

PRVO IZDANJE NA SRPSKOM JEZIKU

ESMO
vodič za dijagnostiku, liječenje i
praćenje malignih tumora

MELANOM

UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Glavni urednik
Saša Jungić

Banjaluka, april 2016.

Izdavač
UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Za izdavača
Gordana Kecman Malčić

Glavni i odgovorni urednik
Saša Jungić

Uređivački odbor

Berendika Jelena
Dašić Predrag
Đokanović Dejan
Gojković Zdenka

Rašeta Radmila
Tubić Biljana
Vranješ Živko

Lektor

Zvezdana Knežević

Tehnička obrada i priprema za štampu

Slobodan Ratković

Štamparija

“Grafix”, Banjaluka

Knjiga izdata uz podršku:

Bayer d.o.o. Sarajevo, ROCHE d.o.o.-ROCHE Ltd.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

616.5-006.8(035)

МЕЛАНХОМ

Melanom : vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih
tumora / glavni urednik Saša Jungić. - 1. izd. - Banja Luka : Udruženje
onkologa Republike Srpske, 2016 (Banja Luka : Grafix). - 27 str. ; 21 cm

Na spor. nasl. str.: ESMO Clinical Practice Guidelines : cutaneous
udruženja medicinskih onkologa i Udruženja onkologa Republike Srpske.
- Bibliografija: str. 22-27.

ISBN 978-99955-784-5-9
COBISS.RS-ID 0

GLAVNI UREDNIK

SAŠA JUNGIC,

dr med, primarius, mr sc, specijalista interne medicine, supspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; viši asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

UREĐIVAČKI ODBOR

BERENDIKA JELENA,

dr med, Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske;

DAŠIĆ PREDRAG,

dr med, specijalista interne medicine;
Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske;

DOKANOVIĆ DEJAN,

dr med, Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske;

GOJKOVIĆ ZDENKA,

dr med, dr sc, specijalista interne
medicine, supspecijalista medicinski
onkolog; Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske; profesor na
Medicinskom fakultetu Univerziteta u
Banjaluci;

RAŠETA RADMILA,

dr med, specijalista interne medicine,
supspecijalista medicinski onkolog;
Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske;

TUBIĆ BILJANA,

dipl. ph, mr sc, specijalista ispitivanja
i kontrole lijekova; Agencija za
lijekove i medicinska sredstva BiH;
viši asistent na Medicinskom
fakultetu (studijski program:
Farmacija) Univerziteta u Banjaluci;

VRANJEŠ ŽIVKO

dr med, primarius, specijalista interne
medicine, supspecijalista medicinski
onkolog; Klinika za onkologiju
Univerzitetsko-kliničkog centra
Republike Srpske.

Latest enhanced and revised set of guidelines

ESMO Clinical Practice Guidelines:

**Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice
Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

EDITORIAL AND PRODUCTION STAFF

Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v126–v132, 2015

doi:10.1093/annonc/mdv297

Authors:R. Dummer, A. Hauschild, N. Lindenblatt, G. Pentheroudakis & U.

Keilholz, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

Predgovor prvom izdanju

U saradnji „Evropskog udruženja medicinskih onkologa“ (ESMO) i „Udruženja onkologa Republike Srpske“ nastala je ova knjiga sa ciljem i željom da postane nacionalni vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih tumora kože - melanoma. Ona predstavlja prvo izdanje ovog vodiča na srpskom jeziku.

Pisana je da bude od praktične pomoći prilikom donošenja odluka svim kolegama različitih specijalnosti koji se u svakodnevnom radu susreću sa oboljelima od malignih tumora kože – melanoma.

Knjiga daje posljednje objavljene naučne informacije i saznanja o ispravnim ili optimalnim dijagnostičko-terapijskim postupcima sa navedenim nivoom dokaza i stepenom preporuka.

Zahvaljujem uređivačkom odboru i saradnicima, koji su svojim trudom i znanjem omogućili izradu ovog vodiča.

Saša Jungić

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Saša Jungić', with a long horizontal flourish extending to the left.

SADRŽAJ

1	UČESTALOST I EPIDEMIOLOGIJA.....	8
2	DIJAGNOZA.....	8
2.1	Stadiranje i rizik.....	9
3	TRETMAN LOKALIZOVANE BOLESTI.....	11
3.1	Tretman lokoregionalne bolesti	13
3.2	Tretman sistemske bolesti (stadijum IV)	14
4	PERSONALIZOVANA MEDICINA.....	17
4.1	Informacije za pacijente i praćenje	17
5	METODOLOGIJA	19
6	REFERENCE.....	22

1 UČESTALOST I EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca melanoma u Evropi varira od 3 do 5 na 100.000 stanovnika u mediteranskim zemljama, a najveća je u nordijskim zemljama od 12 do 25 (i dalje raste). Povećana izloženost ultraljubičastom zračenju genetski predisponirane populacije izgleda da je barem djelomično odgovorna za povećanje učestalosti, sa znacima stabilizacije smrtnosti tokom nekoliko posljednjih decenija, izuzev kod starijih muškaraca [1]. Postoji razlika u odnosu smrtnost – učestalost između Zapadne i Istočne Evrope [2], što ukazuje na potrebu za unapređenjem prevencije, naročito u Istočnoj Evropi.

