KOŽNI MELANOM

Kaj mora vsakdo vedeti o tej bolezni

Sončen dan, sončen človek.
Zdravje, veselje in sreča.
Prijetni trenutki, ki lepšajo naše življenje.
Vse to je povezano s soncem.
Vendar, kot večina stvari v našem življenju,
ima sonce, čeprav tako toplo in svetlo,
tudi neprijetno plat in negativen vpliv
na zdravje, kadar ga je preveč
in ob nepravem času dneva.
In ko se to zgodi, je dobro vedeti več.
Ta drobna in priročna knjižica naj vam bo
v pomoč, kajti napisali so jo strokovnjaki,
ki o melanomu vedo največ.
Z željo, da bi uživali v soncu.

Ana Žličar, predsednica
Društva onkoloških bolnikov Slovenije

KAJ JE KOŽNI MELANOM?

Melanom je oblika kožnega raka, ki se razvije iz celic kože, specializiranih za tvorbo melanina (*melanociti*). Melanin je barvilo, ki ščiti kožo pred sončnimi žarki. Žarki, ki okvarijo melanocite, povzročijo nastanek kožnega melanoma.

Za kožnim melanomom letno v Sloveniji zboli približno 700 ljudi. Kljub temu da predstavlja zgolj 3 % vseh kožnih rakov, je ravno ta melanom tisti, ki povzroči največ smrti. Najpogosteje izmed vseh kožnih rakov namreč zaseva v bezgavke in oddaljene organe. V svetu velja tudi za obliko raka, ki je napogostejša v starostni skupini od 20 do 30 let in povzroči največ smrti med ženskami, starimi od 25 do 30 let.

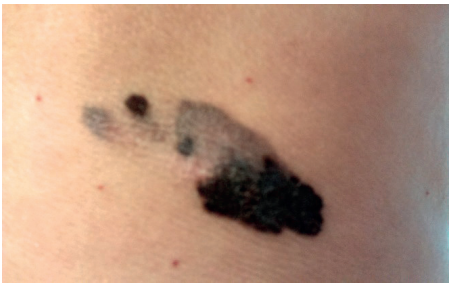
Kožni melanom se najpogosteje pojavi nenadoma kot nepravilno črno, rjavo ali rožnato znamenje ali pa prične že obstoječe znamenje rasti in spreminjati obliko ter barvo. Kožni melanom se pri svetlopoltih osebah najpogosteje razvije na trupu pri moških in na golenih pri ženskah. Pri temnopoltih se ta oblika kožnega raka pogosteje razvije v obliki madeža podnohtja, kar imenujemo *subungvalni* ali *akralni lentiginozni melanom*, ki je pri svetlopoltih redek. Ker je redek, to spremembo nohta pogosto zamenjajo za poškodbo ali glivično okužbo.

Pravočasno odkrit kožni melanom je najpogosteje povsem ozdravljiv.

Poleg kožnega melanoma poznamo tudi druge oblike tega raka. Tako prognoza kot zdravljenje teh oblik se razlikujejo.

Katere so oblike kožnega melanoma?

Najpogostejša oblika je **povrhnje rastoči melanom** (*angl. superficial spreading melanoma)* in predstavlja 70 % vseh kožnih melanomov; običajno se razvije iz že obstoječega znamenja.



Povrhnje rastoč melanom kože hrbta

Nodularni melanom je druga najpogostejša oblika; predstavlja 15 do 30 % vseh kožnih melanomov in raste znatno hitreje kot povrhnje rastoči.

Nodularni melanom lasišča

Lentigo maligni melanom predstavlja 4 do 10 % vseh kožnih melanomov; pojavi se v obliki velike neenakomerno obarvane pege, najpogosteje na ženskem obrazu po 50. letu starosti; raste počasi in redko zaseva.

Lentigo maligni melanom

Akralni lentiginozni melanom predstavlja zgolj 2 do 8 % vseh kožnih melanomov svetlopoltih; pojavlja se na dlaneh, podplatih ali pod nohtom.

Akralni melanom pete

Med druge oblike melanoma sodita tudi **sluznični melanom** in **očesni melanom** (melanom konjunktive, uvealni melanom).

Kateri so dejavniki tveganja za njegov nastanek?

Dejavniki tveganja so tisti dejavniki, ki povečajo tveganje za pojav kožnega melanoma. Sončni žarki oziroma s sončnimi žarki povzročene poškodbe kože so

najpomembnejši dejavnik tveganja. Enako kot sončni žarki so nevarni tudi žarki solarija.

