

Bruno Štern¹, Barbara Perić²

Varnostni rob reekscizije pri kirurški obravnavi kožnega melanoma

Re-Excision Safety Margin in the Surgical Treatment of Cutaneous Melanoma

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kožni melanom, varnostni rob, kirurgija, zapleti, smernice, kakovost življenja

Kožni melanom je ena od najpogostejših rakavih bolezni. Kljub številnim opozorilom in javnim kampanjam, ki so izdatno prispevale k ozaveščenosti splošnega prebivalstva o dejavnih tveganja in načinih zaščite, se incidenca v zadnjih desetletjih stalno povečuje. Po trenutno veljavnih smernicah naj bi obravnava po ugotovljenem sumu na melanom potekala dvostopenjsko, najprej z diagnostično ekscizijsko biopsijo in diagnozo patologa ter kasnejšo reekscizijo brazgotine. Namen reekscizije je popolna odstranitev primarnega tumorja in hkrati morebitnih mikrosatelitov ter prizadetih limfnih vodov. S tem se želimo v čim večji meri izogniti ponovitvam, ki močno negativno vplivajo na preživetje bolnikov. Ob tem se pojavlja vprašanje, kako velik varnostni rob je potreben, glede na to, da večje kožne poškodbe predstavljajo večje tveganje za zaplete, kot so krvavitve, okužbe in potreba po kožnih presadkih. Glede obsega reekscizije trenutno ni soglasja niti med vodilnimi organizacijami, ki pripravljajo priporočila, dodatno negotovost pri odločitvi o optimalnem načinu kirurške obravnave kožnega melanoma pa prinaša napredek systemskega zdravljenja. V članku predstavljamo aktualna priporočila in smernice različnih organizacij ter njihovo primerjavo.

ABSTRACT

KEY WORDS: cutaneous melanoma, safety margin, surgery, complications, guidelines, quality of life

Cutaneous melanoma is one of the most common types of cancer. Despite warnings and public campaigns, which have substantially improved the general public's awareness of major risk factors and means of protection, the incidence of cutaneous melanoma has been constantly increasing over the last couple of decades. Current guidelines suggest a two-step approach to cutaneous melanoma management: first, an excision biopsy with a diagnosis confirmation done by a pathologist, followed by a re-excision of the scar. This re-excision includes a sufficient safety margin to ensure complete removal of the primary tumor, potential microsatellite lesions, and affected lymphatic ducts. The question about how large a safety margin is necessary arises, given that larger skin defects present a greater

¹ Bruno Štern, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; bruno.stern12@gmail.com

² Doc. dr. Barbara Perić, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

risk of complications, such as bleeding, infections and the need for skin grafts. There is currently no consensus regarding the scope of re-excision, even amongst the leading organizations that prepare recommendations. The advancement of systemic therapy also brings additional uncertainty to the decision-making process about the optimal method for the surgical treatment of cutaneous melanoma. In this article, we present and compare current recommendations and guidelines of various organizations.

UVOD

Kožni melanom sodi med najpogostejše vrste raka, saj predstavlja kar 4 % novoodkritih rakov v Sloveniji. To za leto 2019 pomeni 637 novih bolnikov. Zavzema šesto mesto po pogostosti, tik za nemelanomskim kožnim rakom, rakom pljuč, dojke, prostate ter debelega črevesa in danke. Incidenca stalno narašča, kar najverjetneje lahko pripišemo izboljšanim diagnostičnim možnostim in vedno večji osveščenosti splošnega prebivalstva. V zadnjih 20 letih je tako incidenca narasla z 12,4 na 100.000 prebivalcev v letu 2000 na 23,8 na 100.000 prebivalcev v letu 2010, po zadnjih podatkih iz leta 2020 pa znaša že 30,5 na 100.000 prebivalcev. Kljub povečanemu številu obolelih umrljivost bolnikov z melanomom ostaja bolj ali manj stalna ter se od leta 2010 do danes giblje med 5,5 in 6,5 na 100.000 prebivalcev. Relativno petletno preživetje danes znaša že skoraj 90 % (1–3).

Podatki o incidenčnih merah za Slovenijo se v veliki meri ujemajo s podatki večine evropskih držav, v svetovnem merilu pa je opaziti velike razlike. Vzrok temu je različna izpostavljenost dejavnikom tveganja, ki jih v grobem delimo na genetske (tj. dejavnike, na katere ne moremo vplivati) in okoljske (tj. dejavnike, na katere lahko vplivamo):

- Spol: čeprav je pri nas pojavljanje enakomerno razporejeno med spoloma (v letu 2019 je zbolelo 319 moških in 318 žensk), v državah z večjimi incidencami (npr. v Avstraliji) opažajo, da moški zbole vajo 1,5-krat pogosteje kot ženske in imajo tudi slabši klinični izid.