Ultraljubičasto zračenje je identifikovano kao glavni karcinogen uključen u nastanak melanoma. Prevencija izloženosti UV-zračenju, uključujući redovnu upotrebu zaštitnih krema, ukazala je na smanjenje učestalosti primarnog kožnog melanoma u Australiji [3].

2 DIJAGNOZA

Sumnjive lezije su karakterisane asimetrijom, neregularnim rubovima, heterogenošću boja, dijametrom većim od 6mm (ABCD pravilo) [4]. Danas su mnogi primarni melanomi dijametra ispod 5 mm [5]. „Koncept ružnog pačeta“ [6] pomaže da se prepoznaju melanomi, jer nevusi kod pojedinca liče jedan drugom i melanomi se često ne uklapaju u obrazac izgleda nevusa. Dermoskopija od strane iskusnog ljekara povećava dijagnostičku preciznost [II, B] [7]. Sistem automatske videodermoskopije može obezbijediti poboljšanu dijagnostičku preciznost kod pacijenata sa multiplim atipičnim nevusima tokom praćenja. Dijagnoza bi morala biti bazirana na osnovu eksciziono biopsije sa punom debljinom i sa minimalnom marginom. Pregled od strane iskusnog patološkog instituta je obavezan.

Histološki izvještaj bi trebalo da slijedi pravila AJCC klasifikacije [8] i treba da uključuje: informaciju o najvećoj debljini u milimetrima (Breslow), informaciju o broju mitozu u slučaju tumora čija je debljina manja od 1 milimetar, prisustvo ulceracija, prisustvo i stepen regresije i stepen slobode hirurških margina [II, A].

Dodatno, informacija o anatomskoj lokaciji (uključujući vankožne lokacije, kao što su konjunktiva, mukoza i slično) i stepen solarnog oštećenja su neophodni.

Trebalo bi da sadrži i tip melanoma (površinsko šireći, lentigo-maligni melanom, akralni lentigo-melanom, nodularni melanom i drugi). U rijetkim situacijama melanomi mogu da vode porijeklo iz dermalnih melanocita (melanomi koji vode porijeklo iz gigantskih kongenitalnih nevusa, maligni plavi nevusi) [9].

Površinsko šireći i nodularni melanomi češće pokazuju BRAF i NRAS mutacije nego drugi tipovi melanoma [10]. Akralni lentigo-melanomi i mukozalni melanomi genitalne regije imaju izvjesnu vjerovatnoću za pojavu c-KIT mutacija [11]. Testovi mutacije su, za pacijente sa mutacijama koje se mogu tretirati, obavezni kod pacijenata sa uznapredovalom bolesti (neresektabilni stadijum III i stadijum IV, te se strogo preporučuju kod visokorizične resecirane bolesti stadijuma IIC, stadijuma IIIB-IIIC) [V, A].

Ako je tumor BRAF divljeg tipa, trebalo bi razmotriti testiranje na NRAS i c-KIT [V, A].

Mutaciona testiranja primarnih tumora bez metastaza nisu preporučljiva. Mutacione analize bi trebalo raditi u akreditovanim centrima koji imaju pažljivu kontrolu kvaliteta.

2.1 Stadiranje i rizik

Fizikalni pregled sa posebnom pažnjom na druge sumnjive pigmentirane lezije, tumorske satelite, supkutane metastaze blizu primarnog melanoma, regionalne limfne čvorove i sistemske metastaze je obavezan. Kod melanoma niskog rizika (pT1a) nisu potrebne bilo kakve pretrage. U višim stadijumima tumora (pT1b-T3a) preporučuju se slikovne metode (ultrazvuk za metastaze u lokoregionalnim limfnim čvorovima), te u stadijumima višim od pT3a, prije operativnog zahvata i biopsije sentinel-limfnog čvora, kompjuterizovana tomografija ili PET [III, C].

Prerađena verzija AJCC sistema stadiranja i klasifikacije koja uključuje sentinel lgl-stadiranje jedini je međunarodno prihvaćeni klasifikacioni sistem [8, 12] (tabela 1).

Tabela 1: AJCC sistem stadiranja melanoma		
T-klasifikacija	Debljina (mm)	Status ulceracije / mitoze
T1	≤1,0	a: bez ulceracije i mitozama b: sa ulceracijom ili mitozama ≥1/mm ²
T2	1,01–2,0	a: bez ulceracije b: sa ulceracijom
T3	2,01–4,0	a: bez ulceracije b: sa ulceracijom
T4	>4.0	a: bez ulceracije b: sa ulceracijom
N-klasifikacija	Broj metastatskih nodusa	Masa nodalnih metastaza
N0	0	n/a
N1	1 nodus	a: mikrometastaze ^a b: makrometastaze ^b
N2	2-3 nodusa	a: mikrometastaze ^a b: makrometastaze ^b c: satelitske/"in-transit" metastaze bez metastatskih nodusa
N3	4 ili više metastat. nodusa ili konglomerat metastatskih nodusa ili satelitske/"in-transit" metastaze sa metastatskim nodusima	
M-klasifikacija	Lokalizacija	Serumski LDH
M0	Bez udaljenih metastaza	n/a
M1a	Kutane, supkutane ili nodalne	Normalan
M1b	Plućne	Normalan
M1c	Sve druge visceralne metastaze Bilo koja udaljena metastaza	Normalan Povećan
^a Mikrometastaze su definisane kao metastaze dijagnostikovane biopsijom nodusa, odnosno kompletnom limfadenektomijom (ako je izvršena). ^b Makrometastaze su definisane kao palpatorne nodalne metastaze potvrđene terapijskom limfadenektomijom, ili ako su se nodalne metastaze proširile u veliku ekstrakapsularnu masu.		