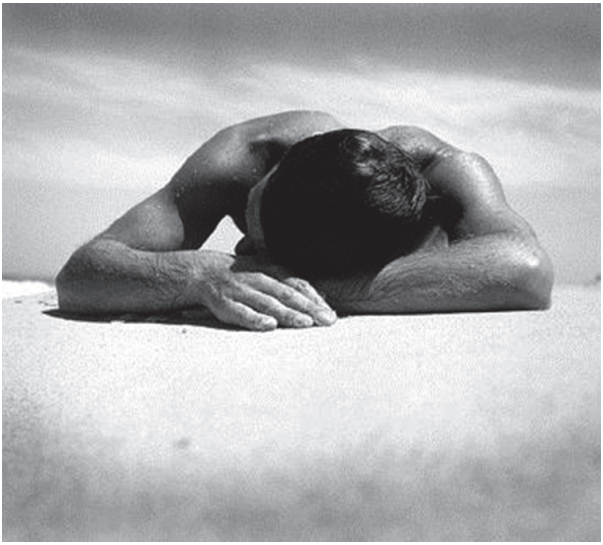
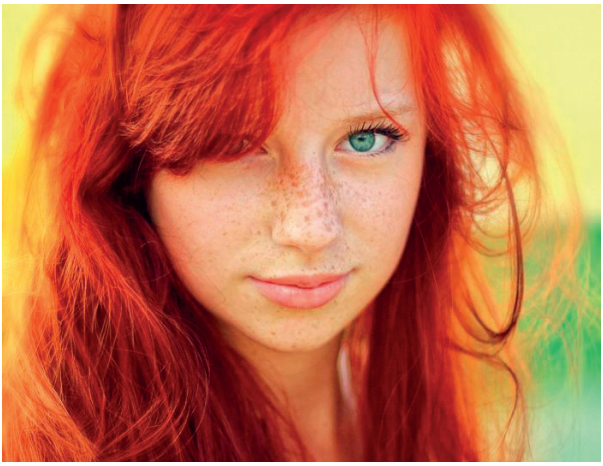


Foto: Max Dupain

Poleg izpostavljenosti sončnim žarkom povečajo tveganje za nastanek kožnega melanoma naslednji dejavniki:

- svetla polt; svetlopolte osebe modrih oči imajo večje tveganje za nastanek melanoma; svetli ali rdeči lasje; koža, ki je na soncu hitro opečena,
- številna melanocitna znamenja,
- sindrom atipičnih melanocitnih znamenj,
- družinski član ali več članov, ki so zboleli za kožnim melanomom,
- že zdravljen kožni melanom.

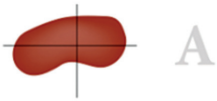
Vsi, ki imajo katerega od dejavnikov tveganja, seveda ne zbolijo za kožnim melanomom. Kljub temu pa svetujemo posvet z družinskim zdravnikom ali dermatologom, če ocenjujete, da za vas veljajo našteti dejavniki tveganja.



Kako prepoznamo kožni melanom?

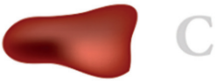
Kljub temu da se simptomi kožnega melanoma lahko med bolniki razlikujejo, so merila ABCDE za prepoznavo kožnega melanoma preprost in lahko zapomljiv pripomoček prepoznave tega kožnega tumorja:

***A**simetrija* – vzdolžna in prečna os tumorja se razlikujeta.

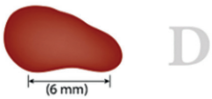


***B**order ali rob* – rob tumorja je nazobčan, nepravilen.

***C**olor ali barva* – tumor spreminja barvo, postaja temnejši, vsebuje več odtenkov.



***D**iameter ali premer* – tumor je večjega premera od 5 mm.



***E**volucija ali spreminjanje* – tumor raste v višino ali širino.

POSTAVITEV DIAGNOZE

Zelo pomembno je, da je kožni melanom odkrit in zdravljen pravočasno. Če ste opazili sumljivo znamenje, se o tem posvetujte z osebnim zdravnikom. Ta vas bo napotil na pregled k dermatologu, v primeru izrazito spremenjenega znamenja pa h kirurgu, ki bo znamenje odstranil. Osebni zdravnik lahko biopsijo kože opravi tudi sam.

Preiskave za postavitev diagnoze

Za postavitev diagnoze kožnega melanoma ni dovolj zgolj pregled, potrebna je *biopsija* prizadete kože. Spremembe kože torej ne smemo zgolj zamrzniti, kavterizirati (odstraniti z vročim instrumentom) ali kako drugače povrhnje odstraniti. Potreben je izrez prizadete kože, tkivo pa mora v celoti pregledati patolog. Šele on lahko na osnovi pregleda vzorca potrdi diagnozo kožnega melanoma ali nam zagotovi, da gre za nenevarno (benigno) spremembo.

Biopsijo kože lahko opravimo na enega od naslednjih načinov:

- *Ekscizijska biopsija* – prizadeto kožo kirurg infiltrira z lokalnim anestetikom in predel vretenasto izreže. Nastalo rano zašije. Poseg opravi ambulantno.
- *Punch-biopsija* – zdravnik s posebnim orodjem odstrani cilinder kožnega tkiva s prizadetega področja.
- *Shave-biopsija* – zdravnik povrhnje odstrani del tkiva prizadete kože.

V vseh primerih patolog pregleda odstranjen del kože. Priporočljivo je, da vzorec kože pregleda patolog z dodatnim znanjem s področja kožnih tumorjev.

Včasih je namreč zelo težko ločiti med kožnim melanomom, nenevarnim melanocitnim tumorjem ali drugo obliko kožnega raka.

Neinvazivna oblika kožnega melanoma, melanom *in situ*

Večina odstranjenih sprememb kože je nenevarnih ali pa sodijo med tako imenovane nemelanomske kožne rake (*bazalnocelični* in *ploščatocelični kožni rak*). Tudi v primeru kožnega melanoma ne gre vedno za obliko bolezni, ki bi zahtevala nadaljnjo obravnavo. Ločimo namreč neinvazivno obliko kožnega melanoma ali melanom *in situ*, pri katerem zadostuje zgolj izrez kože s 5 mm dodatnega roba zdrave kože ob tumorju.

