

SPREMLJANJE BOLNIKOV S KOŽNIM MELANOMOM

Barbara Perič^{1,2}

¹Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Obravnava bolnikov s kožnim melanomom je eno tistih področji onkologije, ki se je v zadnjem desetletju temeljito spremenilo ob sodobnem sistemskem zdravljenju. Spremembe odpirajo nova vprašanja in ponujajo možnost za dodatne izboljšave obravnave bolnikov ter njihove kakovosti življenja. V prispevku povzeti podatki o epidemiologiji kožnega melanoma skušajo prikazati izziv spremljanja bolnikov v času zdravljenja in po njem ter vzpostavitve programa celostne podpore bolnikov s kožnim melanomom, t. i. survivorshipa.

Uvod

V zadnjih desetletjih se incidenca raka v Sloveniji povečuje v povprečju za 2 % letno, umrljivost pa za nekaj manj kot 1 %. Med vsemi raki se kožni melanom med Slovenci nahaja na 6. mestu po pogostosti. Leta 2022 je za invazivnim kožnim melanomom zbolelo 888 prebivalcev Slovenije. Umrljivost se s časom ne spreminja. Povprečno za kožnim melanomom umre okrog 130 ljudi na leto. Po pogostosti te bolezni se nahajamo v samem vrhu evropskih držav. Ocenjena povprečna starostno standardizirana incidenčna stopnja za leto 2022 je bila v Evropi 21,5 zbolelih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 29,8/100.000 tako precej nad evropskim povprečjem, incidenca pa še vedno nekoliko narašča. Relativno nizka umrljivost kaže na povprečno dokaj dobro prognozo bolezni.

Preživetje bolnikov s kožnim melanomom se izboljšuje tako zaradi zgodnjega odkritja bolezni, kot zaradi sistemskega zdravljenja in preprečevanja ponovitve bolezni. Čisto petletno preživetje bolnikov s kožnim melanomom se je povečalo s 57 % pri zbolelih v letih 1984–1986 na 91 % pri zbolelih v letih 2018–2022. Ob koncu leta 2022 je tako v Sloveniji živelo 8.632 oseb po zdravljenju kožnega melanoma.

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek kožnega melanoma je izpostavljenost UV sevanju, zato na pojavnost bolezni vplivajo tako navade, modne smernice, socioekonomski položaj družbe, kot tudi osveščenost. Izkušnje iz Avstralije, kjer skušajo pogostost bolezni vse od 60.let prejšnjega stoletja s sistematičnim pristopom znižati, pa kažejo, da je nujno večplastno razumevanje bolezni in seveda bolnikov. Tako

raziskave kot oblikovanje priporočil za kožni melanom so v razvitem svetu namenjeni tako preprečevanju in zgodnjem odkrivanju bolezni, zdravljenju kot tudi spremljanju po zaključenem kurativnem zdravljenju.

Spremljanje v času zdravljenja

Slovenska in številna tuja priporočila obravnave bolnikov s kožnim melanomom poleg načinov zdravljenja navajajo tudi priporočilo glede sočasnega spremljanja bolnikov z določenim stadijem kožnega melanoma. Spremljanje poteka od postavitve diagnoze in pričetka zdravljenja dalje. Vključuje redne preglede pri specialistu onkologu, ki opravi določene preiskave z namenom ugotavljanja uspeha zdravljenja, morebitne ponovitve bolezni in neželenih učinkov zdravljenja. Opredelimo tudi bolnikove čustvene/psihološke potrebe in potrebe po fizikalni rehabilitaciji.

To zgodnje spremljanje v času ali po zaključenem kurativnem zdravljenju je namenjeno predvsem opredelitvi učinka zdravljenja in zgodnjem odkritju morebitne ponovitve ali napredovanja bolezni. V Sloveniji poteka prvih 5 let po odkritju kožnega melanoma. Izkušnje iz tujine kažejo, da je to obdobje spremljanja pri specialist onkologu morda nekoliko predolgo.