3 TRETMAN LOKALIZOVANE BOLESTI

Preporučuje se široka ekscizija primarnog tumora sa sigurnosnom marginom od 0,5 cm za melanome „in situ“, 1 cm za tumore debljine do 2 mm i 2 cm za deblje tumore [13]. Različite modifikacije sa sigurnosnim marginama prihvatljive su za očuvanje funkcije kod akralnih i facijalnih melanoma i trebalo bi ih provoditi mikrografskom hirurgijom.

Elektivna limfadenektomija ili iradijacija regionalnih limfnih čvorova nije rutinska praksa [II, B].

Biopsija sentinel-limfnih nodusa (SNLB) kod melanoma sa tumorskom debljinom većom od 1 mm, ili većom od 0,75 mm ali sa dodatnim faktorima rizika kao što su ulceracije ili mitotski indeks (pT1b), preporučuje se u cilju preciznog određivanja stadijuma [II, B] [14]. Ako se ustanovi pozitivnost sentinel-limfnog nodusa, odluku o kompletnoj limfadenektomiji regionalnih limfnih nodusa treba donijeti uz razgovor sa pacijentom [III, C]. Međutim, ova procedura omogućava korist u preživljavanju do povratka bolesti (*engl. relapes-free survival, RFS*), bez dokazanog efekta na ukupno preživljavanje (*engl. overall survival, OS*) [15]. Biopsiju sentinel-nodusa treba provoditi samo u centrima sa većim iskustvom u ovoj proceduri.

Veći broj dobro dizajniranih kliničkih studija su istraživali uticaj adjuvantnog tretmana kod pacijenata sa visokorizičnim primarnim melanomom (stadijum IIB/C) ili sa kompletno reseciranim limfnim metastazama (stadijum III) [6]. Određeni broj prospektivnih randomizovanih studija je istraživao adjuvantni tretman nisko, srednje i visokodoznim interferonom- α (IFN- α) [16, 17].

Metaanaliza 14 randomizovanih, kontrolisanih studija adjuvantnog tretmana IFN-om, koje uključuju 8122 pacijenta, pokazala je statistički značajno poboljšanje u progresiji bez znakova bolesti (PFS) i u ukupnom preživljavanju (OS), ali bez jasnih indikacija o dozi i trajanju terapije [18]. Otkad je pegilirani IFN- α (PegIFN- α) dostupan za dugotrajnu terapiju, EORTC je započeo veliku prospektivnu randomizovanu studiju kako bi istražio protektivni efekat PegIFN- α u adjuvantnom režimu [19]. Ukupno 1256 pacijenata sa resektabilnim stadijumom III je randomizovano u dvije grupe. Jedna grupa je predviđeno da bude samo opservirana, a druga da prima PegIFN- α terapiju [19].

Dalja randomizacija se odnosila na mikroskopski limfni modus (N1) naspram makroskopskih (N2), broj pozitivnih nodusa, ulceraciju i debljinu tumora. Grupa sa IFN-om je primala indukcionu sedmičnu dozu IFN-a od 6 μ g/kg prvih 8 sedmica, potom je doza redukovana na 3 μ g/kg sedmično tokom 5 godina [19]. U medijani praćenja od 3,8 godina, RFS je značajno unaprijeđen sa 18% kod grupe koja je primala PegIFN- α u poređenju sa onom koja je opservirana; četverogodišnji PFS je bio 46,6% naspram 38,9%. OS je ostao nepromijenjen u obje grupe. U stadijumu III-N1a (mikrometastaze detektovane u sentinel-limfnom nodusu) i PFS i vrijeme do pojave udaljenih metastaza (DMFS) je produženo u grupi koja je primala PegIFN- α , dok u stadijumu III-N1b (makroskopske metastaze) nije bilo unapređenja [19]. U nastavku ovog istraživanja, sa medijanom praćenja od 7,6 godina, pokazalo se da terapija IFN-om ima značajan uticaj na PFS, DMFS i OS u subpopulaciji pacijenata sa mikrometastazama i sa ulceracijama primarnog tumora [20]. Dakle, dok očekujemo rezultate prospektivne studije, u ovoj grupi pacijenata PegIFN se može preporučiti ako ga individualni pacijent dobro toleriše [II, B]. Adjuvatni tretman pacijenata sa resektabilnim makroskopskim limfnim nodusima se uglavnom aplikuje u specijalizovanim ustanovama kroz randomizovane studije. Međutim, visokodozni IFN- α -2b je odobrena indikacija u ovoj situaciji. Metaanaliza adjuvantne terapije interferonom nije pokazala veću efikasnost visokodoznog interferona u odnosu na srednjedozni i niskodozni interferon [18].

