

BREME KOŽNEGA RAKA V SLOVENIJI

doc. dr. Barbara Perić, dr. med., spec. spl. krg.,
prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., spec. javnega zdravja,
doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med., spec. javnega zdravja,
spec. klin. genetike

POVZETEK

Breme kožnega raka je že desetletja pomembna tema zdravstvenih odločevalcev v razvitih državah s svetlopoltim prebivalstvom. Incidenca te oblike raka namreč v razvitem svetu narašča, Slovenija pri tem ni izjema. Prispevek je namenjen poudarkom s področja epidemiologije, zdravljenja in genetske predispozicije za pojav kožnega raka.

UVOD

Kožni rak je breme. Breme za posameznika, ki se sooča s posledicami kirurškega posega, nekateri pa tudi s posledicami sistemskega zdravljenja in obsevanja. Breme za svojece, ki se soočajo z boleznijo bližnjega in povečanim tveganjem, da tudi sami zbolijo. Breme za

Onkološki inštitut Ljubljana
E-naslov: bperic@onko-i.si
E-naslov: vzadnik@onko-i.si
E-naslov: mkrajc@onko-i.si

zdravnika, ki se ob nekaterih bolnikih z agresivnim potekom bolezni žal še vedno sooča z lastno nemočjo in nemočjo sodobne medicine. In nenazadnje breme za zdravstveni sistem, ki se šibi pod težo novih bolnikov in vedno večjih pričakovanj stroke.

Število bolnikov s kožnim rakom v svetlopolti populaciji kljub vsemu narašča. Slovenci nismo izjema, še več, v evropskem merilu smo med prvih 8 držav po pogostosti kožnega melanoma. Kožni rak namreč delimo na kožni melanom, ki je sicer redkejši, a nevarnejši, in nemelanomske rake, kot sta bazalnocelični in ploščatocelični kožni rak, ter nekatere druge redke rake kože. Bazalnocelični in ploščatocelični kožni rak sta praviloma ozdravljiva s preprostim kirurškim posegom. Ravno nezahtevno zdravljenje je razlog, da popolnega števila novih primerov teh dveh rakov ne moremo natančno spremljati. Tuji strokovnjaki so nemalokrat začudeni nad podatki Registra Raka RS in Kliničnega Registra kožnega melanoma. Razlog začudenja je nabor in kakovost podatkov, številne države namreč tega nimajo, takoj za tem pa presenetljivo visoke številke pogostosti kožnega raka v Sloveniji.

EPIDEMIOLOGIJA

Letno za nemelanomskim kožnim rakom zbolijo nekaj več kot 3000 oseb. Poleg teh je v Sloveniji leta 2022 za invazivnim kožnim melanomom zbolelo 888 oseb, letno pa odkrijemo tudi okoli 370 novih primerov in situ melanoma kože. Ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja kožnega melanoma v Evropi za leto 2022 je bila 21.5 zbolelih na 100.000 prebivalcev. Slovenija je z vrednostjo 29.8/100.000 precej nad evropskim povprečjem in na 8. mestu za skandinavskimi državami ter Irsko. Nam sosednje države, Avstrija,

Hrvaška, Italija in Madžarska so na lestvici bremena kožnega melanoma precej za nami.

Na to vplivajo številni razlogi, tudi socialno-ekonomski status, kar potrjuje geografska analiza pogostosti obolevanja za kožnim melanomom v Sloveniji. Največ bolnikov prihaja namreč iz osrednje Slovenije in Primorske. Poleg tega na pogostost kožnega raka vplivajo modne smernice in družbena pričakovanja. Na to kaže pri nas tudi brisanje razlik v pogostosti kožnega melanoma med spoloma. Do pred nekaj let je namreč zbolelo 10 % žensk več kot moških, tudi razporejenost mesta odkritja tumorja na telesu se je razlikovala. Pri ženskah je bil najpogosteje odkrit na goleni, pri moških na hrbtu. Zdaj teh razlik ne opažamo več.

