

Hana Rakuša¹

Slaba znamenja

Klinični primer z vprašanji

58-letnega svetlopoltega moškega je osebni zdravnik napotil k dermatologu, saj je žena na gospodovem hrbtu opazila novonastalo temno znamenje, ki se je po njenih navedbah v zadnjem letu povečalo. Gospod ni navajal srbečice ali krvavitve na področju znamenja. Kot najstnik je poleti vedno pomagal pri delu na polju.

Dermatolog je pri pregledu kože po celotnem hrbtu opazil več majhnih nevusov. Znamenje na desnem zgornjem delu hrbta je bilo opazno večje, temnejše in nepravilnih robov. Drugih sumljivih znamenj ni našel, področne bezgavke niso bile tipno povečane. V preostalem kliničnem statusu ni bilo posebnosti. Zdravnik je znamenje izrezal in ga poslal na histopatološki pregled.

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Kakšne so možne diferencialne diagnoze?

Patolog je podal mnenje, da gre za nodularni kožni melanom brez ulceracije debeline po Breslowu 3,8 mm.

3. Kateri so dejavniki tveganja za nastanek kožnega melanoma?
4. Kakšni bodo nadaljnji diagnostični postopki pri prikaznem bolniku?

Pri biopsiji varovalne bezgavke so v njej odkrili zasevek. Pozitronska izsevalna tomografija z računalniško tomografijo (angl. positron emission tomography with computed tomography, PET-CT) ni pokazala oddaljenih zasevkov. MRI ni prikazala zasevkov v osrednjem živčevju.

Pri molekularno-genetski opredelitvi so odkrili drugačesmiselno mutacijo gena BRAF (angl. B-Raf proto-oncogene serine/threonine-protein kinase) (zaradi točkaste mutacije v 600. kodonu se je valin zamenjal z glutamatom, BRAF V600E). Bolnikov primer je bil obravnavan na multidisciplinarnem konziliju, predlagano je bilo nadaljevanje zdravljenja.

5. Kako bi zdravili in spremljali bolnika?

Bolnik je čez tri leta v spremstvu poiskal pomoč v nujni nevrološki ambulanti. Svojci so pri njem že tri tedne opazili napredujoč kognitivni upad, zmedenost, težave z govorom in osebnostno spremenjenost. V zadnjem tednu je trikrat bruhal. Pojavila se je tudi inkontinenca.

Bolnik je bil ob sprejemu pri zavesti, orientiran v osebi, slabše orientiran v času in prostoru. Tožil je za glavobolom. Težje je sledil navodilom pri nevrološkem pregledu. Med pregledom so odkrili desnostransko periferno parezo obraznega živca in obojestransko slabši sluh. Nevrolog je opazil še diskretno šibkost udov, hiporefleksijo in ataksijo hoje. Drugih posebnosti v statusu ni opisal.

Na MRI s T1-poudarjeno sekvenco in gadolinijevim kontrastnim sredstvom je bilo opazno difuzno ojačanje signala možganskih ovojnic in hidrocefalus brez vidne tumorske spremembe.

6. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza?
7. Kako bi potrdili diagnozo?
8. Kakšne so možnosti zdravljenja?
9. Kakšna je bolnikova prognoza?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Hana Rakuša, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Odgovori

1. Pri gospodu z novonastalim nesimetričnim znamenjem, ki se povečuje, bi pomislili na kožni melanom (KM). KM je oblika kožnega raka, ki se razvije iz maligno spremenjenih melanocitov. Melanom najpogosteje vznikne v koži, pa tudi v očesu, možganskih ovojnicah, sluznici prebavil, genitalij ali analnega predela. Melanociti namreč nastanejo iz celic nevralnega grebena in se nahajajo predvsem v bazalni plasti povrhnjice, del melanocitov in prekuzorskih celic iz nevralnega grebena pa se nahaja v omejenih tkivih (1–3).