- Pigmentiranost: ljudje s svetlejšo, manj pigmentirano kožo ter svetlimi ali rdečkastimi lasmi (Fitzpatrickova razreda I in II) so slabše zaščiteni pred negativnimi učinki ultravijoličnega sevanja.
- Prisotnost melanocitnih nevusov: prisotnost benignih melanocitnih kožnih sprememb je povsem normalna, pri posameznikih z več kot 100 nevusi pa se verjetnost za pojav maligne spremembe poveča za sedemkrat. Posebno pozornost je treba nameniti spremembam, ki jih označujemo kot atipične melanocitne nevuse.
- Predhodni kožni rak: pretekla anamneza melanoma v prvih nekaj letih po odkritju bolezni poveča možnost ponovitve za desetkrat, medtem ko prisotnost ploščatoceličnega karcinoma ali bazalnoceličnega karcinoma poveča verjetnost pojava melanoma za štirikrat.
- Družinska anamneza: sorodnik v prvem kolenu z diagnozo melanoma poveča verjetnost melanoma pri posamezniku za dvakrat.
- Izpostavljenost ultravijoličnemu sevanju: predstavlja glavni dejavnik tveganja. Koža je posebej občutljiva v obdobju otroštva in mladostništva. Najnevarnejša je ponavljajoča se pretirana izpostavljenost soncu, ki vodi v nastanek melanoma *in situ*, ta pa lahko preide v invazivni melanom. Dolgoletna izpostavljenost soncu je sicer manj pomemben dejavnik tveganja pri razvoju melanoma kot pri ploščatoceličnem kožnem raku, vseeno pa poveča verjetnost za pojav posebne oblike melanoma, imenovane *lentigo maligna*. Veliko škode je v preteklosti povzročila

uporaba solarijev, ki so danes v nekaterih državah celo prepovedani.

- Imunska oslABLjenost: bolniki z oslABLjenim imunskim sistemom, predvsem po presaditvah solidnih organov, imajo večjo verjetnost razvoja številnih malignomov. Med drugim to velja tudi za melanom, katerega incidenca se poveča za od dva- do štirikrat.

Veliko pogostejši od melanoma so različni benigni melanocitni tumorji, med katerimi so najpogostejši melanocitni nevusi. Gre za lokalne proliferacije melanocitov, ki jih glede na položaj melanocitnih gnezd v koži ločimo na junkcijske, sestavljene in intra-dermalne. Nevusi praviloma ne predstavljajo nevarnosti za maligno spremembo, saj se ta pojavi pri 1 na 100.000 prebivalcev, večina melanomov pa nastane *de novo*. Pri displastičnih nevusih se prehod v melanom pojavlja s pogostnostjo približno 1 na 3.000 prebivalcev (4).

STRANDARDNA OBRAVNAVA KOŽNEGA MELANOMA

Obnavno vsakega bolnika začnemo s podrobno anamnezo, temeljitim kliničnim pregledom in pregledom dokumentacije dose- danjega kirurškega zdravljenja ter izvida patologa. Sledi ocena tveganja bolezni. Nadaljnja klinična pot se med posameznimi bolniki razlikuje glede na dejavnike, ki vplivajo na napoved izida bolezni (debeli- na po Breslowu, prisotnost razjede, prisot- nost mikrozasevkov). Natančen opis pri- poročil obravnave kožnega melanoma (dostopen na spletni strani Onkološkega inštituta Ljubljana) sicer presega okvire tega članka, vendar si za okvirno predsta- vo velja zapomniti, da pri kožnih melano- mih stadijev I in IIa zadošča lokalni izrez, pri tumorjih stadijev IIb ali več pa se poleg kirurške obravnave poslužujemo še dopol- nilnega sistemskega zdravljenja. Obnavna bolnikov stadija III je odvisna od prisotnosti klinično okultnih ali odkritih zasevkov,

bolnike stadija IV pa zdravimo večdisci- plinarno. Večdisciplinarni pristop je sicer vedno del dobre obravnave bolnikov s kož- nim melanomom, saj dokazano izboljša kakovost življenja in preživetje, nujen pa je predvsem pri bolnikih s stadijem, enakim ali višjim od IIa (3).

