

Klīniskās vadlīnijas

„Ādas vēža un melanomas diagnostika, ārstēšana un dinamiskā novērošana”

**Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
Latvijas Onkoloģijas centrs
Vadlīniju izstrādes darba grupa**

**Rīga
2015**

Vadlīniju izstrādātājs

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra „Latvijas Onkoloģijas centrs” vadlīniju izstrādes darba grupa.

Darba grupas vadītājs

Dace Baltiņa, Dr.habil.med., Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas galvenā speciāliste onkoloģijā, RSU asociēta profesore.

Darba grupa

Simona Doniņa, Dr.med. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas onkoloģijas centra ordinatore, RSU asociēta profesore, sertificēta onkoloģe ķīmijterapiete un imunoloģe.

Sergejs Janušķēvičs, Dr.med., Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas onkoloģijas centra ordinators, LU docents, sertificēts ķirurgs.

Iveta Kudaba, Dr.med., Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas onkoloģijas centra Ambulatorās daļas un dienas stacionāra vadītāja, sertificēta onkoloģe ķīmijterapiete, RSU docente.

Aleksandrs Derjabo, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas onkoloģijas centra ordinators, sertificēts onkologs ķīmijterapeits.

Santa Maksimova, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas onkoloģijas centra ordinatore, sertificēta radioloģe terapiete.

Vadlīniju mērķis

Veicināt izpratni un zināšanas par ādas ļaundabīgo audzēju – ādas bazaliomas, ādas plakanšūnu vēža un ādas melanomas profilaksi, diagnosticēšanu, klasificēšanu, ārstēšanu un dinamisko novērošanu.

Vadlīniju uzdevumi

- Sniegt pierādījumos balstītu informāciju par ādas ļaundabīgo audzēju – ādas bazaliomas, ādas plakanšūnu vēža un ādas melanomas profilaksi, diagnostiku, klasifikāciju, ārstēšanu un dinamisko novērošanu.
- Sniegt ieteikumus ādas ļaundabīgo audzēju – ādas bazaliomas, ādas plakanšūnu vēža un ādas melanomas profilaksei, diagnostikai, ārstēšanai un dinamiskai novērošanai Latvijā.

Paredzami vadlīniju lietotāji

Atbilstoši 2009. gada 24. februāra MK noteikumu Nr. 192 „Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība” 2. pielikuma 5. punktam:

- Internisti (P01);
- Ģimenes (vispārējās prakses) ārsti (P02);
- Ķirurgi (P03);
- Onkologi ķīmijterapieti (P16);
- Mutes, sejas un žokļu ķirurgi (P26);
- Dermatologi, venerologi (P27);
- Radiologi terapieti (P31);
- Radiologi diagnostu (P32);
- Patologi (P33);
- Geriatri (P48);
- Arodveselības un arodslimību ārsti (P53);
- Kosmetologi (PP05);
- Paliatīvās aprūpes speciālisti (PP26).

Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Medicīniskie.

- Savlaicīga un precīza ādas ļaundabīgo audzēju diagnostika un ārstēšana.
- Precīza slimības izplatības un stadijas noteikšana.
- Vienota diagnostikas, stadiju noteikšanas, ārstēšanas un dinamiskās novērošanas taktika visā valstī.
- Precizēta pacientu ar ādas ļaundabīgiem audzējiem plūsma Latvijā.

Sociālie.

- Izārstēšanas iespējas savlaicīgi diagnosticējot ādas ļaundabīgu audzēju;
- Dzīves kvalitātes uzlabošanās pacientiem ar savlaicīgi diagnosticētu ādas ļaundabīgu audzēju.
- Ielaistu gadījumu un to ārstēšanas komplikāciju radītās invaliditātes, neveselības un nevarības mazināšanās.
- Kropļojuma un mirstības mazināšanās uz savlaicīgas diagnosticēšanas rēķina.

Finansiālie.

- Izmaksu samazināšanās, ārstējot pamatā agrīni atklātās formas.
- Pacienta līdzfinansējuma daļas mazināšanās, slimību atklājot savlaicīgi.
- Izmaksu samazināšanās, mazinot invaliditātes attīstības risku, slimību atklājot savlaicīgi un ārstējot.

Psihoemocionālie.

- Savlaicīgi diagnosticējot un ārstējot, mazinās fiziskā kropļojuma, emocionālā pārdzīvojuma un priekšlaicīgas nāves risks.
- Palielinās pacienta līdzatbildība ādas ļaundabīgo audzēju profilaksē.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Saistībā ar slimības savlaicīgu diagnostiku:

- pacients ātrāk uzzina par ļaundabīgo slimību;
- psihoemocionāls pārdzīvojums.

Saistībā ar ķirurģisko ārstēšanu:

- sekundāra infekcija brūces vietā, abscess;
- asiņošana, hematoma;
- brūces atvēršanās sakarā ar šuvju insuficienci;
- operācijas rētas problēmas (sāpes, savilkums, kosmētisks defekts);
- slimības atkārtotāšanās (recidīva) vai cita ādas ļaundabīga audzēja attīstības risks citā vietā.

Saistībā ar apstarošanu:

- staru dermatīts;
- sāpes, nieze, iekaisums starojuma zonā;
- alopēcija, ja veidojums bijis galvas matainā daļā;
- ādas atrofija;
- teleangiektāzijas starojuma zonā;
- staru nekroze;
- palielināts sekundāras ādas bazaliomas, citu ādas nemelanomatozo ļaundabīgo audzēju un sarkomu attīstības risks.

Saistībā ar krioterapiju:

- hipopigmentēta vai hipertrofiska rēta;
- lokālas perifēriskas neiropātijas;
- sāpes, pietūkums un izčūlojums procedūras vietā;
- metode ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu aukstuma alerģiju, krioglobulinēmiju, kriofibrinogēniju vai trombocitopēniju.

Saistībā ar fotodinamisko terapiju:

- sāpes;
- diskomforts brūces dzīšanas laikā;
- kosmētisks defekts.

Saistībā ar lokālo medikamentozo terapiju:

- lokāls ādas kairinājums;
- rētas un dzīšanas problēmas;
- kontrindikācijas topiskajai terapijai ir kaulu smadzeņu nomākums, infekcija, malnutricija, grūtniecība.

Saistībā ar sistēmisko medikamentozo terapiju:

- ķīmijterapijas un imūnterapijas blaknes (mielosupresija, gripai līdzīgi simptomi, drudzis, ādas un gļotādas iekaisums);
- jaunākās paaudzes medikamentu nepieejamība (pacients, piemēram, ir informēts par jaunākas paaudzes medikamentiem, bet tie nav pieejami Latvijā).

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakciju (SSK 10 klasifikators):

- Pacienti ar ādas melanomu (C43):
 - C43.0 lūpas ļaundabīga melanoma
 - C43.1 plakstiņa ļaundabīga melanoma
 - C43.2 auss un ārējās auss ļaundabīga melanoma
 - C43.3 citu un neprecizētu sejas daļu ļaundabīga melanoma
 - C43.4 galvas matainās daļas ļaundabīga melanoma
 - C43.4 rumpja ļaundabīga melanoma
 - C43.6 augšējās ekstremitātes ļaundabīga melanoma
 - C43.7 apakšējās ekstremitātes ļaundabīga melanoma
 - C43.8 izplatījusies ādas ļaundabīga melanoma
 - C43.9 ādas ļaundabīga melanoma neprecizēta.
- Pacienti ar bazaliomu un ādas plakanšūnu vēzi (C44):
 - C44.0 lūpas ādā
 - C44.1 acs plakstiņa ādā, ieskaitot acs kaktiņu
 - C 44.2 auss un ārējās auss ejas ādā
 - C44.3 citi ļaundabīgi audzēji, citu un neprecizētu sejas daļu ādā
 - C44.4 galvas matainās daļas un kakla ādā
 - C44.5 rumpja ādā
 - C44.6 augšējās ekstremitātes ādā, ieskaitot plecu
 - C44.7 apakšējās ekstremitātes ādā, ieskaitot gūžu
 - C44.8 ādas plašs audu bojājums
 - C44.9 ādas ļaundabīgs audzējs, neprecizēts
- Pacienti ar *in situ* melanomu (D03):
 - Lūpas melanoma *in situ* (D03.0)
 - Plakstiņa melanoma *in situ* (D03.1)
 - Auss un ārējās auss ejas melanoma *in situ* (D03.2)
 - Citu un neprecizētu sejas daļu melanoma *in situ* (D03.3)
 - Galvas matainās daļas un kakla melanoma *in situ* (D03.4)
 - Rumpja melanoma *in situ* (D03.5)
 - Augšējās ekstremitātes melanoma *in situ*, ieskaitot plecu (D03.6)
 - Apakšējās ekstremitātes melanoma *in situ*, ieskaitot gūžu (D03.7)

- Citas lokalizācijas melanoma *in situ* (D03.8)
- Melanoma *in situ*, neprecizēta (D03.9)
- Pacienti ar ādas karcinomu *in situ* (D04):
 - Lūpas āda (D04.0)
 - Plakstiņa āda, ieskaitot acs kaktiņu (D04.1)
 - Auss un auss ārējās ejas āda (D04.2)
 - Citu un neprecizētu sejas daļu āda (D04.3)
 - Galvas matainās daļas un kakla ādas (D04.4)
 - Rumpja āda (D04.5)
 - Augšējās ekstremitātes āda, ieskaitot plecu (D04.6)
 - Apakšējās ekstremitātes āda, ieskaitot gūžu (D04.7)
 - Citas lokalizācijas āda (D04.8)
 - Āda, bez precizējuma (D04.9)

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei

Informācijas avoti.

- National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015, 10/24/2014.
- National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015, 10/24/2014.
- National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 2.2015, 10/24/2014.
- Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91.

Kritēriji.

- Nacinālā visaptverošā vēža tīmekļa (turpmāk – NCCN jeb *National Comprehensive Cancer Network*) vadlīnijas ir izvēlētas kā pašreiz jaunākās klīniskās vadlīnijas ādas ļaundabīgo audzēju diagnostikā, ārstēšanā un novērošanā, kurās ir veikta ļoti plaša pētījumu analīze par konkrēto tēmu. Vadlīniju tekstā izmantotās NCCN vadlīniju rekomendācijas atbilst 2A kategorijai, kas savukārt pielīdzināmas 2010.gada 25.maija Ministru kabineta noteikumu Nr.469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” (turpmāk – Noteikumi Nr.469) ieteikumu pierādījumu līmenim B.
- Eiropas onkologu asociācijas (turpmāk – ESMO jeb European Society for Medical Oncology) vadlīnijas ir izvēlētas kā Eiropas vadošās onkologu asociācijas rekomendācijas melanomas diagnostikai, ārstēšanai un pēcterapijas novērošanai Eiropas Savienības valstīs. Vadlīniju tekstā izmantotās ESMO rekomendāciju pārliecinošuma pakāpes atbilst B un C kategorijai, kas savukārt pielīdzināmas Noteikumu Nr. 469 ieteikumu pierādījumu līmenim B.

- Pārējie literatūras avoti izvēlēti pēc pētījumu apjoma un plānojuma (metanalīze, nejaušināti klīniski pētījumi, atsevišķi pētījumi ar kontroles grupu, gadījumu sērijas novērojumu pētījumi u.tml.) atbilstoši autoru norādēm.

Vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis

Atbilstoši Noteikumiem Nr.469, ieteikumi ārstniecības personai pamatojami ar pierādījumu iedalījumu **A, B, C** un **D** līmeņos. Tā kā pierādījumu informācijas avotos norādītie rekomendāciju (ieteikumu) pierādījumu līmeņi apzīmēti un definēti atšķirīgi, darba grupa norāda pierādījumu informācijas avotu un Noteikumos Nr.469 definēto pierādījumu līmeņu orientējošo savstarpējo atbilstību (skat.1. tabulu).

1.tabula

NCCN vadlīnijās definētās rekomendāciju kategorijas un ESMO vadlīnijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi un ieteikumu pārliecinošuma pakāpes un to orientējošā atbilstība Noteikumiem Nr. 469.

NCCN vadlīnijās definētās rekomendāciju kategorijas	Noteikumos Nr. 469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi	ESMO vadlīnijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi*	ESMO vadlīnijās definētās rekomendāciju pārliecinošuma pakāpes
<p>Kategorija 1</p> <p>Pierādījumi ar augstu ticamības pakāpi (<i>high level evidence</i>) un NCCN ekspertu pilnīgu vienprātību (<i>consensus</i>) par izvēlētajās rīcības taktikas piemērotību</p>	<p>A</p> <p>Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metanalīze</p>	<p>I</p> <p>Pierādījumi no vismaz viena liela randomizēta, kontrolēta labas metodoloģiskās kvalitātes pētījuma vai veiksmīgi vadītiem, randomizētiem, kontrolētiem pētījumiem bez heterogenitātes metaanalīzēs</p>	<p>A</p> <p>Ļoti pārliecinoši efektivitātes pierādījumi ar būtisku klīnisku ieguvumu, pārliecinošas rekomendācijas</p>

<p>Kategorija 2A</p> <p>Pierādījumi ar zemāku ticamību (<i>lower-level evidence</i>) un NCCN ekspertu pilnīgu vienprātību (<i>consensus</i>) par izvēlētās rīcības taktikas piemērotību</p>	<p>B</p> <p>Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu</p>	<p>II</p> <p>Mazi vai lieli randomizēti, kontrolēti pētījumi ar zemāku metodoloģisko kvalitāti vai šādu pētījumu metaanalīzes, vai metaanalīzes par pētījumiem ar redzamu heterogenitāti</p>	<p>B</p> <p>Pārlicinoši vai mēreni efektivitātes pierādījumi, bet ar ierobežotu klīnisku ieguvumu, ir ieteikumi vispārējai pielietošanai</p>
<p>Kategorija 2B</p> <p>Pierādījumi ar zemāku ticamību (<i>lower-level evidence</i>) un NCCN ekspertu vienprātību (<i>consensus</i>) par izvēlētās rīcības taktikas piemērotību</p>		<p>III</p> <p>Prospektīvi kohortas pētījumi</p>	<p>C</p> <p>Nepietiekami efektivitātes pierādījumi, vai arī ieguvums nepārspēj neizdevīgumu (nelabvēlīgs iznākums, ārstēšanās izmaksas u.c. risku); pielietošana pēc izvēles</p>
<p>Kategorija 3</p> <p>Pierādījumi ar jebkuru ticamības līmeni (<i>any level of evidence</i>) un NCCN ekspertu vienprātības trūkumu par izvēlētās rīcības taktikas piemērotību</p>	<p>C</p> <p>Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu</p>	<p>IV</p> <p>Retrospektīvi kohortas pētījumi vai gadījumu kontroles pētījumi</p>	<p>D</p> <p>Mēreni pierādījumi par efektivitātes trūkumu vai nelabvēlīgu iznākumu; nav ieteikumu vispārējai pielietošanai</p>
	<p>D</p> <p>Nepietiekams pierādījumu līmenis, kas iegūts gadījumu sērijas novērojumos, vai par kuriem saņemts tikai vienprātīgs ekspertu atzinums</p>	<p>V</p> <p>Pētījumi bez kontroles grupām, ziņojumi par klīniskajiem gadījumiem un ekspertu viedoklis</p>	<p>E</p> <p>Pārlicinoši pierādījumi par efektivitātes trūkumu vai nelabvēlīgu iznākumu; netiek ieteikti</p>

*ESMO pierādījumu līmeņi var nekorelēt ar ESMO ieteikumu pārliecinošuma pakāpēm.

Tātad, atbilstoši Noteikumiem Nr.469, vadlīniju „Ādas vēža un melanomas diagnostika, ārstēšana un dinamiskā novērošana” ieteikumu pierādījumu līmenis ir no

A līdz C, atbilstoši NCCN vadlīnijās definētajām kategorijām (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*) 1, 2A, 2B un 3, ESMO ieteikumu pierādījumu līmeņiem (*levels of evidence of recommendation*) I,II,III,IV un V un ESMO ieteikumu pārliecinošuma pakāpēm (*grade or strength of recommendation*) A,B,C,D,E, kā arī Latvijā veiktiem pētījumiem, kas atbilst Noteikumu Nr.469 līmenim C.

Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces

Vadlīnijās konkrētie pierādījumu literatūras avoti, uz kuriem pamatoti ieteikumi, uzskaitīti vienotā literatūras saraksta beigās. Papildus kopējam literatūras sarakstam norādām tos literatūras avotus, kas izmantoti rīcības ieteikumiem Latvijā (skat.2.tabulu).

2.tabula

Ieteikumiem Latvijā izmantotie literatūras avoti un to pierādījumu līmeņi

Ādas ļaundabīgie audzēji	Izmantotie literatūras avoti	Ieteikumu pierādījumu līmenis atbilstoši Noteikumiem Nr. 469
Bazaliomas diagnostika	National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015.	B
Bazaliomu klasifikācija	Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 301-14.	Nav vērtējams
Bazaliomu terapija	National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. Br J Dermatol 2008 Dec;159(6):1245-66.	B A
Bazaliomu dinamiskā novērošana	National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015.	B
Ādas	National Comprehensive Cancer Network.	B

plakanšūnu vēža diagnostika	NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015.	
Ādas plakanšūnu vēža klasifikācija	American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Seventh Edition, 2010; and Farasat S, Yu SS, Neel VA, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. J Am Acad Dermatol 2011;64:1051-1059.	Nav vērtējams
Ādas plakanšūnu vēža terapija	National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015.	B
Ādas plakanšūnu vēža dinamiskā novērošana	National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015.	B
Ādas melanomas diagnostika	Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C, British Association of Dermatologists Clinical Standards Unit. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol. 2010;163(2):238. National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 1.2015. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. Et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91. Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2012;30:2912-2918	B B
Ādas melanomas klasifikācija	Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27(36): 6199–6206.	Nav vērtējams

Ādas melanomas ārstēšana	National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 1.2015.	B
	Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(10):588.	B
	Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. Et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91.	B
	Doniņa S., Holodņuka O., Strēle I., Proboka G. Ādas melanomas medikamentozās terapijas iespējas Latvijā. Latvijas Ārsts 2012;(5):39-42.	C
	Donina S, Holodnuka O, Proboka G. Progression free survival in stage II melanoma patients treated with Rigvir vs. observation. 2 nd European Post-Chicago melanoma meeting. Interdisciplinary global conference on developing new treatments for melanoma. 21-22 June Munich, Germany. Abstract 2012; 4.	C
Ādas melanomas dinamiskā novērošana	Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly 2011; 141:w13320.	B
	National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 2.2015.	B

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Nacionālais veselības dienests.

Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas

Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts iekļauts vadlīniju 1.pielikumā „Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts”.

SATURA RĀDĪTĀJS

Satura rādītājs.....	12
Tekstā lietoto saīsinājumu skaidrojums.....	19
Ievads.....	22
ĀDAS BAZALIOMA.....	23
1. Profilakse.....	23
1.1. Veicinošie faktori.....	23
1.2. Riska grupas.....	24
1.3. Skrīnings.....	25
1.4. Profilakses pasākumi.....	25
2. Diagnostika.....	25
2.1. Sūdzības un simptomi.....	26
2.1.1. Sūdzības.....	26
2.1.2. Simptomi.....	26
2.2. Recidīva risks.....	26
2.3. Instrumentālā diagnostika.....	27
2.3.1. Dermatoskopija (optiska vai digitāla).....	27
2.3.2. Incīzijas jeb perforācijas (punch) biopsija.....	28
2.3.3. Punkcijas biopsija.....	28
2.3.4. Skuves biopsija.....	29
2.3.5. Ekscīzijas biopsija.....	29
2.4. Laboratoriskā diagnostika.....	29
2.5. Vizuālā diagnostika.....	29
2.6. Diferenciālā diagnostika.....	30
3. Klasifikācija.....	30
3.1. TNM klasifikācija.....	30
3.2. Stadijas.....	31
4. Terapija.....	32
4.1. Moza operācija.....	34
4.2. Ķirurģiska ekscīzija.....	34
4.3. Kiretāža un elektroekscīzija.....	36
4.4. Apstarošana.....	36
4.5. Lāzerķirurģija.....	37

4.6. Krioterapija.....	38
4.7. Lokāla medikamentoza terapija.....	39
4.7.1. Fluoruracils.....	39
4.7.2. Imikvimods.....	39
4.8. Fotodinamiskā terapija.....	40
4.9. Ķīmijterapija.....	40
4.9.1. Vismodegībs.....	40
4.9.2. Citi jaunākas paaudzes Hh inhibitori.....	41
4.10. Augsta riska bazaliomu ārstēšana.....	41
4.11. Lokālizplatītas un metastātiskas slimības ārstēšana.....	42
5. Slimības gaita un prognoze.....	42
5.1. Komplikācijas.....	43
5.2. Prognoze.....	43
6. Dinamiskā novērošana.....	44
7. Rehabilitācija.....	44
8. Potenciālie guvumi un riski no vadlīniju ieviešanas.....	45
8.1. Potenciālie guvumi.....	45
8.2. Potenciālie riski.....	45
8.3. Kontrindikācijas.....	45
9. Rīcības ieteikumi Latvijā.....	45
9.1. Profilakse.....	45
9.2. Pacientu plūsma.....	46
9.3. Izmeklēšana.....	46
9.4. Skrīnings.....	47
9.5. Terapija.....	47
9.6. Dinamiskā novērošana.....	48
ĀDAS PLAKANŠŪNU VĒZIS.....	49
1. Profilakse.....	49
1.1. Veicinošie faktori.....	50
1.2. Riska grupas.....	51
1.3. Skrīnings.....	51
1.4. Profilakses pasākumi.....	52
2. Diagnostika.....	52
2.1. Sūdzības un simptomi.....	53

2.2. Vēždraudes slimības.....	54
2.2.1. Bouena (Bowen) slimība.....	54
2.2.2. Aktīniskā keratoze.....	54
2.2.3. Keratoakantoma.....	54
2.2.4. <i>Epidermodysplasia verruciformis</i>	54
2.2.5. <i>Cornum cutaneum</i>	55
2.2.6. Bovenoida papuloze	55
2.3. Recidīva risks.....	55
2.4. Fizikālā izmeklēšana.....	56
2.5. Anamnēze.....	57
2.6. Instrumentālā diagnostika.....	57
2.6.1. Dermatoskopija (optiska vai digitāla).....	57
2.6.2. Ādas biopsija (perforācijas jeb punch).....	57
2.7. Laboratoriskā diagnostika.....	58
2.8. Vizuālā diagnostika.....	58
2.9. Diferenciālā diagnostika.....	58
2.9.1. Aktīniskā keratoze	58
2.9.2. Keratoakantomas.....	59
2.9.3. Parastā kārpa.....	59
2.9.4. Seborejiskā keratoze.....	59
2.9.5. Bouena slimība.....	59
2.9.6. Ādas bazalioma.....	59
2.9.7. Citi ādas bojājumi.....	59
3. Klasifikācija.....	59
4. Terapija.....	62
4.1. Ķirurģiska ekscīzija.....	62
4.2. Moza operācija.....	63
4.3. Apstarošana.....	63
4.4. Kiretāža un elektroekscīzija.....	65
4.5. Krioterapija.....	66
4.6. Ķīmijterapija.....	66
4.6.1. Imikvimods.....	67
4.6.2. EGFR inhibitori.....	67
4.7. Fotodinamiskā terapija.....	67

4.8. Zema riska ādas plakanšūnu vēža terapija.....	67
4.9. Augsta riska ādas plakanšūnu vēža terapija.....	68
5. Slimības gaita un prognoze.....	68
6. Dinamiskā novērošana.....	69
7. Rehabilitācija.....	70
8. Potenciālie guvumi un riski no vadlīniju ieviešanas.....	70
8.1. Potenciālie guvumi.....	70
8.2. Potenciālie riski.....	70
9. Rīcības ieteikumi Latvijā.....	71
9.1. Profilakse.....	71
9.2. Pacientu plūsma.....	71
9.3. Diagnostika.....	71
9.4. Terapija.....	72
9.5. Dinamiskā novērošana.....	74
ĀDAS MELANOMA.....	75
1. Profilakse.....	75
1.1. Veicinošie faktori.....	75
1.2. Skrīnings.....	76
1.3. Riska grupas.....	76
1.4. Primārā profilakse.....	77
2. Diagnostika.....	77
2.1. Sūdzības un simptomi.....	78
2.1.1. Brīdinošie simptomi.....	78
2.2. Biežākie melanomas apakštipi.....	79
2.2.1. Virspusēja melanoma.....	79
2.2.2. Mezglveida jeb nodulāra melanoma.....	79
2.2.3. Lentigo maligna melanoma.....	79
2.2.4. Akrālā lentiginozā un subungvālā melanoma.....	79
2.2.5. Bezpigmenta melanoma.....	80
2.2.6. Desmoplastiska melanoma	80
2.2.7. <i>In situ</i> melanoma	80
2.3. Fizikāla izmeklēšana.....	80
2.4. Dermatoskopija (optiska vai digitāla).....	80
2.5. Biopsija.....	80

2.6. Patologa slēdziens.....	81
2.7. Sargmezglu iezīmēšana un biopsija.....	82
2.8. Citi papildu izmeklējumi.....	83
2.8.1. Laktātdehidrogenāze (LDH).....	83
2.8.2. Attēldiagnostiskie izmeklējumi.....	83
2.9. Diferenciālā diagnostika.....	83
2.9.1. Displastiskais nēvuss.....	83
2.9.2. Solārais lentigo.....	84
2.9.3. Zilais nēvus	84
2.9.4. Ādas bazalioma.....	84
2.9.5. Seborejiskā keratoze	84
2.9.6. Špica (Spitz) nēvuss.....	84
2.9.7. Ota un Ito nēvusi.....	85
2.9.8. Piogēnā granuloma	85
2.9.9. Vīrusu kārpas	85
2.9.10. Onihomikozes un nagu dishromijas	85
3. Klasifikācija.....	85
3.1. TNM klasifikācija.....	85
3.2. Stadijas.....	86
4. Lokalizētas melanomas terapija.....	87
4.1. Ķirurģiska ārstēšana.....	88
4.2. Limfadenektomija.....	89
4.3. Apstarošana.....	89
4.4. Adjuvantā terapija pēc operācijas.....	90
4.4.1. ECHO-7 vīrusu saturoši medikamenti.....	90
5. Lokāli izplatītas melanomas terapija.....	90
5.1. Apstarošana.....	91
5.2. Sistēmiska terapija.....	92
5.2.1. Lielo devu alfa2b interferons.....	92
5.2.2. Pegilētais alfa2b interferons.....	93
5.2.3. Ipilimumabs.....	94
5.2.4. ECHO-7 vīrusu saturoši medikamenti.....	94
6. Metastātiskas melanomas terapija.....	94
6.1. Apstarošana.....	95

6.2. Sistēmiskā terapija.....	95
6.3. Imūnterapija.....	96
6.3.1. Interleikīns-2.....	96
6.3.2. Ipilimumabs.....	96
6.3.3. Nivolumabs.....	97
6.4. Mērķterapija.....	97
6.4.1. Vemurafenibs.....	97
6.4.2. Dabrafenibs.....	98
6.4.3. Trametinibs.....	98
6.4.4. Trametiniba un dabrafeniba kombinācija.....	98
6.4.5. Bevacizumabs.....	99
6.5. Ķīmijterapija.....	99
6.5.1. Dakarbazīns.....	99
6.5.2. Temozolomīds.....	99
6.5.3. Fotemustīns.....	100
6.5.4. Karboplatīns un paklitaksels.....	100
7. Īpašas situācijas.....	100
7.1. Grūtnieces.....	100
7.2. Bērni un pusaudži.....	100
8. Slimības gaita un prognoze.....	101
9. Dinamiskā novērošana.....	102
9.1. Sekundārā profilakse.....	103
10. Rehabilitācija.....	104
11. Rīcības ieteikumi Latvijā.....	104
11.1. Profilakse.....	104
11.2. Pacientu plūsma.....	104
11.3. Izmeklēšana.....	105
11.4. Skrīnings.....	105
11.5. Biopsija.....	106
11.6. Padziļināta izmeklēšana.....	106
11.7. Klasifikācija.....	107
11.8. Ķirurģiska terapija.....	107
11.9. Sākotnējā terapija.....	108
11.10. Adjuvantā terapija.....	109

11.11.	Melanomas recidīva terapija.....	110
11.12.	Metastātiskas melanomas terapija.....	110
11.13.	Dinamiska novērošana.....	111
Literatūra.....		113
1.pielikums Vadlīnijās ietvertās Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas.....		131

TEKSTĀ LIETOTO SAĪSINĀJUMU SKAIDROJUMS

5-FU	Pieci-fluoro-uracils (ķīmijpreparāts)
AIDS	Iegūts imūndeficīta sindroms
AJCC	Amerikas apvienotā vēža komiteja
AK	Aktīniskā keratoze
ALA	5-amniolevulīnskābe
ASV	Amerikas Savienotās valstis
BCŽ	<i>Bacillus Calmette Guerin</i> (tuberkulozes vakcīna)
BRAF	Proto-onkogēns B-raf
BS	Bouena slimība
CI	Konfidencialitātes intervāls
c-KIT	c-KIT gēns, kas nosaka tirozīnkināžu aktivitāti
cm	centimetri
CNS	Centrālā nervu sistēma
CT	Datortomogrāfija
DN	Displastisks nēvuss
ECHO vīruss	Enterovīrusu paveids (<i>ECHO - Enteric Cytopathic Human Orphan</i>)
EGFR	Epidermālā augšanas faktora receptors
EKG	elektrokardiogramma
FDA	Pārtikas un zāļu pārvalde
G	Histoloģiskā gradācija
GNA11	Gēns
GNAQ	Gēns
Gy	Grejs (starojuma dozas vienība)
Hh	Šūnapvalka dzīvžogs
HIV	Humānais imūndeficīta vīruss

HMB-45	Monoklonāla antivielas pret melanomas šūnām
HPV	Humānais papilomas vīruss
IARC	Starptautiskā vēža izpētes aģentūra
IFN-alfa	Interferons alfa
IL	Interleikīns
IL-2	Interleikīns-2
<i>is</i>	<i>In situ</i> (neinvazīvs) audzējs
IU	Starptautiskās vienības
kg	kilograms
LDH	Laktātdehidrogenāze
m ²	kvadrātmetri
MAGE-3	Ar melanomu saistītais antigēns
MAL	Metilamniolevulināts
mg	miligrami
mm	milimetri
mm ²	kvadrātmilimetri
MMĶ	Moza mikrogrāfiskā ķirurģija
MRI	Kodolmagnētiskā rezonanse
NCCN	Nacionālais visaptverošais vēža tīmeklis (ASV)
NCI	Nacionālais Vēža institūts
NRAS	Proto-onkogēns N-ras
OR	Kopējais risks
PegIFN-α2b	Pegilētais interferons- α2b
PET	Pozitronu emisijas tomogrāfija
PUVA	Terapija ar psoralēnu un UVA starojumu
PVO	Pasaules Veselības organizācija

RR	Relatīvais risks
S-100	Audzēju marķieris (proteīns)
SEER	Uzraudzības, epidemioloģijas un gala rezultātu izpētes grupa
SMO proteīns	Proteīns, ko kodē SMO gēns
SPF	Saules aizsardzības faktors
TNM	Starptautiskā audzēju klasifikācija pēc audzēja lieluma (T), reģionālo limfmezglu stāvokļa (N) un distālam metastāzēm (M)
U	vienības
UICC	Starptautiskā pretvēža apvienība
US	Ultrasonogrāfija
UV	Ultravioletais starojums
UVA	Ultravioletais alfa starojums
UVB	Ultravioletais bēta starojums
V600E	Proto-onkogēna B-raf viens no mutāciju paveidiem

IEVADS

2013. gadā ādas ļaundabīgie audzēji no jauna reģistrēto gadījumu struktūrā ieņēma pirmo vietu ar pavisam 203 melanomas gadījumiem (C43) un 1 497 citiem ļaundabīgiem ādas audzējiem (C44). Saslimstība pa dzimumiem un vecuma grupām pēc Latvijas Slimību profilakses un kontroles centra datiem (www.vmnvd.gov.lv) par 2013. gadu atspoguļota 1. un 2. tabulās.

1. tabula

Pirmreizējā saslimstība ar melanomu 2013. gadā Latvijā
pa dzimumiem un vecuma grupām (absolūtos skaitļos)

Dzimums/vecums	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
Sievietes	1	8	5	8	22	22	39	22
Vīrieši	1	2	3	14	11	15	17	13

2. tabula

Pirmreizējā saslimstība ar citiem ļaundabīgiem ādas audzējiem 2013. gadā Latvijā
pa dzimumiem un vecuma grupām (absolūtos skaitļos).

Dzimums/vecums	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
Sievietes	2	3	13	48	92	182	317	287
Vīrieši	1	1	5	19	56	118	213	140

Kopumā 2013. gada beigās Latvijā atradās uzskaitē pavisam 1 967 pacienti ar melanomu (tai skaitā 234 ilgāk nekā 5 gadus kopš diagnozes noteikšanas) un 6644 pacienti ar citiem ļaundabīgiem ādas audzējiem (tai skaitā 1359 ilgāk nekā 5 gadus kopš diagnozes noteikšanas).

No pavisam 201 uzskaitē pirmo reizi dzīvē ņemtā melanomas pacienta, 193 diagnoze bija apstiprināta morfoloģiski, bet 9 pacientiem nebija noteikta TNM stadija. Tādējādi no pavisam 192 pacientiem ar noteiktu morfoloģiju un slimības izplatību – 0 jeb *in situ* stadijā nebija diagnosticēts neviens patients, I stadijā – 65 (34%), II stadijā – 85 (44%), III stadijā – 22 (12%), bet IV stadijā – 20 (10%) pacienti. Kopumā 44 (23%) gadījumos melanomas diagnoze noteikta novēloti ar sliktu turpmāko prognozi.

Citu ļaundabīgo ādas audzēju kopā 2013. gadā no pavisam 1497 pacientiem, kam diagnoze noteikta pirmo reizi mūžā, 16 gadījumos tā noteikta pēc nāves, 131 gadījumā nebija precizēta stadija, bet 20 gadījumos (neskaitot pēcnāves gadījumus) nebija noteikta morfoloģija. Tādējādi kopumā no 1350 gadījumiem ar pierādītu diagnozi un noteiktu slimības izplatību 0 jeb *in situ* stadijā nebija diagnosticēts

neviens pacients, I stadijā – 1203 (89%), II stadijā – 116 pacienti, III stadijā – 21 un IV stadijā – 10 pacienti.

ĀDAS BAZALIOMA

Ādas bazalioma (bazālšūnu karcinoma jeb bazālo šūnu vēzis) ir visbiežāk sastopamais ādas ļaundabīgais audzējs, kas attīstās no epidermas bazālajām šūnām. Makroskopiski tā var būt nodulāra, virspusēji augoša, pigmentēta, infiltrējoša jeb sklerotizējoša, cistiska vai nevoīda. Visbiežāk sastopamā ir nodulārā bazalioma (21%), visretāk – sklerotizējoša (1%). Pēdējā forma ir bioloģiski visagresīvākā. Apmēram 40% gadījumu novēro jauktas formas bazaliomas. Bazaliomas ļoti reti metastazē, taču spēj plašā zonā invadēt apkārtējos audus, kaulus un smadzenes ieskaitot. Lielākoties (līdz pat 85%) bazaliomas attīstās saulei pieejamās vietās uz galvas, sejas un kakla.

Bazaliomas incidence pieaug novecojot, un tā ir reti sastopama līdz 40 gadu vecumam. Vecumā no 55-75 gadiem bazaliomas attīstības risks ir 100 reizes lielāks nekā līdz 20 gadu vecumam¹. Tanī pašā laikā jaunākiem cilvēkiem bazalioma aug agresīvāk. Bazaliomas par apmēram 30% biežāk un galvenokārt virspusēji augošās formas atrod vīriešiem^{2,3}, kaut gan pēdējā laikā vērojama tendence pieaugt saslimstībai arī sievietes vidū. Novērots, ka pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, biežāk attīstās agresīvākas bazaliomas.

Bazaliomām tipiska lēna augšana, un tās reti rada plašu lokālu bojājumu ar ievērojamu kosmētisko defektu, ja vien tiek diagnosticētas laikus⁴. Vairumā gadījumu zema riska bazaliomas ārstē ķirurģiski un agrīnās stadijās ir 95%⁵ gadījumu iespējama izārstēšana. Distālu metastazēšanos novēro ļoti reti.

Nodulārās un virspusējās bazaliomas aug lēni un pamatā pieskaitāmas zema riska bazaliomām. Lai arī jebkurš bazaliomu paveids var plašā zonā sagraut apkārtējos audus vai pat metastazēties distāli, šāds scenārijs nav tipisks nodulārām un virspusējām bazaliomām. Infiltrējošās jeb sklerotizējošās un mikronodulārās bazaliomas ir visagresīvākās. Vairums dermatologu bazoskvamozās karcinomas pieskaita bazaliomām ar agresīvu augšanu un lielāku recidivēšanās un metastazēšanās risku⁶.

Bazaliomas biežāk atrod gaišādainiem un gaišmatainiem cilvēkiem, taču tās tāpat sastopamas ar cilvēkiem ar tumšāku ādas krāsu.

1. PROFILAKSE

1.1. VEICINOŠIE FAKTORI

UV starojums (dabisks saules vai mākslīgais jeb solāriju starojums) ir visbūtiskākais bazaliomu veicinošais vides faktors, ko papildus vēl pastiprina indivīda sauļošanās paradumi un ādas tips (gaišādaini, vasarraibumaini un gaišmataini vai rudmataini

cilvēki ar gaišām acīm), vecums un saules apdegumi anamnēzē, īpaši bērnībā^{7,8,9}. Veicinošs faktors ir arī ultravioletais indekss. Bazaliomu risks būtiski palielinās pēc periodiskas intensīvas apsaucēšanas, kamēr ādas plakanšūnu audzējiem noteicošā ir kumulatīvā insolācija¹⁰.