KM predstavlja približno 1 % kožnih rakov, vendar zaseva pogosteje kot drugi in je povezan z več kot 85 % smrti zaradi kožnega raka. Incidenca KM se povečuje predvsem v državah, kjer je svetlopolto prebivalstvo pretirano izpostavljeno sončnim žarkom. V Sloveniji letno zbolijo 700 prebivalcev, pogosteje ženske. V svetovnem merilu 1,5-krat pogosteje zbole vajo moški. Incidenca narašča s starostjo in je največja v šestem desetletju, kljub temu pa KM ostaja tretji najpogostejši rak pri mlajših odraslih (1, 3, 4).

2. Diferencialnodiagnostično so možni predvsem melanocitni nevusi in benigni kožni tumorji (seboroična keratoza, dermatofibrom, solarni lentigo ...), redkeje pa tudi nemelanomski kožni rak (bazalnocelični in ploščatocelični karcinom) (2).

KM najpogosteje vznikne na nespremenjeni koži, samo v 25 % iz obstoječega znamenja. Zgodnejšo prepoznavo sumljivih znamenj omogočajo merila ABCDE (Asymmetry, Border, Colour, Diameter, Evolution) (tabela 1) (1, 2, 5).

Tabela 1. Merila ABCDE (1, 5).

Izbrano merilo	Slovenski prevod	Znaki melanoma
A – Asymmetry	nesimetričnost	prečna in vzdolžna os znamenja se ne ujemata ali pa znamenje nima osne simetrije
B – Border	rob	rob je nejasen, neenakomeren ali izginjajoč
C – Colour	barva	znamenje je neenakomerno obarvano, v vsaj enem delu navadno izrazito temnejše
D – Diameter	premer	znamenje je večje od 6 mm
E – Evolution	spreminjanje	prvotne značilnosti znamenja se spreminjajo

Natančno diagnozo omogoča zgolj biopsija celotne debeline kože (1, 2, 5).

3. Tveganje za nastanek kožnega raka je večje pri svetlopoltih ljudeh in je povezano z izpostavljenostjo UV-žarkom. Tveganje za KM je večje pri izpostavljenosti v presledkih in izpostavljenosti v mladosti. Na tveganje vpliva še število displastičnih nevusov (tj. praviloma večjih nevusov nepravilnih oblik), vendar tudi pri teh posameznikih KM vznikne predvsem na predhodno nespremenjeni koži. Posameznike pa ogrožajo še imunosupresija, predhodno odstranjen KM, saj se pri 8 % bolnikov po odstranitvi KM v roku dveh let pojavi nov primarni KM, in družinska obremenjenost. V družinah z večjim tveganjem se pojavlja 5–10 % KM (1, 2).

4. Pri vsakem bolniku s spremenjenim znamenjem najprej natančno pregledamo celotno kožo in potipamo področne bezgavke. Sledi histopatološki pregled, ki je pri spremenjenih znamenjih nujen za dokončno razlikovanje med benignimi in malignimi melanocitnimi spremembami (1).

Nadaljnje ukrepanje je odvisno od histopatološkega poročila, zato mora standardizirano poročilo vsebovati vse podatke, pomembne za prognozo. Med najpomembnejšimi so (1, 2):

- debelina po Breslowu, ki predstavlja razdaljo med granularno plastjo povrhnjice in najglobljo celico KM v podkožju,
- stopnja invazije po Clarku, ki je manj objektivna in nima napovedne vrednosti, a jo zaradi uveljavljenosti vseeno navajamo,
- opis poškodb epitelija (ulceracij),
- število mitoz ($/\text{mm}^2$) in
- ocena kirurških robov.

Smiselna je tudi molekularno-genetska opredelitev KM, ki vse bolj nadomešča osnovno patohistološko opredelitev vrst KM in omogoča izbiro ustreznega tarčnega zdravljenja. Pogoste so mutacije z mitogenom aktivirane beljakovinske kinazne (angl. *mitogen activated-protein kinase*, MAPK) signalne poti. Mutacije gena *BRAF* tako odkrijemo kar pri 60 % bolnikov in so povezane z izpostavljenostjo sončni svetlobi v presledkih (1).

