

Stručný prehľad chirurgickej a farmakologickej liečby melanómu

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

Dermatovenerologická klinika SZU a FNŠP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

Práca prináša prehľad súčasnej chirurgickej a farmakologickej liečby a naznačuje jej perspektívy. Malignný melanóm predstavuje iba 4 % kožných malignít, je príčinou mortality až u 79 % pacientov trpiacimi na malignity kože. Súčasná možnosti liečby melanómu sú limitované. Jedinou liečebnou možnosťou v adjuvancii je interferón. Liečba metastatického melanómu zostáva stále insuficientnou.

Kľúčové slová: maligný melanóm, chirurgická liečba, farmakologická liečba.

Brief overview of surgical and pharmacological treatment of melanoma

Paper presents an overview of current surgical and pharmacological treatment and suggests its perspectives. Malignant melanoma accounts for only 4% of skin cancers; however, it is the cause of mortality in up to 79% of patients suffering from malignancies of the skin. Current treatment options for melanoma are limited. The only treatment option in the adjuvant therapy is interferon. Treatment of metastatic melanoma remains insufficient.

Key words: malignant melanoma, surgical treatment, pharmacological treatment.

Dermatol. prax, 2011, 5(2): 56–61

Úvod

Napriek skutočnosti, že **maligný melanóm (MM)** (obrázok 1) predstavuje iba 4 % kožných malignít, je príčinou mortality až u 79 % pacientov trpiacimi na malignity kože. V Slovenskej republike je v roku 2004 udávaná incidencia 10,9/100 000 u mužov a 12,7/100 000 u žien. V posledných rokoch mortalita rastie významne pomalšie ako incidencia. Súvisí to pravdepodobne so stúpajúcou mierou zachytenia melanómov vo včasných štádiách, ako dôsledok preventívne zameraných kampaní (3).

Včasné zachytenie melanómu je kľúčovým faktorom úspešnosti liečby. Zjednodušene možno povedať, že melanóm v štádiu orgánovej diseminácie zostáva napriek určitým pokrokom prakticky neliečiteľným ochorením. Prežívanie v jednotlivých štádiách je uvedené na obrázku 2.

Pri voľbe liečebného postupu je kľúčový *staging* ochorenia. V tomto kontexte nadobúda význam **nová klasifikácia AJCC** (American Joint Committee of Cancer), zohľadňujúca parametre, ktoré staršie klasifikácie neobsahovali: prítom-

nosť ulcerácie a mikrometastáz (sentinelovej uzliny) (4).

Liečebný postup teda ovplyvňuje: klinické a histopatologické štádium ochorenia, vek pacienta a komorbiditu.

Chirurgická liečba

Včasné odstránenie melanómu je jednoznačne považované za **najúčinnejšiu modalitu**. V priebehu desaťročí sa postupne prešlo od širokých excízií k menej radikálnym výkonom. Súčasný konsenzus týkajúci sa rozsahu resekcčných okrajov vychádza zo záverov početných medzinárodných štúdií. Šírka excízie závisí od

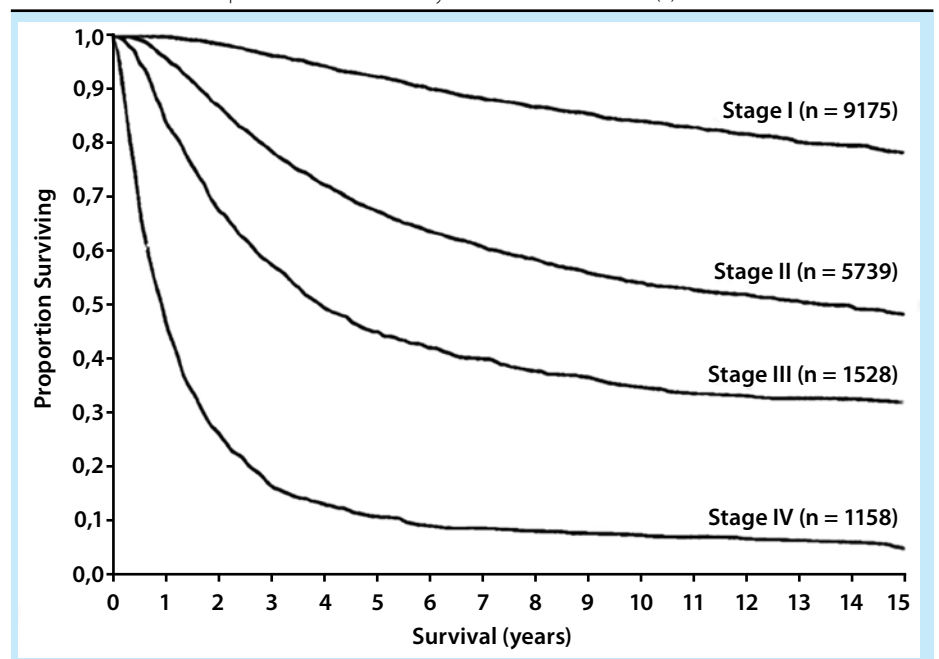
hrúbky nádoru. Keďže tento parameter sa dá predoperačne stanoviť iba sonografiou kože, v podmienkach Slovenska málo dostupnou, prípadne inými vysoko špecializovanými metódami, tumor sa odstraňuje najčastejšie s 2-centimetrovým lemom, prípadne 1 – 2 cm v anatomicke problémových lokalitách. Rozsah excízie je uvedený v tabuľke 1 (22).

