

NEMELANOMSKI KOŽNI RAKI IN KOŽNI MELANOM

Barbara Perić

POVZETEK. Kožne rake delimo na nemelanomske in kožni melanom, obema skupen dejavnik tveganja pa je izpostavljenost UV-žarkom. Ti žarki se nahajajo vsepovsod okoli nas, naraščajoča količina časa, ki ga preživimo na prostem in umetni viri UV-sevanja pa prispevajo k vse večjemu številu bolnikov s kožnim rakom. Nemelanomski raki so znatno pogostejša oblika kožnega raka in nastanejo pogosto na kronično izpostavljeni koži. Kar 80 % teh rakov predstavlja bazalnocelični rak kože, štiri- do petkrat redkejši je ploščatocelični rak kože. To so počasi in lokalno destruktivno rastoči tumorji, ki se lahko ponavljajo in pogosto puščajo neželene estetske posledice. Oddaljeni zasevki nemelanomskega kožnega raka so redki. Redek, a bolj malignen nemelanomski kožni rak je karcinom Merklvih celic kože, ki spada v skupino nevroendokrinih rakov. Melanom kože v eni od svojih oblik je tumor, ki zaseva pogosto in je vzrok 90 % s kožnim rakom povzročenih smrti.

Klinična slika in dermoskopija kožnih sprememb pomagata pri odločitvi, kateri kožni tumorji zahtevajo kirurško biopsijo. Ta je pri nemelanomskem kožnem raku lahko tudi že zadostno zdravljenje. Pri melanomu kože pa se o nadaljevanju zdravljenja odločamo na podlagi debeline tumorja po Breslowu. Ta debelina, prisotnost ulceracije in morebitnega zasevka v področni bezgavki so tudi najpomembnejši prognostični dejavniki kožnega melanoma. Slikovna diagnostika je pri kožnem raku le redko potrebna, zgolj pri tretjem stadiju kožnega melanoma se odločimo za PET-CT, katerega specifičnost in senzitivnost sta pri odkrivanju oddaljenih zasevkov najvišji. Najuspešnejše zdravljenje lokalno ali lokoregionalno napredovalega kožnega raka je kirurško. Pri kožnem melanomu temu lahko sledita radioterapija in imunoterapija. Zdravljenje oddaljenih zasevkov kožnega melanoma je bilo do leta 2011 le redko uspešno, v zadnjih letih pa so na voljo tarčna zdravila in inhibitorji nadzornih točk imunskega sistema. Ta nova zdravila pomembno izboljšajo preživetje bolnikov z oddaljenimi zasevki kožnega melanoma.

UVOD

UV-žarki, tako pomembni za naš obstoj in prisotni vse okoli nas ter vse več časa, ki ga preživimo zunaj, botruje porastu incidence kožnega raka že vse od pričetka industrijske dobe. Leta 2006 je WHO poročala o 1.5 milijona izgubljenih let delozmožnosti letno (*ang. disability-adjusted life years annually*) zaradi posrednih in neposrednih učinkov izpostavljenosti UV-žarkom. Ena glavnih posledic pretirane izpostavljenosti UV-žarkom je seveda pojav kožnega raka pri čemer nemelanomski kožni rak predstavlja več kot 90 % te bolezni. Kronična izpostavljenost sončnim žarkom je dokazano najpomembnejši dejavnik tveganja za staranje kože (*ang. photoaging*) in pojav kožnih sprememb kot so aktinične keratoze in ploščatocelični kožni rak (*ang.*

squamous cell carcinoma, SCC). Pri bazalnocelični kožni rak (ang. *basal cell carcinoma, BCC*) in kožnem melanomu (KM) je vpliv UV-žarkov nekoliko bolj zapleten. Pri teh z največjim tveganjem povezujemo intermitentno izpostavljenost v času zgodnjega otroštva in mladosti (1).

Poleg dejavnika tveganja je kožnim rakom skupno tudi najpogostejše uporabljeno zdravljenje – kirurški poseg in raditerapija. A če to zadostuje za nemelanomske kožne rake, je pri KM zgodba nekoliko bolj zapletena. KM je namreč odgovoren za >90 % s kožnim rakom povzročenih smrti.

1. Nemelanomski kožni raki

Poznamo številne nelanomske kožne rake. Mnogi so redki, med najpogostejše oblike raka nasploh pa sodita BCC in štiri- do petkrat redkejši je SCC. K nemelanomskim kožnim rakom uvrščamo tudi karcinom Merkllovih celic kože (ang. *Merkel cell carcinoma, MCC*), ki je pravzaprav nevroendokrini tumor kože.

