

# COMPARAREA GHIDULUI NAȚIONAL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL MELANOMULUI CU GHIDURILE INTERNAȚIONALE. CE LIPSEȘTE?

*Comparing national guidelines for diagnosis and treatment of melanoma with international guidelines. What is missing?*

Dr. Drd. Alina Mariana Avram<sup>1</sup>, Dr. Veronica Dinu<sup>2</sup>, Dr. Lavinia Clonția<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Clinica I Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina, București

<sup>3</sup>Centrul Medical de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București

## REZUMAT

Melanomul cutanat reprezintă la momentul actual o problemă de sănătate publică de importanță deosebită în întreaga lume. Potențialul curativ în stadiile incipiente, rata de supraviețuire scăzută în stadiile avansate, dar și vârsta tânără a multor pacienți în momentul diagnosticării evidențiază necesitatea detecției precoce și a unui tratament adecvat fiecărui caz în parte, cu scopul de a minimiza riscul metastazării.

În România, peste un sfert din pacienții diagnosticați cu melanom prezintă boală avansată, stadiile III și IV AJCC (American Joint Committee on Cancer), cu prognostic nefavorabil.

Ghidurile clinice de diagnostic și tratament reprezintă instrumente esențiale, bazate pe dovezi, elaborate de experți în domeniu, ce reflectă cele mai bune date disponibile la momentul respectiv și au rolul de a ajuta clinicienii în abordarea cazurilor.

Deși melanomul cutanat reprezintă o problemă de sănătate importantă și în țara noastră, în momentul de față, România se numără printre țările în care un astfel de ghid de diagnostic și tratament complet și revizuit periodic lipsește. De asemenea, se constată absența unei abordări uniforme a cazurilor de melanom, riscul de erori fiind din această cauză foarte mare.

Ne propunem să revizuiim și să comparăm ghidurile de diagnostic și tratament al melanomului propuse în USA (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) și Europa (ghidul elaborat de ESMO – European Society for Medical Oncology și ghidul european elaborat de EADO – European Association of Dermato-Oncology și EORTC – European Organization of Research and Treatment of Cancer) cu ghidul național propus de Ministerul Sănătății, prezentând indicațiile acestora în privința abordării chirurgicale a tumorii primare, recomandările pentru biopsia ganglionului sentinelă, terapia adjuvantă, chimioterapia și supravegherea pacienților.

**Cuvinte cheie:** melanom, ghid, buletin histopatologic, ganglion sentinelă, margini chirurgicale

## ABSTRACT

Cutaneous melanoma represents currently a public health problem of worldwide importance. Curative potential in the early stages, the low survival rate in advanced stages, but also the young age of many patients at diagnosis, highlights the need for early detection and appropriate treatment for each case in order to minimize the risk of metastasis.

In Romania more than a quarter of patients that are diagnosed with melanoma present advanced disease, stages III and IV AJCC (American Joint Committee on Cancer), with poor prognosis.

Clinical guidelines for diagnosis and treatment are essential tools, based on evidence developed by experts in the field, which reflect the best data available at the time, meant to help clinicians treat melanoma cases.

Although cutaneous melanoma represents an important health problem in our country, at the moment, Romania is one of the countries where a complete and periodically reviewed guideline for diagnosis and treatment of melanoma is lacking. Also, in the absence of a uniform approach of these cases in our country the risk of errors can be very high.

Adresa de corespondență:

Dr. Alina Mariana Avram, Str. Jean Steriadi nr. 52, bl. M15, sc. 2, et. 3, ap. 26, sector 3, București, România, cod poștal 032505

E-mail: alina\_2705@yahoo.com

We aim to review and compare the consensus guidelines of melanoma in USA (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) and Europe (guidelines issued by ESMO – the European Society for Medical Oncology and the European guideline developed by EADO – the European Association of Dermato-Oncology and EORTC – European Organization of Research and Treatment of Cancer) with our guideline proposed by the National Health Ministry, presenting their indications in the treatment of the primary tumor, sentinel node biopsy, adjuvant therapy, chemotherapy and patient follow-up recommendations.

