

KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-A ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA/CA OBOLJELIH OD MELANOMA KOŽE

CROATIAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY
CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP
OF PATIENTS WITH MELANOMA

DAVORIN HERCEG, DAŠKA ŠTULHOFER BUZINA, ROMANA ČEOVIĆ,
SNJEŽANA DOTLIĆ, IVANA ILIĆ, SANDA SMUĐ OREHOVEC,
GORDANA HORVATIĆ HERCEG, DAVOR MIJATOVIĆ, ROBERT ŠEPAROVIĆ,
TAJANA SILOVSKI, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Melanom – dijagnoza, patologija, liječenje; Kožni tumori – dijagnoza, patologija, liječenje; Tumorske metastaze; BRAF inhibitori; MEK inhibitori; Monoklonska protutijela; Receptor programirane stanične smrti – inhibitori; Protutumorski lijekovi; Medicinska onkologija – standardi; Preporuke; Hrvatska

Sažetak. Učestalost melanoma u zapadnom je svijetu u znatnom porastu. Jedan od važnijih čimbenika tog porasta jest sporadično, nekontrolirano izlaganje suncu. Temelj liječenja primarnog melanoma jest kirurško liječenje. Liječenje metastatske bolesti posljednjih godina doživljava znatne promjene. Inhibitori BRAF-a i MEK-a, imunoterapija inhibitorima receptora programirane stanične smrti (anti-PD-1-protutijela) nove su terapijske opcije za liječenje metastatske bolesti. Multidisciplinarni tim Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a donosi preporuke za dijagnostiku, liječenje i praćenje melanoma, ponukan prije svega otkrićem novih lijekova i terapijskih mogućnosti, koji mijenjaju prognozu bolesnika s metastazama melanoma.

Descriptors: Melanoma – diagnosis, pathology, therapy; Skin neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Neoplasm metastasis; Proto-oncogene proteins BRAF – antagonists and inhibitors; Protein kinase inhibitors; Antibodies, monoclonal; Programmed cell death 1 receptor – antagonists and inhibitors; Antineoplastic agents; Medical oncology – standards; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Melanoma in the Western world has an increasing incidence. One of the most important factor for the increase in incidence is sporadic, uncontrolled exposure to the sun. The basis for the treatment of primary melanoma is surgical treatment. Treatment of metastatic disease of melanoma in recent years experienced significant changes. BRAF and MEK inhibitors, immunotherapy with programmed cell-death immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1-antibodies) are new options for the treatment of metastatic disease. A multidisciplinary team of Croatian Society for Medical Oncology provides recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of melanoma primarily driven to the discovery of new drugs and therapeutic options, that change the prognosis of patients with metastatic melanoma.

Liječ Vjesn 2016;138:22–29

Epidemiologija

Učestalost melanoma u ljudi svijetle puti povećava se u cijelom svijetu. Najviša je u Australiji gdje iznosi 50 – 60/100.000 stanovnika, u srednjoj Europi 10 – 14/100.000, a u južnoj Europi 6 – 10/100.000.¹ U Hrvatskoj je prema podacima Registra za rak u 2013. godini zabilježeno 527 bolesnika novooboljelih od melanoma (278 muškaraca i 249 žena), a stopa incidencije bila je ukupno 12,3/100.000, odnosno 13,5/100.000 za muškarce i 11,2/100.000 za žene.^{2,3}

Čimbenici rizika

U nastanku melanoma sudjeluju čimbenici okoliša i domaćina. Najvažniji okolišni čimbenik jest povremeno izlaganje UV zračenju. Utjecaji domaćina jesu melanom u obiteljskoj anamnezi (rođak u prvom koljenu), prethodno dijagnosticiran melanom ili nemelanomski zloćudni tumor kože, svjetliji tipovi kože I i II (prema Fitzpatricku), velik broj nevusa (50 – 100), atipičnih (displastičnih) nevusa (više od 5), veliki kongenitalni nevusi te imunosupresija.^{3–5} Samo je pet do deset posto melanoma nasljedno, a nasljeđivanje je poligeno.¹

Klinička slika

Klinički izgled melanoma varira ovisno o podtipu. Četiri su osnovna podtipa:

Melanom koji se širi površinski nastaje kao intraepidermalna lezija s horizontalnom ili vertikalnom fazom rasta. U početku izgleda uglavnom kao višebojna makula uz depigmentirane dijelove, koji odgovaraju područjima regresije. Sekundarno se mogu pojaviti papulozna područja koja od-

* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. Davorin Herceg, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.), **Klinika za dermatologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Daška Štulhofer Buzina, dr. med.; doc. dr. Romana Čević, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju** (dr. sc. Snježana Dotlić, dr. med.; dr. sc. Ivana Ilić, dr. med.), **Zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Gordana Horvatić Herceg, dr. med.), **Zavod za plastično-rekonstruktivnu, estetsku kirurgiju i kirurgiju dojke, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Sanda Smuđ Orehovec, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Davor Mijatović, dr. med.), **Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice** (prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.; dr. sc. Tajana Silovski, dr. med.) Adresa za dopisivanje: Prim. dr. D. Herceg, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: davorinh1@gmail.com

Primljeno 19. listopada 2015., prihvaćeno 3. prosinca 2015.

govaraju vertikalnoj fazi rasta. Najčešći je podtip melanoma (70%).

Nodularni melanom od samog početka ima čvorast oblik i tamnosmeđe je do crne boje. Brzo je rastuća tumorska tvorba koju često prati ulceracija uz krvarenje. Ovaj melanom karakteriziran je agresivnom vertikalnom fazom rasta, nakon kratke, a u nekim slučajevima i bez horizontalne faze rasta. Zbog toga se rijetko dijagnosticira u ranoj fazi bolesti. Čini oko 15% od ukupnog broja melanoma.

Lentigni maligni melanom razvija se u starijih bolesnika na dijelovima kože izloženim kroničnom UV zračenju iz prekursorske lezije lentignog melanoma, tj. melanoma *in situ*. Nakon duge horizontalne faze rasta, koja može potrajati 15 i više godina, pojava sitnih čvorića ili infiltrativni rast upućuju na prijelaz u invazivnu fazu. Ima udio 10 – 15% u ukupnom broju melanoma.

