

Vloga dermatologa pri zgodnjem odkrivanju in obravnavi bolnika z melanomom

Aleksandra Dugonik

Povzetek

Kožna oblika melanoma sodi med rakava obolenja z največjim letnim prirastkom tako v svetu kot pri nas. Epidemiološki podatki ob hitro rastoči incidenci nakazujejo stabilno mortaliteto v zadnjih dveh desetletjih in konstantni delež debelih tumorjev za moške nad 60. letom starosti.

Melanom je posledica kompleksne prepletenosti genotipa in dejavnikov iz okolja, ki določajo tudi fenotipske značilnosti, ki opozarjajo na povečano tveganje za pojav melanoma v življenju.

Vloga dermatologa je odkrivanje melanoma v zgodnjih stadijih bolezni, ko je klinično težje prepoznaven, zamenljiv z melanocitnimi nevusi ali drugimi lezijami na koži.

Zgodnja diagnostika melanoma temelji na poznavanju novih diagnostičnih metod v dermatologiji, kot so dermoskopija, konfokalna mikroskopija in teledermatologija, kot tudi ustrezni organizaciji dela, ki omogoča prepoznavanje ter spremljanje posameznikov z večjim tveganjem za pojav melanoma. Pri tankih melanomih dermatolog opravi tudi terapevtski del, ekscizijo tumorja, medtem ko pri invazivnih in metastatskih oblikah bolezni predvidi interdisciplinarno zdravljenje pacienta.

Zaradi povečanega tveganja za razvoj novega primarnega melanoma je v obravnavi bolnikov po odkritem melanomu določena potreba po doživljenjskem spremljanju s strani dermatologa.

Dermatološka združenja oblikujejo in izvajajo programe primarne ter sekundarne preventive, katerih namen je zmanjševanje dejavnikov tveganja in zgodnje odkrivanje melanoma kot tudi drugih oblik kožnega raka.

Nova spoznanja potrjujejo patogenetsko raznolikost melanoma, kar kaže na potrebo po spremembah in individualizaciji ukrepov primarne ter sekundarne preventive kožnega melanoma.

Uvod

Maligni melanom, natančneje kožna oblika malignega melanoma (KM), predstavlja pomemben zdravstveni problem v svetovnem merilu, predvsem zaradi hitro naraščajoče incidence (1), s povprečnim letnim prirastkom 3 do 7 % (2). Naraščanje incidence je statistično značilno za vse histološke podtipne in debeline melanoma, tudi za najbolj invazivne. Invazivni melanom je v Združenih državah Amerike trenutno peto najpogostejše diagnosticirano rakavo obolenje pri moških in šesto pri ženskah (1).

Preživetje bolnikov po diagnosticiranem KM je ugodno (več kot 90 %) samo v neinvazivnem stadiju bolezni, ki ga pri

melanomu opredeljujemo predvsem z debelino primarnega tumorja pod 1 mm po Breslowu (3).

Prepoznavanje KM v zgodnjem stadiju bolezni še vedno predstavlja najpomembnejši način vzdrževanja in izboljšanja trenda preživetja pri KM.

Pojav rakavega obolenja na koži teoretično omogoča hitro (zgodnje) diagnosticiranje tako s strani posameznika, družinskih članov kot zdravstvenega kadra, ki obravnava posamezno osebo.

Glavni razlogi zakasnelega prepoznavanja KM oziroma invazivnih oblik KM so (4):

- neprepoznavanje suspektne vzbrsti na koži, KM, ki je v zgodnjem stadiju bolezni pogostokrat podoben melanocitnemu nevusu ali drugi benigni kožni vzbrsti;
- zanikanje sicer opažene suspektne vzbrsti s strani bolnika;
- genetska heterogenost melanomov, ki narekuje pojav hitro rastoče (do 0,5 mm na mesec), nodularne oblike KM;
- nezadostna in nepravilna zdravstvena oskrba.

Odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju bolezni je tako pogojeno s poznavanjem najnovejših epidemioloških in patogenetskih značilnosti KM, novih tehnologij, ki omogočajo lažje prepoznavanje KM ter integracijo teh v prakso, predvsem pa od strokovnega in načrtnega oblikovanja ukrepov primarne ter sekundarne preventive.