**Keywords:** melanoma, guideline, path report, sentinel lymph node, surgical margins

## INTRODUCERE

Melanomul cutanat reprezintă la momentul actual una dintre cele mai studiate tumori datorită comportamentului său imunologic particular, a rezistenței sale la diferite metode de tratament, dar și datorită creșterii alarmante a incidenței sale în ultimele decenii. (1-3) Conform datelor statistice prezentate în anul 2012 de către World Health Organization (WHO) și International Agency for Research on Cancer (IARC), prin intermediul proiectului Globocan, incidența melanomului este într-o continuă creștere la nivel global, în ciuda îmbunătățirii prevenției și diagnosticului precoce al leziunilor melanocitare suspecte (3). SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program of the National Cancer Institute) estimează pentru anul 2015, 73.870 de noi cazuri de melanom cutanat și 9.940 de decese datorate acestei tumori (4).

În România, 25-30% din pacienți sunt diagnosticați în stadii avansate, III și IV (5). Opțiunile terapeutice sunt limitate pentru acești pacienți. Dacarbazina este în continuare singurul tratament pentru stadiul IV utilizat la noi în țară, deși din ce în ce mai mulți noi agenți sunt aprobați internațional, cu îmbunătățirea ratei de supraviețuire, a eficacității și a siguranței (6,7). Lui și colaboratorii au sintetizat rezultatele a 48 de studii randomizate privind eficacitatea Dacarbazinei atât în monoterapie, cât și în combinație cu alte tratamente la pacienții cu melanom cutanat stadiul III și IV nerezecabil. Monoterapia cu Dacarbazină a prezentat, în 23 de studii randomizate pe 1.390 de pacienți, o rată de răspuns de 15,3%, cu mai puțin de 2% dintre pacienți supraviețuind 6 ani (8).

Astfel, ghidurile de diagnostic și tratament vin în ajutorul clinicienilor prin prezentarea celor mai bune date, dovezi și consensuri internaționale disponibile la momentul respectiv. Aceste ghiduri sunt elaborate de experți în domeniu și revizuite periodic. (9-11)

Ne propunem să revizuiem și să analizăm cele mai importante ghiduri internaționale (ghidul american elaborat de National Comprehensive Cancer

Network, ghidul european elaborat de EADO – European Association of Dermato-Oncology și EORTC – European Organization of Research and Treatment of Cancer, ghidul ESMO – European Society for Medical Oncology) și ghidul național aprobat de Ministerul Sănătății prin ordinul 1218/16/09/2010, anexa 21 (12-14).

### 1. Diagnosticul clinic și dermatoscopic

Recunoașterea clinică a melanomului în stadii incipiente rămâne cea mai eficientă metodă pentru gestionarea cu succes a acestor cazuri și creșterea supraviețuirii pacienților. (15,16) Atât regula ABCD (A – pattern asimetric al leziunii pe 2 axe, B (borders) – margini neregulate, C – culori multiple, neuniforme, D – dimensiuni > 6 mm), concepută de Friedman și colaboratorii în 1985, cât și semnul „the ugly duckling“, bazat pe principiul că nevi aceluiași individ tind să semene atât clinic, cât și dermatoscopic, iar melanomul nu se încadrează în acest pattern individual, sunt încă metode utilizate și recomandate în ghiduri pentru a selecționa leziunile suspecte. (11,12) Ghidul român și ghidul european elaborat de Garbe și colaboratorii adaugă regulii ABCD criteriul E – evoluția leziunii fie prin apariția nodulilor, fie prin regresia unor componente lezionale. (13,14)

Dermatoscopia a devenit o tehnică de examinare indispensabilă pentru mulți clinicieni în diagnosticul leziunilor cutanate. Diverse studii și metaanalize ale literaturii au validat acuratețea superioară a dermatoscopiei față de examenul clinic. (17-20) Avantajele acesteia sunt diferențierea între leziunile melanocitare și cele non-melanocitare, benigne și maligne, precum și evaluare mai exactă a extensiei tumorale. (15) Atât ghidul nostru, cât și ghidul european ESMO recomandă dermatoscopia ca și metodă de explorare diagnostică. (21) Ghidul EADO-EORTC prezintă și criteriile specifice pentru melanom precum rețeaua pigmentară atipică, punctele și globulele neregulate, streaks, voalul alb-albastru, patternul vascular polimorf etc. (9-11) Dermatoscopia nu este însă menționată în ghidul NCCN. (12)