Invazivna oblika kožnega melanoma

Če je na osnovi patološkega izvida postavljena diagnoza invazivne oblike kožnega melanoma, je zelo pomembno, kako debel je melanom oz. kako globoko v koži raste. Temu podatku rečemo debelina tumorja po Breslowu in mora biti vedno opisan v patološkem izvidu po opravljeni biopsiji. Pri vseh melanomih, ki so tanjši od 0,8 mm, za postavitev dokončne diagnoze in stadija bolezni niso potrebne nobene dodatne preiskave. Pri melanomih, debelejših od 0,8 mm, pa opravimo dodatne preiskave in posege, s pomočjo katerih skušamo opredeliti, ali se je kožni melanom razširil po telesu. Takšne dodatne preiskave in postopki so lahko (v večini primerov niso potrebne vse naštete):

- limfoscintigrafija in biopsija varovalne bezgavke,
- PET - CT,

- CT trebuha in prsnega koša,
- CT glave s kontrastom,
- MRI glave.

Na osnovi opravljenih preiskav in posegov bo mogoče sklepati o stadiju kožnega melanoma. Kirurg onkolog vam bo glede na zbrane podatke svetoval nadaljnje kirurško zdravljenje ali pa boste, po posvetu multidisciplinarnega konzilija za kožni melanom, zdravljenje nadaljevali s sistemsko terapijo. Zdravljenje kožnega melanoma skušamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana z multidisciplinarnim pristopom prilagoditi vsakemu posamezniku.

Opredelitev stadija bolezni

Ob odkritju kožnega melanoma je pomembno, da določimo stadij oz. obseg bolezni in kam po telesu se je razširila. Podatek, kakšen je obseg bolezni v telesu, je pomemben, saj vpliva na način zdravljenja in na prognozo bolezni.

Za določitev stadija kožnega melanoma potrebujemo naslednje podatke:

- *debelina melanoma v koži kot tudi druge mikroskopske značilnosti,*
- *širjenje na regionalne bezgavke – koliko bezgavk je obolelih in kakšne velikosti so zasevki,*
- *morebitni zasevki drugje v telesu in kje se nahajajo,*
- *vrednost laktatne dehidrogenaze (LDH) v krvi pri bolnikih stadija 4.*

Stadij 1 in 2 določa predvsem debelina kožnega tumorja oz. njegove mikroskopske lastnosti. Stadij 3 določa širjenje na regionalne bezgavke in prisotnost zasevkov v bezgavkah. Stadij 4 označuje širjenje bolezni na druge organe, kot so pljuča, jetra ali možgani.

Stadiji melanoma

Stadij 0 (melanom in situ)

- Tumor ne sega prek povrhnje plasti kože (*epidermisa*).
- Ne zaseva v bezgavke niti v oddaljene organe.
- Tveganje za ponovitev bolezni in pojav zasevkov je izredno nizko.*

Stadij 1

- Debelina melanoma je do 2 mm, z ali brez ulceracije (odsotnost epidermisa nad melanomom, ki jo določi patolog).
- Ni zasevkov v bezgavkah niti v oddaljenih organih.
- Tveganje za ponovitev bolezni in pojav zasevkov je nizko*.

Stadij 1 delimo na dva podrazreda:

Stadij 1A

- Debelina tumorja je manj kot 0,8 mm, brez ulceracije in brez zasevkov v bezgavkah ali drugod.

Stadij 1B

- Debelina tumorja je od 0,8 do 2,0 mm, brez ulceracije.
- Debelina tumorja je manj kot 0,8 oz. 1,0 mm, z ulceracijo.
- V bezgavkah ali drugod ni zasevkov.

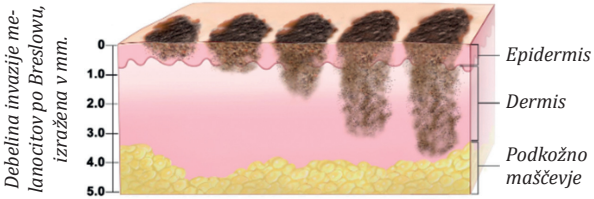
Stadij 2

- Odvisen je od debeline melanoma in od prisotnosti ulceracije (odsotnost epidermisa nad melanomom, ki jo določi patolog).

---

* Ocena tveganja za ponovitev bolezni ali pojav zasevkov temelji na statistični analizi podatkov in odraža povprečje; posameznikova prognoza in preživetje sta odvisni od številnih individualnih dejavnikov.

- Ni zasevkov v bezgavkah niti v oddaljenih organih.
- Ob ustreznem zdravljenju je tveganje za ponovitev bolezni in pojav zasevkov zmerno do visoko*.



Stadij 2 ima 3 podrazrede:

Stadij 2A

- Debelina tumorja je 1,0–2,0 mm, z ulceracijo.
- Debelina tumorja je 2,01–4,0 mm, brez ulceracije.
- Ni zasevkov v bezgavkah niti v oddaljenih organih.

Stadij 2B

- Debelina tumorja je 2,01–4,0 mm, z ulceracijo.
- Debelina tumorja je več kot 4,0 mm, brez ulceracije.
- Ni zasevkov v bezgavkah niti v oddaljenih organih.

Stadij 2C

- Debelina tumorja je več kot 4,0 mm, z ulceracijo.
- Ni zasevkov v bezgavkah niti v oddaljenih organih.