Solāriju apmeklēšana, īpaši agrā jaunībā, palielina bazaliomas attīstības risku vēlākajos gados^{11,12}. Kohortas pētījums¹³ par 73 000 sievietēm atklāja, ka tām, kuras skolas laikā solārijus apmeklēja vismaz 6 reizes gadā, bazaliomas potenciālais risks bija ievērojami lielāks nekā tām, kuras tai pašā vecumā solārijus neapmeklēja (*adjusted hazard ratio* 1,73, 95% CI 1,52-1,98).

Retāk bazaliomas attīstību veicina neorganiskā arsēna savienojumi (industriālais vai ūdens piesārņojums), autosomāli dominanti pārmantotais bazālo šūnu nēvusu jeb Gorlina (*Gorlin*) sindroms.

Pacientiem ar bazaliomu anamnēzē ir lielāks risks saslimt atkārtoti. Novērots, ka apmēram 40% gadījumu slimības atkārtotāšanās sagaidāma tuvāko piecu gadu laikā^{14, 15}.

Sistemātisks publikāciju pārskats no 1966. gada līdz 2011. gadam un to metanalīze¹⁶ par kopumā 12 pētījumiem, aptverot 9 328 gadījumus ar nemelanomatoziem ādas audzējiem, parādīja, ka cilvēkiem, kuri jebkad dzīvē apmeklējuši solārijus plakanšūnu ādas vēža relatīvais risks bija 1,67 (CI 1,29 – 2,17), bet bazaliomai 1,29 (CI 1,08 – 1,53). Tādējādi populācijas atributējamā riska frakcija attiecībā uz plakanšūnu ādas vēzi bija 8,2% un 3,7% attiecībā uz bazaliomu. Šīs metanalīzes rezultātā autori secināja, ka solāriju izmantošana līdz 25 gadu vecumam bija stipri saistīta ar ādas plakanšūnu audzēju (RR 2,02; CI 0,7 – 5,86) un bazaliomu (RR 1,4; CI 1,29 – 1,52)

1.2. RISKĀ GRUPAS

- Gaišādaini un dabīgi gaišmatāini cilvēki, kam ir tendence uz vasarraibumu veidošanos un kuri saulē drīzāk apdeg, nevis vienmērīgi iedeg (bronzējas).
- Anamnēzē atkārtoti saules apdegumi bērnībā.
- Darbs vai brīvā laika pavadīšanas veids atklātā saulē (jūrnieki, laukstrādnieki, šoferi u.tml.).
- Imūnsupresija (HIV, imūnsupresīvu medikamentu lietošana).
- Ģenētiski pārmantotas slimības (piemēram, *xeroderma pigmentosum*, Gorlina jeb bazālo šūnu nēvusu sindroms, albīnisms).
- Bazalioma personīgajā vai ģimenes anamnēzē.
- Apstarošana anamnēzē.
- Saules aizsargkrēmu nelietošana uzturoties saulē.
- Solāriju apmeklēšana.
- Smēķēšana (+/-).

1.3. SKRĪNINGS

Bazaliomu skrīninga efektivitāte veselā populācijā pagaidām nav pierādīta, tādēļ to (pašizmeklēšanās vai visas ādas apskate) nerekomendē. Pēdējos gados Eiropā izplatīta kļuvusi kustība „Dzīvo ar veselu ādu”, paredzot bezmaksas ādas apsekošanu rudenos, līdzīgi kā tas notiek Eiromelanomas dienas ietvaros maijā.

1.4. PROFILAKSES PASĀKUMI

Ieteikumi.

- Izvairīties no tiešiem saules stariem laikā no plkst. 10.00 līdz apmēram 16.00-17.00 pēcpusdienā.
- Uzturoties saulē, valkāt ķermeni nosedzošu apģērbu, lietot saules aizsargkrēmus un valkāt cepures ar platām malām.
- Cilvēkus ar bazaliomu dzīves vai ģimenes anamnēzē apmācīt slimības atpazīšanā un ādas pašizmeklēšanā, tādējādi samazinot slimības lokālu izplatību.
- Individīdiem ar augstu risku, bērniem, atrodoties noteiktos platuma grādos un cilvēkiem, kuri strādā, nodarbojas ar sportu vai hobijiem tiešos saules staros, iesaka valkāt speciālus apģērbus, kuros ir iestrādātas šķiedras ar aizsargājošu efektu pret ultravioletajiem stariem.

Sistēmisks pārskats¹⁷ par 10 nelieliem pētījumiem par kopumā 7 229 pacientiem nonāca pie pretrunīgiem slēdzieniem par acitretīna, retinola un izotretinola profilaktiskas lietošanas jēgu pacientiem ar individuāli palielinātu nemelanomatozo ādas audzēju risku, ieskaitot pacientus ar *xeroderma pigmentosum*.

Metaanalīze par 25 pētījumiem¹⁸ parādīja, ka smēķēšana bija cieši saistīta ar ādas plakanšūnu vēža riska palielinājumu (OR 1,52; CI 1,15 – 2,01), bet ne ādas bazaliomas risku (OR 0,62; CI 0,21 – 1,79). Tādējādi autori secināja, ka smēķēšana bazaliomas risku šķietami neietekmē.

2. DIAGNOSTIKA

Diagnoze pamatojas uz pacienta sūdzībām un simptomiem, un to apstiprina citoloģiski vai histoloģiski, veicot bojājuma nospieduma citoloģiju vai biopsiju. Biopsijas laikā iespējams iegūt informāciju par invāzijas plašumu un dziļumu.

Izmeklējot pacientu ar aizdomīgu ādas veidojumu, kārtīgi jāapskata **visa** āda, jo šiem cilvēkiem pastāv iespējamība atrast vēl kādus ādas audzējus vai vēzdraudes patoloģijas citās, parasti saulei atklātās ķermeņa vietās. Tāpat šiem cilvēkiem ir palielināts melanomas attīstības risks¹⁹.

Izmeklēšanas laikā jāprecizē klīniski morfoloģiskā forma, audzēja izmēri (<6 mm, 6-10 mm, 11-20 mm vai >20 mm), klīniskās robežas, ka arī anatomiskā lokalizācija.

Dermatoskopija palīdz atšķirt pigmentēto bazaliomu no citiem pigmentētiem veidojumiem (melanoma, seboreiskā keratoze, *lentigo*), kā arī labāk ieraudzīt teleangiektāzijas, kas ir tipiskas bazaliomām. Dermatoskopēšanai ir ļoti liela nozīme tieši agrīnām stadijām, kad parasti nav nekādu sūdzību.

2.1. SŪDZĪBAS UN SIMPTOMI

2.1.1. Sūdzības

- Bieži veidojums ilgstoši mēdz būt asimptomātisks.
- Lokāls kairinājums, nieze.
- Līdz galam nesadzīstošs pušums, virs kura it kā veidojas krevelīte, kas ir viegli notraucama, izraisot atkārtotas asiņošanas epizodes.
- Veidojums reti ir sāpīgs.
- Atkārtota kreveļu veidošanās pacientā rada mērniegu sajūtu, ka stāvoklis labojas un tādēļ kavē griešanos pie ārsta.

2.1.2. Simptomi

- Nodulārā bazalioma sākotnēji atgādina miesas vai perlamutra krāsas pacēlumu virs ādas vai mezgliņu, kurā ar laiku veidojas iedobīte ar caurspīdīgām vai perlamutra krāsas noapaļotām malām un teleangiektāzijām uz to virsmas. Vēl pēc kāda laika veidojas krevelīte, kas ir viegli notraucama, izsaucot asiņošanu.
- Pigmentētā bazalioma var atgādināt melanomu vai pigmentētu seboreisko keratozi. Raksturīga noapaļota pacelta maliņa.
- Infiltrejošā jeb sklerozējošā bazalioma parasti ir plakana, ar ādas lobīšanos, dzeltenīgi bāla, ar neizteiktām robežām, taustot – pablīva.
- Virspusējās bazaliomas parasti lokalizējas uz torša vai locekļiem. Perlamutra krāsas gaišāka pacelta maliņa ierobežo sarkanu centrālo daļu ar ādas lobīšanos vai zvīņām.
- Plašāk izplatītām formām tipiska apkārtējo audu fiksācija.
- Limfadenopātiju novēro ļoti reti.
- Ļoti rūpīgi pārbaudāma āda arī citviet uz visa ķermeņa.
- Ikkatram aizdomīgam ādas veidojumam, pat, ja nav nekādu sūdzību, veicama dermatoskopija, kurai tad var sekot biopsija un morfoloģiskā verifikācija.

2.2. RECIDĪVA RISKS

Recidīva risks lielā mērā noteiks tālākās terapijas un dinamiskās novērošanas taktikas izvēli, tādēļ tas jānovērtē tūdaļ pēc diagnozes morfoloģiskā apstiprinājuma, kā tas atspoguļots 1.tabulā.

Recidīva riska vērtēšanas kritēriji atbilstoši NCCN vadlīnijām²⁰

Pazīme	Zems risks	Augsts risks
Lokalizācija un izmērs	Sejas centrālā daļa, plakstiņi, uzacis, periorbitālais apvidus, deguns, lūpas, zods, žoklis, ausis un apvidus ap ausīm, deniņi, ģenitāliju apvidus, plaukstas un pēdas; < 6 mm Vaigi, piere, skalps, kakls un apakšstilbu priekšējā virsma < 10 mm Rumpis un ekstremitātes (izņemot plaukstas, pēdas, potītes un apakšstilbu priekšējo virsmu, nagus un potītes) < 20 mm	Sejas centrālā daļa, plakstiņi, uzacis, periorbitālais apvidus, deguns, lūpas, zods, žoklis, ausis un apvidus ap ausīm, deniņi, ģenitāliju apvidus, plaukstas un pēdas; ≥ 6 mm Vaigi, piere, skalps, kakls un apakšstilbu priekšējā virsma ≥ 10 mm Rumpis un ekstremitātes (izņemot plaukstas, pēdas, potītes un apakšstilbu priekšējo virsmu, nagus un potītes) ≥ 20 mm
Veidojuma robežas	Skaidri izteiktas	Vāji izteiktas
Statuss	Primārs	Atkārtots (recidīvs)
Imūnsupresija	Nav	Ir
Iepriekšēja apstarošana šai zonā	Nav bijusi	Ir bijusi
Morfoloģija	Nodulāra, superficiāla	Infiltrējoša, sklerotizējoša, jaukta forma
Perineirāla iesaiste (mikroskopiski)	Nav	Ir

2.3. INSTRUMENTĀLĀ DIAGNOSTIKA

2.3.1. Dermatoskopija (optiska vai digitāla)

Neinvazīva izmeklēšanas metode, kas polarizētā vai nepolarizētā apgaismojumā un 10x palielinājumā (optiskā) vai 70x lielā palielinājumā (digitālā) ļauj ievērojami

labāk, nekā tas būtu iespējams ar neapbruņotu aci, apskatīt aizdomīgo veidojumu. Dermatoskopija balstās uz izmeklēšanas laikā redzamo struktūru korelāciju ar histoloģiskām izmaiņām, kuras ir specifiskas katram audzēju veidam (bazalioma, melanoma, nēvuss).

Bazaliomas gadījumā dermatoskopija palīdz ne vien atšķirt pigmentēto bazaliomu no citiem pigmentētiem veidojumiem (melanoma, seboreiskā keratozes, lentigo), bet arī labāk ieraudzīt teleangiektāzijas un atšķirt no citiem melanocītu un nemelanocītu pigmentētiem veidojumiem²¹. Tāpat dermatoskopija palīdz atpazīt agrīnu audzēju (< 5 mm), nepigmentēto bazaliomu atšķirt no citiem nepigmentētiem veidojumiem un hroniskiem ādas iekaisumiem (psoriāze, ekzēma, mikotiskā infekcija).

Ar dermatoskopijas metodi, balstoties uz noteiktiem vizuāliem kritērijiem, iespējams noteikt bazaliomu morfoloģiskos veidus, audzēja robežas, agresīvās formas, optimālo biopsijas paņemšanas vietu²², un retās formas, piemēram, Pinkusa fibroepiteliomu. Šī metode palīdz arī atklāt ar bazālo šūnu karcinomu saistīto ģenētisko sindromu (Gorlina Golca sindroms, *xeroderma pigmentosa*).

Dermatoskopija paaugstina diagnostisko precizitāti, tā pasargājot pacientu no nevajadzīgām ekscīzijām. Metodes specifiskums ir 93% un jutība 97%²³.

Nepieciešama īpaša apmācība. Dermatoskopija neaizstāj citoloģisko vai morfoloģisko izmeklēšanu, taču tā ļauj veikt diagnostiskus pasākumus, izmantojot telemedicīnas iespējas un ievērojami samazināt izmaksas.

2.3.2. Incīzijas jeb perforācijas (punch) biopsija

Histoloģiskā materiāla iegūšana ar skalpeli, veicot nelielu iegriezumu veidojumiem, kuri ir lielāki par 1 cm. Akurāta un precīza metode, īpaši uz sejas, galvas un kakla rajonā, kad jāizšķiras par tālāko terapijas stratēģiju. Veicama lokālā anestēzijā, procedūra ir laikietilpīga un prasa zināmu sagatavotību un pieredzi.

Retrospektīvā pētījumā²⁴ noskaidrots, ka tā būtu izvēles diagnostiskā metode nodulāriem un izčūlojušiem veidojumiem.

Biopsijas laikā audu paraugs jāpaņem līdz dermas retikulārajam slānim, jo nereti audzēja infiltrējošā augšana vērojama tikai dziļākos slāņos, tādēļ pārāk virspusējas biopsijas var palaist garām būtisku morfoloģisku raksturlielumu²⁵.

2.3.3. Punkcijas biopsija

Parauga iegūšana ar resnāka izmēra biopsijas adatu. Vienkārša metode, dažkārt pēc procedūras nepieciešama šuves uzlikšana. Neliels ādas defekts ar minimālu rētu. Procedūras laikā iegūst biopsijas materiālu visā ādas dziļumā. Ja nav izvēlēta pareiza punkcijas vieta, var palaist garām melanomu vai pigmentēto bazaliomu. Neoplastiskās

šūnas atgādina bazālās šūnas ar lieliem ovāliem bazofīliem kodoliem un retām mitozēm. Tādēļ iespējami arī viltus pozitīvi rezultāti. Retrospektīvā pētījumā²⁶ konstatēts, ka punkcijas biopsijas precizitāte ir 82%.

2.3.4. Skuves biopsija

Metodi lieto tad, ja nav nepieciešams iegūt materiālu visā ādas dziļumā. Ar plānu skalpeli, aso karotīti vai ķirurģisko asmeni veic griezumam paralēli ādai pa veidojuma apakšdaļu, hemostāzi panākot, brūci nospiežot, lietojot alumīnija hlorīdu vai elektrokoagulāciju. Ļoti labs kosmētiskais efekts, ātra un vienkārša metode piemērota virs ādas paceltiem, nodulāriem veidojumiem.

Ja nav izvēlēta pareiza skuves biopsijas vieta, var palaist garām neoplastisko procesu. Tā kā netiek iegūta biopsija visā ādas dziļumā, tad melanomas gadījumā iegūtais materiāls būs nepilnīgs. Tāpat skuves biopsiju nerekomendē infiltrējošiem veidojumiem. Neoplastiskās šūnas atgādina bazālās šūnas ar lieliem ovāliem bazofīliem kodoliem un retām mitozēm. Tādēļ iespējami arī viltus pozitīvi rezultāti.

Retrospektīvā pētījumā²⁷ konstatēts, ka skuves biopsijas precizitāte ir 82%.

2.3.5. Ekscīzijas biopsija

Ekscīzijas biopsijas laikā patoloģiskais veidojums tiek izņemts līdz tauku slānim, brūci slēdzot ar šuvēm. Ja veidojums ir izņemts pilnībā ar adekvātu atkāpi veselos audos, tad šī procedūra vienlaikus kalpos arī par terapeitisku manipulāciju. Sava plašuma dēļ (lielāks apjoms nekā punkcijas vai skuves biopsijā) procedūra var izrādīties nevajadzīgi apjomīga, ja veidojums ir bijis tikai aizdomīgs un histoloģiski pierādīts kā labdabīgs. Tāpat šīs procedūras laikā griezumam līniju mikroskopiska pārbaude nenotiek (kā tas būtu Moza operācijas laikā). Metode prasa sagatavotību un pieredzi, tā ir sarežģītāka un laikietilpīgāka par citām biopsijas metodēm un tai ir arī kopumā sliktāks kosmētiskais efekts.

2.4. LABORATORISKĀ DIAGNOSTIKA

Speciālu izmeklējumu bazaliomas diagnostikai nav.

2.5. VIZUĀLĀ DIAGNOSTIKA

Ja pastāv aizdomas par perineirālu izplatību, ieteicama MRI²⁸.

Ir pētījumi par ādas autofluorescences - fotoizbalēšanas (*photobleaching*)^{29,30}, multispektrālu attēlošanas³¹, konfokālo lāzermikroskopijas³² un multifotonu mikroskopijas pielietošanu bazaliomas papildus diagnostikai, taču pagaidām tās lieto galvenokārt pētniecības nolūkos.

Vēl pie šīm metodēm varētu minēt arī dermatoskopiju (skat iepriekš), optiski koherento mikroskopiju³³, augstfrekvences ādas ultrasonogrāfiju³⁴, multifotonu tomogrāfiju, trīsdimensionālo (3D) ādas fotografēšanu.

2.6. DIFERENCIĀLĀ DIAGNOSTIKA

Pamatā tie būs dažādi pigmentēti un nepigmentēti melanocītu un nemelanocītu ādas veidojumi, kuru izcelsme vairumā gadījumu būs saistāma ar pārmērīgu insolāciju.

Nodulāru bazaliomu var nākties diferencēt no dermāla nēvusa, fibrozas sejas pāpulas, trihoepiteliomas vai trihoblastomas, keratoakantomas vai *molluscum contagiosum*. Virspusēji augošo bazaliomu ļoti bieži nākas diferencēt no ekzēmas, psoriāzes, mikotiskās infekcijas, lichen ruber planus, kuras nepadodas parastajai situācijai atbilstošai terapijai, kā arī no aktīniskās jeb solārās keratozes, Bovera slimības, ādas plakanšūnu audzēja un seboreiskās keratozes. Pigmentēto bazaliomu – no melanomas, bet infiltrējošo bazaliomu – no rētaudiem vai lokalizētas sklerodermijas.

3. KLASIFIKĀCIJA

Bazaliomas klasificē gan pēc to recidīva riska (skat. 1.tabulu), gan TNM klasifikācijas.

3.1. TNM KLASIFIKĀCIJA

Bazaliomu klasifikāciju veic atbilstoši TNM klasifikācijas 7. redakcijai, kas ir 2010. gadā pārskatītā UICC klasifikācija³⁵ (skat. 2.tabulu) un paredz arī bazaliomu sadalījumu pa stadijām (3. tabula).

2.tabula

Bazaliomu TNM klasifikācija atbilstoši 7. redakcijai.

Primārais audzējs (T)	
Tx	Primārā audzēja izmēri nav nosakāmi
T0	Primārais audzējs nav atrodams
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Audzējs mazāks vai vienāds ar 2 cm lielākajā šķērsizmērā un mazāk nekā divām augsta recidivēšanās riska pazīmēm
T2	<ul style="list-style-type: none"> • Audzējs lielāks par 2 cm lielākajā šķērsizmērā • Jebkura izmēra audzējs ar divām vai vairākām augsta recidivēšanās riska pazīmēm

T3	Audzējs ieaug augšžoklī, apakšžoklī, orbītā vai deniņu kaulā
T4	Audzējs ieaug kaulos vai ir perineirāla invāzija galvas pamatnē
Reģionālie limfmezgli (N)	
Nx	Reģionālie limfmezgli nav novērtējami
N0	Reģionālos limfmezglos metastāžu nav
N1	Metastāzes vienā ipsilaterālā limfmezglā, kas nepārsniedz 3 cm lielākajā šķērsizmērā
N2	<ul style="list-style-type: none"> • Metastāzes vienā ipsilaterālā limfmezglā, kas ir lielāks par 3 cm lielākajā šķērsizmērā, bet nepārsniedz 6 cm vai • Metastāzes vairākos ipsilaterālos limfmezglos, no kuriem neviens nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā vai • Metastāzes bilaterālos vai kontralaterālos limfmezglos, no kuriem neviens nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
N2a	Metastāzes vienā ipsilaterālā limfmezglā, kas ir lielāks par 3 cm, bet nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
N2b	Metastāzes vairākos ipsilaterālos limfmezglos, no kuriem neviens nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
N2c	Metastāzes abu pušu vai kontralaterālajos limfmezglos, no kuriem neviens nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
N3	Metastāzes limfmezglā, kas pārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
Distālās metastāzes (M)	
M0	Distālu metastāžu nav
M1	Ir distālas metastāzes

3.2. STADIJAS

3.tabula

Bazaliomu iedalījums stadijās atbilstoši TNM atradei

Stadija	TNM
0	TisN0M0
I	T1N0M0

II	T2N0M0
III	T3N0M0 T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0
IV	T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0 T _{jebkurš} N3M0 T4N _{jebkurš} M0 T _{jebkurš} N _{jebkurš} M1

4. TERAPIJA

Terapijas mērķis ir likvidēt pilnīgi visu veidojumu veselo audu robežās, pēc iespējas panākot optimālu kosmētisko rezultātu, un mazināt lokāla recidīva un metastazēšanās risku. Īpaši tas sakāms par pacientiem ar sejas vai galvas un kakla daļas audzējiem^{36,37}.

Terapijas izvēle ir atkarīga no veidojuma izmēriem, (< 6 mm, 6-10 mm, 11-20 mm vai >20 mm), precīzas anatomiskās lokalizācijas (lūpa, acs plakstiņš, auss, deguns, piere, vaigs, zods, galvas mataina daļa, kakls vai cita vieta), histoloģiskās formas, augšanas ātruma, griezuma līniju tīrības un no tā, vai tas ir primārs vai atkārtots audzējs vai agrāk jau ārstēta audzēja recidīvs. Tāpat izvēli ietekmēs arī pacienta vecums, vispārējais veselības stāvoklis un vēlmes. Orientējošai ārstēšanas metodes izvēlei var izmantot audzēju iedalījumu «augsta riska» un «zema riska» zonas audzējos, ņemot vērā, ka «augsta riska zonas» audzēji recidivē biežāk un tiem ir nepieciešama radikālāka ārstēšana.

Izvēloties to vai citu terapijas metodi, pamatā ir jānovērtē tās iespēja mazināt lokāla recidīva risku. Lielākā daļa metožu ir piemērojamas maziem veidojumiem (nodulārās, pigmentētās, virspusējās bazaliomas) zema riska zonās. Lielām, atkārtotām, izčūlojušām vai infiltrējoši augošām bazaliomām pastāv lielāks recidīva risks, tādēļ arī terapija būs daudz agresīvāka.

Ārstēšanas metožu indikāciju un efektivitātes salīdzinājums pēc dažādu autoru datiem^{38, 39, 40} apkopots 4. tabulā.

Ķirurģisko un neķirurģisko metožu salīdzinājums pēc dažādu autoru datiem.

Metode	Indikācijas	Piecgadu izārstēšanas biežums
Moza operācija	Augsta riska bazaliomas	~ 99%
Ķirurģiska ekscīzija	Zema un vidēja riska bazalioma	≥ 95%
Kiretāža un elektroekscīzija	Zema riska virspusējas bazaliomas	≥ 95%
Kriodestrukcija	Zema riska bazaliomas	≥ 95%
Lāzerķirurģija	Zema un vidēja riska bazalioma	90%
Topiskā terapija	Zema riska bazaliomas	
Fotodinamiskā terapija	Zema riska bazaliomas	
Apstarošana	Zema, vidēja vai augsta riska bazaliomas pacientiem pēc 60 gadu vecuma; neder pacientiem ar Gorlina sindromu vai <i>xeroderma pigmentosum</i>	
Vismodegībs	Sistēmiska terapija bazaliomas recidīva vai metastāžu ārstēšanai, kā arī primāri plašas neoperējamas bazaliomas terapijai	

Standartterapijas metode ir ķirurģiska ekscīzija⁴¹ ar griezuma līniju pārbaudi. Kiretāža ar elektroekscīziju ir viena no biežākām metodēm pacientiem ar zema riska virspusējām bazaliomām. Ķirurģiskās metodes ir kontrindicētas pacientiem ar audzēja šūnām griezuma līnijās, ja nav iespējama reekscīzija⁴². Tāpat šīs metodes nebūs piemērotas pacientiem ar multifokālām bazaliomām vai audzējiem kosmētiski nozīmīgās vietās, kur rētas var radīt nopietnu estētisku defektu⁴³.

4.1. MOZA OPERĀCIJA

Moza (*Mohs*) mikrogrāfiska ķirurģija (MMĶ jeb mikroķirurģiska ekscīzija ar atkārtotiem griezumiem un intraoperatīvu histoloģisko audu parauga izmeklēšanu) joprojām tiek uzskatīta par visefektīvāko bazaliomu ārstēšanas metodi. Tā ļauj precīzi noteikt audzēja robežas un līdz minimumam samazināt veselo audu traumatizāciju. MMĶ ir īpaši piemērota augsta riska bazaliomu ārstēšanai, kā arī audzējiem ar perineirālu invāziju, infiltratīvu augšanu, lielu (>20 mm) un recidivējušu veidojumu gadījumos. Neskatoties uz pierādīto augsto efektivitāti, metodei ir vairāki ierobežojumi. Pirmkārt, tā ir laikietilpīga (2-5 stundas vietējā anestēzijā). Otrkārt, metodes veikšanai nepieciešams augstas kvalifikācijas ķirurgs, kurš specializējies ne tikai ķirurģijā, bet arī onkoloģijā, histoloģijā un plastiskajā ķirurģijā – Moza ķirurgam pašam ir jānovērtē histoloģiskā atrade un operācijas pēdējā etapā jāveic plastiska un/vai audu rekonstruktīvā operācija. Atšķirībā no parastās morfoloģijas, tiek izmantoti svaigi saldēti griezumi, kas prasa īpašu sagatavošanu un morfoloģiskās laboratorijas aprīkojumu. Vēl vien būtisks šīs metodes ierobežojums ir salīdzinoši augstās izmaksas. Moza mikrogrāfiskā ķirurģija ir „zelta standarts” ASV, Anglijā un Francijā. Tā kā metode ir dārga, laikietilpīga un Latvijā nav neviena sertificēta Moza ķirurga, tad mūsu valstī to pagaidām neveic.

Indikācijas Moza mikrogrāfiskai ķirurģijai būtu: bazaliomas recidīvs, sklerotizējoša bazalioma, primāra bazalioma augsta riska zonās (nazolabiālās zona, deniņi, periaurikulārā un periorbitālā zona, skalps, deguna spārni), vietas, kur ļoti būtiski ir nodrošināt kosmētisko efektu (deguns, plakstiņi, lūpas, pirksti, ausis, dzimumloceklis).

Agrīnās komplikācijas: hematoma, asiņošana, brūču malu neturēšanās un infekcija. Vēlīnās komplikācijas: brūces atvēršanās pēc virspusējo šuvju noņemšanas, infekcija, abscess, slimības recidīvs.

Kokrēna (*Cochrane*) sistemātiskā pārskatā⁴⁴ par Moza un parastās ķirurģiskās ekscīzijas rezultātiem pacientiem ar periaurikulārām bazaliomām, secināts, ka nav iegūti pārliecinoši dati, ka kādai no metodēm būtu ticami retāki recidīvi.

NCCN konsensa viedoklis⁴⁵ ir, ka Moza mikrogrāfiskā ķirurģija rekomendējama pacientiem ar bazaliomām ar vislielāko recidivēšanas risku.

4.2. ĶIRURĢISKA EKSCĪZIJA

Tā ir veidojuma ķirurģiska izņemšana makroskopiski veselu audu robežās. Mazām virspusējām un nodulārām bazaliomām tā ir izvēles metode. Metodi var lietot arī lielākām bazaliomām (> 2 cm) ar skaidrām robežām. Kopumā ķirurģiskai ekscīzijai ir pieņemams kosmētisks rezultāts un brūce dzīst labāk un ātrāk nekā pēc citām metodēm. Savukārt 4 mm atkāpe veselos audos nodrošina ilgstošu remisiju $\geq 95\%$ gadījumu.

Agrīnas komplikācijas: hematoma, asiņošana, infekcija un brūces atvēršanās. Vēlīnas komplikācijas: brūces atvēršanās pēc virspusējo šuvju noņemšanas, infekcija, abscess, slimības recidīvs.

Procedūra ir laukietilpīga un prasa iepriekšēju sagatavotību un pieredzi. Vairumā gadījumu ķirurģisko ekscīziju veic ambulatoriski lokālā anestēzijā, un tikai retos gadījumos liela izmēra bazaliomas ārstēšanai nepieciešama stacionēšana un operācija veicama vispārējā anestēzijā. Operācijas laikā iespējams novērtēt griezuma līnijas, vai tur nav palikušas audzēja šūnas.

Pacientiem, kuri regulāri lieto aspirīnu vai citus asinis šķidrinošus un antitrombotiskus līdzekļus, lai mazinātu asiņošanas risku, 2 nedēļas pirms operācijas vēlams šo terapiju pārtraukt. Tāpat pirms operācijas tās lauks infiltrējams ar pietiekamu lidokaīna un adrenalīna daudzumu, ļaujot tam 10 minūtes iedarboties.

Pēcoperācijas periodā veicama brūces inspekcija un pacienti brīdināmi par rūpīgu sekošanu iespējamās infekcijas pazīmēm.

Ķirurģiska ekscīzija ar griezuma līniju pārbaudi⁴⁶ ir standartterapijas metode, ja nav iespējama Moza mikrogrāfiskā ķirurģija. Viens no galvenajiem ekscīzijas radikalitātes nosacījumiem ir atkāpe veselos audos no audzēja redzamajām malām. Ja attālums no audzēja malas līdz griezuma līnijai ir minimāls (≤ 4 mm), reziduāla jeb atlieku audzēja iespējamība novērota līdz 5% gadījumu. Pierādīts, ka agresīvi augošu audzēju gadījumā (infiltratīva jeb leprveida bazalioma) bieži vien ekscīzija nav pilnīga - vidēji trīs reizes biežāk nekā pie virspusējām vai nodulārām bazaliomām.

Pēc *Royal College of Pathology* ekspertu datiem⁴⁷ pēcoperācijas histoloģijas slēdzienā būtiski ir atzīmēt atkāpi veselos audos milimetros (nav atkāpe, atkāpe <1 mm, atkāpe 1-5 mm, atkāpe >5 mm). Tikpat svarīgi ir atzīmēt arī atlieku audzēja precīzu lokalizāciju. Ķirurģiskās metodes būtu kontraindicētas pacientiem ar audzēja šūnām griezuma līnijās, ja nav iespējama reekscīzija. Tāpat šīs metodes nebūs piemērotas pacientiem ar multifokālām bazaliomām vai audzējiem kosmētiski sensiblās vietās, kur rētas var radīt nopietnu estētisku defektu⁴⁸.

Sistemātisks pārskats⁴⁹ par dažādām bazaliomas ārstēšanas metodēm parādīja, ka pēc 4 gadu novērojuma, lokāls recidīvs ticami retāk attīstījās pacientiem pēc ķirurģiskas ekscīzijas, salīdzinājumā ar vienu pašu apstarošanu. Tāpat arī kosmētiskais efekts pēc operācijas bija labāks. Salīdzinot operāciju ar krioterapiju, 96 pacientiem ar virspusēju un nodulāru bazaliomu, pēc 12 mēnešiem recidīvs attīstījās vienādi bieži pēc abām metodēm, taču kosmētiskais efekts pēc operācijas bija labāks.

Pārskats un metaanalīze⁵⁰ par 89 pētījumiem par kopumā 16 066 pacientiem parādīja, ka ķirurģiskās ekscīzijas izārstēšanas procents pacientiem ar nesklerotizējošu bazaliomu, kas bija mazāka par 2 cm diametrā un atkāpi veselos audos > 3 mm bija 95%.

Randomizēts pētījums⁵¹, kurā 173 pacientiem ar virspusēju bazaliomu tika salīdzināta ķirurģiska ekscīzija ar fotodinamisko terapiju, recidīva biežums ticami mazāks pēc 3 gadiem bija operēto pacientu vidū (2.3% pret 30.3%).

Tāpat arī NCCN konsensa viedoklis⁵² ir, ka ķirurģiska ekscīzija ir efektīva ārstēšanas metode primāras un recidivējošas bazaliomas ārstēšanai.

4.3. KIRETĀŽA UN ELEKTROEKSCĪZIJA

Tās ir piemērotas maziem nodulāriem veidojumiem līdz 6 mm diametrā neatkarīgi no lokalizācijas, primārām virspusējām bazaliomām, kā arī nedaudz lielākiem veidojumiem zema riska zonās (apakšējās ekstremitātes, kakls). Metode ir piemērota pacientiem ar koagulopātijām.

Kiretāža nav piemērota plakstiņu un lūpu bazaliomu ārstēšanā, kā arī bazaliomām, kas atrodas ap acīm, degunu, muti un ausīm. Tāpat šo metodi nevajadzētu lietot nazolabiālās zonas bazaliomu ārstēšanā, jo šai apvidū augošiem veidojumiem ir liels lokāla recidīva risks.

Brūce dzīst 4-6 nedēļas, atstājot hiper- vai hipopigmentētu atrofisku vai hipertrofisku rētu. Kā agrīnas terapijas komplikācija minama sekundāra infekcija. Vēlāk var attīstīties neglīts rētojums vai hipopigmentācija procedūras vietā.

Metode ir vienkārša un nav laikietilpīga, taču prasa sagatavotību un pieredzi. Kiretāžu var lietot kombinācijā arī ar krioterapiju vai citām metodēm. Metodes galvenais trūkums ir tas, ka tā ir akla tai nozīmē, ka nav iespējams novērtēt vai veidojums ir izņemts pilnībā vai nē. Tādēļ pastāv lokāla recidīva risks.

NCCN konsensa viedoklis⁵³ ir, ka kiretāža un elektroekscīzija ir piemērota zema recidīva riska bazaliomu ārstēšanai, bet to nevajadzētu lietot ķermeņa matainā daļā, kā arī, ja bazalioma jau skārusi zemādas audus.

4.4. APSTAROŠANA

Apstarošana piemērota pacientiem, kuriem nav iespējams veikt ķirurģisku ārstēšanu, kā arī paliatīvos nolūkos pacientiem ar plašiem neoperējamiem veidojumiem. Tā ir otrā biežākā terapijas metode pēc ķirurģiskas ekscīzijas. Metode ir kontraindicēta pacientiem ar *xeroderma pigmentosum*, sistēmiskām saistaudu slimībām (sklerodermijas) un bazālo šūnu nēvusu (Gorlina) sindromu, jo tas var veicināt jaunu audzēju attīstību apstarošanas zonā. Piecgadu izārstēšanas biežums ir > 90%⁵⁴.

Šai metodei parasti ir sliktāks kosmētiskais efekts un arī brūce dzīst lēnāk. Kā biežākās komplikācijas minamas staru dermatīts, sāpes un iekaisums starojuma zonā, nieze, alopecijas galvas matainā daļā, depigmentācija, teleangiektāzijas, ādas atrofija vai pat staru nekroze. Staru terapija var palielināt sekundāras bazaliomas, citu nemelanomatozo ādas audzēju un sarkomu risku⁵⁵. Terapijas ilgums parasti ir 4 nedēļas (skat. 5. tabulu).

Bazaliomas apstarošanas dozas un lauki atbilstoši NCCN vadlīnijām⁵⁶

Audzēja diametrs	Papildus malas	Staru doza un frakcijas
< 2 cm	1 – 1,5 cm	64 Gy 32 frakcijās 6-6,4 nedēļās 55 Gy 20 frakcijās 4 nedēļās 50 Gy 15 frakcijās 3 nedēļās 35 Gy 5 frakcijās 5 dienās
≥2 cm	1,5 – 2,0 cm	66 Gy 33 frakcijās 6-6,6 nedēļās 55 Gy 20 frakcijās 4 nedēļās
Pēcoperācijas adjuvantā apstarošana		50 Gy 20 frakcijās 4 nedēļās 60 Gy 30 frakcijās 6 nedēļās

Latvijā radiologi veic apstarošanu arī citā režīmā, piemēram, audzējam, kas ir mazāks par 2 cm diametrā ordinē 45 Gy 15 frakcijās 3 nedēļu laikā, bet audzējiem, kas lielāki par 2 cm diametrā – attiecīgi 54 grejus 18 frakcijās 3,3 nedēļās.

Bazaliomu apstarošanā biežāk tiek izmantota tuvfokusa rentgenoterapija, bet, ja audzēja biezums ir lielāks par 1 cm, tad distances staru terapija ar ātriem elektroniem vai fotoniem lineārā paātrinātājā.

Metode ir dārgāka par parasto ķirurģisko ekscīziju, turklāt prasa īpašu aprīkojumu. Apstarošanu veic tikai sertificēts radiologs terapeits.

NCCN konsensa viedoklis⁵⁷ ir, ka apstarošana ir efektīva bazaliomas ārstēšanas metode noteiktām pacientu grupām.