## 2. Diagnosticul histopatologic

Reprezintă gold standardul în diagnosticul melanomului cutanat. Atât ghidul american, cât și cele europene recomandă stabilirea diagnosticului histopatologic de către un dermatopatolog sau anatomopatolog experimentat în interpretarea leziunilor melanocitice. (11,13,22,17)

Toate ghidurile analizate recomandă biopsia excizională a leziunilor suspecte, oferind astfel patologistului un specimen biopsic ce permite o evaluare corectă a grosimii tumorale, precum și a marginilor de excizie. Biopsia incizională este indicată doar în cazurile în care nu se poate realiza excizia tumorii, fie datorită dimensiunilor foarte mari, fie datorită localizării anatomice (palmar/plantar, digital, facial, auricular). Shave-biopsia prezintă riscul de a compromite microstadializarea.

Conform opiniei experților, câteva trăsături histopatologice sunt considerate esențiale pentru un diagnostic corect și complet al melanomului cutanat și pentru stadializarea tumorală. (9,23,24) Acești parametri reprezintă, de asemenea, importanți factori de prognostic în melanomul cutanat primar. Indicele Breslow reprezintă grosimea tumorală maximă și, în funcție de valoarea sa, se stabilesc atât marginile exciziei chirurgicale, cât și stadiul tumoral TNM/AJCC și indicația biopsiei ganglionului santinelă. Pe lângă grosimea tumorală, statusul ulcerăției histologice, rata mitotică (numărul de mitoze/mm<sup>2</sup>), microsatelitoza și statusul margi-

nilor de excizie chirurgicală trebuie incluse în buletinele histopatologice (25-27). Deși nu reprezintă o condiție esențială, și alți parametri sunt recomandați a fi incluși în buletinul histopatologic, oferind clinicianului informații prognostice: prezența sau absența fazei de creștere verticală, a infiltratului inflamator tumoral, a invaziei angio-limfatice și a regresiei. (28)

În urma analizei efectuate, ghidul din țara noastră cuprinde cele mai puține recomandări și informații cu privire la diagnosticul histopatologic. (Tabelul 1) Este esențial ca medicii, atât dermatologi, cât și medicii de familie, medicii chirurghi sau oncologi, să cunoască acești parametri histologici și importanța lor pentru a asigura o abordare corectă a cazurilor în continuare, dar și pentru a lua în considerare posibilitatea recomandării unei a doua opinii din punct de vedere histopatologic atunci când este necesar.

## 3. Stadializarea

După stabilirea diagnosticului histopatologic al tumorii primare și evaluarea ganglionilor limfatici regionali, pacienții trebuie stadializați.

Stadializarea melanomului propusă de AJCC (American Joint Committee on Cancer) este la momentul actual cel mai utilizat instrument pe scară largă pentru stabilirea atitudinii terapeutice și a prognosticului pacienților cu melanom. (29-31) Aceasta este bazată pe analiza a peste 30.946 de

**TABELUL 1.** Parametrii de microstadializare histopatologică recomandați de ghiduri

Ghidul	Autorii	Anul	Parametrii histopatologici recomandați
ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous melanoma	Drummer et al.	2012	Grosimea tumorală maximă (indicele Breslow) (mm) Rata mitotică (per mm <sup>2</sup> ) Ulcerația (prezentă/absentă) Regresia (prezentă/absentă) Marginile chirurgicale (pozitive/negative pentru infiltrare tumorală) Subtipul histologic
Ghidul național de diagnostic și tratament pentru melanom	Ministerul Sănătății	2010	Indice Breslow (mm) Nivel de invazie Clark
Diagnosis and treatment of melanoma. European Consensus Based interdisciplinary guideline (EADO, EORTC)	Garbe et al.	2012	Indicele Breslow (mm) Nivelul de invazie Clark Ulcerația (prezentă/absentă) Rata mitotică (numărul de mitoze/ mm <sup>2</sup> )
NCCN Guidelines Version 2.2013 Melanoma	Coit et al.	2013	Indicele Breslow (mm) Ulcerația histologică (prezentă/absentă) Rata mitotică (per mm <sup>2</sup> ) Nivelul Clark (pentru leziuni ≤ 1 mm, opțional pentru leziuni >1 mm) Marginile chirurgicale (pozitive/negative) Microsatelitoza (prezentă/absentă) Regresie (prezentă/absentă) Infiltratul limfocitar tumoral (prezent/absent, brisk/nonbrisk) Faza de creștere verticală (prezentă/absentă) Invazia angiolimfatică (prezentă/absentă) Neurotropismul (prezent/absent) Subtipul histologic