Dugotrajna terapija ipilimumabom, antitijelom koje blokira CTLA4 i time aktivira T-limfocite koji pokreću imuni odgovor protiv tumorskih ćelija, poboljšala je vrijeme do pojave relapsa (RFS 26,1 naspram 17,1 mjeseci, sa trogodišnjim RFS praćenjem 46,5% naspram 34,8%) u adjuvantnom tretmanu N1b i višem stadijumu. Međutim, terapija dozama od 10 mg/kg svake 3 sedmice do 4 doze, potom svakih 3 mjeseca do ukupno 3 godine, povećala je incidenciju ozbiljnih i dugotrajnih neželjenih efekata u vidu kolitisa i endokrinopatije. Dodatna ispitivanja su neophodna i pacijente treba uputiti u odgovarajuće centre [21].

Adjuvantna terapija ostalim citokinima, uključujući interleukin-2, tumorske vakcine, imunohemoterapije, BRAF inhibitore, je eksperimentalna i treba je koristiti samo u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Primjena BRAF inhibitora je povezana sa kutanim neoplazmama kao što su keratoakantomi, planocelularni karcinomi i melanomi [23-25], što isključuje upotrebu izvan kontrolisanih kliničkih ispitivanja. Radioterapiju za lokalnu kontrolu tumora treba razmatrati u sljedećim slučajevima: kod neadekvatne resekcione margine lentigo-malignog melanoma [26], kod R1 resekcije metastaza melanoma ili nakon resekcije velikih tumora [III, B]. Prospektivne randomizovane studije su pokazale da postoperativna iradijacija nakon disekcije limfnog čvor smanjuje rizik od povrata bolesti u polju zračenja približno za 50%, ali nema uticaja na PFS i OS [27]. Odluku o liječenju treba donijeti multidisciplinarno.

3.1 Tretman lokoregionalne bolesti

U slučaju izolovanih LN-metastaza indikovano je hirurško odstranjenje, uključujući i odstranjenje okolnog LN-regiona (III, B); odstranjenje samo onih limfnih nodusa koji sadrže tumor nije dovoljno. U visokorizičnim situacijama, kao što su multiple velike LN-metastaze, postoperativna radioterapija može unaprijediti lokalnu kontrolu bolesti, ali nema uticaj na PFS i OS [27, 28].

Međutim, prije preduzimanja dodatnih agresivnih lokalnih hirurških tretmana, neophodno je detaljno ispitivanje u cilju određivanja stadijuma, koje uključuje tehnike snimanja kao što su CT, MRI ili PET, kako bi se isključilo prisustvo udaljenih metastaza [4] [III, B]. U neresektabilnim i graničnim slučajevima mogu se provoditi drugi lokoregionalni pristupi, kao što su elektrohemoterapija [29] ili intraleziona terapija sa replikacijom herpes virusa (T-Vec) [30], ali prvenstveno u kontekstu kliničkih studija.

Hirurško odstranjenje ili stereotaksična radioterapija mogu biti kurativne i preporučuju se kod pacijenata sa solitarnom metastazom u parenhimatoznim organima, uključujući i CNS.

Neresektabilne „in transit” metastaze, ili inoperabilni primarni tumori ekstremiteta bez dodatnih metastaza, mogu se tretirati izolovanom perfuzijom ekstremiteta melfalanom i/ili TNF- α [III, C]. Takva procedura je rezervisana za centre sa iskustvom u toj proceduri. Alternativno se mogu koristiti, takođe, radioterapija, elektrohemoterapija [29] ili intraleziona terapija, T-Vec [30] [V, D] [27,28].

3.2 Tretman sistemske bolesti (stadijum IV)

Nove terapijske strategije, kao što je imunoterapija, tj. antitijela koja se vezuju na mjesta inhibicije T-ćelijske aktivacije, pokazale su značajnu efikasnost. CTL4 blokatori, poput ipilimumaba, anti-PD1 antitijela, kao što su nivolumab i pembrolizumab, kao i selektivni BRAF inhibitori, kao što su vemurafenib, encorafenib i dabrafenib (samostalno ili u kombinaciji sa MEK inhibitorima binemitinibom, cobimetinibom i trametinibom [31, 32]), pokazale su značajnu antitumorsku aktivnost [33-39]. Dakle, imunoterapija i kinaza-inhibitori su okosnica sistemske terapije. Hemoterapija bi predstavljala drugu liniju terapije ili premoštavajuću terapijsku opciju.