Význam vyšetrenia sentinelovej uzliny po integrácii do AJCC klasifikácie stúpa. Možno povedať, že táto metodika v súčasnosti má viac zástancov ako odporcov a je považovaná za štandard. Aktuálne sa preferuje tzv. dvojkrokové vyšetrenie. V prvej fáze sa uzlina deteguje lymfoscintigraficky

Obrázok 1. Povrchovo sa šíriaci melanóm.



Obrázok 2. Prežívanie pacientov s MM v rôznych štádiách ochorenia (3).



Tabuľka 1. Odporúčané hranice excízie pri primárnom melanóme v závislosti od hrúbky tumoru (22).

Hrúbka MM (mm)	Štádium T	Okraje excízie (cm)
In situ	T0	0,5 – 1,0
0 – 1	T1	1
1 – 2	T2	1 alebo 2
2 – 4	T3	2
> 4	T4	aspoň 2

po perilezióne podaní technécia 99. Druhým krokom je peroperačná vizualizácia uzliny metylénovou modrou. Exstirpovaná uzlina sa následne vyšetruje histologicky, na špecializovaných pracoviskách aj s použitím monoklonálnych protilátok alebo RT-CR pre tyrozinázu. Tieto metodiky dokážu detegovať už minimálne postihnutie uzliny. Význam vyšetrenia sentinelovej uzliny spočíva najmä v identifikovaní vysokorizikových pacientov, čo determinuje ďalší liečebný postup (21).

Farmakologická liečba

Farmakoterapiu možno rozdeliť na **adjuvantnú terapiu a liečbu metastázujúceho ochorenia**.

Adjuvantná terapia

Adjuvantná imunoterapia

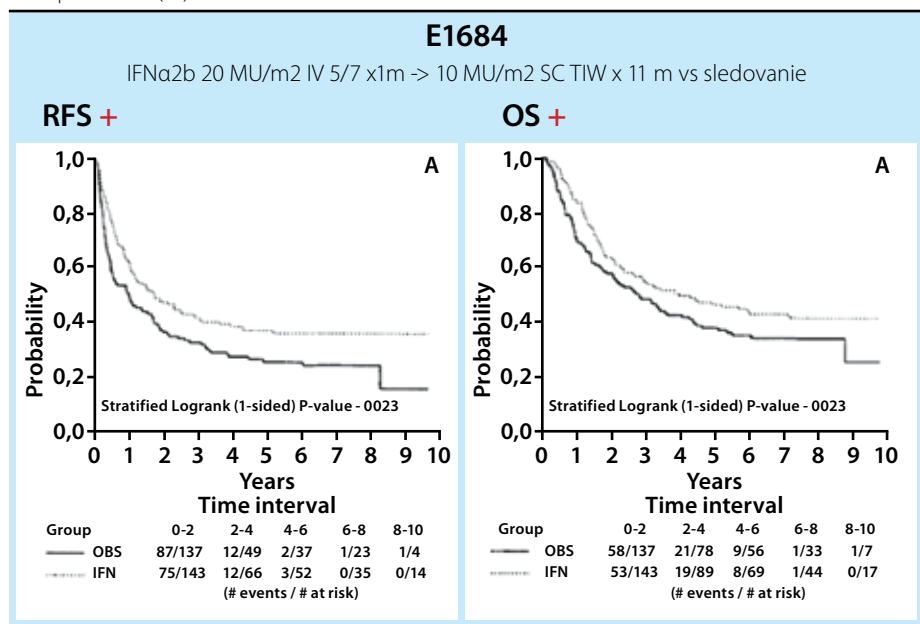
Východiskovým bodom pre **adjuvantnú imunoterapiu** je definovanie vysokorizikového pacienta. Súčasné indikačné obmedzenie obmedzuje, zohľadňujúc vyššie uvedené rizikové faktory, podávanie adjuvantnej terapie interferónom alfa na štádium IIB – III, t.j. Breslow 2 – 4 mm s ulceráciou, všetky melanómy s Breslow \geq 4 mm a melanómy s metastatickým postihnutím lymfatických uzlín (12). Melanóm sa považuje za nádor vhodný na imunoterapiu.