pacienți în stadiul I, II și III și 7.972 pacienți în stadiul IV. Pacienții sunt împărțiți în trei categorii: boală localizată (stadiile I-II), boală loco-regională (stadiul III) și boală metastatică (stadiul IV). (32)

Ghidul român recomandă stadializarea TNM, fără menționarea stadializării AJCC, precum în celelalte protocoale analizate.

#### 4. Tratamentul

##### A. Chirurgical

Tratamentul de elecție pentru tumora primară este excizia chirurgicală în limite de siguranță oncologică, conform grosimii tumorale maxime. Studiile clinice randomizate au evaluat consecințele marginilor de excizie chirurgicală asupra supraviețuirii pacienților și asupra ratelor de recurență locală și au evidențiat că marginile de securitate oncologică > 2 cm nu au impact asupra acestor rate (Tabelul 2) (33-36).

Există un consens general în privința marginilor de excizie (Tabelul 3). Ghidul român, spre deosebire de celelalte, recomandă o margine de siguranță de 3 cm pentru tumorile cu grosime peste 2 mm.

**TABELUL 2.** Trialuri clinice asupra marginilor chirurgicale de securitate oncologică în melanomul primar

Studiul clinic	Număr de pacienți incluși	Indice Breslow (mm)	Margini chirurgicale (cm)	Rata de supraviețuire (%)
French Cooperative Group	336	≤ 2	2 sau 5	87 (10 ani)
WHO Melanoma Group Trial no 10	612	≤ 2	1 sau 3	87 (la 10 ani)
Intergroup melanoma Surgical Trial	486	1-4	2 sau 4	80 (la 6 ani)
UK Melanoma Study Group	900	≥ 2	1 sau 3	Neraportate

**TABELUL 3.** Recomandările pentru marginile exciziei chirurgicale recomandate pentru melanomul primar de către AJCC, NCCN (National Comprehensive Cancer Network), EADO (European Association of Dermato-Oncology), EORTC (European Organisation of Research and Treatment of Cancer)

Grosimea tumorală (Indice Breslow) (mm)	Margini chirurgicale măsurate clinic (cm)
In situ	0,5
≤ 1.0	1
1.01-2.0	1-2
> 2.0	2

##### B. Tratamentul chirurgical al metastazelor

În cazul identificării macrometastazelor ganglionare, tratamentul standard constă în disecție ganglionară radicală. Excizia chirurgicală este, de asemenea, recomandată pentru metastaze unice la nivelul organelor parenchimotoase, abordabile chirurgical, inclusiv la nivel cerebral. Excizia chirurgicală a melanomului stadiul IV oligometastatic se asociază cu îmbunătățirea supraviețuirii pe termen lung într-un procent mic, dar semnificativ de pacienți. (37) Recomandările ghidului român privind melanomul metastatic cuprind doar chimioterapia și tratamentul cu interleukina 2.