Sodobno kirurško zdravljenje kožnega melanoma je dvostopenjsko. Prične se z dia- gnostično ekscizijo, ki ji po tem, ko prepa- rat pregleda patolog, sledi široka reekscizija z varnostnim robom širine 0,5–2 cm glede na debelino po Breslowu. Pri reeksciziji napravimo vretenasto ekscizijo do globine povrhnje fascije. Pri načrtovanju kirurške- ga reza smo pozorni na pričakovan končni funkcionalni in estetski vidik. Obstaja vrsta različnih shem, npr. Langerjeve linije in lini- je napetosti sproščene kože (angl. *relaxed skin tension lines*, RSTL), ki naj bi olajšale usmerjenost ekscizije. V praksi velja, da je najboljši pristop prilagojen posameznemu bolniku. Kirurg neposredno pred incizijo z nagubanjem kože preveri optimalen potek reza v smeri kožnih gub (5). Še posebej pre- vidni moramo biti pri posegih na področ- ju obraza in v poteku pomembnih živčnih struktur. Glavni namen takšnega dvosto- penjskega načina zdravljenja je odstrani- tev celotnega primarnega tumorja, hkrati z morebitnimi mikrosateliti in prizadetimi limfnimi vodi. Zelo malo je podatkov iz razi- skav, ki bi opisovali pomen globine eksci- zije, vendar za zdaj velja, da ni potrebe po doseganju varnostnega roba 1 cm v globi- no, temveč je dovolj ekscizija do vključno povrhnje fascije (6). Morebitni neuspeh kirurškega posega se kaže z lokalno pono- vitvijo bolezni ter posledično slabšo napo- vedjo izida bolezni oz. večjo umrljivostjo. Ponovitev bolezni se pojavlja pri približno 10 % bolnikov brez zasevkov v varovalne bezgavke. Približno 40 % teh se pojavi v obliki lokalne ali *in-transit* ponovitve, 40 % v obliki oddaljenih zasevkov in preostalih 20 % v obliki zasevkov v bezgavkah. Zanimivo je, da se po opravljeni biopsiji

varovalne bezgavke (angl. *sentinel node biopsy*, SNB) pri bolnikih z mikrozasevki ponovitve pojavljajo precej pogostejše, pri kar 33 % bolnikov. To nakazuje, da je izid SNB eden najpomembnejših napovednih dejavnikov tako za ponovitev bolezni kot za preživetje. Največje tveganje za lokalno ponovitev bolezni naj bi predstavljale višja starost (predvsem nad 80 let), lokacija primarnega melanoma na glavi ali vratu, debelina po Breslowu več kot 3 mm in prisotnost razjede. Glede na raziskavo Thomasa in sodelavcev obstajajo razlike glede tveganja za ponovitev bolezni tudi med spoloma, pri čemer imajo moški večjo verjetnost ponovitve. Kakršna koli oblika ponovitve bolezni ima negativen vpliv na preživetje. V primeru lokalne oz. *in-transit* ponovitve se petletno preživetje zmanjša s 87,7 na 74,5 %, pri bolnikih s ponovitvijo bolezni v bezgavkah s 87,7 na 64,2 %, v primeru ponovitve v oddaljenih organih pa petletno preživetje upade na samo 49,4 % (7).

PRIMERJAVA PRIPOROČIL VARNOSTNEGA ROBA REEKSCIZIJE KOŽNEGA MELANOMA

Priporočila in mnenja glede širine varnostnega roba se med posameznimi organizacijami in državami razlikujejo. V osnovi pri izbiri varnostnega roba poskušamo loviti ravnotežje med željo po čim bolj zanesljivi odstranitvi mikrosatelitnih, subkliničnih sprememb na eni strani in povzročitvijo čim manjše kožne poškodbe na drugi. Večji obseg odstranjenega tkiva je povezan s slabšim estetskim izidom in negativnim psihološkim vplivom na bolnike. Poleg tega se lahko zaradi lokacije tumorja, še posebej v področju glave in vratu, pojavijo funkcionalne pomanjkljivosti, ki prav tako zmanjšujejo kakovost življenja. Kot glavna dejavnika za lokalno ponovitev kožnega melanoma se omenjata debelina primarnega tumorja po Breslowu in širina varnostnega roba. Slednji se kot pomemben napovedni dejavnik omenja že

v obravnavi melanoma *in situ*, kjer je histopatološki varnostni rob manj kot 4 mm (kar ustreza kliničnemu robu manj kot 5 mm) povezan z večjo verjetnostjo ponovitve bolezni. Zaradi pogoste napačne razlage je treba opozoriti na razliko med širino kliničnega in patološkega varnostnega roba, ki nastane zaradi fiksacije preparata v formalinu, ki povzroči njegovo skrčenje. Ugotovili so, da širina kliničnega roba 6,5 mm ustreza širini patološkega roba 3 mm (6).

