

ISSN 2815-4223

Академично издание
ДЕРМАТО-ОНКОЛОГИЯ

DERMATO ONCOLOGY
Academic Edition

Българска асоциация по
дермато-онкология

Bulgarian Association of
Dermato Oncology

www.bado.bg

Репродуктивни преспективи при малигнен меланом – светофарът свети зелено

Г. Стаменов¹, И. Гаврилова²

1. МБАЛ Надежда, гр. София

2. УСБАЛО - Клиника по онкодерматология, гр. София

Ключови думи: бременност, репродуктивно съхранение, малигнен меланом, адювантно лечение

Малигният меланом (ММ) е злокачествено заболяване, което възниква от меланоцитите и засяга основно кожата. Независимо, че съставлява едва 4% от всички злокачествени кожни тумори, е причина за до 80% от всички смъртни случаи от тях. Отчетени от Глобокан тревожни данни за трайно нарастващ годишен темп на заболяемост с 3 - 5%, вещаят през 2040 г. новорегистрираните заболяели в цял свят да достигнат 510 000 годишно, а у нас да надхвърлят 800. Установява се и значително подмладяване на пациентите, с все повече диагностицирани под 30 г. възраст, което, предвид агресивността, прави заболяването все по-социално значимо ^[1-2].

Свързвайки малигният меланом и репродукцията, трябва да разделим въпроса на две – възникнал меланом преди планиране на бременност и потомство при мъжете, и меланом, възникнал по време на бременността. В първия случай се налага да говорим с пациентите за съхранението на техния фертилитет, като при кого и защо се налага това, ще обясним накратко в настоящото изложение.

При втория казус се изисква мултидисциплинарната колаборация на онкодерматолог, хирург, фетален специалист, акушер, неонатолог. За него ще споменем само някои факти за бременност и меланом, но самото поведение спрямо терапията, стадия и срока на бременността, ще бъде обект на отделна статия.

В настоящото изложение ще засегнем въпроса – застрашен ли е фертилитетът на пациенти с ММ? Веднага въвеждаме термина гонадотоксичност – онкологична терапия (химиотерапевтик, имунна терапия или лъчетерапия), която поражява репродуктивните тъкани. Те (репродуктивните органи) изпълняват две функции – производство на хормони (стероидогенеза) и производство на полови клетки (ово- и сперматогенеза). При поражяване на първото страда сексуалната функция и качеството на живот. То се замества лесно с екзогенни хормони и може да се възстанови по-лесно след терапия. При засягането на половите клетки обаче, обикновено пораженията са трайно необратими, но и дори когато това не стане, яйцеклетки и сперматозоиди са далеч от качеството да дадат здраво потомство. Изводът е, че съхранението на фертилитета трябва да стане с мисъл за провежданата терапия и качеството на живот през време на прилагането ѝ, както и с прогноза и перспектива за възпроизводството след успешно завършване на лечението.

Първичен vs. вторичен и третичен хипогонадизъм, вследствие противотуморна терапия

Пораженията на различните видове противотуморни терапии можем да разделим на първичен хипогонадизъм и вторичен и третичен хипогонадизъм. Първичният хипогонадизъм директно засяга тестиса и яйчника, при него страдат и стероидогенезата и овогенезата. При вторичния и третичния страда функционирането на оста хипоталамус – хипофиза – яйчник/тестис.

В първата група промените са основно морфологични – поразена е тъканта на възпроизводство, докато при втората група са от функционален характер и могат по-лесно да се възстановят.

Диференциалната диагноза между тях касае повече последствията от проведената онкологична терапия, и при тяхната проява, моментът за запазване на фертилитета уви вече е отминал. Разликата между тях се

прави с просто измерване на хормони – ФСХ, ЛХ, естрадиол, тестостерон. Когато първите два хормона са над физиологичната граница, то тестисът и яйчникът са пряко поразени и това е първичен хипогонадизъм, а когато и четирите хормона са под физиологичната граница, най-вероятно се касае за вторичен или третичен хипогонадизъм.