Avstralska raziskava iz obdobja pred dopolnilnim sistemskim zdravljenjem je pokazala, da do ponovitve bolezni pride pri 13,4 % bolnikov s T1b do T4b. V 70 % se bolezen ponovi v obliki lokoregionalnih zasevkov, v 29,8 % pa v obliki oddaljenih zasevkov. Po kirurški odstranitvi lokoregionalnih zasevkov je bilo prve 2 leti brez bolezni 57,8% bolnikov, pri 10,9% je ponovno prišlo do lokoregionalne ponovitve, pri 31,3% pa do oddaljenega razsoja. Bolniki s kožnim melanomom se tako najpogosteje soočijo s ponovitvijo bolezni v prvih 2 letih po zaključku kurativnega zdravljenja. Dejavniki tveganja so kožni melanom glave in vratu, pozitivna biopsija varovalne bezgavke, debelina po Breslowu, prisotnost ulceracije in število mitoz $> 3/\text{mm}^2$.

Pozne ponovitve bolezni, po 10 letih in več, so možne, a redke. Bolniki so mladi, debelina po Breslowu nizka, biopsija varovalne bezgavke praviloma negativna, ulceracija odsotna, število mitoz nizko. Do pozne ponovitve pride pri 2,4 % bolnikov.

Poleg ponovitve osnovne bolezni pa je pomembno tudi zgodnje odkritje morebitnega novega kožnega melanoma ali druge oblike kožnega raka. Pri bolnikih s kožnim melanomom je namreč tveganje za te rake zvišano. Največ novih primarnih tumorjev odkrijemo prav tako v prvih letih po začetku kurativnega zdravljenja, ocenjuje se, da pri 8-10 % bolnikov s kožnim melanomom. Bolnika sočasno z zdravljenjem in spremljanjem s strani onkologa spremlja tudi dermatolog.

Navedene lastnosti primarnega tumorja in biopsije varovalne bezgavke, ki zvečajo tveganje za ponovitev bolezni, so sočasno tudi lastnosti, ki omogočajo razvrstitev kožnega melanoma v določen stadij UICC. Zato ne preseneča, da večina svetovnih

priporočil spremljanje bolnikov prilagaja stadiju. Slovenska priporočila glede na stadij bolezni so navedena v tabeli 1.

Tabela 1: Priporočila spremljanja po zaključenem zdravljenju.

Stadij UICC	Klinični pregled*	Laboratorij	Slikovne	Dermatolog	Dermoskopija
0 (MIS)	1.mesec	/	/	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IA	1.mesec	/	/	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IB	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH prva 3L	UZ 2/L prva 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IIA	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH prva 3L	UZ 2/L prva 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IIB	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH prva 3L	UZ 2/L prva 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IIC	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH	PET-CT, CT +/-MRI glave 2/L prve 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
III	3-4/L prve 2L, 2/L 3-5L	S100, LDH	PET-CT, CT +/-MRI glave 2/L prve 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L
IV	Glede na zdravljenje	S100, LDH	PET-CT, CT +/-MRI glave 4/L prve 3L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L	1-2/L prva 3L, 1/L do 10.L

*inspekcija, palpacija mesta primarnega tumorja, regionalnih bezgavk

Slovenska priporočila so v skladu s trenutno veljavnimi smernicami EADO in se ne razlikujejo znatno od smernic NCCN. Raziskave sicer kažejo, da se priporočila posameznih držav razlikujejo zaradi različne dostopnosti do specialistov, slikovne diagnostike in ekonomskih zmožnosti. Mnenja strokovnjakov se razhajajo tudi glede dolžine in organizacije spremljanja ter vpliva na preživetje bolnikov. Zanesljivega dokaza, da intenzivno spremljanje s pomočjo pogoste slikovne diagnostike izboljša celotno preživetje, namreč ni.

Zanimiva raziskava MELFO je pokazala, da je spremljanje bolnikov po opravljeni biopsiji varovalne bezgavke s stadijem IC in IIB, kjer si pregledi sledijo bolj poredko prve 3 leta, prav tako učinkovito. V raziskavi je 66 % bolnikov samih doma odkrilo ponovitev bolezni ali nov primarni tumor. Preživetje brez bolezni se med tradicionalno spremljano skupino in tisto z manj pregledi ni razlikovalo, prav tako je bilo zadovoljstvo bolnikov primerljivo. Rezultate je potrdila tudi naknadno opravljena metaanaliza. To nakazuje, da predvsem bolniki s prognostično bolj ugodnim kožnim melanomom ne potrebujejo pogostih kliničnih pregledov pri specialist onkologu v prvih letih po odkritju bolezni ali kasneje v življenju.