Randomizēts kontrolēts pētījums⁵⁸ parādīja, ka, salīdzinot ķirurģisku ekscīziju ar apstarošanu 347 pacientiem ar sejas bazaliomu < 4 cm diametrā, ķirurģiskās operācijas efekts pēc 4 gadiem bija ticami labāk nekā pēc apstarošanas.

Randomizēts kontrolēts pētījums⁵⁹, kas salīdzināja apstarošanas un krioterapijas efektivitāti 93 pacientiem ar bazaliomu, konstatēja, ka 2 gadus pēc terapijas recidīvs attīstījās 4% pacientu, kuri bija saņēmuši apstarošanu un 39% pēc krioterapijas.

4.5. LĀZERĶIRURĢIJA

Pagaidām pasaulē nav viennozīmīgas attieksmes pret bazālo šūnu vēža ārstēšanu ar lāzerķirurģijas metodi. ASV Nacionālajā Vēža Institutā (*National Cancer Institute*

(NCI) un Meijo klīnikā (*Mayo clinic*) lāzerķirurģiju rekomendē virspusējas bazaliomas ārstēšanai. Lielbritānijas Dermatologu asociācija (*British Association of Dermatology*) uzskata, ka lāzerķirurģija var būt efektīva tikai zema riska bazaliomu ārstēšanā, kamēr Ādas vēža klīnika Berlīnē, Vācijā (*Skin Cancer Center Charité*) piedāvā lietot lāzerķirurģiju multiplu virspusēju un lielu bazaliomu ārstēšanā.

Lāzerķirurģijai ir vairākas priekšrocības. Šī metode neparedz vecuma ierobežojumus, procedūras laiks ir salīdzinoši neilgs – 20-30 minūtes, arī pēcooperācijas (atvaseļošanās) periods ir ātrs – vidēji 7-10 dienas, turklāt lāzerķirurģiju iespējams veikt ambulatori.

Lai gan šai metodei ir ļoti daudz priekšrocību, tai ir arī vairāki trūkumi – būtiskākie no tiem ir recidīva iespējamība un relatīvi dārga aparatūra.

4.6. KRIOTERAPIJA

Metodes pamatā ir patoloģisko audu iznīcināšana ar zemas (līdz -40°C - -50°C) temperatūras (tumorocidālā līmenī) palīdzību. Parasti šim nolūkam izmanto šķidro slāpekli ar dažādiem pievades veidiem. Metode ir lēta un nav laikietilpīga. Tāpat maziem veidojumiem nav nepieciešama anestēzija. Taču nepieciešams īpašs aprīkojums (šķidrā slāpekļa balons) un iemaņas šīs procedūras veikšanā. Parasti tās veic onkologi ķīmijterapeiti, un dermatologi, venerologi kam ir pieredze šķidrā slāpekļa lokālā lietošanā.

Krioterapija ir indicēta pacientiem ar multiplām bazaliomām, vecākiem cilvēkiem vai pacientiem ar blakusslimībām un nopietniem veselības traucējumiem, kad ķirurģiskas manipulācijas būtu kontrindicētas.

Procedūras iespējamās komplikācijas ir hipopigmentēta rēta, hipertrofiska rēta, lokālas perifēriskas neiropātijas. Tāpat iespējamās sāpes, pietūkums un izčūlojums procedūras vietā. **Metode ir kontrindicēta** pacientiem ar zināmu aukstuma alerģiju, krioglobulinēmiju, krio-fibrinogēnēmiju vai trombocitopēniju. Pēc procedūras pacients brīdināms, ka dažas dienas vēlāk parādīsies brūce, kas katru dienu rūpīgi kopjama ar ziepēm un ūdeni.

Randomizēts kontrolēts pētījums⁶⁰, kas salīdzināja apstarošanas un krioterapijas efektivitāti 93 pacientiem ar bazaliomu, konstatēja, ka 2 gadus pēc terapijas recidīvs attīstījās 4% pacientu, kuri bija saņēmuši apstarošanu un 39% pēc krioterapijas.

Daudzcentru randomizēts pētījums⁶¹, kas salīdzināja krioterapiju ar fotodinamisko terapiju konstatēja, ka 5 gadu laikā recidīvu biežums abās grupās ticami neatšķīrās, bet kosmētiskais efekts labāks bija pacientiem pēc fotodinamiskās terapijas.

4.7. LOKĀLA MEDIKAMENTOZA TERAPIJA

4.7.1. Fluoruracils

Fluoruracilu (5-fluoruracils jeb 5-FU) lieto virspusēju bazaliomu ārstēšanai, ja citas metodes nav piemērotas (multipli veidojumi, grūti pieejamas lokalizācijas).

5% krēmu nelielā daudzumā uzklāj bojātajām vietām 2 reizes dienā. Terapijas ilgums ir no 6 līdz 12 nedēļām.

Kontrindikācijas šai topiskajai terapijai ir kaulu smadzeņu nomākums, infekcija, malnutrīcija, grūtniecība, dihidropirimidīna dehidrogenāzes nepietiekamība.

NCCN konsensa viedoklis⁶² ir tāds, ka pacientiem, kuriem dažādu iemeslu dēļ nav piemērojama operācija vai apstarošana, virspusējas bazaliomas var ārstēt ar topiskiem līdzekļiem (5-FU, imikvimods, fotodinamiska terapija), pat ja to izārstēšanas potenciāls ir mazāks.

4.7.2. Imikvimods

Imikvimodu (*Imiquimod*) lieto primāru virspusēji augošu (morfoloģiski pierādītu) bazaliomu ārstēšanai pacientiem ar imūnsistēmas nomākumu, audzēju ne lielāku par 2 cm diametrā, kas lokalizējas uz rumpja (izņemot anogenitālo apvidu un kaklu), pēdām un plaukstām, ja nav iespējams lietot ķirurģisko metodi vai arī – pacients atsakās no operācijas.

Imikvimods ir Tolla receptoru-7 agonists, kas inducē citokīnu izdali, tā iedarbojoties uz bazaliomas šūnām⁶³. 2004. gadā FDA to rekomendēja lokālai terapijai virspusēju bazaliomu ārstēšanai pacientiem ar nomāktu imunitāti, kā arī veidojumiem, kas nav lielāki par 2 cm un atrodas uz torša, kakla vai ekstremitātēm, izņemot plaukstas un pēdas. Pētījumos novērots, ka bazaliomas prognozējamais piecgadu izārstēšanas biežums, vērtējot ar Kaplāna Meijera metodi bija 87%, bet ar aktuāru metodi – 85%^{64, 65}.

5% krēmu nelielā daudzumā uzklāj uz bojāto ādas rajonu + 1 cm pa perimetru 5 reizes nedēļā, to pēc aplikācijas nenotīrot un nenomazgājot vismaz 8 stundas pēc kārtas. Ārstēšanas kurss parasti ir 6 nedēļas.

Sistēmiskā pārskata analīzē iekļauts viens daudzcentru randomizētos atklāts devu atkarīgs pētījums, kurā 99 pacienti ar virspusēju bazaliomu, kuri ārstēti ar 5% imikvimoda krēmu 4 dažādos režīmos – 2 reizes dienā katru dienu, vienu reizi dienā katru dienu, 2 reizes dienā 3 reizes nedēļā, vienu reizi dienā trīs reizes nedēļā un tā 6 nedēļas pēc kārtas. Autoriem neizdevās pierādīt, ka 6 nedēļas būtu optimālais terapijas ilgums, taču visveiksmīgākais izrādījās lietošanas režīms vienu reizi dienā.

Cits III fāzes randomizēts pētījums⁶⁶ parādīja, ka lietojot imikvimoda 5% ziedi 5 reizes nedēļā, audzēja sabrukumu (gan klīniski, gan morfoloģiski) novēroja 75% gadījumu, salīdzinājumā ar 73%, lietojot katru dienu - 7 reizes nedēļā.

Sistēmisks pārskats un metanalīze par 22 pētījumiem parādīja, ka pēc 12 nedēļu terapijas ar imikvimodu, pilnīga remisija novērota 86.2% gadījumu⁶⁷.

NCCN konsensa⁶⁸ viedoklis ir tāds, ka pacientiem, kuriem dažādu iemeslu dēļ nav piemērojama operācija vai apstarošana, virspusējas bazaliomas var ārstēt ar topiskiem līdzekļiem (5-FU, imikvimods, fotodinamiska terapija), pat ja to izārstēšanas potenciāls ir mazāks.

4.8. FOTODINAMISKĀ TERAPIJA

Metodes pamatā ir gaismas inducēta audzēja šūnu bojāeja iepriekš fotosensitivizētā vietā. Tai ir ļoti labs kosmētiskais efekts, taču izārstēšanas potenciāls ir ievērojami zemāks (70-90%) nekā citām ārstēšanas metodēm⁶⁹. Audu fotosensitivizēšanai pamatā lieto divus savienojumus – 5-amniolevulīnskābi (ALA) un metilamniolevulinātu (MAL). Britu Dermatologu asociācija uzskata, ka topiskā MAL un ALA fotodinamiskā terapija ir efektīva metode virspusējas bazaliomas ārstēšanai tai piešķirot A rekomendāciju pārliecinošuma pakāpi⁷⁰. Metode lietota arī plašāk izplatītu nodulāru audzēju gadījumos⁷¹.

4.9. ĶĪMIJTERAPIJA

Līdzšinējie pētījumi par lokālizplatītas vai metastātiskas bazaliomas terapiju ar metotreksātu, bleomicīnu, vinkristīnu, 5-FU, ciklofosfamīdu, daktinomicīnu vai toijomicīnu pārliecinošu efektivitāti neuzrādīja. Atsevišķi novērojumi liecina, ka platīna savienojumi biežāk rada pozitīvu atbildes reakciju. NCCN vadlīnijas pacientiem ar metastātisku vai recidivējošu bazaliomu, kam ķirurģija vai apstarošana vairs nav piemērojama, bet platīna preparātu efektivitāte ir apšaubāma, šobrīd rekomendē terapiju ar vismodegibu^{72, 73, 74}.

4.9.1. Vismodegibs

Hedžhoga (*Hedgehog signalling*) (Hh jeb šūnas apvalka dzīvzoga) signāltransdukcijas ceļam ir izšķirīga nozīme šūnu attīstībā un augšanā. Cilvēkiem Hh transdukcija visaktīvākā ir embrionālā periodā, bet Hh proteīni iesaistīti arī dažādu ļaundabīgo audzēju ģenēzē⁷⁵. Mutācijas šos procesus nodrošinošos gēnos pacientiem ar bazaliomu atrodama 90% gadījumu⁷⁶.

Pamatojoties uz viena⁷⁷ starptautiska daudzcentru nerandomizēta II fāzes klīniska pētījuma datiem FDA atļāva vismodegibu lietot izplatītas (lokālas un distālas) bazaliomas ārstēšanai, jo reāls pozitīvais guvums tika novērots 94% pacientu ar metastātisku un 81% - pacientiem ar lokālizplatītu bazaliomu.

Vismodegibu lieto pa 150 mg perorāli. Ja parādās mokošas blaknes (muskulu krampji, alopēcija, pieņemšanās svarā vai nogurums), terapiju var uz laiku pārtraukt un pēc tam atkal atsākt no jauna. Tā kā zemākas devas nav pētījumos pārbaudītas, tad devu samazināšana pagaidām netiek rekomendēta.

NCCN vadlīnijas⁷⁸ iesaka Vismodegibu lietot pacientiem ar distālam metastāzēm saskaņā ar multidisciplināra konsīlija lēmumu.

4.9.2. Citi jaunākas paaudzes Hh inhibitori

Itrakonazols – sākotnējais ievadpētījums⁷⁹ parādīja, ka jau mēnesi pēc terapijas sākšanas ticami samazinājās audzēja izmēri. Pagaidām medikaments nav atļauts plašai lietošanai un pētījumi par tā devām, efektivitāti un drošību turpinās.

Erismodegibs (LDE225) – mazmolekulārs, selektīvs, perorāli biopieejams SMO proteīna antagonists lokālīzplatītas vai metastātiskas bazaliomas ārstēšanai, tai skaitā arī pacientiem ar Gorlina sindromu. Šī medikamenta topiski lietojamā forma inducēja bazaliomas perēkļu regresiju pacientiem ar iedzimto bazālo nēvusu sindromu. Pagaidām vēl norisinās klīniski pētījumi⁸⁰ un LDE225 vēl nav legalizēts plašākai lietošanai ārpus klīniskiem pētījumiem.

Šobrīd dažādu fāzu klīniskos pētījumos turpinās vēl arī citu medikamentu (šifrētie nosaukumi - *Taladegib*, *BMS-833923*), *IEQ-506*, *TAK-441* u.c.) izpēti.

4.10. AUGSTA RISKĀ BAZALIOMU ĀRSTĒŠANA

Vispiemērotākā metode ir Moza mikrogrāfiskā operācija, jo tā ir vissaudzīgākā attiecībā pret veselajiem audiem un ir īpaši piemērota sejas bazaliomu ārstēšanai. Šīs metodes piecgadu izārstēšanos novēro 99% gadījumu⁸¹ pacientiem ar primāru bazaliomu un 95% gadījuma, ārstējot recidīvu.⁸² Recidivējošas sejas bazaliomas terapijas efektivitāte ar Moza metodi ir labāka, salīdzinājumā ar citām ķirurģiskām metodēm⁸³.

Augsta riska bazaliomas vēl var ārstēt ar ķirurģisku ekscīziju un griezuma līniju pārbaudi, un apstarošanu, bet kiretāža un elektroekscīzija rezervējama tikai zema riska bazaliomām.

Atšķirībā no Moza mikrogrāfiskās operācijas un ķirurģiskas ekscīzijas, staru terapijas laikā nav iespējams novērtēt histoloģisko stāvokli, tāpat šī metode ir dārgāka par ekscīziju un saistīta ar virkni akūtu un vēlīnu komplikāciju. Staru terapijas efektivitāte (piecgadu dzīvildze) svārstās 91-93% robežās pacientiem ar pirmreizējām bazaliomām, 96% - pacientiem ar maza izmēra bazaliomām un 89-91% pacientiem ar recidivējušu bazaliomu^{84, 85}.

4.11. LOKĀLIZPLATĪTAS UN METASTĀTISKAS SLIMĪBAS ĀRSTĒŠANA

Lielas vai recidivējošas bazaliomas terapija ir kompleksa, iesaistot tiklab ķirurģiskās metodes, tā arī apstarošanu, imūnterapiju un ķīmijterapiju⁸⁶. Vismodegibs pa 150 mg dienā ir pirmais mērķa medikaments, kas bloķētu defektīvos Hh transmisijas ceļus un ko ASV FDA ir atļāvusi lietot pieaugušajiem ar metastātisku bazaliomu vai pacientiem, kuru slimība atkārtojās pēc ķirurģiskas ekscīzijas, vai kuriem dažādu iemeslu dēļ nav piemērojama arī apstarošana^{87,88}.

Ideālā gadījumā recidivējošas bazaliomas ārstēšanu vajadzētu sākt ar Moza operāciju.

5. SLIMĪBAS GAITA UN PROGNOZE

Apmēram divās trešdaļās gadījumu bazaliomas recidīvs attīstās pirmo trīs gadu laikā pēc pabeigtās terapijas⁸⁹. Visbiežāk recidivē bazaliomas uz auss, plakstiņiem, skalpa un deguna. Tuvāko piecu gadu laikā atkārtotas bazaliomas attīstības risks ir apmēram 45%⁹⁰. Savukārt citu nemelanomatozo ādas audzēju attīstības varbūtība ir cieši saistīta ar iepriekšējo nemelanomatozo audzēju skaitu. Austrālijas pētījumā novērots, ka pacientiem, kuriem iepriekš ārstēti 3-9 nemelanomatozi ādas audzēji, jauna audzēja attīstības risks bija 93%⁹¹. Tādējādi pacientiem, kuriem ārstēta bazalioma, rūpīga ādas novērošana tuvākajos piecos gados pēc terapijas pabeigšanas nepieciešama vismaz vienu reizi gadā. Savukārt pacientiem ar vairākiem ādas audzējiem anamnēzē nepieciešama vēl rūpīgāka uzraudzība. Sklerotizējošās bazaliomas bieži vien diagnosticē novēloti, kad audzējs jau skāris dziļākos audus – muskuļus, nervus un kaulus. Tāpat dziļi ielaistu audzējus biežāk konstatē pacientiem ar garīgās veselības problēmām, veciem, vientuļiem, sociāli izolētiem cilvēkiem.

Literatūras pārskats⁹² kopš 1947. gada parādīja, ka vidējais slimības recidīva biežums pirmajos 5 gados pēc primāras bazaliomas kiretāžas un elektroekscīzijas bija 7,7%. Savukārt, retrospektīvs pētījums⁹³ par 2 314 bazaliomas pacientiem norādīja, ka recidīvs pēc 5 gadiem attīstījās 13,2% pacientu pēc bazaliomas kiretāžas un elektroekscīzijas, turklāt zema riska lokalizācijām recidīvs attīstījās 9,5%, bet augsta riska – 16,3% gadījumu. Tāpat nozīme bija arī bazaliomas izmēram: recidīva risks bija 8,5% bazaliomām līdz 5 mm diametrā un 19,8% audzējiem virs 20 mm.

Sistēmiskā pārskatā par bazaliomas recidīvu biežumu, autori novērojuši, ka tas ir 1% pēc Moza mikrogrāfiskās ķirurģijas un 5,3% pēc ķirurģiskas ekscīzijas⁹⁴. Tādējādi augsta riska bazaliomas vajadzētu izņemt pēc iespējas pilnīgi veselu audu robežās ar Moza metodi vai vismaz pārbaudot griezumā līnijas pēc ķirurģiskās ekscīzijas. Amerikas Dermatologu akadēmija (*The American Academy of Dermatology, AAD*) sadarbībā ar Amerikas Moza ķirurģijas biedrību un Amerikas Dermatoloģijas asociāciju izstrādājusi Moza mikroķirurģijas lietošanas kritērijus, kas nesen publicēti Amerikas Dermatoloģijas akadēmijas un Amerikas Dermatoloģijas⁹⁵ žurnālos.

Lokālizplatīta un metastātiska bazalioma, lai arī ietilpst izplatītas slimības kategorijā, tomēr ir ar zināmu atšķirību. Tā pie lokālizplatītas bazaliomas pieskaitāmi gadījumi, kad audzējs ir penterējis pieguļošos audus, lokalizējas uz plakstiņa vai acs iekšējā kaktiņā, pacientam bijuši vairāki recidīvi pēc iepriekšējas ķirurģiskas un/vai staru terapijas. Metastāzes limfmezglos vai attālos orgānos klasificējami kā metastātiski gadījumi.

Pēc vidēji 6,6 gadu novērojuma recidīva risks, atkarībā no pielietotās ārstēšanas metodes bija 1,6% – 4,2%, bet pirmo piecu gadu laikā pēc terapijas pabeigšanas 2,1% - 4,9%⁹⁶. Recidīva risku lielā mērā ietekmē ķirurģiskās rezekcijas līniju tīrība, kad audzējs nav izņemts pilnībā. Novērota tendence, ka neadekvātas terapijas rezultātā audzējs var transformēties bioloģiski agresīvākās formās.

Bazaliomas distāla metastazēšanās sastopama ļoti reti, kaut arī pēdējā pusgadsimtā šādu gadījumu skaits pieaug. Kopš 1927. gada līdz 2011. gadam pavisam medicīniskajā literatūrā dokumentēti 364 šādi gadījumi, no kuriem vairāk nekā 80% - laikā pēc 1960. gada⁹⁷. Biežākās distālās metastazēšanās vietas⁹⁸ ir limfmezgli (53%), plaušas (33%), kauli (20%) un zemādas audi (11%). Vēsturiski metastātiskas bazaliomas prognoze bija ļoti slikta un vidējā dzīvildze sastādīja 8-10 mēnešus. Kāds nesens pētījums par 10 secīgiem metastātiskas bazaliomas gadījumiem parādīja, ka saņemot mūsdienīgu terapiju ar Hh inhibitoriem, vidējā dzīvildze sasniedz 7,3 gadus⁹⁹.

Pacientiem slimības terminālās stadijās vai ar citu terminālu slimību pieļaujama paliatīva terapija un novērošana.

5.1. KOMPLIKĀCIJAS

- Kosmētisks defekts.
- Plašs audu bojājums ar funkcionāliem ierobežojumiem.
- Lokāls recidīvs un audzēja tālāka izplatība.
- Piegulošo audu un struktūru (acis, smadzenes) iesaiste, īpaši, ja bazalioma skārusi iekšējo acs kaktiņu vai degunu un nav adekvāti ārstēta.
- Metastazēšanās attālos audos vai orgānos.
- Bazalioma ļoti retos gadījumos ir nāves cēlonis, izņemot situācijas, kad audzējis ir izplatījies intrakraniāli vai erodējis maģistrālu asinsvadu.

5.2. PROGNOZE

Vislielākais iespējamās recidivēšanās risks ir bazaliomām, kas lokalizētas uz ausīm, skalpa un deguna. Tā kā slimība ļoti reti metastāzē, tad dzīvildzes rādītāji kopumā ir labi.

Retrospektīvs pētījums¹⁰⁰ parādījis, ka bazaliomas recidīvu tādā kosmētiski sensitīvā zonā kā seja, ļoti labi var ārstēt ar apstarošanu panākot slimības kontroli 86% gadījumu.

6. DINAMISKĀ NOVĒROŠANA

Pēc diagnozes precizēšanas un terapijas pacienti vismaz reizi gadā un ilgstoši (mūža garumā) būtu jānovēro, jo trīs gadu risks jaunas bazaliomas attīstībai ir ~ 44%, bet jauna plakanšūnu ādas audzēja attīstībai - ~ 6%. Apmēram 50% gadījumu slimības recidīvs attīstās pirmo 2 gadu laikā un divās trešdaļās gadījumu – pirmo piecu gadu laikā, un apmēram 20% starp slimības piekto un desmito gadu pēc pabeigtās ārstēšanas¹⁰¹. Tādēļ vismaz pirmos 3-5 gadus šos pacientus vajadzētu novērot onkologam ķīmijterapiem vai dermatologam, venerologam.

Dinamisko novērošanu var veikt primārās aprūpes speciālists (pacientiem ar zema riska bazaliomām, kad pagājuši vismaz 3-5 gadi pēc operācijas un nav recidīva, pacientiem bez imūnsupresijas un kuri nesaņem imūnsistēmu nomācošu terapiju blakusslimību dēļ).

- **Informācija pacientam.**

- Mierināšana, ka bazaliomas ļoti reti metastāzē un tādēļ sistēmiska terapija nav nepieciešama.
- Iemācīt pacientam pašam sekot savas ādas stāvoklim un vismazāko šaubu gadījumā griezties pie ārsta.
- Būtiski ierobežot uzturēšanos saulē un lietot atbilstošu apģērbu un saules aizsargkrēmus.
- Sekot pēcoperācijas vai pēcstarošanas rētai, lai savlaicīgi pamanītu brūces infekciju.

- **Apskate un palpācija.**

- Rētas rajona un ādas apskate citās saulei pieejamās un arī nepieejamās vietās.
- Rētas un tā apvidus palpācija.

- **Dermatoskopija.**

- Vēlama agrīnai slimības recidīva un jaunu veidojumu atpazīšanai.

7. REHABILITĀCIJA

Psihoemocionāla rehabilitācija nepieciešama pacientiem pēc pārciestās ārstēšanas, lai ātrāk adaptētos savai slimībai un tās vai terapijas radītām sekām.

Pacientiem ar ļoti plašām bazaliomām un gan kosmētisku, gan fizisku kropļojumu, nepieciešama kā fiziskā (runas spēju un rīšanas apgūšana, redzes korekcija u.tml.), tā psihoemocionālā rehabilitācija, lai palīdzētu viņiem ātrāk atgriezties ikdienas dzīvē.

8. POTENCIĀLIE GUVUMI UN RISKI NO VADLĪNIJU IEVIEŠANAS

8.1. POTENCIĀLIE GUVUMI

- Pierādījumos balstīta bazaliomu diagnostika, terapija un dinamiskā novērošana.
- Aprūpes nevienlīdzības mazināšana dažādos Latvijas reģionos.

8.2. POTENCIĀLIE RISKI

- Bazaliomas recidīvs.
- Kriodestrukcija plakstiņu un acs apvidus audzēju ārstēšanai: konjunktīvas hipertrofija vai ektropija (var būt nepieciešama koriģējoša operācija), sāpes un diskomforts.
- Imikvimoda lietošana: apsārtums, ādas iekaisums.
- Topiskā fotodinamiskā terapija: ilgstoša procedūra, ja tā jāveic multiplām bazaliomām, sāpes procedūras laikā (līdz pat ievērojamam diskomfortam, ko var mazināt ar auksta gaisa plūsmu vai lietojot lokālo anestēziju vai pretsāpju līdzekļus), apstrādātās zonas pietūkums un ilgstoša krevele (līdz pat vairākām nedēļām).
- Apstarošana: īslaicīgās blaknes (eritēma, tūskainība, bullas, erozijas, izčūlojums, sāpes, infekcija) un ilgtermiņa blaknes (permanenta alopēcija starojuma zonā, hronisks staru dermatīts, izteikta dermas un submukozas fibroze, radionekroze, hondro vai osteoradionekroze, sekundāri audzēji).

8.3. KONTRINDIKĀCIJAS

- Kiretāža un piededzināšana ir kontraindicēta liela riska sejas bazaliomām, jo pastāv augsts recidivēšanās risks.
- Apstarošana ir kontraindicēta jau iepriekš apstarotas bazaliomas recidīva ārstēšanai.
- Apstarošana ir kontraindicēta pacientiem ar Gorlina sindromu, jo var veicināt jaunu bazaliomu attīstību, kā arī to nevajadzētu izvēlēties pacientiem ar bazaliomām uz torša un ekstremitātēm, kā arī iepriekš jau apstarotās vietās.

9. RĪCĪBAS IETEIKUMI LATVIJĀ

9.1. PROFILAKSE

- Informēt iedzīvotājus par dabīgā un mākslīgā (solāriju) saules starojuma kaitīgo ietekmi uz ādu, palielinot bazaliomas attīstības risku¹⁰².
- Aicināt ierobežot uzturēšanos saulē laikā līdz 16.00 – 17.00 pēcpusdienā, vai arī šai laikā valkāt ķermeni nosedzošu apģērbu un cepuri ar platām malām.

- Cilvēkiem bez ādas vēžadraudzes slimībām un ādas audzējiem anamnēzē lietot saules aizsargkrēmu ar SPF vismaz 20-30, bet indivīdiem ar augstu risku – saules aizsargkrēmu ar SPF 50+
- Rūpīgi sargāt bērnus no ilgstošas uzturēšanās saulē bez ķermeni sedzoša apģērba un cepurītes ar platām malām. Pirms katras izešanas atklātā saulē bērna ādu rūpīgi iesmērēt ar saules aizsargkrēmu ar SPF 30-50 robežās, jo īpaši izbraucot ar bērnu uz dienvidiem ārpus Latvijas. Optimāli būtu mazus bērnus, kuri vēl nerunā, atklātā saulē nevest.
- Saules aizsargkrēmu atkārtoti uzklāt uz ādas ik pēc 2-3 stundām vai pēc peldēšanās vai intensīvas svīšanas.
- Vecākiem un skolotājiem informēt pusaudžus par solāriju kaitīgo ietekmi un mudināt lietot saules aizsargkrēmus ar SPF vismaz 30. Līdz 18 gadu vecumam nav tādu medicīnisku indikāciju, kas prasītu mākslīgā iedeguma radīšanu.

9.2. PACIENTU PLŪSMA

Veidojuma biopsijai un tālākas terapijas stratēģijas lemšanai pacienti sūtāmi pie onkologa ķīmijterapeita, mutes, sejas un žokļu ķirurga vai dermatologa, venerologa, kuram ir pieredze ādas veidojumu biopsiju veikšanā un bazaliomu ārstēšanā. Pirms biopsijas vēlams aizdomīgā veidojuma dermatoskopēšana, kas pasargātu no nevajadzīgas invazīvas procedūras.

Tāpat arī terapijai, īpaši, ja veidojumi ir ar augstu recidīva risku, lieli (> 6mm uz sejas, galvas vai kakla ādā un >20mm apvidū zem atslēgas kaula) vai atrodas kosmētiski sensiblās zonās, pacienti sūtāmi uz specializētu iestādi pie onkologa ķīmijterapeita, mutes, sejas un žokļu ķirurga vai dermatologa, venerologa un kurā būtu iespējams noorganizēt multidisciplināru konsīliju, lai lemtu par terapijas taktiku (plaša apjoma ķirurģija, apstarošana).

Ar onkologa ķīmijterapeita vai dermatologa, venerologa slēdzienu un to pārraudzībā virspusēju bazaliomu ārstēšanu ar lokāli lietojamiem līdzekļiem varētu veikt dermatologi, venerologi vai ģimenes (vispārējās prakses) ārsti.

9.3. IZMEKLĒŠANA

- Anamnēze
 - Cik sens ir veidojums, vai tas laika gaitā ir mainījies.
 - Vai veidojums rada lokālas sūdzības (sāpes, nieze, asiņošana, sulošana).
- Izmeklēšana
 - Apskate, ieskaitot citas ķermeņa daļas (visu ādu).
 - Aizdomīgo ādas veidojumu dermatoskopēšana.
 - Palpācija.
- Biopsija¹⁰³
 - Incīzijas biopsija, vēlams līdz dermas retikulārajam slānim, ja aizdomas, ka bazalioma var būt biežāka.

- Skuves biopsija (tikai pārliecinoši virspusējiem veidojumiem).
- Attēldiagnostiskie izmeklējumi tikai gadījumos, ja pastāv klīniskas aizdomas uz attālu orgānu bojājumu.

9.4. SKRĪNINGS

Ādas pašizmeklēšanu vai mērķtiecīgu ādas apskati plašām iedzīvotāju masām pagaidām nerekomendē. Taču pacientiem ar bazaliomu anamnēzē vai vairākiem bazaliomas gadījumiem ģimenes anamnēzē apsverama apmācība ādas pašizmeklēšanā¹⁰⁴.

9.5. TERAPIJA¹⁰⁵.

Bazaliomas ārstēšanai pacienti sūtāmi uz specializētām onkoloģiskām ārstniecības iestādēm, kur iespējams multidisciplinārs konsīlijs, lai lemtu par optimālo terapijas taktiku.

Zema riska bazaliomu terapija – terapijas taktiku lemj multidisciplinārā konsīlijā.

- Kiretāža un elektroekscīzija (ādas nematainā daļā) vai
- ekscīzija ar griezuma līniju mikroskopisku pārbaudi, ja tā iespējama ar 4 mm atkāpi klīniski veselos audos:
 - ja griezuma līnijās audzēja šūnu nav, tad seko dinamiska novērošana;
 - ja griezuma līnijās ir atrastas audzēja šūnas, tad:
 - atkārtota ekscīzija (ja veidojums bijis uz rumpja vai ekstremitātēm) vai
 - ja atkārtota ekscīzija nav iespējama, tad apstarošana.
- Lokāla terapija (mediakamentoza, fotodinamiska, kriodestrukcija).
- Apstarošana pacientiem, kuriem medicīnisku indikāciju vai citu iemeslu dēļ operācija nav iespējama.

Augsta riska bazaliomu terapija – terapijas taktiku lemj multidisciplinārā konsīlijā.

- Ekscīzija ar griezuma līniju mikroskopisku pārbaudi:
 - ja griezuma līnijās audzēja šūnu nav, tad seko dinamiska novērošana vai, ja bijusi plaša perineirāla infiltrācija vai bijuši skarti nervi, tad adjuvanta apstarošana;
 - ja griezuma līnijās ir atrastas audzēja šūnas, tad indicēta adjuvanta apstarošana.
- Ja ķirurģiska iejaukšanās nav iespējama, tad ir indicēta apstarošana.

Lokāla recidīva ārstēšana.

- Tāda pati, kā ārstējot augsta riska bazaliomu.

Lokālreģionāla recidīva ārstēšana.

- Ķirurģiska ekscīzija ar griezuma līniju pārbaudi un/vai apstarošana.
- Ja ne ķirurģiska, ne staru terapija nav iespējama, tad multidisciplinārā konsīlijā lemj par tālāko iespējamo taktiku (pacienta iesaisti klīniskā pētījumā vai sistēmiska medikamentoza terapija).

Metastātiskas slimības ārstēšana.

- Multidisciplinārā konsīlijā lemj par iespējamu terapiju ar vismodegibu vai pacienta iesaisti klīniskā pētījumā (ja tādi tai brīdī Latvijā ir izsludināti).
- Multidisciplinārā konsīlijā lemj par citu iespējamu terapijas taktiku, ja Vismodegibs nav pieejams. Pamatā tā būs nespecifiska simptomātiska terapija.

9.6. DINAMISKĀ NOVĒROŠANA

- Pacientam veic visas ādas apskati, ieskaitot aizdomīgo ādas apvidu dermatoskopēšanu un palpāciju vienu līdz divas reizes visu atlikušo mūžu¹⁰⁶.
 - Zema recidīva riska pacientam visas ādas apskati, sūdzību izklausīšanu un palpāciju veic vienu reizi gadā.
 - Augsta recidīva riska pacientiem visas ādas apskati, izklausīšanu un palpāciju pirmajā gadā pēc diagnozes noteikšanas veic 3 - 4 reizes gadā, otrajā gadā 2 reizes un turpmāk vienu līdz divas reizes gadā.
- Pacienti noteikti apmācāmi un mudināmi ādas pašizmeklēšanā un saules aizsargmetožu (apģērbs, saules aizsargkrēmi) lietošanā¹⁰⁷.
- Pirmos 3-5 gadus pacientu dinamisko novērošanu veic onkologs ķīmijterapeits vai dermatologs, venerologs. Turpmāk pacientu dinamisko novērošanu veic primārās aprūpes speciālists, nepieciešamības gadījumā konsultējoties ar onkologu ķīmijterapeitu vai dermatologu, venerologu.

ĀDAS PLAKANŠŪNU VĒZIS

Ādas plakanšūnu vēzis (karcinoma) ir epitēlija keratinocītu ļaundabīgs audzējs. Tas ir otrs biežākais keratinocītu izcelsmes ādas ļaundabīgais audzējs pēc bazaliomas, taču, atšķirībā no bazaliomām, plakanšūnu ādas audzējiem ir lielāks metastazēšanās potenciāls.

Vīrieši slimo biežāk nekā sievietes un incidence pieaug novecojot. Šī slimība ļoti reti ir sastopama līdz 45 gadu vecumam, kaut arī pēdējos gados vērojama tendence saslimt arī gados jaunākiem cilvēkiem. Pēc 75 gadu vecuma incidence ir 5-10 reizes lielāka nekā jaunākiem cilvēkiem un 50-300 reizes lielāka nekā cilvēkiem līdz 45 gadu vecuma.¹⁰⁸

Slimība biežāk skar gaišādainus cilvēkus, ar gaišiem vai rudiem matiem. Būtiska nozīme ir kumulatīvam saules starojumam visa mūža garumā un mazākā mērā ādas plakanšūnu vēža risku ietekmē atsevišķas saules apdeguma epizodes anamnēzē.

Ādas plakanšūnu karcinomas parasti aug lēni, taču jāreķinās ar to iespējamu destruktīvu augšanu un disemināciju. Metastazēšanās risks ir augstāks tiem, kam audzējs attīstījies uz rētaudu fona, uz lūpas vai mutes gļotādā vai pacientiem ar nomāktu imunitāti. Lūpas vēzis parasti ir saistīts ar smēķēšanu un tā prognoze kopumā ir sliktāka nekā citiem ādas plakanšūnu audzējiem saulei eksponētās vietās. Auss karcinoma biežāk sākotnēji attīstās kā ādas rags, bet *vulvas* karcinoma nereti ir *lichen sclerosus* vai citas hroniskas dermatozes sekas.

Agrīni atklātu un laikus ārstētu plakanšūnu ādas karcinomu iespējams izārstēt 95% gadījumu. Trīs gadu kumulatīvais risks saslimt ar atkārtotu ādas plakanšūnu karcinomu ir 18%¹⁰⁹. Pacientiem pēc orgānu transplantācijas ādas plakanšūnu karcinomas parasti ir agresīvākas un to metastazēšanās potenciāls ir 8%, salīdzinot ar 0,5-5% populācijā¹¹⁰.

1. PROFILAKSE

Ādas plakanšūnu vēža profilakse ietver vēždraudes patoloģiju atpazīšanu un savlaicīgu ārstēšanu, UV starojuma mazināšanu, smēķēšanas ierobežošanu un kontakta mazināšanu ar policikliskiem ogleņūdeņražiem.

Pie riska faktoriem minami gan vides, gan ģenētiskie faktori, turklāt insolācija papildus palielina citu riska faktoru iedarbību.

Pie ādas plakanšūnu vēža profilakses pasākumiem pieder arī kontakta mazināšana ar arsēnu un tā savienojumiem un HPV. Novērots, ka dermatoonkogēnie HPV tipi visbiežāk ir HPV-16, HPV-18 un HPV-31, bet HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-40, HPV-51 un HPV-60 ir saistīti ar epitēlija displāziju un invazīvām plakanšūnu

karcinomām. Plakanšūnu karcinomās atrod arī HPV-5, HPV-8 un HPV-9 apakštipus^{111,112}.