Kožni melanom je torej v prvi vrsti bolezen socialno-ekonomsko uspešne svetlopolte populacije, ki je prevzela sodobne načine oblačenja in preživljanja občasnega prostega časa na visokogorskih smučiščih ali v bližini ekvatorja. Posledica tega je občasna intenzivna izpostavljenost UV-sevanju, kateri lahko pripišemo 90 % tveganje za pojav kožnega melanoma, tudi pri mladih odraslih. Seveda je tudi visoka kronična izpostavljenost UV-sevanju tvegana, a predvsem za nemelanomske kožne rake po 65. letu starosti.

Umrljivost za kožnim rakom se skozi desetletja spreminja le malo, kar kaže na relativno dobro prognozo večine odkritih tumorjev. V Sloveniji za kožnim melanomom letno umre 130 oseb, za nemelanomskim kožnim rakom pa 60 oseb.

Eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov pri kožnem melanomu je debelina tumorja po Breslow. Analiza podatkov kaže, da se je v zadnjih tridesetih letih delež bolnikov z debelino pod 0.8 mm enkrat povečal. Tako zdaj bolniki s t. i. plitvimi kožnimi melanomi

predstavljajo že skoraj polovico bolnikov, kar kaže na uspešno zgodnje odkrivanje. Tako kot incidenca invazivnega kožnega melanoma ves čas beležimo tudi naraščajočo incidenco in situ melanomov. Žal ob vsem tem ne beležimo upada tumorjev debeline 4 mm ali več, ki so povezani s slabo prognozo bolezni. Pomemben je tudi podatek, da je polovica bolnikov s kožnim melanomom v Sloveniji starejša od 65 let. Tveganje za kožni melanom narašča namreč s starostjo.

Pri večini bolnikov bolezen odkrijemo v obliki enega samega kožnega tumorja, manj kot 10 % oseb zboli sočasno z dvema ali celo več tumorji. Kožni melanom najpogosteje sprva zaseva v regionalne bezgavke; med slovenskimi bolniki jih ima tako v povprečju v času odkritja 13 % klinično odkrite ali okultne zasevke v bezgavkah. Zasevki v organih, kot so pljuča, jetra ali CŽS, so v času odkritja bolezni redki, prisotni so pri manj kot 1 % bolnikov.

Pri kožnem melanomu beležimo v zadnjih 20 letih izboljšanje preživetja bolnikov za 12 odstotnih točk, iz 79 na 91 %. To kaže na zgodnejše odkrivanje in uspešnejše zdravljenje bolezni. Preživetje je odvisno predvsem od stadija bolezni v času odkritja in je pri plitvih, na kožo omejenih kožnih melanomih, 90,8 % (opazovano 5-letno), pri tistih z zasevki v bezgavkah pa 51,6 %. Kljub uvajanju novega sistemskega zdravljenja bolnikov z zasevki v oddaljenih organih pa se preživetje le-teh še vedno giba okoli 20 %.

Preživetje bolnikov je odvisno tudi od starosti v času odkritja. Opazovano petletno preživetje tistih, ki zbolijo med 20. in 49. letom starosti, je tako 91,9 %, pri starejših od 75 let pa 52 %.

Tako natančnega pregleda nad zdravljenjem in preživetjem bolnikov z nemelanomskimi kožnimi raki v Sloveniji nimamo. Vemo pa, da za bazalnoceličnim rakom kože praviloma nihče ne umre, le zelo redki

razvijejo zasevke v bezgavkah. Nevarnejši je ploščatocelični rak kože, če ni odkrit pravočasno in je lokalno ali lokoregionalno razširjen (zasevki v bezgavkah). Ploščatocelični rak kože predstavlja 20 % vseh nemelanomskih rakov, petletno preživetje bolnikov z omejenim tumorjem pa je 90 %. Regionalni zasevki se razvijejo pri 3,7 % bolnikov, 2,1 % bolnikov pa zaradi te bolezni umre.

ZDRAVLJENJE

Ključnega pomena za uspešno zdravljenje in izboljšanje preživetja je zgodnje odkritje kožnega raka in posamezniku prilagojeno multidisciplinarno zdravljenje. Zgodaj odkrit kožni melanom ali nemelanomski kožni rak zahteva za popolno ozdravitev zgolj preprost kirurški poseg običajno kar v lokalni anesteziji. Ponovitve na mestu prvotnega tumorja so redke, 3–8 %. Lokalno napredovali raki, ki zahtevajo rekonstrukcijo nastalega defekta kože in dopolnilno radioterapijo z namenom zmanjšanja tveganja za ponovitev bolezni, že zahtevajo multidisciplinaren pristop, prav tako tumorji z zasevki v regionalnih bezgavkah.

