, TSAI KK, Shoushtari AN, Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, et al. Clinical Outcomes in Metastatic Uveal Melanoma Treated With PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016 Nov 15; 122(21):3344–3353.
16. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, Milhem MM, Joshua AM, Kudchadkar RR, et al. Effect of Selumetinib vs Chemotherapy on Progression-Free Survival in Uveal Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* . 2014; 311(23): 2397–2405.
17. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(1):38–44.
18. Uveal melanom anti PD1
19. Karydis I, Chan PY, Wheeler M, Arriola E, Szlosarek PW, Ottensmeier CH. Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma *Oncoimmunology*. 2016 Feb 18;5(5):e1143997.
20. Uveal nivo ipi
21. Prikazi slucajeva
22. Kinsey EN, Salama AKS. Metastatic uveal melanoma - a review of current therapies and future directions. *Oncology & Hematology Review*. 2017; 13(2):100–106.



ЛЕЧЕЊЕ МЕТАСТАЗА МЕЛАНОМА У ЦЕНТРАЛНОМ НЕРВНОМ СИСТЕМУ

Инцидент метастаза у мозгу узрокованих меланомом износи око 50%, што меланом чини трећим најчешћим узрочником тих метастаза. Развој метастаза у мозгу код пацијената с меланомом представља последњу, терминалну фазу узнапредовале болести. Њихово лечење је фокусирано углавном на контролу симптома болести. Симптоматске метастазе узрокују значајне неуролошке проблеме, праћене великим морбидитетом. Просечно преживљавање нелечених пацијената је око три месеца. Као и код можданих метастаза других малигних тумора лечење је, до недавно, било базирано на неурохируршком лечењу, зрачној терапији и релативно занемарљивој улози цитотоксичне терапије. Током протекле декаде дошло се до нових сазнања у вези с геномом и специфичним мутацијама у меланому, и развоја нових терапијских стратегија које су побољшале преживљавање пацијената с узнапредовалом фазом болести (1, 2). При активном лечењу, просечно преживљавање је око девет месеци. Фактори који су повезани с прогнозом болести су животно доба пацијента, ECOG PS и број можданих метастаза (3).

Неурохируршко лечење

Неурохируршко лечење се примењује за солитарне, ресектабилне, тј. хируршки доступне метастазе које су праћене великим отоком, и чијим се уклањањем не очекује погоршање неуролошког дефицита пацијента (1, 4). Улога хирургије је у смањењу интракранијалног притиска, брзом побољшању симптома, као и хистопатолошкој верификацији саме промене. У клиничким студијама је показано да хируршко лечење остварује дуже преживљавање пацијената у односу на палијативно зрачење (1, 5). Код пацијената с две-три метастазе у мозгу, уколико је добар перформанс статус и постоји контрола системске болести, резултати комплетне хируршке ресекције слични су резултатима ресекције једне солитарне метастазе

(1, 5). Код мултиплих метастаза могуће је разматрати неурохируршко лечење главне симптоматске лезије, уколико је то корисно за пацијента, односно уколико је његово опште и неуролошко стање добро и, посебно, уколико даље лечење може да се настави стереотаксичном хирургијом (1).

Стеротаксична радиохирургија (СРХ)

Ефикасност СРХ не зависи од врсте и порекла тумора. Поред броја метастаза, остали фактори који утичу на избор лечења су локализација лезије (уколико је хируршки нересектабилна или је у елоквентним подручјима) и опште стање пацијента.

Већина студија које пореде хирургију и стереотаксичну радиохирургију показале су сличну ефикасност, с тим што ниједна од њих није била рандомизована, те постоји могућност селекционе пристрасности у резултатима. Свакако, стереотаксна хирургија је мање инвазивна и има бољи однос цене и ефикасности (1).

Највећу корист СРХ постиже у локалној контроли малих можданих лезија испод 30 мм, код пацијената с мање од три промене (1-6). У тој индикацији, локална контрола се постиже после једне године код 80% до 90% пацијената и с медијаном преживљавања од шест до дванаест месеци.

До сада није било клиничких студија које би упоредиле ефикасност неурохирушког лечења и СРХ. Рандомизоване клиничке студије фазе 3 које процењују ефикасност СРХ заједно с палијативном зрачном терапијом ендокранијума у односу на моно-СРХ, за пацијенте с једном до три метастазе, показале су бољу локалну контролу болести у мозгу, али без утицаја на преживљавање пацијената, уз опадање когнитивних функција у поређењу с моно-СРХ (7, 8). Стога, Америчко друштво за радијациону онкологију не препоручује рутинску примену палијативне зрачне терапије после стереотаксне радиохирургије (9).

Код пацијената који имају до десет лезија, СРХ може да се примени јер су истраживања указала да је волумен, а не број метастаза, пресудан за исход лечења (1, 9). У студији из Јапана није било разлике у преживљавању између пацијената с две до четири метастазе, и групе код којих је стереотаксном радиохирургијом лечено од пет до десет метастаза (10, 11). Максимални волумен који може да се третира са СРХ је до 40 cm³. За метастазе чији је волумен преко 10 cm³ саветује се фракционисано зрачење с дозом од 10 Gy, и понављање у интервалу од једне до четири недеље (10, 11).

Ране и касне компликације после СРХ забележене су код 10% до 40% пацијената, али су озбиљне компликације ретке. Акутни едем може да се развије у прве две недеље, уз главобољу, мучнину, повраћање и погоршања неуролошког дефицита, али су све те реакције реверзibilне уз примену системских кортикостероида. Касне компликације су крварење и радионекроза, јављају се код 1% до 17% пацијената, а чешће су код лезија већег дијаметра. Због тога се за веће лезије све више примењује стереотаксична фракционисана радиохирургија (СФРХ) (1, 11).

Стереотаксна радиохирургија после хируршке ресекције. Постоперативна СРХ, у циљу смањења локалног релапса и избегавања когнитивног дефицита који изазива радиотерапија целог мозга, испитивана је у више ретроспективних и проспективних студија које су, после једне године, утврдиле стопе локалне контроле болести код 70% до 90% пацијената и медијану преживљавања 10-17 месеци (12). Ти резултати иду у прилог исте ефикасности СРХ у односу на радиотерапију целог мозга, али без нежељеног когнитивног дефицита. Ризик од радионекрозе је већи код СРХ у односу на палијативну радиотерапију, посебно код већих лезија, што може

да се превазиђе применом стереотаксичне фракционисане радиохирургије. Додатне рандомизоване студије су неопходне за коначни закључак о месту стереотаксне радиохирургије после хируршке ресекције.

Стереотаксна радиохирургија код рекурентних метастаза у мозгу (13-16).

Понављани третмани стереотаксичном радиохирургијом за нове метастазе после иницијалног СРХ, без додатне примене палијативне радиотерапије целог мозга, остварују високу стопу локалне контроле болести, мали ризик од токсичности и задовољавајуће укупно преживљавање и преживљавање без неуролошке прогресије (*NPFS*). У великој ретроспективној студији код пацијената који су имали мултипле третмане СРХ, збирни волумен, а не број метастаза, и GPA скор, имали су утицај на дужину преживљавања (1, 13-16).

Системска терапија код меланома с метастазама у мозгу

Развој можданих метастаза током системског лечења меланома удружен је с лошим исходом болести. Откриће *BRAF* и имуних чекпоинт инхибитора знатно је побољшало прогнозу пацијената с узнапредовалим и/или метастатским меланомом. Међутим, ране клиничке студије с новим таргет и имунолошким лековима углавном нису укључивале пацијенте с можданим метастазама, због чега корист у преживљавању од нових терапијских стратегија у тој категорији пацијената остаје недовољно позната.

Ипак, ретроспективне анализе тих пацијената лечених у периоду пре и после 2011. године, која се сматра годином меланома због открића нових таргет лекова, указују на то да се укупно преживљавање знатно продужило - са 7,5 на чак 22,7 месеци (1, 16-20). Примена дабрафениба и траметиниба доводи до значајних интракранијалних одговора. Додатно, резултати студија објављених током 2017. и 2018. године указују на то да примена инхибитора контролних тачака знатно продужава преживљавање и пацијената с можданим метастазама (1, 16-20). Комбинација ипилимумаба и ниволумаба, према резултатима студија *CheckMate 204* и *ABC*, доводи до значајних интракранијалних и екстракранијалних одговора код 50% пацијената, а одговори су дуготрајни (17). У студији фазе 2 код 79 пацијената, примена ниволумаба и ипилимумаба условила је интракранијални одговор код 46% пацијената (комплетан интракранијални одговор код 17%). У истој студији, монотерапијом ниволумабом остварен је интракранијални одговор код 20% пацијената (комплетан одговор код 12%). Незадовољавајући одговор од само 6% забележен је код пацијената који су имали релапс после локалне терапије и лептоменингеалну болест (17).

Стереотаксна радиохирургија примењује се истовремено са системском терапијом. Код примене имунотерапије није потребно одлагање до спровођења стереотаксне радиохирургије. Таргет терапија може да се започне и пре стеротаксне радиохирургије, с тим што је потребна пауза од једног до три дана пре и после примене СРХ.