Za uspešno preprečevanje lokalnih ponovitev kožnega melanoma je Inštitut za melanom Avstralije (Melanoma Institute Australia, MIA) predlagal kirurški rob vsaj 1 cm za melanome z debelino po Breslowu do 1 mm, še posebej pri bolnikih z dezmodoplastično, akralno in *lentigo maligna* obliko melanoma. S tem priporočilom se strinjajo praktično vse organizacije, razlike se pričnejo pojavljati v priporočilih za melanome večje debeline (tabela 1). Pri spremembah debeline med 1 in 2 mm v raziskavi, ki jo je izvedel MIA, ni bilo opaziti razlike v ponovitvah bolezni in preživetju med 1- in 2-cm varnostnim robom, izidi pa so bili očitno slabši pri ekscizijah z robom, manjšim od 1 cm. Za tumorje stadija T3 (kar ustreza debelini po Breslowu 2–4 mm) so rezultati pokazali zmanjšanje pojavljanja lokalnih in *in-transit* zasevkov ter povečanje preživetja brez bolezni (angl. *disease-free survival*, DFS) pri varnostnem robu, večjem od 1 cm. Pri debelini tumorja več kot 4 mm se je kot učinkovita izkazala ekscizija z varnostnim robom vsaj 2 cm. Avstralski strokovnjaki zaključujejo, da je varnostni rob, manjši od 1 cm, neprimeren za tumorje stadijev T1 in T2 ter varnostni rob, manjši od 2 cm, neprimeren za tumorje stadijev T3 in T4. S tem bi se namreč povečala verjetnost lokalnih ponovitev, čeprav dokazov o zmanjšanem za melanom specifičnem preživetju niso našli (6). Tudi Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) ugotavlja, da za tumorje debeline manj kot 2 mm varnostni rob,

večji od 3 cm, nima pomembnih prednosti pred varnostnim robom širine 1 cm. Raziskava Raziskovalne skupine za melanom Združenega kraljestva (United Kingdom Melanoma Study Group, UK MSG) je za melanome debeline več kot 2 mm poročala o statistično pomembnem slabšem izidu zdravljenja pri varnostnem robu 1 cm v primerjavi z varnostnim robom, večjim od 3 cm (8).

Trenutno poteka raziskava Preizkus varnostnih robov pri melanomu II (angl. *Melanoma Margins Trial-II*, MelMarT-II). Je prva mednarodna, randomizirana, nadzorovana raziskava, ki preučuje širino roba ponovne ekscizije. V njej sodelujejo tudi Onkološki inštitut Ljubljana in slovenski bolniki s kožnim melanomom. Predstavlja nadgradnjo in dopolnitev raziskave Preizkus varnostnih robov pri melanomu I (angl. *Melanoma Margins Trial-I*, MelMarT-I), ki je primerjala kakovost življenja ter pojav nevropatske bolečine pri obravnavi melanomov debeline več kot 1 mm glede na varnostni rob 1 cm oz. 2 cm. Raziskava je bila zasnovana kot odgovor na vedno glasnejše pomisleke kirurgov onkologov o upravičenosti večje širine varnostnega roba

glede na povečano verjetnost zapletov, povezanih s takšno obravnavo, hkrati pa se je s tem lotila tudi težav, nastalih zaradi neusklajenosti priporočil različnih krovnih organizacij.