1.1. VEICINOŠIE FAKTORI

- Kumulatīvais saules apstarojums ir visbūtiskākais ādas plakanšūnu vēzi veicinošais vides faktors, ko papildus vēl pastiprina indivīda sauļošanās paradumi un ādas tips (gaišādaini, vasarraibumaini un gaišmataini vai rudmataini cilvēki ar gaišām acīm), vecums un saules apdegumi anamnēzē^{113,114}. Vairums ādas plakanšūnu audzēju attīstās saulei atklātās ķermeņa vietās – uz galvas, kakla un augšējām ekstremitātēm. Noskaidrots, ka UVB ir bīstamāks par UVA tieši šī audzēja patoģenēzē¹¹⁵.
- Solāriju apmeklēšana.
- Fenotipiskais raksturojums – gaiša āda, gaišas acis, rudi mati¹¹⁶.
- Ļoti retos gadījumos – saskarsme ar arsēnu vai aromātiskiem ogļūdeņražiem (darvā, kvēpos), kas var ierosināt, piemēram, tādu vēždraudes patoloģiju kā arsēnisko keratozi.
- Rētaudi – retos gadījumos uz rētaudu fona (apdegumi, *lupus vulgaris*, venozā sastrēguma čūlas, *hidradenitis suppurativa*) pēc vairākiem gadiem var attīstīties samērā agresīvas formas ādas plakanšūnu vēzis t.sk. Maržolēna (*Jean-Nicolas Marjolin*) čūla.
- Hronisks iekaisums. Novērots, ka apmēram 1% no visiem ādas audzējiem attīstās hroniska ādas bojājuma vietā un 95% no tiem ir tieši ādas plakanšūnu karcinomas¹¹⁷.
- Imūnsistēmas nomākums gan saistībā ar slimībām (limfoma, leikoze, HIV, AIDS), gan orgānu transplantāciju (risks atkarīgs no transplantētā orgāna un laika, kas pagājis kopš transplantācijas (salīdzinoši vislielākais risks ir pacientiem pēc sirds un plaušu transplantācijas¹¹⁸) un ilgstošu imūnsupresīvu terapiju.
- Smēķēšana¹¹⁹, īpaši attiecībā uz lūpas un mutes dobuma plakanšūnu audzējiem.
- HPV infekcija (apakštipi – 6., 11., 16. un 18) kā dzimumlocekļa Keirā (*Louis Queyrat*) eritroplāzijas jeb dzimumlocekļa galviņas *in situ* plakanšūnu karcinoma veicinātāja.
- Ozona slāņa sašaurināšanās.
- Psoralēna un UVA (PUVA) terapija psoriāzes ārstēšanai anamnēzē¹²⁰.
- *Xeroderma pigmentosum* reta ģenētiska patoloģija, kas predisponē uz ādas ļaundabīgo audzēju attīstību, tai skaitā plakanšūnu karcinomu.
- Audzēja nomācējģēna *p53* mutācija¹²¹.
- Pozitīva ģimenes anamnēze¹²².

Sistemātisks publikāciju pārskats no 1966. gada līdz 2011. gadam un to metanalīze¹²³ par kopumā 12 pētījumiem, aptverot 9 328 gadījumus ar nemelanomatoziem ādas audzējiem, parādīja, ka cilvēkiem, kuri jebkad dzīvē apmeklējuši solārijus plakanšūnu ādas vēža relatīvais risks bija 1,67 (CI 1,29–2,17), bet bazaliomai 1,29 (CI 1,08–1,53). Tādējādi populācijas atributējamā riska frakcija attiecībā uz plakanšūnu ādas

vēzi bija 8,2% un 3,7% attiecībā uz bazaliomu. Šīs metanalīzes rezultātā autori secināja, ka solāriju izmantošana līdz 25 gadu vecumam bija stipri saistīta ar ādas plakanšūnu audzēju (RR 2,02; CI 0,7–5,86) un bazaliomu (RR 1,4; CI 1,29–1,52).

Sistēmisks pārskats¹²⁴ par 10 nelieliem pētījumiem par kopumā 7 229 pacientiem nonāca pie pretrunīgiem slēdzieniem par acitretīna, retinola un izotretinola profilaktiskas lietošanas jēgu pacientiem ar individuāli palielinātu nemelanomatozo ādas audzēju risku, ieskaitot pacientus ar *xeroderma pigmentosum*.

Metaanalīze par 25 pētījumiem¹²⁵ parādīja, ka smēķēšana bija cieši saistīta ar ādas plakanšūnu vēža riska palielinājumu (OR 1,52; CI 1,15 – 2,01), bet ne ādas bazaliomas risku (OR 0,62; CI 0,21 – 1,79).

30 gadu ilgs prospektīvs pētījums¹²⁶ par kopumā 1 380 psoriāzes pacientiem, kuri bija saņēmuši PUVA fototerapiju, parādīja, ka, indivīdiem, kuri bija saņēmuši vairāk nekā 450 PUVA terapijas seansus, bija 35 reizes lielāks ādas plakanšūnu karcinomas attīstības risks.

Sistemātisks pārskats un metaanalīze par kohortu un gadījumu kontroles pētījumiem¹²⁷ atklāja statistiski ticamu saistību starp smēķēšanu un ādas plakanšūnu karcinomu (OR 1,52, 95% CI 1,15 – 2,01).

1.2. RISKĀ GRUPAS

- Indivīdi ar zināmām vēzdraudes patoloģijām (aktīniskās keratozes).
- Personas, kuras darba apstākļu dēļ ir spiestas ilgstoši uzturēties saulē (jūrniki, laukstrādnieki) vai kuri brīvo laiku daudz un intensīvi mēdz pavadīt saulē.
- Gaišādaini cilvēki, kuri bieži un ilgstoši uzturas saulē.
- Smēķētāji.
- Pacienti ar imūnās sistēmas nomākumu (HIV/AIDS, limfomas, terapija ar imūnsupresīviem medikamentiem).
- Pacientiem, kam veikta nieru transplantācija, turpmākajos gados ir 65 reizes lielāks risks saslimt ar ādas plakanšūnu karcinomu salīdzinājumā ar tikai 10 reizes lielāku risku saslimt ar bazaliomu¹²⁸.
- Pacienti ar *xeroderma pigmentosum*.

1.3. SKRĪNINGS

Regulārai ādas apskatei, lai savlaicīgi diagnosticētu vēzdraudes patoloģiju ir būtiska nozīme ādas plakanšūnu vēža profilaksē. Pagaidām trūkst pierādījumu tam, lai rekomendētu ādas apskati (ko veiktu primārās aprūpes speciālists vai pats pacients) kā skrīninga metodi plašām iedzīvotāju masām.

Regulāra ādas apskate noteikti indicēta pacientiem ar jau zināmu vēzdraudes patoloģiju (piemēram, aktīnisko keratozi).

1.4. PROFILAKSES PASĀKUMI

- Vēzdraudes un *in situ* patoloģiju agrīna terapija (krioterapija, elektroekscīzija un kiretāža, topiska terapija ar 5-FU, imikvimods).
- Sauļošanās ierobežošana agrīnā vecumā mazina ādas plakanšūnu audzēju iespējamību vēlākajos gados.
- Pacienti mudināmi lietot saules aizsargkrēmus un valkāt pienācīgu apģērbu (cepures ar platām malām, ķermeni nosedzošu apģērbu), kā arī izvairīties no atrašanās saulē dienas vidū.
- Smēķēšanas ierobežošana (cigaretēs, cigāri, pīpes un bezdūmu cigarettes) samazina lūpas un mutes dobuma plakanšūnu vēža attīstības risku.
- Aizsardzība no tieša kontakta ar policikliskiem ogleņūdeņražiem, kas kopā ar UVB starojumu darbojas sinerģiski un palielina vēža risku.

Randomizētā kontrolētā pētījumā¹²⁹ noskaidrots, ka saules aizsargkrēma lietošana ikdienā pasargā no ādas plakanšūnu karcinomas attīstības.

Randomizētā kontrolētā pētījumā¹³⁰ noskaidrots, ka saules aizsargkrēma lietošana ikdienā pasargā arī no solāro keratožu attīstības.

Randomizētā kontrolētā pētījumā¹³¹ noskaidrots, ka saules aizsargkrēmu lietošana ikdienā ticami samazina jaunu solārās keratozes perēkļu attīstību.

Daudzcentru randomizētā pētījumā¹³² ar 1 231 indivīdiem neizdevās pierādīt topiski lietotā tretinoīna profilaktisko ietekmi uz ādas plakanšūnu karcinomas attīstību.

Dānijā apjomīgā populācijas gadījumu kontroles pētījumā noskaidrots, ka pacienti, kuri lietojuši nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (vismaz divas reizes) nedaudz retāk slimoja ar ādas plakanšūnu karcinomām, taču pētījuma plānojums neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus.

Divi apjomīgi prospektīvi kohortu pētījumi¹³³ secināja, ka A, C un E vitamīnu un folātu lietošana nenovērš ādas plakanšūnu vēža attīstību.

2. DIAGNOSTIKA

Diagnoze pamatojas uz pacienta sūdzībām un simptomiem, un to apstiprina citoloģiski vai histoloģiski, veicot bojājuma nospieduma citoloģiju vai biopsiju. Pacientiem veicama arī dermatoskopiska izmeklēšana, kas var palīdzēt diferencēt plakanšūnu karcinomu no citiem ādas ļaundabīgiem veidojumiem un vēzdraudes patoloģijām. Biopsijas laikā iespējams iegūt informāciju arī par invāzijas plašumu un dziļumu.

Izmeklējot pacientu ar aizdomīgu ādas veidojumu, kārtīgi jāapskata visa āda, jo šiem cilvēkiem pastāv iespējamība atrast vēl kādus ādas audzējus vai vēzdraudes patoloģijas citās, parasti saulei atklātās ķermeņa vietās. Novērots¹³⁴, ka gaišādainiem

cilvēkiem ādas plakanšūnu karcinomas visbiežāk attīstās galvas un kakla rajonā (55%), uz plaukstu un apakšdelmu ārējās virsmās (18%), uz kājām (13%), uz pleciem vai muguras (4%) vai krūškurvja un vēdera priekšējās virsmas (4%).

Ikkatram aizdomīgam ādas veidojumam veicama biopsija un morfoloģiskā verifikācija. Biopsija nav nepieciešama pārlicinoši labdabīgiem veidojumiem (piemēram, seboreiskai keratozei).

2.1. SŪDZĪBAS UN SIMPTOMI

Pacienti sākumā bieži nekādu subjektīvu sūdzību nav. Slimībai progresējot, var pievienoties sāpes, diskomforts, asiņošana.

Vairumā gadījumu ādas plakanšūnu karcinoma attīstās no vēždraudes patoloģijām (aktīniskās vai arsēniskās keratozes). Bouena (*Bowen*) slimība, kas ir ādas plakanšūnu karcinomas *in situ* forma, parasti attīstās *de novo* veselā ādā. Keirā (*Queryat*) eritrolāzija ir Bouena slimības jeb *in situ* karcinomas paveids, kas attīstījusies uz dzimumlocekļa galviņas vai retāk maksts ieejā (*vulva*). Varbūtība, ka Bouena slimība pāraugs invazīvā ādas plakanšūnu karcinomā ir 3-5%¹³⁵.

Invazīva ādas plakanšūnu karcinoma var attīstīties arī iepriekš pilnīgi vesela ādā. Tad tā sākotnēji parādās kā mazs ciets blāvi sārts mezgliņš, kas ar laiku centrā izčūlo. Neārstēta karcinoma turpina izplesties gan plašumā, gan dziļumā. Veidojuma maliņas parasti ir cietas un paceltas. Lūpas vēzis bieži attīstās uz iepriekšējās saules bojātas gļotādas fona (aktīniskais heilīts), kam raksturīga sākotnēja pārejas joslas sabiezēšana un zvīņošanās, kas pakāpeniski pāriet mezglaini čūlainā formā. Persistējošai zemādas sāpīgai eritēmai ap nagu vajadzētu mudināt ārstu domāt par iespējamu ādas plakanšūnu vēzi, kas nereti tiek jaukts ar kārpū. Verukozā ādas plakanšūnu karcinoma ir zemas malignitātes pakāpes lēni augošs veidojums. Visbiežāk tā attīstās uz pēdas (*epithelioma cuniculatum*), bet var būt arī uz sēžas, ārējiem dzimumorgāniem (Buškes (*Buschke*) un Lēvenšteina (*Löwenstein*) gigantiskās kondilomas), sejas, rumpja, nagiem un ekstremitātēm.

Tā kā ādas plakanšūnu karcinomas metastazēšanās risks ir lielāks nekā bazaliomai, tad būtiski ir novērtēt audzēja šūnu ekspansiju perifēriskā un vertikālā dimensijā. Jaunā klasifikācija paredz ņemt vērā arī tādus rādītājus kā invāzijas dziļumu, perineirālo invāziju, anatomisko reģionu un histoloģisko diferenciacijas pakāpi¹³⁶. Nākamais potenciāls metastazēšanās rādītājs ir audzēja izmēri, kas lielāki par 2 cm, recidīvs un pacients ar nomāktu imūnsistēmu¹³⁷.

Perineirāla augšana līdz pat 40% gadījumu izpaužas ar tādiem simptomiem kā dedzinošas, durošas sāpes, anestēzija, parestēzija, sejas paralīze, diplopija vai izplūdusi redze¹³⁸. Jebkurā gadījumā neiroloģiski simptomi ap bojājuma vietu uzskatāmi par paaugstināta metastazēšanās riska rādītāju.

Pacienti ar aizdomīgiem ādas veidojumiem sūtāmi pie onkologa ķīmijterapieta vai dermatologa, venerologa, kuram ir pieredze ādas veidojumu diagnostikā.

2.2. VĒŽDRAUDES SLIMĪBAS

2.2.1. Bouena (Bowen) slimība

Tā ir ādas plakanšūnu karcinomas *in situ* forma, kam raksturīgs eritematozs zvīņains vai piepacelts plankums vai sarepējums gados vecākiem cilvēkiem saulei pieejamās ķermeņa daļās. Bouena slimība (BS) var attīstīties arī gados jaunākiem pārsauļotiem indivīdiem. BS var attīstīties *de novo* uz veselas ādas vai uz iepriekšējas aktīniskas keratozes fona. Visbiežāk BS skar galvas, kakla, ekstremitāšu un retāk torsa ādu. Anoģenitālā rajonā *in situ* karcinoma biežāk būs mitrojoša ar erodētu virsmu. BS ir lēni progresējošs asimptomātisks veidojums, kas palielinās pat vairāku gadu garumā

2.2.2. Aktīniskā keratoze

Sākotnēji to mēdza dēvēt arī par solāro vai senīlo keratozi. Tā kā veidojumos atrod atipiski izmainītus keratocītus, tad tos pieskaita vēždraudes patoloģijām. Pēc analogijas ar citām intraepiteliālām neoplāzijām tika piedāvāts arī līdzīgs apzīmējums - keratocītu intraepiteliāla neoplāzija (KIN I, II un III), taču ikdienā tas nav iegājies, jo aktīniskās keratozes (AK) malignizācijas potenciāls ir ļoti zems un tās bieži mēdz spontāni regresēt. AK atgādina raupju, izplūdušu eritematozu mākulu ar dzeltenīgu zvīņojumu. Lai arī tikai 1% AK transformējas ādas plakanšūnu karcinomā, gandrīz 60% karcinomas attīstās no aktīniskām keratozēm¹³⁹. Pierādīts, ka pēc gēnu profila AK ir plakanšūnu ādas vēža vēždraudes patoloģija¹⁴⁰. AK visbiežāk atrodamas uz pārsauļotas galvas, kakla, rumpja augšdaļas ādas un ekstremitātēm. Sāpīgums, asiņošana vai palpējams infiltrāts parasti norāda uz iespējamu ļaundabīgu transformāciju un ir nepieciešama veidojuma biopsija.

2.2.3. Keratoakantoma

Keratoakantomas parasti attīstās saulei pieejamās, bieži – matainās ķermeņa daļās. Šiem veidojumiem raksturīga ļoti strauja (eksplozijai līdzīga) augšana un tikpat strauja sarūkšana. Keratoakantomas attīstās no mata folikula šūnā, pagaidām bez zināma iemesla. Daļā gadījumu to iespējams sasaistīt ar HPV infekciju. Tā kā vizuāli to nereti grūti atšķirt no plakanšūnu ādas vēža, tad ārstēšana pamatā ir ķirurģiska veselo audu robežās.

2.2.4. *Epidermodysplasia verruciformis*

Tā ir reti sastopama autosomāli recisīva iedzimta patoloģija, kas predisponē uz HPV infekcijām un invazīva ādas plakanšūnu vēža attīstību. Slimībai raksturīgi plaši ādas izsitumi (plakani vai pāpulumatozi), kārpām līdzīgi veidojumi un sarkanīgi brūni plankumi uz ķermeņa, rokām, kājām un sejas. Šiem indivīdiem bieži (30-70% gadījumu) attīstās plakanšūnu ādas audzēji (gan *in situ*, gan invazīvas formas), īpaši

saulei atklātās ķermeņa daļās, turklāt tas notiek samērā agri – 20 līdz 40 gadu vecumā. Tāpat šie pacienti parasti ir inficēti arī ar dažādiem HPV vīrusu apakštipiem.

2.2.5. *Cornum cutaneum*

Ādas rags ir reti sastopama ādas reakcija uz hronisku spēcīgu saules kairinājumu ar konusveidīgu epidermas izaugumu. Ādas raga pamatnē nereti atrod plakanšūnu ādas audzēju. Parasti šie veidojumi attīstās saulei atklātās ķermeņa daļās kā plakans vai biežāk konusveidīgs ciets izaugums.

2.2.6. Bovenoida papuloze

Visbiežāk to atrod uz abu dzimumu ģenitālijām un parastais iemesls ir HPV infekcija. Vairumā gadījumu Bovenoidā papuloze ir labdabīga, taču nereti var transformēties ļaundabīgā plakanšūnu audzējā.

2.3. RECIDĪVA RISKS

Recidīva risks¹⁴¹ lielā mērā noteiks tālākās terapijas un dinamiskās novērošanas taktikas izvēli (sk. 1.tabulu).

1. tabula

Ādas plakanšūnu vēža (C44) recidīva riska vērtēšanas kritēriji

Pazīme	Zems risks	Augsts risks
Lokalizācija un izmērs	<p>Ķermenis un ekstremitātes (izņemot plaukstu, pēdas, potītes, elkoņus, naga apvidu un apakšstilbu priekšējo virsmu) < 20 mm</p> <p>Vaigi, piere, skalps, kakls un apakšstilbu priekšējā virsma < 10 mm</p> <p>Sejas centrālā daļa, plakstiņi, uzacis, periorbitālais apvidus, deguns, lūpas, zods, žoklis, ausis un apvidus ap ausīm, ģenitāliju apvidus, plaukstu un pēdas < 6 mm</p>	<p>Ķermenis un ekstremitātes (izņemot plaukstu, pēdas, potītes, elkoņus, naga apvidu un apakšstilbu priekšējo virsmu) ≥ 20 mm</p> <p>Vaigi, piere, skalps, kakls un apakšstilbu priekšējā virsma ≥ 10 mm</p> <p>Sejas centrālā daļa, plakstiņi, uzacis, periorbitālais apvidus, deguns, lūpas, zods, žoklis, ausis un apvidus ap ausīm, ģenitāliju apvidus, plaukstu un pēdas ≥ 6 mm</p>
Robežas	Skaidri izteiktas	Vāji izteiktas

Statuss	Primārs	Atkārtots (recidīvs)
Imūnsupresija	Nav	Ir
Iepriekšēja apstarošana vai hronisks ādas iekaisums šai zonā	Nav	Ir
Audzēja augšanas ātrums	Aug lēni	Aug strauji
Neiroloģiski simptomi	Nav	Ir
Morfoloģija	Invazīva plakanšūnu karcinoma	Adenoīda (akantolītiska), adenoskvamoza vai desmoplastiska
Diferenciācijas pakāpe	Labi vai mēreni diferencēta	Vāji diferencēta
Perineirāla iesaiste (mikroskopiski)	Nav	Ir
Invāzijas dziļums	< 2 mm vai I,II, III līmenis pēc Klārka	≥ 2 mm vai IV, V līmenis pēc Klārka

2.4. FIZIKĀLĀ IZMEKLĒŠANA

Rūpīgi apskata veidojumu un, tā kā ādas plakanšūnu karcinoma var izpausties visdažādākā veidā, tad ikkatra aizdomīga veidojuma gadījumā pacients jānosūta pie speciālista biopsijas veikšanai. Pievērst uzmanību asiņošanas epizodēm. Izčūlojums uz lūpas, kas palaikam asiņo ir sevišķi aizdomīgs uz plakanšūnu vēzi. Rūpīgi pārbaudīt rētas un hronisku ādas bojājumu vietas (īpaši pēc apdegumiem vai *lupus vulgaris*). Ādas apskate tāpat ļoti rūpīgi veicam visiem pacientiem ar imūnsistēmas nomākumu un pēc transplantācijām. Rūpīgi jāapskata visa āda – gan saulei atklātās, gan nepieejamās vietās, rūpīgi novērtējot, vai pacientam nav pārsauļošanās pazīmju un aktīniskas keratozes. Veidojumi ne tikai jāapskata, bet arī rūpīgi jāiztausta. Lielu (> 2 cm) un izčūlojušu audzēju gadījumā jāizpalpē reģionālie limfmezgli.

Neatkarīgi no recidīva riska pakāpes ādas plakanšūnu vēža biežākā metastazēšanās vieta ir reģionālie limfmezgli. Tā, piemēram, galvas un kakla daļas audzēji var metastazēt dažādu baseinu limfmezglos: deguna un vaigu audzēji – submandibulāros,

lūpas – submentālos, auss – aizauss, skalpa aizmugures daļas – okcipitālos un pieres, deniņu un skalpa priekšējās daļas audzēji – parotīdos limfmezglos. Tāpat pacientiem ar galvas un kakla daļas audzējiem iztaustāmi kakla limfmezgli.

2.5. ANAMNĒZE

Būtiski ir noskaidrot sekojošus jautājumus:

- Cik sen patients pats jau ir ievērojis ādas pārmaiņas?
- Vai citur uz ķermeņa nav vēl kādas ādas pārmaiņas?
- Vai agrāk nav jau slimojis ar ādas ļaundabīgiem audzējiem (piemēram, bazaliomu)?
- Vai veidojums nemēdz laiku pa laikam asiņot (sevišķi tipiski tas ir pie lūpas audzējiem)?
- Vai agrāk nav aizrāvies ar solāriju apmeklēšanu vai ilgstoši cepinājies saulē?
- Vai uz ķermeņa nav kādas izteiktas saules bojājuma pēdas (pacientiem ar aktīnisko keratozi ir 10-15 reizes lielāks risks saslimt ar ādas audzēju)?
- Vai nav bijusi Bouena slimība?
- Vai pacientam nav HIV/AIDS infekcija?
- Vai pacientam nav veikta nieru transplantācija (šiem pacientiem ir turpat 65 reizes lielāks ādas audzēja risks)?
- Vai patients jau ilgstoši nelieto imūnsupresīvus medikamentus?
- Vai kādam no ģimenes locekļiem nav bijis ādas vēzis vai iedzimtas patoloģijas (piemēram, *xeroderma pigmentosum*)?

2.6. INSTRUMENTĀLĀ DIAGNOSTIKA

2.6.1. Dermatoskopija (optiska vai digitāla)

Neinvazīva izmeklēšanas metode, kas polarizētā vai nepolarizētā apgaismojumā un 10x palielinājumā (optiskā) vai 70x lielā palielinājumā (digitālā) ļauj ievērojami labāk, nekā tas būtu iespējams ar neapbruņotu aci, apskatīt aizdomīgo veidojumu. Dermatoskopija balstās uz izmeklēšanas laikā redzamo struktūru korelāciju ar histoloģiskām izmaiņām, kuras ir specifiskas katram audzēju veidam (bazalioma, melanoma, nēvuss). Nepieciešama īpaša apmācība un pieredze.

Tā ir īpaši piemērota Bouena slimības jeb *in situ* karcinomas papildu diagnostikai, taču neaizstāj morfoloģisko izmeklēšanu. Dermatoskopija tāpat ir neaizstājama plakanšūnu karcinomas papildus diagnostikai, lai atšķirtu pacientus, kam noteikti būs nepieciešama invazīva iejaukšanās.

2.6.2. Ādas biopsija (perforācijas jeb punch)

Histoloģiskā materiāla iegūšana ar skalpeli, veicot nelielu iegriezumu ādas virsējā slānī, ir būtiska diagnozi pierādoša metode ar augstu jutību un specifiskumu.

Procedūru veic lokālā anestēzijā ar 1% lidokaīnu un adrenalīnu, ļaujot pēdējam 10 minūtes iedarboties. Potenciālie procedūras riski un komplikācijas var būt asiņošana, aizkavēta brūces dzīšana un infekcija.

Ādas biopsijai pacients nosūtāms pie onkologa ķīmijterapeita vai dermatologa, venerologa, kuram ir pieredze ādas biopsijas veikšanā, bet pacienti ar veidojuma lokalizāciju sejas un galvas matainajā daļā – pie mutes, sejas un žokļu ķirurga.

2.7. LABORATORISKĀ DIAGNOSTIKA

Specifisku laboratorisku izmeklējumu ādas plakanšūnu vēža pierādīšanai nav.

2.8. VIZUĀLĀ DIAGNOSTIKA

Specifisku vizuālās diagnostikas izmeklējumu ādas plakanšūnu vēža diagnostikai nav, izņemot tās metodes, kas lietojamas ādas apskatei – dermatoskopija, lāzerskenējošā konfokālā mikroskopija, optiski koherentā mikroskopija un augstfrekvences ādas ultrasonoskopija.

Pacientiem ar aizdomām uz perineirālu izplatību vai orbitālu invāziju veicami atbilstoši izmeklējumi, piemēram, datortomogrāfija vai MRI. Tāpat attēldiagnostikas izmeklējumi veicami simptomātiskiem pacientiem ar aizdomām uz konkrētu orgānu iesaisti.

Sataustot palielinātu limfmezglu, veicama tā punkcija vai biopsija un papildu radioloģiska izmeklēšana limfmezglu skaita, izmēru un lokalizācijas precizēšanai. Papildu radioloģiska reģionālo limfmezglu baseinu izmeklēšana būtu indicēta, ja:

- audzējs ir lielāks par 2 cm lielākajā šķērsizmērā;
- audzējs lokalizēts tuvu maģistrālajiem nerviem galvas un kakla apvidū;
- taustāmas tranzītmastāzes;
- audzējs infiltrē dziļākās struktūras (muskulus, kaulus, skrimšļus);
- pastāv sūdzības par citu orgānu bojājumu;
- perineirāla invāzija un/vai neiroloģiski simptomi.

Datortomogrāfija ir visbiežāk lietotā un piemērotākā metode ne tikai reģionālo limfmezglu, bet arī slimības lokālās izplatības novērtēšanai pirms plānotās operācijas.

US kontrolē iespējams veikt aizdomīgo limfmezglu punkciju vai biopsiju.

2.9. DIFERENCIĀLĀ DIAGNOSTIKA

2.9.1. Aktīniskā keratoze

Zvīņainas eritematozas mākulās vai plankumi, kas var niezēt vai pat eksulcerēt un parasti ir vieglāk sajūtami, nekā saskatāmi. Biežāk attīstās uz sejas, uz skalpa vīriešiem, pieres, kakla, plaukstu dorsālās virsmas, apakšdelmu un apakšstilbu ādas.

Transformācija ādas plakanšūnu karcinomā notiek vairāku gadu garumā. Kumulatīvais risks, ka AK dzīves laikā transformēsies ādas plakanšūnu karcinomā ir 6-10%. Obligāti rekomendējama saules aizsargkrēmu lietošana.

2.9.2. Keratoakantomas

Veidojumiem raksturīgs krāterveida padziļinājums centrā ar keratīna korķi. Keratoakantomas strauji aug un apmēram 6 nedēļu laikā var sasniegt lielas kupolveidīgas pāpulas izmērus, kas pēcāk, spontāni regresējot, atstāj iedziļinātu rētu. Histoloģiski nereti pagrūti atdiferencēt no ādas plakanšūnu karcinomas. Kaut arī keratoakantomas spēj spontāni regresēt, tomēr nepieciešama to ārstēšana.

2.9.3. Parastā kārpā

Parasti tās ierosina HPV infekcija un tās var atgādināt hipertrofisku aktīnisku keratozi. Pāpulas parasti ir kupolveidīgas, apmēram 1 cm diametrā, miesas krāsā ar raupju virsmu, kas vēlāk atgādina hiperkeratozi ar tumšākiem punktiem uz kārpas virsmas. Visbiežāk kārpas attīstās bērniem un jauniem cilvēkiem.

2.9.4. Seborejiskā keratoze

Miesas krāsas līdz tumši brūnas keratotiskas papulas ar raupju virsmu, labi norobežotas un hiperkeratotisku virsmu. Var attīstīties jebkurā ķermeņa daļā, bet visbiežāk uz rumpja. Ja seborejiskā keratoze asiņo vai kairina, tad tā ir jānoņem.

2.9.5. Bouena slimība

Ādas plakanšūnu vēža *in situ* forma. Persistējošs sarkanīgs zvīņojošs plankums, kas pakāpeniski palielinās un tikai retos gadījumos malignizējas.

2.9.6. Ādas bazalioma

Epidermas bazālo šūnu audzējs, kas turpat 85% gadījumu attīstās galvas un kakla apvidū, tai skaitā 30% - uz deguna, taču var skart arī citas ķermeņa daļas.

2.9.7. Citi ādas bojājumi

Psoriāze, bezpigmenta melanoma, Merkela (*Merckel*) šūnu karcinoma, bazalioma, atipiska fibroksantoma, piogēna granuloma, cita audzēja metastāze ādā, traumatiskas vai venozās stāzes čūlas, *condyloma accuminatum* un *epidermodysplasia verruciformis*.

3. KLASIFIKĀCIJA

Ādas plakanšūnu vēža klasifikācijai izmanto Starptautiskās TNM klasifikācijas 7. redakciju¹⁴² (skat 2., 3. un 4. tabulu).

Ādas plakanšūnu vēža TNM klasifikācija

Primārais audzējs (T)	
Tx	Primārā audzēja izmēri nav nosakāmi
T0	Primārais audzējs nav atrodams
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Audzējs mazāks vai vienāds ar 2 cm lielākajā šķērsizmērā un mazāk nekā divām augsta recidivēšanās riska pazīmēm*
T2	<ul style="list-style-type: none"> • Audzējs lielāks par 2 cm lielākajā šķērsizmērā • Jebkura izmēra audzējs ar divām vai vairākām augsta recidivēšanās riska pazīmēm
T3	Audzējs ieaug augšžoklī, apakšžoklī, orbitā vai deniņu kaulā
T4	Audzējs ieaug kaulos vai ir perineirāla invāzija galvas pamatnē
Reģionālie limfmezgli (N)	
Nx	Reģionālie limfmezgli nav novērtējami
N0	Reģionālos limfmezglos metastāžu nav
N1	Metastāzes vienā ipsilaterālā limfmezglā, kas nepārsniedz 3 cm lielākajā šķērsizmērā
N2	<ul style="list-style-type: none"> • Metastāzes vienā ipsilaterālā limfmezglā, kas ir lielāks par 3 cm lielākajā šķērsizmērā, bet nepārsniedz 6 cm vai • Metastāzes vairākos ipsilaterālos limfmezglos, no kuriem neviens nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā vai • Metastāzes bilaterālos vai kontrilaterālos limfmezglos, no kuriem neviens nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
N2a	Metastāzes vienā ipsilaterālā limfmezglā, kas ir lielāks par 3 cm, bet nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
N2b	Metastāzes vairākos ipsilaterālos limfmezglos, no kuriem neviens nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
N2c	Metastāzes abu pušu vai kontrilaterālajos limfmezglos, no kuriem neviens

	nepārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
N3	Metastāzes limfmezglā, kas pārsniedz 6 cm lielākajā šķērsizmērā
Distālās metastāzes (M)	
M0	Distālu metastāžu nav
M1	Ir distālas metastāzes

*Augsta recidivēšanās riska pazīmes ir: audzēja biezums > 2 mm vai IV līmenis pēc Klarka, perineirāla invāzija, lokalizācija – auss, lūpa, vāji diferencēta vai nediferencēta karcinoma.

3. tabula

Ādas plakanšūnu vēža stadijas

Stadija	TNM
0	T _{is} N ₀ M ₀
I	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀
IIIA	T ₃ N ₀₋₁ M ₀
IIIB	T ₁₋₂ N ₁ M ₀
IVA	T ₁₋₃ N ₂ M ₀
IVB	T ₁₋₃ N ₃ M ₀
IVC	T ₁₋₃ N ₁₋₃ M ₀
IVD	T ₁₋₃ N ₁₋₃ M ₁

4. tabula

Ādas plakanšūnu vēža histoloģiskā gradācija (G).

G _x	Gradāciju nav iespējams noteikt
G1	Labi diferencēts
G2	Mēreni diferencēts
G3	Vāji diferencēts

4. TERAPIJA

Terapijas mērķis ir pilnīga lokāla ekscīzija veselo audu robežās, lai mazinātu recidivēšanās risku, kā arī nepieciešamības gadījumā pilnīga reģionālo limfmezglu izņemšana un apstarošana. Metastāžu gadījumā indicēta sistēmiska terapija. Pacientiem ar audzēja invāziju orbītā izveles metode ir orbītas eksenterācija¹⁴³.

Terapijas metodes izvēli nosaka audzēja lokalizācija un potenciālais recidivēšanās vai metastazēšanās risks. Mazus audzējus (līdz 1 cm diametrā) uz kakla, rumpja vai ekstremitātēm var ārstēt ar elektroekscīziju un kiretāžu vai kriodestrukciju, lai arī šīs metodes neļauj novērtēt histoloģisko stāvokli un tām ir arī lielāks recidivēšanās risks. Standartmetode ir elipsveida ķirurģiska ekscīzija. Šādi var operēt lielākus (> 1 cm) veidojumus, ja tie neieaug zemādas tauku slānī. Vispiemērotākā būtu Moza operācija. Metastātisku slimību ārstē, veicot lokālu reekscīziju, apstarošanu un/vai ķīmijterapiju ar biozālēm. Pacientiem obligāti rekomendējama aizsargāšanās no saules, lietojot pienācīgu apģērbu un saules aizsargkrēmus.

4.1. ĶIRURĢISKA EKSCĪZIJA

Tā ir veidojuma ķirurģiska izņemšana ar 4-6 mm atkāpi makroskopiski veselu audu robežās. Mazākus veidojumus ekscidē ar elipsveida griezienu līdz tauku slānim. Lielāki veidojumi ekscidējami plašākā zonā un brūce slēdzama ar ādas transplantātu. Šīs metodes priekšrocība ir iespēja pārbaudīt griezuma līnijas un nepieciešamības gadījumā paplašināt operācijas lauku. Brūce dzīst samērā ātri, un metodei ir arī apmierinošs kosmētiskais efekts.

Agrīnas komplikācijas: hematoma, asiņošana, infekcija un brūces atvēršanās. Vēlīnas komplikācijas: brūces atvēršanās pēc virspusējo šuvju noņemšanas, infekcija, abscess.

Procedūra ir laukietilpīga un prasa iepriekšēju sagatavotību un pieredzi. Vairumā gadījumu ķirurģisko ekscīziju veic ambulatoriski lokālā anestēzijā un tikai retos gadījumos liela izmēra ādas plakanšūnu karcinomas ārstēšanai nepieciešama stacionāra un operācija vispārējā anestēzijā.

Pacientiem, kuri regulāri lieto aspirīnu, lai mazinātu asiņošanas risku, 2 nedēļas pirms operācijas vēlams šo terapiju pārtraukt. Tāpat pirms operācijas tās lauks infiltrējams ar pietiekamu lidokaīna un adrenalīna daudzumu, ļaujot tam 10 minūtes iedarboties.

Pēcoperācijas periodā veicama brūces inspekcija un pacienti brīdināmi par rūpīgu sekošanu iespējamās infekcijas pazīmēm.

NCCN konsensa viedoklis¹⁴⁴ ir, ka, lai arī trūkst randomizētu kontrolētu pētījumu par ādas plakanšūnu karcinomas ārstēšanas metožu salīdzinājumu, eksperti atzīst, ka ķirurģiska ekscīzija ir vispiemērotākā metode.

Saskaņā ar NCCN vadlīnijām¹⁴⁵, ķirurģiska ekscīzija ar 1 cm atkāpi veselos audos ir piemērota lielu (> 2 cm) ādas plakanšūnu karcinomām uz rumpja un ekstremitātēm.

Sistemātisks pārskats¹⁴⁶ par 12 novērojuma pētījumiem parādīja, ka pēc ķirurģiskas ekscīzijas (1 144 pacientiem) lokāla recidīva risks svārstījās no 0 līdz 15% ar vidējo apkopoto recidīva risku 5,4% (95% CI 2,5 – 9,1%).

4.2. MOZA OPERĀCIJA

Tā ir ķirurģiska veidojuma ekscīzija pa kārtām, to katru pārbaudot mikroskopiski. Parasti šo procedūru veic Moza ķirurgs un tā prasa īpašu sagatavotību un apstākļus. Metode ir ļoti dārga un laikietilpīga un Latvijā pagaidām to neveic.

Indikācijas Moza mikroķirurģijai būtu agresīvi primāri un recidivējoši audzēji galvas un kakla rajonā.

Agrīnās komplikācijas: hematoma, asiņošana, brūču malu neturēšanās un infekcija. Vēlīnās komplikācijas: brūces atvēršanās pēc virspusējo šuvju noņemšanas, infekcija, abscess.

NCCN rekomendē¹⁴⁷ Moza operāciju pacientiem ar sevišķi augstu recidivēšanās risku.