Палијативна радиотерапија целог мозга (енгл. *Whole brain radiotherapy, WBRT*)

Примена палијативне радиотерапије целог мозга у олигометастатској болести код пацијената с меланомом свакако је изазов због многих фактора; урођене радио-резистенције меланома, савремених лекова који продиру кроз крвно-мождану баријеру, као и опасности од неуро-когнитивног дефицита који изазива *WBRT* (1, 21). *WBRT*, према до сада спроведеним клиничким студијама, није знатније допринео дужем преживљавању, али је зато утицао на добру локалну контролу болести у мозгу, уколико друге терапијске опције нису биле индикуване или нису ефикасне (1, 22). Такође, може да се примени уколико постоји лептоменингеална карциноматоза. Према различитим студијама, одговор после палијативне радиотерапије целог мозга, у смислу побољшања неуролошког дефицита, забележен је код 60% пацијената, али није познато колики је удео примене антиедематозне терапије кортикостероидима на тај одговор. Најчешћа примењивана доза је 30 Gy у десет фракција. *WBRT* се индикује у зависности од општег стања и годишта пацијента, као и екстракранијалне узнапредовалости основне болести (1, 23). Нажалост, *WBRT* може да резултира неуро-когнитивном дисфункцијом - проблемима с меморијом и способношћу учења. Развојем радиотерапије и нових техника зрачења, *WBRT* се спроводи уз заштиту хипокампалне регије (хипокампална регија се контурише с маргином од 5 мм), у циљу побољшања квалитета живота пацијената (24). Такође, *WBRT* уз конкомитантну употребу мемантина, смањује могућност неуро-когнитивне дисфункције (25).

Радиотерапија целог мозга после хируршке ресекције и стереотаксне радиохирургије

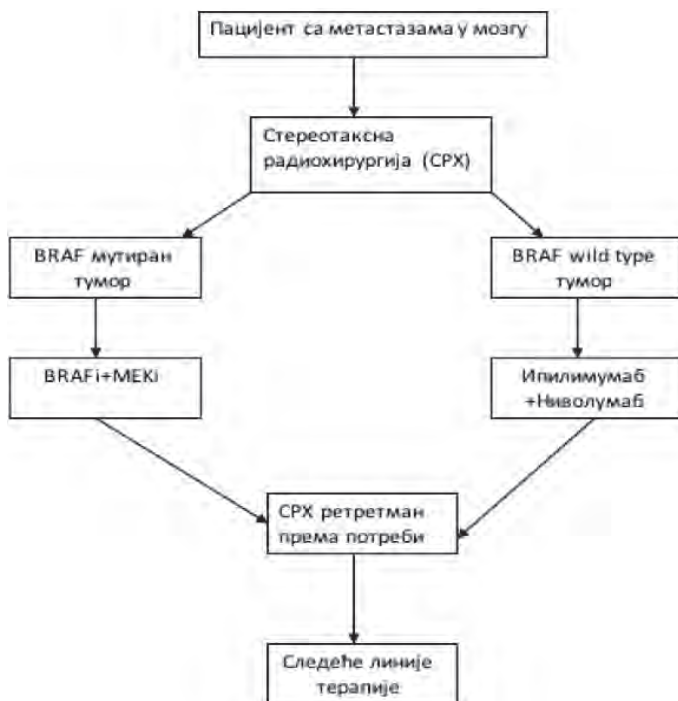
Примена адјувантне радиотерапије после хирургије, у циљу деловања на микрометастатску болест, предмет је дебате последњих година. Три велике студије фазе 3 и једна метаанализа утврдиле су да радиотерапија целог мозга, после хирургије, повећава локалну контролу болести, али не утиче на преживљавање, уз значајно погоршање когнитивних функција (1, 21, 26, 27). За сада нема рандомизованих студија које би поредиле ефикасност адјувантне радиотерапије целог мозга с понављаним третманима стереотаксичном радиотерапијом током праћења, али према најновијим *NCCN* смерницама, адјувантна стереотаксна хирургија има предност у односу на адјувантну радиотерапију целог мозга. У светлу чињенице да системска терапија има значајнији ефекат на контролу болести у ЦНС од радиотерапије, поставља се питање улоге радиотерапије целог мозга, код пацијената с метастазама меланома у ЦНС.

У рандомизованој студији која је поредила СРХ и СРХ у комбинацији с палијативном радиотерапијом целог мозга, утврђени су значајни когнитивни дефицити у групи која је примала и радиотерапију, те је Америчко друштво за радијациону онкологију препоручило да се радиотерапија целог мозга не примењује рутински после СРХ, код пацијената с малим бројем метастаза (7).

Лечење ЦНС метастаза меланома	Ниво доказа	Степен препоруке
Хирургија је метода избора за солитарне (1-3), ресектабилне, тј. хируршки доступне метастазе које су праћене великим едемом, јер пружа брзо смањење интракранијалног притиска и смањење симптома	IIa	Б
Стереотаксична радиохирургија може да се размотри за метастазе мање од 30 мм у ЦНС, јер доводи до боље локалне контроле тумора и продужава преживљавање пацијената. Може да се примени и за више од 10 метастаза, уколико су оне малог волумена	IIa	Б
Системска терапија меланома с метастазама у ЦНС примењује се истовремено с локалном терапијом, према смерницама за системско лечење	IIa	Б
Палијативна радиотерапија ЦНС може да се препоручи за мултипле симптоматске метастазе, само уколико друге терапијске опције (хирургија, системска терапија, стереотаксна радиохирургија) нису индиковане или нису доступне, и уколико је очекивано преживљавање дужи од три месеца	IIa	Б

У закључку, *WBRT* се у лечењу метастаза меланома у ЦНС данас примењује код пацијената с мултиплим метастазама у мозгу, код којих нису индиковане или нису доступне друге терапијске опције (хирургија, стереотаксна хирургија, системска терапија), уколико је очекивано преживљавање дужи од три месеца. Такође, примењује се у случају лептоменингеалне карциноматозе уз системску терапију.

Према *ESMO* и *NCCN* препорукама, пацијенти с метастазама у мозгу од меланома захтевају мултидисциплинарни приступ лечењу, а треба да буду разматрана четири терапијска модалитета: неурохирургија, стереотаксна радиохирургија, таргет терапија *BRAFⁱ + MEKⁱ* и имунотерапија. Палијативну радиотерапију целог мозга треба избегавати и применити само ако су исцрпљене све друге могућности. Оптимална секвенца лечења још није позната, али на основу укупне стопе одговора и података о преживљавању без прогресије, комбинација ипилимумаба и ниволумаба може да се препоручи као прва линија терапије код пацијената с малим оптерећењем тумором у ЦНС. На слици 16 су приказане нове *ESMO* препоруке за лечење метастаза у мозгу код меланома:



Слика 16. Алгоритам лечења метастаза у мозгу према препорукама Европског друштва за медикалну онкологију

Литература:

1. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017; 19(2):162-174.
2. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77:655-661.
3. Nieder C, Marienhagen K, Geinitz H, Grosu AL. Can current prognostic scores reliably guide treatment decisions in patients with brain metastases from malignant melanoma? *J Cancer Res Ther.* 2011; 7:47-51.
4. Goldinger SM, Panje C, Natah P. Treatment of melanoma brain metastases. *Curr Opin Oncol.* 2016; 28:159-165.
5. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets. *Cancer Discov.* 2015; 5(11):1164-1177.
6. Wilkins A, Furness A, Corbett RW, Bloomfield A, Porta N, Morris s, et al. The melanoma-specific graded prognostic assessment does not adequately discriminate prognosis in a modern population with brain metastases from malignant melanoma. *Br J Cancer.* 2015; 113:1275-1281.

7. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316(4):401-409.
8. Prabhu RS, Press RH, Patel KR, Boselli DM, Symanowski JT, Lankford SP, et al. Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone Versus Surgical Resection and SRS for Large Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(2):459-467.
9. American Society for radiation Oncology. Choosing Wisely. Available from: <http://www.choosing-wisely.org/societies/american-society-for-radiation-oncology/>
10. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(4):387-95.
11. Hasegawa T, Kato T, Yamamoto T, Iizuka H, Nishikawa T, Ito H, et al. Multisession gamma knife surgery for large brain metastases. *J Neurooncol*. 2017; 131(3):517-524.
12. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, Zhang Z, Chan K, Yamada Y, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88(1):130-136.
13. Kim DH, Schultheiss TE, Radany EH, Badie B, Pezner RD. Clinical outcomes of patients treated with a second course of stereotactic radiosurgery for locally or regionally recurrent brain metastases after prior stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2013; 115(1):37-43.
14. Kondziolka D, Kano H, Harrison GL, Yang HC, Liew DN, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011; 114(3):792-800.
15. Shultz DB, Modlin LA, Jayachandran P, Von Eyben R, Gibbs IC, Choi CYH, et al. Repeat courses of stereotactic radiosurgery (SRS), deferring whole-brain irradiation, for new brain metastases after initial SRS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(5):993-999.
16. Gaudy-Marqueste C, Dussouil AS, Carron R, Troin L, Malissen N, Loundou A, et al. Survival of melanoma patients treated with targeted therapy and immunotherapy after systematic upfront control of brain metastases by radiosurgery. *Eur J Cancer*. 2017; 84:44-54.
17. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicenter randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 May; 19(5):672-681.
18. Tio M, Wang X, Carlino MS, Shivalingam B, Fogarty GB, Guminski AD, et al. Survival and prognostic factors for patients with melanoma brain metastases in the era of modern systemic therapy. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018 Jul; 31(4):509-515.
19. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multi-cohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul; 18(7):863-873.
20. Zhang I, Formenti SC, Knisely JPS. Immunotherapy Plus Stereotactic Radiosurgery: Building on the Promise of Precision Medicine for CNS Malignancies-PART 2: Existing Experience and Considerations for Future Trials. *Oncology (Williston Park)*. 2018 Mar 15; 32(3):e33-e37.
21. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA*. 1998; 280:1485-1489.
22. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology: Cutaneous melanoma version 01.2019. Available from: <http://www.nccn.org>
23. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, Corrie P, Jefferies S. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol*. 2015; 16:e486-e497.