Patološki stadij z razvrstitvijo po sistemu TNM (angl. *tumor, node, metastasis*) je možno opredeliti po pregledu primarnega tumorja, področnih bezgavk in oddaljenih zasevkov. Pri pregledu tumorja sta najpomembnejša napovedna dejavnika debelina po Breslowu in prisotnost ulceracij; debelejši ulcerirani KM so uvrščeni v višji stadij. Možnost za razvoj zasevkov se poveča na 5–15 % pri KM, kjer debelina presega 1 mm, zato je pri tej debelini nujna biopsija varovalne bezgavke (1, 6).

V bezgavkah je možno odkriti klinično izražene ali klinično prikriti zasevke, ki se jih da potrditi le z biopsijo. Klinično izraženi zasevki, ki jih je možno zatipati ali odkriti z UZ-pregledom, predstavljajo negativni napovedni dejavnik. Višji stadij dodelimo tudi bolnikom z več prizadetimi bezgavkami. Pri bolnikih brez oddaljenih zasevkov je prizadetost bezgavk najpomembnejši dejavnik izida bolezni (1).

Vsi bolniki z oddaljenimi zasevki so uvrščeni v najvišji klinični stadij, vendar se preživetje bolnikov razlikuje glede na mesto zasevkov. Najboljšo prognozo imajo bolniki z oddaljenimi zasevki kože in podkožja, kjer je petletno preživetje 23 %, slabšo bolniki z zasevki v pljučih in sluznicah, najslabšo pa bolniki z zasevki v osrednjem živčevju, kjer je petletno preživetje manj kot 10 % (1, 6).

Slikovne metode so nepogrešljive pri diagnostiki KM. Pri debelejših znamenjih je za ugotavljanje prisotnosti večjih zasevkov v področnih bezgavkah zaradi svoje specifičnosti najbolj uporaben UZ, ki je kot oblika slikovnega nadzora uporaben tudi pri pridobivanju bioptov. Pri kliničnem stadiju III (prizadete so področne bezgavke) je za izključitev oddaljenih zasevkov najbolj smiselna uporaba PET-CT, ki zaradi možnih lažno pozitivnih rezultatov ni indicirana pri bolnikih z nižjimi stadiji, kjer je tveganje za zasevanje manjše. PET-CT ni ustrezna preiskovalna metoda za izključitev zasevkov v osrednjem živčevju, zato jo je treba združevati z MRI glave (1, 7).

Pri prikazanem bolniku bi, glede na sistem razvrščanja TNM, tumorju zaradi debeline in odsotnosti ulceracij dodelili oznako T3a. Ker je debelina presegala 1 mm, je bila nujna biopsija varovalne bezgavke, ki je pokazala zasevek v eni bezgavki (N1a po sistemu TNM). Patološki stadij bolnika je ustrezal kliničnemu stadiju III, zato je bilo za izključevanje oddaljenih zasevkov treba izvesti PET-CT in MRI, ki pri bolniku nista pokazala zasevkov (M0 po sistemu TNM). Ker so v področni bezgavki odkrili zasevek, so primer obravnavali na multidisciplinarnem konziliju, kjer so se odločali o dopolnilnem zdravljenju. Zaradi odločanja o tarčnem zdravljenju je bilo smiselno opredeliti tudi molekularno-genetske značilnosti KM. Če bolnik ne bi bil primeren kandidat za dopolnilno zdravljenje, bi se lahko odločili za UZ-sledenje ali disekcijo bezgavčne lože (1, 8).