Od leta 2015 dalje pri zdravljenju kožnega raka uspešno uporabljamo zaviralce imunskih kontrolnih točk, zdravila, ki odstranijo blokado z bolnikovega imunskega sistema povzročeno s tumorskimi celicami. Tako bolniku lasten imunski sistem ponovno prepozna in uniči tumorske celice v telesu. S pridom se uporablja tudi t. i. tarčna terapija, ki pa je primerna zgolj za tiste bolnike s kožnim melanomom, pri katerih je v tumorskih celicah dokazana mutacija *BRAF* gena (prisotna pri 60 % tumorjev). Te oblike sistemskega zdravljenja so del multidisciplinarnega pristopa zdravljenja, katerega bolniku prilagajamo glede na stadij bolezni in bolnikovo zmogljivost. Tako pri lokalno

omejeni bolezni kombiniramo kirurgijo in obsevanje, bolnikom z zasevki kožnega melanoma v bezgavkah pa poleg tega predlagamo tudi sistemsko zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk pred ali po kirurškem posegu. Pri bolnikih z zasevki v oddaljenih organih pričnemo zdravljenje najpogosteje s sistemskimi zdravili, glede na lokacijo zasevkov pa dodajamo obsevanje in/ali kirurški poseg. Pri bolnikih, ki uspešno odreagirajo na zaviralce imunskih kontrolnih točk, se tveganje za napredovanje bolezni in smrt zniža tudi za 60 %. Tudi v primeru močno lokalno ali lokoregionalno napredovalega ploščatoceličnega raka kože lahko zdravljenje pričnemo z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

V zadnjem desetletju je na področju zdravljenja kožnega melanoma prišlo do številnih sprememb, ki so posledica neumornega raziskovanja tega nepredvidljivega kožnega raka. Poleg uvajanja novih načinov sistema zdravljenja smo opustili nekatere ustaljene načine kirurškega. Tako diagnostičnemu posegu biopsija varovalne bezgavke, s katerim odkrijemo mikroskopske zasevke v regionalnih bezgavkah, ne sledi več odstranitev vseh bezgavk te lože, kot je bilo v primeru potrjenih zasevkov to pravilo v preteklosti. Tudi ob tipnih zasevkih v bezgavkah ne hitimo več s kirurško izpraznitvijo bezgavčne lože, temveč skušamo pri bolnikih, katerih zmogljivost to dopušča, zdravljenje pričeti z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Se pa ob uspešnem sistemskem zdravljenju bolnikov z oddaljenimi zasevki pogosteje pojavlja potreba po stereotaktičnem obsevanju možganskih zasevkov in kirurški odstranitvi zasevkov drugih organov.

Poudarek na bolnikovi zmogljivosti in multidisciplinarnem odločanju je ob sodobnem zdravljenju nujen zaradi številnih stranskih učinkov sodobnega sistema zdravljenja, s katerimi se v preteklosti nismo srečevali. Bolniki, ki prejemajo zaviralce imunskih kontrolnih točk, pogosto (40–70 %, odvisno od vrste zdravila) opisujejo

težave, ki so posledica stranskih učinkov. Že v prvih dveh mesecih zdravljenja se pokažejo kožne spremembe (44 % srbež, elzantem, suha koža) in gastrointestinalne težave (35 % diareja), kasneje pa lahko tudi okvara delovanja jetrnih encimov (5 %) in žlez z notranjim izločanjem (6 %). Večinoma so ti stranski učinki blagi, do 12 % ljudi pa se sooča z resno obliko, ki včasih zahteva tudi prekinitev zdravljenja.