Akralni lentiginozni melanom uglavnom je lokaliziran na dlanovima, stopalima i ispod noktiju. Nastaje kao svjetlosmeđa makula nepravilna ruba, što odgovara intraepidermalnoj fazi rasta. Pojava čvorića znači prelazak u invazivnu fazu rasta. Čini 1 – 3% ukupnog broja melanoma.

U rjeđe oblike melanoma ubrajaju se melanom sluznice, amelanotični melanom, dezmoplastični – neurotropni melanom, spitzoidni melanom i polipoidni melanom koji svi zajedno imaju udio manji od pet posto u ukupnom broju melanoma.^{1,4,6}

Dijagnoza

Uz detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu u dijagnostici je nuždan temeljit klinički pregled cijele neosunčane kože i vidljivih sluznica pod jakim izvorom svjetla.

U prepoznavanju sumnjivih lezija koristimo se tzv. pravilom ABCD(EFG). A znači asimetriju, B (*borders*) nepravilnost rubova, C (*color*) različitost boja – prisutnost više boja i nijansa smeđe, crne, plavosive, crvene, D (*diameter*) promjer veći od 5 mm, E (*evolution*) promjenu veličine, F (*feeling*) osjet svrbeža, peckanja ili boli i G (*growth*) rast.⁶ Uz učestalo dijagnosticiranje primarnih melanoma promjera manjeg od 5 mm pokazala se potreba za promjenom pravila ABCD. Uz asimetriju (A), nepravilne rubove (B) i prisutnost više boja (C), D (*dynamics*) označuje dinamiku i promjenu boje, veličine, oblika i elevaciju te je najvažniji kriterij u postavljanju dijagnoze.⁴

Pri prepoznavanju atipičnih pigmentnih tvorba svakako je nužno obratiti pozornost na prirodene nevuse, osobito one divovske koji pripadaju prekursorskim lezijama za razvoj melanoma. Budući da većina melanoma započinje kao *de novo* lezija, nužne su redovite samokontrole pacijenata i dermatološki pregledi s dermoskopijom (preporuka IIB*⁵).

Dermoskopija uvelike olakšava izdvajanje atipičnih lezija. Radi se o neinvazivnoj metodi koja s pomoću posebnoga ručnog mikroskopa omogućuje vizualizaciju pojedinih elemenata u pigmentnoj tvorbi, koji nisu vidljivi golim okom. U bolesnika s velikim brojem nevusa mogućnost dermoskopije s fotodokumentacijom znatno olakšava njihovo praćenje.^{4,5}

Pri kliničkoj sumnji na melanom preporučuje se učiniti početnu eksciziju tvorbe pune debljine kože, do potkožnoga masnog tkiva, s lateralnim resekcijskim rubovima ne većim

od 2 mm. Veći resekcijski rubovi mogu uništiti limfne drenažne putove i posljedično tomu u budućnosti uništiti mogućnost biopsije sentinelnih čvorova (preporuka IIA).

Biopsije *shave* i *punch* ne preporučuju se, jer su tehnike djelomičnog odstranjivanja tvorba, osim u posebnim slučajevima kad je riječ o velikom tumoru lokaliziranom na licu ili akralnim dijelovima tijela, a potpuna ekscizija tvorbe u danom je trenutku nemoguća.

Patologija

Dijagnozu melanoma postavlja patolog s dovoljno iskustva u dijagnostici melanocitnih tumora. Patologu moraju biti dostupni podaci o lokalizaciji tumora i vrsti biopsije (parcijalna, ekscizijska, biopsija *punch* ili *shave*). Klasifikacija AJCC-a (*American Joint Committee on Cancer*) iz 2009. standard je za izgled patohistološkog nalaza kod kožnih melanoma (preporuka IA) (vidi tablicu 1.).^{3,7,8}

Patohistološki nalaz obavezno mora sadržavati ove podatke: vrstu biopsije (ekscizija, *punch*, *shave*), debljinu tumora izraženu u mm (stadij prema *Breslowu*), prisutnost ulceracije, broj mitoz/mm² (za pT1), udaljenost od najbližega perifernog resekcijskog ruba/baze. U patohistološkom nalazu potrebno je navesti eventualno postojanje mikrosatelita, limfokapilarne invazije, perineuralne invazije, regresije i veličine tumora (promjer u cm) te postojanje rezidualnog nevusa. Poželjno je opisati i limfocitni infiltrat, stadij prema *Clarku* za melanome čija je debljina manja od 1 mm i histološki podtip prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije.^{9,10}

Patohistološka analiza sentinelnoga limfnog čvora obavezno uključuje multiple, serijske rezove tkiva i imunohistokemijsku analizu (S100, Melan A, HMB-45), a sentinelni se čvor u cijelosti histološki pregledava. Patohistološki nalaz obavezno mora sadržavati (preporuka IA): broj primljenih limfnih čvorova, broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom, promjer najveće metastaze, podatak o zahvaćenosti i proboju kapsule limfnog čvora, prisutnost tumorskih stanica u limfnim žilama izvan limfnog čvora (limfangioza). Poželjno je navesti i lokalizaciju metastaze u čvoru (suprakapsularna ili medularna).^{9,10}

Dodatna molekularna analiza melanoma uključuje testiranje mutacije BRAF V600 za bolesnike u stadiju IV. U nekim slučajevima poželjna je i analiza NRAS, a kod akralnog melanoma i melanoma sluznica analiza mutacije c-KIT.^{3,8}

Liječenje lokalne bolesti

Kirurška ekscizija jedina je kurativna metoda liječenja melanoma. Veličina kirurških resekcijskih rubova tijekom ponovne ekscizije ovisi o debljini primarnog tumora. Eksciziju treba učiniti do fascije s prije navedenim rubovima prema stadiju bolesti (vidi tablicu 2., preporuka IIA).^{3,11}

U posebnim lokalizacijama tumora kao što su lice i vrat, kod kojih se ne prikazuje tako jasno kontinuirana mišićna fascija ili gdje postoji višak masnog tkiva treba učiniti vertikalne kirurške rubove do anatomskeg sloja koji se nalazi ispod. Sadašnji podaci pokazuju da je resekcija rubova više od 1 cm za stadij pT1 i pT2, kao i resekcija rubova više od 2 cm za stadij pT3 i pT4 nepotrebna, jer nema dokazane razlike u ukupnom preživljenju (*overall survival* – OS).¹²