Sodobna epidemiološka spoznanja – opredelitev posameznikov s povečanim tveganjem za pojav KM

Številne epidemiološke raziskave kažejo, da so določene fenotipske lastnosti kože in las povezane z večjo pojavnostjo KM, zato jih uvrščamo med dejavnike tveganja za razvoj KM (5). Dejavniki tveganja za razvoj KM so lahko posledica intrinzičnih lastnosti (fototip kože po Fitzpatricku, barva las, spol in starost, število ter videz melanocitnih nevusov, pojav KM in drugih oblik rakastih obolenj v rodu) ter ekstrinzičnih vplivov, kamor prištevamo dejavnike iz okolja (npr. ultravioletna svetoba) in vzorec vedenja posameznika v okolju (npr. izpostavljanje sončnim žarkom, uporaba solarijev kot tudi jatrogeni vpliv - (imunosupresija).

Medtem, ko so intrinzični dejavniki praktično definirani, je treba ekstrinzične dejavnike tveganja, tako okolje kot način izpostavljanja okolju, izrazito prilagajati/zmanjševati, zlasti v primerih, ko je povečano intrinzično tveganje za razvoj KM (6).

V strokovni literaturi najdemo različne klasifikacije dejavnikov tveganja za pojav KM.

Pri oceni relativnega tveganja (RR) je treba ločiti dejavnike, ki samostojno zmerno zvišujejo tveganje (5- do 10-kratno pove-

čanje relativnega tveganja) v nasprotju s številnimi dejavniki, ki pa stopnjo tveganja blago povečajo (od 2- do 3-kratno povečanje relativnega tveganja).

Visoka (RR > 10) in zelo visoka stopnja tveganja (RR > 100) sta najpogosteje posledica več združenih intrinzičnih ter ektrinzičnih dejavnikov (6).

Tabela 1: Okvirna razvrstitev pogostejših ektrinzičnih in intrinzičnih dejavnikov po stopnji tveganja za razvoj KM (7)

Stopnja tveganja	Intrinzični, ektrinzični dejavniki
Zelo visoko (RR ¹ > 100)	50 MN ² ≥ 2 mm in ≥ 5 ³ atipičnih MN ter solarni lentigo, Xeroderma pigmentosum ⁴ , FA(M) MM ⁵
Visoko (RR = 10 - 20 ali > 10)	> 50 MN ≥ 2 mm in posamični atipični MN, > 50 MN ≥ 2 mm in solarni lentigo, veliki kongenitalni MN (premer ≥ 20cm ali ≥ 5 % površine telesa), ≥ trije družinski člani z melanomom ali rakom pankreasa, ≥ pet atipičnih MN v družini z melanomom pri ≥ dveh sorodnikih.
Zmerno visoko (RR = 3 - 6 oz. 3 - 8)	Posamični atipični MN, 11 - 50 MN in solarni lentigo ⁶ , > 50 MN velikosti ≥ 2 mm, en družinski član v prvem kolenu z melanomom, osebna anamneza melanoma, bolniki po transplantaciji organov, rdeča/svetla barva las.
Blago zvečano (RR = 2 - 3)	Povečana občutljivost kože za sonce (fototip 1 - 2), svetla barva kože, intenzivno izpostavljanje soncu, intermitentno izpostavljanje soncu, solarni lentigo, težje sončne opekline, imunosupresija.
Manjše od povprečnega	Otroci < 10 let, osebe temnejše polti (afriško, azijsko, indijansko poreklo).

1. RR: relativno tveganje (ang. relative risk), tveganje za razvoj bolezni ob izpostavljenosti oziroma razmerje verjetnosti razvoja bolezni pri izpostavljenih osebah v primerjavi z neizpostavljenimi; povprečni RR = 1).
2. MN: melanocitni nevus – običajni, brez atipičnih znakov klinično.
3. Atipični nevus: melanocitni nevus, ki klinično ne izraža simetričnosti, je večbarven in ima premer > 6 mm.
4. Xeroderma pigmentosum: genodermatoza z neunčinkovitim reparacijskim mehanizmom DNK, ki se izkazuje s fotosenzitivnostjo kože in pojavom multiplih, različnih oblik kožnega raka.
5. FAMM: angl. familiar atypical (multiple) mole melanoma syndrom ali sindrom displastičnih (atipičnih) nevusov.
6. Solarni lentigo: pridobljena kožna lezija, makula navadno svetlih rjavkastih odtenkov, povečano število lentigo lezij na koži govori o prid kronične okvare kože zaradi sonca.