Argumentmi pre imunoterapiu sú zaznamenané regresie primárneho nádoru, zriedkavo aj metastáz, prítomnosť lymfocytového infiltrátu v okolí nádoru s obsahom tumor-špecifických lymfocytov a indukcia protilátkovej odpovede.

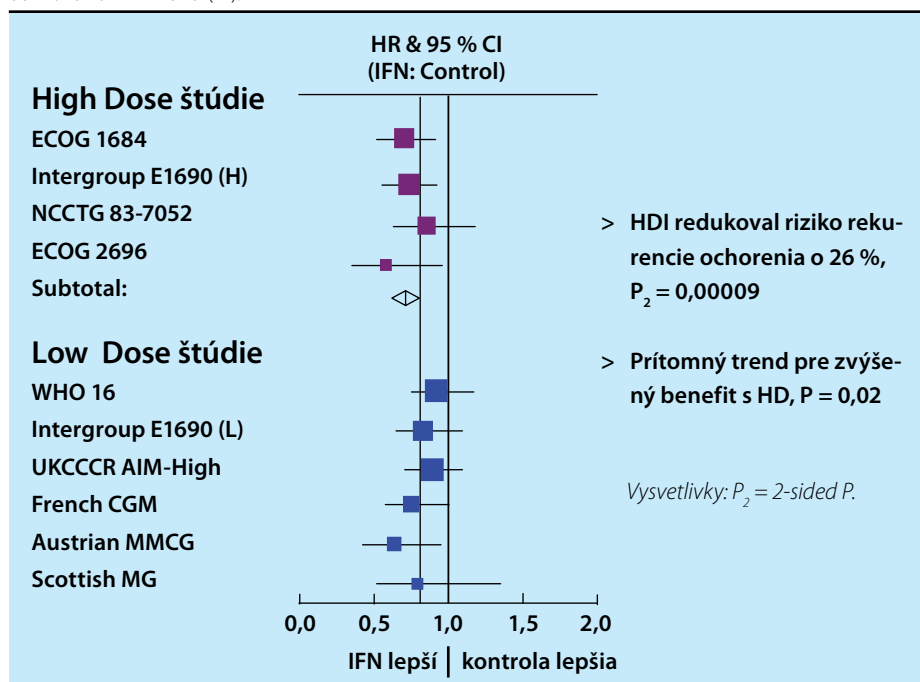
Argumentami proti imunoterapii je schopnosť imunologického úniku nádoru ovplyvňovaním mikroprostredia vďaka mechanizmom ako inhibícia prezentácie nádorových antigénov, inhibícia cytokínov, inhibícia celulárnych imunitných mechanizmov, atď.

Na rozdiel od nešpecifickej imunoterapie používanej v minulosti sa hľadali prostriedky, ktoré sú schopné špecifickejšie indukovať protimelanómovú reakciu. Patria sem interferón alfa a vakcíny.

Obrázok 3. Štatisticky významný vplyv vysoko dávkovaného INF na interval bez recidívy a na celkové prežítie (17).



Obrázok 4. Porovnanie miery výskytu recurencie melanómov pri vysoko dávkovanom a nízko dávkovanom INF-alfa (11).