Za situacije nakon ponovne ekscizije kada imamo tumor R1 (mikroskopski rezidualni tumor) ili R2 (makroskopski tumor) primarnu tumorsku regiju treba uvijek ponovo operirati.³

Amputacije kod subungvalnih melanoma trebale bi biti indicirane samo kod bolesti proširene na kosti i zglobove.³

* Stupnjevi preporuka prema *Oxford levels of evidence*. IA – sistematski pregled randomiziranih kontroliranih studija, IB – pojedinačne randomizirane kontrolirane studije, IIA – sistematski pregled kohortnih studija, IIB – pojedinačne kohortne studije, IIC – ekološke studije, IIIA – sistematski pregled *case-control* studija, IIIB – pojedinačne *case-control* studije, IV – serije slučajeva, V – mišljenje stručnjaka temeljeno na bazičnim istraživanjima.

Tablica 1. VII klasifikacija melanoma po American Joint Committee on Cancer-AJCC
Table 1. 7th edition of melanoma classification according to American Joint Committee on Cancer-AJCC

T klasifikacija T classification	Debljina Thickness (mm)	Ulceracije / Ulcerations Mitoza / Mitosis	Stadij / Clinical staging	TNM	5-god. preživljenje 5-year survival (%)	10-god. preživljenje 10-year survival (%)
T1	≤1	a: bez ulceracije ili mitoze < 1 mm ² / without ulceration or mitosis < 1 mm ² b: s ulceracijom ili s mitozom < 1 mm ² / with ulceration or with mitosis < 1 mm ²	IA	T1a, N0, M0	98,9	97,4
				T1b, N0, N0	93,7	90,2
				T2a, N0, M0	90,5	84,1
T2	1,01–2,0	a: bez ulceracije / without ulceration b: s ulceracijom / with ulceration	IIA	T2b, N0, M0	76,6	65,2
				T3a, N0, M0	77,1	67,3
T3	2,01–4,0	a: bez ulceracije / without ulceration b: s ulceracijom / with ulceration	IIB	T3b, N0, M0	70,5	62,1
				T4a, N0, M0	66,8	56,3
T4	> 4,0	a: bez ulceracije / without ulceration b: s ulceracijom / with ulceration	IIC	T4b, N0, M0	55,7	47,5
				IIIA	T1-4a, N1a, M0	–
N klasifikacija / N classification	broj metastatskih limfnih čvorova / number of metastatic lymph nodes	nodalne metastaze / nodal metastases	IIIB	T1-4a, N2a, M0	–	–
				T1-4b, N1a, M0	–	–
N1	1	a: mikrometastaza / micrometastasis b: makrometastaza / macrometastasis	IIC	T1-4b, N2a, M0	–	–
				T1-4a, N1b, M0	58,6	49,7
N2	2–3	a: mikrometastaza / micrometastasis b: makrometastaza / macrometastasis c: <i>in transit</i> metastaza bez pozitivnog limfnog čvora / <i>in transit</i> metastasis without positive lymph node	IIIC	T1-4a, N2b, M0	49,9	43,6
				T1-4a, N2c, M0	67,6	59,2
				T1-4b, N1b, M0	52,2	36,6
				T1-4b, N2c, M0	32,9	32,9
N3	>4, konglomerat čvorova ili <i>in transit</i> metastatski satelit s pozitivnim limfnim čvorom / >4 matted nodes or <i>in transit</i> metastatic satellite with positive lymph node		IV	M1a	17,9	14,1
				M1b	–	–
				M1c	–	–

Tablica 2. Sigurni kirurški rubovi kod reekscizije
Table 2. Secure surgical margins for excision

Stadij Clinical staging	Debljina tumora (Breslow) Tumor thickness (Breslow)	Kirurški rub od ožiljka Surgical margin from scar
pT0 ¹	Tis/melanoma <i>in situ</i>	0,5 cm
pT1, pT2	≤ 1–2 mm	1 cm
pT3, pT4	2,01 – >4,0 mm	2 cm
	> 4,0 mm	2 cm

¹ Za velike melanome *in situ* (MIS), lentigni maligni tip, mogu biti potrebni kirurški rubovi >0,5 cm kako bi se postigli histološki negativni rubovi; tehnike za iscrpnije histološke procjene rubova treba uzeti u obzir. U odabranim pacijenata s pozitivnim rubovima nakon optimalne operacije razmislite o primjeni topičkog imikvimoda (za bolesnike s MIS) ili RT (kategorija IIB).

Biopsija limfnog čvora čuvara (sentinelnog limfnog nodusa – SLN) (*sentinel lymph node biopsy* – SLNB)

SLNB je minimalno invazivni postupak za otkrivanje bolesnika s nepalpabilnim metastazama regionalnih limfnih čvorova, koji mogu biti kandidati za limfadenektomiju ili adjuvantnu sistemsku terapiju.¹³ SLNB se može izvoditi

samo u centrima gdje postoji odjel nuklearne medicine i gdje je dobro uvježban tim stručnjaka (specijalist nuklearne medicine, kirurg plastičar i patolog).⁸

U slučaju patohistološki potvrđene metastaze u sentinelnome limfnom čvoru, nakon SLNB-a treba uslijediti kompletna limfadenektomija (IIIC).^{3,8,11}

SLNB nema dokazani učinak na ukupno preživljenje (OS).¹⁴

Može se preporučiti bolesnicima s melanomom u kliničkom stadiju IB i II, a i bolesnicima s melanocitnom lezijom nesigurnoga malignog potencijala (preporuka IIA). Općenito, SLNB se ne preporučuje za primarne melanome ≤ 0,75 mm debljine osim ako postoji nesigurnost u određivanju njegove debljine. Za lezije debljine 0,75 – 1 mm SLNB treba razmotriti ako tumor ima visokorizične karakteristike, kao što su prisutnost ulceracije, visokoga mitotskog indeksa (broj mitoze ≥ 1/mm²) ili limfovaskularne invazije.¹¹ Nije dokazana povezanost prisutnosti regresije i incidencije pozitivnog SLN-a,^{15,16} stoga je značenje tumorske regresije za SLNB proturječno.