Uzorke tumorskog tkiva, naročito metastatskog, treba testirati na BRAF V600 mutaciju. Ako su negativni, treba provesti dalja molekulska istraživanja na mutacije NRAS, c-KIT, GNA 11 (mukozni i akrolentiginozni primarni melanom), GNAQ (uvealni primarni melanom); pomoću ovoga možemo uputiti pacijenta na odgovarajući ciljani tretman ili kliničko ispitivanje. Postoje rani nagovještaji iz istraživanja faze II da bi MEK inhibitori mogli biti korisni kod pacijenata sa NRAS mutiranim metastatskim melanomom [40]. Dodatna analiza PDL-1 ekspresije pomaže u pronalaženju većeg broja pacijenata koji bi imali koristi od anti-PD1 terapije, ali nije dovoljno i da isključi pacijenta iz anti-PD1 tretmana [39, 41].

Preporuke za prvu liniju terapije metastatske bolesti su još predmet debate. Opravdani pristupi podrazumijevaju anti-PD1 terapiju, a za melanome sa BRAF mutacijom kombinaciju BRAF i MEK inhibitora. Kombinacije BRAF/MEK inhibitora nude visoke stope odgovora (70%) i brzi odgovor povezan sa kontrolom simptoma bolesti, sa preživljavanjem bez napredovanja bolesti (PFS) približno 12 mjeseci. Anti-PD1 terapija, u manjoj mjeri i ipilimumab, daju manje stope odgovora, ali većina odgovora je dužeg trajanja [42].

Kod pacijenata sa bolešću sa divljim tipom BRAF, ipilimumab je standardni tretman zasnovan na koristi u preživljavanju, sa približno 10 % višom stopom preživljavanja tokom 1, 2 i 3 godine [36].

Bazirano na novijim randomizovanim studijama, komparirajući anti-PD1 antitijela sa ipilimumabom, terapija anti-PD1 je poželjnija u prvoj liniji terapije kod pacijenata sa divljim tipom BRAF mutacije [42]. Ova terapija demonstrira efikasnost kod pacijenata i sa drugim BRAF mutacijama [37]. Anti-PD1 terapija se preporučuje takođe kao druga linija, nakon ipilimumaba [43, 44].

Anti-PD1 antitijelo nivolumab je poređeno sa dakarbazinom u dvostruko slijepim randomizovanim studijama kod pacijenata sa BRAF-om divljeg tipa. Ovo istraživanje je pokazalo da je jednogodišnja stopa preživljavanja 72,9% u grupi sa nivolumabom u poređenju sa 42,1 % u grupi sa dakarbazinom [39]. Nivolumab i pembrolizumab imaju odličan sigurnosni profil, što rezultuje povoljnim odnosom rizik/korist. Najčešći neželjeni efekat je umor, svrab i mučnina. Obje molekule su poređene sa standardnom hemoterapijom u drugoj liniji liječenja nakon ipilimumaba. Pokazale su značajnu efikasnost, sa produženim preživljavanjem bez napredovanja bolesti (PFS) i dobrim stopama odgovora, u poređenju sa hemoterapijskim opcijama [43-45].

Pembrolizumab (u dozi od 10mg/kg tjelesne mase) na 2-3 sedmice je poređen sa ipilimumabom u randomizovanim kliničkim ispitivanjima. PFS od 6 mjeseci je približno 47% za pembrolizumab, nezavisno od doze, a 26,5% za ipilimumab. Procijenjena stopa preživljavanja od 12 mjeseci je 70% za pembrolizumab, naspram 58% za ipilimumab. Stopa odgovora je približno 33% za pembrolizumab, u poređenju sa 11,9% za ipilimumab [42].

U dvostruko slijepim prospektivnim randomizovanim ispitivanjima, nivolumab je poređen sa ipilimumabom i ipilimumab/nivolumab kombinacijom. Anti-PD1 antitijelo samo ili u kombinaciji pokazalo je poboljšan PFS (ipilimumab: 2,9, nivolumab: 6,9, kombinacija: 11,5 mjeseci) i stope odgovora.

PDL-1 ekspresija je relevantan marker u ovom kontekstu, zato što nema razlike u PFS-u između anti-PD1 terapije naspram ipilimumab (nivolumab kombinacije) u PDL-1 pozitivnoj populaciji. Studija nije osmišljena da pravi razliku između efikasnosti nivolumaba i ipilimumaba/nivolumab kombinacije.

Konačne kliničke implikacije ove studije, uključujući pitanje superiornosti kombinovane anti-PD1/CTLA-4 terapije naspram sekvencijalne anti-PD1/CTLA-4 terapije, ostaje otvorena dok ne dobijemo podatke o preživljavanju [41].

Ako pacijent ima simptomatske, velike metastaze BRAF V600 mutiranog melanoma, kombinacija BRAF i MEK inhibitora je dobra terapijska opcija u prvoj i drugoj liniji. Daje visoku stopu odgovora i poboljšanje kvaliteta života [37-39, 41]. Nema definitivnih podataka koji će pomoći u donošenju odluka vezanih za redoslijed primjene ček-point inhibitora i kinaza-inhibitora kod pacijenata sa BRAF mutiranim melanomom. Noviji podaci pokazuju da je BRAF inhibicija efektivna nakon imunoterapije, a da su ček-point inhibitori i dalje efikasni kod pacijenata sa progresijom na kinazne inhibitore. Kinazni inhibitori [46] i ipilimumab i/ili anti-PD1 terapija [47] mogu biti sigurno korišteni kod pacijenata sa simptomima moždanih metastaza, u stvari u ovoj oblasti su pokazali značajnu efikasnost [48]. Stereotaksijska iradijacija moždanih metastaza je razumna opcija ako sistemska bolest može da donese parcijalan odgovor.