Stadij 3

- Tumor se je v obliki zasevkov razširil na regionalne bezgavke.

- Prisotni so lahko zasevki *in transit* ali satelitski mikrozasevki.
- Ni zasevkov v oddaljenih organih.
- Ob ustreznem zdravljenju je tveganje za ponovitev bolezni in pojav zasevkov zmerno do visoko*.

Stadij 3 določajo tri glavne lastnosti: ulceracija, število obolelih bezgavk in podatek, ali je zasevek v bezgavki klinično okulten (viden zgolj z mikroskopom) ali klinično očiten (zaradi zasevka povečano bezgavko lahko otipamo ali odkrijemo s pomočjo ultrazvočne preiskave).

Poznamo štiri podrazrede stadija 3:

Stadij 3A

- Debelina tumorja je manj kot 2,0 mm. Klinično okultni zasevki so v 1, 2 ali 3 bezgavkah, brez ulceracije.
- Debelina tumorja je manj kot 1,0 mm. Klinično okultni zasevki so v 1, 2 ali 3 bezgavkah, z ulceracijo.
- Ni oddaljenih zasevkov.

Stadij 3B, če primarni tumor ni ulceriran

- Debelina tumorja je manj kot 2,0 mm. Zasevki so v 1, 2 ali 3 bezgavkah s klinično odkritim zasevkom v 1. bezgavki.
- Debelina tumorja je 2,0 – 4,0 mm. Zasevki so v 1, 2 ali 3 bezgavkah s klinično odkritim zasevkom v 1. bezgavki.
- Tumor je katerekoli debeline, vse do 4,0 mm. V bezgavkah ni zasevkov, prisotni pa so zasevki *in transit* ali satelitski mikrozasevki.

Stadij 3B, če je primarni tumor ulceriran

- Debelina tumorja je manj kot 1,0 mm. Zasevki so v 1, 2 ali 3 bezgavkah, klinično pa je odkrit zasevek v 1. bezgavki.
- Debelina tumorja je 1,0–2,0 mm. Zasevki so v 1, 2 ali 3 bezgavkah ali pa je klinično odkrit zasevek v 1. bezgavki.
- Debelina tumorja je manj kot 2,0 mm brez zasevkov v bezgavkah; prisotni so zasevki *in transit* ali satelitski mikrozasevki.

Stadij 3C, če primarni tumor ni ulceriran

- Debelina tumorja je manj kot 4,0 mm, prisotna pa je tudi ena od naslednjih značilnosti:
  - prisotni so zasevki *in transit* ali satelitski mikrozasevki,
  - klinično okultni zasevki so v 4 bezgavkah,
  - klinično očitni zasevki so v 2 bezgavkah ali
  - prisoten je paket zlepljenih obolelih bezgavk.
- Debelina tumorja je 4,0 mm ali več, prisotna pa je tudi ena od naslednjih značilnosti:
  - prisotni so zasevki *in transit* ali satelitski mikrozasevki,
  - v bezgavki je zasevek ali
  - oboje od navedenega.

Stadij 3C, če je primarni tumor ulceriran

- Debelina tumorja je manj kot 2,0 mm, v bezgavki je zasevek; prisotni so zasevki *in transit* ali satelitski mikrozasevki.
- Debelina tumorja je manj kot 2,0 mm, prisotna pa je tudi ena od naslednjih značilnosti:
  - zasevek je v bezgavki, poleg tega pa še zasevki *in transit* ali satelitski mikrozasevki,
  - zasevki v 4 ali več bezgavkah,

  - klinično očitni zasevki v 2 ali več bezgavkah ali
  - prisoten je paket zlepljenih obolelih bezgavk.
- Debelina tumorja je 2,0 do 4,0 mm, prisotna pa je tudi ena od naslednjih značilnosti:
  - zasevek je v bezgavki, poleg tega pa še zasevki *in transit* ali satelitski mikrozasevki,
  - zasevki v 4 ali več bezgavkah,
  - klinično očitni zasevki v 2 ali več bezgavkah ali
  - prisoten je paket zlepljenih obolelih bezgavk.

Stadij 4

Melanom je zaseval v oddaljene bezgavke ali druge organe (koža, jetra, pljuča, možgani).

ZDRAVLJENJE KOŽNEGA MELANOMA

Poleg različnega obsega bolezni se kožni melanomi pri različnih bolnikih med seboj razlikujejo tudi glede na molekularne in celične spremembe, ki so privedle do nastanka bolezni. Obsegu bolezni in tem spremembam skušamo zato prilagoditi tudi način zdravljenja, ki ni enak pri vseh bolnikih s kožnim melanomom.

Če je kožni melanom odkrit zgodaj, je v veliki večini primerov ozdravljiv. Kirurško zdravljenje je glavno in največkrat edino zdravljenje, ki ga bolniki z zgodnjim melanomom potrebujejo. Pri napredovalih melanomih pa vključimo še druge načine zdravljenja – obsevanje in zdravljenje z zdravili.

Kirurško zdravljenje

Predlagano kirurško zdravljenje je odvisno predvsem od debeline melanoma. Približno polovica kožnih melanomih v Sloveniji je tanjših od 0,8 mm. Ti imajo zelo redko dodatne mikroskopske značilnosti (ulceracija ali visoko število mitoz/mm^2), ki bi govorile v prid bolj agresivni obliki tumorja z večjo možnostjo zasevanja v regionalne bezgavke ali drugam po telesu. Pri teh bolnikih je zato edino potrebno zdravljenje širok izrez kožnega melanoma z varnostnim robom 1 cm zdrave kože. Poseg opravimo ambulantno v lokalni anesteziji in rano zašijemo. Celjenje traja nekaj tednov in v veliki večini primerov poteka brez zapletov. Redko lahko pride do vnetja v področju rane ali celo do njenega razprtja, ki zato podaljša celjenje.