SLNB se također može razmotriti kod bolesnika s operabilnim solitarnim *in-transit* stadijem III bolesti (preporuka IIB) i u slučaju dezmplastičnog melanoma.¹¹

Metastatska bolest (prisutnost udaljenih metastaza) i opipljive ili ultrazvučno vidljive metastaze regionalnih limfnih čvorova kontraindikacije su za SLNB. Preoperativna evaluacija regionalnih limfnih čvorova ultrazvukom i citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka preporučuje se u centrima u kojima postoji takva dijagnostička mogućnost. Svrha je odabir bolesnika s malignim sentinelnim čvorom za kompletnu limfadenektomiju. Treba naglasiti da ultrazvuk regionalnih limfnih čvorova nije zamjena za SLNB (preporuka IIA).¹⁷

Nakon široke ekscizije tumora SLNB nije indiciran, jer zbog izmijenjene limfne drenaže može dati pogrešan nalaz.^{18,19}

Tehnika preoperativne limfoscintigrafije

Na dan operacije injicira se intradermalno oko periferije ožiljka 0,1 – 0,5 ml nanokoloida obilježenog tehnejem 99m. Potom slijede dinamičke i statičke studije sve dok se SLN ne vizualizira. U slučaju dostupnosti SPECT/CT-a preporučuje se njime završiti pretragu radi dobivanja kompletarne funkcionalne i anatomske informacije. SLN se lokalizira transkutano ručnom gama-sondom, a mjesto najveće aktivnosti obilježava se na koži. Preporučuje se u nalazu navesti gdje i kada se SLN prikazao uporabom uvriježene anatomske oznake, broj prikazanih čvorova te broj impulsa zabilježenih nad SLN-om. Intraoperativno se SLN pronalazi gama-sondom.²⁰

Limfadenektomija

Elektivna (profilaktička) limfadenektomija (za bolesnike s klinički negativnim ili sentinelnim negativnim čvorom kod kojih SLNB nije učinjen) ne preporučuje se bez obzira na stadij primarnog tumora (preporuka IA).

U stadijima IIIB i IIIC učinit će se terapijska limfadenektomija kad postoji dokaz o limfogenim metastazama (citološka ili histološka potvrda, sonografski, CT, PET/CT).

Bolesnicima kod kojih je već učinjena limfadenektomija, a imaju recidiv bez udaljenih metastaza, ovisno o kirurškoj izvedivosti, treba se učiniti resekcija metastaze ili disekcija limfnih čvorova (preporuka IIA).³

U ingvinalnoj je regiji zbog velikog rizika od lokalnog recidiva u limfnim čvorovima potrebno učiniti radikalnu limfadenektomiju limfnih čvorova femoralnog trokuta.

U aksilarnoj regiji disekcija I. – III. reda odnosi se samo na primarne tumore, koji se limfogeno dreniraju u navedenu regiju. Limfni čvorovi zahvaćeni tumorskim tkivom iznad aksilarne vene trebali bi se izvaditi, a vene osloboditi od tumorske mase. Drugi limfni čvorovi, kao npr. epitrohlearni ili antekubitalni, ekstirpiraju se samo na temelju procjene individualnih slučajeva.

U području glave i vrata potreban je diferenciran pristup na temelju anatomske drenažne putova i preoperativne dijagnostike. Najčešće sjelo metastaza limfnih čvorova glave i vrata u području je parotidne žlijezde. Opseg disekcije vrata i potencijalna potreba za lateralnom parotidomijom određeni su anatomskom lokalizacijom metastaza, kao i pozicijom primarnog tumora.³

Osnovni postupak za terapijsku disekciju vratnih limfnih čvorova jest modificirana radikalna disekcija vrata (MRND). Njome se odstranjuju sve limfatičke strukture kao kod radikalne disekcije (regije I. – V.) uz poštedu jedne ili više nelimfatičkih struktura, koje se kod radikalne disekcije rutinski odstranjuju (SCM, v. jugularis interna, n. XI.).

Kod proširene disekcije vrata dodatno se odstranjuje barem jedna skupina limfnih čvorova i/ili barem jedna nelimfatička struktura vrata, koja se rutinski ne odstranjuje pri radikalnoj disekciji vrata.³

Adjuvantno sistemsko liječenje

Pri adjuvantnom liječenju melanoma u bolesnika s visokim rizikom (stadiji bolesti IIC, IIIB, IIIC) do danas nema sigurnog dokaza o učinkovitosti primjene citostatika, bioloških lijekova, odnosno imunoterapije.³ Međutim, američki FDA (*US Food and Drug Administration*) još je 1996. odobrila adjuvantnu terapiju visokim dozama interferona alfa 2b (20 mil. j./m²). Poslije se interferon ispitivao i u nižim/intermedijarnim dozama (5 – 10 mil. j.), niskim dozama (3 mil. j.) te vrlo niskim dozama (1 mil. j.) Velika metaanaliza koja je uključivala 14 studija faze III pokazala je maleno, ali značajno produženje OS-a, odnosno redukciju apsolutnog rizika za 3,4% (95%-tni CI 5,6 – 1,2%). Nije statistički dokazana prednost bilo koje doze, oblika ili duljine primjene interferona.^{21,22} Pegilirani interferon alfa tijekom pet godina primjene postiže značajno poboljšanje PFS-a, ali ne i OS-a. Nakon 7,6 godina praćenja pokazao se utjecaj pegiliranog interferona samo na subgroupu bolesnika s mikrometastazama limfnih čvorova i s primarnim ulceriranim melanomom, stoga ako je dostupan, primjenjuje se samo za stadije IIIA i IIIB.²³ Toksičnost interferona, osobito visokih doza, znatna je, ali reverzibilna. Zbog utjecaja na kvalitetu života u razgovoru s bolesnikom treba procijeniti potencijalnu korist u odnosu prema nuspojavama. Uz znatnu toksičnost još su prisutne nedoumice o potrebnoj dozi, trajanju i načinu primjene interferona. Ipak, za bolesnike s visokim rizikom od metastaziranja interferon ostaje jedina moguća terapijska opcija i može se razmotriti, imajući u vidu individualni pristup bolesniku i moguće znatne nuspojave (preporuka IA).