Как различните противотуморни терапии влияят на репродуктивната система?

Макар **химиотерапията** да не се прилага при ММ, е важно да подчертаем, че това е най-гонадотоксичното противотуморно лечение въобще, тъй като най-често причинява първичен хипогонадизъм. С най-висок риск от засягане на репродуктивната функция и при двата пола са алкилиращите агенти, като при мъже това са *cyclophosphamide*, *cisplatin* и еквивалентна доза *циклофосфамид* (*cyclophosphamide equivalent dose*, CED) >5 g/m² за герминативните клетки и >20 g/m² за соматичните клетки^[3].

При **лъчетерапията** се поразяват репродуктивните органи, когато се облъчва малкия таз, като риск носи всяко облъчване в дози > 6 Gy в областта на яйчиците при жени. При мъже облъчване с дози >20 Gy води до увреждане на герминативните клетки, а облъчване > 30 Gy - до увреждане на соматичните клетки. При облъчване на малкия таз се причинява първичен хипогонадизъм, а при облъчване на главата – вторичен и третичен.

При **имунотерапията** процесът на поразяване на репродуктивните органи е дискутабилен въпрос и все още се изяснява дали е обратимо или перманентно. Описаните случаи са повече при мъжете, но предвид механизма на въздействие би следвало да се отнесат и към двата пола. За първичен хипогонадизъм са докладвани два случая на орхит и епидидимо-орхит по време на терапия с anti-PD1/anti-TLA4 и anti-PD1, съответно. В първия случай, орхитът отшумял спонтанно, докато при втория се развива и енцефалит, довел до включване на стероидна терапия и последващо отшумяване на симптомите^[4,5]. Не е дискутирано в проучването как се е отразило възпалението на тестостероновите нива и спермограмата^[6]. Вторичен хипогонадизъм е докладван при 5.6% от пациентите на anti-CTLA4 терапия, 0.5%-1.1% на anti-PD1, и 8.8-10% при комбинацията. Честотата на токсични странични ефекти 3-4 степен изглежда е по-висока при anti-PD1, в сравнение с anti-PDL1.

Таблица 1. Данни за влияние на чекпойнт инхибитори върху първичен хипогонадизъм, вторичен хипогонадизъм и сексуално здраве^[7].

Нежелан ефект	Доказателство	Лекарство	Размер на извадката	PMID
Първичен ипогонадизъм	Двустранен орхит	Anti-PD1 + anti-CTLA4	1	28039179
	Епидидимо-орхит + енцефалит	Anti-PD1	1	30936376
	Изменения в сперматогенезата	Anti-PD1 + anti-CTLA4	7	32556068
	Тестостеронов дефицит	Anti-PD1 и/или anti-CTLA4	49	33613847
	Азооспермия	Anti-PD1 + anti-CTLA4	1	33299797
	Азооспермия	Anti-PD1 и/или anti-CTLA4	22	31235040
Вторичен ипогонадизъм	Метаанализ на ендокринни нежелани ефекти, свързани с имунотерапия	Anti-PD1 и/или anti-CTLA4	19922	30861560
	Метаанализ на нежелани ефекти, свързани с имунотерапия	Anti-PD1 или Anti-PDL1	20128	31021376
	Ендокринни нежелани ефекти, свързани с имунотерапия	Anti-PD1 и/или anti-CTLA4	6089	32507965
	Ендокринни нежелани ефекти, свързани с имунотерапия	Anti-CTLA4	256	24610577
	Изолиран хипогонадотропен хипогонадизъм	Anti-PDL1	1	31235040
	Повишено съотношение ЛХ:ФСХ и повишен естрадиол	Anti-PD1	22	33646368
Сексуална функция	Не са установени изменения в сексуалната функция по време на или след терапия с имунни чекпойнт инхибитори	Anti-PD1 и/или anti-CTLA4	25	31235040
	Автоимунен вулвит	Anti-PD1	1	31672171

ЛХ – лутеинизиращ хормон; ФСХ – фоликулостимулиращ хормон

Таблица 2. Токсичност на противотуморните терапии при мъже, съгласно гайдлайна на Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO) [3].