2.1 Bazalnocelični rak kože

Incidenca te najpogostejše oblike raka v razvitem svetu narašča. Kljub temu, da redko zaseva, z lokalno destruktivno rastjo, ki pogosto zajame podkožje, hrustančno tkivo ali kostnino, povzroči pomembno spremembo izgleda in oteži zdravljenje. Domenavmo, da BCC nastane iz zarodnih celic interfolikularnega epidermisa.

Tako kot pri drugih oblikah raka je najpomembnejši dejavnik tveganja izpostavljenost sončnim žarkom pri čemer na razvoj vplivajo tako UVB kot UVA žarki. Tveganje za pojav zvečata število sončnih opeklin in intermitentna izpostavljenost. Tudi uporaba umetnih virov UV-žarkov zveča tveganje za pojav bazalnoceličnega kožnega raka (1,5-krat). Večje je tveganje pri osebah z izrazito svetlo poltjo, rdečelascih in modrookih osebah. Dejavnik tveganja za BCC je tudi predhodnja radioterapija namenjena drugi bolezni predvsem, če je bila oseba obsevana v mladih letih (2).

Sindromi, kot so Li-Fraumenijev sindrom, albinizem, Fanconijeva anemija, Gorlinov sindrom in pigmentna kseroderma, so le nekateri, ki zvečajo tveganje za nastanek BCC. Pri bolnikih z Gorlinovim sindromom ali sindromom nevoidnih BCC, ki je posledica mutacije gena *PTCH 1*, se lahko razvije več kot sto drobnih tumorjev. Somatsko mutacijo tega gena odkrijemo tudi pri 30 – 90 % naključno odkritih tumorjev. Prav tako so z UV-žarki povzročene mutacije gena *p53* eden osnovnih korakov nastanka rakastih celic (2).

BCC odkirjemo s kliničnim pregledom soncu izpostavljene kože. Ločimo tri klinične oblike tega raka; nodularno v obliki rožnate papule s povrhnjimi teleangiektazijami, superficialno z izgledom povrhnje luščičega se plaka in morfeiformno obliko z izgledom indurirane, belo obarvane brazgotine. Vse navedene oblike so lahko pigmentirane ali ulcerirane, zaradi česar je bazalnocelični kožni rak včasih podoben kožnem melanomu. Pri razlikovanju med njima si pogosto pomagamo z dermatoskopijo. Bazalnocelični karcinom ima namreč značilno dermatoskopsko sliko. Če sumimo, da je prisotna perinevralna infiltracija, opravimo tudi MRI prizadetega področja oziroma ob sumu na prizadetost kostnine, CT preiskavo (3).

Primarni BCC zdravimo kirurško, z uporabo topičnih lokalnih sredstev ali z obsevanjem. Če je le to mogoče, svetujemo odstranitev s kirurškim posegom v lokalni ali splošni anesteziji. Poseg omogoči histološko potrditev diagnoze in zagotavlja velik odstotni delež lokalnega nadzora bolezni. Ta je pet let po kirurškem posegu od 92–98 %, kar je več kot pri drugih metodah zdravljenja. Pri BCC z majhnim tveganjem za ponovitev zadošča rob 2–3 mm zdrave kože ob tumorju. Pri BCC z velikim tveganjem za ponovitev je potreben širši, 3–4 mm rob. Pri bolnikih z nepopolno izrezanim bazalnoceličnim karcinomom je indicirana reekscizija, v primeru, da to ni mogoče, pa obsevanje zdravljenega predela telesa. Pri bolnikih z recidivnim BCC je potrebna ekscizija v zdravo ali obsevanje, kadar kirurška odstranitev ni mogoča (3).

Kirurško zdravljenje je torej zdravljenje izbora in standard s katerim primerjamo uspešnost neinvazivnih oz. nekirurških metod zdravljenja. Krioterapija/kriokirurgija, kiretaža in elektrodisekacija ter lasersko zdravljenje uvrščamo med destruktivne kirurške metode zdravljenja. Te metode lahko uporabimo za zdravljenje BCC z majhnim tveganjem za ponovitev kot so dobro omejeni tumorji manjših od 2 cm lociranih izven centralnega dela obraza ali uhljev, pa tudi pri pacientih z večjim številom tumorjev ali tistih, ki zaradi drugih zdravstvenih težav niso primerni za operacijo (3).