U kontekstu novih dostignuća i medicinskom napretku, stalno postoje nove opcije za pacijente sa uznapredovalim melanomom, uključujući kombinovanu terapiju sa anti-CTLA4 i anti-PD1 antitijelima, intralezionu terapiju i terapiju malim molekulima. Zbog toga bi pacijente trebalo usmjeriti u specijalizovane centre koji omogućavaju klinička istraživanja.

Ako klinička istraživanja ili nova jedinjenja nisu dostupna, mogu se aplikovati citotoksični agensi kao što su dakarbazin (DTIC), temozolomid, taksani, fotemustin, platinski derivati i drugi, citokini (interferoni, interleukin 2) i kombinacije. DTIC se i dalje smatra referentnim lijekom u ovoj situaciji. Kod agresivne metastatske bolesti, polihemoterapija koja sadrži paklitaksel i karboplatin ili cisplatin, vindesin i DTIC uglavnom mogu da pruže kratkotrajne parcijalne odgovore i/ili stabilizaciju kod određenog broja pacijenata. Unatoč boljem inicijalnom odgovoru, nema značajne razlike u preživljavanju kod polihemoterapije u poređenju sa monohemoterapijom.

Hirurgija može biti prikladna kod pacijenata sa dobrim performans-statusom i simptomima od strane izolovanih visceralnih metastaza.

Treba razmotriti palijativnu radioterapiju, naročito za moždane simptomatske metastaze ili lokalizovane i bolne koštane metastaze. Stereotaksijska iradijacija je u prednosti u odnosu na iradijaciju cijelog mozga sa moždanim metastazama [28].

Stadijum IV melanoma treba razmatrati i tretirati multidisciplinarno (tumor board), u centrima koji imaju iskustvo u liječenju ove bolesti.

4 PERSONALIZOVANA MEDICINA

Biomarkeri, kao što su mutacije (BRAF, c-KIT, NRAS), su neophodni za odgovarajuće liječenje uznapredovalog melanoma. Dodatne mutacije i ukupna stopa mutacija mogu obezbijediti dodatne molekularne prediktivne markere u bližoj budućnosti. Zasnovoano na posljednjim podacima o efikasnosti anti-PD1 u PDL1 pozitivnom uznapredovalom melanomu [41], ovaj parametar bi mogao biti značajan u budućnosti (on je imunohistohemijski određen i odražava prisustvo T-ćelija u tumorskoj mikrookolini). Pretpostavljamo da će se terapijski algoritmi uznapredovalog melanoma unapređivati u paradigmi precizne medicine, tj. u kontekstu ciljane terapije i imunoterapije [42].

4.1 Informacije za pacijente i praćenje

Pacijente sa melanomom treba savjetovati da izbjegavaju opekotine od sunca, dugotrajno nezaštićeno izlaganje sunčevoj svjetlosti ili vještačku UV-izloženost, kao i preporučiti im samopreglede kože i perifernih limfnih čvorova. Pacijenti moraju biti svjesni da članovi njihove porodice imaju povećan rizik za nastanak melanoma [III, B]. Nema preporuka za genetska testiranja.

U sklopu praćenja pacijenti se klinički pregledaju u cilju što ranijeg otkrivanja relapsa ili novog kožnog tumora, naročito sekundarnog melanoma [4] [III, B]. Međutim, ostaje da se utvrdi da li ova strategija dovodi do poboljšanja stope preživljavanja, pogotovo u eri novih sistemskih terapija stadijuma IV bolesti. 8 % pacijenata razviju sekundarni melanom tokom dvije godine od inicijalne dijagnoze [49]. Takođe, imaju povećan rizik za druge kožne tumore. Kod lentigo-malignog melanoma 35% pacijenata razvije drugi maligni kožni tumor tokom 5 godina [24].

Tabela 2: Tretmanski modaliteti za metastatski melanom		
Broj i lokalizacija metastaza	Tretmanski modaliteti prvi izbor drugi izbor treći izbor	Stepen preporuke
„In transit“ metastaze (nekoliko) (pTXN2cM0)	Hirurško uklanjanje	C
	Radioterapija	C
„In transit“ metastaze (višestruke, >5) (pTXN2cM0)	Perfuzija ekstremiteta ^a	D
	Radioterapija	D
	T-vaccine	D
	Elektrohemoterapija	D
	Sistemska terapija ^a	D
Lokoregionalni LN (pTxN1a, 2a)	Razmotriti disekciju regionalnih limfnih čvorova i učešće u studijama	B B
	Dodatni tretman interferonom alfa	
Lokoregionalni LN (pTxN2b, 2c, 3)	Radikalna limfadenektomija, a u slučaju nekompletne resekcije: iradijacija	C C
	Razmotriti učešće u studijama	
Solitarne metastaze u centralnom nervnom sistemu (pTxNxM3)	Neurohirurško uklanjanje	D
	Stereotaktička iradijacija (u zavisnosti od lokalizacije ovo može biti prvi izvor, ili drugi mogući lokalni tretman)	D
	Razmotriti učešće u kliničkim studijama	
Solitarne metastaze u plućima, jetri ili bubrezima (pTxNxM1)	Hirurško uklanjanje	D
	Razmotriti učešće u kliničkim studijama	D
	Sistemska terapija ^a	
Višestruke metastaze (pTxNxM1a–1c)	Razmotriti učešće u kliničkim studijama	B
	Sistemska terapija ^a	
Bolne metastaze u kostima (pTxNxM1a–1c)	Razmotriti učešće u kliničkim studijama	C
	Radioterapija	
	Bisfosfonati	