24. Cramer CK, Yoon SW, Reinsvold M, Joo KM, Norris H, Hood RC, et al: Treatment planning and delivery of whole brain irradiation with hippocampal avoidance in rats. *PLoS One*. 2015; 10:e0143208.
25. Day J, Zienius K, Gehring K, Grosshans D, Taphoorn M, Grant R, et al. Interventions for preventing and ameliorating cognitive deficits in adults treated with cranial irradiation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 12:CD011335.
26. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295(21):2483-2491.
27. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2):134-141.



РАДИОТЕРАПИЈА МЕЛАНОМА

Ћелијске културе меланома показују изражену хетерогеност у одговору на апликавање исте дозе зрачења, што у великој мери објашњава предрасуде о радиорезистентности меланома и неуједначеност ставова о примени радиотерапије у његовом лечењу. Зато се сугерише индивидуализовани приступ у спровођењу радиотерапије, који треба да се прилагоди локализацији и величини примарног тумора, као и општем стању болесника. Подаци о оптималној прескрипцији и фракционисању дозе зрачења нису усаглашени, па опште прихваћен протокол радиотерапије меланома не постоји. Новије студије показују подједнаку ефикасност примене конвенционалних и хипофракционисаних режима зрачења. Због кумулативне токсичности, посебан опрез је потребан када се радиотерапија примењује истовремено са системском терапијом. У групи системских лекова, у том смислу издвајају се *BRAF* инхибитори чија се примена не препоручује уз радиотерапију, али је опрез потребан и за имунотерапију интерфероном *alfa -2b* и *check-point* инхибиторима.

Радиотерапија се у лечењу меланома примењује као:

1. Адјувантна радиотерапија
 - a. примарног меланома: код врло одабране групе пацијената: меланом с дезмопластичном компонентом, непрецизно дефинисан статус ресекционих маргина, за меланоме с израженим неуротропизмом или код рецидивантних меланома;
 - b. регионалних лимфних чворова: уколико постоји екстракапсуларно ширење (ECE+) и/или уколико су захваћени:
 - паротидна регија: ≥ 1 лимфни чвор без обзира на величину туморског депозита
 - врат: ≥ 2 лимфна чвора и/или туморски депозит ≥ 3 цм унутар захваћеног чвора
 - аксиле: ≥ 2 лимфна чвора и/или туморски депозит ≥ 4 цм унутар захваћеног чвора
 - ингвинуми: ≥ 3 лимфна чвора и/или туморски депозит ≥ 4 цм унутар захваћеног чвора
2. Палијативна радиотерапија
 - a. нересектабилног или инооперабилног примарног тумора;
 - b. сателитских чворова или „*in-transit*“ метастаза у лимфном чворовима;
 - c. удаљених метастаза

Волумен зрачења: у адјувантној терапији примарног меланом, клинички циљни волумен (CTV) треба да обухвати цео ожиљак с маргином 1-2 цм, зависно од дебљине примарног тумора (*Breslow*). Адјувантна радиотерапија регионалних лимфних чворова треба да обухвати целу групу дренажних лимфних чворова, у којима је потврђено метастатско ширење болести. У циљу спровођења палијативне радиотерапије, циљни волумен треба да обухвати макроскопски видљив тумор (GTV) с маргином 1-2 цм, зависно од регије која се зрачи и примењене технике зрачења. За терапију олигометастатске болести ЦНС, јетре и плућа, може да се примени нека стереотаксична техника зрачења, док се у случају већег броја метастаза у ЦНС и костима, палијативна радиотерапија целог мозга и ледираних коштаних структура најчешће спроводи конвенционалном техником зрачења. Интраокуларни меланом може успешно да се лечи применом транскутане радиотерапије протонима или контактне брахитерапије, уз очувану функционалност оболелог ока у великом проценту.

Доза зрачења: Не постоји јединствени протокол којим се дефинише терапијска доза зрачења за меланом, која пре свега зависи од величине циљног волумена и околних ризичних органа. Адјувантна радиотерапија стандардно се спроводи апликовањем дозе од око 50 Gy у 25 фракција, или применом хипофракционисаног режима зрачења уз апликовање дозе 30-36 Gy у пет до шест фракција, две фракције седмично. Индивидуализованим приступом, када је то могуће, у појединим случајевима долази у обзир и апликовање веће терапијске дозе зрачења. Зависно од положаја, облика и величине циљног волумена, као и неопходности поштеде околних ризичних органа (OAR), зрачење се обично спроводи применом неке од конформалних техника зрачења (3D-CRT, IMRT). Радиотерапија *lentigo maligna melanoma* најчешће се спроводи помоћу апарата за kV X-зрачење (енергије 60-160 kV), апликовањем дозе од 45 Gy у 10 фракција, током две седмице.

Препоруке за радиотерапију меланом	Ниво доказа	Степен препоруке
Уколико хирургијом није могуће постићи маргине без тумора, неопходни су други терапијски модалитети ради постизања локалне контроле тумора (изолована перфузија екстремитета, радиотерапија, криотерапија)	IIa	Ц
Код <i>lentigo maligna melanoma</i> који није погодан за хируршку терапију, због величине локализације и/или узраста пацијента, може да се примени радиотерапија којом може да се оствари добра локална контрола тумора	IIa	Ц
Код дезмопластичног меланом, код којег није постигнута одговарајућа ресекција с препорученим маргинама (маргине <1 цм, или постојање микроскопски или макроскопски резидуалног тумора), индикована је постоперативна радиотерапија	IIa	Б

Ради боље локалне контроле тумора може да се размотри локална радиотерапија сателитских и <i>ин трансит</i> метастаза	IIa	Ц
Ради боље локалне контроле тумора и смањења стопе релапса може да се размотри постоперативна адјувантна радиотерапија, уколико су захваћена више од три лимфна чвора, ако постоји пенетрација капсуле и уколико је метастаза већа од 3 цм	IIa	Б
Уколико постоји индикација за радиотерапију лимфног басена, потребно је да се она спроведе с 50 до 60 Gy у конвенционалним фракционисаним дозама (5x1,8–2,5 Gy недељно)	IIa	Б
Нема доказа о утицају постоперативне адјувантне радиотерапије на укупно преживљавање	-	Б
За локалну контролу симптома и превенцију компликација индикована је радиотерапија метастаза у костима	IIa	Ц
Кумулативна доза зрачења метастаза у кожи, субкутаном ткиву или лимфним чворовима, требало би да износи најмање 30 Gy. Мањи тумори имају бољи проценат одговора на терапију, те је потребно на време донети индикацију за радиотерапију	IIa	Ц

Литература:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma (Version 1.2018. 2018). Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf.
2. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington; 2008.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser M, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2013.
4. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keiholz U, Pentheroudakis G. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23(7): 86-91.
5. Strojjan P. Role of radiotherapy in melanoma management. *Radiol Oncol.* 2010 Mar; 44(1): 1–12.
6. Mahadevan A, Patel VL, Dagoglu N. Radiation Therapy in the Management of Malignant Melanoma. *Oncology (Williston Park).* 2015 Oct; 29(10):743-51.
7. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:1049-60.
8. Guadagnolo BA, Prieto V, Weber R, Ross MI, Zagars GK. The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Local Management of Desmoplastic Melanoma. *Cancer.* 2013; 120(9):361-8.



КОМБИНАЦИЈА СИСТЕМСКЕ ТЕРАПИЈЕ МЕЛАНОМА И ДРУГИХ ВИДОВА ТЕРАПИЈЕ (РАДИОТЕРАПИЈА, ЛОКАЛНА ТЕРАПИЈА)

Мултидисциплинарни тим је обавезан у одлучивању о лечењу пацијента с меланомом у сваком стадијуму болести. Селекција пацијената за комбинацију системске и локалне терапије зависи од: локализације лезија, величине и броја лезија, животног доба и општег стања пацијента, постојања интракранијалних метастаза уз евентуалне неуролошке дефиците, претходно примењене терапије, очекиваних нежељених ефеката терапије и одговора на системску терапију, као и очекиваног преживљавања. У светлу савремених терапијских модалитета метастатског меланомом, комбинација локалне и системске терапије може значајно да утиче, на основу раних фаза студија, на *ORR*, као и дужину одговора (1-2).

Комбинација таргет терапије и имунотерапије. У току су истраживања која анализирају ефикасност и безбедност комбинације таргет терапије и имунотерапије, као и студије које се баве испитивањем најефикаснијег секвенцирања таргет терапије и имунотерапије.

