

Emma Rousi, Ilkka Koskivuo ja Veli-Matti Kähäri

Lasten ja nuorten ihomelanooma

Lasten ja nuorten ihomelanooma on harvinaisuudestaan huolimatta yleistynyt Suomessa huomattavasti viime vuosikymmeninä. Erityisesti ennen murrosikää sairastuneiden lasten melanoomat vaikuttavat poikkeavan teini-ikäisten ja aikuisten melanoomista taudinkuvaltaan, hoidoltaan ja ennusteeltaan. Lapsilla ja nuorilla esiintyy myös aikuisia useammin niin sanottuja spitzoideja melanoomia, jotka ovat histopatologisesti vaikeatulkintaisia. Myös kliinisesti ihomelanoomaa voi olla hankala epäillä lapsella ja nuorella, sillä heidän kasvaimensa ovat aikuisten melanoomia useammin vaaleita ja koholla olevia. Vaikka lasten ja nuorten ihomelanooma metastasoi vartijaimusolmukkeeseen aikuisten melanoomaa useammin, lasten ja nuorten melanooman ennuste on kuitenkin yleensä aikuispotilaiden ennustetta parempi.

Suomessa lasten ja nuorten ihomelanoomatapauksia on ollut 0–7 vuodessa vuosina 1990–2014 (1). Maailmalla tämä harvinainen syöpäsairaus käsittää noin 1 % kaikista diagnosoiduista melanoomista. Kyseessä on heterogeeninen joukko ihomelanoomia pinnallisesti leviävästä melanoomasta synnynäisiin jättiluomiin muodostuviin melanoomiin. Vaikka lasten ja nuorten melanoomaan liittyvää tutkimusta on viime vuosikymmeninä julkaistu yhä enemmän, hoitolinjat perustuvat enimmäkseen aikuisten melanooman hoitolinjoihin sairauden harvinaisuuden vuoksi (2–4).

Esiintyvyys

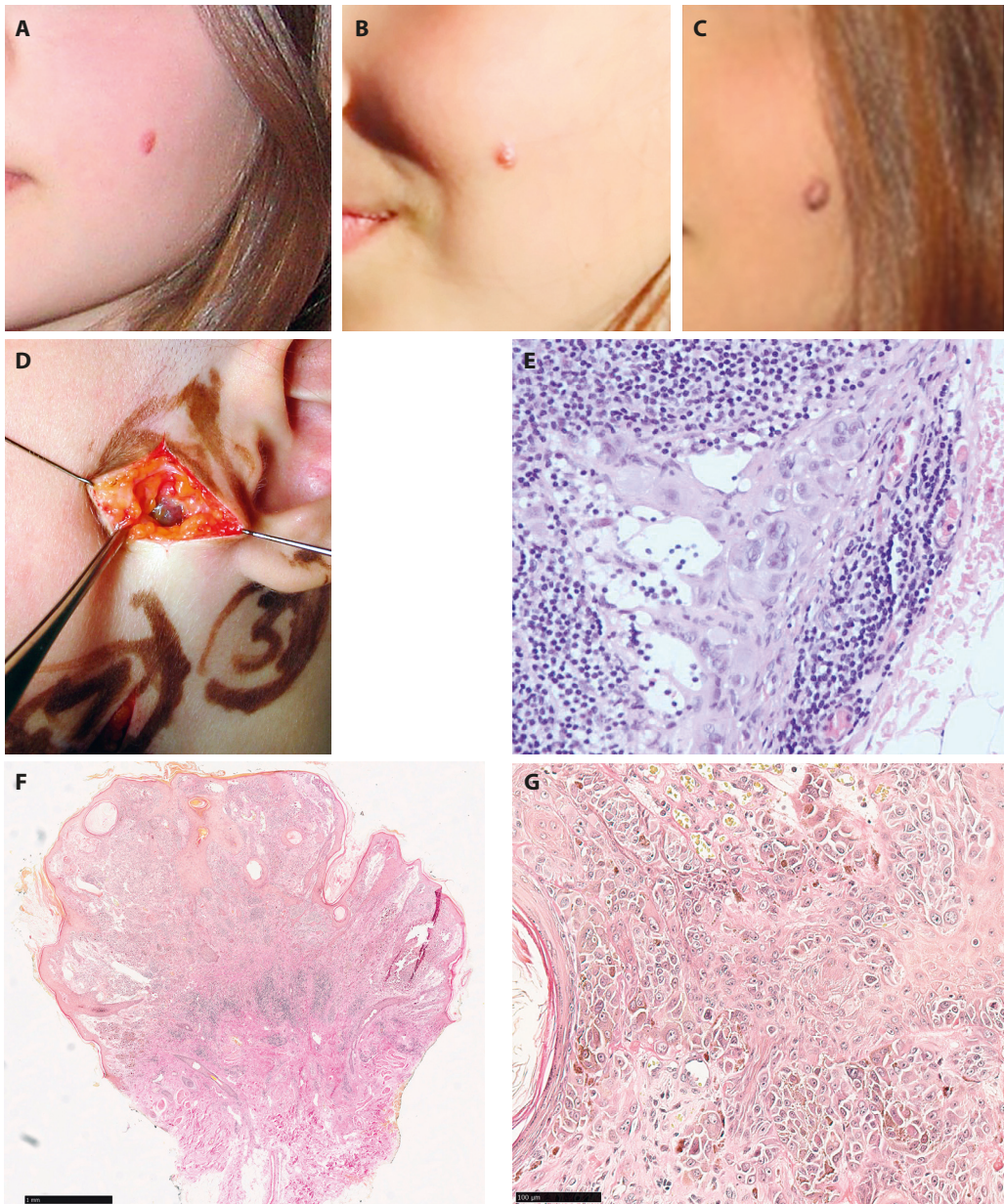
Melanooma on pienillä lapsilla hyvin harvainen, mutta teini-ikäisen myötä sen esiintyvyys alkaa vähitellen lisääntyä. Rajanveto teini-ikäisten ja nuorten aikuisten ikähaarukkaan vaihtelee, mutta useimmin lapsilla ja teini-ikäisillä tai nuorilla tarkoitetaan kirjallisuudessa alle 20-vuotiaita potilaita. Pienten lasten ja teini-ikäisten välinen raja on useimmiten 10–11 ikävuoden kohdalla (5).