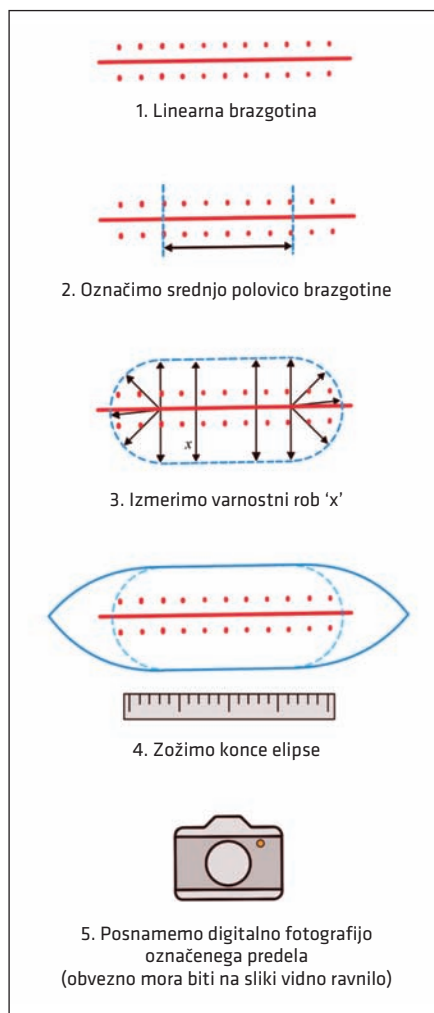
Ker se incidenca melanoma iz leta v leto povečuje, prizadeti pa so vedno mlajši bolniki (več kot 45 % bolnikov je mlajših od 65 let), je potreba po kvalitetnih podatkih v strokovni javnosti zelo velika. Zavedati se je treba, da ob ustrezni obravnavi več kot 80 % bolnikov z diagnozo primarnega melanoma preživi 10 let, pri čemer velika večina poleg kirurškega posega ne potrebuje dodatnega zdravljenja. Kakovost življenja je zato eden najpomembnejših kazalcev dobre obravnave. Podatki iz Velike Britanije kažejo, da se kar 8 % operiranih bolnikov spopada s kronično zmerno do hudo nevropatsko bolečino. Še posebej opazen je upad kakovosti življenja pri bolnikih, ki so imeli odstranjen melanom na okončini, in tistih, ki so potrebovali rekonstrukcijske posege (11). Ugotovitve raziskave MelMarT-I so pokazale statistično pomembno večjo potrebo po rekonstrukciji pri varnostnem robu 2 cm v primerjavi z varnostnim robom 1 cm (34,9 % proti 13,6 %) (12). Posledična

Tabela 1. Priporočeni varnostni robovi pri reeksciziji melanoma, predstavljeni leta 2022 na 18. kongresu Evropskega združenja za dermatoonkologijo (9, 10). NCCN – Nacionalna celovita mreža za boj proti raku (National Comprehensive Cancer Network), EADO – Evropsko združenje za dermatoonkologijo (European Association of Dermato-Oncology), EDF – Evropski dermatološki forum (European Dermatology Forum), EORCT – Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka (European Organization for Research and Treatment of Cancer), AUS – Avstralija (Australia), NZ – Nova Zelandija, WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization), UK MSG – Raziskovalna skupina za melanom Združenega kraljestva (United Kingdom Melanoma Study Group), Dutch MSG – Nizozemska raziskovalna skupina za melanom (Dutch Melanoma Study Group).

Debelina melanoma (mm)	Varnostni rob (cm)					
	NCCN	EADO/EDF/EORCT	AUS/NZ	WHO	UK MSG	Dutch MSG
<i>In situ</i>	0,5–1	0,5	0,5	0,5	0,2–0,5	0,5
< 1	1	1	1	1	1	1
1–2	1–2	1–2	1	1	1–2	1
2–4	2	2	1	2	2–3	2
> 4	2	2	2	2	2–3	2

ekonomska dobrobit manjšega posega naj bi zaradi manjše potrebe po rekonstrukcijskih posegih, manjšega števila dni oskrbe v bolnišnici ter manjšega števila zapletov pri posegih po ocenah za Veliko Britanijo znašala kar 1,35 milijonov funtov letno. Vzorec raziskave MelMarT-II sestavlja skoraj 3.000 bolnikov iz osmih različnih držav: Avstralije, Nove Zelandije, Švedske, Nizozemske, Slovenije, Kanade, Velike Britanije in ZDA. Vključeni so odrasli bolniki z diagnozo primarnega kožnega melanoma debeline več kot 2 mm oz. debeline 1–2 mm z razjedo (stadiji pT2b–pT4b), pri katerih od diagnostične ekscizijske biopsije še ni preteklo več kot 120 dni. Patolog za vsakega bolnika poleg potrditve diagnoze ob pregledu vzorca zabeleži debelino po Breslowu, podtip kožnega melanoma, širino razjede v milimetrih, število mitoz, prisotnost invazije v krvne in limfne žile, nevrotropizma in mikrosatelitov ter oddaljenost tumorja od roba vzorca. Po bolnikovem podpisu privolitve za sodelovanje in oceni kakovosti življenja v vprašalniki sledi randomizacija. Bolniki so v razmerju 1 proti 1 naključno razdeljeni v skupino za ekscizijo z varnostnim robom 1 cm ali v skupino za ekscizijo z varnostnim robom 2 cm. Reekscizija poteka po posebnem, natančno določenem protokolu, ki poleg običajne vretenaste ekscizije do globine fascije zahteva še slikovni dokazni material ter podrobno poročilo o načinu oskrbe poškodbe, nastale s posegom (slika 1, slika 2, slika 3). Posegu je v obeh primerih pridružena SNB, po potrebi pa še rekonstrukcija. Po 3, 6, 12 in 24 mesecih ter ob morebitni ponovitvi melanoma se pri bolnikih s pomočjo vprašalnikov spremlja prisotnost nevropatske bolečine, vpliv na kakovost življenja in splošno zdravstveno stanje (slednje se preveri tudi po 18 mesecih ter nato letno do 10 let po posegu). Zabeleži se tudi vse ponovitve melanoma in smrtne primere. Primarni cilj raziskave je ugotoviti, ali obstaja razlika v DFS med obema skupi-