BREME TVEGANJA

10 % oseb s kožnim rakom bo kasneje v življenju ponovno zbolelo za isto ali drugo obliko te bolezni. To kaže, da je nastanek kožnega raka posledica zunanjega dejavnika, ki prizadene kožo kot celoto. Ta dejavnik so UV-žarki, 90 % tveganja za nastanek kožnega melanoma namreč lahko pripišemo UV-žarkom. Raziskave s področja molekularnogenetskih lastnosti kožnega tumorja, pa tudi ploščatoceličnega raka kože, so pokazale, da lahko pri teh rakih neposredno dokažemo z UV-žarki povzročene okvare genoma, ki dolgoročno vodijo v nastanek kožnega raka. Zaradi rezultatov teh raziskav zadnja WHO klasifikacija kožnega melanoma ne uporablja več tradicionalne delitve teh tumorjev na povrhnje rastoči, nodularni, akralni itd., temveč razdeli tumorje glede na gonilno (angl. *driver*) mutacijo oziroma glede na nizko ali visoko izpostavljenost sončnim žarkom.

Vzorec izpostavljenosti UV-žarkom, ki je pogosto skupen več članom neke družine, je najpogosteje tudi razlog, da za kožnim rakom v zaporednih generacijah zbolijo več sorodnikov, ne zbolijo pa vsi.

Razlog se skriva v zapletenem odnosu UV-žarkov in kože ter genov, ki določajo nekatere lastnosti celic kože. Največje tveganje za nastanek kožnega raka imajo tako rdečelasci in ljudje izrazito svetle polti, modrooki in svetlolasi s kožo, ki na soncu hitro pordi, nato

pa se olušči. Del teh lastnosti izvira iz zapisa na genu *MC1R*. Zapis tega gena določa, ali bodo melanociti (celice, ki proizvajajo kožno barvilo) tvorili barvilo melanin tako, da bo le-to delovalo varovalno pred UV-žarki, ali pa bo ta melanin celo pripomogel k okvari celic. V slovenski populaciji so prisotne številne variante *MC1R* gena, ki odražajo našo geografsko lego »na prepihu narodov«; teh variant pri bolnikih s kožnim melanomom ne določamo rutinsko.

Se pa že vrsto let v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje OI Ljubljana srečujemo z bolniki in družinami z zarodnimi patogenimi različicami genov, ki bolj neposredno zvečajo tveganje za kožni melanom. Najpogosteje je to patogena različica gena *CDKN2A*. Ta je prisotna pri 10 % družin z dvema obolelima članoma ter pri 30–40 % družin s 3 ali več člani s KM. Prisotnost patogenih različic tega gena je v splošni populaciji bolnikov s kožnim melanomom nizka, giba se med 0.2 in 2 % primerov.

Tudi pri slovenskih bolnikih z družinsko obliko bolezni najpogosteje potrdimo prisotnost patogene različice gena *CDKN2A* (20 znanih družin), redko pa *BAP1* (2 družini). V obeh primerih se patogene različice dedujejo avtosomno dominantno. Pri nosilcih patogenih različic teh genov ni zvečano samo tveganje za pojav kožnega melanoma, lahko zbolijo tudi za nekaterimi drugimi oblikami raka. Osebe s *CDKN2A* so tako bolj podvržene k nastanku raka trebušne slinavke, osebe s patogeno različico *BAP1* pa k nastanku očesnega melanoma (uvealni melanom) in mezoteljoma.

Samo genetsko testiranje zdravih oseb ni učinkovito, če osebam ne omogočimo ustreznega svetovanja pred in po prejemu rezultatov testiranja in jim ne omogočimo vključitve v ustrezne programe presejanja. Svetovanje in vključitev v presejalne programe ponudimo v sklopu Ambulante za onkološko genetsko svetovanje.

S svetovanjem in presejanjem tudi ne bi dosegli populacije z visokim tveganjem za pojav kožnega melanoma, če bi gensko testiranje nudili brez ustrezne presoje. Sam rezultat sekvenciranja nabora genov je namreč lahko pozitiven – patogena inačica ciljnega gena je prisotna, negativen – ni prisotna, ali nekoliko zavajajoč. Pokaže namreč lahko prisotnost inačice ciljnega gena ali inačico nekega drugega gena v naboru, rezultata pa ne moremo ustrezno interpretirati z družinsko in osebno anamnezo. Ta zadnji izid testiranja lahko povzroči osebi nepotreben strah in skrb.