Комбинација интралезионих терапија и системске терапије. *Талимоген лахерпервек (T-VEC)* је први у својој класи, онколитични вирус изведен из вируса херпес симплекс типа који је показао клиничку ефикасност како у регресији тумора директним интралезионим ефектом, тако и смањењем удаљених метастаза индукцијом системског антитуморског имунитета (3, 4). Резултати студије *OPTIM*, 2014. године, позиционирале су *T-VEC* као терапију избора код пацијената с нересектабилним IIIб стадијумом меланомом и стадијума IV M1а, с лезијама доступним за интралезиону примену. Одговор на терапију који настаје у првих дванаест месеци и траје најмање шест месеци, континуирано, постигнут је код 16% vs 2% уз $p < 0,001$, код пацијената који су локално примали *T-VEC*. Интралезиона *T-VEC* примена резултирала је смањењем величине за $\geq 50\%$ код 64% третираних лезија, али и истовременим смањењем 34% нетретираних лезија и смањењем 15% висцералних лезија. Како је интралезиона *T-VEC* апликација показала знатно боље резултате него поткожна апликација *GM-CSF*, *T-VEC* је одобрен у ЕУ, код одраслих пацијената с нересектабилним стадијумом IIIб–IVM1а меланомом и у САД, код пацијената с поновљеним, неоперабилним меланомом као локална терапија, с циљем да индукује регресију тумора у третираној лезији и антитуморски одговор у удаљеним метастазама (ниво препорука 2B). Уколико *T-VEC* није доступан, може да се препоручи и *GM-CSF*, *IL-2*, *BCG*, *IFN* (ниво препорука 2B) (1, 2). На основу резултата студија фазе Ib/II пацијената с метастатским меланомом који су лечени комбинацијом *T-VEC* и имунотерапије (ипилимумабом и пембролизумабом)

регистровани су знатно бољи одговори него при примени монотерапије. Те комбинације у раним фазама студија указују на удвостручене *ORR*, док је *CR* више него удвостручен, без знатног увећања нежељених ефеката комбиноване терапије (4).

Комбинација радиотерапије и системске терапије. Последњих година се увидело да радиотерапија може да буде атрактиван партнер у комбинацији с другим имунотерапеутицима, пре свега анти-*PD-1* и анти-*PD-L1* антителима. Ефекти радиотерапије укључују локалну контролу тумора, а могућ је и утицај зрачења на имунски посредован одговор, што је на основу деценијских претклиничких истраживања почело да се примењује у данашњој клиничкој пракси (5-7). Недавно је објављена метаанализа осам опсервационих кохортних студија, која показује да истовремено започињање стереотаксне радиохирургије за метастазе у ЦНС, уз имунотерапију инхибиторима контролних тачака, даје супериорније резултате у односу на секвенцијалну примену (8). Истовремена примена стереотаксне радиохирургије и имуноонколошке терапије, значајно је продужила укупно преживљавање (OR 1,74; $p=0,011$) (8).

Комбинација *BRAF* инхибитора с радиотерапијом можданих метастаза, конвенционалним фракционисањем читавог мозга, може да изазове повећање токсичности, пре свега акутне кожно токсичности, те је стереотаксична фракционисана радиотерапија или радиохирургија пожељна у случају истовремене или секвенцијалне примене *BRAF* инхибитора. *BRAF* инхибитори имају већи ефекат на повећање ефекта зрачења него *MEK* инхибитори. Подаци су добијени из ограниченог броја студија с малим бројем пацијената, јер су студије фазе III с таргет терапијом и имунотерапијом углавном искључивале пацијенте с активним метастазама на мозгу (9).

Литература:

1. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology: Cutaneous melanoma version 01.2019. Available from: <http://www.nccn.org>
2. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(Suppl 5): v126- v132.
3. Andtbacka RH, Ross M, Puzanov I, Milhem M, Collichio F, Delman KA, et al. Patterns of clinical response with Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in patients with melanoma treated in the OPTiM phase III clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(13):4169-4177.
4. Dummer R, Hoeller C, Gruter IP, Michielin O. Combining talimogene laherparepvec with immunotherapies in melanoma and other solid tumors. *Cancer Immunol Immunother.* 2017 Jun; 66(6):683-695.
5. Salama AK, Postow MA, Salama JK. Irradiation and immunotherapy: from concept to the clinic. *Cancer.* 2016; 122(11):1659-1671.
6. Zahnreich S, Mayer A, Loquai C, Grabbe S, Schmidberger H. Radiotherapy with BRAF inhibitor therapy for melanoma: progress and possibilities. *Future Oncol.* 2016; 12(1): 95-106.
7. Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Rodriguez-Abreu D, Lara-Jimenez P. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017 Dec 23; 9:5-11.

8. Lu VM, Goyal A, Rovin RA, Lee A, McDonald KL. Concurrent versus non-concurrent immune checkpoint inhibition with stereotactic radiosurgery for metastatic brain disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2018 Nov 3. doi: 10.1007/s11060-018-03020-y.
9. Mastorakos P, Xu Z, Yu J, et al. BRAF V600 Mutation and BRAF Kinase Inhibitors in Conjunction With Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Melanoma Metastases: A Multicenter Retrospective Study. *Neurosurgery.* 2018 May 29.

ПРАЋЕЊЕ (енгл. *FOLLOW-UP*) ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД МЕЛАНОМА

Учесталост контролних прегледа и обим дијагностичких процедура зависи од стадијума болести (Табела 17). Период активног праћења пацијената требало би да буде десет година, после чега су потребни само редовни самопрегледи и преглед целокупне коже једном годишње, у циљу детекције нових меланома (IIa, A). Самопреглед пацијента је најважнија компонента контроле и може да доведе до раног препознавања и дијагнозе релапса болести, прогресије и нових меланома. Пацијент мора да добије инструкције за самопреглед коже и детекцију релапса болести (IIa, A).

За **меланоме ниског ризика (стадијум *in situ* и IA)**: клинички преглед је довољан, с посебним освртом на целокупан преглед коже. Прегледе обављати сваких шест месеци три године, потом једном годишње до десет година.

За **меланом средњег ризика (стадијуми IB–IIB)**: клинички преглед с посебним освртом на целокупни преглед коже, детекцију сателитских и *in transit* метастаза, и метастаза у регионалним лимфним чворовима, ЛДХ, уколико је могуће серумски маркер С100 и ултразвучни преглед регионалних лимфних басена. Прегледи се обављају прве три године на три месеца, четврте и пете године на шест месеци, а потом на дванаест месеци до десете године.

За **меланом високог ризика (стадијум IIC–III)**: клинички преглед с посебним освртом на целокупни преглед коже, детекцију сателитских и *in transit* метастаза, и метастаза у регионалним лимфним чворовима, ЛДХ, уколико је могуће С100 и ултразвучни преглед регионалних лимфних басена. Прегледи се обављају првих пет година на три месеца, а потом на шест месеци до десете године. Осим наведених претрага, неопходно је урадити МСЦТ прегледе једном у шест до дванаест месеци током пет година, или раније, у случају симптома или повишених вредности ЛДХ или С100.

Уколико код пацијента није учињен СЛНБ, неопходно је пратити га као високоризични меланом, свака три месеца, пет година, уз радиографију плућа и срца, УЗ регионалних лимфних чворова, абдомена и мале карлице, ЛДХ и, уколико је могуће, С100.

За стадијум IV, иницијална дијагностика и касније дијагностичке процедуре зависе од примењене терапије, с тим што је процену ефикасности терапије потребно обављати помоћу истих дијагностичких процедура које су спроведене на почетку лечења.

Табела 24. Шема праћења у месечним интервалима с препорученим прегледима (модификовано према немачким смерницама)

Стадијум	физикални преглед	УЗ преглед ЛЧ	Лаб. С100Б	МССТ прегледи
Година	1-3 4+5 6-10	1-3 4+5 6-10	1-3 4+5 6-10	1-3 4+5 6-10
IA*	6 м. 12 м. 12 м.	- - -	- - -	- - -
IB-IIВ	3 м. 6 м. 6-12 м.	6 м.** - -	3 м. - -	- - -
IIС-IV***	3 м. 3 м. 6 м.	3 м. 6 м. -	3 м. 6 м. -	6 м. - -

*уколико је Breslow <0.8 mm; **само када је учињена SLNB иначе као IIС; ***за P0 стадијуме, м=месец

Процедура	Препорука	Ниво доказа	Степен препоруке
Самопреглед пацијента	Да	IIa	Б
Целокупан клинички преглед	Да	I	Б
Ултразвук регионалних лимфних чворова: стадијум IV и виши	Да	I	А
С100 уколико је могуће: стадијум IV и виши	Да	IIa	А
Радиографија плућа и срца	Не	III	Б
Ултразвук абдомена	Да, за IIС, III-IV уколико ЦТ није доступан	IIб	Б
СТ грудног коша/ абдомена/мале карлице	Да, за IIС, III-IV	IIб	А
Сцинтиграфија скелета	не рутински	IIб	Б

Пријава пацијента националном Регистру за меланом

Током периода праћења, обавеза лекара терцијарне установе и одговорног лекара јесте да све релевантне податке о клиничком току и предузетим мерама лечења унесе у основани Регистар за меланом, ради праћења броја пацијената, квалитета и трошкова лечења.