Lokalno lahko za zdravljenje uporabimo imikvimod, ki je sintetični imidazokinolin amin in lokalni modulator imunskega odziva kože. Za plitve, povrhnje rastoče tumorje lahko uporabimo tudi fotodinamično zdravljenje, ki temelji na fototoksični reakciji v celicah po lokalnem nanosu fotosenzibilizatorja in osvetlitvi z vidno svetlobo (3).

Del uspešnega zdravljenja BCC je tudi radioterapija. Kot primarno zdravljenje je primerna za bolnike starejše od 60 let, predvsem pa za tiste, ki niso primerne kandidati za kirurško zdravljenje. Uporabimo jo tudi kot dodatno zdravljenje po kirurškem posegu, kadar obstaja večja verjetnost za lokalno

ponovitev ter ob ponovitvi bolezni po predhodnem kirurškem zdravljenju (3).

Na OI Ljubljana lahko izbranim bolnikom z BCC po multidisciplinarni obravnavi ponudimo tudi zdravljenje z elektrokemoterapijo. Ta temelji na učinku elektroporacije citostatika in je indicirana predvsem pri primarnih tumorjih, ki so težje dosegljivi oziroma neprimerni za zdravljenje z drugimi uveljavljenimi metodami. Prednost elektrokemoterapije je postopna resorpcija zdravljenega tkiva in progresivno celjenje. Spremembe videza so zato lahko manjše, estetski učinek pa je večinoma dober ali celo odličen (3;3;4).

BCC izredno redko zaseva, zato so poročila o sistemskem zdravljenju napredovale bolezni redka. Še redkejša so tista, ki so navajala uspeh zdravljenja s citostatiki. Ob lokoregionalno močno napredovali bolezni ali oddaljenih zasevkah se tako svetuje sistemsko zdravljenje s peroralnim malomolekulskim zaviralcem ježkove signalne poti (*ang. hedgehog signaling pathway*) vizmogibom (3).

Po zaključku zdravljenja je spremljanje bolnika odvisno od tveganja za morebitno ponovitev bolezni ter spremljajočih obolenj. Svetujemo kontrolni pregled pri dermatologu 3–6 mesecev po zdravljenju, nato pa spremljanje pri dermatologu ali izbranem zdravniku na 6–12 mesecev. To izvajamo 3–5 let le ob visokem tveganju za ponovitev bolezni oziroma individualno prilagojeno posameznemu bolniku. Predvsem je pomembno bolnika podučiti o zaščiti pred soncem in samopregledovanju kože (2;3).

2.2. Ploščatocelični rak kože

SCC napogosteje odkrijemo na kronično izpostavljeni koži glave, vratu in rok. Je drugi najpogostejši kožni rak, ki nastane iz keratinocitov. SCC redko zaseva, bolezen v regionalnih bezgavkah odkrijemo zgolj v 2 %, pogosteje pa raste lokalno infiltrativno in se širi prek mišične fascije, periosta, perihondrija ali ovojnice živcev.

Raziskave kažejo, da je tveganje za pojav tega raka večje ob kronični izpostavljenosti soncu, višji kumulativni izpostavljenosti določenega dela telesa ter številu opeklin določenega dela telesa. Izpostavljenost umetnim virom UV-žarkov zveča tveganje za SCC 3.5 – krat. SCC tako pogosteje odkrijemo na kronično izpostavljenih mestih starejših oseb. Pri osebah svetle polti, las in modrookih je tveganje večje. Najpogosteje ta rak odkrijemo v predelu glave in vratu (5).

SCC se razvije tudi na mestu brazgotin in na kroničnih ranah (ulkus Marjolin). Zdravljenje te oblike bolezni je zahtevno, prognoza pa slaba. Zdravljenje

zahtevajo tudi aktinične keratoze, s soncem povzročene prekanceroze ter Bownova bolezen, kakor imenujemo in situ SCC. Nezdravljeni bi obe leziji napredovali v SCC (5).

Pri bolnikih z albinizmom, xerodermo pigmentosum ter imunosupresijo je znatno zvečano tveganje za pojav SCC. Pri bolnikih po transplantaciji orga-na je tveganje tako večje za vsaj 5 – krat (5).

