

## Obravnava bolnika s sumom na melanom

### Identification and diagnosis of melanoma suspected lesions

Aleksandra Dugonik

#### Povzetek

Melanom, natančneje kožna oblika malignega melanoma (KM), predstavlja pomemben zdravstveni problem v svetovnem merilu, predvsem zaradi hitro naraščajoče incidence, s povprečnim letnim prirastkom 3 do 7 %.

Naraščanje incidence je statistično značilno za vse histološke podtipove in debelino tumorske mase melanoma.

Preživetje bolnikov po diagnosticiranem KM je ugodno (več kot 90 %) samo v neinvazivnem stadiju bolezni, ki ga pri melanomu opredeljujemo z debelino tumorske mase do 0,80 mm po Breslowu.

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

Glavni razlogi zakasnelega prepoznavanja KM oziroma invazivnih oblik KM so :

- neprepoznavanje suspektne vzbrsti na koži (KM je v zgodnjem stadiju bolezni pogostokrat podoben melanocitnemu nevasu ali drugi benigni kožni vzbrsti)
- zanikanje sicer opažene suspektne vzbrsti s strani bolnika;
- genetska heterogenost melanomov, narekuje tudi pojav redkejše, a 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/z:

- poznavanjem najnovejših epidemioloških in patogenetskih značilnosti KM (opredelitev posameznikov s povečanim tveganjem za pojav KM) in prepoznavanje netipičnih oblik KM
- poznavanjem novih tehnologij, ki omogočajo lažje prepoznavanje KM in integracijo le-teh v prakso
- strokovnim in načrtnim oblikovanjem ukrepov primarne in sekundarne preventive

**Ključne besede:** kožni rak, tveganje za pojav melanoma, prepoznavanje melanoma, dermoskopija, preventiva

#### 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.

Dejavniki tveganja za razvoj KM so posledica:

- intrinzičnih lastnosti (fototip kože po Fitzpatricku, barva las, spol in starost, število ter izgled melanocitnih nevasov, pojav KM in drugih rakavih obolenj v rodu)
- ekstrinzičnih vplivov, kamor prištevamo dejavnike iz okolja (ultravijolična svetloba) in vzorec vedenja posameznika v okolju (izpostavljanje sončnim žarkom, uporaba solarijev kot tudi jatrogeni vpliv (imunosupresivna zdravila).

Medtem, ko so intrinzični faktorji dejavniki definirani, je potrebno ekstrinzične dejavnike tveganja zmanjšati, zlasti v primerih, ko je povečano intrinzično tveganje za razvoj KM.

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

Pri oceni relativnega tveganja (RR) je potrebno treba ločiti dejavnike, ki samostojno zmerno zvišujejo tveganje (5- do 10 - kratno povečanje relativnega tveganja) v nasprotju s številnimi dejavniki, ki pa stopnjo tveganja blago povečajo (do 2- do 3- kratno povečanje relativnega tveganja).

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

Stopnja tveganja	Intrinzični , ekstinzični dejavniki
Zelo visoko (RR <sup>1</sup> > 100)	50 MN <sup>2</sup> ≥ 2 mm in ≥ 5 <sup>3</sup> atipičnih MN ter solarni lentigo, Xeroderma pigmentosum <sup>4</sup> , FA(M) MM <sup>5</sup> .
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 <sup>6</sup> , > 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).

Tabela 1: Okvirna razvrstitev pogostejših ekstinzičnih in intrinzičnih dejavnikov po stopnji tveganja za razvoj KM

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 je klinično ne izraža simetričnosti, je večbarven in ima premer > 6 mm .

4 Xeroderma pigmentosum: genodermatoza z neučinkovitim 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 sindrom displastičnih (atipičnih) nevusov.

6 Solarni lentigo: pridobljena kožna lezija, makula navadno svetlih rjavkastih odtenkov, povečano število lentigo lezij na koži govori za kronično okvare kožo z UV žarki.

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, izgled 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 opekline)
- prisotnost znakov kronične aktinične poškodbe kože (solarni lentigo, aktinične keratoze)
- imunosupresija

### Tehnologije za prepoznavanje KM v zgodnjem stadiju

Z naraščajočo incidenco vseh oblik kožnega raka, zlasti melanoma, raste naraščajoča potreba po instrumentih/tehnologijah, ki bi omogočale hitro in pravilno prepoznavanje maligne rašče 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 kože (stratum corneum). Vidne postanejo strukture v spodnjih plasteh kože (do papilarnega dermisa ali do 300 um globine). Učenje in izvajanje dermoskopije je nemogoče brez osnovnega znanja dermatologije, zaželeno je poznavanje osnov histopatologije kože. Dermoskopija postane klinično uporabna ob poznavanju vsaj enega od algoritmov za analizo dermoskopske slike, ki temelji na 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.