Na osnovi trenutnih podatkov relativnega tveganja za posamezne dejavnike, povzetih po različnih študijah, priporočajo, da se pri klinični oceni tveganja za razvoj melanoma pri posamezniku upošteva:

- starost bolnika;
- anamneza predhodnega melanoma ali nemelanomskega raka kože;
- število, videz in velikost melanocitnih nevusov (navadnih in atipičnih);

- podatki o melanomu, raku pankreasa v družini;
- pigmentacija kože in las;
- reakcija kože na sončne žarke (sončna opeklina);
- prisotnost znakov kronične aktinčne poškodbe kože (solarni lentigo);
- imunosupresija.

Sodobna diagnostika in organizacija dela

Z naraščajočo incidenco vseh oblik kožnega raka, zlasti melanoma, narašča potreba po instrumentih/tehnologijah, ki bi omogočale hitro in pravilno prepoznavanje maligne rase na koži.

Dermoskopija (dermatoskopija ali epiluminiscentna mikroskopija) je sodobna neinvazivna diagnostična metoda, kjer s pomočjo dermatoskopa, instrumenta, sestavljenega iz optičnih leč in vira svetlobe, omogočimo prehod svetlobe skozi roženi sloj (stratum corneum). Vidne postanejo strukture v spodnjih plasteh kože (do papilarnega dermisa ali do 300 um globine) (slika 1). Učenje in izvajanje dermoskopije je nemogoče brez osnovnega znanja dermatologije, zaželeno je poznavanje osnov histopatologije kože. Dermatoskopija postane klinično uporabna ob poznavanju vsaj enega od algoritmov dermoskopije, ki temeljijo

na vizualnem ocenjevanju struktur in njihove razporeditve v koži (melanociti, žile, vezivna vlakna). Dermoskopija ni nadomestek za histološko verifikacijo melanoma, nedvomno pa gre za nepogrešljivo dermatološko diagnostično metodo, ki izkušenemu dermatoskopistu omogoča prepoznavanje KM v zgodnjem stadiju bolezni.

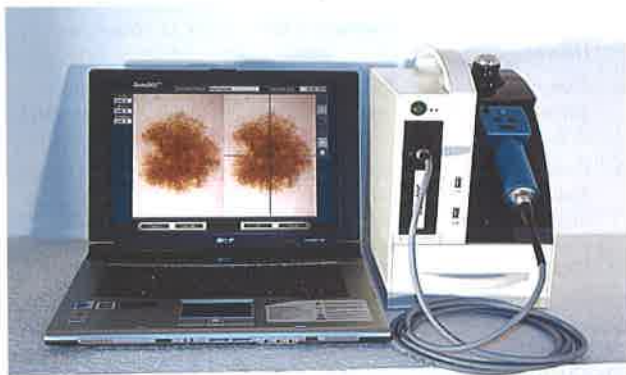
Digitalna dermoskopija je nadgradnja t. i. ročne dermoskopije, pri kateri «lečo na ročaju» zamenja videokamera z dodatno osvetlitvijo, s katero posnamemo 10- do 40-krat povečano sliko in jo shranimo v digitalni datoteki (slika 2). Identifikacija maligne lezije poteka po enakih algoritmih kot pri uporabi ročnega dermatoskopa. Shranjevanje slik in njihova periodična primerjava olajšata diagnostiko kožnih vzbirsti, ki jih težje opredelimo ob prvem pregledu. Zlasti pri melanomu se dermoskopske strukture in barve zaradi hitre rasti ter

Slika 1. Ročni dermatoskop



invazije spreminjajo. Zaznavanje razlik v dermoskopski sliki omogoča izkušenemu dermoskopistu prepoznavanje maligne transformacije že v časovnem razmaku 3 do 6 mesecev (8).

Slika 2. Digitalni dermatoskop



Razvoj dermoskopije se zlasti v zadnjem desetletju usmerja v izboljšavo algoritmov samega postopka, ob tem se razvijajo še nove metode vizualizacije struktur v koži, med katerimi je največji preboj dosegla konfokalna mikroskopija, ki pa trenutno zaradi zapletene uporabe instrumenta in dolgotrajnosti preiskave še ni primerna za praktično delo.