Radioterapija melanoma

Radioterapija kao definitivno liječenje primarnog melanoma može se primijeniti kod lentignoga malignog melanoma, prije svega u situacijama kada je kirurško liječenje zbog veličine i lokalizacije tumora ili dobi bolesnika teško izvedivo. Primjenjuju se različite sheme hipofrakcioniranja (7 × 6 Gy, 10 × 4,5 Gy, 10 × 10 Gy).^{24,25} Ciljna je regija zračenja klinički vidljiv tumor uz lateralni rub od 1 cm. Katkad se nodularne komponente tumora uklone prije zračenja. Takvim se terapijskim pristupom postiže dobra lokalna kontrola tumora u 85 do 95% slučajeva (preporuka IV). Nema podataka o zračenju drugih tipova primarnih kutanih melanoma.

Postoperativno zračenje može se primijeniti kod dezmo-plastičnog melanoma s postoperativnim rubovima manjim od 1 cm ili kod resekcije R1/R2. Dugotrajna lokalna kontrola bolesti može se postići postoperativnim zračenjem u 91 do 100% slučajeva (preporuka IIIB).²⁶

Za postoperativno zračenje ostalih tipova melanoma, resekiranih s adekvatnim rubovima nema dovoljno kliničkih podataka, izuzev skromne i nekonkluzivne podatke o postoperativnom zračenju kutanog melanoma lokaliziranog na glavi i vratu. Navodi se petogodišnja lokoregionalna kontrola bolesti u 87% slučajeva premda se smatra da takav postupak ne utječe na preživljenje.²⁷

Adjuvantna radioterapija nakon limfadenektomije perifernih limfnih čvorova kontroverzna je zbog mogućih komplikacija. Može se razmotriti kao terapijska opcija nakon

odstranjenja palpabilnih konglomerata limfnih čvorova, izvankapsularnog širenja i patohistološki utvrđenoga većeg broja infiltriranih limfnih čvorova.²⁸

Radioterapija lokoregionalnih metastaza kao palijativni postupak (satelitskih, *in-transit*) postiže dobru kontrolu bolesti. Površinski tumori zrače se brzim elektronima, a dublje strukture fotonima uz planiranje CT-3D-a. Primijenjene doze mogu biti 5 × 4 Gy, 10 × 3 Gy ili 20 do 25 × 2 Gy (preporuka IV).³

Podaci o zračenju udaljenih metastaza temelje se na retrospektivnim studijama. Palijativno zračenje cijelog mozga kod multiplih moždanih metastaza provodi se ako je očekivano trajanje života duže od tri mjeseca (preporuka IB). Stereotaksijsko zračenje može poboljšati kontrolu bolesti u prisutnosti solitarne metastaze mozga (preporuka IIIB). Uloga zračenja nakon metastazektomije moždane metastaze nije utvrđena.³

Kirurško liječenje metastatske bolesti

Kožne/potkožne metastaze udaljene 2 cm od mjesta primarnog tumora definirane su kao satelitske metastaze. Takve metastaze koje slijede tijek limfnih žila što dovode do regionalnog slijeva označene su kao *in-transit* metastaze. One se najčešće pojavljuju u velikom broju i tada se ne mogu kirurški odstraniti. Solitarne metastaze preporučljivo je resecirati.

Izolirana perfuzija ekstremiteta indicirana je kod bolesnika s višestrukim, brzo ponavljanim kožnim i potkožnim metastazama (satelitske, *in-transit*, lokalne), kada se metastaze ne mogu kontrolirati drugim terapijskim mjerama (reekscizija, CO₂-laserska ablacija, elektrokemoterapija) (preporuka II). Hipertermna izolirana perfuzija ekstremiteta (HILP) ne provodi se u Hrvatskoj. Izvodi se samo u posebnim centrima izvan naše zemlje. U blagoj tkivnoj hipertermiji (39 – 40 °C) perfundira se melfalan i rekombinantni TNF-alfa. Komplikacije mogu biti znatne – od eritema i deskvamacije, rabdomiolize, razvoja *compartment* sindroma, sve do šoka, zbog primjene TNF-alfa. ILI (*isolated limb infusion*) varijanta je postupka, manje je invazivna, bez opće anestezije i bez primjene TNF-alfa, ali se ne izvodi u Hrvatskoj (preporuka IV).³

Resekcija udaljenih metastaza indicirana je kada: ne očekujemo neprihvatljiv funkcionalni gubitak, postoje pozitivni prediktivni čimbenici za recidiv (malen broj metastaza, dugi vijek bez pojave metastaza), ili ako su drugi oblici terapije iskorišteni ili manje perspektivni (preporuka IIB).³

Plućne i visceralne metastaze operiraju se ako je moguća R0-operacija. U slučaju solitarnih cerebralnih metastaza operacija se preporučuje ako ne postoje ekstrakranijalne metastaze.^{3,11}

Nekirurško liječenje lokoregionalnih metastaza

Od nekirurških postupaka liječenja lokoregionalnih metastaza može se primijeniti: intratumorska aplikacija interleukina 2, koja u kliničkim studijama daje visok terapijski odgovor, no nije dostupna u Hrvatskoj.²⁹ Lokalna primjena *imikvimoda*³⁰ i obilgatih kontaktnih alergena, kao što su dinitroklorbenzen (DNCB), difencipron (DCP), ksantenske boje »Rose Bengal« (PV-10) također je efikasna, ali je kod nas nedostupna.^{31,32,33} Elektrokemoterapija je kombinacija citostatičke primjene cisplatinne ili bleomicina, intralezijski uz primjenu električnih pulsova. Bleomicinom se u elektrokemijskoj terapiji postiže između 77 do 87% tumorskog odgovora,³⁴ no ni on se ne primjenjuje u RH.