Länsimaissa lasten ja nuorten ihomelanooman esiintyvyys on lisääntynyt vuosittain vaihteeseen saakka erityisesti teini-ikäisten osalta (2,3,6,7). Viimeisimpien tutkimustulosten mukaan sen esiintyvyys on kuitenkin

alkanut vähentyä Yhdysvalloissa, Hollannissa ja Ruotsissa (6–10). Suomalaisaineistossa havaittiin lasten ja nuorten ihomelanooman esiintyvyyden noin nelinkertaistuneen vuosista 1990–1994 vuosiin 2010–2014 (1). Ikävakioitu esiintyvyys lisääntyi tällä ajanjaksolla 1,4 tapauksesta 5,8 tapaukseen miljoonaa kohti (1). Ruotsissa esiintyvyydeksi alle 20-vuotiaiden joukossa on raportoitu 3,6 tapausta miljoonaa kohti vuosina 1993–2002 (7). Yhdysvalloissa ja Hollannissa esiintyvyydeksi on ilmoitettu noin 5–6 tapausta miljoonaa kohti (3,4,6,8).

Histopatologiset alatyypit ja genomiset muutokset

Lapsilla ja nuorilla tavattavia ihomelanooman histopatologisia alatyyppejä ovat pinnallisesti leviävä melanooma, nodulaarinen melanooma, spitzoidi melanooma, akraalinen eli raajojen lentigomainen melanooma sekä synnynnäiseen (jätti)luomeen kehittyneet melanooma. Pinnallisesti leviävä melanooma on aikuisväestössä yleisin ihomelanooman alatyyppejä, jonka merkittävänä histopatologisena piirteensä havaitaan radiaalisen kasvun vaihe. Nämä melanoomat on liitetty ihon ajoittaiseen palamiseen aurin-gossa kroonisen ultravioletisäteilyaltistuksen sijaan, ja niissä nähdään usein hyvänlaatuisen