Če ploščatocelični kožni rak nastane na predhodno nespremenjeni koži, je sprva pogosto podoben luščečemu plaku ali rožnati papuli. Pri povrhnje rastočih spremembah z nizkim tveganjem za ponovitev se odločimo za zdravljenje v obliki krioterapija/kriokirurgija ali kiretaže, v vseh drugih primerih je metoda izbora kirurška odstranitev spremembe s 3–5 mm robom v lokalni ali splošni anesteziji. Ob tem pogosto zaradi velikosti samega tumorja nastane znaten defekt kože kjer primarno zaprtje rane ni mogoče. Potrebna je rekonstrukcija s kožnimi presadki ali režnji. Tiste bolnike starejše od 60 let, katerim odsvetujemo kirurški poseg, zdravimo z raditerapijo (5). Pri lokalno močno napredovalih tumorjih skrbno izbranih bolnikov pa smo lahko uspešni tudi z elektrokemoterapijo ali izolirano ekstremitetno perfuzijo (4;6). Bolnike z lokalno ali lokoregionalno napredovalim SCC vedno obravnavamo multidisciplinarno.

Klinični pregled bolnika z SCC vključuje tudi pregled pripadajoče bezgavčne lože, ob tumorjih z visokim tveganjem za nastanek zasevkov v bezgavkah pa se ob odstranitvi svetuje tudi biopsija varovalne bezgavke (ang. *sentinel node biopsy*, *SNB*). Prisotnost regionalnih zasevkov SCC namreč znatno poslabša prognozo, saj je petletno preživetje le 30-odstotno (5).

Ne glede na to, ali regionalne zasevke odkrijemo med kliničnim pregledom in potrdimo s tankoigelnno biopsijo ali na podlagi SNB, bolniku svetujemo CT vratu/prsnega koša/ trebuha s kontrastom ali PET-CT v sklopu zamejitve bolezni (5).

Kot pri kožem melanomu zasevki SCC v regionalnih bezgavkah zahtevajo disekcijo obolele bezgavčne lože. Tej, tako kot po odstranitvi primarnega tumorja z visokim tveganjem za lokalno ponovitev (v robovih še prisoten SCC, prisotna prizadetost ovojnice živčnih končičev) sledi nadaljevanje zdravljenja z radioterapijo (5).

Lokalne ponovitve bolezni s hitrim napredovanjem ali sistemska bolezen so velik izziv za onkologe. Po vzoru tumorjev glave in vratu lahko te bolnike zdravimo s kombinacijo radioterapije in sistemske kemoterapije s (cisplatin sam ali v kombinaciji s 5-FU, EGRF inhibitor cetuximab), a je ta rekdo učin-

kovita. V zadnjem času klinične raziskave v ospredje postavljajo zdravljenje s cemiplimabom, inhibitorjem nadzornih točk imunskega sistema (5).

Po zaključenem zdravljenju je potrebno bolnike podučiti o ustrezni zaščiti pred soncem in samopregledovanju. To je namenjeno tako odkrivanju novih kožnih sprememb, kot tudi morebitnim zasevkom v regionalnih bezgavkah. Pregledi si sledijo glede na obliko razširjenosti bolezni na 3–6 mesecev prve 3 leta, nato 6–12 dosmrtno. Poleg zaščite pred soncem je pomembno redno odstranjevanje aktiničnih keratoz, poročajo pa tudi o upešnem preprečevanju nastanka teh in SCC ob redni rabi retinoidov in nikotinamida pri izbranih bolnikih (5).

2.3. Karcinom Merklvih celic

MCC je redek in agresiven karcinom kože, za katerim obolevajo predvsem starejši in svetlopolti ljudje. MCC se razvije iz Merklvih celic, ki imajo funkcijo kožnih mehanoreceptorjev in se nahajajo v bazalni plasti epidermisa in dlačnih foliklih ali pa iz pluripotentne zarodne celice, ki med maligno preobrazbo pridobi nevroendokrine lastnosti. Glavni dejavniki tveganja za nastanek tega tumorja so visoka kronična izpostavljenost UV-žarkom, imunosupresija in okužba s poliomavirusom Merklvih celic (*ang. Merkel Cell Polyomavirus, MCPyV*). Okužba z MCPyV se pojavlja kar v 80 % primerov MCC (7).

MCC se pojavi kot hitro rastoč, neboleč, čvrst, rdečkast ali modrikast nodus pri starejših, svetlopoltih ljudeh. Ob odkritju je velikost tumorja večinoma manj kot 2 cm, vendar lahko doseže velikost tudi preko 20 cm. Najpogosteje se pojavlja na glavi in vratu. Ob postavitvi diagnoze je bolezen večinoma lokalno omejena, pri kar 26 % bolnikov pa so prisotni zasevki v področnih bezgavkah in pri 8 % bolnikov oddaljeni zasevki. Pri kliničnem pregledu in postavitvi diagnoze nam je lahko v pomoč akronim **AEIOU** – asimptomatski (*ang. Asymptomatic*), hitro rastoči (*ang. Expanding rapidly*), pri imunosuprimiranih bolnikih (*ang. Immune suppression*), starejših od 50 let (*ang. Older than 50 years of age*), na UV-sevanju izpostavljenih predelih kože (*ang. Ultraviolet-exposed area/fair skin*) (7).