Ker v Sloveniji številni zbolijo za kožnim melanomom, z genetskim testiranjem družine z zdravimi posamezniki, a visokim tveganjem za pojav kožnega melanoma zaradi patogene inačice gena *CDKN2A*, odkrijemo predvsem v družinah s tremi ali več sorodniki z invazivnim kožnim melanomom in/ali rakom trebušne slinavke v prvih dveh kolenih sorodstva. Testiranje ponudimo tudi osebam s tremi ali več invazivnimi kožnimi melanomi in zdravimi sorodniki ter osebam z melanomom uvee (žilnice) in BAP 1-inaktiviranimi nevusi, a v tej skupini le redko odkrijemo prisotnost patogene inačice *CDKN2A*.

Osebe z visokim tveganjem za pojav bolezni tako vključimo v preventivni program, ki ni sestavljen zgolj iz priporočil o zaščiti pred UV-žarki in rednih dermatoloških pregledih, temveč tudi priporočil o pregledih pri gastroenterologu po dopolnjenem 40. letu starosti in ustrezni slikovni diagnostiki. Do danes v sklopu tega presejanja med zdravimi osebami z visokim tveganjem še nismo odkrili raka trebušne slinavke.

Kožni raki se pojavljajo tudi v sklopu nekaterih drugih redkih dednih sindromov. Osebe s Xerodermo pigmentosum tako že v zgodnjem otroštvu razvijejo nemelanomske kožne rake, kasneje pa lahko tudi kožni melanom. Ta se pojavlja tudi v družinah z *BRCA2* mutacijo in

pri osebah z Li Fraumeni sindromom. Številni bazalnocelični kožni raki so značilnost sindroma Gorz Gorlin.

Predvsem ploščatocelični rak kože se lahko razvije tudi na kronični rani, zato je tveganje zvečano tudi pri bolnikih z bulozno epidermolizo. Poleg bolnikov s kroničnimi ranami je tveganje za nemelanomske kožne rake, pa tudi za kožni melanom, zvečano tudi pri bolnikih z zavrtim imunskim sistemom, najpogosteje so to bolniki po transplantaciji organa.

V vseh navedenih primerih skrbna zaščita pred UV-žarki zmanjša pojavnost kožnih tumorjev, za ustrezno zgodnje odkrivanje sumljivih sprememb pa poskrbijo z rednimi pregledi dermatovenerologi.

ZAKLJUČEK

Pravočasno odkrit kožni rak zahteva zgolj preprosto kirurško zdravljenje, kljub temu pa zaradi kompleksnosti odnosa med UV-žarki in kožo lahko vpliva na številne plati življenja posameznika in družbe. Naraščajoča incidenca v razvitem svetu in razvoj novih sistemskih zdravil zahtevajo vedno nova znanja ter bolj poglobljeno razumevanje molekularno genetskega nastanka in poteka teh bolezni. A zares učinkovito lahko breme te bolezni v svetu in Sloveniji znižamo le, če se posvetimo osveščanju družbe, preprečevanju, epidemiologiji, zgodnjemu odkrivanju in multidisciplinarnem zdravljenju teh rakov.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
2. Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma pri Registru raka Republike Slovenije za obdobje 2018–2022; V. Zadnik, K. Lokar, S. Tomšič, T. Žagar, 2024.
3. Hočevar M, Strojani P, Ocvirk J et al. *Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020.
4. Perić B, Blatnik O, Luzar B et al. Priporočila za zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim rakom kože = Recommendations for the treatment of patients with planocellular skin cancer. *Onkologija: strokovni časopis za zdravnike*, 2020.
5. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018.
6. Blatnik A et al. Kaj je dedni rak?: dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020.
7. Aoude LG, Wadt KA, Pritchard AL, Hayward NK. Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015.
8. Jesenšek V, Blatnik A, Tomažič A et al. Klinična pot presejanja oseb z visoko ogroženostjo za razvoj raka trebušne slinavke = Clinical pathway for screening of individuals with increased risk for pancreatis cancer. *Gastroenterolog: revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo*, 2022.