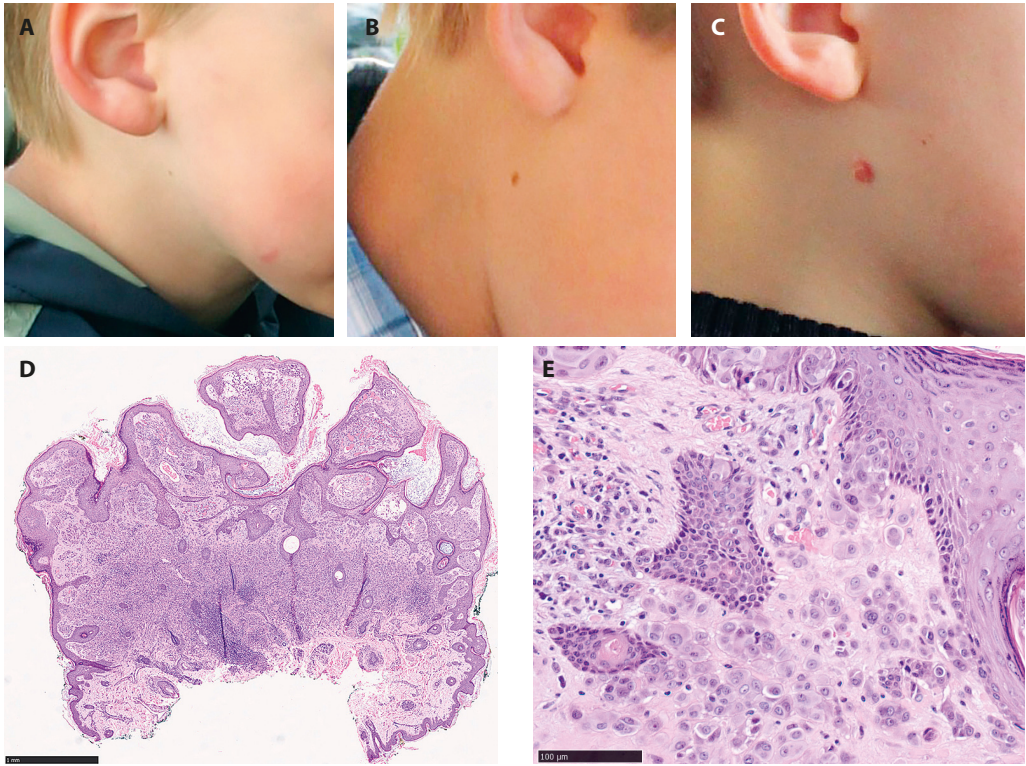


KUVA 1. Potilaan omista kuvista voidaan havaita spitzoidin melanooman muuttuminen pienestä vaaleasta luomesta enemmän koholla olevaksi, reunoiltaan tummemmaksi ihokasvaimeksi. Kuvissa melanooma yhdeksän kuukautta (A), kuusi kuukautta (B) ja kuukausi (C) ennen diagnoosihetkeä. Vartijaimusolmuketutkimuksessa todettiin melanooman mikroetäpesäke (D ja E). Histopatologisessa tarkastelussa havaittiin spitzoidille melanoomalle tyypillinen kasvaimen kiilamainen muoto (F ja G). Kuvat A–C ja F: potilaan luvalla Ilkka Koskivuon arkistoista. Kuvat D ja E: Emma Rousi. Kuva G: Lauri Talve. Mittajana 1 mm.

iholuomen jäänteitä histopatologisessa tarkastelussa.

Pinnallisesti leviäviin melanoomiin liittyviä mutaatioita on muun muassa *BRAF* (*BRAF-V600E*)- ja *CDKN2A*-geeneissä sekä *TERT*-geenissä tai sen promoottorissa. Nodulaarinen

melanooma puolestaan käsittää lukuisia geneettiseltä taustaltaan erovia melanomia, joiden histopatologisena pääpiirteenä on radiaalisen kasvuvaiheen puuttuminen. Akraalinen melanooma ilmaantuu raajojen ääriosiin, esimerkiksi kämmenten ja jalkapohjien iholle (11).



KUVA 2. Nuoren potilaan hitaasti kasvanut spitzoidi melanooma. Potilaan vanhempien ottamista kuvista nähdään melanooman kasvu kolme vuotta (A), kaksi vuotta (B) ja neljä kuukautta (C) ennen diagnoosihetkeä. Histopatologisessa tarkastelussa hematoksyliini-eosiinivärjäyksessä (D ja E) näkyy epäsäännöllisiä melanosyyttirykelmiä sekä epäsäännöllisiä tumia, jotka sopivat spitzoidiin melanoomaan. Kuvat A–C: potilaan luvalla Ilkka Koski-vuon arkistoista. Kuvat D ja E: Emma Rousi. Mittajana 1 mm.