Suspektno kožno spremembo lahko opredelimo s pomočjo tankoigelné ali kirurške biopsije s 5 mm varnostnim robom. Ko je diagnoza potrjena, moramo klinično izključiti prisotnost regionalnih zasevkov, ob simptomih in znakih pa s slikovno diagnostiko (PET-CT ali eventualno CT vratu/prsnega koša/trebuha/medenice s kontrastom in MRI glave) tudi oddaljene zasevke. Zdravljenje načrtujemo multidisciplinarno (7).

Pri bolnikih s klinično negativnimi regionalnimi bezgavkami opravimo široko ekscizijo z 1–2 cm lateralnega varnostnega roba in biopsija varovalne bezgavke, če je le mogoče istočasno. Obsežnim rekonstrukcijam se izognemo do potrditve negativnih kirurških robov. Če so v času odkritja že prisotni zasevki v bezgavkah, opravimo disekcija regionalne bezgavčne lože ali radioterapijo bezgavčne lože, če kirurški poseg ni mogoč. Tudi odkritju varovalne bezgavke z zasevkom sledi enako zdravljenje (7).

Sistemsko zdravljenje napredovalega metastatskega MCC v zadnjih letih vključuje imunoterapijo z anti-PD-1 in anti-PD-L1 monoklonskimi protitelesi, pred tem smo uporabljali sistemske kemoterapije. Če je na voljo možnost vključitve v klinično raziskavo, se jo bolniku priporoči. O sistemskega zdravljenju se odločamo individualno pri vsakem bolniku, glede na obsežnost metastatske bolezni, prisotnih simptomov bolezni in stanja zmogljivosti bolnika (7).

Bolnike sledimo po zaključku zdravljenja prvi dve leti vsakih 3–6 mesecev, nato do petega leta vsakih 6–12 mesecev. Tudi te bolnike podučimo o ustrezni zaščiti pred soncem in samopregledovanju (7).

Kožni melanom

KM predstavlja za razvite zahodne države znaten del finančnega bremena povzročenega z zdravljenjem kožnega raka. Kljub velikim naporom, vloženim v preprečevanje in zgodnje odkrivanje melanoma, ter napredku zdravljenja v večini zahodnih držav še ne zaznavajo znižanja umrljivosti zaradi kožnega melanoma (8).

KM se razvije iz melanocitov, pigment sintetizirajočih celic v stratum basale povrhnjice kože. Te celice najdemo tudi drugje, zato poznamo tudi druge oblike melanoma; očesni, sluznični, leptomening. Tudi za KM je izpostavljenost UV-žarkom dejavnik tveganja. Najpogostejše novonastal, hitrorastoč tumor odkrijemo na intermitentno osončeni koži, na kronično izpostavljeni koži pa so tumorji počasi rastoči in odkriti pri starejših bolnikih. Poleg izpostavljenosti UV-žarkom na tveganje vpliva tudi tip kože; največje tveganje povezujemo s tipoma I in II po Fitzpatricku torej s kožo, ki na soncu vedno pordni in redko porjavi. Pomembno je tudi, kdaj v življenju smo bili pretirano izpostavljeni UV-žarkom, največje tveganje namreč predstavljajo sončne opekline v zgodnjem otroštvu in mladosti. Dokazan je tako mutagen učinek UVB in UVA žarkov kot tudi UV-žarkov umetnih virov (8).

Dejavnik tveganja je tudi prisotnost številnih melanocitnih nevusov, še posebej, če imajo ti lastnosti displastičnih nevusov. Pri posamezniku s sindromom

atipičnih nevusov se tveganje za KM zveča za petkrat. Tveganje je večje tudi pri imunosuprimiranih bolnikih. Znano je, da pogosteje zbolijo moški, tveganje pa narašča s starostjo (8).