Риск от азооспермия и стерилитет при мъже в зависимост от вида противотуморна терапия		
Степен на риска	Тип терапия/режим	Коментари
Висок риск	<p>ЛЪЧЕТЕРАПИЯ <i>Целотелесно облъчване</i> <i>Облъчване в зоната на тестиса:</i></p> <p>герминативни клетки >20 Gy соматични клетки >30 Gy</p> <p>ХИМИОТЕРАПИЯ <i>Алкилиращи агенти (cyclophosphamide, ifosfamide, procarbazine, cisplatin, chlorambucil, carmustine, lomustine, melphalan, thiotepa, busulfan, mechlorethamine)</i> при еквивалентна доза на циклофосфамид > 5 g/m² за герминативни клетки и 20 g/m² за соматични клетки</p> <p><i>Кондиционираща ХТ преди КМТ (busulfan и cyclophosphamide, fludarabine и melphalan)</i></p>	
Умерен риск	<p><i>Алкилиращи агенти (thiotepa, cisplatin <0.6 g/m², oxaliplatin, carboplatin, dacarbazine)</i></p> <p><i>Антрациклини (doxorubicin, idarubicin, daunorubicin)</i></p> <p><i>Mitoxantrone</i></p> <p><i>Антиметаболити (cytarabine, gemcitabine)</i></p>	
Нисък риск	<p><i>Антиметаболити (mercaptopurine, methotrexate, fludarabine)</i></p> <p><i>Тубулин-свързващи агенти / винка-алкалоиди (vincristine, vinblastine)</i></p> <p><i>Инхибитори на топоизомеразата (etoposide)</i></p> <p><i>Противотуморни антибиотици (bleomycin, dactinomycin, mitomycin C)</i></p>	
Неизвестен риск	<p><i>Антиметаболити (fluorouracil, thioguanine)</i></p> <p><i>Таксани (fluorouracil, thioguanine)</i></p> <p><i>Инхибитори на топоизомеразата (fluorouracil, thioguanine)</i></p> <p><i>Имунотерапия</i></p> <p><i>Таргетни терапии (вкл. моноклонални антитела и малки молекули)</i></p>	<p>За таксани има само краткосрочна оценка (< 6 месеца): повишен ФСХ, понижен инхибин Б и намален тестикулярен обем непосредствено след приключване на комбинирана ХТ.</p> <p>Ограничени данни за imatinib (временно влошаване на спермалните показатели).</p>

ХТ – химиотерапия; КМТ – костномозъчна трансплантация; ФСХ – фоликулостимулиращ хормон

Таблица 3. Токсичност на противотуморните терапии при жени, съгласно гайдлайна на Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO) [3].