4.3. APSTAROŠANA

Ādas plakanšūnu karcinoma ir mazāk jutīga pret staru terapiju nekā ādas bazalioma¹⁴⁸. Apstarošana ir piemērota pacientiem, kuriem nav iespējams veikt ķirurģisku ārstēšanu, kā arī paliatīvos nolūkos pacientiem ar plašiem neoperabliem veidojumiem vai pēc nepilnīgas ķirurģiskas rezekcijas, kad pastāv sevišķi augsts recidivēšanās risks (> 50%). Metode ir kontraindicēta pacientiem ar *xeroderma pigmentosum*, jo var veicināt jaunu audzēju attīstību apstarošanas zonā. Pēcoperācijas apstarošana ir indicēta pacientiem ar pierādītu perineirālu augšanu. Apstarošana ir kontraindicēta arī pacientiem ar saistaudu sistēmiskām (piemēram, sklerodermiju).

Apstarošana kā sākumterapijas metode piemērota mazām, labi norobežotām primārām ādas plakanšūnu karcinomām, taču, ņemot vērā iespējamās ilgtermiņa blaknes, metode būtu rezervējama vecāka gadagājuma cilvēkiem vai pacientiem, kuriem ir kontraindicēta operācija.

Apstarošanu iespējams veikt, izmantojot distances staru terapiju ar ātrajiem elektroniem vai megavoltu fotoniem lineārā paātrinātājā vai retāk tuvfokusa staru terapiju ar rentgenstariem.

Mūsdienu klīniskā praksē, arī Latvijā, aizvien plašāk tiek pielietota 3D konformālā staru terapija un intensitātes modulētā staru terapija, jo šo staru terapijas metožu pielietošana ļauj jonizējošā starojuma dozu individuāli pielāgot audzēja formai un pasargāt blakusesošos veselos audus un orgānus no starojuma un sekojošām apstarošanas komplikācijām.

Šai metodei parasti ir sliktāks kosmētiskais efekts un arī brūce dzīst lēnāk. Kā biežākās komplikācijas minamas staru dermatīts, sāpes un iekaisums starojuma zonā, nieze, alopēcijas galvas matainā daļā, depigmentācija, teleangiektāzijas, ādas atrofija vai pat staru nekroze. Staru terapija var palielināt sekundāras bazaliomas, citu nemelanomatozo ādas audzēju un sarkomu risku¹⁴⁹.

Kopumā jārēķinās ar lielākām izmaksām, iztrūkstošu robežu histoloģisko pārbaudi un īslaicīgām un ilgtermiņa komplikācijām. Tāpat novērots, ka recidīvs pēc apstarošanas ir agresīvāk augošs salīdzinājumā ar situāciju pēc ķirurģiskas iejaukšanās un šiem pacientiem ir arī lielāks recidīva un distālas metastazēšanās risks¹⁵⁰. Staru terapijas dozas un lauki atspoguļoti 5.tabulā.

5. tabula.

Ādas plakanšūna vēža staru terapijas dozas un lauki atbilstoši NCCN vadlīnijām¹⁵¹

Audzēja diametrs	Papildus malas	Staru doza un frakcijas
< 2 cm	1 – 1,5 cm	64 Gy 32 frakcijās 6-6,4 nedēļās 55 Gy 20 frakcijās 4 nedēļās 50 Gy 15 frakcijās 3 nedēļās 45-54 Gy 15-18 frakcijās 3-3,3 nedēļās 35 Gy 5 frakcijās 5 dienās
>= 2 cm	1,5 – 2,0 cm	66 Gy 33 frakcijās 6-6,6 nedēļās 55 Gy 20 frakcijās 4 nedēļās
Pēcoperācijas adjuvantā apstarošana		50 Gy 20 frakcijās 4 nedēļās 60 Gy 30 frakcijās 6 nedēļās
Reģionālā apstarošana pēc limfmezglu izoperēšanas:		
Galvas un kakla rajonam (ja bijusi kapsulas cauraugšana)		60-66 Gy pa 2 Gy frakcijā 6-6,6 nedēļu laikā
Galvas un kakla rajonam (ja nav bijusi kapsulas cauraugšana)		56 Gy pa 2 Gy frakcijā 5,6 nedēļu laikā
Paduse, cirksnis (ja bijusi kapsulas cauraugšana)		60 Gy pa 2 Gy frakcijā 6 nedēļu laikā
Paduse, cirksnis (ja nav bijusi kapsulas cauraugšana)		54 Gy pa 2 Gy frakcijā 5,4 nedēļu laikā

Reģionāla apstarošana, ja limfmezgli nav operēti:	
Klīniski N0, bet pastāv aizdomas uz latentu limfmezglu iesaisti	50 Gy pa 2 Gy frakcijā 5 nedēļu laikā
Klīniska limfadenopātija galvas un kakla rajonā	66-70 Gy pa 2 Gy frakcijā 6,6 - 7 nedēļu laikā
Klīniska limfadenopātija padusē vai cirksnī	66 Gy pa 2 Gy frakcijā 6,6 nedēļu laikā

Mazākas papildus malas (robežas) apkārt audzējam var tik pielietotas, ja apstarošanas laikā tiek izmantotas speciālas fiksējošās ierīces (piemēram, galvas kakla fiksējošā termoplastiskā maska), ja tuvu apstarojamam laukam atrodas veselie orgāni, piemēram, acs ābols, acs lēca, redzes nervs un tiek izmantotas jaunākās apstarošanas metodes (intensitātes modulēta staru terapija vai stereotaktiska staru terapija).

Metode ir dārgāka par parasto ķirurģisko ekscīziju, turklāt prasa īpašu aprīkojumu. Apstarošanu veic tikai sertificēts radiologs terapeits.

2009. gada sistemātisks pārskats¹⁵², kas salīdzināja vienkāršu ekscīziju ar ekscīziju, kurai sekoja adjuvanta apstarošana, pagaidām skaidri nenorāda uz papildu pozitīvo efektu no apstarošanas, ja griezuma līnijās audzēja šūnas netiek atrastas.

Adjuvanta apstarošana indicēta pacientiem ar perineirālu invāziju vai lielo nervu iesaisti, metastāzēm limfmezglos, masīvu lokālu izplatību vai intrakraniālu invāziju^{153, 154}.

Sistēmisks pārskats¹⁵⁵ par 7 novērojuma pētījumiem par kopumā 761 pacientu ar invazīvu ādas plakanšūnu karcinomu, secināja, ka apkopotais vidējais recidīva risks pēc ārējas apstarošanas bija 6,4% (95% CI 3,0 – 11,0%).

4.4. KIRETĀŽA UN ELEKTROEKSCĪZIJA

Tās ir piemērotas maziem virspusējiem, primāriem (ne recidīvam), labi norobežotiem audzējiem, kas atbilst zēmam recidīva riskam un Bouena slimībai, kas lokalizējas zēma riska vietās. Taču, tā kā šī metode neļauj novērtēt griezuma malu tīrību, tad recidīva risks kopumā ir lielāks. Patoloģiskie audi ir mīksti un viegli atdalāmi. Metode ir ātra, veicama ambulatoriski, ar zēmu komplikāciju risku, relatīvi lēta un ar samērā labu kosmētisko rezultātu. Pareizi atlasītai pacientu kopai metodes efektivitāte ir 95%¹⁵⁶.

Brūce dzīst 4-6 nedēļas atstājot hiper- vai hipopigmentētu atrofisku vai hipertrofisku rētu. Kā agrīnas terapijas komplikācija minama sekundāra infekcija. Vēlāk var attīstīties neglīts rētojums vai hipopigmentācija procedūras vietā.

Metode ir vienkārša un nav laikietilpīga, taču prasa sagatavotību un pieredzi. Kiretāžu var lietot kombinācijā arī ar krioterapiju vai citām metodēm. Metodes galvenais trūkums ir tas, ka tā ir akla tai nozīmē, ka nav iespējams novērtēt vai veidojums ir izņemts pilnībā vai nē. Tādēļ pastāv lokāla recidīva risks.

Elektroekscīzija un kiretāža nav piemērota sejas vidusdaļas audzējiem (deguns, nazolabiālais apvidus). Te labāk izvēlēties klasisko ekscīziju vai Moza operāciju, kā arī to vietā apstarošanu, ja pacients nepiekrīt operācijai.

Lai arī trūkst labi plānotu randomizētu kontrolētu pētījumu, kas novērtētu elektroekscīzijas un kiretāžas efektivitāti, eksperti atzīst¹⁵⁷ šo metodi ādas plakanšūnu audzēju ārstēšanā.

4.5. KRIOTERAPIJA

Metodes pamatā ir patoloģisko audu iznīcināšana ar zemas temperatūras (tumorocidālā līmenī) palīdzību. Parasti šim nolūkam izmanto šķidro slāpekli ar dažādiem pievades veidiem. Metode ir lēta un nav laikietilpīga (vidēji 30 – 60 sekundes) un maziem veidojumiem pat nav nepieciešama anestēzija. Taču nepieciešams īpašs aprīkojums (šķidrā slāpekļa balons) un iemaņas šīs procedūras veikšanā. Parasti tās veic onkologi ķīmijterapieti un dermatologi, venerologi, kam ir pieredze šķidrā slāpekļa lokālā lietošanā.

Krioterapija ir indicēta pacientiem ar multipliem ādas audzējiem, kā arī vecāka gadagājuma cilvēkiem vai pacientiem ar blakus slimībām un nopietniem veselības traucējumiem, kad ķirurģiskas manipulācijas būtu kontrindicētas. Krioterapijas nav piemērota pacientiem ar audzēja recidīvu, dziļi ieaugšu un vāji norobežotu audzēju vai citām augsta riska pazīmēm.

Procedūras iespējamās komplikācijas ir hipopigmentēta rēta, hipertrofiska rēta, lokālas perifēriskas neiropātijas. Tāpat iespējamās sāpes, pietūkums un izčūlojums procedūras vietā. Metode ir kontrindicēta pacientiem ar zināmu aukstuma alerģiju, krioglobulinēmiju, kriofibrinogenēmiju vai trombocitopēniju. Pēc procedūras pacients brīdināms, ka dažas dienas vēlāk parādīsies brūce, kas katru dienu rūpīgi kopjama ar ziepēm un ūdeni.

Sistemātisks pārskats¹⁵⁸ par 8 pētījumiem (kopumā 273 pacientiem) parādīja, ka apkopotais vidējais recidīva risks ir 0,8% (95% CI 0,1 – 2,2%).

Ekspertu izpildījumā krioterapijas efektivitāte^{159,160} (izārstēšanas potenciāls) ir 96-99%.

4.6. ĶĪMIJTERAPIJA

Ādas plakanšūnu vēža sistēmisku ķīmijterapiju¹⁶¹ ar cisplatīnu, 5-FU, kapecitabīnu, metotreksātu, bleomicīnu vai doksorubicīnu ordinē pacientiem ar lokālizplatītu slimību, kad nav iespējama adekvāta ķirurģiska terapija vai apstarošana, kā arī

pacienti ar metastātisku audzēju. Diemžēl šo metožu efektivitāte ir visai ierobežota.

Lai arī topiski lietojamais 5-FU atļauts tikai aktīnisko keratožu ārstēšanai, to samērā plaši lieto arī ādas plakanšūnu audzēju gadījumos^{162,163}, īpaši situācijās, kad cita veida terapija ir kontrindicēta, vai pacients no tās atteicies. Bouena slimības ārstēšanai 5% 5-FU ziedi uzklāj divas reizes dienā 4-8 nedēļas pēc kārtas atkarībā no reakcijas. Iekaisuma reakcijas trūkums bieži norāda uz vāju audzēja reakciju uz terapiju. Invazīva ādas plakanšūnu karcinoma ar 5-FU topisko terapiju pieļaujama vien paliatīvos nolūkos¹⁶⁴.

4.6.1. Imikvimods

Sākotnēji Imikvimods tika radīts ģenitāliju kārpju ārstēšanai. To tāpat lieto aktīniskās keratozes, Bouena slimības, invazīva ādas plakanšūnu vēža, lentigo maligna melanomas, molluscum contagiosum un keloīdo rētu ārstēšanai topisku aplikāciju veidā vienu reizi dienā 6-16 nedēļas pēc kārtas. Pagaidām gan trūkst ilgtermiņa randomizētu pētījumu, lai lemtu par šīs metodes efektivitāti un iespēju lietot *in situ* un invazīvas ādas plakanšūnu karcinomas ārstēšanā¹⁶⁵. Taču kopš 2009./2010. gada 3,75% imikvimoda ziedi lieto sejas un skalpa plakanšūnu ādas vēža ārstēšanai un salīdzinot ar iepriekš lietoto 5% ziedi, tā ir labāk panesama un to var lietot plašākam apstrādes laukam. Daudziem pacientiem novēro multiplas klīniskas un subklīniskas aktīniskās keratozes. Tad to sauc par lauka kancerizāciju un šiem pacientiem nepieciešama lauka terapija, kam iespējams izmantot imikvimodu.

Molekulāro mērķterapiju, kas bloķē Hh (*Hedgehog*) signālu transmisijas ceļus lieto metastātiskas bazaliomas terapijā, bet pagaidām ne ādas plakanšūnu karcinomas ārstēšanā.

4.6.2. EGFR inhibitori

Epidermālā augšanas faktora receptoru nomākšana ir viens no iespējamiem metastātiska ādas plakanšūnu vēža sistēmiskās terapijas veidiem. Pētījumu vēl ir maz, un tie attiecas pamatā uz cetuksimabu un erlotinibu.

4.7. FOTODINAMISKĀ TERAPIJA

To var lietot pacientiem ar Bouena slimību, taču, saskaņā ar Eiropas vadlīnijām fotodinamiskai terapijai, to nerekomendē invazīvas ādas plakanšūnu karcinomas gadījumos¹⁶⁶, jo sagaidāms samērā augsts recidīva risks¹⁶⁷. Randomizētā pētījumā¹⁶⁸ par 225 pacientiem ar Bouena slimību, izrādījās, ka fotodinamiskās terapijas efektivitāte bija līdzvērtīga krioterapijai un topiskai terapijai ar 5-FU ziedi.

4.8. ZEMA RISKA ĀDAS PLAKANŠŪNU VĒŽA TERAPIJA

Izvēles metodes maziem audzējiem nematīnā ādā ir:

- kiretāža un elektroekscīzija;
- krioterapija;
- elipsveida ekscīzija ar 4-6 mm atkāpi;
- topiskā terapija
- fotodinamiskā terapija;
- apstarošana inoperabliem pacientiem, parasti pēc 60 gadu vecuma.

Augsta līmeņa randomizētu kontrolētu pētījumu par dažādām terapijas metodēm ir maz, tādēļ sistemātiskie pārskati^{169,170,171} norāda uz nepietiekamu informāciju, lai vērtētu relatīvo efektivitāti un veiktu to salīdzināšanu.

Ja griezuma līnijās atrastas vēža šūnas, tad ordinējama adjuvantai terapija (reekscīzija vai apstarošana). Kā alternatīvas metodes Bouena slimības gadījumā pieļaujama fotodinamiskā terapija un terapija ar 5-FU, imikvimodu vai krioterapija.

4.9. AUGSTA RISKĀ ĀDAS PLAKANŠŪNU VĒŽA TERAPIJA

Noteiktām pacientu grupām ir lielāks multiplu ādas plakanšūnu karcinomu attīstības risks vai arī audzēja gaita ir agresīvāka, kādēļ nepieciešama rūpīgāka novērošana. Šai grupā iekļaujami pacienti: pēc orgānu transplantācijām, ar zināmu imūnsistēmas nomākumu (limfomas, HIV, AIDS) un pacienti ar *Xeroderma pigmentosum*.

Izvēles metodes augsta recidivēšanās vai metastazēšanās riska pacientiem ir:

- Moza operācija;
- ekscīzija ar griezuma malu mikroskopisku pārbaudi;
- apstarošana pacientiem, kuriem nav iespējams veikt ķirurģisku ārstēšanu;
- sistēmiska molekulārā mērķterapija.

Ja griezuma līnijās atrastas audzēja šūnas, veicama Moza operācija vai adjuvanta apstarošana. Savukārt pacientiem ar reziduālu audzēju, kad tālāka ķirurģiska iejaukšanās vai apstarošana nav iespējama, indicēta sistēmiska terapija ar vismodeģību vai iesaiste klīniskā pētījumā.

5. SLIMĪBAS GAITA UN PROGNOZE

Ādas plakanšūnu karcinomas metastazēšanās risks ir atkarīgs no audzēja lokalizācijas un bioloģiskajiem rādītājiem. Jo audzējs ir lielāks un dziļāks, jo lielāks ir metastazēšanās risks. Tāpat šis risks ir lielāks audzēju recidīva gadījumos. Novērots, ka pacientiem ar perineirālu audzēja izplatību lokāla recidīva risks ir 47%, reģionālo limfmezglu metastazēšanās risks ir 35%, bet distālas metastazēšanās risks – 15%¹⁷². Savukārt no visiem histoloģiskiem variantiem potenciāli lielākais metastazēšanās risks novērots desmoplastiskām ādas plakanšūnu karcinomām¹⁷³. Pie paaugstināta metastazēšanās riska lokalizācijām pieder ādas plakanšūnu karcinomas uz plaukstām, lūpas, ausīm un dzimumlocekļa¹⁷⁴. Bouena slimība un Keirā eritroplāzija praktiski

nemetastazē, taču transformējoties par ļaundabīgu invazīvu karcinomu, diseminācijas risks pieaug.

Būtisks prognozes rādītājs ir audzēja invāzijas dziļums. Novērots, ka audzēji, kas ieaug līdz 2 mm parasti nemetastazē, savukārt audzēji, kuru invāzijas dziļums ir no 2 mm līdz 6 mm metastazē 4,5% gadījumos, bet dziļāk par 6 mm – 15%. Tādējādi līdz 2 mm biezi audzēji pieskaitāmi zema riska kategorijai, 2-6 mm – vidēja un > 6 mm augsta riska audzējiem¹⁷⁵.

Mazāku par 2 cm audzēju recidīva risks ir 7,4%, bet metastazēšanās risks – 9,1%, kamēr par 2 cm lielāku audzēju recidivēšanās risks ir 15,2%, bet metastazēšanās risks – 30,3%. Perineirāla invāzija saistīta ar 47,2% recidīva un 47,3% metastazēšanās risku. Labi diferencētu audzēju recidivēšanās risks ir 13,6%, bet metastazēšanās – 9,2%, kamēr vāji diferencētiem audzējiem risks ir attiecīgi 28,6% un 32,8%¹⁷⁶.

Kopumā prognoze ir ļoti laba ar vidējo piec gadu dzīvildzi virs 90%. Neveiksmīgas sākotnējās terapijas gadījumos 75% no recidīviem attīstās pirmo divu gadu laikā un 95% - pirmo piecu gadu laikā¹⁷⁷. Lokālā metastazēšanās parasti skar reģionālos limfmezglus, bet distālās metastāzes – plaušas, aknas, smadzenes, ādu vai kaulus¹⁷⁸. Desmit gadus ilgā kohortu pētījumā¹⁷⁹ par 985 pacientiem novērots, ka distālās metastazēšanās risks kopumā ir 3,7%, bet slimību saistāmu nāves gadījumu īpatsvars – 2,1%. Vidēja piec gadu dzīvildze pacientiem ar reģionālām metastāzēm ir 25-35%, bet desmit gadu dzīvildze – mazāk nekā 20%. Savukārt pacientiem ar distālam metastāzēm piec gadu dzīvildze ir mazāka nekā 10%¹⁸⁰.

6. DINAMISKĀ NOVĒROŠANA

Novērots, ka tuvāko piecu gadu laikā pēc audzēja atklāšanas 30-50% pacientu attīstās vēl kāds cits nemelanomatozs ādas audzējs. Tādējādi pacientiem ar ādas plakanšūnu karcinomu ir turpat 10 reizes lielāks risks nekā populācijā kopumā¹⁸¹ saslimt arī ar citu ādas audzēju, ieskaitot melanomu. Tādēļ dinamiskai novērošanai un pacientu izglītošanai gan par sauļošanās paradumu maiņu, gan ādas pašizmeklēšanu ir ļoti svarīga nozīme.

Tāpat novērots, ka pacientiem ar ādas plakanšūnu karcinomu 70-80% gadījumu slimības recidīvs attīstās pirmo divu gadu laikā pēc sākotnējās terapijas¹⁸².

Pacientiem ar ādas plakanšūnu karcinomu pirmos pāris gadus nepieciešama rūpīgāka novērošana ik pēc 3-6 mēnešiem atkarībā no lokalizācijas, limfmezglu stāvokļa, audzēja izmēriem un agresivitātes. Izņēmums varētu būt nelielas karcinomas, kuras attīstījušās uz aktīniskas keratozes fona un kuru metastazēšanās potenciāls ir zems (0.5%). Šiem pacientiem pietiktu ar rutīnu novērošanu ik pēc 6-12 mēnešiem.

Dinamisko novērošanu var veikt primārās aprūpes speciālists (ģimenes ārsts), nepieciešamības gadījumā konsultējot pacientu pie onkologa ķīmijterapeita vai dermatologa, venerologa. Novērošanas laikā ievācama sūdzību anamnēze, rūpīgi

apskatāma visa āda, ne tikai iepriekšējā audzēja vieta un iztaustāmi reģionālie limfmezgli. Tāpat šiem pacientiem indicēta dermatoskopiska izmeklēšana gan operācijas rētas vietā, gan visu ādas veidojumu dermatoskopiska apskate.

Profilaktisko pasākumu kopā noteikti iekļaujama HPV profilakse.

7. REHABILITĀCIJA

Psihoemocionāla rehabilitācija nepieciešama pacientiem pēc pārciestās ārstēšanas, lai ātrāk adaptētos savai slimībai un tās vai terapijas radītām sekām.

Pacientiem ar ļoti plašiem plakanšūnu vēžiem un gan kosmētisku, gan fizisku kropļojumu, nepieciešama kā fiziskā, tā psihoemocionālā rehabilitācija, lai palīdzētu viņiem ātrāk atgriezties ikdienas dzīvē.

8. POTENCIĀLIE GUVUMI UN RISKI NO VADLĪNIJU IEVIEŠANAS

8.1. POTENCIĀLIE GUVUMI

- Pierādījumos balstīta ādas plakanšūnu vēža diagnostika, terapija un dinamiskā novērošana.
- Aprūpes nevienlīdzības mazināšana dažādos Latvijas reģionos.

8.2. POTENCIĀLIE RISKI

- Slimības recidīvs.
- Cits nemelanomatozs ādas audzējs vai melanoma.
- Kriodestrukcija: sāpes un diskomforts.
- Imikvimoda lietošana: iekaisums.
- Topiskā fotodinamiskā terapija: ilgstoša procedūra, ja tā jāveic multiplām bazaliomām, sāpes procedūras laikā (līdz pat ievērojamam diskomfortam, ko var mazināt ar auksta gaisa plūsmu vai lietojot lokālo anestēziju vai pretsāpju līdzekļus), apstrādātās zonas pietūkums un ilgstoša krevele (līdz pat vairākām nedēļām).
- Apstarošana: īslaicīgās blaknes (eritēma, tūskainība, bullas, erozijas, izčūlojums, sāpes, infekcija) un ilgtermiņa blaknes (teleangiektāzijas un hiperpigmentācija starojuma zonā, permanenta alopēcija starojuma zonā, hronisks staru dermatīts, izteikta dermas un submukozas fibroze, radionekroze, hondro vai osteoradionekroze, sekundāri audzēji).

9. RĪCĪBAS IETEIKUMI LATVIJĀ

9.1. PROFILAKSE

- Informēt iedzīvotājus par dabīgā un mākslīgā (solāriji) saules starojuma kaitīgo ietekmi uz ādu, palielinot ādas plakanšūnu karcinomas attīstības risku¹⁸³.
 - Aicināt ierobežot uzturēšanos saulē laikā no plkst. 10.00 līdz 16.00 – 17.00, vai arī šai laikā valkāt ķermeni nosedzošu apģērbu un cepuri ar platām malām un lietot saules aizsargkrēmu ar SPF vismaz 20 – 30.
 - Rūpīgi sargāt bērnus no ilgstošas uzturēšanās saulē bez ķermeni sedzoša apģērba un cepurītes ar platām malām. Pirms katras izešanas atklātā saulē bērna ādu rūpīgi iesmērēt ar saules aizsargkrēmu ar SPF 30-50 robežās, jo īpaši izbraucot ar bērnu uz dienvidiem ārpus Latvijas.
 - Saules aizsargkrēmu atkārtoti uzklāt uz ādas ik pēc 2-3 stundām, kā arī pēc peldēšanās vai intensīvas svīšanas.
 - Vecākiem un skolotājiem informēt pusaudžus par solāriju kaitīgo ietekmi un mudināt lietot saules aizsargkrēmus ar SPF vismaz 30.
- Ļoti liela loma ir Darba inspekcijai kaitīgo arodfaktoru novēršanai.

9.2. PACIENTU PLŪSMA

Veidojuma biopsijai un tālākas terapijas stratēģijas lemšanai pacienti sūtāmi pie onkologa ķīmijterapeita, mutes, sejas un žokļu ķirurga vai dermatologa, venerologa, kuram ir pieredze ādas veidojumu biopsiju veikšanā.

Tāpat arī terapijai, īpaši, ja veidojumi ir lieli, virs atslēgas kaula vai atrodas kosmētiski sensiblās zonās, pacienti sūtāmi pie onkologa ķīmijterapeita, mutes un sejas žokļu ķirurga vai dermatologa, venerologa uz specializētu iestādi, kurā būtu iespējami dažādi terapijas veidi (plaša apjoma ķirurģija, apstarošana).

9.3. DIAGNOSTIKA¹⁸⁴

- Anamnēze un sūdzības un visas ķermeņa ādas apskate, dermatoskopiska izmeklēšana un reģionālo limfmezglu palpācija.
- Pacienti ar aizdomīgiem ādas veidojumiem diagnozes precizēšanai (biopsija) vispirms izmeklējami dermatoskopiski un tad sūtāmi pie onkologa ķīmijterapeita, mutes, sejas un žokļu ķirurga vai dermatologa, venerologa, kuram ir pieredze ādas biopsiju veikšanā.
- Ādas plakanšūnu karcinomas diagnostikā priekšroka dodama incīzijas biopsijai, taču atkarībā no konkrētās situācijas – arī punkcijas vai skuves biopsijai.
- Ja veidojums nav redzami virspusējs, tad vēlams bioptātā iekļaut retikulāro dermas slāni.

- Attēldiagnostiskā izmeklēšana veicama tikai gadījumos, ja pastāv klīniskas aizdomas par iespējamām metastāzēm.
- Pacientiem ar taustāmiem vai attēldiagnostiski aizdomīgiem limfmezgliem veicama to punkcija vai biopsija. Ja limfmezglā atrod audzēja šūnas, tad veicama padziļināta izmeklēšana, lai novērtētu kā reģionālo, tā distālo slimības izplatību. Ja iespējams, veic reģionālo limfmezglu izņemšanu, ja nē – apstarošanu ± ķīmijterapiju.

9.4. TERAPIJA¹⁸⁵.

Diagnozes precizēšanai un ārstēšanai pacienti sūtāmi uz specializētu onkoloģisku iestādi, kur multidisciplināra konsīlija ietvaros lems par tālāko stratēģiju un taktiku un kur iespējama specifiska palīdzība, piemēram, apstarošana, ja tāda izrādīsies nepieciešama.

Lokalizēta slimība ar zemu recidīva risku.

- Kiretāža un elektroekscīzija nematainās ādas daļās, bet, ja audzējs skar taukaudu slāni, tad priekšroka dodama ekscīzijai ar griezuma līniju mikroskopisku pārbaudi. Tālāk seko dinamiska novērošana.
- Ķirurģiska ekscīzija ar 4-6 mm atkāpi klīniski veselos audos un sekojošu griezuma līniju mikroskopisku pārbaudi:
 - ja griezuma līnijās audzēja šūnas nav atrastas, tad seko dinamiska novērošana;
 - ja griezuma līnijās audzēja šūnas ir atrastas, tad seko:
 - atkārtota ķirurģiska ekscīzija (audzējiem uz rumpja vai ekstremitātēm) ar griezuma līniju pārbaudi un turpmāka dinamiska novērošana;
 - apstarošana pacientiem, kuriem ķirurģiska operācija nav iespējama un turpmāka dinamiska novērošana.
- Apstarošana - pacientiem, kuriem ķirurģiska operācija nav iespējama. Tāpat apstarošana var tapt piedāvāta pacientiem pēc 60 gadu vecuma.

Lokalizēta slimība ar augstu recidīva risku (pastāv kaut vai viens augsta riska kritērijs).

- Ķirurģiska ekscīzija ar griezuma malu mikroskopisku pārbaudi:
 - ja griezuma līnijās audzēja šūnas nav atrastas, tad seko dinamiska novērošana;
 - ja griezuma līnijās audzēja šūnas ir atrastas, tad seko apstarošana.
- Apstarošana ± sistēmiska medikamentoza terapija, ja ķirurģiska operācija pacientam nav iespējama un turpmāka dinamiska novērošana.

Ja ir taustāmi palielināti reģionālie limfmezgli vai arī tie izskatās aizdomīgi, veicot attēldiagnostisko pārbaudi:

- limfmezgla punkcija vai biopsija:

- ja audzēja šūnas nav atrastas, bet, arī atkārtoti izmeklējot klīniski vai veicot attēldiagnostiskus izmeklējumus, pastāv aizdomas par metastāzēm limfmezglos, tad:
 - veic reģionālu limfadenektomiju vai
 - apstarošanu ± sistēmisku medikamentozu terapiju ar sekojošu dinamisku novērošanu.
- Ja audzēja šūnas ir atrastas, tad veic papildu attēldiagnostisko izmeklējumu, lai noskaidrotu limfmezglu skaitu, izmērus un lokalizāciju, kā arī, lai pārliecinātos par distālu metastāžu esamību vai neesamību. Tam seko limfmezglu izoperēšana, ja vien pacientam tā ir iespējama vai apstarošana, to vai nu kombinējot vai nekombinējot ar sistēmisku terapiju.

Pacientiem ar galvas un kakla daļas ādas plakanšūnu vēzi ķirurģiskās ārstēšanas taktika ir atkarīga no bojāto limfmezglu skaita un lokalizācijas:

- solitārs mezgls ≤ 3 cm \rightarrow primārā audzēja ekscīzija un bojājuma puses kakla limfadenektomija;
- solitārs mezgls > 3 cm vai multipli ipsilaterāli (bojājuma puses) limfmezgli \rightarrow primārā audzēja ekscīzija un bojājuma puses kakla limfadenektomija;
- abpusēji limfmezgli \rightarrow primārā audzēja ekscīzija un abpusēja kakla limfadenektomija;
- pieauss dziedzera limfmezgli \rightarrow primārā audzēja ekscīzija un ipsilāra virspusējo pieauss dziedzera limfmezglu limfadenektomija.

Pierādītu limfmezglu metastāžu gadījumos:

- metastāzes atrastas tikai vienā limfmezglā ≤ 3 cmm un necauraug limfmezgla kapsulu \rightarrow apstarošana ar sekojošu novērošanu vai tikai novērošana;
- metastāzes atrastas ≥ 2 limfmezglos vai vienā limfmezglā ≥ 3 cm, bet necauraug limfmezgla kapsulu \rightarrow apstarošana ar sekojošu dinamisku novērošanu;
- meatkarīgi no skarto limfmezglu skaita, metastāzes cauraug limfmezgla kapsulu \rightarrow apstarošana ± sistēmiska terapija ar sekojošu dinamisku novērošanu;
- mepilnīga limfadenektomija \rightarrow apstarošana ± sistēmiska terapija ar sekojošu dinamisku novērošanu.

Lokāls recidīvs:

- terapija kā pie lokalizētas audzēja.

Jaunas metastāzes reģionālos limfmezglos:

- terapija kā pie reģionāli izplatīta audzēja.

Reģionāls recidīvs vai distālas metastāzes:

- multidisciplinārs konsīlijs lemj par tālāko terapijas stratēģiju un taktiku.

Pacientiem ar mazām virspusējām plakanšūnu karcinomām un kuriem nav iespējama ķirurģiska ārstēšana, lieto apstarošanu.

Apstarošana piemērojama paliatīvos nolūkos, kad vien tas ir nepieciešams.

9.5. DINAMISKĀ NOVĒROŠANA¹⁸⁶

Dinamisko novērošanu var veikt ģimenes (vispārējās prakses) ārsts vai dermatologs, venerologs, nepieciešamības gadījumā konsultējoties ar onkologu ķīmijterapietu vai dermatologu, venerologu.

- Pacienta izglītošana par saules aizsardzību un ādas pašizmeklēšanu.
- Visas ķermeņa ādas apskate un aizdomīgo veidojumu dermatoskopēšana.
- Pacientiem ar lokalizētu slimību - anamnēze un fizikāla izmeklēšana (āda un reģionālie limfmezgli):
 - pirmos divus gadus pēc diagnozes noteikšanas ik pēc 3-12 mēnešiem;
 - slimības trešajā, ceturtajā un piektajā gadā – 1-2 reizes gadā;
 - turpmāk – reizi gadā visu atlikušo mūžu.
- Pacientiem ar reģionāli izplatītu slimību:
 - pirmajā gadā ik pēc 1-3 mēnešiem;
 - otrajā gadā ik pēc 2-4 mēnešiem;
 - trešajā, ceturtajā un piektajā gadā – ik pēc 4-6 mēnešiem un
 - turpmāk ik pēc 6-12 mēnešiem visu atlikušo mūžu.

ĀDAS MELANOMA

Melanoma ir melanocītu ļaundabīgs audzējs, kam, agrīni atklājot, ir ļoti laba prognoze, taču tā ir ādas onkoloģiskā slimība, kas visbiežāk metastāzē. Melanomas attīstībā ļoti liela nozīme ir vides apstākļiem (insolācija), īpaši agrā bērnībā, un virknei saimniekorganisma faktoru, tai skaitā ģenētisko. Vairums (> 90%) melanomu attīstās ādā un ievērojami retāk – acī vai gļotādās. Primāra melanoma var attīstīties *de novo* pilnīgi veselā ādā vai uz iepriekšēja pigmentveidojuma fona, saulei atklātās un saulei neatklātās ķermeņa daļās.

Diagnozi apstiprina, veicot bioptāta morfoloģisku izmeklēšanu. Strauja pigmentveidojuma augšana – gan plašumā, gan dziļumā parasti norāda uz iespējamu melanomu, tādēļ steidzami nepieciešama tā pārbaude. Melanomas iedala *in situ*, virspusējās, mezglveida, *lentigo maligna*, akrālās lentigiozās un zemnaga un reto formu melanomās. Dažkārt melanomu atklāj kā sākotnēji metastātisku procesu bez zināma primārā audzēja vai arī tad, kad tas ir jau regresējis.

Pēdējā pusgadsimtā melanomas ārstēšana ir ļoti mainījusies. Terapijas pamatā ir veidojuma ekscīzija ar atkāpi veselos audos (vairs ne 3-5 cm, bet mazākās robežās), limfmezglu (sargmezglu) biopsija vai limfadenektomija, ja tāda ir nepieciešama un adjuvanta terapija atkarībā no slimības stadijas. Metastātiska melanoma šobrīd uzskatāma par neizārstējamu slimību, taču ar molekulāru mērķterapiju, imūnterapiju un ķīmijterapiju, iespējams, ļoti būtisks dzīves pagarinājums.

Pacientiem ar melanomu anamnēzē visu turpmāko mūžu veicama ļoti rūpīga sekošana iespējamam slimības recidīvam vai jauniem audzējiem.

1. PROFILAKSE

Melanomas incidence pēdējos gados pieaug¹⁸⁷. Neskatoties uz to, ka melanoma pamatā sastopama pēc 50 gadu vecuma, tā ir viens no biežākiem jaunu cilvēku ļaundabīgiem audzējiem.

1.1. VEICINĀŠIE FAKTORI

Vides faktori.

- Ultravioletais starojums^{188, 189}.
- Saules apdegumi, īpaši bērnībā un agrā jaunībā.
- Solāriju apmeklēšana¹⁹⁰.

Saimniekorganisma faktori.

- Pastiprināta individuāla jutība pret saules starojumu (viegli apdeg, slikti iedeg (bronzējas), saules ietekmē ātri veidojas vasarraibumi un pigmenta plankumi).
- Gaiši, rudi mati, gaišas krāsas acis.

- Liels iegūto nēvusu (pigmentveidojumu) skaits^{191, 192}.
- Atipiski vai displastiskie nēvusi (pigmentveidojumi).
- Nemelanomatozs ādas audzējs (bazalioma, plakanšūnu ādas karcinoma) personīgā anamnēzē.
- Vēždraudes patoloģijas (aktīniskās keratozes, Bouena slimība).
- Melanoma personīgā anamnēzē.
- Melanoma ģimenes anamnēzē.
- Imūnsupresija (HIV, onkohematoloģiskas slimības, stāvoklis pēc orgānu transplantācijas vai hroniska imūnsupresīvu medikamentu lietošana).

1.2. SKRĪNINGS

Pagaidām trūkst pārliecinošu pierādījumu tam, ka primārās aprūpes līmenī visiem iedzīvotājiem būtu veicama ādas izmeklēšana, lai agrīni atklātu melanomu un nemelanomatozos ādas audzējus. Iespējams, ka skrīnings sevi attaisnotu cilvēkiem ar individuāli augstu melanomas attīstības risku, tādēļ viņi mudināmi regulāri veikt savas ādas apskati paši vai pie primārās aprūpes speciālista.