Širok izrez kožnega tumorja

Pri kožnih melanomih, debelejših od 0,8 mm, pa je verjetnost zasevanja v regionalne bezgavke že večja od 10 %, zato poleg širokega izreza kože z varnostnim robom 1–2 cm predlagamo tudi **biopsijo varovalne bezgavke**. Varovalna bezgavka je tista , v katero najprej priteče limfa s področja kože, na katerem je nastal kožni melanom, in je zato v primeru zasevanja melanomskih celic po limfi prva prizadeta. **Podatek o zasevkih v varovalni bezgavki je najpomembnejši prognostični podatek**. Biopsijo varovalne bezgavke napravimo hkrati s širokim izrezom mesta primarnega melanoma. Poseg v večini primerov opravimo v splošni anesteziji. Pri širokem izrezu kože z varnostnim robom 1–2 cm rane ni vedno mogoče zašiti. V teh primerih uporabimo kožne presadke, pri katerem nastalo rano po širokem izrezu pokrijemo z zdravo kožo z drugega dela telesa. Rana, pokrita s kožnim presadkom, in odvzemno mesto se običajno zacelita v nekaj tednih. Biopsija varovalne bezgavke v veliki večini primerov poteka brez zapletov, saj je to minimalno invaziven poseg. Redko lahko pride do vnetja ali celo razprtja rane. Ker pri biopsiji varovalne bezgavke prekinemo del limfnih poti v regionalni bezgavčni loži (vrat, pazduha, dimlje), lahko pride po posegu do začasnega nabiranja limfne tekočine (serom), ki se kaže kot neboleča oteklina. V večini primerov sama spontano izgine v nekaj tednih, redko pa je potrebna neboleča izpraznitvena punkcija, ki jo opravi kirurg ob prvi kontroli po posegu. Serom nastane največkrat v dimljah, zelo redko pa na vratu.

Ročna sonda za iskanje varovalne bezgavke, ki jo uporabi kirurg med posegom

Modro obarvana varovalna bezgavka

Zasevke v regionalnih bezgavkah ima približno 20 % bolnikov s kožnim melanomom. Verjetnost zasevanja se povečuje z naraščanjem debeline kožnega melanoma in pri ulceraciji le-tega. Pri enako debelih melanomih je verjetnost zasevanja v bezgavke večja pri mlajših osebah, s starostjo pa upada. Pri večini bolnikov odkrijemo zasevke v bezgavkah z biopsijo varovalne bezgavke, ki pokaže zasevke, ko so ti še premajhni, da bi jih lahko zatipali ali odkrili z ultrazvokom. Pri nekaterih bolnikih pa so lahko zasevki v bezgavkah dovolj veliki, da jih zatipamo ali odkrijemo z

ultrazvokom že ob sami postavitvi diagnoze. Pri vseh bolnikih z zasevki v bezgavkah opravimo dodatne preiskave za izključitev/potrditev zasevkov drugod po telesu.

Če izključimo zasevke drugod po telesu, potem lahko zdravimo zasevke v bezgavkah najprej kirurško z *radikalno limfadenektomijo*. Z operacijo v splošni anesteziji odstranimo celotno bezgavčno ložo. V področje odstranjenih bezgavk na koncu operacije vstavimo drenažno cevko, ki preprečuje, da bi se nabirala limfa v operiranem področju. Cevko odstranimo, ko se količina tekočine zmanjša pod 30–50 ml/dan. To se zgodi najhitreje na vratu (3–5 dni) in najpočasneje v dimljah (po 3–4 tednih). Manjši zapleti po takšnih operacijah (serom, spremenjen občutek za dotik na koži vratu, roke ali noge) so praktično pravilo. Večje zaplete (vnetje rane, ki zahteva dodatne kirurške posege, in limfedem z otekanjem okončine) lahko pričakujemo vsaj v 20 % primerov, zlasti v dimljah. Pogostost zapletov je glavni razlog, da pristopamo k tem operacijam selektivno. Operacijo predlagamo vedno pri zasevkih, ki so tako veliki, da smo jih odkrili klinično. Pri zasevkih, odkritih z biopsijo varovalne bezgavke, pa pri odločitvi o radikalni limfadenektomiji upoštevamo velikost zasevkov v varovalni bezgavki in podatek, v kateri bezgavčni loži so. Če so le-ti manjši od 0,3 mm, potem radikalna limfadenektomija ni potrebna. Pri zasevkih, večjih od 0,3 mm, opravimo radikalno limfadenektomijo v večini primerov na vratu, manj pogosto v pazduhi in samo izjemoma v dimljah.

Pri večini bolnikov z zasevki v regionalnih bezgavkah (izjema so samo bolniki, pri katerih so zasevki manjši od 0,3 mm) je po končanem kirurškem zdravljenju indicirano še dodatno dopolnilno zdravljenje, katerega namen je zmanjšati verjetnost ponovitve bolezni.