Палијативна и супортивна нега

Циљ палијативне неге пацијената оболелих од меланома јесте побољшање квалитета њиховог и живота њихове породице. У специјализованим амбулантима спроводе се превенција и лечење, пре свега канцерског бола, али и свих других пратећих симптома, укључујући и психичке и психосоцијалне проблеме. Супортивна нега помаже пацијенту и његовој породици да се суоче и боре с малигном болешћу и нежељеним ефектима терапије. Та нега пружа пацијенту максималну корист од терапије и најбољи

могући квалитет живота током болести. Терминална нега је важан део палијативне неге и односи се на бригу о пацијенту током последњих дана или недеља живота (1-5). Детаљи о палијативном лечењу су наведени у Националном водичу за палијативно збрињавање онколошких болесника (6).

Литература:

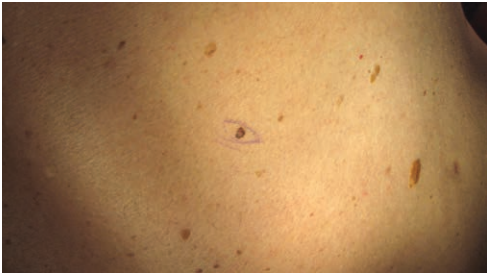
1. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5:v126-32.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016; 63:201-17.
3. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. S3-guideline „diagnosis, therapy and follow-up of melanoma“ short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11(6):563-602.
4. NCCN Clinical Practice guidelines in oncology v2.2018. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
5. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand 2018. Available from: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>
6. Милићевић Н, Готовић Ј, Бошњак С, Налић Д. Палијативно збрињавање онколошких болесника – национални водич за лекаре опште праксе. Републичка стручна Комисија за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе. Медицински факултет Универзитета у Београду 2004.



АТЛАС КЛИНИЧКИХ МАНИФЕСТАЦИЈА ПРИМАРНОГ МЕЛАНОМА КОЖЕ

Проф. др Маријан Новаковић, Проф. др Лидија Кандолф Секуловић,
Доц. др Даница Тиодоровић, Асист. др Татјана Рош, др Милица Рајовић

Значај дермоскопије у дијагностици пигментних промена на кожи



а.



б.

Слика 1. "Микромеланом". Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 0.12 mm.

а. пигментна промена на трупу пречника 3x5 mm; б. дермоскопија



а.



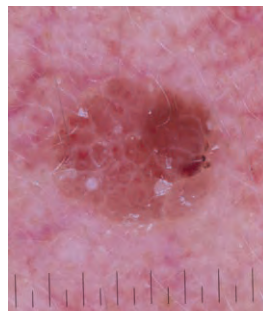
б.

Слика 2. "Микромеланом", melanoma microinvasivum.

а. пигментна промена на левој глутеалној регији 4x4 mm; б. дермоскопија



а.

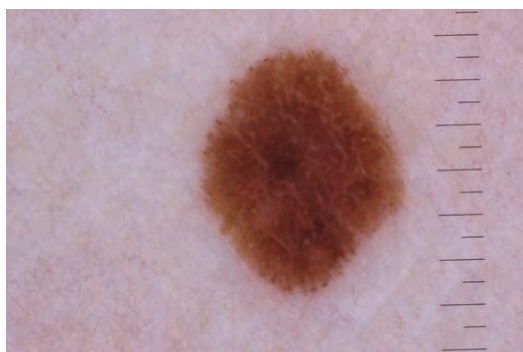


б.

Слика 3. "Микромеланом". *Melanoma nodulare*, Бреслоу 1.1 мм, рТ2а
а. хипопигментована папула на левом образу 5х4 мм; б. дермоскопија



а.

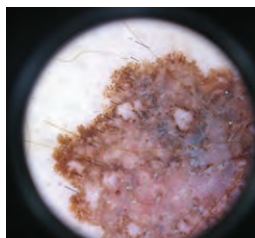


б.

Слика 4. "Микромеланом". *Melanoma in situ*.
а. пигментна промена на десном стопалу 5х4 мм; б. дермоскопија



а.

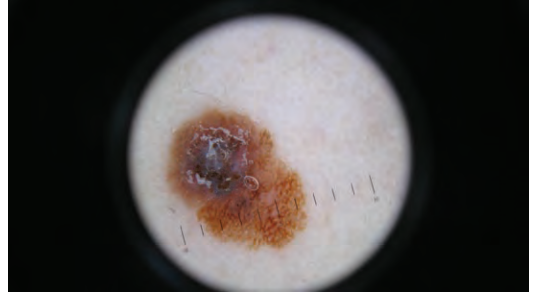


б.



ц.

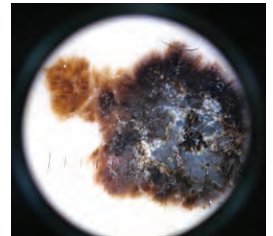
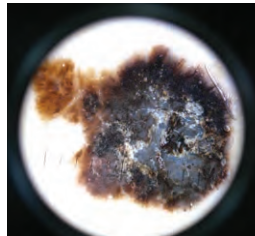
Слика 5. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 0,45 мм, рТ1а
а. клиничка слика; б и ц. дермоскопија



а.

б.

Слика 6. Суперфицијално ширећи меланом Бреслоу 1.1 mm, pT2a
а. клиничка слика; б. дермоскопија.

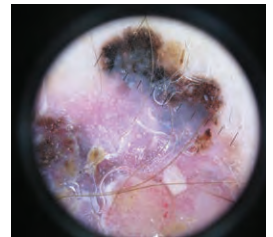
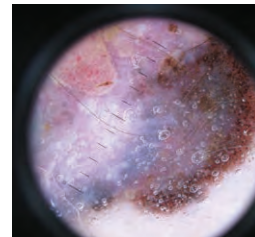


а.

б.

ц.

Слика 7. Суперфицијално ширећи меланом Бреслоу 2.85 mm pT3a
а. клиничка слика; б и ц. дермоскопија.



а.

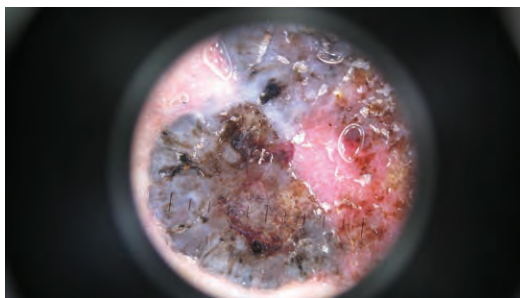
б.

ц.

Слика 8. Суперфицијално ширећи меланом Бреслоу 5 mm, pT4b
а. клиничка слика; б и ц. дермоскопија

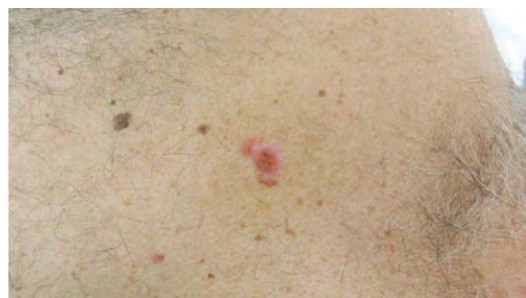


а.

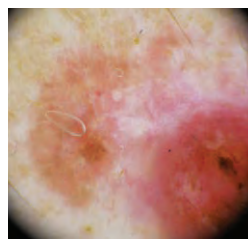


б.

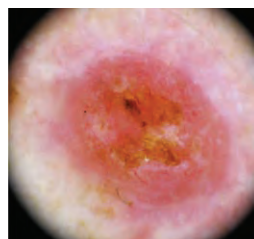
Слика 9. Суперфицијално ширећи меланом Бреслоу 5 mm, pT4b 5 mm pT4b
а. клиничка слика; б. дермоскопија



а.



б.

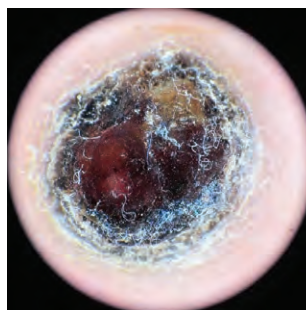


ц.

Слика 10. Хипомеланотични меланом, Бреслоу 2 mm
а. клиничка слика; б и ц. дермоскопија



а.

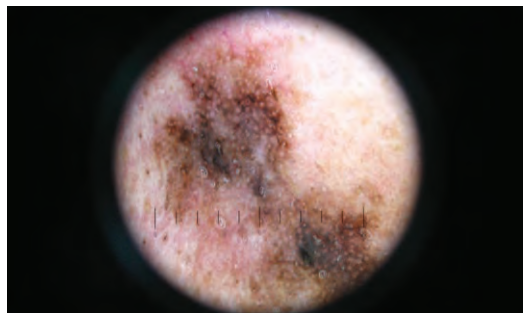


б.

Слика 11. Нодуларни меланом, Бреслоу 2 mm.
а. клиничка слика; б. дермоскопија



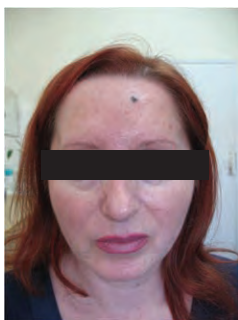
а.