Риск от аменорея при жени в зависимост от вида противотуморна терапия		
Степен на риска	Тип терапия/режим	Коментари
Висок риск (> 80%)	Трансплантация на ХСК (особено при миелоаблативни кондициониращи режими с алкилиращи агенти като <i>cyclophosphamide</i> , <i>busulfan</i> , <i>melfhalan</i> или ЛТ с целотелесно облъчване)	
	Перкутанна лъчетерапия (EBRT) > 6 Gy на поле, включващо яйчниците	
	6 курса CMF, CEF, CAF или TAC при жени ≥40 год.	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия Ранна менопауза
	6–8 курса ескалиран BEACOPP при жени ≥30 год.	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия
Умерен риск (20-80%)	6 курса CMF, CEF, CAF или TAC при жени между 30–39 год.	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия Ранна менопауза
	4 курса AC при жени ≥40 год.	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия
	4 курса AC/EC → таксан	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия
	4 курса дозово-плътен (F)EC → дозово-плътен таксан	
	6–8 курса ескалиран BEACOPP при жени <30 год.	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия
	6 курса CNOP при жени ≥35 год.	Ранна менопауза
	6 курса DA-EPOCH при жени ≥35 год.	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия
	FOLFOX при жени ≥40 год.	
Нисък риск (<20%)	6 курса CMF, CEF, CAF или TAC при жени <30 год.	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия Ранна менопауза
	4 курса AC при жени <40 год.	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия
	2 курса ескалиран BEACOPP	Значително намаляване в нивата на AMX след терапия
	ABVD	Незначително намаляване в нивата на AMX след терапия
	6 курса CNOP при жени <35 год.	Ранна менопауза
	6 курса DA-EPOCH при жени <35 год.	Незначително намаляване в нивата на AMX след терапия
	Химиотерапия при остра миелоидна левкемия (AML) (<i>anthracycline/cytarabine</i>)	Незначително намаляване в нивата на AMX след терапия
	Полихимиотерапия при остра лимфобластна левкемия (ALL)	
	Полихимиотерапия при остеосарком (<i>doxorubicin, cisplatin, methotrexate, ifosfamide</i>) при жени <35 год.	
	Полихимиотерапия при Сарком на Юинг (<i>doxorubicin, vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide</i>) при жени <35 год.	
	FOLFOX при жени ≤40 год.	
	Антиметаболити и винка-алкалоиди	
	VEP или EP при жени <30 год.	
	Радиоактивен йод (I-131)	Намаляване в нивата на AMX след терапия
<i>Bevacizumab</i>		
Неизвестен риск	ХТ с платина и таксани	
	Повечето таргетни терапии (вкл. моноклонални антитела и малки молекули)	
	Имунотерапия	

AMX – анти-Мюлеров хормон; ЛТ – лъчетерапия; ХСК – хемопоетични стволови клетки; ХТ – химиотерапия; АВВД – doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; АС – doxorubicin, cyclophosphamide; ALL – acute lymphoid leukaemia; AML – acute myeloid leukaemia; BEACOPP – bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, procarbazine; BEP – bleomycin, etoposide, cisplatin; CAF – cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil; CEF – cyclophosphamide, epirubicin, 5-fluorouracil; CHOP – cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CMF – cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; DA-EPOCH – dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin; EBRT – external beam radiotherapy; EC – epirubicin, cyclophosphamide; EP – etoposide, cisplatin; F – fluorouracil; FOLFOX – folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin; Gy – Gray; TAC – docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide

Таблица 4. Риск от настъпване на хипогонадизъм вследствие прилагане на противотуморна терапия.

	Химиотерапия	Лъчетерапия	Таргетна терапия
Първичен хипогонадизъм	++	++ таз	+/-
Вторичен хипогонадизъм	-	+ глава	+