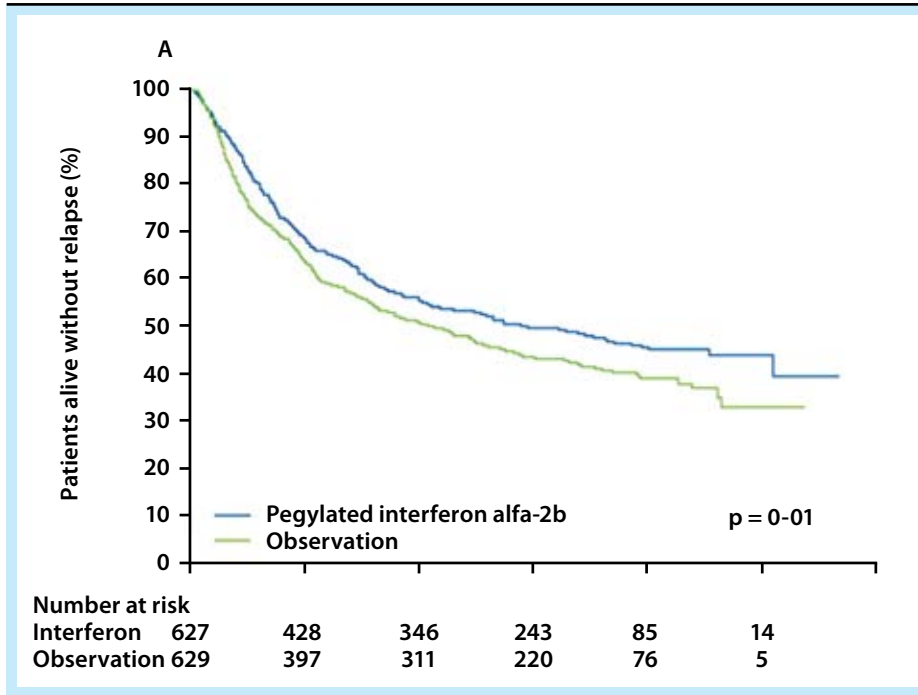


Interferóny (INF) sú skupinou glykoproteínov so širokým spektrom účinkov: imunomodulačný, protivírusový, antiproliferatívny, prodiferenčný a nepriamo aj antiangiogénny. Vo vzťahu k liečbe melanómu sa uplatňujú nasledujúce mechanizmy: stimulácia fagocytózy makrofágov, aktivácia buniek NK, zvýšená expresia antigénov HLA, zvýšená expresia nádorových antigénov, priamy cytotoxický účinok, inhibícia rastu nádorových buniek, inhibícia angiogenézy a zníženie syntézy DNA (18).

V doteraz publikovaných štúdiách o adjuvantnej liečbe iba interferón alfa-2b preukázal účinnosť na bezrelapsovú alebo aj celkové prežítie.

Práca Garbeho a Eigentlera z roku 2007 (11) uvádza prehľad základných štúdií na použitie INF-alfa v nízkych, stredných a vysokých dávkach. Z metaanalýzy uvedených prác iba Kirkwoodova štúdia ECOG 1684 s indukčným vysokodávkovaným interferónom (20 MU/m² D1-D5 4 týždne) s udržiavacou stredne dávkovanou terapiou (10MU/m² 11 mesiacov) potvrdila štatisticky významný efekt na interval bez recidívy (ECOG 1684, obrázok 3). V jednom ramene uvedenej štúdie bol zaznamenaný štatisticky aj významný vplyv na celkové prežítie.

Uvedená metaanalýza však potvrdila vysoko signifikantný benefit v redukcii rizika recidívy

Obrázok 5. Signifikantný vplyv pegylovaného INF na interval bez recidív v porovnaní s observáciou (9).**Tabuľka 2.** Prehľad základných Kirkwoodových štúdií (16, 17).

Štúdia	Počet pacientov	Režim	Kontrolné rameno	Štádium	Interval bez recidív	Celkové prežítie
ECOG 1684	280	vysoke dávkový	observácia	IIB, III	P 0,012	P 0,01
ECOG 1690	642	vysoke dávkový	observácia	IIB, III	P 0,05	P 0,99
		nízko dávkový			P 0,17	P 0,81
ECOG 1694	880	vysoke dávkový	vysoke dávkový	IIB, III	P 0,0015	P 0,00*9

ochorenia voči observácii. Takisto dokázala benefit pri vysoko dávkovanom režime, ako aj celkovej kumulatívnej dávky (obrázok 4). Zostáva otáznym vplyv na celkové prežítie, pretože sa súhrne redukuje riziko úmrtia o 3 % voči observácii (5, 12, 19). Ukazuje sa že schéma s vysoko dávkovaným interferénom alfa je jedinou liečebnou alternatívou u pacientov s vysokým rizikom, keďže neexistuje iná adekvátna alternatíva.

Napriek tomu dochádza na odborných fórach k diskusiám medzi zástancami stredne dávkovaných a vysoko dávkovaných režimov. V USA je indikovaná adjuvantná terapia na základe troch kľúčových Kirkwoodových štúdií na štádium IIB-III (tabuľka 2). V Európe je situácia komplikovanejšia (12). Existujú renomované pracoviská používajúce vysoko dávkové aj stredne dávkové režimy.