##### C. Biopsia ganglionului santinelă

Ganglionul santinelă reprezintă prima stație ganglionară ce drenează tumora primară. Procedura este considerată cea mai sensibilă și specifică metodă de stadializare prin detectarea micrometastazelor la nivelul ganglionilor limfatici regionali. (38) Deși există numeroase controverse privind includerea acestei proceduri ca o componentă a tratamentului la un subset de pacienți cu melanom, ea este general acceptată și inclusă în ghidurile și protocoalele de tratament ale melanomului la pacienții cu indice Breslow > 1 mm. (39-41) Pentru tumorile cu grosime între 0,76-1 mm, ghidurile europene și cel american indică biopsia ganglionului santinelă doar în prezența unor factori prognostici nefavorabili precum vârsta tânără, ulcerarea și rata mitotică >1 mitoza/mm<sup>2</sup>. (12,13,42) Ghidul nostru recomandă doar efectuarea biopsiei pentru melanoamele peste 1 mm, fără a oferi alte informații suplimentare.

În cazul absenței micrometastazelor pacienții vor fi urmăriți periodic, iar în cazul unui ganglion santinelă pozitiv, disecția limfoganglionară completă s-a dovedit superioară limfadenectomiei selective. Ghidul național, spre deosebire de celelalte ghiduri, nu prezintă indicații clare despre tipul intervenției în cazul pacienților cu ganglion santinelă pozitiv.

##### D. Radioterapia

Este rezervată cazurilor în care tumora primară sau ganglionii limfatici metastatici sunt inoperabili, dar și pentru metastazele osoase și cerebrale. Rolul său este însă doar paliativ, pentru ameliorarea simptomatologiei. (11-13) Radioterapia nu este menționată în ghidul român.

##### E. Terapia adjuvantă

Interferonul  $\alpha$  este primul agent utilizat ca adjuvant care a demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii

la pacienții cu melanom. Interferonul  $\alpha$ -2b a fost aprobat de FDA în 1996, iar Interferonul  $\alpha$  pegylat a fost aprobat în 2011 și se recomandă stadiilor IIB și III AJCC. (43) Terapia adjuvantă cu interferon a reprezentat subiectul unui număr mare de studii cu privire la regimurile terapeutice optime. WHO Melanoma Program Trial, Scottish Melanoma Cooperative Group Trial, UKCCCR AIM-High Trial, E1690 și German DeCOG Trial au concluzionat că regimurile cu doze mici de interferon nu oferă beneficii asupra supraviețuirii. (44-49) În ghidul național se recomandă ca terapia cu interferon să fie efectuată conform protocoalelor internaționale.

### F. Terapia sistemică a melanomului metastatic

În timp ce ghidurile internaționale prezintă noile terapii aprobate de FDA, precum inhibitorii BRAF (Vemurafenib, Dabrafenib), MEK (Trametinib), CTLA-4 (Ipilimumab) și PD-1 etc., ghidul nostru recomandă chimioterapia cu Dacarbazină, Vindesin și Fotemustin (Tabelul 4). Deși ratele de răspuns la monochimioterapia cu Dacarbazină sunt scăzute, cuprinse între 6 și 20%, cu o durată a răspunsului de 6-8 luni, aceasta rămâne în continuare singurul agent terapeutic accesibil pacienților cu melanom metastatic din țara noastră. Dacarbazina nu a demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii la acești pacienți, iar reacțiile adverse sunt semnificative, incluzând mielosupresie și riscul de a dezvolta malignități secundare. (50)

**TABELUL 4.** Agenți terapeutici utilizați în tratamentul melanomului

Medicament	Ținta terapeutică	Anul aprobării
1. Dacarbazina	agent alchilant	1975
2. IFN $\alpha$	imunostimulare nonspecifică	1996
3. IL-2	imunostimulare nonspecifică	1995
4. Vemurafenib	BRAF V600 E	2011
5. Dabrafenib	BRAF V600 E, V600K	2013
6. Sorafenib	Braf, VEGF-R, PDGF- $\beta$	2006
7. Trametinib	MEK 1/2	2014
8. Ipilimumab	CTLA-4	2011
9. Nivolumab	PD1/PD-L1	2014
10. Pembrolizumab	PD1/PD-L1	2014
11. Lambrolizumab	PD1/PD-L1	-

### G. Urmărirea pacienților

În ceea ce privește supravegherea pacienților diagnosticați cu melanom, în absența unor informații clare, opiniile variază, durata optimă rămânând controversată (Tabelul 5). Urmărirea se poate face prin examen clinic general, evaluare dermatoscopică, examen radiologic, ecografie abdominală, ganglionară, CT, PET-CT, RMN cerebral.