Latvijā Eiromelanomas dienas ietvaros katru gadu maijā iedzīvotājiem ir iespēja brīvprātīgi un bez maksas pārbaudīt savu ādu pie speciālistiem.

Lielākā realizētā skrīninga programma atbilstoši Latvijas ģeogrāfiskajiem platumu grādiem un iedzīvotāju ādas fototipa profilam realizēta Vācijas ziemeļos, Šlezvigā Holšteinā¹⁹³. Šajā pētījumā no 1,88 miljoniem iedzīvotāju skrīningam atsaucās 360 288 cilvēku (19%) un ļaundabīgus ādas audzējus atrada pavisam 3103. Skrīninga rezultātā melanomas incidence pieauga par 34%, taču, vērtējot pēc 5 gadiem, mirstība no melanomas skrīnētajā populācijā būtiski mazinājās.

1.3. RISKĀ GRUPAS

- Pacienti ar melanomu personīgā anamnēzē.
- Pacienti ar atipiskiem nēvusiem¹⁹⁴.
- Pacienti ar vairāk nekā 50 iegūtiem nēvusiem.
- Pacienti ar melanomu ģimenes anamnēzē.
- Pacienti ar saules apdegumiem anamnēzē un ilgstošu neaizsargātu uzturēšanos saulē.
- Gaišādaini un gaišmatāini cilvēki, kas bieži uzturas saulē vai apmeklē solārijus, bet slikti bronzējas, bieži apdeg un kam viegli veidojas vasarraibumi un pigmenta plankumi.
- Pacienti ar imūnās sistēmas nomākumu (slimības, ilgstoša imūnsupresīvu medikamentu lietošana).

1.4. PRIMĀRĀ PROFILAKSE

- Sauļošanās ierobežošana dienas vidū (no plkst. 10.00 rītā līdz apmēram 16.00 pēcpusdienā).
- Solāriju neapmeklēšana¹⁹⁵.
- Saules aizsargkrēmu¹⁹⁶ (ar vismaz SPF 30 pirmajās sauļošanās dienās) lietošana.
- Ķermeni sedzoša apģērba un cepures ar platām malām valkāšana, uzturoties saulē.

2009. gadā Starptautiskā vēža izpētes organizācija (IARC), pamatojoties uz daudzu pētījumu rezultātiem, solārijos iegūstamo UV starojumu pasludināja par karcinogēnu cilvēkiem¹⁹⁷.

Sistēmisks pārskats¹⁹⁸ par 19 gadījumu kontroles, kohortu un krusteniskiem pētījumiem, kas publicēti līdz 2006. gadam, parādīja, ka pastāv pozitīva korelācija starp solāriju jebkad apmeklējumiem mūžā un melanomu.

Gadījumu kontroles pētījumā noskaidrots¹⁹⁹, ka melanomas risks pieaug atkarībā no solāriju lietošanas ilguma, biežuma un ilgtermiņa apmeklējuma vairāku gadu garumā.

Nesenā gadījumu kontroles pētījumā²⁰⁰ noskaidrots, ka 76% gadījumu, kad melanoma diagnosticēta indivīdiem no 18 līdz 29 gadu vecumam, tās attīstība bija sasaistāma ar solāriju apmeklēšanu.

2. DIAGNOSTIKA

Pacientam veicama visa ķermeņa ādas rūpīga apskate, ne tikai aizdomīgajā apvidū. Līdz ar ķermeņa ādas apskati ar neapbruņotu aci, veicama arī veidojumu dermatoskopiska izmeklēšana. Īpaši uzmanība pievēršama tādiem pigmentveidojumiem, kuri kaut kādā veidā atšķiras no pārējiem. Tāpat veicama arī paša veidojuma un reģionālo limfmezglu palpācija.

Invazīva diagnostika veicama tikai specializētā iestādē, kur pieejams tieši melanomas atpazīšanā un aprakstīšanā pieredzējuša klīnicista un patologa slēdziens, tai skaitā paātrināti.

Veidojumam, kurš ir aizdomīgs uz melanomu, veicama dermatoskopiska izmeklēšana, lai lemtu par ekscīzijas biopsiju visā tā dziļumā, vēlams ar 1-3 mm atkāpi veselos audos. Ja pilna biopsija nav iespējama, pieļaujama punkcijas vai incīzijas biopsija (izņēmuma kārtā). Melnomas aizdomu gadījumā nav vēlams veikt skuves biopsiju vai kiretāžu, izņemot *in situ* gadījumus. Tāpat ļoti rūpīgi apskatāma āda citās ķermeņa daļās un veicama reģionālo limfmezglu palpācija.

Pacientiem ar primāri metastātisku melanomu bez redzamām ādas pārmaiņām, ļoti rūpīgi jāpaskata arī starpenes apvidus, acis un mutes dobums.

Biopsija jāplāno ar iespējamu tālāku paplašinātu lokālu ekscīziju un sargmezgla biopsiju, ja izrādīsies, ka aizdomīgais veidojums patiešām ir melanoma. Ja klīniski ir aizdomas par melanomu, bet iepriekšējās parciālās biopsijas rezultāts bijis negatīvs, biopsija jāatkārto.

Patologa aprakstā jābūt norādēm par melanomas invāzijas dziļumu (pēc Klārka un biežumu pēc Breslova), izčūlojumu un mitotisko indeksu (mitožu skaits 1 mm²), kas līdztekus ar reģionālo limfmezglu stāvokli ir visbūtiskākie prognozes un dzīvildzes rādītāji. Pacientiem, kuru melanomas biežums ir < 1 mm, Klārka invāzijas dziļumu tagad aizstāj ar mitotisko indeksu, kas ir daudz precīzāks prognozes rādītājs. Savukārt pacientiem ar biežākām melanomām (> 1 mm) vai plānākām, (< 1 mm), ar bet citiem papildus agresivitātes rādītājiem (izčūlojums, augsts mitotiskais indekss) noteikti veicama sargmezglu biopsija, lai novērtētu izplatību. Sargmezglu biopsija ir svarīga slimības stadijas precizēšanai. Tāpat sargmezglu stāvoklis (ir vai nav metastāzes) ir visbūtiskākais dzīvildzes prognozes rādītājs. Jāņem vērā, ka dažkārt pacientiem ar melanomām uz ķermeņa vai galvas un kakla rajonā, metastāzes var būt dažādu baseinu limfmezglos.

Pacientiem ar primāri metastātisku melanomu bez ādas sākotnējā veidojuma, veicama ļoti rūpīga iztaujāšana par iespējamiem aizdomīgiem ādas veidojumiem anamnēze un jebkādu ādas veidojumu likvidāciju (ārstniecisku vai kosmētisku iemeslu dēļ). Tāpat veicama rūpīga ādas, acu un pieejamo gļotādu apskate.

2.1. SŪDZĪBAS UN SIMPTOMI

Sākotnēji melanomas parasti attīstās asimptomātiski un tikai audzējam progresējot, parādās arī lokālās sūdzības. Uzmanība pievēršama visiem ādas veidojumiem, kas mainās izmēros, formā, krāsā, izskatā un sajūtās. Dažkārt veidojums var niezēt, asiņot vai sāpēt. Veidojumus biežāk pamana pacients pats vai tuvinieki veicot visas ķermeņa ādas apskati.

2.1.1. Brīdinošie simptomi²⁰¹

- Asimetrija (ja ar iedomātu diedziņu veidojumu pārdala uz pusēm, tad abas veidojuma puses atšķiras un nav simetriskas).
- Nelīdzenas robežas.
- Nevienmērīgs krāsojums.
- Izmērs > 6 mm, mūsdienās daudzas primārās melanomas ir <5 mm diametrā²⁰².
- Veidojums laika gaitā mainās.

Dažkārt arī labdabīgi veidojumi var šķist aizdomīgi, tādēļ īpaši jāuzmanās, ja veidojums ir parādījies no jauna vai arī tas kaut kādā mērā atšķiras no pārējiem indivīda pigmentveidojumiem (angļu literatūrā – „*neglītā pīlēna*” simptoms).

2.2. BIEŽĀKIE MELANOMAS APAKŠTIPI

2.2.1. Virspusēja melanoma

Tā sastāda 70% no visām ādas melanomām un ir saistīta ar periodiskiem saules apdegumiem anamnēzē. Virspusējo melanomu biežāk atrod sievietēm nekā vīriešiem, un tā var attīstīties jebkurā ķermeņa daļā. Virspusējai melanomai raksturīga radiāla vai horizontāla augšana, kas var izpausties kā plakans vai viegli piepacelts veidojums ar nelīdzenām malām; var būt nevienmērīgs krāsojums – pamatā dažādas intensitātes brūns veidojums ar rozā, baltas, zilgas, pelēkas vai melnas krāsas ieslēgumiem.

2.2.2. Mezglveida jeb nodulārā melanoma

Tā sastāda apmēram 15% no visām ādas melanomām, un to biežāk atrod vīriešiem nekā sievietēm. Nodulārā melanoma var attīstīties jebkurā ķermeņa daļā, taču visbiežāk to atrod uz rumpja, galvas un kakla daļā. Nodulārā melanoma ir piepacelts veidojums, kas bieži ir izcūlojis, turklāt, veidojums mēdz strauji augt. Nodulārā melanoma aug vertikāli ādas virsmai un tādēļ arī ir ar vissliktāko prognozi.

2.2.3. Lentigo maligna melanoma

Tā sastāda apmēram 13% no visām ādas melanomām un ir saistīta pamatā ar ilgstošu un kumulatīvu insolāciju. Tā ir tipiska vecāka gadagājuma cilvēkiem un bieži lokalizējas uz sejas, taču var attīstīties arī citās ķermeņa daļās. *Lentigo maligna* melanoma var izpausties kā vāji izteikts, liela izmēra, plakans plankums ar nelīdzenām malām un nevienmērīgu krāsojumu dažādu nokrāsu brūnos toņos. Bieži uz ādas vērojamas arī citas hronisku UV staru izraisītu bojājumu pazīmes (pigmentplankumi, aktīniskās keratozes). *Lentigo maligna* melanoma bieži attīstās uz *lentigo maligna* (melnomas *in situ* forma) fona.

2.2.4. Akrālā lentiginozā un subungvālā melanoma

Tās sastāda apmēram 2-3% no visām ādas melanomām, un tās biežāk atrod cilvēkiem ar IV, V vai VI ādas fototipu un sevišķi reti – gaišādainiem. Sākotnēji akrālā lentiginozā un subungvālā melanoma atgādina plankumainu pigmentveidojumu uz plaukstu un pēdu iekšējām virsmām, pirkststarpās vai pie naga gultnes. Visbiežāk (78%) tās atrod uz pēdām. Vēlāk akrālā lentiginozā melanoma var atgādināt plakanus pigmentveidojumus ar nelīdzenām malām. Veidojumi parasti ir izteikti pigmentēti un tumši brūni, bet var būt arī amelanotiski. Subungvālās melanomas parādās kā pigmentplankums zem naga vai naga gultnes, ietverot kutikulu, ar nelīdzenām robežām.

Virspusējās un mezglveida jeb nodulārās melanomās biežāk kā citos melanomas veidos atrod BRAF un NRAS mutācijas, savukārt akrālās un lentiginozās melanomās, kā arī dzimumorgānu gļotādu melanomās nereti var atrast c-Kit mutācijas²⁰³.

2.2.5. Bezpigmenta melanoma

Bezpigmenta jeb amelanotiskā melanoma ir ļoti vāji vai pilnībā nepigmentēts veidojums, kas var atgādināt sarkanīgu, rozā vai bālganu asimetrisku plankumu, nereti ar neregulārām tumšākām maliņām. Jebkurš rētai līdzīgs veidojums, kas iepriekš ārstētas melanomas vietā pakāpeniski mainās un palielinās izmēros ir rūpīgi jāpārbauda. Pieredzējuša speciālista izpildījumā dermatoskopēšana palīdz atlasīt pacientus tālākai izmeklēšanai un biopsijai.

2.2.6. Desmoplastiska melanoma

Tās ir reti sastopamas un sastāda apmēram 1% no visām melanomām. Desmoplastiskām melanomām ir tendence augt perineirāli, īpaši galvas un kakla apvidū. Šīs melanomas biežāk recidivē lokāli un retāk – distāli.

2.2.7. *In situ* melanoma

Tā ir visagrākā melanomas jeb 0 stadija, kad audzējs izplatījies tikai epidermā. Šo audzēju lokālās recidivēšanās un distālās izplatības risks ir ļoti niecīgs.

2.3. FIZIKĀLĀ IZMEKLĒŠANA

Rūpīgi izmeklējama visa āda – gan saulei pieejamās, gan nepieejamās vietās, pievēršot uzmanību galvenām melanomas pazīmēm. Pacientiem ar primāri metastātisku melanomu bez sākotnējā audzēja, rūpīgi apskatāmas arī tādas vietas kā skalps, starpene, perianālais apvidus, plaukstas, pēdas, nagi, acs un pieejamās gļotādas, ieskaitot rektālu un vaginālu izmeklēšanu.

Iztaustāmi reģionālie limfmezgli un vēders (hepatosplenomegālijas izslēgšanai, jo tās ir potenciālas metastazēšanās vietas).

2.4. DERMATOSKOPIJA (OPTISKA VAI DIGITĀLA)

Pieredzējuša speciālista rokās dermatoskopija var uzlabot diagnostisko precizitāti, taču šis izmeklējums neaizstāj biopsiju²⁰⁴. Metode pielietojama melanomu agrīnai diagnostikai, diferenciālai diagnostikai no citiem pigmentētiem un nepigmentētiem veidojumiem, hroniskām ādas iekaisīgām slimībām. Tāpat dermatoskopija ir efektīva metode melanomas atklāšanai augsta riska pacientiem, pacientiem ar multipliem pigmentētiem veidojumiem un pacientiem ar iedzimtiem pigmentveidojumiem.

2.5. BIOPSIJA

Aizdomīgu pigmentveidojumu biopsija jāveic pareizi²⁰⁵. Tos nedrīkst apstrādāt ar kriodestrukciju, elektroekscīziju, kiretāžu vai destruktīviem lāzeriem. Nepareiza materiāla paņemšana vai ārstēšana bez pierādītas diagnozes melanomas gadījumā var būt liktenīga pacientam.

Ja vien iespējams, veicama ekscīzijas biopsija ar vismaz 2 mm atkāpi perifēriski veselos audos un 4 mm atkāpi dziļumā taukaudos līdz pieguļošajai fascijai. Tā reizē būs diagnostiska un terapeitiska manipulācija. Pareizi veiktas biopsijas laikā pigmentveidojums tiek izņemts visā tā dziļumā ietverot epidermu, dermu un augšējos zemādas taukaudus²⁰⁶. Ja ir šaubas par veidojuma dabu vai pilna apjoma ekscīzijas biopsija nav iespējama, tad var veikt pilna dziļuma incīzijas biopsiju. Ekscīzijas biopsija ir piemērota maziem (< 1,5 cm diametrā) veidojumiem. Kosmētiskos nolūkos nav pieļaujama virspusēja skuves biopsija. Biopsiju veic lokālā anestēzijā. Vispiemērotākais ir elipsveidīgs griezumš ar skalpeli vai asām šķērītēm, lai atvieglotu brūces slēgšanu.

Incīzijas biopsija pieļaujama lieliem veidojumiem uz sejas, plaukstām vai pēdām, taču audu parauga dziļumam ir būtiska nozīme stadijas precizēšanai. Nav pierādīts, ka incīzijas biopsija veicinātu melanomas disemināciju. Šo biopsiju parasti veic visbiežākajā vai vistumšākajā pigmentveidojuma daļā.

Perforācijas jeb *punch* biopsija piemērojama ļoti mazu veidojumu pilnīgai izņemšanai, materiāla iegūšanai no lielu veidojumu visaizdomīgākajām vietām. Ja ir šaubas par veidojuma dabu, tad punkcijas biopsiju var ņemt no lielu veidojumu vairākām vietām.

Veicot uz melanomu aizdomīga veidojuma biopsiju, jāpatur prātā iespējamās atkārtotas paplašinātas rezekcijas iespējamība, tādēļ grieziens veicams tā, lai atvieglotu brūces slēgšanu.

2.6. PATOLOGA SLĒDZIENS

Materiāls jāanalizē patologam ar pieredzi melanomas diagnostikā. Slēdzienā jānorāda²⁰⁷:

- melanomas biezums pēc Breslova (milimetros līdz decimāldaļai aiz komata);
- histoloģiski apstiprināts izčūlojums (ir vai nav);
- mitožu skaits 1 mm²;
- perifērisko un dziļuma griezuma līniju novērtējums;
- mikrosatelīti (ir vai nav);
- invāzijas dziļums pēc Klārka (ja veidojums nav izčūlojis, nav noteikts mitotiskais indekss, vai audzēja biezums <= 1 mm);
- vaskulārā un perineirālā invāzija.

Ļoti retos gadījumos melanoma var attīstīties no dermas slāņa melanocītiem (piemēram no gigantiskiem iedzimtiem vai ļaundabīgiem ziliem nēvusiem²⁰⁸).

Patologa slēdzienā atbilstoši Amerikas Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Cancer Committee*; AJCC) klasifikācijai²⁰⁹ jāiekļauj minētie rādītāji. Papildus vēl

būtu jānorāda arī anatomiskā lokalizācija (āda, gļotāda, konjunktīva u.tml.), saules starojuma bojājuma pakāpe un melanomas veids (virpusējā, nodozā u.c.).

2.7. SARGMEZGLU IEZĪMĒŠANA UN BIOPSIJA

Metastāzes limfmezglos ir vispārliciecināmais recidīva un dzīvildzes prognozes rādītājs²¹⁰. Ekspertu viedoklis nereti dalās – veikt terapeitisko limfadenektomiju tikai tad, kad limfmezglu bojājums parādās klīniski vai veikt selektīvu limfadenektomiju melanomas operācijas laikā. Vairumam pacientu nav klīnisku pazīmju par limfmezglu bojājumu, taču tanī pašā laikā novērots, ka vismaz 15-20% gadījumu metastāzes limfmezglos ir okultas, pat ja limfmezgla izmēri pārsniedz 1 cm. Pacientiem ar metastāzēm limfmezglos piecgadu dzīvildze ir par 32% zemāka nekā pacientiem ar to pašu melanomas biežumu pēc Breslova tikai bez metastāzēm limfmezglos²¹¹.

Sargmezglu biopsija ieteicama²¹² pacientiem ar melanomu, kuras biezums pēc Breslova ir ≥ 1 mm vai arī biezums ir < 1 mm, bet ir konstatēti citi agresīvas augšanas parametri (izčūlojums, mitožu skaits $\geq 1/\text{mm}^2$, griezuma līnijās atrastas audzēja šūnas). Savukārt pacientiem ar taustāmiem vai attēldiagnostiski redzamiem izmainītiem limfmezgliem, indicēta limfmezglu punkcija, svārpsta vai ekscīzijas biopsija. Šī procedūra ļauj atlasīt pacientus, kuriem varētu būt nepieciešama limfadenektomija²¹³ (ja ir atrastas vēža šūnas). Metastātiska audzēja gadījumā sargmezgla biopsija nav nepieciešama.

Ja izmanto tikai krāsošanu ar hematoksilīnu un eozīnu, tad apmēram 15% gadījumu metastāzes var arī neieraudzīt²¹⁴, ²¹⁵. Tādēļ vēlams papildus imūnhistoķīmiska izmeklēšana (ar S-100, MAGE3, HMB-45).

Ruso ar kolēģiem²¹⁶ retrospektīvi analizējot metastāžu atradi 1 375 pacientiem, kam veikta sargmezglu biopsija, konstatēja, ka tās atrada 4% pacientu ar ≤ 1 mm biezām melanomām un 44% ar > 4 mm biezām melanomām. Būtisks faktors bija izčūlojums - tad metastāzes sargmezglos atrada 35% gadījumu, salīdzinot ar neizčūlojušiem audzējiem (12%).

Līdzīgus rezultātus ieguva arī Kunte²¹⁷ ar kolēģiem: kopumā sargmezglos metastāzes atrada 24,9% pacientu ar I/II stadijas melanomu. Kā paredzes rādītāji kalpoja audzēja biezums un izčūlošana.

Randomizēts kontrolēts pētījums²¹⁸ par kopumā 1 269 pacientiem parādīja, ka tiem, kuriem metastāzes limfmezglos tika atrastas, veicot sargmezgla biopsiju, piecgadu dzīvildze bija labāka nekā tiem, kuriem tās tika konstatētas tikai klīniski.

Retrospektīvs pētījums²¹⁹ parādīja, ka sargmezgla biopsijas ceļā noteiktais limfmezglu stāvoklis bija būtisks prognozes faktors attiecībā uz bezrecidīva dzīvildzi un slimībspecifisko dzīvildzi.

2.8. CITI PAPILDU IZMEKLĒJUMI

Pacientiem ar 0 vai IA stadijas melanomu papildu izmeklējumi nav nepieciešami²²⁰. Pilna asinsaina un krūškurvja rentgenizmeklēšana var būt ordinējama pacientiem ar IB un lielāku stadiju. Pacientiem, kam ir vidējs vai augsts recidīva risks (IIB un lielāka stadija), atkarībā no klīniskās situācijas, veicami citi papildus izmeklējumi, lai precizētu slimības izplatību.

2.8.1. Laktātdehidrogenāze (LDH)

Tās noteikšana neļauj diagnosticēt melanomu, taču LDH līmeņa pieaugums serumā slimības gaitā var norādīt uz procesa progresiju (biežāk - uz metastāžu attīstību viscerālos orgānos) un būtu jānosaka pacientiem ar aizdomām par metastātisku slimību.

2.8.2. Attēldiagnostiskie izmeklējumi

Paša veidojuma izmeklēšanai pieejama arī optiskā koherentā mikroskopija, konfokālā mikroskopija, augstas frekvences ultrasonoskopija.

Krūškurvja rentgenizmeklēšana, datortomogrāfija, kodolmagnētiskā rezonanse vai pozitronu emisijas tomogrāfija indicēta distālo metastāžu noteikšanai. Sākotnēja šāda papildu izmeklēšana veicama tikai pacientiem ar biežām melanomām un III vai IV slimības stadiju. Pacientiem ar 0, I, II stadijas melanomu šos izmeklējumus ordinē tikai tad, ja ir atbilstoši klīniskie simptomi. Tas pats attiecas arī uz pacientiem ar melanomu dzīves anamnēzē. Smadzeņu CT vai MRI veicama pacientiem ar melanomu un jebkādiem CNS simptomiem, kā arī šis izmeklējums iekļaujams sākotnējā izmeklēšanas plānā pacientiem ar III un IV stadiju.

Līdztekus limfmezglu palpēšanai vēlama arī to ultrasonoskopiska (US) izmeklēšana. US neaizstāj sargmezglu biopsiju, bet ļauj labāk atlasīt pacientus, kam tā būtu nepieciešama.

2.9. DIFERENCIĀLĀ DIAGNOZE

2.9.1. Displastisks nēvuss

Literatūras dati norāda uz jēdziena displastiskais vai atipiskais nēvuss viegli pārprotamo dabu. Labdabīgs ādas veidojums ar nereti melanomai līdzīgu izskatu un vismaz vienu no par melanomu brīdinošiem simptomiem. Parasti displastiskie nēvusi (DN) lokalizējas uz muguras, krūškurvja sienas, skalpa vai gluteālā apvidū. DN ir vismaz 6 mm lieli un bieži pacelti vai nelīdzenu virsmu, taču var būt arī mazāka izmēra. To krāsa biežāk ir dzeltenbrūna vai brūna, taču var būt arī sārtā, rozā vai melnīgsnēja. Lai arī DN ir labdabīgi, to esamība norāda uz lielāku melanomas risku. Veicama pilna biezuma biopsija. Displastisko nēvusu diferencēšanai vēlams veikt dermatoskopiju.

2.9.2. Solārais lentigo

Labdabīgas ādas pārmaiņas saulei eksponētās vietās – uz sejas, kakla, rokām. Veidojumi ir plakani dzeltenbrūnā vai brūnā krāsā. Tā kā ne vienmēr tos ir iespējams vizuāli diferencēt no *lentigo maligna* melanomas, nepieciešams veikt dermatoskopiju un tikai tad, ja nepieciešams - biopsiju.

2.9.3. Zilais nēvus

Zilie nēvusi ir tēraudzili ādas mezgliņi, ko parasti atrod uz sejas, kakla vai augšējām ekstremitātēm. Vairums zilo nēvusu ir labdabīgi, taču tie var atgādināt dermas slāņa melanomu, tādēļ pie to pārmaiņām noteikti veicama biopsija. Pirms biopsijas ieteicama dermatoskopiskā izmeklēšana diagnozes precizēšanai un diferenciālai diagnostikai.

2.9.4. Ādas bazalioma

Parasti atgādina pērļveida mezgliņu, vēlāk veidojumu ar cietām paceltām maliņām un teleangiektāzijām pa perifēriju. Ļoti retos gadījumos veidojums var būt intensīvi pigmentēts un atgādināt melanomu. Tāpat arī bezpigmenta melanoma var atgādināt klasisko bazaliomu. Diagnoze precizējama, veicot vispirms dermatoskopisko izmeklēšanu un pēc tam - biopsiju.

2.9.5. Seborejiskā keratoze

Tie ir vieni no biežāk izplatītiem labdabīgiem ādas veidojumiem uz sejas, kakla, krūškurvja sienas un muguras. Seborejiskā keratoze atgādina piepaceltus hiperkeratotiskus grubuļainus veidojumus no dzeltenī brūnas līdz brūnai un pat melnai krāsai, nereti tie var būt niezoši.

2.9.6. Špica (Spitz) nēvuss

Biežāk tos atrod bērniem un pusaudžiem, taču nereti tie attīstās arī pieaugušajiem. Veidojumi parādās pēkšņi kā bezmatainas, sarkanīgi brūnas kupolveida pāpulas vai mezgliņi ar gludu vai kārpveidīgu virsmu dažu milimetru līdz 1-2 cm lielumā. Traumējot virsmu, veidojums var asiņot. Pieaugušajiem bezpigmenta Špica nēvusi nav raksturīgi un tāpēc veidojuma parādīšanās ar bezpigmenta Špica nēvusa pazīmēm liek aizdomāties par diferenciālo diagnozi no bezpigmenta melanomas. Pieaugušajiem tipiskāki ir pigmentētie Špica jeb Rīda (*Reed*) nēvusi. Ekscīzijas biopsija reizē būs gan diagnostiska, gan terapeitiska manipulācija. Jebkurā gadījumā pirmais solis diferenciālā diagnostikā ir dermatoskopija, kam nepieciešamības gadījumā sekos biopsija.

2.9.7. Oto un Ito nēvusi

Ļoti reti sastopami iedzimti nēvusi, kas reti malignizējas. Oto nēvuss ir okulomukodermāla melanocitoze, kas var attīstīties arī vēlāk – pusaudžu gados. Ito nēvuss ir dermāla melanocitoze, kas parasti lokalizējas uz pleca un nereti kombinējas ar Oto nēvusu.

2.9.8. Piogēnā granuloma

Tā ir diferencējama no nodulāras bezpigmenta vai hipomelanotiskas melanomas.

2.9.9. Vīrusu kārpas

Diferencējamas no akrālām melanomām.

2.9.10. Onihomikozes un nagu dishromijas

Diferencējamas no zemnaga melanomas.

3. KLASIFIKĀCIJA

3.1. TNM KLASIFIKĀCIJA

Šobrīd vienīgā starptautiski atzītā melanomu klasifikācija ir AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) ieteiktā klasifikācija (skat. 1. tabulu).

1. tabula

Starptautiskā melanomu klasifikācija²²¹

<i>T primārais audzējs</i>		
T	Biezums (mm)	Izčūlojums/mitozes
T _x	Primārais audzējs nav novērtējams (piemēram, pēc kiretāžas)	
T ₀	Primārā audzēja nav	
T _{is}	Melanoma in situ	
T ₁	<= 1,0	a) Bez izčūlošanas un mitozes < 1/mm ² b) Ar izčūlošanu vai mitozes ≥1/ mm ²
T ₂	1,01 – 2,0	a) Bez izčūlošanas b) Ar izčūlošanu
T ₃	2,01 – 4,0	a) Bez izčūlošanas b) Ar izčūlošanu

T ₄	> 4,0	a) Bez izčūlošanas b) Ar izčūlošanu
<i>N reģionālie limfmezgli</i>		
N	Metastātisko limfmezglu skaits	Metastātiskā masa
N _x	Reģionālie limfmezgli nav novērtējami (piemēram, jau izoperēti cita iemesla dēļ)	
N ₀	Metastāzes reģionālos limfmezglos nav	
N ₁	1	a) Mikrometastāzes b) Makrometastāzes
N ₂	2 – 3	a) Mikrometastāzes b) Makrometastāzes c) Tranzīta vai satelīta metastāzes bez mezgla formācijas
N ₃	4 un vairāk	Konglomerāti Tranzīta vai satelīta metastāzes ar mezglu
<i>M distālas metastāzes</i>		
M	Lokalizācija	LDH līmenis serumā
M ₀	Distālu metastāžu nav	
M _{1a}	Distālas metastāzes ādā, zemādā vai limfmezglos	Normāls
M _{1b}	Plaušas	Normāls
M _{1c}	Citas viscerālas metastāzes	Normāls
	Jebkuras distālas metastāzes	Palielināts

3.2. STADIJAS

2. Tabula

Melanomu iedalījums stadijās²²²

Stadija	TNM
---------	-----

0	TisN0M0
IA	T1aN0M0
IB	T1bN0M0; T2aN0M0
IIA	T2bN0M0; T3aN0M0
IIB	T3bN0M0; T4aN0M0
IIC	T4bN0M0
IIIA	T1-4aN1aM0; T1-4aN2aM0
IIIB	T1-4bN1aM0; T1-4bN2aM0; T1-4aN1bM0; T1-4aN2bM0; T1-4aN2cM0
IIIC	T1-4bN1bM0; T1-4bN2cM0; T1-4bN3M0
IV	M1a; M1b; M1c

4. LOKALIZĒTAS MELANOMAS TERAPIJA

Ļoti svarīga ir adekvāta primārā audzēja ekscīzija 4-6 nedēļu laikā kopš diagnosticēšanas un apsverama sargmezgla biopsija ar sekojošu limfadenektomiju, ja tāda ir nepieciešama. Precīza slimības stadijas noteikšana, ievērojot visas patologa norādes, ir būtiska terapijas tālākai plānošanai.

Ārstēšanas plāns visiem pacientiem apspriežams multidisciplinārā ārstu konsīlijā ar ķirurga, mutes un sejas žokļu ķirurga, onkologa ķīmijterapeita, radiologa terapeita, imunologa, patologa, dermatologa, venerologa un/vai citu speciālistu līdzdalību (viedokļiem).

IIB un IIC stadija vai III stadijas melanomai ar veiktu limfadenektomiju viennozīmīgi atzītas pēcoperācijas terapijas nav. Var apsvērt interferona alfa terapiju, kas nedaudz uzlabo bezrecidīva perioda garumu, bet neietekmē kopējo dzīvildzi. Tāpat pēcoperācijas ķīmijterapija, balto āmuļu ekstraktu un hormonterapijas lietošana pagaidām pārliecinoši pozitīvu ietekmi uz kopējo dzīvildzi nav uzrādījuši. Pēcoperācijas imūnterapija ar citokīniem, vīrusu vakcīnām un imūnķīmijterapija pagaidām vēl ir eksperimentālas metodes. Latvijā ādas melanomas ārstēšanai reģistrētais un valsts kompensējams ECHO-7 vīrusu saturošais medikaments - imūnmodulators Rigmir lietojams ļoti stingrā onkologu ķīmijterapeitu un imunologu uzraudzībā sākot ar IB stadiju.

4.1. ĶIRURGISKA ĀRSTĒŠANA

Operācija ir pamata ārstēšanas metode visiem pacientiem ar 0-III stadijas melanomu. Izvēles metode ir plaša lokāla ekscīzija ar atkāpi veselos un ieskaitot piegulošo fasciju (ievērojot apvidus anatomiskās īpatnības) audos²²³ atkarībā no melanomas biezuma pēc Breslova:

- *in situ* melanomai – 0,5 – 1,0 cm;
- invazīvai melanomai ar biezumu $\leq 1,0$ mm $\rightarrow 1,0$ cm;
- invazīvai melanomai ar biezumu 1,01 – 2,0 mm $\rightarrow 1,0-2,0$ cm;
- invazīvai melanomai ar biezumu $\geq 2,01$ – 4,0 mm $\rightarrow 2,0$ cm;
- invazīvai melanomai ar biezumu $> 4,0$ mm $\rightarrow 2,0$ cm.

Ja atlicis reziduāls audzējs vai griezuma līnijās atrastas vēža šūnas, veicama reekscīzija tik plašā apjomā, kas nodrošinātu pilnīgu melanomas izņemšanu veselu audu robežās, nepieciešamības gadījumā brūci slēdz, izmantojot ādas lēveru vai citu plastiskās ķirurģijas metodi.

Ja melanomas biezums ir ≥ 1 mm, vai tas ir mazāks, bet pastāv citi agresīvas augšanas rādītāji, tad veicama sargmezgla biopsija stadijas precizēšanai.

Nav pierādīts, ka limfmezglu disekcija gadījumos, ja sargmezgla biopsijā vēža šūnas nav atrastas, sevi attaisnotu, tādēļ to šādās situācijās neveic. Savukārt pacientiem ar metastāzēm limfmezglos standarta terapijas metode ir attiecīgā reģionālā baseina limfmezglu disekcija.

Iespējamās komplikācijas pēc melanomas operācijas ir:

- infekcija;
- asiņošana;
- neradikāla operācija (R1, R2).

Slimības iznākumu lielā mērā nosaka atkāpe veselos audos, kas savukārt ir tieši atkarīga no audzēja biezuma.

Metaanalīze par pieciem randomizētiem kontrolētiem pētījumiem²²⁴, kuros tika salīdzināta plaša ekscīzija (3-5 cm atkāpe) ar šaurāku ekscīziju (1-2 cm) 3 313 melanomas pacientiem parādīja, ka kopējā dzīvildze būtiski starp grupām neatšķīrās un melanomām, kas bija < 2 mm biezumā, pietika ar atkāpi 1 cm apjomā un lielāka atkāpe rezultātus papildus neuzlaboja.

Sistemātisks pārskats un metaanalīze²²⁵ par trim pētījumiem par 2 087 pacientiem ar melanomām uz rumpja un ekstremitātēm parādīja, ka kopējā dzīvildze, bezrecidīva perioda ilgums un lokālā recidīva risks ticami neatšķīrās pacientiem, kuriem atkāpe veselos audos bija 1,0 - 2,0 cm vai 3,0 - 5,0 cm.

PVO Melnomas grupas pētījumā²²⁶ Nr. 10, apsekojot 612 pacientus ar melanomām $\leq 2,0$ mm biezumā un veicot ekscīziju ar 1,0 vai $\geq 3,0$ cm atkāpi veselos audos,

izrādījās, ka plānu (< 1,0 mm) melanomu ekscīzijai pilnīgi pietiekoša ir 1 cm atkāpe veselos audos.

Starpgrupu Melanomas ķirurģijas pētījums²²⁷ par pacientiem ar 1,0 – 4,0 mm biežām melanomām parādīja, ka pietiekama ir 2,0 cm atkāpe veselos audos.

To pašu apstiprināja arī Zviedrijas pētījums²²⁸, ka pacientiem ar > 2,0 mm biežām melanomām 2 cm atkāpe ir droša.

4.2. LIMFADENEKTOMIJA

Melanomas gadījumā ļoti būtisks ir reģionālo limfmezglu novērtējums, veicot limfoscintigrāfiju un/vai sargmezglu biopsiju.

Totāla reģionālā limfadenektomija ir indicēta tikai pacientiem ar klīniski vai attēldiagnostiski aizdomīgi palielinātiem limfmezgļiem, vai gadījumos, ja sargmezglā atrastas audzēja šūnas²²⁹. Parasti limfadenektomiju veic pacientiem ar melanomām, kas ir biežākas par 1,0 mm vai arī jebkura biezuma melanomas ar citiem agresīvas augšanas rādītājiem, piemēram, invāzija pēc Klārka IV/V vai izčūlojums. Totāla reģionālā limfadenektomija indicēta visiem pacientiem ar N+ audzēju.

Limfadenektomijas iespējamās komplikācijas ir:

- limfedēma;
- seroma;
- funkcionāli traucējumi (kustību ierobežojumi attiecīgajā locītavā);
- infekcija;
- nerva bojājums;
- sāpes,
- hemorāģija;
- sejas nerva bojājums;
- īslaicīga *n.temporalis* parēze.

Nav pierādīts, ka veselu nemetastātisku limfmezglu izņemšana uzlabotu primāras ādas melanomas terapijas rezultātu.

Metaanalīze par trim randomizētiem kontrolētiem pētījumiem²³⁰ par 1 333 melanomas pacientiem parādīja, ka dzīvildzes rādītāji nebija labāku pacientiem, kuriem veica limfadenektomiju bez klīniskām aizdomām par metastāzēm.

4.3. APSTAROŠANA

Indikācijas apstarošanai pacientiem ar lokalizētu melanomu ir²³¹ izteikts neirotropisms. Tāpat apstarošana indicēta pacientiem, kuriem *lentigo maligna* nav rezecēta pilnībā²³²;

Iespējamās komplikācijas pēc apstarošanas ir:

- iekaisums;

- izčūlojums;
- limfedēma;
- fibroze.