Primjena BSG-a (*bacillus Calmette-Guérin*), s obzirom na parcijalni odgovor od 26 i 19% kompletne remisije i mogućnost komplikacija spominje se kao povijesna, napuštena terapijska metoda.³⁵

Sistemska liječenje metastatskog melanoma

Zasad nema podataka koji bi potvrdili opravdanost adjuvantne terapije nakon R0-resekcije metastaze melanoma.³

Ciljana terapija bolesnika s BRAF-pozitivnim tumorom

Mutacija BRAF prisutna je kod 40 – 60% melanoma.^{3,11} Inhibitori BRAF-a vemurafenib i dabrafenib primjenjuju se samo kod prisutne mutacije BRAF. U usporedbi s dakarbazinom oba lijeka primijenjena kao monoterapija daju slična poboljšanja OS-a i PFS-a i terapijski odgovor (*response rate* – RR) /48% za vemurafenib, a za dabrafenib 50%/.^{36,37} Razvoj rezistencije na monoterapiju vemurafenibom ili dabrafenibom uslijedi nakon 5 – 7 mjeseci. Inhibitor MEK-a trametinib u monoterapiji pokazuje slabije rezultate nego inhibitori BRAF-a i nema učinka nakon razvoja rezistencije na taj inhibitor.³⁸ Toksičnost inhibitora BRAF-a očituje se različitim kožnim manifestacijama: izrazito potenciraju fotosenzitivnost, moguć je razvoj kutanih skvamoznih karcinoma i keratoakantoma (u 18% bolesnika s terapijom vemurafenibom) te artralgijske (u 21% bolesnika s vemurafenibom). Kod terapije dabrafenibom manje je kutanih skvamoznih karcinoma i keratoakantoma (6%), fotosenzitivnost je također rjeđa, ali češća je pireksija (tjelesna temperatura viša od 38,5 °C u 11% bolesnika).

Kombinacije inhibitora BRAF-a i MEK-a u kliničkim studijama odgađaju razvoj terapijske rezistencije na monoterapiju inhibitorom BRAF-a i poboljšavaju OS. Kombinacija dabrafeniba i trametiniba prema monoterapiji vemurafenibom nakon 12 mjeseci praćenja poboljšava OS /72% vs. 65%, medijan PFS bio je 11,4 mj. za kombinaciju i 7,3 mj. za vemurafenib, ukupni terapijski odgovor (*overall response rate* – ORR) 64% za kombinaciju i 51% za vemurafenib/. Češće nuspojave s kombinacijom jesu: u 53% bolesnika pireksija, parestezije u 31% bolesnika, smanjenje EF-a srca u 8%, kororetinopatija (1%), ali rjeđe su sve kožne manifestacije, uključujući kožni skvamozni karcinom (1%).³⁹ Kombinacija vemurafeniba i kobimetiniba, također inhibitora MEK-a postiže nakon 9 mjeseci znatno bolji PFS u usporedbi s vemurafenibom, RR 68% vs. 45%, ali rezultati za OS još nisu dosegnuti.⁴⁰

Kod nas je od ciljane terapije dostupan vemurafenib, inhibitor BRAF-a, jedan od lijekova izbora za bolesnike čiji tumor nosi mutaciju BRAF. Kombinacijska terapija dabrafenibom i trametinibom također se može preporučiti u prvoj liniji liječenja kod bolesnika s mutacijom BRAF ako podnose nuspojave (preporuka IA).

Imunoterapija metastatskog melanoma

U kliničkoj studiji faze III primjena ipilimumaba, monoklonskog protutijela koje se veže za receptor CTLA-4 ili za jednu od imunskih kontrolnih točaka (*immune checkpoint*) dovela je do znatnog poboljšanja OS-a kod bolesnika koji su prethodno bili liječeni zbog metastatskog melanoma.⁴¹ Rezultati te studije doveli su do registracije lijeka kod FDA i EMA (*European Medicines Agency*). U prethodno neliječenih bolesnika u usporedbi s dakarbazinom, ipilimumab ima znatno duži OS, ali u trostruko višoj dozi (10 mg/kg) negoli je ona odobrena od FDA (3 mg/kg).⁴² Ipilimumab

može uzrokovati autoimunosne nuspojave u do 60% bolesnika. U registracijskoj studiji zabilježeni su i smrtni slučajevi, povezani s autoimunskim komplikacijama, tako da su razrađeni precizni algoritmi liječenja pojedinih grupa autoimunskih nuspojava.

Rezultati kliničkih studija s anti-PD-1-inhibitorima (također imunosni *checkpoint*) pembrolizumabom i nivolumabom doveli su do njihove brze registracije kod EMA. U studiji faze I na 173 bolesnika koji su progredirali nakon barem dvije od moguće četiri aplikacije ipilimumaba, ORR za pembrolizumab bio je 26%, a oko 60% bolesnika preživjelo je godinu dana praćenja.⁴³ U kliničkoj studiji faze II na 540 bolesnika bile su uključene 2 skupine bolesnika. Nakon progresije na ipilimumab randomizirani su između dvije doze pembrolizumaba (2 mg/kg i 10 mg/kg svaka tri tjedna) i kemoterapije prema izboru ispitivača u omjeru 1:1:1. Nije bilo razlike između dvije doze pembrolizumaba, ali je dobio znatno dulji PFS za pembrolizumab u usporedbi s kemoterapijom.⁴⁴ Konačno, važna je i studija faze III, koja uspoređuje dvotjednu i trotjednu primjenu pembrolizumaba u dozi od 10 mg/kg i ipilimumaba u omjeru 1:1:1. Iz studije su bili isključeni bolesnici s BRAF-pozitivnim tumorom i brzo progresivnom, simptomatskom metastatskom bolesti ili visokim LDH. ORR za pembrolizumab bio je oko 33%, a za ipilimumab oko 12%. Pembrolizumab značajno prolongira PFS i OS u usporedbi s ipilimumabom i ima manje nuspojave.⁴⁵

Nivolumab je registriran nakon rezultata dviju studija faze III. U prvoj u neliječenih bolesnika, koji su bili BRAF-negativni, u usporedbi s dakarbazinom postižu se značajno bolji OS, PFS i ORR – 40%.⁴⁶ U drugoj se nivolumab u dozi od 3 mg/kg svaka dva tjedna, kod bolesnika koji su progredirali na ipilimumab, u usporedbi s kemoterapijom prema izboru ispitivača potvrđuje kao dobar terapijski odgovor (38%).⁴⁷ EMA (*European Medicines Agency*) registrirala je nivolumab u prvoj liniji i kod prethodno liječenih bolesnika s metastatskim melanomom.