**TABELUL 5.** Recomandările ghidurilor privind urmărirea postdiagnostic a pacienților cu melanom

Ghidul de diagnostic și tratament al melanomului	Recomandări
ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous melanoma	Evaluarea la fiecare 3 luni în primii 3 ani, apoi la fiecare 6-12 luni. Pacienților li se recomandă autoexaminarea pe tot parcursul vieții
Ghidul național de diagnostic și tratament pentru melanom	La interval de 3-6 luni timp de 5 ani, anual după 5 ani
Diagnosis and treatment of melanoma. European Consensus Based interdisciplinary guideline (EADO, EORTC)	Evaluare la fiecare 3 luni în primii 5 ani, apoi la 6 luni pentru următorii 5 ani. Pentru melanoame <1 mm, evaluare la 6 luni în primul an
NCCN Guidelines Version 2.2013 Melanoma	Standardizează follow-up-ul în funcție de stadiul tumoral. Pentru stadiul 0 – evaluare anuală Stadiul IA-IIA – evaluare la fiecare 3-12 luni pentru 5 ani, apoi anual Stadiul IIB-IV – la fiecare 3-6 luni pentru 2 ani, apoi la 3-12 luni următorii 3 ani, ulterior anual

## DISCUȚII

În general, recomandările ghidurilor internaționale coincid în privința tratamentului chirurgical al tumorii primare și marginilor de excizie, în privința stadializării și a biopsiei ganglionului sentinela, unde sunt disponibile consensuri și dovezi clare. În ceea ce privește screeningul, urmărirea pacienților, terapia adjuvantă, unde dovezile sunt controversate în literatură, recomandările diferă. Ghidul național pentru diagnosticul și tratamentul melanomului prezintă însă informații de bază, minime. Recomandările asupra diagnosticului histopatologic, stadializării și tratamentului – etape esențiale pentru o abordare corectă a acestor cazuri – sunt insuficiente, acest lucru putând duce la un management greșit, cu impact negativ asupra prognosticului și supraviețuirii pacienților. Examenul histopatologic este gold standardul de diagnostic în melanom, însă este și o tehnică complexă. Buletinul histopatologic are importanță critică fapt pentru care trebuie să fie nu doar corect, dar și complet, prezentând aspecte histologice ale tumorii care dictează încadrarea într-un stadiu, dar și conduita terapeutică ulterioară. Parametrii histologici cu rol prognostic dovedit, incluși astăzi în cele mai importante ghidurile și protocoale de diagnostic, nu sunt descriși sau menționați în ghidul din România. Aceștia trebuiesc cunoscuți de toți medicii cărora pacienții cu melanom li se adresează, abordarea fiind una pluridisciplinară, pentru a cere o a doua opinie asupra

diagnosticului histopatologic atunci când acesta este incomplet, putând astfel chiar salva viața pacienților. Stadializarea AJCC este astăzi unanim acceptată în întreaga lume, însă nu și în România. Împărțirea atât în stadiile 0-IV (0 reprezentând melanomul in situ, iar IV melanomul metastatic), cât și în cele trei categorii, tumoră localizată, boală loco-regională și metastaze la distanță, ajută la stabilirea mai ușoară a deciziilor terapeutice. Considerăm că stadializarea AJCC ar trebui utilizată de medicii din România. În privința tratamentului, ghidul prezintă principii generale, fără detalierea indicațiilor, a regimurilor terapeutice și nici a noilor agenți aprobați pentru tratamentul melanomului.

## CONCLUZIE

În condițiile evoluției terapeutice continue și prin prisma celor prezentate în acest articol, considerăm că medicii ar trebui să adere la ghidurile și protocoalele internaționale, asigurând astfel un standard de calitate al serviciilor medicale.