V ta namen uporabljamo enake načine zdravljenja kot pri bolnikih z zasevki drugod po telesu (metastatski melanom – stadij 4). Odločitev o takšnem zdravljenju vedno sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju, pri katerem sodelujejo strokovnjaki različnih strok – onkološki kirurg, internist onkolog, radioterapevt in dermatolog. Pri tem upoštevamo tako bolezen (obseg in molekularne značilnosti melanoma) kakor tudi splošno stanje bolnika, njegove spremljajoče bolezni in morebitne zadržke do predlaganega zdravljenja. Glavni obliki takšnega zdravljenje sta obsevanje in sistemsko zdravljenje.

Zdravljenje z radioterapijo

Radioterapija je zdravljenje z obsevanjem z visokenergijskimi ionizirajočimi žarki, ki so usmerjeni v tumor. Ko žarek doseže tumor, uniči DNK v tumorskih celicah, kar vodi v propad tako poškodovanih celic.

Zdravljenje z radioterapijo

Pri melanomu se radioterapija uporablja na več načinov. Obsevanje lahko poteka:

- *Po operaciji melanoma*: obsevano je operirano področje, z namenom da se uničijo me-

lanomske celice, ki niso bile odstranjene z operacijo. S tem se zmanjša verjetnost, da bi se bolezen ponovila v operiranem področju.

- *Hkrati z imunoterapijo ali drugimi vrstami sistemske terapije*: namen takega zdravljenja je doseči, da bi odgovor na zdravljenje trajal čim dlje. V primeru kombiniranja radioterapije in imunoterapije naj bi ionizirajoči žarki dodatno spodbudili imunski sistem bolnika in prispevali k večji učinkovitosti imunoterapije.
- *Pri metastatski obliki bolezni:* radioterapija lahko učinkovito zmanjša ali odpravi simptome, ki jih povzročajo zasevki melanoma v različnih delih telesa.

Zdravljenje melanoma z obsevanjem je skrbno načrtovano. Potreba po tej vrsti zdravljenja oz. potencialna dobrobit radioterapije se oceni pri vsakem bolniku posebej. Za bolnike, ki jim je svetovano zdravljenje z obsevanjem, se izdela individualni načrt; doza ionizirajočega sevanja, ki bi naj jo bolnik prejel, je skrbno pretehtana: bolnik jo lahko prejme v enem ali pa v več zaporednih odmerkih. Vsi postopki v procesu priprave na obsevanje so skrbno nadzorovani, da bi s čim večjo verjetnostjo dosegli namen zdravljenja: uničili tumor in ob tem povzročili čim manj stranskih učinkov.

V teh primerih se lahko uporabljajo *različne sodobne obsevalne tehnike*. Na izbor najprimernejše vplivajo različni dejavniki, kot so velikost tumorja, njegova lega v telesu in odnos do okolnih anatomskih struktur:

- *Intenzitetno modulirana radioterapija (IMRT)* omogoča bolj natančno oblikovanje visokodoznega področja (glede na želeno obliko oz. obliko tumorja – tarče) in s tem zmanjšuje tveganje za poškodbe okolnih zdravih tkiv.

- *Stereotaktična radioterapija* omogoča obsevanje z enim samim (ali manjšim številom) zelo visokim(h) odmerkom(v) doze, ki je (so) usmerjen(i) neposredno v tumor. Ker ni sočasnega obsevanja širšega pasu tkiva v okolici tumorja kot pri drugih vrstah obsevaj, je manj neželenih učinkov obsevanja.

Pri obeh omenjenih, pa tudi pri drugih enostavnejših tehnikah radioterapije, je prostorska natančnost obsevanja (tj. ciljanje) skrbno nadzorovana s pomočjo slikovnih sistemov, ki so del obsevalnika, kar imenujemo *slikovno vodena radioterapija (IGRT)*.

Sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje je zdravljenje z zdravili, ki jih bolniki prejemajo sistemsko in učinkujejo v celotnem telesu. So v obliki tablet ali infuzije. Vplivajo na rakaste celice, kar vodi v njihov propad, ali pa spodbujajo imunski sistem, ki spodbujen vpliva na rakaste celice in jih uničuje.

Pri melanomu se sistemsko zdravljenje uporablja na več nivojih:

- *Po operaciji melanoma – adjuvantno zdravljenje*: namen je uničiti morebitne melanomske celice, ki niso bile odstranjene z operacijo oz. so že pred njo vdrle v krvotok in ostale v telesu. S tem načinom zdravljenja zmanjšamo verjetnost, da bi se bolezen ponovila, in podaljšamo čas do ponovitve bolezni.
- *Pri metastatski obliki bolezni*: sistemsko zdravljenje učinkovito zmanjša breme bolezni; lahko zmanjša ali odpravi simptome, ki jih povzročajo zasevki melanoma v različnih delih telesa, podaljša čas do napredovanja bolezni in izboljša celokupno preživetje.

Sistemsko zdravljenje mora biti natančno načrtovano. Več kot polovica bolnikov z melanomom ima v tumorjih prisotno mutacijo BRAF, ki je napovedni dejavnik tako za prognozo bolezni kot za odgovor na zdravljenje. Pred odločitvijo o zdravljenju je potrebna določitev mutacije BRAF, saj je le-ta pomembna pri izbiri zdravila. Poleg tega je ob načrtovanju zdravljenja velikega pomena tudi poznavanje vseh pridruženih bolezni, ki jih ima bolnik, in zdravil, ki jih jemlje, zaradi interakcij med zdravili in vpliva zdravil na različne organe. Pomembno je tudi bolnikovo stanje zmogljivosti in razširitev ter obseg napredovale bolezni z lokalizacijo zasevkov.