Pembrolizumab i nivolumab mogu uzrokovati autoimunosne upalne nuspojave. Teže nuspojave, stupnja 3 – 4, rjeđe su nego kod primjene ipilimumaba. Najčešće su (u više od 20% bolesnika): umor, crvenilo kože, svrbež, kašalj, proljev, smanjen apetit, konstipacija i artralgije. Kortikosteroidi se propisuju kod nuspojava kao što su teški autoimunosni pneumonitis, kolitis, hepatitis, hipofizitis, nefritis i hipotireoza.

Anti-PD-1-inhibitori (pembrolizumab ili nivolumab) indicirani su u a) prvoj liniji liječenja BRAF-negativnoga metastatskog melanoma (preporuka IA), b) nakon progresije na inhibitor BRAF-a ili na kombinacijsku terapiju BRAF/MEK-a kod BRAF-pozitivnoga metastatskog melanoma (preporuka IA). Pembrolizumab je indiciran i u prvoj liniji BRAF-pozitivnoga metastatskog melanoma, koji nema simptomatsku metastatsku bolest i visok LDH te ima očekivanu kliničku stabilnost duže od 12 tjedana (preporuka II) (vidi tablicu 3.).

Kemoterapija metastatskog melanoma

Nijedan od citostatika koji su ispitivani u randomiziranim studijama ne pokazuje statistički značajno produženje života. Objektivni je odgovor dakarbazina, temozolamida i fotemustina sličan, između 5 – 12%. U Hrvatskoj se najčešće primjenjuje dakarbazin. U situaciji kad je nedostupan PD-1-inhibitor za BRAF-negativne tumore ili eventualno nakon progresije na inhibitor BRAF-a kod BRAF-pozitivnih tumora mogu se preporučiti i temozolamid i fotemustin (preporuka IB).^{48,49,50}

Tablica 3. Liječenje metastatske bolesti
Table 3. Therapy for metastatic disease

1. linija BRAF pozitivna bolest / First line therapy for BRAF positive disease	Kombinacija BRAF/MEK inhibitora / BRAF/MEK inhibitor combination ukoliko nije dostupna onda monoterapija BRAF inhibitorom (vemurafenib ili dabrafenib) / if combination is not available then monotherapy with BRAF inhibitor (vemurafenib or dabrafenib)
1. linija BRAF negativna bolest / First line therapy for BRAF negative disease)	anti PD-1 protutijela (nivolumab ili pembrolizumab) / anti PD-1 antibodies (nivolumab or pembrolizumab)
2. linija BRAF pozitivna bolest / Second line therapy for BRAF positive disease	anti PD-1 protutijela (nivolumab ili pembrolizumab), ukoliko nisu prije primijenjeni / anti PD-1 antibodies (nivolumab or pembrolizumab), if previously not administered
2. linija BRAF negativna bolest / Second line therapy for BRAF negative disease	anti-CTLA4 protutijelo ipilimumab, a ako nije dostupan onda kemoterapija (DTIC) / anti-CTLA4 antibody ipilimumab, if not available chemotherapy (DTIC) is recommended

Polikemoterapija u usporedbi s monoterapijom dakarbazinom ne pruža značajno bolje preživljenje, ali joj je izraženija toksičnost. Dartmouthski polikemoterapijski protokol (dakarbazin, karmustin, cisplatina, tamoksifen) ima nešto bolji terapijski odgovor (18,5%) od monoterapije dakarbazinom, ali nema razlike u preživljenju. Stoga je monoterapija dakarbazinom standard liječenja (preporuka IB).^{51,52}

Biokemoterapija (polikemoterapija u kombinaciji s interferonom-alfa ili aplikacija interleukina 2) zbog visoke toksičnosti i nesigurnog utjecaja na preživljenje, u svjetlu novih terapijskih opcija ne preporučuju se (preporuka IB).⁵³

Praćenje melanoma kože

I inicijalni *staging* i praćenje melanoma ovisni su o stadiju bolesti.

Stadij IA: Indiciran je temeljit klinički pregled. U našim uvjetima bolesnik se ne bi trebao upućivati onkologu, nego bi morao biti pod redovitom kontrolom dermatologa.³

Stadij IB do IIB: Kod inicijalnog *staginga* i praćenja do stadija bolesti IIB smisleni su: klinički pregled, UZ perifernih limfnih čvorova i eventualno S100B svakih 6 mjeseci. Ultrazvuk perifernih limfnih čvorova u dijagnostičkoj paleti za periferne limfne čvorove ima najbolju senzitivnost (60 – 80%) i specifičnost (97%). U asimptomatskih bolesnika do stadija IIB ostale se pretrage ne preporučuju.³

Stadij III: Kod inicijalnog *staginga* započinje se kliničkim pregledom. Indiciran je ultrazvuk perifernih limfnih čvorova. Rendgenogram pluća i UZ abdomena nemaju dovoljnu osjetljivost za otkrivanje metastatske bolesti.³

Pri praćenju u stadiju III indicirani su: klinički pregled, UZ perifernih limfnih čvorova, S100B prve tri godine svaka tri mjeseca, kasnije šestomjesečno. Obrada CT-om ili PET/CT-om preporučuje se prve tri godine svakih 6 mjeseci. PET/CT ima najveću senzitivnost i specifičnost za otkrivanje metastaza tijela.³

MR ima najveću senzitivnost za otkrivanje metastaza mozga, ali indiciran je jedino kod prisutnosti neuroloških simptoma.³

Stadij IV: U uznapredovaloj bolesti u načelu se praćenje bolesti provodi individualno, no PET/CT je nadmoćan u dijagnostičkoj točnosti ostalim dijagnostičkim metodama (razina dokaza IA). Kao i za stadij III, MR mozga metoda je izbora za detekciju i praćenje metastaza mozga. S100B i LDH trebaju biti uključeni u obradu i praćenje metastatske bolesti melanoma.^{3,8}