Limitáciou interferónovej liečby je relatívne vysoká, avšak akceptovateľná toxicita závislá od dávky. Medzi akútne prejavy toxicity patrí *flu-like* syndróm, dermatologické nežiaduce účinky (alopécia, reakcie v mieste vpichu, exacerbácia psoriázy) a laboratórne abnormality (myelosupresia, hepatotoxicita, hypertriglyceridémia vzácné asociovaná s pankreatitídou). Medzi chronické patrí anorexia, slabosť a vznik depresie.

Potenciálny benefit by mohla priniesť liečba pegylovaným interferénom. Pegylácia je farmakologická úprava umožňujúca lineárnu alebo vetvenú polymerizáciu molekuly. Dôsledkom je zmena farmakodynamických a farmakokinetických vlastností, napr. predĺženie biologického polčasu a zvýšenie protinádorovej aktivity. Eggermontova štúdia EORTC 18991 publikovaná v roku 2010 je doteraz najrozsiahlejšou štúdiou zameranou na adjuvantnú liečbu MM (9). Podávanie pegylovaného INF-alfa 6µg/kg 1-krát týždenne 8 týždňov s nadväzujúcou udržiavacou dávkou 3 µg/kg 1-krát týždenne 5 rokov štatisticky významne predlžovalo prežítie bez relapsu (obrázok 5). Taktiež bolo zaznamenané signifikantne vyššie prežítie bez recidívy u pacientov s mikrometastázami, voči skupine s palpabilnými metastázami (obrázok 5).

Alternatívou liečby interferénom alfa je aplikácia interferónu z ľudských leukocytov v kombinácii s dakarbazínom.

Adjuvantná chemoterapia

Väčšina schém bola primárne využívaná v liečbe metastatického ochorenia. Najčastejšie používanými preparátmi sú dakarbazín, lomustín

(CCNU), cisplatina, karboplatina, vinblastín, bleomycín, z novších preparátov temozolomid. Väčšina štúdií však nie je ich pre rozdielny dizajn a kritériá na zaradenie porovnateľná. Okrem niekoľkých štúdií s veľmi malými počtami pacientov žiadna neprekázala štatisticky významné rozdiely v predĺžení obdobia do relapsu, ani v celkovom prežívaní. I keď sa adjuvantná chemoterapia na niektorých pracoviskách empiricky stále používa, v súčasnosti prevažuje odklon od používania chemoterapie v adjuvancii. Adjuvantná biochemoterapia využíva kombináciu uvedených cytostatík s nešpecifickými imunomodulačnými prípravkami. Používanie BCG vakcíny, levamizolu a vakcíny s *Corynebacterium parvum* sú dnes históriou. Z novších preparátov sa dnes používajú najmä interferón-alfa a interleukín-2 (IL-2) (18).

Vakcíny

Melanóm disponuje špecifickými antigénmi. Kým gangliozydové antigény (GM2, GD2, GD3 a i.) indukujú protilátkovú odpoveď; peptidy (Melan A/Mart 1, MAGE 1 a3, tyrozináza a i.) indukujú T-bunkovú imunitu. Táto skutočnosť determinovala vývoj veľkého spektra experimentálnych vakcín. Z hľadiska pôvodu antigénu ich môžeme rozdeliť na autológne a alogénne. Medzi najpoužívanejšie typy vakcín patria vakcíny z celých buniek, najčastejšie geneticky modifikovaných, lyzáty z bunkových membrán, z nádorovej mRNA, proteínové vakcíny, vakcíny z adoptívnych (modifikovaných T-lymfocytov), vakcíny z dendritických buniek a vírusové a genetické vakcíny.

Na potenciáciu imunitnej odpovede sa do vakcín pridávajú adjuvanciá ako BCG vakcína, Detox, saponín QS21, IL-2, INF-gama alebo GM-CSF. Napriek skutočnosti, že vakcíny dokážu indukovať imunitnú odpoveď, táto nie je vo väčšine prípadov schopná navodiť klinickú remisiu. Príčinami zlyhávania liečby sú mechanizmy imunologického úniku melanómu: maskovanie nádorových antigénov, navodenie tolerancie prostredníctvom regulačných T-lymfocytov, antigénna menivosť nádorových buniek, absencia cieľových antigénov na niektorých bunkách, atď. (18). Z tohto dôvodu zostáva liečba vakcínami bez výraznejšieho liečebného úspechu a vývoj takmer všetkých vakcín skončil v štádiu klinických štúdií.