Spitzin luomi ja spitzoidi melanooma

Spitzoidi melanooma on lapsilla ja nuorilla aikuisia useammin esiintyvä alatyyppejä (KUVAT 1 ja 2). Suomalaisaineistossa 0–19-vuotiailla potilailla 66 % kasvaimista oli spitzoideja melanoomia (5). Spitzoidin melanooman kuvasi alun perin vuonna 1948 patologi Sophie Spitz, ja silloin sitä kutsuttiin nimellä ”juveniili melanooma”. Artikkelissaan Spitz kuvasi sarjan kahdestatoista lapsipotilaasta, joilla todettiin melanooma, jolla oli epätyypillisiä histopatologisia piirteitä. Vain yksi artikkelissa kuvattu potilas menehtyi melanoomaan, ja myöhemmin onkin epäilty kyseisen kasvaimen olleen silloin vielä tuntematon kirkkasolusarkooma eikä ihomelanooma (12,13).

Vielä nykyisinkin, miltei 80 vuotta Spitzin artikkelin julkaisun jälkeen spitzoidin melanoo-

man diagnostiikka ja hoito aiheuttavat harmaita hiuksia patologeille ja klinikoille (1,14). Luotettavia merkkiaineita ei ole tarjolla spitzoidin melanooman erottamiseksi sitä läheisesti muistuttavasta epätyypillisestä Spitzin luomesta, jonka ennuste on huomattavasti melanoomaa parempi. Näiden ihomuutosten erotusdiagnosi on histopatologinen, ja siinä hyödynnetään jo olemassa olevia melanooman merkkiaineita, jotka eivät kuitenkaan ole spitzoidien kasvainten diagnosoinnissa yhtä toimivia.

Spitzin luomi on suurista epiteloideista ja sukkulamaisista soluista koostuva hyvälaatuinen melanosyyttikasvain. Se on usein tarkkarajainen, tumma tai vaalea usein koholla oleva luomi, joka saattaa erityisesti lapsilla muistuttaa syyliä ja hankautua rikki herkästi. Lapsilla Spitzin luomet käsittävät noin 1 % kaikista poistetuista luomista.

Ydinasiat

- ▶ Vaikka lasten ja nuorten ihomelanooma on harvinainen, sitä tulee osata epäillä kliinisessä työssä.
- ▶ Muutos tulee poistaa kokonaisuudessaan näytteeksi aina kun se on teknisesti mahdollista.
- ▶ Lasten ja nuorten ihomelanooman diagnosointi on histopatologisesti vaativaa.
- ▶ Lasten ja nuorten ihomelanoomat diagnosoi ja hoitaa moniammatillinen tiimi, usein yliopistosairaalassa.

Spitzoideihin kasvaimiin kuuluu myös epätyypillinen Spitzin luomi, jossa voidaan havaita histopatologisessa tarkastelussa melanoomaan liittyviä piirteitä sen kuitenkin täyttämättä melanooman kriteereitä, ja se voi olla myös kliinisesti epätyypillisemmän näköinen (11). Epätyypilliset Spitzin luomet myös metastasoiivat usein vartijaimusolmukkeeseen kuitenkin huonontamatta potilaiden muuten erinomaista ennustetta (15).

Hyvänlaatuisia neevussoluja voi muutenkin esiintyä terveiden henkilöiden imusolmukkeissa. Tämän vuoksi myös spitzoidiin melanoomaan sairastuneiden potilaiden hoidon suunnittelu on vaativaa. Spitzoideilla melanoomilla on raportoitu olevan muita alatyyppejä parempi ennuste, mutta koska kyseessä on ainakin vielä geneettiseltä taustaltaan heterogeeninen ryhmä melanoomia, jatkotutkimukset kyseistä kasvaimista ovat tarpeen (2,5,11,16–18).

Riskitekijät

Lapsuuden ja nuoruuden ihomelanooman riskitekijöitä ei tunneta hyvin. Altistavia tekijöitä voivat olla ihon fototyyppi, ihon palaminen auringossa, melanooman esiintyminen suvussa, aiemmat syöpäsairaudet, immunologiset poikkeavuudet ja häiriöt DNA:n korjausmekanismeissa (19,20).

Synnyttäisiin jättiluomiin liittyy 5–10 %:n elinikäinen melanoomariski, ja jättiluomiin kehittyneisiin melanoomiin on havaittu liittyvän

harvinainen ”neurocutaneous melanosis” -oireyhtymä, jossa melanosyyttejä ja laajaakin melanosytoosia havaitaan poikkeuksellisesti myös keskushermoston kalvostoissa (2,21). Suurella osalla melanoomaan sairastuneista lapsista ja nuorista ei ole tiedossa mitään erityistä melanoomalle altistavaa tekijää (5,16).