Identifikacija maligne lezije poteka po enakih algoritmih kot pri uporabi ročnega dermatoskopa. Shranjevanje slik in njihova periodična primerjava olajšata diagnostiko kožnih vzbrsti, ki jih težje opredelimo ob prvem pregledu. Zlasti pri melanomu se dermoskopske strukture in barve v sled hitre rasti in invazije v globino spreminjajo. Zaznavanje razlik v dermoskopski sliki omogoča izkušenemu dermatoskopistu prepoznavanje maligne transformacije že v časovnem razmaku 3.- do 6. mesecev.

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 dobronamernih ciljnih pokazalo tudi veliko pasti, ki so predvsem pravno-etične narave, zlasti v primerih, ko suspektne vzbrsti/melanoma, s slike ne prepoznamo.

Razvoj različnih **računaliških in mobilnih aplikacij za prepoznavanje kožnega raka** je strokovno sporen 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).

### Preventivni ukrepi za zgodnje odkrivanje KM

**Primarna preventiva** združuje ukrepe laične skupnosti, ki dolgoročno pripomorejo k zmanjšanju pojavnosti rakavega obolenja medtem, ko **sekundarno preventivo** predstavljajo priporočila in ukrepi, ki omogočijo prepoznavanje rakavega obolenja v najzgodnejšem stadiju bolezni.

## Primarna preventiva (preprečevanje pojavnosti melanoma)

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, o možnostih učinkovite zaščite pred UV-sevanjem in vzgojo za pravilno izvajanje priporočene zaščite**.

V Sloveniji že več kot desetletje poteka več javno-zdravstvenih preventivnih projektov, organiziranih s strani dermatologov (Dan boja proti melanomu, Varno s soncem...)

## Sekundarna preventiva (odkrivanje melanoma v najzgodnejšem stadiju bolezni)

temelji na poznavanju lastne »topografije« kože, ki jo lahko dosežemo **rednim mesečnim samopregledovanjem kože, lasišča in prehodnih sluznic**.

Po mednarodnih priporočilih sum na melanom kože (KM) predstavlja:

- pigmentirana ali nepigmentirana hitro rastoča vzbrst na koži (npr. novo nastale papula, nodus ali razjeda, ki se ne zaceli v nekaj tednih)
- prepoznavanje suspektne kožne vzbrsti na podlagi atipičnih kliničnih znakov po pravilo ABCD. Melanom je navadno nesimetričen (A), neostro omejen (B), večih, nehomogenih barv (C) in v premeru večji od 6 mm (D).
- pri osebah, z večjim številom melanocitnih nevusov priporočajo uporabo pravila »**znak grdega račka**«, kjer za melanom sumljivo vzbrst, opredelimo najbolj izstopajočo vzbrst, ki se razlikuje od drugih vidnih vzbrsti na koži.

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

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

Delo dermatologa v smislu sekundarne preventive se nedvomno nanaša na **vodenje in zagotavljanje zgodnjega odkrivanja KM pri posameznikih z največjim tveganjem za pojav KM** (tabela 1).

**Laboratorijske preiskave pri sumu na melanom:** niso potrebne

## Začetna oskrba bolnika s sumom na melanom

predvideva strokovno prepoznavanje/opredelitev vzbrsti, ki jo bolnik oceni kot suspektno za melanom.

Za potrditev suma na melanom so naslednji koristni anamnestični podatki:

- starost bolnika
- ali gre za solitarno /multiplo lezijo/e
- časovne opredelitve nastanka ali spreminjanja klinične slike lezije
- ali je bolnik že poprej imel rak kože
- družinska obremenjenost z melanomom /rakom trebušne slinavke

Sledi klinični/ dermoskopski pregled lezije, ki jo na podlagi znanja in izkušenj dermatolog opredeli kot melanocitno / ne-melanocitno in nadalje kot lezijo suspektno za melanom.

### **Opozorilni znaki za melanom**

- novo nastala, solitarna vzbrst na koži, ki ni podobna drugim
- vsaka novo nastala vzbrst pri bolniku, ki je že imel katerokoli od oblik kožnega raka
- spreminjanje izgleda solitarne vzbrsti, najpogosteje melanocitnega nevusa

### **Stopnja nujnosti obravnave ob sumu na melanom**

Po priporočilu Razširjenega konzilija za dermatovenerologijo je pri sumu na melanom potrebno zagotoviti nadaljnjo diagnostiko (s strani dermatologa) v 14 dneh (stopnja nujnosti 1 ali 4 se določi glede na dolžino čakalne dobe v regiji), pri klinično ali dermoskopsko potrjenem melanomu se izvede celoten izrez suspektne vzbrsti najkasneje v 4. tednih.

### **Literatura**

1. Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 2012; 30: 363-368.
2. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
3. Hočevar M., Strojani P, Ocvirk J, Reberšek M, Boc M et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom. *Onkologija*, 2018; 2:32-50.
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. 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.
7. Dugonik A. Dermatoskopija. Prepoznavanje melanoma in drugih kožnih tumorjev. Zbornik predavanj. Ljubljana, Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2013: 35-36.