Farmakoterapia metastázujúceho melanómu

Prognóza metastázujúceho melanómu je veľmi zlá (obrázok 6). Päťročné prežítie pacientov v štádiu je iba 5 %. Udáva sa celkové prežítie 4 – 11 mesiacov (medián 8,5 mesiaca). Najčastejšími miestami metastáz sú koža

Obrázok 6. Metastazujúci melanóm.

a podkožie a regionálne lymfatické uzliny. Z orgánových metastáz sú to pľúca, pečeň a CNS. Zriedkavejšie metastazuje melanóm do kostí a gastrointestinálneho traktu (GIT).

Liečebné modality môžeme rozdeliť na lokálne a celkové. Pri voľbe rozhoduje, rozsah ochorenia, typ a lokalizácia metastázy.

Lokálna liečba

Medzi **lokálne liečebné modality** sa zaraďuje:

- intralezionálna aplikácia nešpecifických imunomodulátorov (BCG vakcína);
- intralezionálna aplikáciu cytokínov, najčastejšie INF-alfa IL-2;
- lokálna aplikácia imiquimodu, lokálneho imunomodulátora používaná na liečbu kožných satelitných metastáz (neregistrovaná indikácia);
- elektrónchemoterapia, pri ktorej sa zvyšuje penetrácia cytostatika a cytotoxicita (80-násobne pre platínu a 8000-násobne pre bleomycín) pôsobením elektrického prúdu vysokej intenzity systémom Cliniporator® (IGE, Taliansko).

Medzi lokálne postupy môžeme zaradiť izolovanú cytostatickú končatinovú perfúziu. Cieľom metódy je dopraviť cytostatikum vo vysokej koncentrácii k nádorovým bunkám pri minimálnej záťaži organizmu. Izolovaná perfúzia je vysoko špecializovaný výkon vyžadujúci špeciálne vybavenie. Pomocou mimotelového obehu za súčasnej hyperoxygenácie a hypertermie sa aplikuje cytostatikum, najčastejšie melfalan. Na potenciáciu účinku sa môže kombinovať s interferónom-alf, alebo s TNF-alfa. Indikáciou je izolované metastatické postihnutie predkolenia, prípadne distálnej polovice stehna. Pri kombinácii s TNF-alfa sa udáva kompletná regresia u 69 % a parciálna u 26 % pacientov s in-tranzitnými metastázami. Limitujúcim faktorom je výrazná regionálna toxicita mäkkých tkanív (10, 18).

Systémová chemoterapia

Melanóm je relatívne chemorezistentný nádor. Liekom voľby zostáva niekoľko desaťročí

Tabuľka 3. Najčastejšie používané cytostatiká v liečbe MM (18).

Liek	Počet pacientov	Liečebná odpoveď %
Dakarbazín (DTIC)	1936	20
Temozolomid	200	17
Karmustín (BCNU)	122	18
Lomustín (CCNU)	270	13
Fotemustín	153	24
Cisplatina	188	23
Karboplatina	43	16
Paklitaxel	53	13
Vinblastín	62	13

Tabuľka 4. Prehľad najpoužívanejších kombinácií cytostatík v liečbe MM (14, 18).

Kombinácia	Liečebná odpoveď
CVD Cisplatina Vinblastín DTIC	30 – 48 %
Dartmouth DTIC BCNU Cisplatina Tomoxifén	18,5 %
BOLD Bleomycín Vinkristín CCNU DTIC	45 %

dakarbazín (DTIC), alkylačná látka s účinkom purínového antimetabolitu. Konvertuje sa v pečeni na mitozolomid. Liečebná odpoveď je asi 20 %. Používa sa v monoterapii alebo v kombinácii.

Ďalšími cytostatikami, používanými prevažne v kombinácii, sú karmustín (BCNU), lomustín (CCNU), fotemustín, temozolomid, cis- a karboplatina, paklitaxel a vinblastín.

Temozolomid, štruktúrou podobný dakarbazínu preniká hematoencefalickou bariérou a používa sa na liečbu cerebrálnych metastáz. Zatiaľ nie je oficiálne registrovaný na liečbu MM.

Fotemustín je metabolit nitrozourey tretej generácie, prenikajúci hematoencefalickou bariérou. V porovnaní s DTIC bola zaznamenaná vyššia liečebná odpoveď (15 vs. 7,2 %) (1). Prehľad najpoužívanejších cytostatík je v tabuľke 3 (18).