4.4. ADJUVANTĀ TERAPIJA PĒC OPERĀCIJAS

Adjuvantās terapijas stratēģiju un taktiku vērtē specializētas onkoloģiskas ārstniecības iestādes multidisciplinārā konsīlijā.

Pagaidām nav drošas pārliecības par adjuvantas jeb profilaktiskas terapijas nepieciešamību pacientiem ar 0, IA/IB un IIA stadijas melanomu, visu izšķir recidīva un metastazēšanās risks²³³. Var apsvērt ECHO-7 vīrusu saturošu terapiju pacientiem ar IB, IIA un IIB melanomu ļoti stingrā onkologa ķīmijterapieta uzraudzībā pēc iepriekšējas vienošanās multidisciplinārā konsīlijā.

4.4.1. ECHO-7 vīrusu saturoši medikamenti

Latvijā ir reģistrēts tikai viens ECHO-7 vīrusu saturošs medikaments - virusālas dabas imūnmodulātors, kura aktīvā substance – Rīgavīrs pieder enterovīrusu *Picornaviridae* dzimtei, *Enterovirus* ģintij, ECHO grupai, 7 tipam. ECHO-7 vīrusu saturošo medikamentu kā virusālas dabas imūnmodulātoru ar pretaudzēja iedarbību lieto melanomas ārstēšanai, melanomas ādas un zemādas metastāžu lokālai terapijai, recidīvu un metastāžu profilaksei pēc radikālas operācijas^{234, 235}.

Pēc audzēja ekscīzijas (kad brūce sadzijusi) ECHO-7 vīrusu saturošo medikamentu ievada 2 ml trīs dienas pēc kārtas muskulī reģionāli attiecībā pret audzēja lokalizāciju, lai aktivētu reģionālos limfmezglus (primārā imunizācija), turpmāk medikamentu ievada regulāri un ilgstoši. Terapijas ilgums – līdz 3 gadiem^{236, 237}.

Vairāku centru pētījumos^{238, 239, 240} konstatēts, ka III stadijas melanomas pacientiem, kas ārstēti ar ECHO-7 vīrusu saturošo medikamentu, piecu gadu dzīvildze bija 60,5%, salīdzinājumā ar 21,4% ar citiem imūnmodulatoriem ārstēto pacientu grupā. Pacientiem ar melanomas lokalizāciju kājās piecu gadu dzīvildze ar ECHO-7 vīrusu saturošo medikamentu ārstēto pacientu grupā bija 80,9%, bet pacientu grupā, kuri saņēma cita veida ārstēšanu – 42,5%.

Salīdzinot ar kontroles grupu, tiem II stadijas melanomas pacientiem, kuri adjuvanti saņēmuši terapiju ar ECHO-7 vīrusu saturošo medikamentu^{241, 242}, paredzamais no slimības brīvais laika intervāls statistiski ticami atšķīrās par labu tiem, kuri saņēma terapiju ar ECHO-7 vīrusu saturošo medikamentu (HR=0,15; CI 95%, p<0,001).

5. LOKĀLI IZPLATĪTAS MELANOMAS TERAPIJA

Pacientiem ar izolētām lokālreģionālām metastāzēm limfmezglos indicēta visa attiecīgā baseina izoperēšana²⁴³. Savukārt, ja metastāzes ir masīvas, tad vēlama arī papildus apstarošana²⁴⁴.

Nerezecējamas tranzītmastāzes vai inoperablu melanomu uz ekstremitātēm bez attālām metastāzēm var mēģināt ārstēt ar izolēto locekļu perfūziju ar melfalānu un/vai audzēja nekrozes faktoru alfa. Kā alternatīva piemērojama apstarošana, kaut arī neviena no abām metodēm vērā ņemamu efektivitāti nenodrošina²⁴⁵.

Solitāras metastāzes parenhimatozos orgānos, tai skaitā, smadzenēs, vēlams izoperēt, taču pirms tam vēlams PET vai CT izmeklējums, lai pārliecinātos, ka nav plašāka diseminācija²⁴⁶.

5.1. APSTAROŠANA

Indikācijas apstarošanai pacientiem ar lokālizplatītu melanomu ir²⁴⁷, ja, metastāzes caur aug limfmezgla kapsulu, veido konglomerātus, limfmezgli ≥ 3 cm diametrā un/vai LDH 1.5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu.

Daudzcentru randomizētā kontrolētā pētījumā²⁴⁸, salīdzinot reģionālā recidīva attīstības risku, 109 pacientiem pēc adjuvantas apstarošanas un 108 pacientiem pēc tikai novērošanas, izrādījās, ka pēc vidēji 40 mēnešu ilga novērojuma reģionālais recidīvs attīstījās ticami retāk pēc apstarošanas. Kopēja dzīvildze būtiski neatšķīrās.

Retrospektīva analīze²⁴⁹ par 615 pacientiem ar augsta riska melanomu parādīja, ka slimības specifisko dzīvildzi ietekmēja tas, vai ir vai nav veikta adjuvanta apstarošana.

Tabulas veidā (skat 3.tabulu) atspoguļots taktikas izvēles algoritms pacientiem ar lokālreģionālu melanomas izplatību.

3.tabula

Terapijas taktikas izvēle pacientiem ar lokālreģionālām metastāzēm atbilstoši ESMO vadlīnijām²⁵⁰

Situācija	Pirmā izvēle	Otrā izvēle	Trešā izvēle
Atsevišķas tranzītmastāzes (< 4) (pTxN2cM0)	Ekscīzija	Apstarošana*	-
Multiplas tranzītmastāzes (≥ 5) (pTxN2cM0)	Ekstremitātes perfūzija	Apstarošana*	Sistēmiska terapija*
Metastāzes reģionālos limfmezglos (pTxN1a,2aM0)	Rezekcija un dalība pētījumā	Papildus terapija ar alfa-2b-interferonu	-
Metastāzes reģionālos	Radikāla limfadenektomija	Dalība klīniskā	-

limfmezglos (pTxN2b, 2c, 3M0)	mija, ja nepilnīga rezekcijas, tad apstarošana	pētījumā*	
-------------------------------	--	-----------	--

* realizējamas tikai terciārās aprūpes ārstniecības iestādēs

5.2. SISTĒMISKA TERAPIJA

Pacientiem ar melanomu, kas biežāka par 4 mm bez metastāzēm limfmezglos vai jebkura biezuma melanomu ar metastāzēm limfmezglos indicēta sistēmiska adjuvanta terapija ar alfa-2b-interferonu, pegilēto alfa-2b-interferonu vai citiem līdzekļiem.

5.2.1. Lielo devu alfa2b interferons

Lielo devu alfa2b interferons indicēts pacientiem ar ekscidētu IIB, IIC un III stadijas melanomu, bet pegilētais interferons – pacientiem ar ekscidētu III stadijas melanomu.

Lielo devu alfa2b interferonu ordinē pa 20 miljoniem IU/m²/dienā intravenozi no pirmdienas līdz piektdienai 4 nedēļas pēc kārtas (pavisam 20 devas) ar sekojošu terapiju pa 10 miljoniem IU/m²/dienā subkutāni trīs reizes nedēļā 48 nedēļas pēc kārtas. Galvenās kontrindikācijas alfa2b interferona lietošanai ir:

- aknu disfunkcija, hepatīts,
- paaugstināta jutība pret *E.coli* proteīnu.

Pacientiem nereti novēro vairogdziedzera disfunkciju, kādēļ interferona terapijas laikā lietojama substitūcijas terapija un vairogdziedzera funkciju rūpīga novērošana.

Dati joprojām pretrunīgi. No vienas puses, noteiktām pacientu grupām šī terapija var aizkavēt recidīvu un priekšlaikus nāvi, taču pagaidām nav pārliecinoša pierādījuma tam, ka šī ārstēšana ticami pagarinātu kopējo dzīvildzi. Tāpat, ņemot vērā pietiekami nopietnās blaknes, joprojām nav vienotības uzskatos par medikamenta devu, lietošanas režīmu un terapijas ilgumu.

Randomizētā kontrolētā pētījumā²⁵¹ par 287 pacientiem ar rezecētu melanomu > 4 mm biezumā, kuri saņēma terapiju ar interferonu, izrādījās, ka 12.6 gadu novērojumā ticamu kopējās dzīvildzes pagarinājumu nekonstatēja.

Randomizētā kontrolētā pētījumā²⁵² par 642 pacientiem ar augsta riska melanomu (75% ar metastāzēm limfmezglos un 50% ar slimības recidīvu), kurā tika salīdzināta terapija ar lielu un mazu devu interferonu un *placebo* izrādījās, ka lielo devu interferons pagarināja bezrecidīva intervāla ilgumu, bet neietekmēja kopējo dzīvildzi.

Apkopotie rezultāti par trim ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pētījumiem²⁵³ par pavisam 2 000 pacientiem ar rezecētu IIB un IIC melanomu, izrādījās, ka terapija ar lielu devu alfa2b interferonu ticami pagarināja bezrecidīva intervāla garumu, bet nepārliecinoši ietekmēja kopējo dzīvildzi.

Metaanalīze²⁵⁴ par 12 randomizētiem kontrolētiem pētījumiem, kuros augstu devu alfa2b interferons tika salīdzināts ar *placebo*, interferona grupā novēroja ticami garāku bezrecidīva periodu, bet dzīvildze būtiski neatšķīrās.

Metaanalīze par 13 pētījumiem²⁵⁵, kuros tika salīdzinātas dažādu devu alfa2b interferona terapijas ar ārstēšanu bez alfa2b interferona 6 067 pacientiem, konstatēts, ka jebkuras devas gadījumā novēroja salīdzinoši pozitīvu efektu, taču optimālā deva tā arī netika identificēta.

Metaanalīze par 12 randomizētiem pētījumiem²⁵⁶ par alfa2b interferona lietošanu pacientiem ar augsta recidivēšanās riska melanomu parādīja nepārprotamu recidīva attālināšanos, kas izteiktāka bija, palielinot medikamenta devu, taču būtisku dzīvildzes pagarinājumu konstatēt neizdevās.

Pirmais pētījums, kas norādīja uz pozitīvu ietekmi uz kopējo dzīvildzi bija ECOG pētījums Nr. 1684²⁵⁷, kurā 287 pacientus ar N+ melanomu randomizēja viena gada terapijai ar alfa2b interferonu un novērošanai. Piecgadu bezrecidīva periodu novēroja 37% terapijas un 26% novērojuma grupā.

Metaanalīze par 14 randomizētiem kontrolētiem pētījumiem par kopumā 8 122 pacientiem parādīja, ka adjuvanta terapija ar alfa2b interferonu ticami pagarina gan bezrecidīva perioda garumu, gan kopējo dzīvildzi²⁵⁸.

5.2.2. Pegilētais alfa2b interferons

Pegilēto alfa2b interferonu pieaugušajiem lieto pa 6 µg/kg/nedēļā 8 nedēļas pēc kārtas un turpmāk pa 3 µg/kg/nedēļā līdz 5 gadiem pēc kārtas.

Kopš izrādījās, ka pegilētais alfa2b interferons ir piemērots arī ilgtermiņa lietošanai Eiropas vēža izpētes un ārstēšanas organizācija (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EORTC) sāka plaša apjoma prospektīvus randomizētus pētījumus par pegilētā alfa2b interferona adjuvantu lietošanu.

Pētījumā²⁵⁹ ar 1 256 pacientiem, tos randomizēja atkarībā no mikroskopiskām (N1) vai makroskopiskām metastāzēm limfmezglos (N2), audzēja izčūlošanas un audzēja biezuma. Pacienti saņēma vai nu terapiju ar pegilēto alfa2b interferonu, vai tikai vienkāršu novērošanu. Pēc 3,8 gadu novērošanas bezrecidīva perioda garums bija par 18% lielāks pegilētā alfa2b interferona grupā. Četru gadu bezrecidīva periodu novēroja 45,6% pegilētā alfa2b interferona grupā un 38,9% novērojuma grupā.

III fāzes randomizēts kontrolēts pētījums²⁶⁰ par 1 256 pacientiem ar rezecētu III stadijas melanomu, kuri vai nu saņēma pegilēto interferonu vai tika vienkārši novēroti, parādīja, ka pegilētā alfa2b interferona grupā ticami garāks bija bezrecidīva perioda garums, bet ne kopējā dzīvildze.

5.2.3. Ipilimumabs

EORTC 18071 klīniskajā pētījumā²⁶¹ iegūtie rezultāti šķiet cerīgi. 951 pacients ar III stadijas melanomu tika randomizēts attiecībā 1:1, lai pēc operācijas saņemtu vai nu ipilimumabu 10 mg/kg vai placebo. Pēc vidēji 2,7 gadu novērošanas slimība nebija atjaunojusies 46,5% ipilimumaba lietotājiem un 34,8% placebo grupas pacientiem. Taču pagaidām Ipilimumabs adjuvantai lietošanai vēl joprojām tiek pētīts un rutīnā to nerekomendē.

5.2.4. ECHO-7 vīrusu saturoši medikamenti

Pacientiem ar reģionālo limfmezglu metastāzēm ECHO-7 vīrusu saturošas terapijas grupā 5 gadu dzīvildze bija 75%, salīdzinot ar 21% citu terapiju grupās²⁶²

6. METASTĀTISKAS MELANOMAS TERAPIJA

Atkarībā no slimības izplatības, atsevišķos gadījumos iespējama arī ķirurģiska palīdzība (operācija ir indicēta pacientiem ar izolētu vai solitāru metastātisku slimību, kad ķirurģiskā ceļā iespējama pilnīga gan melanomas, gan metastāzes izoperēšana) un apstarošana (metastāzes ādā, kaulos, smadzenēs), taču metastātiskas melanomas pamata ārstēšanas metode būs sistēmiska medikamentoza terapija specializētās terciārās aprūpes ārstniecības iestādēs, kur iespējams nodrošināt multidisciplināru pieeju (skat. 4.tabulu). Pacienti ar metastātisku melanomu izmeklējami pēc iespējas ātrāk (7 dienās), lai sāktu atbilstošu terapiju, piemēram, smadzeņu metastāžu gadījumā. Pacientiem ar metastāzēm smadzenēs, atkarībā no to daudzuma, lokalizācijas un simptomiem, apsvērt neiroķirurģiskas operācijas iespējamību. Solitāras metastāzes parenhimatozajos orgānos un smadzenēs tāpat vēlams izoperēt, iepriekš veicot rūpīgu slimības izplatības novērtējumu (CT, PET), lai izslēgtu multifokālu metastātisku procesu²⁶³.

Štībrīža standarta aprūpes shēma pacientiem ar primāru IV stadijas melanomu ir rūpīga novērošana vai dalība klīniskā pētījumā.

4. tabula

Terapijas taktikas izvēle pacientiem ar metastātisku melanomu atbilstoši ESMO vadlīnijām²⁶⁴

Situācija	Pirmā izvēle	Otrā izvēle	Trešā izvēle
Solitāra metastāze CNS (pTxNxM3)	Neiroķirurģiska operācija*	Stereotaktiska apstarošana*	Dalība klīniskā pētījumā*
Solitāra metastāze plaušās (pTxNxM1)	Ķirurģiska izņemšana	Dalība klīniskā pētījumā*	Sistēmiska terapija*

Multiplas metastāzes (pTxNxM1a-1c)	Dalība klīniskā pētījumā*	Sistēmiska terapija*	-
Sāpīgas kaulu metastāzes (pTxNxM1a-1c)	Dalība klīniskā pētījumā*	Apstarošana	-

*realizējamas tikai terciārās aprūpes ārstniecības iestādēs.

6.1. APSTAROŠANA

Indikācijas apstarošanai pacientiem ar **metastātisku melanomu** ir²⁶⁵:

- ja metastāzes cauraug limfmezgla kapsulu, veido konglomerātus, vai recidīvs iepriekš jau veiktas limfmezglu disekcijas vietā un/vai LDH 1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu:
 - pacientiem ar jebkura lieluma metastāzēm ≥ 1 parotīdu limfmezglos;
 - pacientiem ar metastāzēm ≥ 2 paduses limfmezglos un/vai vismaz viens limfmezgls ≥ 4 cm lielākajā šķērsizmērā;
 - pacientiem ar metastāzēm ≥ 3 cirkšņa limfmezglos un/vai vismaz viens limfmezgls ≥ 4 cm lielākajā šķērsizmērā;
- paliatīvos nolūkos pacientiem ar tranzītmastāzēm vai lokālu recidīvu, ja ķirurģiska operācija nav iespējama;
- metastāžu terapijai (smadzenes, kauli, mīkstie audi).

6.2. SISTĒMISKĀ TERAPIJA

Pēdējo gadu jaunākās iespējas – imūnterapija ar ipilimumabu, selektīviem BRAF inhibitoriem (vemurafenibu un dabrafenibu), c-Kit un MEK kināžu inhibitoriem klīnisko pētījumu ietvaros uzrādījuši vērā ņemamu pretvēža aktivitāti ar būtisku atbildes reakcijas īpatsvara un dzīvildzes pieaugumu^{266, 267, 268, 269, 270}. Tādēļ arī pacientiem ar metastātisku slimību ļoti būtiska ir laboratoriskā diagnostika, iespēju robežās, iekļaujot konkrētu mutāciju noteikšanu (BRAF, NRAS, c-Kit, GNA11, GNAQ), lai atlasītu pacientus, kuri būtu piemēroti tam vai citam medikamentam. BRAF mutācijas atrodamas vidēji 50% un vairumā gadījumu tās ir BRAF V600E.

Ipilimumabs (galvenokārt pacientiem bez BRAF mutācijas un otrā līnijā - ar BRAF mutāciju) un vemurafenibs pacientiem ar pierādītu BRAF V600 mutāciju ir pirmās izvēles medikaments. Ja pacientam ir masīvas simptomātiskas metastāzes, tad priekšroka dodama vemurafenibam, jo tas straujāk dod terapeitisko rezultātu un uzlabo dzīves kvalitāti. Eiropas Zāļu aģentūra ir atzinusi ipilimumabu ka otrās līnijas medikamentu pacientiem ar metastātisku melanomu, lai arī pagaidām nav pētījumu, kas analizētu optimālo ipilimumaba un vemurafeniba ordinācijas secību. Pacientiem, kuri saņem vemurafenibu, ļoti rūpīgi jāseko ādas stāvoklim^{271, 272} un iespējamiem citu lokalizāciju ļaundabīgiem audzējiem.

Pacientiem ar izplatītu melanomu standarta izmeklējumu plānā iekļaujama BRAF mutāciju analīze.

6.3. IMŪNTERAPIJA

6.3.1. Interleikīns-2

Lielu devu bolus interleikīna-2 injekcijas ļoti rūpīgi atlasītai, bet nelielai pacientu kopai ierosināja ilgtermiņa atbildes reakciju un pagarināja dzīvildzi. Interleikīnu-2 lielās devās lieto metastātiskas melanomas ārstēšanā pieaugušajiem pa 600 000 līdz 720 000 IU/kg intravenozi ik pēc 8 stundām kopumā 14 šādas devas stacionāra apstākļos.

Medikamentam ir daudzas kontrindikācijas: stenokardija, aritmija, jebkura cita vāji kontrolēta sirds slimība, sirds tamponāde, koma, gastrointestināla asiņošana vai perforācija, miokarda infarkts, orgānu transplantācija, psihoze, respiratoriska mazspēja, ventrikulāra tahikardija.

Atbildes reakciju biežums svārstās 15-20% robežās, turklāt vērā ņemamu ilglaicīgu pilnu remisiju novēro tikai 5-6% pacientu²⁷³.

Pagaidām nav randomizētu pētījumu datu par IL-2 adjuvantu monoterapiju. Atsevišķos centros^{274, 275} IL-2 sāk ordinēt kā pirmās līnijas terapiju, ja izplatība ir neliela, taču reāls pozitīvs guvums pārlicinoši nav pierādīts.

Astoņu klīnisku pētījumu retrospektīva analīze²⁷⁶ norāda, ka lielu devu interleikīna efektivitāte bija 6% (pilna remisija) un 10% - daļēja remisija.

6.3.2. Ipilimumabs

Ipilimumabs ir anti CTLA-4 monoklonāla antivielas, kas bloķē citotoksisko T limfocītu antigēnu-4 (CTLA-4) aktivāciju, tā bloķējot T šūnu supresiju.

Medikaments indicēts nerezecējamai vai metastātiskai melanomas ārstēšanai. Pieaugušajiem ipilimumabu lieto pa 3 mg/kg intravenozi 90 minūšu infūzijā ik pēc 3 nedēļām kopumā 4 reizes, kā to 2011. gadā apstiprināja ASV Pārtikas un zāļu komisija (*Food and Drug Administration; FDA*). Medikaments nosacīti kontrindicēts pacientiem ar jebkādu autoimūnu slimību. Atbildes reakcija svārstās 10-15% robežās, bet lielai daļai novēro slimības stabilizāciju vai daļēju reakciju.

Blaknes pamatā ir saistītas ar imūnsistēmas darbības traucējumiem: dermatītu, niezi, kolītu, caureju, hepatītu, endokrinopātiju, neiropātiju un uveītu. Daļā gadījumu blaknes labi izdodas koriģēt ar lielām steroīdu devām. Tā kā terapijas gaitā var attīstīties enterokolīts vai smags autoimūns hepatīts, tad ārstēšana jāveic pieredzējušu ārstu uzraudzībā.

Randomizēts dubultakls pētījums²⁷⁷ par 676 pacientiem ar metastātisku melanomu, kuri saņēma ipilimumabu dažādos režīmos un kombinācijās parādīja, ka pacienti, kuri saņēma ipilimumabu nodzīvoja vidēji par 4 mēnešiem ilgāk.

III fāzes randomizētos kontrolēts pētījums²⁷⁸ par 502 pacientiem ar iepriekš neārstētu metastātisku melanomu parādīja, ka dzīvildzes rādītāji bija labāki tiem pacientiem, kuri saņēma terapiju ar ipilimumabu kombinācijā ar dakarbazīnu, salīdzinot ar vienu pašu dakarbazīnu.

Randomizētā prospektīvā III fāzes klīniskā pētījumā²⁷⁹ noskaidrots, ka ipilimumaba lietotājiem bija ticami garāka dzīvildze salīdzinot ar tiem pacientiem, kuri šo medikamentu nesaņēma.

6.3.3. Nivolumabs

Nivolumabs ir anti viela pret programmētās nāves receptoru-1 [PD-1] (*programmed death receptor-1*).

Pacientiem ar metastātisku melanomu, kuri saņēma anti-PD1 imūnterapiju²⁸⁰ atbildes reakciju novēroja 32% gadījumu, salīdzinot ar 11% ķīmijterapijas grupā. Trešās fāzes randomizētā pētījumā *CheckMate037* 405 pacientus nejaušināti sadalīja ķīmijterapijas un Nivolumaba grupās. Visi pacienti iepriekš bija jau saņēmuši kādu pirmās līnijas terapiju. Ķīmijterapijas grupā atbildes reakcijas ilgums vidēji bija 3.6 mēneši, bet Nivolumaba grupā tas vēl nebija sasniegts, jo dažiem tā ilga 10 mēnešus, bet citiem tā turpinās vēl joprojām.

6.4. MĒRĶTERAPIJA

Līdz 2013. gada maijam ASV Pārtikas un zāļu komiteja bija apstiprinājusi pavisam 3 mazmolekulārus perorāli lietojamus mērķterapijas līdzekļus nerezecējamas vai metastātiskas melanomas ārstēšanai – vemurafenību, dabrafenību un trametinību, bet 2014. gadā – dabrafenība un trametinība kombināciju tām pašām indikācijām.

6.4.1. Vemurafenibs

Vemurafenibs ir perorāli lietojams mazmolekulārs selektīvs tirozīnkināžu inhibitors (V600E mutētā BRAF kināze). Medikaments indicēts metastātiskas vai nerezecējamas melanomas terapijai, ja pacientam ir konstatēta BRAF V600E mutācija. Medikaments lietošanai reģistrēts ASV 2011. gadā un Eiropā – 2012. gadā.

Vemurafenību lieto pa 960 mg (4 tabletes) perorāli divas reizes dienā ar apmēram 12 stundu intervālu līdz turpmākai slimības progresijai vai nepanesamu blakņu parādīšanās brīdim. Vemurafenību pagaidām neordinē adjuvantai terapijai, izņemot tikai klīniska pētījuma ietvaros.

Panesamība ir samērā laba. Kā biežākās blaknes minamas migrējošais artrīts, artralģijas, fotosensibilizācija, izsitumi, palmāri plantārās dizestēzijas, aknu

disfunkcija, QT zoba pagarināšanās EKG un redzes traucējumi. Pacientiem jārekomendē saules aizsargkrēmu lietošana un dermatologa uzraudzība, jo pastāv arī palielināts ādas plakanšūnu audzēja attīstības risks uz vemurafeniba terapijas fona.

Randomizēts kontrolēts pētījums²⁸¹ par 675 pacientiem parādīja, ka vemurafeniba lietotāju kopējie rezultāti bija ticami labāki, nekā pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar dakarbazīnu. Kopējā medikamenta efektivitāte pacientiem ar melanomu un BRAF V600E mutāciju konstatēta 48% gadījumu salīdzinājumā ar 5% dakarbazīna grupā.

6.4.2. Dabrafenibs

Medikaments līdzīgi kā vemurafenibs nomāc BRAF kināzi.

III fāzes klīniskā pētījumā²⁸² 250 iepriekš neārstēti pacienti ar BRAF^{V600E} pozitīvu metastātisku melanomu saņēma vai nu perorāli dabrafenibu 150 mg divas reizes dienā vai dakarbazīnu 1000 mg/m² ik pēc 3 nedēļām. Bezprogresijas dzīvildze un reakcija uz terapiju bija labāka dabrafeniba grupā.

6.4.3. Trametinibs

Trametinibs ir spēcīgs un selektīvs MEK (BRAF kināzes darbības mērķis) aktivācijas un kināzes aktivitātes nomācējs.

III fāzes randomizētā pētījumā²⁸³, salīdzinot perorāli 2 mg dienā lietojamo trametinibu ar dakarbazīnu vai paklitakselu 322 pacientiem ar nerezecējamu (IIC) vai metastātisku melanomu ar pierādītu BRAF^{V600E} vai BRAF^{V600K} mutāciju, Bezprogresijas dzīvildze bija pārliecinoši labāka pacientiem, kuri saņēma trametinibu (4,8 mēneši), salīdzinājumā ar ķīmijterapiju saņēmušajiem (1,5 mēneši). Savukārt 6 mēnešu dzīvildze trametiniba grupā bija 81%, bet ķīmijterapijas grupā – 67%.

6.4.4. Trametiniba un dabrafeniba kombinācija

MEK inhibitora un BRAF inhibitora kombinācija paver vēl plašākas iespējas metastātiskas melanomas ārstēšanā. Kombinētās terapijas laikā biežāk novēroja smagāku pireksiju, bet retāk – hiperproliferatīvas ādas pārmaiņas.

Atklātā, daudzcentru randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā²⁸⁴ 162 pacienti saņēma vai nu divu dažādu trametiniba devu kombināciju ar dabrafenibu vai vienu pašu dabrafenibu. Atbildes reakciju 2 mg trametiniba un dabrafeniba grupā novēroja 76% pacientu ar vidējo ilgumu 10,5 mēneši un 54% (5,6 mēneši) pacientiem, kuri saņēma monoterapiju ar dabrafenibu.

Citā randomizētā kontrolētā pētījumā²⁸⁵ 423 pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu un pierādītu BRAF^{V600E/K} mutāciju saņēma vai nu trametiniba un dabrafeniba vai dabrafeniba un placebo kombināciju. Reakciju uz terapiju novēroja 67% trametiniba un dabrafeniba grupā, turklāt 10% gadījumu novēroja pilnīgu

remisiju. Dabrafeniba un placebo grupā reakciju uz terapiju novēroja 51% gadījumu un pilno remisiju – 9%.

6.4.5. Bevacizumabs

Lai arī bevacizumabs nedaudz pagarināja bezprogresijas laiku, metastātiskas melanomas terapijā to pagaidām vēl izmanto salīdzinoši reti^{286, 287}.

6.5. ĶĪMIJTERAPIJA

Melanomas ārstēšanā mēģināti dažādi ķīmijpreparāti – dakarbazīns, temozolomīds, paklitaksels, karboplatīns, urīnvielas atvasinājumi, cisplatīns, *vinca minor* alkaloidi, docetaksels un citi, taču to efektivitāte bijusi visnotaļ ierobežota. Ķīmijterapijas nozīme, lietojot adjuvanti (profilaktiski), nav pierādīta un to ordinē pamatā metastātiskas un nerezecējamās melanomas ārstēšanai. Galvenokārt ordinē dakarbazīnu, taču īpaši agresīvas melanomas gadījumā – kombinētu ķīmijterapiju ar paklitakselu un karboplatīnu vai cisplatīnu ar dakarbazīnu un vindezīnu. Tā kā polikīmijterapija nesniedz labākus dzīvildzes rādītājus, salīdzinājumā ar monoterapiju, tad kombinēto terapiju parasti neizvēlas kā pirmās kārtas ārstēšanu.

6.5.1. Dakarbazīns

Dakarbazīns ir alkilējošs līdzeklis, kas melanomas ārstēšanai reģistrēts jau vairāk nekā 30 gadus. Tā efektivitāte kopš 70. gadiem ir būtiski mazinājusies no 20% līdz 7,5% pēdējo gadu pētījumos^{288, 289, 290}. Kā biežākās dakarbazīna blaknes minamas²⁹¹ šķebšanās (47%), vemšana (21%), anēmija (17%), neitropēnija (16%) un trombocitopēnija (11%).

Medikamentu lieto metastātiskas melanomas ārstēšanai vairākos režīmos:

- 100 – 250 mg/m² intravenozi vienu reizi dienā 5 dienas pēc kārtas ik pēc 3-4 nedēļām;
- 2 – 4,5 mg/kg intravenozi vienu reizi dienā 10 dienas pēc kārtas ik pēc 4 nedēļām;
- 850-1000 mg/m² intravenozi vienā dienā, procedūru atkārtojot ik pēc 3-4 nedēļām.

6.5.2. Temozolomīds

Tas ir alkilējošs līdzeklis, kas spontāni *in vivo* transformējas tai pašā galaproduktā, kas dakarbazīnam metabolizējoties aknās. Lielā randomizētā pētījumā²⁹², kurā temozolomīds perorāli 200 mg devā 5 dienas pēc kārtas ik pēc 28 dienām salīdzināts ar intravenozi lietoto dakarbazīnu, noskaidrots, ka temozolomīds ir apmēram tikpat efektīvs kā dakarbazīns. Vēl nesenāks EORTC pētījums²⁹³ tāpat parādīja, ka pacientiem ar metastātisku melanomu nav statistiski ticamu atšķirību progresijas brīvā intervāla un kopējās dzīvildzes rādītājos starp temozolomīdu un dakarbazīnu.

6.5.3. Fotemustīns

Tas ir nitrozourīnvielas grupas alkilējošs līdzeklis, kas tāpat kā temozolomīds šķērso hematoencefālisko barjeru. Medikaments ir plaši pētīts Eiropā un III fāzes klīniskā pētījumā noskaidrots, ka, lai arī atbildes reakcija uz medikamentu bija labāka fotemustīna grupā salīdzinājumā ar dakarbazīnu (15,2% pret 6,8%), kopējās dzīvildzes rādītāji ticami neatšķīrās.

6.5.4. Karboplatīns un paklitaksels

II un III fāzes klīnisko pētījumu dati^{294, 295} parādījuši, ka šīs kombinācijas efektivitāte ir mēreni neliela. Turklāt šī kombinācija līdz šim vēl nav salīdzināta ar dakarbazīnu, tādēļ to iesaka tikai gadījumos, ja citas iespējas ir izsmeltas un nav pieejama dalība klīniskā pētījumā.

7. ĪPAŠAS SITUĀCIJAS

7.1. GRŪTNIECES

Ja ir aizdomas par melanomu, obligāti veicama biopsija. Paciente tālāk sūtāma pie onkologa ķīmijterapieta vai dermatologa, venerologa un kopīgi ar dzemdību speciālistu apspriežama tālākā terapijas taktika.

Grūtniecības laikā var veikt plašu melanomas rezekciju un sargmezglu biopsiju, pirms tam veicot dermatoskopiju.

Pēc agresīvi augošas melanomas (augsts recidivēšanās risks) izārstēšanas sievietei vismaz tuvāko 3-5 gadu laikā iesakāma droša kontracepcija. Pagaidām nav pierādīts, ka grūtniecība ietekmētu slimības gaitu un prognozi.

Sievietēm ar plaši izplatītu melanomu ļoti retos gadījumos iespējama transplacentāra metastazēšanās. Audzējs ne vienmēr skar augli, bet melanoma ir biežākais mātes audzējs, kas var metastazēt placentā.

7.2. BĒRNI UN PUSAUDŽI

Pēdējos gados melanomas incidence bērnu un pusaudžu vidū pieaug. Šie pacienti izmeklēšanai sūtāmi pie onkologa ķīmijterapieta vai dermatologa, venerologa un aizdomu gadījumos veicami visi tie paši diagnostiskie izmeklējumi, kas pieaugušajiem.

Pierādītas melanomas gadījumā veicama tāda pat ārstēšana, kā pieaugušajiem, izņemot dažus medikamentus, kas bērniem nav pārbaudīti.

8. SLIMĪBAS GAITA UN PROGNOZE

Pacientiem ar I stadijas melanomu prognoze pēc ķirurģiskas ekscīzijas parasti ir ļoti laba un izārstēšanas varbūtība sasniedz 85%²⁹⁶.

Retrospektīvā analīzē²⁹⁷ par 1 487 pacientiem, kuriem veikta sargmezglu biopsija, piec gadu dzīvildze bija 73,3% pacientiem ar un 96,8% pacientu bez metastāzēm sentinelmezglis. Trīs gadu un piec gadu pēcoperācijas recidīva biežums vērojams 20-30% gadījumu (IIA) un 40-55% (IIB), bet pacientiem ar III stadiju un metastāzēm limfmezglos piec gadu recidīva risks jau sasniedz 60-80%²⁹⁸. Ceturtās stadijas gadījumos vidējā dzīvildze bija 6-9 mēneši²⁹⁹.

Piecu un desmit gadu dzīvildze atkarībā no slimības izplatības atspoguļota 5.tabulā.

5.tabula

Piecu un desmit gadu dzīvildze atkarībā no TNM^{300, 301}

Stadija	TNM	Dzīvildze (%)			
		AJCC kohorta (N= 17 600)		SEER kohorta (N= 41 417)	
		Piec gadu	Desmit gadu	Piec gadu	Desmit gadu
IA	T1aN0M0	97,2	92,7	98,9	97,4
IB	T1bN0M0	93,6	86,5	93,7	90,2
	T2aN0M0	91,3	82,9	90,5	84,1
IIA	T2bN0M0	81,8	67,3	76,6	65,2
	T3aN0M0	79,0	66,1	77,7	67,3
IIB	T3bN0M0	67,8	55,3	70,5	62,1
	T4aN0M0	70,9	56,9	66,8	56,3
IIC	T4bN0M0	53,3	39,4	55,7	47,5
IIIA	T1-4aN1aM0	78,0	68,0	-	-
	T1-4aN2aM0			-	-
IIIB	T1-4bN1aM0	59,0	43,0	-	-
	T1-4bN2aM0			-	-
	T1-4aN1bM0			58,6	49,7

	T1-4aN2bM0			49,9	43,6
	T1-4aN2cM0			67,6	59,2
III C	T1-4bN1bM0			52,2	36,6
	T1-4bN2cM0	40,0	24,0	32,9	32,9
	Tjebk.N3M0			27,3	22,4
IV	M1a				
	M1b	-	-	17,9	14,1
	M1c				

AJCC = American Joint Committee on Cancer; SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results programme

9. DINAMISKĀ NOVĒROŠANA

Rūpīgi apskatāma un iztaustāma melanomas operācijas rēta un reģionālo limfmezglu baseinu vietas. Šāda izmeklēšana veicama visa turpmākā mūža garumā, bet visintensīvāk pirmos 2-3 gadus pēc operācijas un pacientiem ar agresīvu augsta riska melanomu. Pacienti apmācāmi paši veikt ādas apskati un iztaustīšanu.

Dinamiskās izmeklēšanas laikā pacientiem ļoti rūpīgi ir apskatāma visa āda³⁰² dermatoskopējot ne tikai rētas, bet arī citus aizdomīgos ādas veidojumus, lai iespējami agrīni atklātu ne tikai citus audzējus, bet arī citas melanomas. Taču nav pierādīts, ka šāda taktika ticami uzlabotu kopējos dzīvildzes rādītājus. Novērots, ka sekundāra melanoma pirmo 2 gadu laikā pēc terapijas³⁰³ attīstās 8% pacientu. Melanomas pacientiem tāpat ir lielāks arī citu ādas ļaundabīgo audzēju attīstības risks. Tā, piemēram³⁰⁴, pacientiem ar *lentigo maligna* melanomām 35% gadījumu pirmo piecu gadu laikā pēc melanomas terapijas attīstījās kāds cits ādas audzējs.

Pagaidām nav panākta vienotība par to, cik bieži veicama dinamiskā novērošana un kādi papildus vizuālās diagnostikas izmeklējumi ordinējami. Vairumā gadījumu slimības recidīvu ādā pacienti atrod paši, tādēļ jautājums par ārsta apmeklējuma biežumu ir diskutabls. Vadoties no recidīva riska profila, ieteikums ir vizītes plānot ik pēc 3 mēnešiem pirmo 3 gadu laikā un turpmāk – ik pēc 6-12 mēnešiem³⁰⁵. Pielāgojot šos intervālus konkrētā pacienta individuālajam melanomas recidivēšanās riskam³⁰⁶, iespējams izvairīties no viltuspozitīvām atradēm un mazināt psiholoģisko spriedzi.