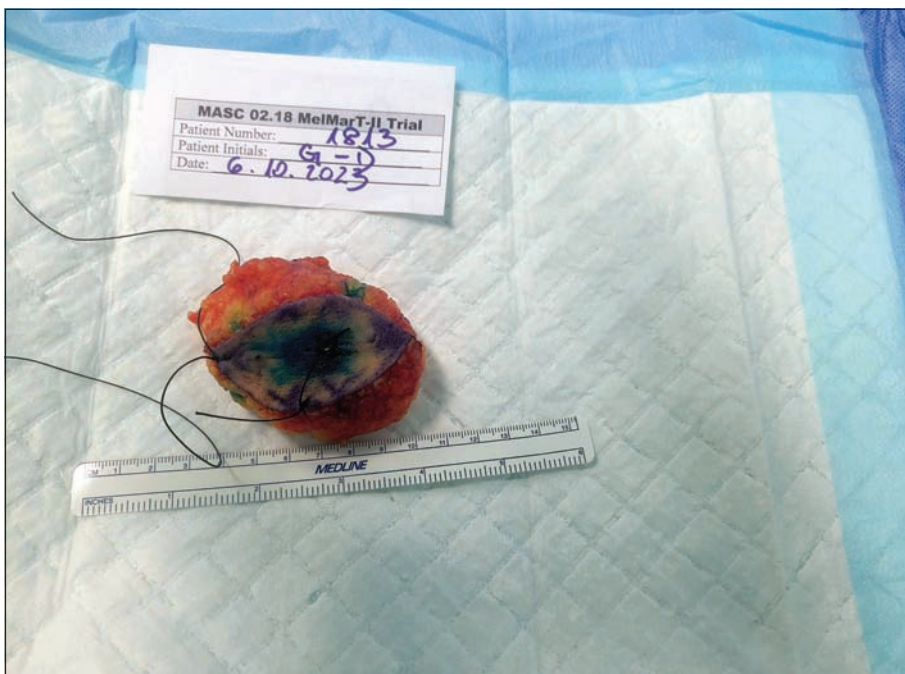
nama, sekundarni cilji pa obsegajo ugotovitve o kakovosti življenja, prisotnosti nevropatske bolečine, s kirurškim posegom povezanih neželenih učinkih, pojavljanju lokalnih in oddaljenih ponovitev bolezni, preživetju, specifičnem za melanom, ter konec koncev tudi ekonomski učinkovitosti posameznega posega (13). Poleg dejstva, da so v raziskavo vključeni slovenski bolniki, je posebnost MelMarT-II tudi ta, da gre



Slika 1. Navodila za izvedbo reekscizije po protokolu raziskave Preizkus varnostnih robov pri melanomu II (angl. *Melanoma Margins Trial-II*, MelMarT-II), v kateri sodeluje tudi Onkološki inštitut Ljubljana.



Slika 2. Označen obseg reekscizije pred začetkom posega (15).



Slika 3. Vzorec izrezanega tkiva po reeksciziji, ki je po dogovoru orientiran s šivi (15).

za prvo prospektivno raziskavo, ki obravnava vprašanje vpliva širine roba reekscizije na uspešnost zdravljenja kožnega melanoma (13, 14).