Melanoomapotilasta on syytä ohjeistaa suojautumaan auringolta järkevästi varjolla, vaateuksella ja auringonsuojavoiteella eli välttämään ihon palamista ja pitkäaikaista auringossa oleskelua ilman suojaa (22).

Kliininen kuva

Lasten ja teini-ikäisten ihomelanoomat poikkeavat usein kliiniseltä kavaltaan aikuisten melanoomista. Nuorten ja erityisesti esimurrosikäisten potilaiden melanoomat ovat aikuisten melanoomia useammin vaaleita, ihosta koholla olevia kasvaimia, jotka eivät välttämättä herätä epäilyä ihomelanoomasta. Tällaisen ihomuutoksen kasvun tai värin muutokset herättävät useimmiten potilaan tai perheen huomion, jolloin se poistetaan näytteeksi. Myös tummia, melanoomaepäilyn herättäviä melanoomia esiintyy lapsilla ja nuorilla (16). Siitä huolimatta näiden ihomuutosten kliininen diagnosointi on hyvin hankalaa, sillä esimerkiksi epätyypillisen spitzoidin luomen ja melanooman erottaminen kliinisesti dermatoskoopillakin tarkasteltuna voi olla lähes mahdotonta (23).

Tavanomaisen melanoomadiagnostiikan tueksi kehitetyn ABCD-kriteeristöön (A = asymmetry, B = border irregularity, C = colour changes, D = diameter > 6 mm) on erityisesti lasten ja nuorten osalta suositeltu lisättäväksi E eli evoluutio, millä painotetaan kasvaimen muutoksen merkitystä kliinisessä diagnostiikassa (24).

Ennuste

Lasten ja nuorten ihomelanoomien ennusteen on kuvattu olevan parempi kuin aikuisten. Länsimaissa elossaolo-osuuden on raportoitu olevan 70–95 %, mutta kirjallisuudessa raportoiduissa ennusteissa on runsaasti vaihtelua

tutkimusajankohdan, tutkimusasetelman ja potilasaineiston osalta.

Ennusteeseen vaikuttavat kasvaimen alatyypit, taudin levinneisyysaste ja potilaan ikä. Pienempien lasten ennuste on usein kuvattu paremmaksi, mutta esimerkiksi yhdysvaltalaisaineistoissa tässä potilasryhmässä tavataan useammin synnynnäiseen jättiluomeen ilmaantuneita melanoomia sekä erilaisiin harvinaisiin oireyhtymiin liittyviä melanoomia kuin suomalaisaineistossa. Pienempien lasten ja potilaiden, joilla on spitzoidi histopatologinen alatyypit, ennusteen on kuvattu olevan parempi (1,3,5,6,16,25–28).

Samoin kuin aikuisillakin ihomelanoomapotilailla kasvaimen paksuus millimetreinä eli Breslow'n mitta on tärkein ennusteellinen tekijä. Sen merkitys varsinkaan pikkulasten osalta ei kuitenkaan ole yhtä vahva kuin aikuisilla (25,29–31). Lasten ja nuorten taudin levinneisyysasteeseen ei aina korreloi samalla lailla ennusteeseen kuin aikuisten, sillä heillä tavataan aikuisia useammin vartijaimusolmukkeeseen edennyttä tautia.

Lasten ja nuorten yleisesti ottaen aikuisia parempi ennuste saattaa johtua spitzoidien kasvainten suuremmasta osuudesta nuorilla potilailla. Spitzoidien melanoomien on havaittu metastasoivan muita alatyyppejä useammin vartijaimusolmukkeeseen, vaikka näiden melanoomien ennuste on raportoitu paremmaksi kuin muiden alatyyppeiden (1,5,25,30–32).

Primaarikasvaimen diagnostinen poisto

Epäiltäessä ihomelanoomaa lapsella se poistetaan näytteeksi histopatologiseen tutkimukseen. Poisto kouluikäiseltä lapselta onnistuu useimmiten paikallispuudutuksen turvin. Toimenpiteen voi tehdä perusterveydenhuollon lääkäri, ellei luomi sijaitse kasvoissa. Diagnostiikan kannalta olennaista on saada ihomuutosnäyte patologin tutkittavaksi kokonaisuena ja vahingoittumattomana, jolloin kasvaimen rakenne on paremmin nähtävissä, mikä mahdollistaa kasvaimen alatyypityksen. Myös jatkohoidon suunnittelun ja ennusteen kannalta tärkeän Breslow'n mitan arvioiminen vaatii,

että näyte on poistettu kokonaan.