## Mențiuni

Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/159/1.5/S/137390.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Wouters J., Stas M., Gremeaux L., et al.** The human melanoma side population displays molecular and functional characteristics of enriched chemoresistance and tumorigenesis. *PLoS One*. 2013;8(10):e76550. doi:10.1371/journal.pone.0076550.
2. **Fukunaga-Kalabis M., Herlyn M.** Beyond ABC: another mechanism of drug resistance in melanoma side population. *J Invest Dermatol*. 2012; 132(10):2317-2319. doi:10.1038/jid.2012.220.
3. **Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R.E., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D.B.F.** Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Int Agency Res Cancer, WHO*. 2012.
4. **SEER.** <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan>.
5. **Forsea A.M., Del Marmol V., de Vries E., Bailey E.E., Geller A.C.** Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1124-1130. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11125.x.
6. **Russo A., Ficili B., Candido S., et al.** Emerging targeted therapies for melanoma treatment (review). *Int J Oncol*. 2014;45(2):516-524. doi:10.3892/ijo.2014.2481.
7. **Schadendorf D., Vauzel J., Livingstone E., Zimmer L.** Advances and perspectives in immunotherapy of melanoma. *Ann Oncol*. 2012; 23(Suppl. 10):x104-x108. doi:10.1093/annonc/mds321.
8. **Lui P., Cashin R., Machado M., Hemels M., Corey-Lisle P.K., Einarsen T.R.** Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(8):665-680. doi:10.1016/j.ctrv.2007.06.004.
9. **Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.-J., et al.** Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36):6199-6206. doi:10.1200/JCO.2009.23.4799.
10. **Garbe C., Peris K., Hauschild A., et al.** Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2010; 46(2):270-283. doi:10.1016/j.ejca.2009.10.032.
11. **Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Keilholz U., Pentheroudakis G.** Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23(August 2008). doi:10.1093/annonc/mds229.
12. **Comprehensive N., Network C.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma. 2013.
13. **Garbe C., Peris K., Hauschild A., et al.** Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2375-2390. doi:10.1016/j.ejca.2012.06.013.
14. Ordin 1218/MS/16.09.2010. *Monit Of*. 2010;(822).
15. **Brehmer F., Ulrich M., Haenssle H.A.** Strategies for early recognition of cutaneous melanoma – present and future. 2012:29-37.
16. **Rigel D.S., Carucci J.A.** Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin*. 2000; 50(4):215-236. doi:10.3322/canjclin.50.4.215.
17. **Bafounta M.L., Beauchet A., Aegerter P., Saiag P.** Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol*. 2001; 137(10):1343-1350. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11594860>. Accessed April 28, 2015.
18. **Vestergaard M.E., Macaskill P., Holt P.E., Menzies S.W.** Dermoscopy compared with 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):669-676. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08713.x.
19. **Kittler H., Pehamberger H., Wolff K., Binder M.** Diagnostic accuracy of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Lancet Oncol*. 2002; 3(3):159-165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902502>. Accessed April 28, 2015.
20. **Wollina U., Burroni M., Torricelli R., et al.** Digital dermoscopy in clinical practise: a three-centre analysis. *Skin Res Technol*. 2007; 13(2):133-142. doi:10.1111/j.1600-0846.2007.00219.x.
21. **Rigel D.S., Carucci J.A.** Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin*. 2000; 50(4):215-236; quiz 237-240. doi:10.3322/canjclin.50.4.215.
22. **Whiteman D.C., Pavan W.J., Bastian B.C.** The Melanomas: A Synthesis of Epidemiological, Clinical, Histopathological, Genetic, and Biological Aspects, Supporting Distinct Subtypes, Causal Pathways, and Cells of Origin. 2011:879-897. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00880.x.
23. **Ivan D., Prieto V.G.** An update on reporting histopathologic prognostic factors in melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(7):825-829.
24. **Garbe C., Eigentler T.K., Bauer J., et al.** Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: Review of the literature and recommendations for general practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9(9):690-699. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07714.x.
25. **Raffaghello L., Cocco C., Corrias M.V., Airoidi I., Pistoia V.** Chemokines in neuroectodermal tumour progression and metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2009; 19:97-102. doi:10.1016/j.semcancer.2008.10.003.
26. **Mills S.E.** Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol*. 2002; 15:264-278. doi:10.1038/modpathol.3880522.
27. **Shamamian P., Mancini M., Kawakami Y., Restifo N.P., Rosenberg S.A., Topalian S.L.** Recognition of neuroectodermal tumors by melanoma-specific cytotoxic T lymphocytes: evidence for antigen sharing by tumors derived from the neural crest. *Cancer Immunol Immunother*. 1994;39:73-83. doi:10.1007/BF01525312.