V literaturi se pojavljajo posamezne raziskave, ki nakazujejo na morebiten neugoden učinek ekscizij z manjšim varnostnim robom. Wheatley in sodelavci so opazili poslabšanje preživetja, specifičnega za melanom, pri varnostnem robu 1–2 cm v primerjavi s 3–5 cm, vendar so za zdaj mnenja glede dotične raziskave deljena, saj je bilo poročanje o stanju varovalnih bezgavk ter prisotnosti razjed primarnega tumorja pomanjkljivo. To bi lahko imelo vpliv na pravilnost njihovih zaključkov (16). Kot ena od alternativ široki eksciziji se omenja stopenjska ekscizija. Ta bi bila smiselna, glede na ugotovitve, da naj bi kar 10 % bolnikov potrebovalo obsežnejšo ekscizijo, kot jo navajajo trenutno veljavna priporočila (17). Pojavljanje tumorskih celic v vzorcih široke ekscizije naj bi se gibalo med 0 in 4,2 %, kar pomeni, da večini bolnikov rutinsko izvajanje takšnih posegov ne koristi. Prav tako naj ne bi bilo trdnih dokazov, da ima dvostopenjska obravnava s široko ekscizijo kakršne koli prednosti pred ekscizijo v zdravo tkivo v sklopu diagnostične ekscizijske biopsije (18). Glede na to, da se zapleti kot posledica kirurškega posega pojavljajo pri 5–10 % bolnikov, bi bilo morda treba razmisliti o upravičenosti sedanjega načina zdravljenja s široko ekscizijo. Vsekakor niso zanemarljive ugotovitve, predstavljene v članku Laua in sodelavcev z naslovom *Primum non nocere*, da zapleti v sklopu široke ekscizije vplivajo na povečanje obolevnosti bolnikov z melanomom. Pri 6,6 % bolnikov se pojavijo težave z rano po kirurškem posegu, pri 10,9 % težave z brazgotinjenjem tkiva, kar 10 % bolnikov se spopada s psihološkim stresom, 0,4 % bolnikov pa je obremenjenih s kozmetičnim

izidom posega (19). Kronična bolečina se pojavlja pri 8,6 % bolnikov. Čeprav večina bolnikov poroča o minimalnem vplivu na vsakodnevno življenje (zmerna do močna bolečina le pri 1,7 % bolnikov in pri 3,4 % bolnikov vsaj zmeren vpliv na vsakodnevno življenje), pa so prav mlajši bolniki bolj nagnjeni k njenemu pojavljanju (20). Pomemben vpliv na nadaljnjo usmeritev kirurških tehnik obvladovanja kožnega melanoma ima napredek sistemskega zdravljenja, ki se je v zadnjem desetletju korenito izboljšalo. Uporaba sistemskega zdravljenja v okviru dopolnilnega zdravljenja po kirurškem posegu tako ni več omejena zgolj na kožne melanome višjih stadijev, saj se pojavljajo poročila tudi o pozitivnem vplivu pri zdravljenju stadija II (18).

ZAKLJUČKI

Trenutno ni dokazov, da bi varnostni rob, večji od 2 cm, na kakršen koli način pozitivno vplival na izid bolezni. Poveča se le možnost zapletov, kot so povečana velikost kožne poškodbe, razprtje kirurške rane, krvavitev, okužba, potreba po rekonstrukciji in kožnih presadkih ter podaljšana bolnišnična oskrba. Na končno prognozo vplivajo tudi dejavniki, ki niso neposredno vezani na primarni tumor, npr. starost in pridružene bolezni, zato mora biti obravnava bolnika že od samega začetka zastavljena kar se da celostno (21). Spremembe smernic se v prihodnosti obetajo predvsem na račun uvajanja sistemskega zdravljenja v obravnavo kožnega melanoma nižjih stadijev, s čimer bi se lahko zmanjšal obseg reekscizije primarne brazgotine. V želji po poenotenju priporočil bi bile dobrodošle nadaljnje raziskave, tako glede obsega varnostnega roba kot primerjave celotne diagnostične ekscizije z dvostopenjsko široko ekscizijo.