Mikäli muutos sijaitsee anatomisesti hankalassa paikassa tai on kovin suuri, siitä voidaan toisinaan ottaa biopsia esimerkiksi stanssilla tai venevillolla muutoksen epäilyttävimmästä kohdasta. Ihomuutokset tulisi poistaa kokonaisuina pienellä (1–2 mm:n) marginaalilla. Tällöin mahdollisen melanoomadiagnoosin yhteydessä alueen imusuonisto olisi mahdollisimman ehjä vartijaimusolmuketutkimusta ajatellen (4,33). Myös kirurgisen lisäpoiston tekeminen niukoin marginaalein poistetun muutoksen yhteydessä onnistuu paremmin, sillä vaadittavien lisäpoistomarginaalien sijoittaminen anatomisesti mielekkäästi on tällöin helpompaa.

Lasten vanhemmat ovat usein huolissaan hyvänlaatuisten pigmenttiluomien ilmaantumisesta lapselle. Koska lasten melanooma on hyvin harvinainen, ylihoitoa ja liikaa innokkuutta hyvänlaatuisten luomien poistossa kannattaa välttää. Oman sairaalan ihotautilääkärin, lastenkirurgin tai plastiikkakirurgin valokuvakonsultointi voi olla hyödyllistä ennen lapsen luomen poistoon ryhtymistä.

Kirurginen hoito ja vartijaimusolmuketutkimus

Muutoksen tai sen arven poistaa sairaalassa kirurgisesti plastiikkakirurgi tai lastenkirurgi. Leikkausmarginaali (1–2 cm) määräytyy melanooman Breslow'n mitan perusteella. Myös vartijaimusolmuketutkimus tehdään Breslow'n mitan perusteella eli vähintään 1 mm:n paksuudelle melanoomille aikuisten hoitosuosituksen mukaisesti (4,33,34).

Rutiinimaista imusolmukkeiden laajaa poistoa potilaille, joiden vartijaimusolmukkeesta löytyy melanoomasoluja, ei suositella. Imusolmuketilanteen seuranta kaikukuvauksella sekä kliinisellä palpaatiolla on ennusteen kannalta yhtä hyvä kuin rutiinimainen imusolmukkeiden poisto (35,36). Imusolmuke-evakuaatiosta aiheutuu potilaalle usein pitkäaikaisiakin haittoja, kuten raajaturvotusta ja kipua. Lapsilla ja nuorilla tavataan alueellisiin imusolmukkeisiin levinneitä melanoomia useammin kuin aikuisilla, ja niiden ennuste on kuitenkin parempi kuin aikuisilla (2,5).

Spitzoidit melanoomat ovat usein Breslow'n mitaltaan paksumpia kuin pinnallisesti leviävät melanoomat, jotka kattavat suuren osan hoitotuositusten perustana olevista aikuisten melanoomista (11). Vartijaimusolmuketutkimus on sekä lapsille että aikuisille ihomelanooman levinneisyys- ja ennustetutkimus, jonka avulla jatkohoitoja ja seurantaa voidaan suunnitella yksilöllisemmin (36).

Onkologinen hoito

Kirurgisen hoidon lisäksi ihomelanoomaan sairastuneelle voidaan antaa lääkehoitoja joko liitännäishoitona tai levinneen taudin hoitona. Lasten ja nuorten melanooman onkologiset hoitovaihtoehdot noudattavat aikuisten melanooman hoitovaihtoehdot ja -linjauksia, vaikka tutkimustietoa lasten melanoomien onkologisista hoidoista on niukasti. Vaikka lapsipotilaat todennäköisesti hyötyisivät heille kohdistetuista kliinisistä lääketutkimuksista, näiden toteutuminen on taudin harvinaisuuden vuoksi haastavaa.