Diagnostika melanoma je bila eden od glavnih razlogov za razvoj teledermatologije, računalniškega postopka prenosa slik vzbrsti na koži, na daljavo. Postopek omogoča prenos slike, tudi dermoskopske, na relaciji bolnik – zdravnik kot tudi zdravnik - zdravnik. Desetletje izkušenj pa je ob dobro namernih ciljih pokazalo tudi veliko pasti, ki so predvsem pravno-etične narave, zlasti v primerih, ko suspektne vzbrsti/melanoma s slike ne prepoznamo.

Razvoj različnih računalniških in mobilnih aplikacij za prepoznavanje kožnega raka je izrazito strokovno sporen ter neetičen postopek, v kolikor se ne izvaja po standardiziranih, kakovostno opredeljenih smernicah, ki pa so jih do danes uspele oblikovati samo posamezne države (Avstrija, Velika Britanija, ZDA ...).

Ročna, digitalna dermoskopija, razvoj konfokalne dermoskopije in drugih naprednih diagnostičnih metod za identifikacijo kožnega raka narekujejo tudi spremenjeno organizacijo dela, normativov in plačevanja storitev, ki je v Sloveniji še nismo uvedli. Nedvomno pa je prednostna naloga Zdrženja slovenskih dermatologov tudi oblikovanje Smernic in standardov kakovosti za področje teledermatologije.

Primarna in sekundarna preventiva pri KM

Vloga dermatologa ni le odkrivanje in zdravljenje KM, pač pa tudi oblikovanje ter izvajanje učinkovitega načina dela v okviru sekundarne preventive in organizacija programov primarne preventive kožnega raka nasploh. V Sloveniji v zadnjih letih poteka več rednih aktivnosti tako na področju sekundarne kot tudi primarne preventive kožnega raka.

Oblikovanje in vodenje programov **primarne preventive kožnega raka** je usmerjeno zlasti v ozaveščanje populacije o

škodljivih posledicah nezaščitenega izpostavljanja sončnemu UV-sevanju, škodljivemu vplivu solarijev na kožo, v učenje o možnostih učinkovite zaščite pred UV-sevanjem ter vzgojo za izvajanje priporočene zaščite.

Zdrženje slovenskih dermatologov je že v letu 2002 pripravilo Priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev, šele v letu 2009 je Ministrstvo za zdravje RS oblikovalo zakonske ukrepe, ki določajo tehnično ustreznost solarijev, prepoved oglaševanja o pozitivnih učinkih izpostavljanja UV-sevanju v solarijih na zdravje ljudi ter obveščanje ljudi o zdravstvenem tveganju ob uporabi solarijev (Ur. l. RS, 18. 12. 2019, Pravilnik o minimalnih sanitarno zdravstvenih pogojih za opravljanje dejavnosti higienske nege in drugih podobnih dejavnosti, členi 24-26). Ozaveščanje na področju solarijev uspešno nadaljujemo v sodelovanju z Inštitutom za neionizirajoča sevanja v projektu UV-solar (www.inis.si).

Zdrženje slovenskih dermatologov že peto leto dejavno sodeluje pri mednarodnem projektu v okviru Evropskega dermatološkega združenja - Dan boja proti melanomu (angl. melanoma day). Gre za skrbno načrtovan in evaluiran projekt, ki sodelujočim državam članicam s strokovno ter finančno pomočjo omogoča propagiranje problematike naraščajoče incidence melanoma, preventivnih ukrepov in strokovna izobraževanja tako laične kot strokovne populacije.

V okviru primarne preventive kožnega raka se od šolskega leta 2006/2007 dalje v okviru vrtcev uvaja program učenja in vzgoje predšolskih otrok o zaščiti pred soncem, pod imenom Varo s soncem. Projekt je nastal v sodelovanju mag. Ane Benedičič, specialistke dermatovenerologije, mag. Simone Urbančič, specialistke higijene, in mag. Betke Vrbovšek, profesorice pedagogike. S projektom Zdravih šol, v sodelovanju z Zdrženjem slovenskih dermatovenerologov, so bile vsebine preventivnega projekta o zaščiti pred UV-svetlobo v letu 2009 vključene tudi v osnovnošolsko izobraževanje.