Pet do deset odstotkov KM se pojavlja v hudo ogroženih družinah. O večji grožnji govorimo, če so v družini trije ali več sorodnikov s KM v prvem ali drugem kolenu sorodstva. Poleg KM se v teh družinah pojavljajo tudi rak trebušne slinavke, mezotelija in očesni melanom. Družinsko obliko KM povezuje z nizko in visoko penetrantnimi geni. Najbolj znan nizko penetranten je gen *MC1R* z zapisom za receptor melanokortina. Do sedaj raziskani visoko penetrantni geni, ki vplivajo na nastanek melanoma, pa so *CDK4*, *CDKN2A*, *POT1*, *TERT* in *BAP1*. Najpogosteje je za t. i. dedno obliko KM odgovoren gen *CDKN2A* (8).

KM ima najpogosteje izgled melanocitnega znamenja z nepravilnim robom, neenakomerno obarvanostjo in površino, lahko je prisotna tudi povrhnja poškodba oz. ulceracija. Pri odločanju, ali kožna sprememba zahteva odstranitev, nam je zelo v pomoč dermatoskopija. Ob uporabi dermatoskopa se razmerje med benignimi in malignimi kožnimi spremembami z 18: 1 odstranjenih na podlagi kliničnega pregleda zmanjša na 4: 1 ob uporabi dermatoskopa. Pri odločanju o klinični sliki nam pomagajo tudi kriteriji ABCDE (*ang. Asimmetry, Border, Color, Diameter > 6mm, Evolution*). To preprosto memotehnično sredstvo omogoča tudi laikom uspešno zgodnje prepoznavanje sumljivih kožnih sprememb (8;9).

Diagnozo KM zagotovimo z biopsijo kožne spremembe v lokalni anesteziji s 3–5 mm varnostnim robom ali s punch biopsijo spremembe. Za opredelitev KM je pomembno, da odstranjen vzorec vsebuje celotno debelino kože (9).

Na podlagi histopatoloških značilnosti smo KM tradicionalno delili na povrhnje rastočega, nodularnega, lentigo maligni melanom, akralno lentiginozni tip in amelanotični KM. V zadnjih letih poznamo drugačno opredelitev različnih tipov KM, ki temelji na prisotnosti specifičnih somatskih mutacij v tumorju, ki so karakteristične za določen tip in uspešnost zdravljenja le tega. Dandanes tako lahko govorimo o BRAF mutiranem (45–50 %), NRAS mutiranem (30 %), NF-1 mutiranem (10–15 %) in trojno negativnem tipu KM (5–10 %, *ang. Triple Wild-Type, TWT*). Razlikuje se tako klinična slika posameznih tipov, kot tudi njihov prognostični pomen (10).

Ko je KM potrjen, sledi opredelitev stadija bolezni z opisom primarnega tumorja, morebitne prizadetosti bezgavk in oddaljenih zasevkov. Prognostično najpomembnejši lastnosti primarnega tumorja sta debelina lezije po Breslowu in prisotnost ulceracije. Tako lastnosti tumorja kot morebitni zasevki v

regionalnih bezgavkah ali oddaljeni zasevki so pomembni prognostični podatki. Ob odkritju KM so zasevki v regionalnih bezgavkah prisotni pri 20 % bolnikov, oddaljeni zasevki pa znatno redkejši. Za KM značilna posebnost so in transit zasevki, katere najpogosteje odkrijemo na okončinah. To so drobni skupki tumorskih celic ujeti v limfnih vodih kože in podkožja med mestom primarnega tumorja in regionalno bezgavčno ložo. Odkrijemo jih pri 8 % bolnikov s KM, njihova prisotnost pa negativno vpliva na prognozo bolnika (8).

Večino KM odkrijemo zgodaj v obliki *in situ* bolezni ali v obliki začetne lokalne bolezni, zato dodatna slikovna diagnostika ni potrebna. Žal pa naraščajoča debelina tumorja po Breslowu pomeni tudi večje tveganje za regionalne zasevke, zato se lahko poleg kliničnega pregleda odločimo za UZ preiskavo regionalne bezgavčne lože, ki jo po potrebi kombiniramo s tankoigelnno biopsijo. S tankoigelnno biopsijo potrdimo zasevke tudi v primeru tipno zvečanih bezgavk. V tem primeru govorimo o klinično očitnih zasevkih in jih razlikujemo o klinično okultnih, odkritih z biopsijo varovalne bezgavke. Ob lokalno napredujočem tumorju, regionalnih zasevkih ter in transit zasevkih opravimo dodatno slikovno diagnostiko. Najbolj primerna metoda je PET-CT, nadomestimo ga lahko s CT vratu/prsnega koša/trebuha s kontrastom, zaradi pogostosti zasevkov v CZS pa bolnikom s KM svetujemo tudi MRI glave (8;9).