б.

Слика 12. *Lentigo maligna*.

а. клиничка слика; б. дермоскопија



а.



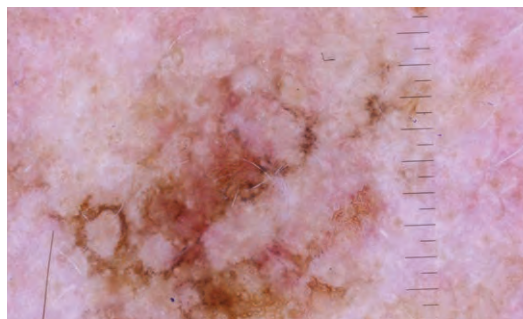
б.

Слика 13. *Lentigo maligna*.

а. клиничка слика; б. дермоскопија



а.



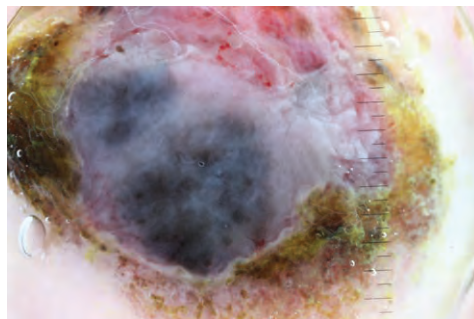
б.

Слика 14. *Lentigo maligna microinvasivum, Clark II*

а. клиничка слика; б. дермоскопија



а.

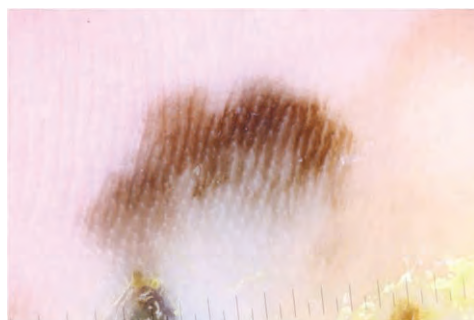


б.

Слика 15. Акрални лентигозни субунгвални меланом, Бреслоу 5.5 mm, pT4b
а. клиничка слика; б. дермоскопија



а.

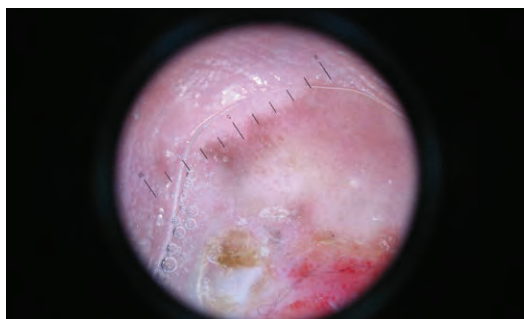


б.

Слика 16. Акрални лентигозни меланом.
а. клиничка слика; б. дермоскопија



а.



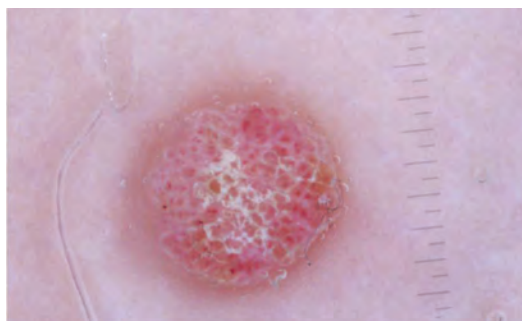
б.

Слика 17. Субунгвални акрални лентигозни меланом.
а. клиничка слика; б. дермоскопија



а.

Слика 18. Spitz-ов невос
а. клиничка слика; б. дермоскопија



б.



а.

Слика 19. Reed-ов невос
а. клиничка слика; б. дермоскопија



б.

Клиничке манифестације примарног меланом ниског ризика за рецидив
(стадијуми *in situ* и IA)



Слика 20. Микроинвазивни меланом са хистопатолошким знацима регресије на потколеници (*melanoma microinvasivum in regressionem*)



Слика 21. Суперфицијално ширећи меланом Бреслоу 0.33 mm pT1a



Слика 22. Суперфицијално ширећи меланом Бреслоу 0.34 mm pT1a



Слика 23. *Lentigo maligna melanoma* Бреслоу 0.55 mm pT1a



Слика 24. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу pT1a



Слика 25. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 0.78 mm, pT1a

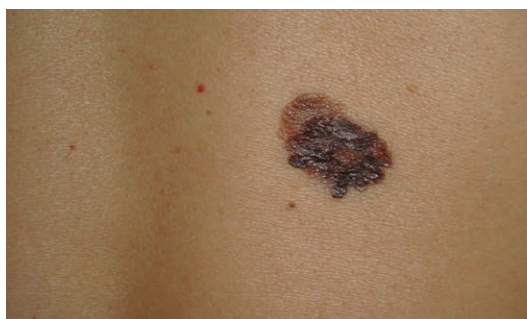


Слика 26. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 0,9 mm, pT1a



Слика 27. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 0,9 mm, pT1a

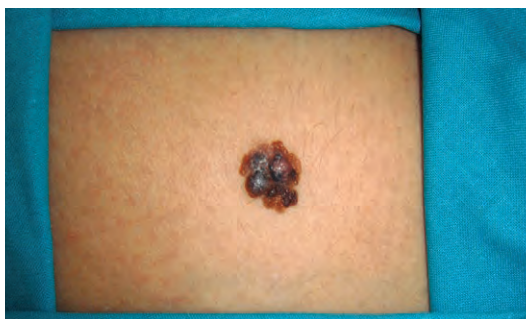
Клиничке манифестације примарног меланоме коже средњег ризика за рецидив (стадијуми IB-IIВ)



Слика 28. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 1.2 mm, pT2a



Слика 29. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 1.8 mm, pT2a.



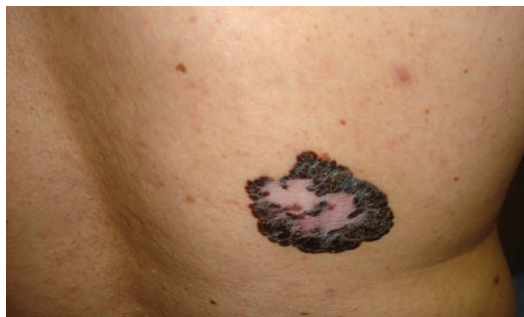
Слика 30. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 1.98 mm pT2a



Слика 31. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 2.2 mm, pT3a



Слика 32. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 2.3 mm pT3a



Слика 33. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 2.3 mm, pT3b



Слика 34. Суперфицијално ширећи меланом, pT3b



Слика 35. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 3.2 mm, pT3b

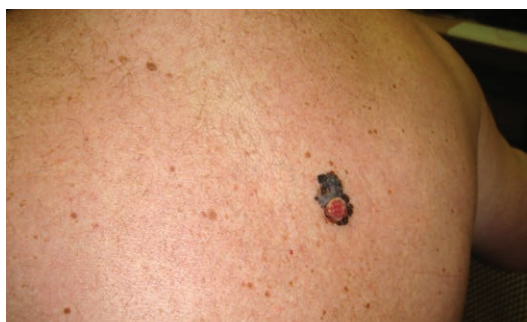


Слика 36. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 3.3 mm. T3b

Клиничке манифестације примарног меланоме коже високог ризика за рецидив (стадијуми *IB-IIIC*)



Слика 37. Нодуларни меланом, Бреслоу 14 mm, pT4b



Слика 38 а и б. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 4 mm, pT4b



Слика 39. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 4.5 mm, pT4b



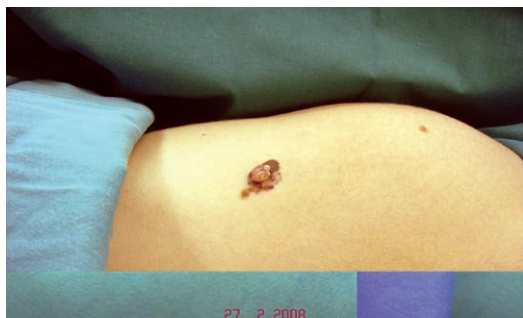
Слика 40. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 6.2 mm, pT4b



Слика 41. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу 10 mm, pT4b



Слика 42. Нодуларни меланом

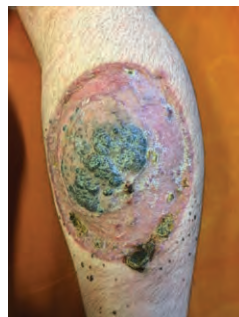


Слика 43. Суперфицијално ширећи меланом, Бреслоу >4 mm код труднице.

Клиничке манифестације метастатског меланома



Слика 45. Субкутане метастазе и метастазе у лимфним чворовима врата



Слика 46. Рецидив и сателитске слике метастазе меланома на месту ексцизије примарног меланома са аутотрансплантатом



Слика 47. Масивне кутане и субкутане метастазе меланома



Слика 48. Кутане метастазе меланома



Слика 49. Сателитске и *in transit* метастазе меланома потколенице



Слика 50. Гигантски примарни меланом поглавине са метастазама у регионалним лимфним чворовима



Основни циљ имплементације овог водича у свакодневној клиничкој пракси јесте смањење броја новооболелих од меланома, континуираним спровођењем одговарајућих превентивних мера.