5. Bolnike z visokim tveganjem za ponovitev KM (debelina, ki presega 2 mm, in/ali prisotnost ulceracij in/ali prisotnost zasevkov v bezgavkah) je smiselno dopolnilno sistemsko zdraviti. To je bilo dolgo časa možno le z interferonom (IFN) α , čeprav v raziskavah niso uspeli enoznačno potrditi njegovega vpliva na podaljšano preživetje. Sodobna priporočila za obravnavo bolnika s KM pri bolnikih v stadiju III z znano mutacijo *BRAF* narekujejo uporabo tarčnih zaviralcev serinske/treoninske beljakovinske kinaze B-raf (angl. *serine/threonine-protein kinase B-raf*, *BRAF*), dabrafeniba, in z mitogeni aktivirane beljakovinske kinaze kinaze (angl. *mitogen-activated protein kinase kinase*, *MEK*) v *MAPK* signalni poti, trametiniba, po predpisani shemi eno leto. Sočasna uporaba obeh kemoterapevtikov upočasni razvoj odpornosti in poveča uspeh zdravljenja. Ker disekcija celotne bezgavčne lože ne predstavlja več metode prvega izbora ob zasevku v varovalni bezgavki, je treba bezgavčno ložo UZ-spremljati tudi v času dopolnilnega sistemskega zdravljenja.

Po končanem zdravljenju bi priporočali še sledenje bolnika; prvi dve leti vsake štiri mesece, do petega leta vsakih šest mesecev pri lečečem onkologu, nato pa dosmrtno vsako leto pri dermatologu (1, 8, 9).

6. Zasevanje KM v osrednje živčevje je najverjetnejši vzrok subakutne nevrološke simptomatike bolnikov z znanim primarnim KM, v do 5 % pa do zasevanja in nevroloških simptomov pride še pred odkritjem primarnega KM. Retrospektivne raziskave so pokazale, da se zasevki v osrednjem živčevju pojavijo pri 40–60 % bolnikov z razširjeno boleznijo, kar pomeni, da KM v osrednje živčevje zaseva pogosteje kot drugi raki (10). Najpogosteje se razvije več nodularnih parenhimskih zasevkov, posebno obliko zasevanja KM pa predstavlja karcinoma možganskih ovojnic (KMO), ki se razvije pri 5 % bolnikov z napredovalo boleznijo. KMO je lahko pridružena parenhimskim zasevkom ali se razvije samostojno. Simptomi niso značilni in ne omogočajo umestitve okvare, temveč nakazujejo na difuzen proces. V grobem je možno ločiti znake povišanega znotrajlobanjskega tlaka (glavobol in bruhanje), znake prizadetosti velikih možganov (kognitivni upad, osebnostne spremembe, težave z govorom), zadnje možganske kotanje z možganskim deblom (okvare možganskih živcev, ataksija) in hrbtenjačnega kanala (mišična šibkost, radikularne bolečine, hiporefleksija) (10, 11). Glede na raznolikost simptomov in izvid MRI je KMO najverjetnejša diagnoza.

7. MRI je najprimernejša slikovna metoda za prikaz KMO. Na T1-poudarjeni sekvenci z gadolinijevim kontrastnim sredstvom je možno prikazati difuzno ojačitev možganskih ovojnic, morebitno subarahnoidalno maso in hidrocefalus. Tudi MRI hrbtenjačnega kanala lahko prikaže ojačitev ovojnic in prisotnost morebitne mase ob koreninah spinalnih živcev (11, 12).

Če znotrajlobanjski tlak ni povišan, je diagnozo priporočeno potrditi še z lumbalno punkcijo in laboratorijsko analizo ter citološkim pregledom možgansko-hrbtenjačne tekočine. Značilne najdbe so šibko izražena pleocitoza, znižana raven glukoze in povišana raven beljakovin v možgansko-hrbtenjačni tekočini (10).

Za ustrezen citološki pregled možgansko-hrbtenjačne tekočine, ki ostaja zlati standard pri diagnostiki KMO, je treba zagotoviti vsaj 10 ml tekočine, saj je tako občutljivost metode večja. Punkcijo je ob negativnem izvidu in prisotnem kliničnem sumu možno ponoviti. Mogoče je odkriti tudi tumorske označevalce in osamiti prosto DNA ter s sekvenciranjem naslednje generacije določiti prisotnost značilnih mutacij (10, 11).