Kombinovaná chemoterapia zahŕňa režimy CVD (DTIC, vinblastín, cisplatina), Dartmouth (DTIC, BCNU, cisplatina, tamoxifén), BOLD (bleomycín, vinkristín, CCNU, DTIC), kombinácia cis- a karboplatiny a iné schémy. Napriek pomerne vysokému percentu liečebných odpovedí dochádza ku kompletnej remisii pri uvedených schémach iba u 9 – 13 % pacientov. Prehľad je uvedený v tabuľke 4 (14, 18).

Chemoimunoterapia metastazujúceho melanómu

Pri tejto modalite sa vyžíva najmä synergický účinok vyššie uvedených cytostatík s interleukínom-2 a interferónom. **Dôvodom na chemoimunoterapiu** sú viaceré skutočnosti:

- chemoterapia zvyšuje imunogenicitu nádorových buniek;
- chemoterapia znižuje tumorovú nálož, čo zvyšuje senzitivitu nádorových buniek na imunoterapiu;
- IL-2 zvyšuje naopak cytotoxickú aktivitu niektorých cytostatík.

Chemoterapia znižuje aktivitu supresorových lymfocytov T Efektivita INF-alfa aj interleukínu-2 je v monoterapii metastazujúceho ochorenia pomerne nízka. Pri interferóne je liečebná odpoveď iba 15 %, pričom maximum efektivity je pri ochorení s malým rozsahom a neviscerálnym postihnutím. Pri vysoko dávkovanom IL-2 (600 000 – 720 000 IU/kg á 8 hodín, 14 dávok) bola liečebná odpoveď u 15 % a kompletná remisia u 6 % pacientov. Medián prežívania bol 12 mesiacov. Ukazuje sa, že interleukín-2 odpovedá na kožné a podkožné metastázy s lepšou odpoveďou pacientov predliečených chemo- alebo chemoimunoterapiou. Toxicita liečby IL-2 zahŕňa hypotenziu, retenciu tekutín,

acidózu, nefrotoxicitu, kardiotoxicitu a neurotoxicitu (2).

Napriek dokázaným vyšším liečebným odpovediam zostáva faktom, že v štádiu IV ani chemioimunoterapia nepredlžuje celkové prežívanie voči chemoterapii samotnej. V tejto súvislosti možno zopakovať iba konštatovanie, ktoré zaznieva na onkodermatologických kongresoch: najracionálnejším postupom v štádiu IV je zaradenie pacienta do klinickej štúdie.

Perspektívy v liečbe melanómu

Po rokoch stagnácie v liečbe metastatického ochorenia, zdá sa, svitá na lepšie časy.

Postupne sa prehľbujúce poznatky o intracelulárnych signálnych cestách pomáhajú identifikovať potenciálne molekulárne terapeutické ciele. Takýmto je napr. kináza **BRAF**, ktorá je súčasťou MAP (*mitogen activated protein*) kinázovej signálnej kaskády. Aktivita MAPK je nízka u atypických névov a, naopak, vyššia u melanómu. Mutácie BRAF sú prítomné asi pri 60 % melanómov; z toho má 80 – 90 % selektívnu mutáciu BRAF V600 (15). Kým **neselektívne inhibitory** BRAF (sorafenib) neprekázali významnejší benefit, **selektívny inhibitor mutácie BRAF-V600 – PLX 4032 (vemurafenib)** je podľa výsledkov fáz I a II klinického skúšania prelomovým liekom na liečbu metastatického melanómu. Vo fáze I sa dosiahla u 34 pacientov parciálna odpoveď a u 48 kompletná odpoveď. Limitáciami liečby sú toxicita a možný vznik rezistencie spôsobený pravdepodobne polyklonalitou BRAF mutácií (20).

S **monoklonálnou protilátkou proti CTLA-4** (cytotoxický T-lymfocytový antigén – 4) – **ipilimumabom** (protilátkou triedy IgG1) sa už uskutočnila registračná klinická štúdia. CTLA-4 je receptor na lymfocyte T pre proteín B7 na antigén-prezentujúcej bunke, ktorý negatívne moduluje („brzdí“) aktiváciu lymfocytu T. Blokádou tejto molekuly dochádza k výraznejšej cytotoxickej aktivácii lymfocytov. Ipilimumab v dávke 3 mg/kg bol testovaný v monoterapii alebo v kombinácii s peptidovou vakcínou

(anti gp-100) a bol porovnaný s monoterapiou vakcínou. Štúdia na 676 pacientoch s metastázujúcim MM ukázala signifikantne vyššie celkové prežívanie (10 vs. 6,4 mesiaca). Ťažké imunologicky sprostredkované nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa (najčastejšie enterokolitída) boli prítomné u 10 – 15 % pacientov, z toho 2,1 % skončilo exitom (13).