Uusien hoitomuotojen hyväksyminen aikuisille johtaa luonnollisesti niiden käyttöön levinneen melanooman hoidossa ilman virallista käyttöaihetta myös lapsille ja nuorille, sillä nuortenkin potilaiden toivotaan hyötyvän kyseisistä hoidoista aikuispotilaiden tavoin. Tälläkin tavoin kokemusta ja tietoa lääkkeiden soveltumisesta lasten ja nuorten hoitoon kertyy, mutta hitaammin ja vähemmän luotettavasti kuin tiukasti suunnitelluissa ja kontrolloidussa lääketutkimuksissa. Lisäksi lapsipotilaiden hoitovasteet saattavat poiketa aikuisten hoitovasteista, ja ilman luotettavia tutkimuksia potilaiden yksilöllisesti räätälöity hoito vaikeutuu (37).

Merkitävimpää edistysaskelia melanoomapotilaiden onkologisessa hoidossa ovat olleet BRAF/MEK:n estäjien ja immuunihoitojen, kuten PD-1: ja CTL4:n estäjien kehittyminen. Hoitoresistenssin kehittyminen potilaille, jotka ovat saaneet hyvän vasteen BRAF/MEK:n estohoitoon, on kuitenkin edelleen suuri ongelma (38,39).

Lopuksi

Vaikka lasten ja nuorten melanooma on sama sairaus kuin aikuisten melanooma, sen syöpäbiologiseen taustaan, diagnostiikkaan ja hoitoon liittyy useita erityispiirteitä. Taudin harvinaisuuden vuoksi sen tutkiminen on myös vaativaa, mikä vaikeuttaa omien hoitolinjojen laatimista lapsille ja nuorille.

Jotta lapsille ja nuorille voitaisiin tarjota tulevaisuudessa heille parhaiten sopivia hoitovaihtoehtoja, alan tutkijoiden kansainvälistä yhteistyötä tulisi tiivistää. Syöpäbiologisten mekanismien ymmärtäminen auttaisi merkkiaineiden kehittämisessä diagnostiikan tueksi, jolloin yksilöllisen hoidon räätälöinti lapsille ja nuorille melanoomapotilaille tulisi mahdolliseksi. Tämän harvinaisen syöpäsairauden tutkimus on malliesimerkki monialaisuuden tarpeellisuudessa lääketieteen kliinisessä tutkimuksessa (22). ■

* * *

Kiitämme aihetta koskevia tutkimusiamme rahoittaneita Turun kliinistä tohtoriohjelmaa (Turun yliopisto), Suomen Kulttuurirahaston Varsinais-Suomen rahastoa, Suomen Ihotautilääkäriyhdistystä, Syöpäsäätiötä, Lounais-Suomen Syöpäyhdistystä ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriä (VTR).

EMMA ROUSI, LT, M.Sc., erikoistuva lääkäri

ILKKA KOSKIVUO, LT, dosentti, ylilääkäri
Turun yliopisto, kliininen laitos, kirurgia
TYKS, plastiikka- ja yleiskirurgian klinikka

VELI-MATTI KÄHÄRI, LT, professori, ylilääkäri

Turun yliopisto, kliininen laitos, iho- ja sukupuolitautioppi
TYKS, ihoklinikka
Läntinen syöpäkeskus, syöpätutkimuslaboratorio, Turun yliopisto ja TYKS

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Emma Rousi: Ei sidonnaisuuksia

Ilkka Koskivuo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bristol-Myers Squibb, MSD, Novartis, Roche), luottamustoimet (Valvira, Suomen Rintasyöpäryhmä ry)

Veli-Matti Kähäri: Luottamustoimet (European Academy of Dermatology and Venereology)