Zdravljenje KM je torej sprva kirurško; bodisi reekscizija brazgotine po biopsiji kože in biopsija varovalne bezgavke, ki omogoči dokončno opredelitev stadija bolezni, bodisi disekcija regionalne bezgavčne lože ob že prizadetih bezgavkah. V redkih primerih, ko s slikovno diagnostiko potrdimo bolezen, ki je sistemsko napredovala ali inoperabilna, pričnemo zdravljenje s sistemsko terapijo (8).

Biopsija varovalne bezgavke je poseg z majhno verjetnostjo zapletov kot so dehiscenca rane, serom ali limfedem, saj se to zgodi v < 5 %. Drugače je z disekcijo bezgavčne lože, po kateri so zapleti pogosti, kar v 20 – 40 %. Dolgotrajna posledica takega posega, limfedem, se kljub izboljšanim kirurške tehnike razvije v 30 % posegov in pomembno vpliva na kvaliteto življenja bolnikov po zaključku zdravljenja (8). Ni presenetljivo, da so se raziskave v zadnjih letih posvetile vprašanju, kakšne so dobrobiti disekcije bezgavčne lože zaradi okultnega zasevka prisotnega v varovalni bezgavki.

Znano je, da je prizadetost dodatnih bezgavk poleg varovalne (*ang. non-sentinel node*) eden pomembnejših prognostičnih dejavnikov preživetja KM in dokončanje disekcije ob zasevku v varovalni bezgavki podaljša čas do ponovitve bolezni. Domneva se tudi, da poseg podaljša celokupno preživetje

bolnikov z zmerno prizadeto varovalno bezgavko. Dobrobit posega je poleg velikosti zasevka odvisna tudi od lege v sami bezgavki, števila prizadetih lož, debeline primarnega tumorja po Breslowu in prisotnosti ulceracije. Odločitev, ali svetovati bolniku po opravljeni biopsiji varovalne bezgavke dokončanje disekcije je zato vedno prilagojena posamezniku. Če se za poseg ne odločimo, bolniku svetujemo redno spremljanje z UZ bezgavčne lože (8;9).

Prizadetost regionalnih bezgavk je indikacija za adjuvantno zdravljenje, ki sledi posegu. Glede na stadij bolezni svetujemo lahko sistemsko tarčno ali imunoterapijo, disekciji klinično očitno obolelih bezgavk pa sledi tudi radio-terapija (9).

Posamezniku je prilagojeno tudi zdravljenje in transit zasevkov KM, ki je odvisno od časa pojava, števila in mesta zasevkov, morebitnih oddaljenih zasevkov in bolnikove zmogljivosti. Če je le mogoče, zdravljenje pričnemo z lokalnim zdravljenjem in nadaljujemo z lokoregionalnim ali sistemskim zdravljenjem. Odločamo se med preprosto ekscizijo, uporabo imikvimoda, elektrokemoterapijo in obsevanjem. Ko to ne zadostuje, čemur pogosto botruje število in mesto zasevkov, nadaljujemo lahko z izolirano hipertermično ekstremitetno perfuzijo. Tako elektrokemoterapija kot izolirana hipertermična ekstremitetna perfuzija sta posega, ki zahtevata teoretično in tehnično znanje, ki se nekoliko razlikuje od običajnih kirurških posegov. Izolirana hipertermična ekstremitetna perfuzija temelji na učinku hipertermije ter ločitvi krvnega obtoka uda od sistema krvnega obtoka in učinku citostatika ob dodatku TNF-alfa (*ang. Tumor Necrosis Factor-alfa, TNF-alfa*) brez sistemskih stranskih učinkov (11). Ob napredovanju bolezni ali sočasnih sistemskih zasevkih, lahko svetujemo sistemsko terapijo (8;9).

S sistemsko terapijo v zadnjih letih vse bolj uspešno zdravimo bolnike z oddaljenimi zasevki KM. Če so ti redki v času odkritja bolezni, se pojavijo pri 29 % bolnikov z lokalno omejenim KM v času odkritja in 50 % tistih z regionalnimi zasevki v času odkritja. Pri teh zadnjih se bolezen najpogosteje ponovi v prvih dveh do treh letih po odkritju, v približno 8 % pa se bolezen ponovi tudi po več kot 10 letih (8).