Záver

Súčasná možnosť liečby melanómu sú limitované. Jedinou liečebnou možnosťou v adjuvancii je interferón. Liečba metastatického melanómu zostáva stále insuficientnou. Zostáva veriť, že nové, perspektívne molekuly budú čoskoro registrované.

Literatúra

1. Aamdal S. A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus dacarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases ASCO 2002, abstrakt 1361.
2. Atkins MB. Cytokine-Based Therapy and Biochemotherapy for Advanced Melanoma. *Clinical Cancer Research* 2006; 12: 2353–2358.
3. Balch CM, Atkins MB, Sober AJ. Cutaneous Melanoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7ed., Lippincott Williams and Wilkins 2005: 1745–1753.
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggertmont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM., Mihm MCJr, Morton DL, Ross MI, SoberAJ., Sondak VK. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–6206.
5. Cameron DA, Combleet MC, Mackie RM et al. Adjuvant interferon alfa-2b in high-risk melanoma. The Scottish study. *Br J Cancer* 2001; 84: 1146–1149.
6. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL et al. Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2776–2783.
7. Daud AI, Weber JS. Novel Treatment Approaches For Patients With Metastatic Melanoma 2007, <http://cme.medscape.com/viewarticle/562098>.
8. Dolinsky J. Adjuvantná liečba maligného melanómu. *Onkológia (Bratisl)* 2006; 1: 175–179.
9. Eggertmont AMM, Suci S, Santinami M et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991 a randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 117–126.

10. Eggertmont AMM. In-transit metastases. Surgery / vaccines isolated limb perfusion. *World Congress of Melanoma*, Vancouver 2005.

11. Garbe K, Eigentler. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma research* 2007; 17: 117–127.

12. Hlavatá Z. Adjuvantná liečba v malígnom melanóme. *Onkológia (Bratisl)* 2010; 5: 343–347.

13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723.

14. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, Begg CB, Agarwala SS, Schuchter LM, Ernstoff MS, Houghton AN., Kirkwood JM. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745–2751.

15. Iaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA et al. Inhibition in mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 809–819.

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

17. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of the high risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7–17.

18. Krajsová I. Melanom. Praha, Maxdorf Jessenius 2006: 332 s.

19. Lens MB, Dawes M. Interferon alfa therapy for malignant melanoma. A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1818–1825.

20. Lin J, Goto Y, Murata H, Sakizawa K, Uchiyama A, Saïda T et al: Polyclonality of BRAF mutations in primary melanoma and the selection of mutant alleles during progression. *Br J Cancer* 2011; 104: 464–468.

21. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Elashoff R, Essner R, Glass EC, Mozillo N, Nieweg O, Roses DF, Hoekstra H, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ. Interim results of multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT – I) in clinical stage I melanoma. *World Congress of Melanoma*, Vancouver, 2005.

22. Ross M, Balch CM, Cascinelli N, Edwards MJ. Excision of primary melanoma in cutaneous melanoma. In: Balch CM, Sober AJ, Soong SJ. *Cutaneous melanoma*, 4th ed. St. Louis: Quality Medical Publishing 2003: 209.

23. Urbanček S, Dolinský J. Kapitola 62: Maligný melanóm. In: Jurga L et al.: *Klinická a radiačná onkológia založená na dôkazoch*. Martin, Osveta 2011.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

Dermatovenerologická klinika SZU a FNsP F.D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1
97517 Banská Bystrica
surbancek@nspbb.sk



Nováková Iva: Ošetrovatelství ve vybraných oborech Dermatovenerologie, oftalmologie, ORL, stomatologie

Učebnice podáva stručný prehľad špecifické problematiky ošetrovateľskej péče v dermatovenerológii, oftalmológii, otorinolaryngológii a stomatológii a snaží sa zprístupniť prijateľnou formou poznatky a informácie z týchto odborov. Každý z celkov je členený na časť obecnou a špeciálnu, ktorá je doplnená kazuistikami. Publikácia je určená študentom odboru ošetrovateľství ako učebnice pro predmet vybrané obory v ošetrovateľství, ale môže byť užitečným zdrojom informácií i pro studenty vyšších odborných škôl zdravotníckych a pro zdravotníckou odbornou verejnosť.

Grada, ISBN 978-80-247-3422-4, katalog. č. knihy: 2436, 240 s.

Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s. r. o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189



www.grada.sk