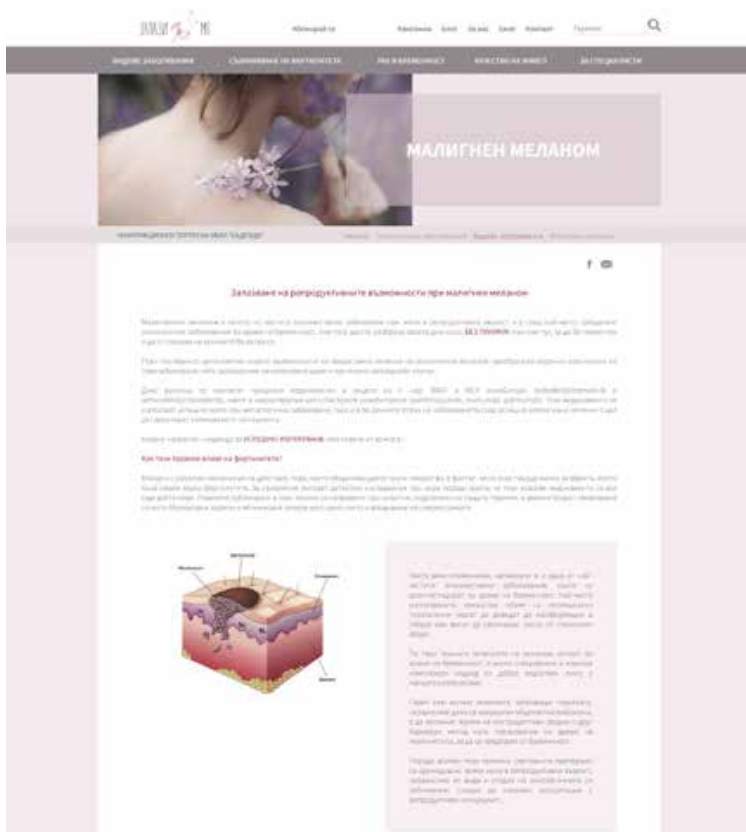
Защо трябва да съхраняваме репродукцията и хормоналната функция на пациентите?

От гледна точка на пациента, това е обещание за бъдещето и силно мотивиращ фактор да сътрудничи в терапията. Съхранените или заместени във физиологични граници хормонални нива са в голяма степен еквивалентни на запазване на качеството на живот по време и след терапията.

От гледна точка на онколога, това е гаранция, че пациенти във фертилна възраст няма да спрат самоволно своята терапия, повлияни от партньор или емоции за репродуктивни планове. Това им дава и увереност, че

терапията се провежда според най-новите препоръки на ръководствата за лечение на малигнен меланом.

Насочването на вниманието на пациентите към запазване на репродукцията е част от започващата терапия, но не всеки ден може да се отдели време за отговор на всички въпроси, които ще последват. В улеснение на терапевтите и за информираност на пациента, ние създадохме сайта www.zapazi.me, в който пациентите могат да отидат директно в секцията за малигнен меланом и да проучат възможностите за това. Сайтът е направен и за двата пола, като осигурява и възможност да се заяви незабавна репродуктивна консултация.



Методи за съхранение на фертилитета при малигнен меланом

Съхранение на фертилитета при мъже и момчета

Съхранението на фертилитет при мъжки пол става със замразяване на сперма преди започването на терапията. В зависимост от параметрите на спермограмата, това може да стане еднократно или на два-три пъти през два дни. Тук задачата на онкологичния специалист е да насочи вниманието на пациента към тази процедура. Това ще спести неудобни въпроси и нежелателно прекъсване на терапията, ако по време на нея двойката реши да има дете. Според съвременните гайдлайни, всички мъже в репродуктивна възраст, независимо от краткосрочните им планове и наличието на потомство, трябва да преминат през процедурата [8].

Съхранение на фертилитета при жени и момичета

Съхранението при жени във фертилна възраст е малко по-сложен и времеемък процес. Най-често това става с хормонална стимулация на яйчниците в рамките на 10 дни. В този период под влияние на хормоните узряват женските гамети, които впоследствие се аспирират чрез трансвагинална пункция и след обработка се замразяват. Това е най-често прилаганата процедура в света и е залегнала в много ръководства. Мит е, че тя зависи от менструалния цикъл на пациента. Процедурата започва от деня на взетото решение за нея. Тя не носи риск за прогресия на меланом. Той не е хормонозависим тумор, а и протоколите за стимулация са такива, които се ползват и при хормонозависимите заболявания (рак на гърдата).

Всяка жена до 45 години трябва да бъде консултирана за подобна процедура, независимо от непосредствените ѝ репродуктивни планове и наличието на деца. Това прави терапията на онкологичното заболяване равномерна и без паузи от страна на пациента, и дава възможност за постоянна контрацепция по време на лечението, при съхранени репродуктивни клетки.