Sodobno sistemsko zdravljenje je v zadnjem desetletju temeljito spremenilo pogled klinikov na zdravljenje kožnega melanoma. Ne samo, da beležimo večletno preživetje brez bolezni pri bolnikih z oddaljenimi zasevki, dopolnilno sistemsko zdravljenje zmanjša tveganje za ponovitev bolezni pri bolnikih s stadijem III za 40 %. Še bolj kot dopolnilno je obetavno neoadjuvantno sistemsko zdravljenje. Pri bolnikih stadija III z dobrim patološkim odzivom na neoadjuvantno zdravljenje je 2-letno preživetje brez bolezni 96-%. Trenutno ni znano, kakšen je najbolj primeren način spremljanja teh bolnikov po zaključku zdravljenja.

Naraščajoča incidenca in učinkovito zdravljenje bolnikov s kožnim melanomom v Sloveniji vplivata na število pregledov v ambulantah specialistov onkologije in dermatologov. Število bolnikov in izračun teoretičnega števila letnih pregledov za bolnike z diagnozo kožnega melanoma v letu 2022 je prikazan v tabeli 2.

Tabela 2: Število novoodkritih bolnikov s kožnim melanomom v letu 2022 in teoretično število pregledov v skladu s slovenskimi priporočili.

Stadij UICC	Število primerov	Število pregledov/L prve 2- 3 leta (3-4/L klinični pregled, 2/L dermatolog)
IA	499	499 kl - 998 der
IB	106	318 kl – 212 der
IIA	62	186 kl – 124 der
IIB	50	150 kl – 100 der
IIC	54	162 kl – 108 der
III	80	240 kl – 160 der
IV	19	76 kl – 38 der
Skupaj	875	1581 kl – 1740 der

Survivorship – celostna podpora bolnikom z rakom

Angleški izraz Survivorship označuje obdobje po zaključenem kurativnem zdravljenju raka in bolnikove fizične, socialne, čustvene in ekonomske potrebe. Programi so namenjeni zmanjševanju dolgoročnih posledic raka in zdravljenja, promociji zdravega življenja, zmanjšanju strahu pred morebitno ponovitvijo bolezni in dvigu kakovosti življenja po zdravljenju. V večini zahodnih držav bolniki s kožnim melanomom po zaključenem kurativnem zdravljenju s strani onkološkega centra prejmejo načrt obravnave, ki ga posredujejo svojemu družinskemu zdravniku. Nekateri centri se odločijo za vodenje programa survivorshipa znotraj svoje infrastrukture, a to poteka ločeno od kurativnega zdravljenja.

Priporočajo se letni pregledi, s katerimi bolniki najpogosteje pričnejo 3. do 5. leto po zaključenem kurativnem zdravljenju. Pregledi se vrstijo doživeljsko letno, priporočila za posameznega bolnika pa se ponovno razlikujejo glede na izhodiščni stadij bolezni. V ospredju je klinični pregled in pregled kože, odkrivanje morebitnih poznih posledic zdravljenja – limfedem, avtoimune posledice, slikovna diagnostika pa se opravlja le v primerih visokega tveganja ponovitve in na podlagi klinične slike. Sočasno poteka osnovno preventivno svetovanje in promocija zdravega načina življenja.