LITERATURA

- Garbe C, Peris K, Hauschild A i sur. European Dermatology Forum; European Association of Dermato-Oncology European Organization of Research and Treatment of Cancer. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *Eur J Cancer* 2012;48:2375–90.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo – Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013.
- Pflugfelder A, Kochs C, Blum A i sur. German Dermatological Society Dermatologic Cooperative Oncology Group. Malignant melanoma S3-guideline »diagnosis, therapy and follow-up of melanoma«. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:1–116.
- Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R; Project Group Melanoma of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011;141:13320.
- Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015;172:33–47.
- Šitum M. Melanom. U: Basta-Juzbašić A i sur., ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 687–703.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ i sur. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199–206.
- 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;26:126–32.
- Scolyer RA, Judge MJ, Evans A i sur. International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol* 2013;37:1797–814.
- Slater D, Walsh M, ur. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous malignant melanoma and regional lymph nodes. London: The Royal College of Pathologists; 2014.
- Coit DG, Thompson JA i sur. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines version 3.2015. Melanoma, str. 1–75.
- Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA i sur. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2009;4:CD0048355.
- Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:19–27.
- Sladden M, Zagarella S, Popescu C i sur. No survival benefit for patients with melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy: critical appraisal of the Multicentric Selective Lymphadenectomy Trial-I-final report. *Br J Dermatol* 2015;172:566–71.
- Fontaine D, Parkhill W, Greer W, Walsh N. Partial regression of primary cutaneous melanoma: is there an association with sub-clinical sentinel lymph node metastasis? *Am J Dermatopathol* 2003;25:371–6.
- Morris KT, Busam KJ, Bero S i sur. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:316–22.
- Voit CA, Gooskens SL, Siegel P i sur. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. *Eur J Cancer* 2014;50:2280–8.
- Evans HL, Krag DN, Teates CD i sur. Lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy accurately stage melanoma in patients presenting after wide local excision. *Ann Surg Oncol* 2003;10:416–25.
- Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI i sur. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006;107:2647–52.
- Chakera AH, Hesse B, Burak Z i sur. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713–22.
- 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;102:493–501.
- Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003;29:241–52.
- Eggermont AM, Suci S, Santinami M i sur. 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;372:117–26.
- Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002;146:1042–6.
- Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1019–21.
- Chen JR, Hruby G, Scolyer RA i sur. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathological analysis of 128 cases. *Cancer* 2008;11:2770–8.
- Storper IS, Lee SP, Abemayor E, Juillard G. The role of radiation therapy in the treatment of head and neck cutaneous melanoma. *Am J Otolaryngol* 1993;14:426–31.
- Aitken JF, Barbour A, Burmeister B i sur. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Sydney, Australia; 2008. Cancer Council Australia/Australian Cancer Network/Ministry of Health, New Zealand.
- Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A i sur. High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2; results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer* 2010;116:4139–46.
- Bong AB, Bonnekoh B, Franke I i sur. Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastases of malignant melanoma. *Dermatology* 2002;205:135–8.
- Strobbe LJ, Hart AA, Rumke P i sur. Topical dimethylchlorobenzene combined with systemic dacarbazine in the treatment of recurrent melanoma. *Melanoma Res* 1997;7:507–12.
- Terheyden P, Kortum AK, Schulze HJ i sur. Chemoimmunotherapy for cutaneous melanoma with dacarbazine and epifocal contact sensitizers: results of a nationwide survey on the German Dermatologic Co-operative Oncology Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:437–44.
- Agarwala SS, Thompson JF, Smithers BM i sur. Mature data on PV-10 as chemoablation for unresectable stage III melanoma and plans for a randomized trial. *ASCO* 2014; abstract 9027.
- Byrne CM, Thompson JF, Johnston H i sur. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res* 2005;15:45–51.
- Agarwala SS. Intralesional therapy for advanced melanoma: promise and limitations. *Curr Opin Oncol* 2015;27:151–156.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C i sur. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV i sur. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, openlabel, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65.
- Flaherty KT, Robert C, Harsey P i sur. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107–14.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J i sur. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30–9.
- Larkin J, Ascierto PA, Dreno B i sur. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867–76.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i sur. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko i sur. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–26.
- Robert C, Ribas A, Walchok JD i sur. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109–17.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R i sur. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2015;16:908–18.
- Robert C, Schachter J, Long G i sur. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–32.
- Robert C, Long G, Brady B i sur. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
- Weber J, D'Angelo SP, Minor D i sur. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2015;16:375–84.
- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ i sur. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118–25.
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N i sur. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with

- advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158–66.
50. Patel PM, Suci S, Mortier L i sur. On behalf of the EORTC Melanoma Group. Extended schedule, escalated dose temozolamide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomized phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011;47:1476–83.
51. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P i sur. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomized clinical trials. *Lancet Oncology* 2003;4:478–59.
52. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U i sur. 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;27:2823–30.
53. Verma S, Petrella T, Hamm C i sur. Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Malignant Melanoma: A Clinical Practice Guideline. *Cancer Care Ontario Evidence-Based Series No. 8–3, Section 1*, April 2007.



Vijesti News

Hrvatsko društvo za liječenje boli HLZ-a

**European Pain Federation EFIC endorsed
Interventional Pain Management Symposium
& Cadaver Workshop**

26. do 29. svibanj 2016., Osijek

Andrea Mršo, tel: 031511-502, e-mail: mrsoandrea385@gmail.com
Kotizacija: 6000 kn



Hrvatsko internističko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora

**9. hrvatski internistički kongres
s međunarodnim sudjelovanjem**


Opatija, Hotel Royal, 23–25. rujan 2016.

Organizacija: Da Riva turistička agencija

Kontakt osoba: doc. dr. sc. Ivan Gornik, predsjednik Kongresa,
telefon: 01-2367-427

Web stranica: www.ik-2016.com/

Kotizacija: 1200 kuna, besplatno za specijalizante koji su prvi autori postera.



HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

organizira

GODIŠNJI KONGRES HRD

od 19. do 23. listopada 2016.

Kongres će se održati u hotelima Solaris, Šibenik.

Teme kongresa: Bol u reumatologiji
Pedijatrijska reumatologija za adultne reumatologe

Tijekom kongresa održat će se ultrazvučna radionica.

Organizacija kongresa: AB Travel, kontakt 091/9752465; e-mail: info@hrd-kongres.org