В момента в България за жени до 35-годишна възраст тази процедура е реимбурсирана от Фонд „Асистирана репродукция“ към МЗ. Процедурата не прекъсва терапевтичния план на лечението на ММ, тя мотивира пациентите към лечението.

Алтернатива на замразяването на яйцеклетки е замразяването на яйчниково тъкан. С лапароскопия се взима кортекса на яйчника и се криоконсервира на малки срезове, обработени с криопротектор. След края на онкологичната терапия, при спазени срокове, при нефункциониращи яйчници, замразените парчета се размразяват стъпково и отново чрез лапароскопия се реимплантират в кортекса на яйчника. Възвръщането на репродуктивната функция на яйчника не е постоянно, но трае повече от шест месеца, което дава добри шансове за забременяване.

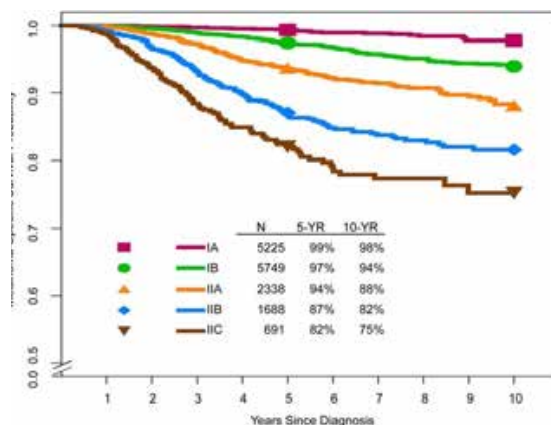
Сравнени, двата метода имат своите предимства и недостатъци – при първия успеваемостта е много висока; при втория - периодът е по-кратък, но изисква оперативна намеса, при това след като пациентът вероятно вече е имал една при лечението на основното заболяване. Замразяването на овариална тъкан намира по-голямо приложение при подрастващи и препубертетни младежи.

Говорейки за съхранение на репродуктивни клетки при пациентите трябва да се посочи, че не всички терапии водят до трайна увреда на яйчника и тестиса, но това трудно може да се прогнозира за всеки индивидуален случай и - когато увредата настъпи - това е невъзвратимо. Пациентите, съхранявайки репродуктивни клетки, съхраняват своето репродуктивно планиране, защото всяка бременност, възникнала по време на лечение или при неспазени срокове спрямо стадия на заболяването, следва да се счита за грешка на изкуството. Тези бременности идват от спонтанни пациентски решения от мъже и жени, които се чувстват несигурни за своето репродуктивно бъдеще. Плануването на бременността трябва да бъде строго съгласувано с онкологичния специалист, а това става най-лесно при съхранени фертилни клетки.

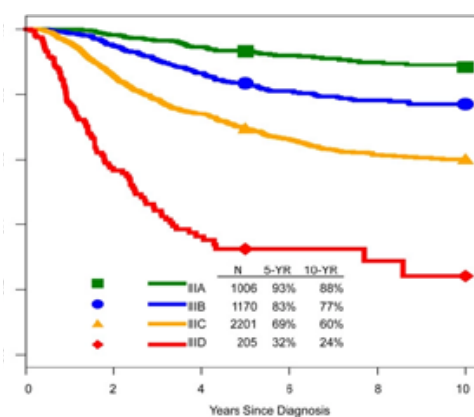
Кога да препоръчаме бременност при съхранен фертилитет след терапия ?