Меланом је малигна болест с прогресивним растом светске инциденције. Уколико се болест открије у раној фази, пет година преживи преко 90% оболелих, а само 15% – 20% код иницијално дијагностикованих удаљених метастаза. Према подацима Регистра за рак Републике Србије у периоду од 2010. до 2015. године, у Републици Србији је забележен линеарни тренд у оболевању и умирању од меланома, с линеарним растом стопа умирања од меланома код оба пола.

Јединствен по својој тематици и намени, Водич је припремљен на основу препорука чланова Интерсекцијског одбора за меланом Српског лекарског друштва, проистеклих из важећих водича земаља Европске уније, САД и Аустралије. Део ставова у овом водичу донесен је на основу консензуса 45 експерата, чланова Интерсекцијског одбора за меланом СЛД.

Обједињујући десетак јасно одвојених целина, након уводних напомена о друштвено-економском значају меланома поткрепљених импресивним епидемиолошким подацима, Водич започиње смерницама усмереним на превенцију меланома. У примарној превенцији предлажу се стратешке мере Министарства здравља, како би се смањили фактори повишеног ризика за оболевање, у првом реду изложеност УВ зрацима сунчевог спектра и истиче значај дерматолошког прегледа у дечјем узрасту. У секундарној превенцији меланома, мере подразумевају имплементацију дермоскопије у раној дијагнози меланома и препоруке за дермоскопски преглед, у циљу идентификације и праћења особа с високим ризиком за настанак меланома у општој популацији и посебним популацијама (деца, жене, труднице, имуносупримиовани). Терцијарна превенција меланома подразумева рано откривање метастатске фазе болести.

С обзиром на то да је меланом коже најчешћи меланом, а да је 2015. у Републици Србији био једанаести најчешћи малигни тумор, како у оболевању тако и у умирању код особа оба пола, централно место у Водичу заузима меланом коже. За класификацију меланома коже инкорпорирана је *TNM* класификација Америчког здруженог комитета за рак (енгл. *American Joint Committee on Cancer – AJCC*) из 2017. године. Табеларно је приказана клиничка класификација меланома коже по стадијумима. Потом следи детаљан опис хирургије меланома коже, с обзиром на то да је хируршко лечење примарног меланома, као и локалних и регионалних метастаза, златни стандард у лечењу пацијената оболелих од меланома. Посебно место заузимају дијагностичке биопсије, хируршка терапија примарног меланома с препорученим маргинама ресекције и индикације за биопсију стражарског лимфног чвора, јер је детекција метастазе у регионалним лимфним чворовима најважнији прогностички фактор у раним стадијумима меланома. Дате су препоруке за адекватну ресекцију регионалних лимфних басена, препоруке за хирургију регионалних лимфних чворова меланома главе и врата, хирургију локалних рецидива, сателитских и *in transit* метастаза, хирургију дисеминованог и меланома код деце и трудница.

Смернице су дате и за ретке, али прогностички веома лоше мукозне облике меланома:

1. мукозни меланом главе и врата с факторима ризика, генетским алтерацијама, клиничком и TNM класификацијом, и смерницама за лечење и праћење синоназалног мукозног меланома главе и врата, мукозног меланома усне дупље, орофаринкса и хипофаринкса;
2. меланом других слузница, једњака, аноректалне регије, генито-уринарног тракта код особа мушког пола, меланом вулве и вагине.

Засноване на епидемиолошким особинама, факторима ризика, патогенези и клиничкој презентацији, смернице су дате за дијагностику, класификацију, терапију, прогнозу и праћење оболелих од меланома ока и меланома увее. Меланом увее је свакако најчешћи примарни малигни интраокуларни тумор код одраслих особа.

Смернице за хистопатолошку анализу меланома коже, слузница и лимфних нодуса издвојене су у посебну целину и, када је реч о меланому коже, односе се на следеће елементе:

1. примарни меланом коже, почев од дебљине меланома по Бреслову, најважнијег прогностичког параметра који представља основу за поделу на T стадијуме, до присуства удружене бенигне меланоцитне лезије;
2. ресекциони узорак коже;
3. биопсија стражарског (сентинел) лимфног нодуса, од метода обраде до прогностичких параметара.

У Водичу су најважније разлике између седме и осме ревизије TNM класификације за меланом, које се односе на хистопатолошки анализиране параметре, дате веома илустративно, табеларно. Када су у питању смернице за хистопатолошку анализу слузница, у Водичу су обухваћене слузнице главе и врата, дигестивног и уринарног тракта.

Посебну целину чини хистопатолошка анализа меланома увее.

У делу Водича који се односи на иницијалне дијагностичке процедуре за меланом коже, смернице су табеларно и сликовито сврстане у следеће категорије дијагностичких процедура:

1. после хистопатолошке дијагнозе локализованог примарног меланома ниског (in situ меланом и меланом стадијума T1a), средњег и високог ризика (меланом стадијума pT1b-pT4b);
2. после дијагнозе регионалних метастаза;
3. после дијагнозе удаљених метастаза;
4. код меланома непознате примарне локализације, уз напомену да трагање за екстракутанним примарним меланомом није индиковано, па су неопходни клинички и дермоскопски преглед коже и доступних слузница.

Посебну целину чине смернице за медикаментну терапију меланома. Сажето, али веома инструктивно, истицањем значаја одређивања најчешћих мутација на генима у узнапредовалим стадијумима меланома, Водич отвара ново поглавље о молекуларном дијагностичко-терапијском приступу меланому. Присуство или одсуство одређене мутације представља индикацију или контраиндикацију за одговарајућу таргет, циљану терапију инхибиторима (*BRAF*, *MEK*, *C-KIT*), или имунотерапију моноклоналним антителима, код болесника с узнапредовалим, нересектабилним и/или метастатским меланомом коже. Водич садржи алгоритме за лечење метастатског меланома. Дате су смернице и видови адјувантне терапије, која подразумева примену системске терапије после комплетне хируршке ресекције меланома с великим ризиком за релапс болести, односно неoadјувантне терапије метастатског меланома, почев од циљане терапије и имунотерапије, преко терапије цитокинима и вакцинама.

Водич даје и смернице за лечење метастатског меланома слузница и ока, као и лечење метастаза меланома у централном нервном ситему, постављајући у први план таргет терапију и имунотерапију, истовремено одређујући одговарајуће индикационо подручје за хемиотерапију и/или адјувантну, односно палијативну радиотерапију, стереотаксичну радиохирургију и гама нож.

На крају Водича изнете су смернице које се односе на учесталост контролних прегледа и обим дијагностичких процедура у зависности од стадијума болести. Истакнут је значај обавезног пријављивања сваког пацијента националном Регистру за меланом. Дат је као императив програм превенције и лечења, пре свега канцерског бола, али и свих других пратећих симптома, укључујући и психичке и психосоцијалне проблеме у оквиру палијативне и супортивне неге.

Рукопис је на српском, јасан, недвосмислен, разумљив, заснован на савременим научним сазнањима о меланому, што потврђује преко 390 цитата из најновије светске литературе. Намењен је свим видовима здравствене заштите и зато представља незаобилазни приручник у свакодневном раду свих лекара. У закључку, припала ми је велика част и задовољство да као члан Уређивачког одбора монографија Академије медицинских наука Српског лекарског друштва дам позитивну рецензију и препоруку да се рукопис под називом „МЕЛАНОМ–ПРЕВЕНЦИЈА, ДИЈАГНОСТИКА И ЛЕЧЕЊЕ - 2019. ГОДИНЕ“ објави као национални Водич за меланом Републике Србије, у издању Академије медицинских наука Српског лекарског друштва.

У Новом Саду, 28. фебруара 2019.

Проф. др Марина Јовановић

Клиника за кожне и венеричне болести, Клинички центар Војводине
Медицински факултет, Универзитета у Новом Саду
Редовни члан АМН СЛД



Развој и примена Водича добре клиничке праксе и мултидисциплинарни терапијски приступ имају за крајњи циљ повећање броја рано откривених меланома и њихово одговарајуће лечење. То би резултирало смањењем морбидитета и морталитета, утицаја болести на појединца и породицу, али и на смањење трошкова лечења. Циљ имплементације овог водича у свакодневной клиничкој пракси јесте и да се спровођењем одговарајућих превентивних мера смањи број новооболелих. Водич је припремљен на основу препорука стручњака - чланова Интерсекцијског одбора за меланом Српског лекарског друштва - проистеклих из важећих водича земаља Европске уније, САД и Аустралије, који су засновани на доступним доказима из спроведених клиничких истраживања. Класификација степена доказа и датих препорука преузета је из упутства за писање водича Министарства здравља Србије ("Водич за водиче").

Део ставова у овим водичима донесен је на основу консензуса стручњака и пренесен из постојећих водича, без степеновања јачине доказа и степена препоруке. Ради се о еминентним стручњацима у својим специјалностима који су, захваљујући мултидисциплинарном приступу превенцији, дијагностици и лечењу меланома, приредили Водич.