^a Ovu terapiju treba izvoditi u specijalizovanim ustanovama.

Trenutno ne postoji konsenzus o učestalosti daljih ispitivanja i radioloških procedura. Preporuke variraju od toga da se pacijenti prate svaka 3 mjeseca tokom prve 3 godine, pa svakih 6-12 mjeseci nakon toga, do toga da nema organizovanog praćenja uopšte. Intervali između kontrola mogu se prilagoditi riziku, ali i ličnim potrebama pacijenata [50].

S obzirom da pacijenti sa tankim primarnim melanomom imaju mali rizik od relapsa, za ovu grupu pacijenata se ne preporučuju rutinske radiološke pretrage.

Kod pacijenata sa visokim rizikom (npr. kod onih sa debljim tumorima ili nakon tretmana za metastatsku bolest) ultrazvuk limfnih čvorova CT ili PET/CT snimanja mogu voditi ranijoj dijagnozi regionalnog ili sistemskog relapsa [51]. Uticaj radioloških istraživanja na preživljavanje nije još dokazan [52]. Ciljana terapija i imunoterapija pokazuju povoljne efekte kod pacijenata sa manjim tumorima koji mogu biti identifikovani radiološkim metodama visoke rezolucije u „follow-up“-u. Porast S-100 ima veću specifičnost kod progresije bolesti nego LDH i stoga je najprecizniji krvni test u praćenju pacijenata sa melanomom [53], ako su uopšte i potrebni krvni testovi [IV, D].

5 METODOLOGIJA

Ove smjernice kliničke prakse su razvijene u skladu sa standardnim operativnim procedurama ESMO za razvoj smjernica kliničke prakse. Relevantna literatura je izabrana od strane stručnih autora. Rezime preporuka je prikazan u tabeli 3. Nivoi dokaza i ocjene preporuka su prikazani u tabeli 4.

Tabela 3: Rezime preporuka

Dijagnoza:

- Dijagnozu treba bazirati na debljini ekscizirane biopsije sa malim rubovima resekcije [II, A].
- Histološki nalaz treba uključivati sljedeće: informaciju o tipu melanoma, oštećenje UV-zračenjem, maksimalnu vertikalnu debljinu u mm, informaciju o stepenu mitozu u slučaju pT1, prisustvo ulceracije, prisustvo regresije i status hirurške margine [II, A].
- Obavezan je fizički pregled sa posebnim osvrtom na druge sumnjive pigmentne lezije, tumorske satelite, „in transit“ metastaze, regionalne LN i udaljene metastaze. Kod niskorizičnog melanoma (pT1a) nisu potrebne dodatne analize. Kod tumora višeg stadijuma preporučuje se CT/NMR dijagnostika kako bi se izvršilo stadiranje [III, C].

Tretman lokalizovane bolesti:

- Široka ekscizija primarnog tumora sa bezbjednim marginama od 0,5 cm za „in-situ“ melanome, 1 cm za tumore debljine do 2 mm, te 2 cm za deblje tumore [II, B].
- Za precizno određivanje stadijuma preporučuje se sentinel-LN biopsija kod melanoma sa debljinom tumora većom od 1 mm i/ili s ulceracijama [II, B]. Ovu mogućnost treba razmotriti i kod pacijenata sa pT1b tumorom a debljinom tumora većom od 0,75 mm.
- Kod pacijenata sa resektiranim melanomom stadijuma III treba razmotriti upotrebu adjuvantne INF-terapije [II, B]. Najveći benefit od adjuvantnog INF-a mogu imati pacijenti sa mikroskopskim metastazama u regionalnim LN-ima i/ili s ulceracijom primarnog tumora. Kod stadijuma IIIB ili višeg, pacijentima treba preporučiti uključivanje u kliničke studije
- Hirurško uklanjanje ili stereotaksičku iradijaciju lokalizovanog povrata tumora ili pojedinačnih udaljenih metastaza treba preporučiti pacijentima koji su u dobroj fizičkoj kondiciji kao mogući doprinos dugoročnoj kontroli bolesti [III, C].

Tretman sistemske metastatske bolesti (stadijum IV):

- Pacijente sa metastatskim melanomom treba testirati na BRAF V600 mutaciju. Tretmanske opcije za prvu i drugu liniju uključuju anti-PD1 antitijela (pembrolizumab, nivolumab) i anti-CTLA antitijelo ipilimumab za sve pacijente, te BRAF/MEK inhibitore za pacijente sa pozitivnom BRAF V600 mutacijom melanoma [II, B].
- Ako nisu dostupne kliničke studije i nove odobrene ciljane terapije, onda se mogu koristiti citotoksični lijekovi, kao što je DTIC ili temozolomid, ali sa skromnim učinkom [II, C].