Adjuvantno sistemsko zdravljenje kožnega melanoma

Zdravljenje se predvidoma začne v 8 tednih po operaciji. Z njim zdravimo bolnike z operiranim melanomom stadija 3. Adjuvantno sistemsko zdravljenje vključuje imunoterapijo, to so anti-PD-1 monoklonska protitelesa pembrolizumab ali nivolumab, in tarčna zdravila, ki so samo za bolnike s potrjeno mutacijo v genu BRAF. Pri njih lahko uporabljamo kombinacijo zaviralcev BRAF in MEK (dabrafenib in trametinib). Adjuvantno zdravljenje traja običajno leto dni.

Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega kožnega melanoma

Sistemsko zdravljenje napredovalega metastatskega kožnega melanoma vključuje *sistemsko kemoterapijo*, *imunoterapijo* in *tarčna zdravila*, v primeru potrjene mutacije v genu BRAF.

Za zdravljenje metastatske bolezni se odločamo individualno pri vsakem bolniku, odvisno od prisotnosti mutacije v genu BRAF, obsežnosti metastatske bolezni (M1a-d), vrednosti LDH, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in pridruženih bolezni ter sočasno predpisanih zdravil.

Tarčno zdravljenje je namenjeno bolnikom s prisotno mutacijo v genu BRAF; uporabljamo kombinacije zaviralcev BRAF in MEK: dabrafenib in trametinib ali vemurafenib in kobimetinib. V primeru kontraindikacij za zaviralec MEK lahko uporabimo samo zaviralec BRAF: dabrafenib ali vemurafenib, vendar je monoterapija manj učinkovita.

Z **imunoterapijo** poimenujemo več skupin zdravil, ki na različne načine spodbudijo bolnikovo telo, da z lastnim obrambnim sistemom napade in uničuje rakave celice. Eno najpomembnejših odkritij v imunoterapiji raka je bilo odkritje *nadzornih točk* (*angl. check-point*) in njihovih inhibitorjev. Te točke so receptorji, ki uravnavajo delovanje limfocitov T. Rakaste celice prek njih lahko zavirajo delovanje limfocitov T in se tako izognejo njihovemu citotoksičnemu delovanju. Zdravila, ki so inhibitorji nadzornih točk, pa omogočijo aktivacijo limfocitov T in s tem njihovo citotoksično delovanje – uničevanje rakastih celic. Prve raziskave in pozitivni rezultati z novimi zdravili – imunoterapijo – so bili doseženi ravno na področju zdravljenja melanoma. Prvo zdravilo izmed novih imunoterapevtikov je bil ipilimumab – protitelo proti CTLA4, ki z vezavo na CTLA4 onemogoči inhibitorno delovanje na limfocite T in sprosti njihovo aktivacijo. Naslednja generacija imunoterapije so anti-PD-1 in anti-PD-L1 zdravila. Programirana smrt-1 (PD-1) in ligand programirane smrti-1 (PD-L1) sta del poti, ki je močno izražena pri številnih vrstah raka in s katero tumorji zavirajo delovanje

imunskega sistema prek sodelovanja z njegovim receptorjem, proteinom PD-1, ki je prisoten na površini citotoksičnih celic T. Dve zdravili iz skupine anti-PD-1 sta pembrolizumab in nivolumab.

Pri zdravljenju napredovalega melanoma uporabljamo pembrolizumab ali nivolumab v monoterapiji, kakor tudi kombinacijo nivolumaba in pilimumaba.

Neželeni učinki zdravljenja

Neželeni učinki, ki ob tem zdravljenju nastajajo, so posledica stimulacije imunskega sistema in se odražajo kot izpuščaj, srbečica, kolitis, lahko pa tudi artritis in redko kot tiroiditis ali pituitaritis. Kombinirano zdravljenje z imunoterapijo nivolumab/ipilimumab ima več neželenih učinkov kot monoterapija, zdravljenje samo z enim zdravilom. Glede na pojavljanje neželenih učinkov je tudi njihovo obvladovanje temu prilagojeno.

Sistemska kemoterapija je manj učinkovita v zdravljenju kožnega melanoma. Njeno mesto je v 2. ali 3. redu zdravljenja, odvisno od predhodne terapije – imunoterapije – in v primeru potrjene mutacije BRAF tarčnega zdravljenja ter splošnega stanja bolnika. Uporabljamo dakarbazin (DTIC), temozolomid, kombinacijo karboplatin/paklitaksel in kombinirano kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin ali njegove analoge v kombinaciji z alkaloidi *vinka* in derivati *nitroza uree*.

Bolniki z razširjenim melanomom imajo običajno tudi simptome bolezni, zaradi česar je ob samem aktivnem sistemskem zdravljenju potrebno tudi dobro podporno zdravljenje, ki se nadaljuje tudi, ko je specifično sistemsko zdravljenje izčrpano, ali pa če zaradi kontraindikacij bolniku ni mogoče aplicirati

specifičnega zdravljenja oz. če splošno zdravstveno stanje bolnika tega ne dopušča. Dobro podporno zdravljenje lahko omogoča boljšo kakovost življenja.