Дијагностика и лечење меланома спроводе се у специјализованим установама, уз конзилијарни преглед пацијента и доношење мултидисциплинарне терапијске одлуке. Конзилијум за меланом чине: хирург, интерниста-медицинални онколог, дерматолог, патолог, радијациони онколог и радиолог, уз могућност консултација других специјалности. Такође, неопходна је добра документација и база података о сваком пацијенту. У том циљу, од изузетног је значаја добра комуникација с лекарима који упућују пацијенте у специјализовану установу, као и комуникација са социјалним и службама примарне здравствене заштите које учествују у лечењу пацијената. Регистравање оболелих у националном Регистру за меланом обавеза је сваке установе и лекара који лече оболелог од меланома. Регистар за меланом омогућава праћење инциденције и морталитета од меланома, одговарајући квалитет лечења, и указује на недостатке и могућности за његово унапређење. Једино уз све те чиниоце могуће је савремено и успешно лечење меланома.

Водич, чији сам рецензент, проистекао је из претходног водича за меланоме. Своје тврдње и препоруке аутори су адекватно образложили, релевантним литературним подацима. У целини гледано, овај текст врло лако може да постане књига о превенцији, дијагностици и лечењу меланома. Текст је свакако драгоцен, било да се користи као водич или књига коју могу да користе сви специјалисти и лекари који учествују у мултидисциплинарној превентивној, дијагностичкој или фази лечења меланома.

У Београду, 03. фебруара 2019.

Проф. др Јефта Козарски

Клиника за пластичну хирургију и опекотине

Медицински факултет

Војномедицинска академија, Београд



Учесталост меланома, која је све већа и у свету и у Србији, велики је здравствени проблем. Национални водич Српског лекарског друштва “МЕЛАНОМ - ПРЕВЕНЦИЈА, ДИЈАГНОСТИКА И ЛЕЧЕЊЕ” представља систематски модерни сажетак свеобухватног прегледа знања о меланому, по узору на водиче из земаља Европе, САД и Аустралије. Због открића имунотерапије и таргет терапије у последњих неколико година, лијечење пацијената с меланомом радикално се промијенило. Водич описује функционисање система здравствене заштите у Србији на основу принципа мултидисциплинарног приступа у дијагностици и лечењу, који омогућава најсавременији и оптималан третман пацијената с меланомом. Мултидисциплинарни приступ омогућава и непосредну интеграцију новог знања (које је засновано на доказима) у дијагностику и лечење пацијената, што побољшава резултате.

У Водичу су јасно представљени подаци о растућој учесталости меланома у Србији. На појаву меланома можемо да утичемо начином живота. Примарне, секундарне и терцијарне мјере превенције јасно су дефинисане, као и специфични задаци различитих специјалиста и субспецијалиста.

Водич наводи најновију TNM класификацију из 2017. године. Дијагностика је детаљно описана у односу на примарни стадијум болести, рецидив и/или напредовање болести. Веома је илустративно поглавље о хистолошкој анализи меланома коже, слузокоже лимфних нодуса и меланома на подручју ока. У поглављу о молекуларној дијагностици приказани су основни и практични аспекти молекуларно-биолошке дијагностике, који омогућавају адекватно и ефикасно системско лечење.

Одлично поглавље о хирургији укључује биопсију коже, савремени хируршки третман примарног меланома, биопсију лимфног нодуса стражара, дисекцију регионалног лимфног базена, хируршко лијечење локорегионалног релапса, као и сателитских, ин-транзит и удаљених метастаза. Врло добро су представљени принципи дијагностике и лијечења ријетких меланома у подручју ока и слузокоже, као и специфичне популације пацијената с меланомом: дјеца и адолесценти, труднице и имуносупримирани пацијенти.

Поглавље о лечењу лекаментима је бриљантно. Системски третман укључује адјувантну терапију, као и имунотерапију и таргет терапију код узнапредовалог и метастатског меланома. Добро су описане нуспојаве тог третмана. Представљени су и модерни принципи третмана метастаза у централном нервном систему, који су и даље велики изазов. Због развоја имунотерапије и таргет терапије, улога хемиотерапије и радиотерапије је промењена, као и индикације за комбинацију системске терапије и локалне терапије. Због могућности ефикасног системског третмана, и упутства за дуготрајно праћење пацијената сада су промењена.

У Љубљани, 26. децембра 2018.

Проф. др Никола Бешић

Клиника за онколошку хирургију

Онколошки институт у Љубљани

Медицински факултет Универзитета у Љубљани



Пре пет година, с великим олакшањем и похвалама дочекан је и прихваћен Национални водич за превенцију, дијагностику и лечење меланома. Тада је посебно поздрављена његова свеобухватност, указивање на неопходност ране дијагностике (у Србији се, нажалост, веома велики број малигних тумора и даље открива у нересектабилном и метастатском стадијуму болести) и прецизне патохистолошке дијагнозе, правилног, пре свега хируршког лечења, али и радиотерапије и хемиотерапије.

Пред нама је сада ново издање овог водича, урађено у добром мултидисциплинарном маниру, под агилним руководством Интерсекцијског одбора за меланом Српског лекарског друштва. И сада се ради о одличном, систематично и прегледно написаном Водичу, веома корисном за клиничку праксу. Време које је протекло од изласка првог издања искоришћено је да се у текст унесу све потребне измене, а у тој области онкологије било их је много, и то веома значајних.

Ажурирани су епидемиолошки подаци и трендови, па се тако прати пораст инциденције меланома у Србији, од око 500 годишње у 2010. до око 630 у 2015. години.

Нова TNM класификација AJCC из 2017. дата је у целини, и већ се примењује у дијагностици и конзилијарном одлучивању.

Прецизирани су постулати хируршког лечења, посебно индикације за SLNB, за стадијуме IB и више, а према класификацији из 2017. године.

Посебно су и прецизно описане ретке форме меланома, што сваки добар и свеобухватан водич мора да садржи (меланоми слузница главе и врата, других слузница, увее).

И на крају, али свакако од великог значаја - превратничког кад је реч о лечењу нересектабилног и метастатског меланома - јесте напредак у системском лечењу, где данас, како у адјувантном приступу, тако и у лечењу метастатске болести, доминирају молекуларно циљана терапија и имунотерапија. Те терапије су вишеструко поправили укупно преживљавање пацијената, као и преживљавање без релапса болести, и постепено се уводе и у нашој клиничкој пракси - према могућностима РФЗО. Успеси молекуларно циљане терапије и имунолошке терапије данас су још израженији, јер долазе после деценија веома оскудног, незадовољавајућег одговора на цитотоксичну терапију, и старе, цитокинске форме имунотерапије. У Водичу су јасно наведени сви принципи и постулати новог лечења што је, с обзиром на иновативност приступа, веома значајно за едукацију и клиничко искуство наших лекара.

Нова верзија водича за меланом наставак је импресивне активности Интерсекцијског одбора за меланом СЛД која досеже и до Регистра пацијената, организовања бројних едукативних састанака и објављивања радова из те области. Та активност и ти успеси могли би да буду најбољи пример осталим областима клиничке онкологије о томе како се унапређује стручност рада и промовише добра клиничка пракса у нашој земљи.

У Београду, 27. јануара 2019.

Проф. др Даворин Радосављевић

Директор Клинике за медикалну онкологију
Институт за онкологију и радиологију Србије
Медицински факултет, Унивезитета у Београду

Радна група Министарства здравља за израду водича добре клиничке праксе за меланом

Руководилац радне групе:

Проф. др Маријан Новаковић

Секретар радне групе:

Проф. др Лидија Кандолф Секуловић

Чланови радне групе:

Проф. др Радан Џодић

Проф. др Вицко Ференц

Проф. др Нада Бабовић

Проф. др Жељко Мијушковић

Проф. др Злата Јањић

Проф. др Аница Бобић-Радовановић

Проф. др Димитрије Брашанац

Проф. др Светислав Врбић

Проф. др Србољуб Стошић

Проф. др Дејан Николић

Доц. др Иван Марковић

Доц. др Даница Тиодоровић

Доц. др Борислава Николин

Доц. др Милан Јовановић

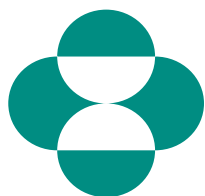
Асист. др Дејан Рашић

Др сц. мед. Јасмина Недовић

Прим. др Весна Микулић

Др Снежана Живковић Перишић





MSD

INVENTING FOR LIFE



CIP - Каталогизација у публикацији -
Народна библиотека Србије, Београд

616-006.81(083.1)

МЕЛАНОМ : превенција, дијагностика и лечење : национални водич / [[приредила]
Радна група Министарства здравља за израду водича добре клиничке праксе за
меланом] ; [уредници Маријан Новаковић ... и др.]. - Београд : Академија медицинских
наука Српског лекарског друштва :
Интерсекцијски одбор за меланом Српског лекарског друштва, 2019 (Београд :
Графолин). - 191 стр. : илустр. ; 24 cm

Тираж 1.500. - Библиографија уз свако поглавље.

ISBN 978-86-6061-103-3 (АМНСЛД)

1. Србија. Министарство здравља. Радна група за израду водича добре клиничке
праксе за меланом

а) Меланом - Упутства
COBISS.SR-ID 275393804