Sekundarna preventivna dejavnost temelji na poznavanju lastne »topografije« kože, kar omogoča **redno mesečno samopregledovanje vse kože in prehodnih sluznic** po mednarodnih priporočilih, ki vključujejo, poleg opozoril na nekatere nepigmentirane spremembe, ki so lahko odraz razvoja maligne novotvorbe kože (npr. novo nastale zatrdine, bulice ali razjede, ki se ne zacelijo v nekaj tednih), tudi **poznavanje zgodnjih znakov razvoja KM**, kot npr. pravilo ABCDE. Pravilo omogoča prepoznavanje suspektne kožne vzbrsti na podlagi kliničnih znakov (asimerije, videza robov vzbrsti, prisotnosti več barvnih odtenkov, premera in spreminjanja vzbrsti). V zadnjem času se zlasti pri osebah z večjim številom melanocitnih nevusov priporoča uporaba pravila »znak grdega račka«, s katerim opredelimo KM kot izstopajoč/drugečen nevus ali vzbrst na koži.

Omenjena pravila so namenjena laični populaciji, so zelo poenostavljena in imajo zato tudi omejeno senzitivnost.

Sekundarna preventivna dejavnost na področju KM temelji na dobro izobraženem zdravniku različnih specialnosti, ki ob pregledu pacienta del pozornosti nameni tudi koži in je sposoben tudi osnovnega kliničnega prepoznavanja kožnih vzbrsti.

Velik del primarne, predvsem pa sekundarne preventive, pade na specialiste družinske medicine, ki se na podlagi dobrega poznavanja bolnika lahko osredotočijo na posameznike z večjim tveganjem za razvoj KM.

Delo dermatologa v smislu sekundarne preventive se nedvomno nanaša na vodenje in zagotavljanje zgodnjega odkrivanja KM pri posameznikih z največjim tveganjem za pojav KM. Delo dermatologa s to skupino ljudi je v veliki meri oteženo prav zaradi neselektivne napotitve pacientov s strani družinskih zdravnikov, časovnih normativov, zlasti pri pacientih z velikim številom nevusov, kot tudi zaradi vedno večjega števila bolnikov po diagnosticiranem melanomu, ki so v dermatološki obravnavi doživljenjsko.

Zaključek

Že v tem desetletju pričakujemo nova spoznanja predvsem na področju genetike melanoma, ki je izrazito heterogena. Povezava novih genetskih zakonitosti s fenotipskimi značilnostmi, nova epidemiološka spoznanja, kot tudi nove tehnologije za diagnostiko KM, bodo natančneje definirala posameznike s povečanim tveganjem za pojav KM, zato bodo ukrepi sekundarne preventive usmerjeni v oblikovanje individualnih priporočil za zgodnje prepoznavanje KM. Posodobitev organizacije dela na vseh nivojih zdravstvenega sistema, ki se srečuje s problematiko KM, implementacija sodobnih diagnostičnih tehnologij in znanja v prakso, vrednotenje/primerjava rezultatov preventivnega, diagnostičnega kot tudi terapevtskega dela lahko zagotovijo hitro ter zanesljivo zgodnje odkrivanje KM tudi v Sloveniji.

Literatura:

1. Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 2012; 30: 363-368.
2. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27: 3-9.
3. Ocvirk J, Hočevnar M. Smernice & klinična pot za obravnavo bolnikov z melanomom. Onkološki inštitut Ljubljana, 2010.
4. Psaty EL, Scope A, Halpren AC, Marghoob AA. Defining the patient at high risk for melanoma. *Int J Dermatol* 2010; 49: 362-376.
5. Garbe C, Buettner, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102 (5): 695-9.
6. Hawryluk EB, Fisher DE. Melanoma epidemiology, risk factors and clinical phenotypes.
7. Benedičič A. Pristop k bolniku s številnimi melanocitnimi nevusi. Prepoznavanje melanoma in drugih kožnih tumorjev. Zbornik predavanj. Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2013: 27-34.
8. Dugonik A. Dermatoskopija. Prepoznavanje melanoma in drugih kožnih tumorjev. Zbornik predavanj. Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2013: 35-36.