LITERATURA

1. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol*. 2017; 51 (1): 47–55. doi:10.1515/raon-2017-0008
2. Rak v Sloveniji 2020 [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2022 [citirano 2023 May 23]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/letno_porocilo_2020.pdf
3. Perić B, Martina Reberšek M, Mesti T, et al. Kožni melanom, klinična pot. Onkološki inštitut Ljubljana [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020 [citirano 2023 May 23]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Kozni_melanom_klinicna_pot_2020.pdf
4. MIA: Melanoma Essentials – A Concise Guide, Edition 2.0 [internet]. Australia: Melanoma Institute Australia; 2015 [citirano 2023 May 27] ISBN: 978-0-9924548-0-7. Dosegljivo na: <https://books.apple.com/si/book/melanoma-essentials/id997229488>
5. Hayes M. The basics. In: Hayes M. Practical skin cancer surgery. 1st ed. Chatswood: Elsevier Australia; 2014. p. 60–75.
6. Ross MI, Balch CM. Excision margins of melanoma make a difference: New data support an old paradigm. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23 (4): 1053–6. doi: 10.1245/s10434-015-4950-0
7. Thomas DC, Han G, Leong SP, et al. Recurrence of melanoma after a negative sentinel node biopsy: Predictors and impact of recurrence site on survival. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26 (7): 2254–62. doi: 10.1245/s10434-019-07369-w
8. NICE: Evidence reviews for surgical and histological excision margins for people with stage 0 to II melanoma: Melanoma: assessment and management: Evidence review C [internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 [citirano 2023 May 29]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588626/>
9. Ethun CG, Delman KA. The importance of surgical margins in melanoma. *J Surg Oncol*. 2016; 113 (3): 339–45. doi: 10.1002/jso.24111
10. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022; 170: 256–84. doi: 10.1016/j.ejca.2022.04.018
11. Thomson C, Cassell O, Peach H, et al. Neuropathic pain following wide local excision and sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: A multicentre study. *Melanoma Res*. 2017; 27 (2): 121–5. doi: 10.1097/CMR.0000000000000321
12. Moncrieff MD, Gyorki D, Saw R, et al. Correction to: 1 versus 2-cm excision margins for pT2–pT4 primary cutaneous melanoma (MelMarT): A feasibility study. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25 (Suppl 3): 991. doi: 10.1245/s10434-018-6612-5. Erratum for: Moncrieff MD, Gyorki D, Saw R, et al. 1 versus 2-cm excision margins for pT2–pT4 primary cutaneous melanoma (MelMarT): A feasibility study. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25 (9): 2541–9. doi: 10.1245/s10434-018-6470-1
13. Rossi AJ, Verbus EA, Faries MB, et al. A phase III, multicenter, randomized controlled trial investigating 1-cm versus 2-cm surgical excision margins for stage II primary cutaneous melanoma (MelMarT-II). *Ann Surg Oncol*. 2022; 29: 4050–1. doi: 10.1245/s10434-022-11766-z
14. Melanoma and Skin Cancer Trials Limited: Melanoma Margins Trial-II: 1cm v 2cm wide surgical excision margins for AJCC stage II primary cutaneous melanoma (MelMarT-II) [internet]. Melbourne: Melanoma and Skin Cancer Trials Limited; c2023 [citirano 2023 May 20]. Dosegljivo na: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03860883>
15. Perić B. Arhiv slikovnega gradiva za potrebe raziskave MelMarT-II
16. Madu M, van Akkooi AC. Response to Wheatley et al., "Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation", *Cancer Treatment Reviews*. *Cancer Treat Rev*. 2016; 45: 76. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.008
17. Himeles JR, Criscito MC, Lee N, et al. Staged melanoma excision requires larger margins for tumor clearance and results in low rates of recurrence. *Arch Dermatol Res*. 2023; 315 (4): 933–42. doi: 10.1007/s00403-022-02426-z
18. Zijlker LP, Eggermont AMM, van Akkooi ACJ. The end of wide local excision (WLE) margins for melanoma? *Eur J Cancer*. 2023; 178: 82–7. doi: 10.1016/j.ejca.2022.10.028
19. Lau KL, Bradish T, Rannan-Eliya S. 'Primum non nocere': How harmless is routine wide local excision for AJCC stage IA melanoma? *Ann R Coll Surg Engl*. 2020; 102 (7): 483–7. doi: 10.1308/rcsann.2020.0050
20. Hölmeyer H, von Sperling ML, Rökkones KA, et al. Persistent pain after surgery for cutaneous melanoma. *Clin J Pain*. 2012; 28 (2): 149–56. doi: 10.1097/AJP.0b013e31822a6887
21. Gaetano L, Domenico B, Lo SN, et al. Association between excision margins and local recurrence in 1407 patients with primary in situ melanomas. *JAAD Int*. 2022; 8: 102–8. doi: 10.1016/j.jdin.2022.06.001