28. **Bichakjian C.K., Halpern A.C., Johnson T.M., et al.** Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(5):1032-1047. doi:10.1016/j.jaad.2011.04.031.
29. **Miller A.J., Mihm M.C.** Melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355(1):51-65. doi:10.1056/NEJMra052166.
30. **Mocellin S., Rossi C.R.** The melanoma molecular map project. *Melanoma Res.* 2008; 18(3):163-165. doi:10.1097/CMR.0b013e328300c50b.
31. **Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T., et al.** Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005; 353(20):2135-2147. doi:10.1056/NEJMoa050092.
32. **Broekaert S.M.C., Roy R., Okamoto I., et al.** Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010; 23(6):763-770. doi:10.1111/j.1755-148X.2010.00778.x.
33. **Balch C.M., Soong S.J., Smith T., et al.** Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(2):101-108.
34. **Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P., et al.** Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg.* 1993; 218(3):262-267; discussion 267-269. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1242959&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed January 25, 2015.
35. **Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., et al.** Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 2004; 350(8):757-766. doi:10.1056/NEJMoa030681.
36. **Khayat D., Rixe O., Martin G., et al.** Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick): Long-term results of a large European multicentric phase III study. *Cancer.* 2003; 97(8):1941-1946. doi:10.1002/cncr.11272.
37. **Sondak V.K., Gibney G.T.** Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014; 28(3):455-470. doi:10.1016/j.hoc.2014.02.009.
38. **Doepker M.P., Zager J.S.** Sentinel Lymph Node Mapping in Melanoma in the Twenty-first Century. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24(2):249-260. doi:10.1016/j.soc.2014.12.004.
39. **Phan G.Q., Messina J.L., Sondak V.K., Zager J.S.** Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. *Cancer Control.* 2009; 16(3):234-239. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19556963](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19556963). Accessed February 24, 2015.
40. **Baldwin B.T., Cherpelis B.S., Sondak V., Fenske N.A.** Sentinel lymph node biopsy in melanoma: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28(3):319-323. doi:10.1016/j.clindermatol.2009.06.016.
41. **Bilimoria K.Y.** Moving beyond guidelines to ensure high-quality cancer care in the United States. *J Oncol Pract.* 2012; 8(4):e67-e68. doi:10.1200/JOP.2012.000686.
42. **Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Keilholz U., Pentheroudakis G.** Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7 (August 2008):vii86-vii91. doi:10.1093/annonc/mds229.
43. **Ascierto P.A., Grimaldi A.M., Anderson A., et al.** Future perspectives in melanoma research: meeting report from the 'Melanoma Bridge', Napoli, December 5th-8th 2013. *J Transl Med.* 2014; 12(1):277. doi:10.1186/s12967-014-0277-z.
44. **Cascinelli N., Belli F., MacKie R.M., Santinami M., Bufalino R., Morabito A.** Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358(9285):866-869. doi:10.1016/S0140-6736(01)06068-8.
45. **Kleeberg U.R., Suci S., Bröcker E.B., et al.** Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b 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(3):390-402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746858>. Accessed January 24, 2015.
46. **Cameron D.A., Cornbleet M.C., Mackie R.M., et al.** Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma – the Scottish study. *Br J Cancer.* 2001; 84(9):1146-1149. doi:10.1054/bjoc.2000.1623
47. **Hancock B.W., Wheatley K., Harris S., et al.** Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study – United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22(1):53-61. doi:10.1200/JCO.2004.03.185.
48. **Hauschild A., Weichenthal M., Rasmussen K., et al.** Efficacy of low-dose interferon (alpha)2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of >= 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5):841-846. doi:10.1200/JCO.2009.23.1704.
49. **Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K., 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856105>. Accessed January 24, 2015.
50. **Serrone L., Zeuli M., Segà F.M., Cognetti F.** Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000; 19(1):21-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840932>. Accessed January 29, 2015.