8. Radioterapija je pomembna za lajšanje simptomov, pozitivno vpliva predvsem na bolečino in simptome zaradi hidrocefalusa ter povečuje učinkovitost intratekalnih kemoterapevtikov, ne vpliva pa na preživetje (10, 11).

Bolniki s KMO so bili pogosto izključeni iz raziskav o zdravljenju, zato je kliničnih podatkov o vplivu kemoterapevtikov na preživetje malo. Možni sta intratekalna ali sistemska kemoterapija. Intratekalna kemoterapija je smiselna zaradi difuzne prizadetosti živčevja, vendar poveča tveganje za aseptični in bakterijski meningitis, epileptične napade in levkencefalopatijo. Za sistemsko uporabo je primeren temozolomid, ki prečka krvno-možgansko pregrado (10, 11).

Obetavno možnost pri primerih z znano mutacijo *BRAF* predstavlja tarčno zdravljenje z zaviralcem žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), bevacizumabom, in zaviralcem *BRAF*, dabrafenibom, ki ga je možno združevati z zaviralcem MAPK, trametinibom.

Pri KMO so uspešno preizkusili tudi imunoterapijo z IFN α 2b, interlevkinom (IL) 2 in novejšim zdravilom ipilumabom. Ipilumab zavira citotoksični T-limfocitni antigen (CTLA4) in tako poveča aktivnost citotoksičnih limfocitov, ki odstranjujejo rakavo spremenjene celice. Imunoterapija, združena z radioterapijo, zato pogosto predstavlja temelj zdravljenja, čeprav je jasnih smernic malo (13).

9. Prognoza je najslabša ravno pri bolnikih s prizadetostjo osrednjega živčevja, vključnost možganskih ovojnic pa predstavlja dodaten negativen napovedni dejavnik. Bolezen hitro napreduje, srednje preživetje znaša 8–10 tednov. Na slabši izid vplivajo še pozna diagnoza, omejeno število raziskav in jasnih smernic ter spremenljiv odgovor na zdravljenje (10, 11).

ZAHVALA

Najlepše se zahvaljujem doc. dr. Barbari Perić z Onkološkega inštituta Ljubljana, ki mi je bila s svojimi izkušnjami v veliko pomoč pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Perić B. Raki kože. In: Strojan P, Hočevar M, eds. *Onkologija, učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2018. p. 418–44.
2. Heistein JB, Acharya U, Mukkamalla SKR. Malignant melanoma [internet]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing. c2022 [citirano 2022 Aug 20]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>
3. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of melanoma. *Med Sci*. 2021; 9 (4): 63.
4. ACS: Types of cancers that develop in young adults [internet]. Atlanta: American Cancer Society; c2022 [citirano 2022 Aug 20]. Dosegljivo na: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-young-adults/cancers-in-young-adults.html>
5. Bartenjev I. Zgodnje prepoznavanje melanoma kože. *Radiol Oncol*. 2007; 41 (Supl 1): S18–21.
6. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, et al. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life*. 2014; 7 (4): 572–76.
7. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (2): 129–42.
8. Reberšek M. Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020.
9. Stege H, Haist M, Nikfarjam U, et al. The status of adjuvant and neoadjuvant melanoma therapy, new developments and upcoming challenges. *Target Oncol*. 2021; 16 (5): 537–52.
10. Cohen JV, Tawbi H, Margolin KA, et al. Melanoma central nervous system metastases: Current approaches, challenges, and opportunities. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016; 29 (6): 627–42.
11. Batool A, Kasi A. Leptomeningeal carcinomatosis [internet]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing. 2022 [citirano 2022 Aug 20]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499862/>
12. Žnidarič T, Ratoša I. Karcinoma možganskih ovojnic in rak dojke: 11-letni rezultati zdravljenja z obsevanjem. *Onkologija*. 2019; 23 (1): 18–26.
13. Smalley KSM, Fedorenko IV, Kenchappa RS, et al. Managing leptomeningeal melanoma metastases in the era of immune and targeted therapy. *Int J Cancer*. 2016; 139 (6): 1195–201.