KIRJALLISUUTTA

1. Rousi EK, Kallionpää RA, Kallionpää RE, *ym.* Increased incidence of melanoma in children and adolescents in Finland in 1990-2014: nationwide re-evaluation of histopathological characteristics. *Ann Med* 2022;54:244-52.
2. Merkel EA, Mohan LS, Shi K, *ym.* Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:646-54.
3. Stefanaki C, Chardalias L, Soura E, *ym.* Paediatric melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1604-15.
4. Aldrink JH, Polites SF, Austin M. Pediatric melanoma-diagnosis, management, and anticipated outcomes. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30:373-88.
5. Rousi EK, Koskivuo IO, Juteau SM, *ym.* Different expression of BRAFV600E, ALK and PD-L1 in melanoma in children and adolescents: a nationwide retrospective study in Finland in 1990-2014. *Acta Oncol* 2021;60:165-72.
6. Eggen CAM, Durgaram VVL, van Doorn R, *ym.* Incidence and relative survival of melanoma in children and adolescents in the Netherlands, 1989-2013. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:956-61.
7. Karlsson PM, Fredrikson M. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Sweden, 1993-2002: the increasing trend is broken. *Int J Cancer* 2007;121:323-8.
8. Campbell LB, Kreicher KL, Gittleman HR, *ym.* Melanoma incidence in children and adolescents: decreasing trends in the United States. *J Pediatr* 2015;166:1505-13.
9. Danysh HE, Navai SA, Scheurer ME, *ym.* Malignant melanoma incidence among children and adolescents in Texas and SEER 13, 1995-2013. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27648.
10. Paulson KG, Gupta D, Kim TS, *ym.* Age-specific incidence of melanoma in the United States. *JAMA Dermatol* 2020;156:57-64.
11. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, *ym.* *toim.* WHO classification of skin tumours. 4. painos. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2018.
12. Spitz S. Melanomas of childhood. *Am J Pathol* 1948;24:591-609.
13. Kiuru M, Hameed M, Busam KJ. Compound clear cell sarcoma misdiagnosed as a Spitz nevus. *J Cutan Pathol* 2013;40:950-4.
14. Barnhill RL. The Spitzoid lesion: rethinking Spitz tumors, atypical variants, 'Spitzoid melanoma' and risk assessment. *Mod Pathol* 2006;19:S21-33.
15. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, *ym.* Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014;15:e178-83.
16. Rousi E, Koskivuo I, Kaarela O, *ym.* Clinical and pathological aspects of melanoma among children in Finland. *Acta Derm Venereol* 2016;96:718-20.
17. Coit DG, Ernstoff MS, Busam KJ. Is pediatric melanoma always malignant? *Cancer* 2013;119:3910-3.
18. Paradelo S, Fonseca E, Pita-Fernández S, *ym.* Spitzoid and non-spitzoid melanoma in children. A prognostic comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1214-21.
19. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer* 2003;39:2651-61.
20. Mitkov M, Chrest M, Diehl NN, *ym.* Pediatric melanomas often mimic benign skin lesions: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:706-11.e4.
21. Kinsler V, O'Hare P, Bulstrode N, *ym.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2017;176:1131-43.
22. Vuoristo MS, Mäkelä S, Nores M. Miten ja missä ihomelanoomapotilasta seurataan? *Duodecim* 2017;133:1199-205.
23. Lallas A, Moscarella E, Longo C, *ym.* Likelihood of finding melanoma when removing a Spitzoid-looking lesion in patients aged 12 years or older. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:47-53.
24. Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, *ym.* Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:913-25.
25. Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, *ym.* Pediatric melanoma: analysis of an international registry. *Cancer* 2013;119:4012-9.
26. Aldrink JH, Selim MA, Diesen DL, *ym.* Pediatric melanoma: a single-institution experience of 150 patients. *J Pediatr Surg* 2009;44:1514-21.
27. Howman-Giles R, Shaw HM, Scolyer RA, *ym.* Sentinel lymph node biopsy in pediatric and adolescent cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:138-43.
28. Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, *ym.* 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. *Eur J Cancer* 2015;51:861-8.
29. Lange JR, Palis BE, Chang DC, *ym.* Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2007;25:1363-8.
30. Moore-Olufemi S, Herzog C, Warneke C, *ym.* Outcomes in pediatric melanoma: comparing prepubertal to adolescent pediatric patients. *Ann Surg* 2011;253:1211-5.
31. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, *ym.* Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2005;23:4735-41.
32. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, *ym.* Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1075-81.
33. Koskivuo I, Jahkola T. Primaarimelanooman leikkaushoito. *Duodecim* 2017;133:1185-91.
34. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, *ym.* Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:208-50.
35. Parikh PP, Tashiro J, Rubio GA, *ym.* Incidence and outcomes of pediatric extremity melanoma: a propensity score matched SEER study. *J Pediatr Surg* 2018;53:1753-60.
36. Bartlett EK, Lee AY, Spanheimer PM, *ym.* Nodal and systemic recurrence following observation of a positive sentinel lymph node in melanoma. *Br J Surg* 2020;107:1480-9.
37. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, *ym.* Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:121-33.
38. Franklin C, Livingstone E, Roesch A, *ym.* Immunotherapy in melanoma: recent advances and future directions. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2017;43:604-11.
39. Czarnecka AM, Bartnik E, Fiedorowicz M, *ym.* Targeted therapy in melanoma and mechanisms of resistance. *Int J Mol Sci* 2020;21:E4576.