Informacije za pacijente i praćenje:

- Pacijente sa melanomom treba uputiti da se ne izlažu dugotrajnom sunčevom ili vještačkom UV-zračenju, pogotovo da izbjegavaju opekotine od sunčanja, te da izvode samopreglede kože i perifernih LN-a [III, B].
- Za pacijente sa resektiranim melanomom ne postoji konsenzus o optimalnom rasporedu i frekvenciji pregleda, kao ni o potrebi za CT/MRI pretragama ili laboratorijskom dijagnostikom.

Tabela 4: Nivo dokaza i stepeni preporuke

Nivo dokaza
I Dokazano u bar jednoj velikoj, kontrolisanoj randomizovanoj studiji sa dobrom metodologijom ili u metaanalizi prethodno provedenih randomizovanih studija bez heterogenosti.
II Male randomizovane studije ili velika randomizovana studija sa sumnjom na moguću uticaj (loša metodologija), te metaanalize ovakvih ili heterogenih studija.
III Prospektivne studije.
IV Retrospektivne studije ili studije kontrolisane slučajem.
V Studije bez kontrolne grupe, prikazi slučaja ili ekspertske mišljenje.
Stepen preporuke
A Jak dokaz efikasnosti sa znatnim kliničkim benefitom, strogo se preporučuje.
B Jak ili umjeren dokaz efikasnosti sa ograničenim kliničkim benefitom, uobičajeno se preporučuje.
C Nedovoljan dokaz efikasnosti ili benefita ne premašuje rizik od neželjenih efekata, opciono se preporučuje.
D Umjeren dokaz protiv efikasnosti ili umjeren dokaz neželjenih efekata, uobičajeno se ne preporučuje.
E Jak dokaz protiv efikasnosti ili jak dokaz neželjenih efekata, uobičajeno se ne preporučuje.

6 REFERENCE

1. Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T et al. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012; 23: 524–530.
2. Forsea AM, Del Marmol V, Stratigos A, Geller AC. Melanoma prognosis in Europe: far from equal. *Br J Dermatol* 2014; 171: 179–182.
3. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29: 257–263.
4. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13320.
5. Bono A, Tolomio E, Trinconce S et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter \leq 3 mm. *Br J Dermatol* 2006; 155: 570–573.
6. Grob JJ, Bonerandi JJ. The ‘ugly duckling’ sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998; 134: 103–104.
7. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3: 159–165.
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199–6206.
9. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 879–897.
10. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 239–271.
11. Schoenewolf NL, Bull C, Belloni B et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1842–1852.
12. Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R et al. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med* 2005; 201: 1089–1099.
13. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 687–701.
14. Han D, Zager JS, Shyr Y et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4387–4393.
15. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–1317.
16. Eggermont AM, Suci S, Testori A et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012; 48: 218–225.

17. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK 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: 2444–2458.
18. 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.
19. Eggermont AM, Suciú 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 randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 117–126.
20. Eggermont AM, Suciú S, Testori A et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3810–3818.
21. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 16: 522–530.
22. Kleeberg UR, Suciú S, Brocker EB 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: 390–402.
23. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 316–321.
24. Su F, Viros A, Milagre C et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366: 207–215.
25. Zimmer L, Hillen U, Livingstone E et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2375–2383.
26. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042–1046.
27. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 589–597.
28. Hong A, Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J* 2012; 18: 203–207.
29. Campana LG, Testori A, Mozzillo N, Rossi CR. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy. *J Surg Oncol* 2014; 109: 301–307.

30. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015 [Epub ahead of print].
31. Flaherty KT, Hennis M, Lee SJ et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014; 15: 297–304.
32. McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF (V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 323–332.
33. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–2516.
34. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2904–2909.
35. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723.
36. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–2526.
37. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1877–1888.
38. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372: 30–39.
39. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320–330.
40. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, openlabel phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 249–256.
41. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867–1876.
42. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521–2532.
43. Weber JS, D’Angelo SP, Minor D et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4-treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375–384.
44. Dummer R, Daud A, Puzanov I et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *J Transl Med* 2015; 13(Suppl 1): 05.

45. Robert C, Dummer R, Gutzmer R et al. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 733–740.
46. Long GV, Trefzer U, Davies MA et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1087–1095.
47. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 459–465.
48. Dummer R, Goldinger SM, Turtschi CP et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 611–621.
49. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK et al. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 433–438.
50. Turner RM, Bell KJ, Morton RL et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4641–4646.
51. Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS et al. Prospective comparison of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4774–4780.
52. Nieweg OE, Kroon BB. The conundrum of follow-up: should it be abandoned? *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 319–330.
53. Beyeler M, Waldispuhl S, Strobel K et al. Detection of melanoma relapse: first comparative analysis on imaging techniques versus S100 protein. *Dermatology* 2006; 213: 187–191.
54. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.