Razvoj sistema zdravljenja KM je od leta 2011 naglo napredoval na podlagi spoznanj o pomenu prisotnosti somatskih mutacij BRAF in MEK ter vplivu KM na imunski sistem. Dandanes to zdravljenje temelji na kombinirani tarčni terapiji z BRAF in MEK inhibitorji (vemurafeniba in kobimetiniba ali dabrafeniba in tremetiniba) ter imunoterapiji; inhibitorji nadzornih točk imunskega sistema, ki omogočijo aktivacijo limfocitov T in s tem uničenje celic raka (ipilimumab) ali zdravili anti-PD-1 in anti-PD-L1 (programirana celična

smrt 1, PD-1 in ligand 1 programirane celične smrti, PD-L1), ki sprostijo zavoro delovanja citotoksič nih celic T (pembrolizumab in nivolumab). Ta nova zdravila podaljšajo srednje preživetje brez napredovanja bolezni (mPFS), podaljša srednje celokupno preživetje (mOS), izboljšajo kakovost življenja bolnikov in zmanjša simptome bolezni. Ob tovrstnem zdravljenju je 5-letno preživetje bolnikov z oddaljenimi zasevki do 40 %, predhodno je to obdobje preživel o zgolj do 9 % bolnikov zdravljenih s citostatikom dakarbazinom. Seveda pa omenjena zdravljenja niso povsem brez stranskih učinkov, približno tretjina bolnikov se sooča z bolečino v sklepih, utrujenostjo, kožnim izpuščajem, fotosenzibilnostjo, slabostjo, izgubo las, srbenjem, celo z vnetjem hipofize (8;9).

Bolnike po končanem zdravljenju KM spremljamo prvi dve leti vsake 3 do 4 mesece, od tretjega do petega leta pa vsakih 6 mesecev. Nato sledijo letni pregledi pri dermatologu vse življenje. Bolniki z *in situ* ali plitvim, lokalno omejenim KM potrebujejo zgolj letne preglede pri dermatologu. Pomembno je, da bolnike po zaključku zdravljenja podučimo o samopregledovanju in zaščiti pred soncem, saj 2–10 % bolnikov kasneje v življenju ponovno odkrijejo KM (8, 9).

ZAKLJUČEK

Kožni raki z naraščajočo incidenco predstavljajo pomemben javnozdravstveni problem istočasno pa tudi nenehen izziv za klinike. Zaradi mnogovrstne pojavnosti bolezni in razvoja novih možnosti zdravljenja, so predvsem za kirurge nenehna spodbuda k učenju in raziskovalnemu delu. Vznemirljiv odkritja s področja genetike KM so v zadnjem desetletju pripomogla k razvoju tarčnega zdravljenja in imunoterapije, tako prvič lahko govorimo o podaljšanju preživetja bolnikov z oddaljenimi zasevki te bolezni.

LITERATURA

1. Leccia MT, Lebbe C, Claudel JP, Narda M, Basset-Seguin N. New Vision in Photoprotection and Photorepair. *Dermatol Ther* (Heidelb) 2019; 9 (1): 103–15.
2. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14 (5): 574–97.
3. Ahcan U, Bertenjev I, Benedicic A, Bremec T, Dugonik A, Groselj A et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom. *Onkologija* 2019; 74–94.

4. Bertino G, Sersa G, De TF, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer* 2016; 63: 41–52.
5. National Comprehensive Cancer Network. Squamous Cell Skin Cancer. Pridobljeno na spletni strani https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf [2019 [cited 2019 Aug. 27];
6. Huis In 't Veld EA, Grunhagen DJ, Deroose JP, Nijsten TEC, Wouters MWJM, Verhoef C et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity cutaneous squamous cell carcinoma; an effective limb saving strategy. *Br J Cancer* 2018; 119 (4): 429–34.
7. Blatnik O, Boc M, Bremec T, Hočevár M, Karner K, Luzar B, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s karcinomom Merklvih celic. *Onkologija* 2019; 1 (13): 96–103.
8. National Comprehensive Cancer Network. Cutaneous melanoma. Pridobljeno na spletni strani https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf [2019 [cited 2019 Aug. 28];
9. Hočevár M, Stroján P, Ocvirk J, Reberšek M, Boc M, Perić B, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s kožnim melanomom. *Onkologija* 2019; 2 (12): 32–50.
10. Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, Adams DJ, Robles-Espinoza CD. Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. *J Pathol* 2019; 247 (5): 539–51.
11. Grunhagen DJ, Verhoef C. Isolated Limb Perfusion for stage III melanoma: Does it still have a role in the present era of effective systemic therapy? *Oncology (Williston Park)* 2016; 30 (12): 1045–52.