За жалост към момента няма утвърден стандарт или алгоритъм за поведение, но позовавайки се на множеството научни факти и натрупан клиничен опит, бихме могли да стигнем до някои изводи и твърдения:

За всички новодиагностицирани пациенти с ММ в ранен стадий знаем, че IA и IB са с най-добра и еднаква меланом специфична преживяемост (*MSS-melanom specific survival) на 5-та и 10-та година, достигаща до 99% [9,10] Затова в първите 5 до 10 години няма прогностична разлика кога би започнала една потенциална бременност. (Фиг. 1)



Фиг. 1



Фиг. 2

Както ранната диагностика, така и стадият имат ключово значение за бъдеща прогноза. Следва да сме предпазливи с пациентки в IIB и IIC, поради значително по-високия риск за прогресия и данни за MSS, сходна с IIIA и IIIB стадий. [9, 10] (Фиг. 2)

Съвременното лечение на ММ се провежда от III стадий, като световните тенденции са да започва още в IIB и IIC стадий с превантивна цел, именно поради тези статистически данни. От 2020 г. у нас са регистрирани и се реимбурсират адювантна имуно и таргетна терапии за III ст. след пълна лимфна резекция, с продължителност 1 година, а през 2024 г. очакваме да бъде регистрирана и адювантна имунотерапия за IIB и IIC стадий. Иновативните адювантни терапии

(АТ) намаляват риска от прогресия с близо 50% и дават шанс дори за трайно излекуване. Това налага задължително репродуктивно съхраняване и за двата пола при млади пациенти, преди започване на планирано им лечение.

В стадий IIIA – 5 г. MSS достига 93% и при повишено внимание и микрометастатично заболяване би могло да се обмисли забременяване, след завършване на АТ, със съхранения генетичен материал. IIIB и IIIC стадий са с по-лоша прогноза, което налага проследяване за известен период от поне 2 години, преди предприемане на стъпка за зачеване. За съжаление в IIID MSS на 5 г. достига едва 32%, което го доближава и дава основание да бъде разглеждан като потенциален IV стадий. [9, 10] В този случай семейното планиране е разумно да бъде отложено за по-дълъг период на проследяване и внимателно планирано. (Фиг. 2)

Що се отнася до риска от рецидив на заболяването по време на бременност, няма научни доказателства, че той би се увеличил поради това физиологично състояние. Данни от проучвания обаче показват, че заболяване от ММ с инициация по време на бременност, е с по-лоша прогноза. Колкото до плода – няма научно-обосновани причини да смятаме, че съществува риск за трансмисия и развитие на меланом.

Световните препоръки за поведение при новодиагностициран меланом по време на бременност, проследяване на пациентки с ММ и планиране на бъдеща бременност, е нужно да се познават добре от всеки лекуващ това заболяване и да се прилагат, за да съхраним перспективите пред нашите млади пациенти. В ерата на успешното контролиране на меланома, репродуктивното съхраняване и шанса за семейство и нормален живот на пациентите ни, е приоритет. Нужно е не само да съхраним живота им, но и той да бъде пълноценен и живян със самочувствието на здрав човек.

Библиография

1. Siegel et al. CA & A Cancer Journal for Clinicians. 2017.
2. Globocan 2022. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, von Wolff M, Anderson RA, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1664-1678. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.006. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32976936.
4. Brunet-Possenti F, Opsomer MA, Gomez L, Ouzaid I, Descamps V. Immune checkpoint inhibitors-related orchitis. *Ann Oncol.* 2017;28:906-907.
5. Quach HT, Robbins CJ, Balko JM, et al. Severe epididymo-orchitis and encephalitis complicating anti-PD-1 therapy. *Oncologist.* 2019;24:872-876.
7. Rabinowitz MJ, Kohn TP, Peña VN, Samarska IV, Matoso A, Herati AS. Onset of azoospermia in man treated with ipilimumab/nivolumab for BRAF-negative metastatic melanoma. *Urol Case Rep.* 2021;34:101488.
8. Garutti M, Lambertini M, Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open.* 2021 Oct; 6(5):100276. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100276. Erratum in: *ESMO Open.* 2021 Oct 13; 6(6):100291. PMID: 34597942; PMCID: PMC8487000
9. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril.* 2019;112:1022-33.
10. Gershenwald et al. *AJCC Staging Manual.* 8th Ed. New York: Springer; 2017.
11. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol.* 2016 May 26;8:109-22.