Program survivoirstva, namenjen bolnikom s kožnim melanomom, v Sloveniji še ni v celoti izoblikovan. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo v zadnjih letih ob pridobivanju akreditacije OECI in pilotnih projektih, namenjenih bolnicam z rakom dojke in bolnikom z rakom debelega črevesa in danke, že storili prve pomembne organizacijske korake. Z intenzivnim delom smo oblikovali program celostne podpore bolnikom. Z anketiranjem ob prvi obravnavi ter kasneje v določenih časovnih intervalih (4., 8., 12., 24. mesec) skušamo razumeti težave in potrebe posameznika, primerno svetovati ter posameznika usmeriti v ustrezno specialistično obravnavo (psihoonkologija, oddelek za fizikalno medicino in rehabilitacijo, prehranska in protitbolečinska ambulanta, paliativna obravnava...). Že obstoječe delo je mogoče prilagoditi potrebam bolnikov s kožnim melanomom in oblikovati program celostne podpore, namenjen neposredno njim. Tudi celostna podpora mora biti, tako kot spremljanje, prilagojeno posameznim stadijem bolezni.

Zaključek

Večina sodobnih priporočil spremljanja in celostne podpore bolnikov s kožnim melanomom še vedno priporoča dva do štiri letne preglede pri specialistu onkologu prve dve do tri leta, kasneje pa enkrat ali dvakrat letno, sočasno s spremljanjem pri dermatologu. To, upoštevajoč trenutno slovensko incidenco bolezni, pomeni skupno več kot 3.000 pregledov pri specialistih letno. Glede na to, da je kožni melanom v Sloveniji bolezen z 91-odstotnim 5-letnim preživetjem in v svetu ni prepričljivih dokazov, da intenzivno spremljanje vpliva na izboljšanje preživetja, velja razmisliti o reorganizaciji spremljanja po zaključenem kurativnem zdravljenju. Sodobna onkologija posveča veliko pozornosti potrebam posameznika v času in po zaključenem zdravljenju, zato je smiselno obstoječi program celostne podpore bolnikom z rakom Onkološkega inštituta Ljubljana nadgraditi tudi s programom, namenjenim bolnikom po zaključenem kurativnem zdravljenju kožnega melanoma.

Literatura

1. Deckers EA, Hoekstra-Weebers JEHM, Damude S, Francken AB, Ter Meulen S, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. The MELFO Study: A Multicenter, Prospective, Randomized Clinical Trial on the Effects of a Reduced Stage-Adjusted Follow-Up Schedule on Cutaneous Melanoma IB-IIC Patients-Results After 3 Years. *Ann Surg Oncol*. 2020 May;27(5):1407-1417.
2. Faries MB, Steen S, Ye X, Sim M, Morton DL. Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. *J Am Coll Surg*. 2013 Jul;217(1):27-34; discussion 34-6. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.007. Epub 2013 May 3. PMID: 23643694; PMCID: PMC3731060.
3. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, Bataille V, Del Marmol V, Dréno B, Fagnoli MC, Grob JJ, Höller C, Kaufmann R, Lallas A, Lebbé C, Malvey J, Middleton M, Moreno-Ramirez D, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2019. *Eur J Cancer*. 2020 Feb;126:141-158.
4. Johnston L, Starkey S, Mukovozov I, Robertson L, Petrella T, Alhusayen R. Surveillance After a Previous Cutaneous Melanoma Diagnosis: A Scoping Review of Melanoma Follow-Up Guidelines. *J Cutan Med Surg*. 2023 Sep-Oct;27(5):516-525.
5. Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma pri Registru raka Republike Slovenije za obdobje 2018–2022; V.Zadnik, K. Lokar, S. Tomšič, T.Žagar, 2024
6. Richter K, Stefura T, Któs N, Tempiski J, Kołodziej-Rzepa M, Kisielewski M, Wojewoda T, Wysocki WM. Conventional versus Reduced-Frequency Follow-Up in Early-Stage Melanoma Survivors: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 2023 Mar 14;30(3):3366-3372.
7. Toia F, Cajozzo M, Rosatti F, Di Lorenzo S, Rinaldi G, Mazzucco W, Cordova A. Effectiveness of clinical and instrumental follow-up for cutaneous melanoma. *Surg Oncol*. 2022 Sep; 44:101821.
8. von Schuckmann LA, Hughes MCB, Ghiasvand R, Malt M, van der Pols JC, Beesley VL, Khosrotehrani K, Smithers BM, Green AC. Risk of Melanoma Recurrence After Diagnosis of a High-Risk Primary Tumor. *JAMA Dermatol*. 2019 Jun 1;155(6):688-693.