Sledenje po končanem zdravljenju

Po končanem zdravljenju je potrebno redno sledenje zaradi naslednjih nevarnosti:

- *Možnost ponovitve bolezni*. Čim višji je stadij bolezni ob postavitvi diagnoze (debeli ulcerirani melanomi, zasevki v regionalnih bezgavkah), tem večja je verjetnost ponovitve bolezni. Večina ponovitev bolezni se zgodi v prvih 2–3 letih po končanem zdravljenju. Zelo redko so možne tudi ponovitve po 10–15 letih, kar se običajno zgodi pri bolnikih, ki so imeli nizek stadij bolezni ob postavitvi diagnoze (tanki melanomi brez ulceracije in brez zasevkov v regionalnih bezgavkah).
- *Večja verjetnost nastanka novega kožnega melanoma*. Vsi, ki so enkrat že preboleli kožni melanom, imajo večjo verjetnost za nastanek novega melanoma.
- *Spremljanje morebitnih neželenih posledic zdravljenja* (npr. limfedem okončin).

V Sloveniji se bolniki z kožnim melanomom sledijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana do 5 let po končanem zdravljenju (možnost ponovitve bolezni in ugotavljanje neželenih posledic zdravljenja) in vzporedno pri dermatologu doživljenjsko (večja verjetnost nastanka novega kožnega melanoma).

NASVETI ZA ZMANJŠANJE TVEGANJA ZA NASTANEK MELANOMA

Dokazano je, da UV-žarki povzročajo kožnega raka in staranje kože. UV-žarkom ste izpostavljeni tudi v solariju, tudi ti žarki vašo kožo poškodujejo in lahko povzročijo nastanek kožnega raka. Da bi kožo zaščitili pred UV-žarki, svetujemo naslednje:

- Izogibajte se izpostavljenosti soncu med 10. in 16. uro, ko je UV-indeks najvišji. UV-indeks lahko dnevno preverite na spletni strani **meteo.arso.gov.si**
- Ne uporabljajte solarija.
- Ko ste zunaj, se zadržujte v senci.
- Uporabljajte zaščitne kreme in zaščito za ustnice s SPF 30. Nanesite jih vsaj 30 min., preden stopite ven. Ponovno jih nanesite vsaki 2 uri ali po vsakem kopanju ali intenzivnem potenju.
- Zaščitite kožo z oblačili. Uporabljajte gosto tkana ali zaščitna oblačila, pokrivalo s širokimi krajci ter sončna očala z UVA- in UVB-zaščito.
- Na zaščito pred soncem bodite pozorni, predvsem ko ste ob vodi, na snegu ali pesku, saj ti odbijajo in množijo učinke UV- žarkov.
- Posebno pozornost namenjajte zaščiti otrok.
- Mesečno pregledujte kožo, seznanite se s svojimi znamenji, kožnimi spremembami in madeži. Dobro je vedeti, kaj je vaša »normalna« koža. Pozorni bodite na novo nastale spremembe, ki se večajo ali ne zacelijo v mesecu ali dveh. Pregledujte se v dobro osvetlje-

ni sobi z velikim ogledalom. Preglejte tudi lasišče in predele med prsti rok in nog.

- Ob pregledu svojih znamenj uporabljajte ABCDE-pravila. ***ABCDE***-merila so mnemotehnično sredstvo za zdravstveno osebje in laike, ki omogočajo zgodnje prepoznavanje sumljivih kožnih sprememb.
- Obiščite dermatologa v skladu s priporočili lečečega onkologa.

Beležka:

Beležka:

Vabimo vas, da postanete član Društva onkoloških bolnikov Slovenije.
Po oddani pristopni izjavi in plačani članarini boste prejeli zadnjo številko glasila Okno in člansko izkaznico, s katero boste lahko uveljavljali nekatere ugodnosti.

PRISTOPNA IZJAVA

Ime: _____

Priimek: _____

Datum rojstva: _____

Naslov: _____

Poštna številka: _____

Kraj: _____

Telefon: _____

E- naslov: _____

Onkološki bolnik: DA NE *(ustrezno obkroži)*

Diagnoza: _____

☐ Izjavljam, da dajem Društvu onkoloških bolnikov Slovenije privolitev za uporabo mojih osebnih podatkov za potrebe vodenja evidence članstva in obveščanje, v skladu z zakonodajo in pravilnikom, ki ureja varstvo osebnih podatkov.

Podpis: _____

Datum: _____

Področje, na katerem bi Vas veselilo pomagati/ delovati znotraj društva: _____

Vaše osebne podatke bomo vodili samo za potrebe Društva v skladu z EU-zakonodajo in Pravilnikom, ki ureja varovanje osebnih podatkov.

DRUŠTVO
ONKOLOŠKIH
BOLNIKOV
SLOVENIJE

Pripravili: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.,
doc. dr. Barbara Perić, dr. med.,
prof. dr. Primož Strojan, dr. med.,
in izr. prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
Izdajatelj in založnik: Društvo onkoloških bolnikov Slovenije
Odgovorna urednica: Ana Žličar
Lektorica: Mojca Vivod Zor, prof. slov. jez.
Fotografija: Dunja Wedam
Zasnova in izvedba: www.design-demsar.si
Tisk: Present d.o.o.
Prva izdaja / Naklada *5000 izvodov* / Ljubljana 2020/
Izdajo omogočila FIHO in Ministrstvo za zdravje RS