Tā kā pacientiem ar virspusējām melanomām recidīva risks ir neliels, tad rūfīnas attēldiagnostiska izmeklēšana viņiem nav nepieciešama. Savukārt pacientiem ar biežām melanomām vai pēc metastātiskas slimības ārstēšanas reģionālo limfmezglu

ultrasonoskopija, kā arī datortomogrāfija un PET izmeklējumi ļaus agrāk atklāt reģionālu vai distālu metastazēšanos³⁰⁷. Pagaidām gan nav pierādīts, ka radioloģiska izmeklēšana ietekmētu dzīvildzi³⁰⁸.

Seruma marķierim S-100 ir lielāks specifiskums attiecībā uz slimības tālāku progresēšanu³⁰⁹ nekā laktātdehidrogenāzei, tādēļ to iesaka dinamiskai novērošanai, ja vien vispār šādiem laboratoriskiem izmeklējumiem ir pārliecinoša prognostiska nozīme. Laboratoriskie un cita veida izmeklējumi veicami pamatā pacientiem ar lielākas stadijas audzēju.

Papildu izmeklējumi veicami, ja pastāv konkrētas sūdzības vai simptomi.

- Vispārēji:
 - svara zudums, nespēks, apetītes trūkums, vājums, nogurums, drudzis, svīšana naktīs.
- Gastrointestināli:
 - krampjveida sāpes vēderā, asiņošana, anoreksija, šķebcināšana, vemšana, aizcietējums, dzelte (melanoma var metastazēt kuņģi vai tievajās zarnās, izraisot asiņošanu).
- Muskuloskeletāri:
 - sāpes kaulos.
- Neiroloģiski:
 - galvassāpes (īpaši no rītiem), fokāli neiroloģiski simptomi, redzes traucējumi, krampji, līdzsvara traucējumi, šķebcināšana, vemšana, tirpoņa, parestēzijas, paralīze, garastāvokļa traucējumi, depresija, atmiņas traucējumi – tā kā melanoma bieži metastazē smadzenēs, nevajadzētu atlikt attēldiagnostiskos izmeklējumus (CT, MRI).
- Respiratoriski:
 - klepus, asins atspļaušana, pneimonija, pleirīta, sāpes krūtīs, aizdusa.
- Mīskto audu:
 - palielināti limfmezgli, lokāls pietūkums, jauni pigmentveidojumi ap rētu vai citviet, viegli asiņojoši veidojumi.

Metastazēšanās risks ar katru nodzīvoto gadu samazinās, taču tas jebkurā gadījumā saglabājas paaugstināts, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, visu atlikušo mūžu.

9.1. SEKUNDĀRĀ PROFILAKSE

Pacientiem ar melanomu personīgā anamnēzē ir palielināts ne tikai slimības recidīva, bet arī atkārtotas jaunas melanomas attīstības risks, tādēļ viņi apmācāmi regulāri pārbaudīt savu ādu un motivējami vismazāko šaubu gadījumā griezties pie ārsta.

Tāpat pacienti mudināmi izvairīties no tiešas saules iedarbības, lietot saules aizsargkrēmus un atbilstošu apģērbu un cepuri, uzturoties saulē.

10. REHABILITĀCIJA

Pamatā pacientiem nepieciešams psihoemocionāls atbalsts, jo melanoma ir visļaudabīgākais no ādas audzējiem. Tāpat pacienti mudināmi ievērot personīgo drošību, uzturoties saulē.

11. RĪCĪBAS IETEIKUMI LATVIJĀ

11.1. PROFILAKSE

- Jebkuram indivīdam un īpaši bērniem izvairīties no saules apdegumiem, jo ir pierādīts, ka melanomas attīstību daudz vairāk ietekmē epizodiski intensīva, nevis kumulatīva insolācija.
- Lietot individuālos aizsardzības līdzekļus (saules aizsargkrēmi, apģērbs, galvassega) uzturoties saulē.
- Neapmeklēt solārijus īpaši līdz 35 gadu vecumam.

11.2. PACIENTU PLŪSMA

Visiem pacientiem ar aizdomīgiem pigmentveidojumiem to diagnozes precizēšanai vēlama dermatoskopija un tad tie sūtāmi pie onkologa ķīmijterapeita, dermatologa, venerologa vai mutes, sejas un žokļu ķirurga eksēcizijas biopsijas veikšanai, morfoloģiskai verificācijai (patologam ir pieredze melanomas diagnostikā un slēdziena aprakstā) un padziļinātai pārbaudei (piemēram, sargmezglu biopsijai).

Pacienti pēc melanomas diagnozes morfoloģiskas verificēšanas būtu nosūtāmi uz multidisciplināru konsīliju, lai lemtu par turpmākās terapijas un slimības gaitas novērošanas taktiku. Pacienti obligāti sūtāmi uz onkoloģisku iestādi uz multidisciplināru konsīliju šādos gadījumos:

- melanomu atklājis kāds cits speciālists (ģimenes (vispārējas prakses) ārsts, arodveselības un arodslimību ārsts, geriatrs, kosmetologs, ķirurgs, vai cits speciālists);
- visos gadījumos, kad būtu nepieciešama sargmezglu izmeklēšana;
- pacienti ar jebkuras stadijas melanomu iespējamai dalībai klīniskā pētījumā;
- pacientam ir multiplas primārās melanomas;
- jebkurš pacients ar metastātisku melanomu (gan primāri metastātisku, gan novērošanas laikā atklātām metastāzēm);
- pacientam ir gigantisks iedzimts nēvuss ar lielu ļaudabīgas transformācijas iespējamību;
- pacienti ar neskaidriem, aizdomīgiem ādas veidojumiem. Aizdomīgus veidojumus noteikti nevajadzētu uzņemt novērot primārās aprūpes

speciālistam, bet sūtīt pie onkologa ķīmijterapeita vai dermatologa, venerologa.

- Pacientus ar displastiskiem jeb atipiskiem nēvusiem vai ļoti daudziem nēvusiem noteikti vajadzētu sūtīt uz konsultāciju pie onkologa ķīmijterapeita vai dermatologa, venerologa.

11.3. IZMEKLĒŠANA

- Anamnēze.
 - Cik sens ir veidojums, kad tas parādījies un kā mainījies.
 - Vai ir mainījušies veidojuma izmēri.
 - Vai ir mainījusies veidojuma krāsa.
 - Vai ir mainījušās veidojuma kontūras.
 - Vai veidojums kaut kādā mērā rada diskomfortu (nieze, asiņošana, sulošanās).
 - Vai veidojums kaut kādā veidā atšķiras no citiem esošiem pigmentveidojumiem.
- Izmeklēšana.
 - Veidojuma lokalizācija.
 - Veidojuma izmēri.
 - Dermatoskopija.
 - Veidojuma līmenis (plakans, piepacelts, nelīdzena virsma, mezglainība).
 - Veidojuma apraksts: malas, satelīti, tranzīveidojumi, pigmentējums, izčūlojums.
 - Reģionālo limfmezglu apskate un palpācija.

11.4. SKRĪNINGS

- Veseliem cilvēkiem ar minimālu melanomas risku skrīningizmeklēšanu nerekomendē.
- Pacientiem ar palielinātu melanomas risku (vizuāli aizdomīgi nēvusi, melanoma ģimenes anamnēzē) rekomendēt pašiem regulāri apskatīt savu ādu un, ja iespējams, fotografēt savus pigmentveidojumus.
- Pacientiem ar gigantiskiem nēvusiem pastāv melanomas attīstības risks, tādēļ rekomendēt regulāru novērošanos pie onkologa ķīmijterapeita vai dermatologa, venerologa.
- Individīdiem ar trīs un vairākiem melanomas gadījumiem ģimenes anamnēzē ieteicama ģenētiska konsultācija un novērošanās pie onkologa ķīmijterapeita vai dermatologa, venerologa.

Šodien pasaulē pielieto precīzākas metodes kā nēvusu kartografēšanu (*mole mapping*) vai visa ķermeņa totālfotografēšanu, ko veic ar īpašām iekārtām, kas ļauj apvienot klīnisko informāciju ar dermatoskopisko.

11.5. BIOPSIJA

- Tā jāveic pietiekamā dziļumā līdz tauku slānim, lai varētu pareizi interpretēt veidojuma biezumu pēc Breslova, kam ir izšķirīga nozīme gan prognozei, gan terapijas taktikas izvēlei³¹⁰.
- Nav pieļaujama skuves biopsija (kosmētiskos nolūkos)³¹¹.
- Biopsiju drīkst veikt tikai pieredzējis speciālists (onkologs ķīmijterapeits, dermatologs, venerologs vai mutes, sejas un žokļu ķirurgs) ar iespēju tālāk pacientu konsultēt multidisciplinārā konsīlijā.
- Patologa slēdzienā obligāti jābūt šādām norādēm³¹²:
 - melanomas veids;
 - melanomas biezums pēc Breslova;
 - histoloģiski apstiprināts izcūlojums (ir vai nav);
 - mitožu skaits 1 mm²;
 - vaskulārā vai perineirāla invāzija;
 - griezuma līniju stāvoklis;
 - mikrosatelīti (ir vai nav).

11.6. PADZIĻINĀTĀ IZMEKLĒŠANA³¹³

- Ādas melanoma 0 (*in situ*) un IA stadija:
 - anamnēze un rūpīga visas ādas izmeklēšana;
 - ja iespējams – vēlama dermatoskopēšana;
 - rūfīnas laboratoriskās un attēldiagnostiskās izmeklēšanas nav nepieciešamas;
 - attēldiagnostisko izmeklēšanu veic tikai ļoti konkrētu sūdzību vai simptomu pārbaudei, ja tādi ir.
- IB un II stadija:
 - anamnēze un rūpīga visas ādas izmeklēšana;
 - rūfīnas laboratoriskās un attēldiagnostiskās izmeklēšanas nav nepieciešamas;
 - attēldiagnostisko izmeklēšanu veic tikai ļoti konkrētu sūdzību vai simptomu pārbaudei, ja tādi ir.
 - multidisciplināra konsīlija laikā apsvērt sargmezgla biopsijas nepieciešamību katrā konkrētā situācijā. Pirms sargmezgla biopsijas veikt reģionālo limfmezglu ultrasonogrāfisko izmeklēšanu. Negatīva US atrade nav iemesls klīniski aizdomīgu limfmezglu biopsijas neveikšanai.
- III stadija ar pierādītām metastāzēm sargmezglos:
 - slimības izplatības un/vai sūdzību un simptomu novērtēšanai veikt pamata attēldiagnostiskos izmeklējumus (krūškurvim, vēdera dobumam).
- III stadija ar klīniski izmainītiem (pozitīviem) reģionāliem limfmezgliem:
 - aizdomīgo limfmezglu punkcija vai biopsija;

- slimības izplatības un/vai sūdzību un simptomu novērtēšanai veikt pamata attēldiagnostiskos izmeklējumus (krūškurvim, vēdera dobumam).
- III stadija ar tranzītmastāzēm (intralimfātiska melanoma ādā vai zemādā vairāk nekā 2 cm attālumā no primārā audzēja iedomātā līnijā uz reģionālo limfmezglu baseinu, to neaizsniedzot):
 - tranzītmastāzes punkcija, incīzijas vai ekscīzijas biopsija;
 - slimības izplatības un/vai sūdzību un simptomu novērtēšanai veikt pamata attēldiagnostiskos izmeklējumus (krūškurvim, vēdera dobumam).
- IV stadija:
 - biopsija;
 - LDH noteikšana;
 - vēlama un multidisciplinārā konsīlijā apsverama krūškurvja, vēdera un iegurņa datortomogrāfiska un smadzeņu kodolmagnētiskā izmeklēšana.

11.7. KLASIFIKĀCIJA

Latvijā līdz jaunas starptautiskas klasifikācijas parādīšanās brīdim lietojama 2009. gada AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) ieteiktā klasifikācija³¹⁴.

11.8. ĶIRURĢISKA TERAPIJA³¹⁵

Ķirurģiska ekscīzija ar griezuma līniju pārbaudi ir vienīgā ārstējošā metode pacientiem, kuriem nav medicīnisku kontrindikāciju. Pēc biopsijas un melanomas biezuma noteikšanas pēc Breslova, nepieciešamības gadījumā veicama reekscīzija (plašāk un dziļāk) ar griezuma līniju pārbaudi, lai gūtu pārliecību, ka veidojums ekscidēts pilnībā.

- Ķirurģiskā atkāpe veselos audos – ne mazāka par 5,0 mm:
 - *in situ* melanomai – 0,5 – 1,0 cm;
 - invazīvai melanomai ar biezumu $\leq 1,0$ mm – 1,0 cm;
 - invazīvai melanomai ar biezumu 1,01 – 2,0 mm – 1,0-2,0 cm;
 - invazīvai melanomai ar biezumu $\geq 2,01$ – 4,0 mm – 2,0 cm;
 - invazīvai melanomai ar biezumu $> 4,0$ mm – 2,0 cm.
- Pacientiem bez klīniski aizdomīgiem reģionāliem limfmezgliem:
 - limfmezglu izoperēšanai nav nozīmes;
 - sargmezglu biopētšana pēc konsīlija ieskatiem apsverama pacientiem sākot ar IB stadiju;
 - pacients informējams, ka sargmezgla biopsijai ir stadijas precizēšanas, nevis terapeitiska nozīme, kā arī par to, kādi ir iespējamie manipulācijas riski (neatrod mezglu) un komplikācijas.

- Pacienti ar klīniski vai radioloģiski (ultrasonoskopiski) aizdomīgiem reģionāliem limfmezgliem:
 - veicama limfmezgla punkcija vai biopsija;
 - ja reģionālo limfmezglu apvidū parādījies veidojums dinamiskās novērošanas laikā, pacients obligāti sūtāms uz onkoloģiskas iestādes multidisciplināro konsīliju vai pie onkologa ķīmijterapeita;
 - cirkšņa limfadenektomija ir indicēta, ja:
 - šajā apvidū taustāms veidojums;
 - ja šī apvidus sargmezgla bioptātā atrastas vēža šūnas;
 - iegurņa limfadenektomija ir indicēta, ja:
 - cirksnī taustāmi vairāk nekā viens limfmezgls;
 - CT/US vizualizējami vairāki ingvināli, femorāli un vai iegurņa izmainīti limfmezgli;
 - vairāk nekā vienā sargmezglā atrastas vēža šūnas;
 - cirksnī ir limfmezglu konglomerāts;
 - kakla limfadenektomija:
 - to veic tikai speciālisti mutes, sejas un žokļu ķirurģijā, vēlams onkoloģiskā iestādē.
- Melnomas recidīvs mīkstajos audos vai reģionālos limfmezglos:
 - ekscīzijai jābūt pilnīgai, bet plaša atkāpe nav nepieciešama.

11.9. SĀKOTNĒJĀ TERAPIJA³¹⁶

- 0 un IA stadija – ķirurģiska ekscīzija ar vismaz 5,0 mm atkāpi klīniski veselos audos un griezuma līniju mikroskopisku pārbaudi.
- IB stadija - ķirurģiska ekscīzija ar 1 cm atkāpi klīniski veselos audos un griezuma līniju mikroskopisku pārbaudi, un, ja konsīlijs lēmis, tad sargmezglu limfadenektomija.
- III stadija ar metastāzēm sargmezglos – reģionālā baseina limfadenektomija.
- III stadija ar klīniski izmainītiem limfmezgliem – primārā audzēja ķirurģiska ekscīzija ar atkāpi veselos audos atbilstoši melanomas biežumam un reģionālo limfmezglu limfadenektomija.
- III stadija ar tranzītmastāzēm:
 - ja iespējams, pacienta iesaiste klīniskā pētījumā;
 - ja iespējams, primārā audzēja plaša ekscīzija histoloģiski veselu audu robežās;
 - intratumoroza medikamentu ievadīšana (BCŽ vakcīna, interferons, interleikīns, tikai ar multidisciplināra konsīlija lēmumu un stingrā onkologa ķīmijterapeita uzraudzībā – ECHO-7 vīrusu saturoši medikamenti);
 - topiska terapija ar imikvimodu (virspusējiem veidojumiem);
 - apsvērt staru terapiju pacientiem ar nerezecējamu melanomu;

- sistēmiska terapija tikai onkoloģiskā iestādē onkologu ķīmijterapeitu uzraudzībā.
- IV stadija – kā pie rezecējamas vai diseminētas (nerezecējamas melanomas).

11.10. ADJUVANTĀ TERAPIJA

- Pagaidām nav drošas pārlicības par adjuvantas jeb profilaktiskas terapijas nepieciešamību pacientiem ar 0, IA/IB un IIA stadijas melanomu. Taču, ņemot vērā, ka Latvijā tieši ādas melanomas ārstēšanai ir reģistrēts un valsts kompensēts ECHO-7 vīrusu saturošs medikaments Rīgvis (turpmāk Rīgvis), tad ļoti rūpīgā onkologa ķīmijterapeita uzraudzībā un tikai saskaņā ar multidisciplināra konsīlija lēmumu, pacientiem ar IB, IIA un IIB stadijas melanomu ordinējams Rīgvis³¹⁷ pēc shēmas:
 - pēc tam, kad operācijas brūce sadzijusi, Rīgviru ievada 2 ml intramuskulāri trīs dienas pēc kārtas ap brūci (lai aktivētu reģionālos limfmezglus) un tālāk turpina ilgstoši 1-3 gadus pēc kārtas.
- Pacientiem ar melanomu, kas biezāka par 4,0 mm bez metastāzēm limfmezglos, vai jebkura biezuma melanomu ar metastāzēm limfmezglos, indicēta sistēmiska adjuvanta terapija atkarībā no valsts kompensēto zāļu pieejamības ar alfa2b-interferonu, pegilēto alfa2b interferonu, vai Rīgviru kā otrās līnijas medikamentu.

Adjuvantā terapija atkarībā no slimības stadijas³¹⁸.

- 0 (in situ), IA stadija – novērošana.
- IB un IIA stadija:
 - novērošana vai pacienta iesaiste klīniskā pētījumā;
 - tikai ar multidisciplināra konsīlija lēmumu un onkologa ķīmijterapeita tiešā uzraudzībā – Rīgvis.
- IIB un IIC stadija:
 - novērošana vai pacienta iesaiste klīniskā pētījumā;
 - tikai ar multidisciplināra konsīlija lēmumu un onkologa ķīmijterapeita tiešā uzraudzībā – Rīgvis;
 - terapija ar alfa2b interferonu.
- III stadija ar metastāzēm sargmezglos:
 - novērošana vai pacienta iesaiste klīniskā pētījumā;
 - terapija ar alfa2b interferonu.
- III stadija ar klīniski izmainītiem reģionāliem limfmezgliem:
 - novērošana vai pacienta iesaiste klīniskā pētījumā;
 - terapija ar alfa2b interferonu;
 - multidisciplinārā konsīlijā apsvērt iespēju apstarot reģionālo limfmezglu baseinu.
- III stadija ar tranzītmestāzēm:
 - novērošana vai pacienta iesaiste klīniskā pētījumā;

- terapija ar alfa2b interferonu.

Pagaidām nav drošticamu pierādījumu par *in situ* melanomas un *lentigo maligna* melanomas ārstēšanu kombinējot imikvimodu ar tazarotēnu³¹⁹.

11.11. MELANOMAS RECIDĪVA TERAPIJA³²⁰

- Saglabājusies melanoma vai lokāls recidīvs rētā pēc primāras terapijas (*in situ* vai radiālas augšanas fāzē):
 - vispirms veicama biopsija diagnozes precizēšanai;
 - reekscīzija histoloģiski veselu audu robežās, ja tāda ir iespējama;
 - sargmezglu iezīmēšana un biopsija;
 - turpmākā taktika atbilstoši morfoloģiskajai atradei.
- Lokāls (tāds, kas neatbilst *in situ* un radiālās augšanas fāzei, bet ir izplatījies dziļāk dermā vai zemādas taukaudos), satelīta (tieši ap primārās melanomas rētu) vai tranzīta recidīvs (intralimfātiska melanoma ādā vai zemādā vairāk nekā 2 cm attālumā no primārā audzēja rētas iedomātā līnijā uz reģionālo limfmezglu baseinu, to neaizsniedzot):
 - iesaiste klīniskā pētījumā, ja tāds ir iespējams;
 - reekscīzija histoloģiski veselu audu robežās, ja tāda ir iespējama;
 - topiska terapija ar imikvimodu virspusējiem ādas veidojumiem;
 - apstarošana pacientiem, kuriem ķirurģiska ekscīzija nav iespējama;
 - sistēmiska terapija onkoloģiskā iestādē onkologu ķīmijterapeitu uzraudzībā.
- Recidīvs reģionālos limfmezglos:
 - ja iespējama rezekcija, tad:
 - pilnīga limfadenektomija, ja iepriekš tā nav veikta;
 - pilnīga limfadenektomija, ja iepriekš tā nav veikta pilnā apjomā;
 - ja rezekcija nav iespējama vai pacientam jau ir sistēmiski izplatīta slimība:
 - iesaiste klīniskā pētījumā, ja tāda iespēja pastāv;
 - apstarošana;
 - sistēmiska terapija ar konkrētajā brīdī Latvijā pieejamiem kompensētiem medikamentiem;
 - iespējami labākā atbalsta (paliatīvā) terapija.

11.12. METASTĀTISKAS MELANOMAS TERAPIJA³²¹

- Atkarībā no slimības izplatības, atsevišķos gadījumos iespējama arī ķirurģiska palīdzība un apstarošana, taču metastātiskas melanomas pamata ārstēšanas metode būs sistēmiska medikamentoza terapija specializētās terciārās aprūpes ārstniecības iestādēs, kur iespējams nodrošināt multidisciplināru pieeju un pacienta iesaisti klīniskā pētījumā.
- Atkarībā no valsts kompensēto zāļu pieejamības un pacienta vispārējā veselības stāvokļa, apsverama terapija ar Latvijā konkrētajā brīdī pieejamiem

kompensētiem medikamentiem - ipilimumabu, citokīniem, ECHO-7 vīrusu saturošu medikamentu (Rigviru) un paliatīvu ķīmijterapiju (dakarbazīns, temozolomīds, paklitaksels, karboplatīns, cisplatīns).

- Limitēta metastātiska slimība (rezektabla):
 - atlieku slimības rezekcija un turpmāka pacienta iesaiste klīniskā pētījumā vai novērošana;
 - novērošana;
 - sistēmiska terapija ar Latvijā konkrētajā brīdī pieejamiem kompensētiem medikamentiem un atkārtota izmeklēšana.
- Disseminēta metastātiska slimība:
 - bez metastāzēm smadzenēs:
 - sistēmiska terapija ar Latvijā konkrētajā brīdī pieejamiem kompensētiem medikamentiem;
 - iesaiste klīniskā pētījumā.
 - ar metastāzēm smadzenēs:
 - apsvērt rezekcijas vai apstarošanas iespējas;
 - iespējami labākā atbalsta (paliatīvā) terapija.

11.13. DINAMISKĀ NOVĒROŠANA³²²

- Rūpīgi apskatāma un iztaustāma melanomas operācijas rēta un reģionālo limfmezglu baseinu vietas. Šāda izmeklēšana veicama visa turpmākā mūža garumā, bet visintensīvāk pirmos 5 gadus pēc operācijas un pacientiem ar agresīvu augsta riska melanomu. Pacienti apmācāmi paši veikt ādas apskati un iztaustīšanu.
- Dermatoskopēšana vēlama gan rētai, gan citiem aizdomīgiem ādas veidojumiem.
- Dinamiskās izmeklēšanas laikā pacientiem ļoti rūpīgi ir apskatāma visa āda, lai iespējami agrīni atklātu ne tikai citus audzējus, bet arī citas melanomas.
- Vairumā gadījumu slimības recidīvu ādā pacienti atrod paši, tādēļ jautājums par ārsta apmeklējuma biežumu ir diskutabls.
- Vizītes plānot atkarībā no slimības stadijas:
 - IA stadija – pirmos piecus gadus – reizi pusgadā, turpmāk – reizi gadā;
 - IB, IIA un IIB stadija – pirmos piecus gadus – ik pēc 3-4 mēnešiem, turpmāk – vienu vai divas reizes gadā. Šiem pacientiem papildus būtu vēlama arī reģionālo limfmezglu ultrasonogrāfija pirmos piecus gadus – reizi pusgadā un proteīna S100 noteikšana serumā pirmos piecus gadus vienu vai divas reizes gadā;
 - IIC un III stadija - pirmos piecus gadus – ik pēc 3-4 mēnešiem, turpmāk - divas reizes gadā. Papildus būtu vēlama reģionālo limfmezglu ultrasonogrāfija un proteīna S100 noteikšana serumā pirmajos piecos gadus – 2-3 reizes gadā, bet attēldiagnostiskos izmeklējumus - vēdera dobuma US, krūškurvja rentģenu vai

datortomogrāfiju, vai MRI – reizi pusgadā vai biežāk, ja ir aizdomīgi simptomi;

- IV stadija – izmeklējumu grafiks un veidi sastādāmi individuāli atkarībā no slimības norises.

LITERATŪRA

- 1 Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF Jr, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States in collaboration with Fred Hutchinson Cancer Research Center. NIH publication No. 83-2433, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1983:xv. p.113.
- 2 Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999; 135:781.
- 3 Chuang TY, Popescu A, Su WP, Chute CG. Basal cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minnesota. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:413.
- 4 Frankel A, Goldenberg G. Presentations and treatment of basal cell carcinoma: a review. *Cutaneous Oncology Today*. 2011:5-9.
- 5 Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence five years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1188-1196.
- 6 Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2262-2269.
- 7 van Dam RM, Huang Z, Rimm EB, et al. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol* 1999; 150:459.
- 8 Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006; 94:743.
- 9 Iannacone MR, Wang W, Stockwell HG, et al. Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin—a case-control study. *BMC Cancer*. 2012;12:417.
- 10 Armstrong BK, Krickler A: The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63: 8-18
- 11 Boyd AS, Shyr Y, King LE Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:706.
- 12 Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, et al. Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:552.
- 13 Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, et al. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1588.
- 14 Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987; 60:118.
- 15 Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA* 1992; 267:3305.
- 16 Wehner MR, Shive ML, Chren MM, et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e5909.
- 17 Bath-Hextall FJ, Perkins W., Bong J, Williams HC Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
- 18 Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148:939.

-
- 19 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015
- 20 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015
- ²¹ Longo C, Aimillios A, Curgidia A. Et al. Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermatoscopy and reflectance confocal microscopy. *JAAD*, October 2014; Volume 71, Issue 4, Pages 716–724.
- ²² Jawed S.I., Goldberg L.H., Wang S.Q. Dermoscopy to Identify Biopsy Sites Before Mohs Surgery. *Dermatologic Surgery*, 2014, vol. 40, issue 3: 334-337.
- ²³ Altamura D, Menzies SW, Argenziano G. Et al. Dermoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):67-75.
- 24 Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 106-111.
- 25 Maloney M.E., Miller S.J. Aggressive versus nonaggressive subtypes (Basal cell carcinoma). In: Miller SJ, Maloney ME, eds. *Cutaneous Oncology Pathophysiology, diagnosis and management*. Malden MA Blackwell Science; 1998: 609-613.
- 26 Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 106-111.
- 27 Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 106-111.
- 28 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015
- 29 Rozniece K, Hartmane I, Lesins J, Spigulis J. Imaging of laser-excited skin autofluorescence bleaching rates In *BADV 2011*. Riga, Latvia 2011.
- 30 Ferulova I, Rieba A, Lesins J et al. Photodiode based prototype device for skin autofluorescence photobleaching diagnostics in dermatology. *Lithuanian Journal of Physics* 2012; 52.
- 31 Diebele I, Bekina A, Derjabo A et al. Analysis of skin basalioma and melanoma by multispectral imaging. In *Society of Photo-optical Instrumentation Engineers (SPIE) Photonics Europe conference - Photonic Solutions for Better Health Care*. Brussels 2012; 842732.
- 32 Ulrich M, Lange-Asschenfeldt S, Gonzalez S. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 147: 171-178.
- ³³ Hussain AA, Themstrup L, Jemec GB., Optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res*. 2015 Jan;307(1):1-10.
- ³⁴ Kucinskiene V, Samuleniene D., Gineikiene A. Et al. Preoperative assessment of skin tumor thickness and structure using 14-MHz ultrasound. *Medicina*. Volume 50, Issue 3, 2014, Pages 150–155.
- ³⁵ Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 301-14.
- 36 Derjabo A., Cema I., Derjabo L. Is it so easy to treat facial basal cell carcinoma? *XV World Congress on Cancers of the Skin*. Edinburgh, Scotland 03.-06.09.2014. *British Journal of Dermatology*. Volume 171, Issue s4, September 2014, 126
- 37 Derjabo A. Sejas, galvas un kakla ādas bazālo šūnu vēža ārstēšana. Promocijas darbs medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai, 02.12.2014. www.rsu.lv/petnieciba/promocija/promocijas-darbi

-
- 38 Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23:389-402.
- 39 Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ.* 2003;327:794-798.
- 40 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015
- 41 Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003412.
- 42 Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:462-469.
- 43 Ermertcan AT, Hellings PW, Cingi C. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: nonsurgical treatment. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2012;20:445-454.
- 44 Narayanan K, Hadid OH, Barnes EA. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periauricular basal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012: CD007041.
- 45 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015
- 46 Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003412.
- 47 Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:462-469.
- 48 Ermertcan AT, Hellings PW, Cingi C. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: nonsurgical treatment. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2012;20:445-454.
- 49 Bath-Hextall FJ, Perkins W., Bong J, Williams HC> Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
- 50 Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126: 1222-1231.
- 51 Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy versus surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008 Sep; 159(4): 864-870.
- 52 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015
- 53 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2015
- 54 Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:462-469.
- 55 Ceilley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2006;45:489-498.
- 56 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- 57 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- 58 Avril MF, Auperin A, Margulis A et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997; 76: 100-106.
- 59 Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol.* 1986; 37: 33-34.

-
- 60 Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol*. 1986; 37: 33-34.
- 61 Basset-Seiguin N, Ibbotson SH, Emtestam L et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol*. 2008 Sep-Oct; 18(5): 547-553.
- 62 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- 63 Botto N, Rogers G. Nontraditional management of basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:525-533.
- 64 Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol*. 2008;18:677-682.
- 65 Quirk C, Gebauer K, De'Ambrosis B, Slade HB, Meng TC. Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study. *Cutis*. 2010;85:318-324.
- 66 Marks R, Gebauer K, Shumack S et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results of a multicenter 6-week dose response trial. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 807-813.
- 67 Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br J Dermatol*. 2012;167:733-756.
- 68 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- 69 Stebbins WG, Hanke CW. MAL-PDT for difficult to treat melanoma skin cancer. *Dermatol Ther*. 2011;24:82-93.
- 70 Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008 Dec;159(6):1245-66.
- 71 Clark CM, Furniss M, Mackay-Wiggan JM. Basal cell carcinoma: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Jul;15(3):197-216.
- 72 Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 1990;8:342-346.
- 73 Ceilley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2006;45:489-498.
- 74 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- 75 Rubin LL, de Sauvage FJ. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:1026-1033.
- 76 Teh MT, Blaydon D, Chaplin T, et al. Genomewide single nucleotide polymorphism microarray mapping in basal cell carcinomas unveils uniparental disomy as a key somatic event. *Cancer Res*. 2005;65:8597-8603.
- 77 Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2171-2179.
- 78 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.

-
- 79 Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:745-751.
- 80 ClinicalTrials.gov. A phase II study of efficacy and safety in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01327053>. Accessed May 27, 2014.
- 81 National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Basal cell skin cancer. Version 1.2015.
- 82 Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 424-426.
- 83 Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol*. 2008;9:1149-1156.
- 84 Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 549-562
- 85 Wilder RB, Shim DS, Kittelson JM et al. Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1668-1670
- 86 Robinson JK: Use of a combination of chemotherapy and radiation therapy in the management of advanced basal cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 770-774
- 87 Kasper M, Jaks V, Hohl D, et al: Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest* 2012; 122: 455-463
- 88 Regulatory watch: leading hedgehog inhibitor submitted for approval as skin cancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 802-803
- 89 Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, et al: Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-328
- 90 Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, et al: Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 22-28
- 91 Czarnecki D, Mar A, Staples M, et al: The development of non-melanocytic skin cancers in people with a history of skin cancer. *Dermatology* 1994; 189: 364-367
- 92 Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. J Long term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315–28.
- 93 Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: curettage–electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 720–6.
- 94 Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ, et al: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1177-1183
- 95 Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, et al: AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 Appropriate Use Criteria for Mohs Micrographic Surgery: A Report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1582-1603
- 96 Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence five years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1188-1196.

-
- 97 Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149:615-616.
- 98 Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149:615-616.
- 99 Danial C, Lingala B, Balise R, et al. Markedly improved overall survival in 10 consecutive metastatic basal cell carcinoma patients. *Br J Dermatol.* 2013;169:673-676.
- 100 Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: 406-411.
- 101 Rpw DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patients follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-319.
- 102 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- 103 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- 104 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- 105 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- ¹⁰⁶ National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- ¹⁰⁷ National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell skin cancer. Version 1.2015.
- 108 Gray DT, Suman VJ, Su WP, et al. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol* 1997; 133:735.
- ¹⁰⁹ Marcil I, Stern R.S.: Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1524-1530
- ¹¹⁰ Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, et al: De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1383-1384
- ¹¹¹ Accardi R¹, Gheit T². Cutaneous HPV and skin cancer. *Presse Med.* 2014 Oct 22;43(12P2):e435-e443.
- ¹¹² Smola S. Human papillomaviruses and skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:192-207.
- ¹¹³ Iannacone MR, Wang W, Stockwell HG, et al. Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin—a case-control study. *BMC Cancer.* 2012;12:417.
- ¹¹⁴ Schmitt J.: Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 291-307
- ¹¹⁵ Kwa R.E., Campana K., Moy R.L., et al: Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 1-26

-
- ¹¹⁶ Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996; 73:1440.
- ¹¹⁷ Jellouli-Elloumi A, Kochbati L, Dhraief S, et al. [Cancers arising from burn scars: 62 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130:413.
- ¹¹⁸ Zwald FO, Brown M: Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 263-279
- ¹¹⁹ Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148:939.
- ¹²⁰ Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 141:108
- ¹²¹ Tsai KY, Tsao H. The genetics of skin cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 131C:82.
- ¹²² Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. The effect of having an affected parent or sibling on invasive and in situ skin cancer risk in Sweden. *J Invest Dermatol* 2009; 129:2142.
- ¹²³ Wehner MR, Shive ML, Chren MM, et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e5909.
- ¹²⁴ Bath-Hextall FJ, Perkins W., Bong J, Williams HC> Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
- ¹²⁵ Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148:939.
- ¹²⁶ Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:553.
- ¹²⁷ Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148:939.
- ¹²⁸ Berg D, Otley CC: Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 1-17
- ¹²⁹ Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354:723-9
- ¹³⁰ Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003;139:451-5
- ¹³¹ Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329:1147-51
- ¹³² Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, et al. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (Basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol* 2012; 132:1583.
- ¹³³ Fung TT, Spiegelman D, Egan KM, et al. Vitamin and carotenoid intake and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 2003; 103:110.
- ¹³⁴ English DR, Armstrong BK, Krickler A, et al. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer* 1998; 76:628.
- ¹³⁵ Kao GF: Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1124-1126

-
- ¹³⁶ Farasat S, Yu SS, Neel VA, et al: A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1051-1059
- ¹³⁷ Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, et al: Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 976-990
- ¹³⁸ Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer*, 2007; 109: 1053-1059.
- ¹³⁹ Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; 1:795.
- ¹⁴⁰ Padilla RS, Sebastian S, Jiang Z, Nindl I, Larson R. Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis, and squamous cell carcinoma: a spectrum of disease progression. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):288-93.
- ¹⁴¹ National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous cell skin cancer. Version 1.2015.
- ¹⁴² American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Seventh Edition, 2010; and Farasat S, Yu SS, Neel VA, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1051-1059.
- ¹⁴³ Rapini RP. *Practical Dermatopathology*, first ed. Philadelphia: Mosby; 2005: 244-246
- ¹⁴⁴ Miller SJ, Alam M, Andersen J, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:836-64
- ¹⁴⁵ National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015.
- ¹⁴⁶ Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347:f6153.
- ¹⁴⁷ Miller SJ, Alam M, Andersen J, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:836-64
- ¹⁴⁸ Rapini RP. *Practical Dermatopathology*, first ed. Philadelphia: Mosby; 2005: 244-246
- ¹⁴⁹ Ceilley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2006;45:489-498.
- ¹⁵⁰ Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:467.
- ¹⁵¹ National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015.
- ¹⁵² Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, et al. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009; 35:574.
- ¹⁵³ Waxweiler W, Sigmon JR, Sheehan DJ. Adjunctive radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *J Surg Oncol* 2011; 104:104.
- ¹⁵⁴ LeBoeuf NR, Schmults CD. Update on the management of high-risk squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30:26.

-
- ¹⁵⁵ Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347:f6153.
- ¹⁵⁶ Chren MM, Linos E, Torres JS, et al. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1188.
- ¹⁵⁷ Miller SJ, Alam M, Andersen J, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8: 836-64
- ¹⁵⁸ Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347:f6153.
- ¹⁵⁹ Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:1002.
- ¹⁶⁰ Zacarian SA. Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18-year study of 3,022 patients with 4,228 carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:947.
- ¹⁶¹ Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2010; 15:1320.
- ¹⁶² Sturm HM. Bowen's disease and 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1:513.
- ¹⁶³ Goette DK. Topical chemotherapy with 5-fluorouracil. A review. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:633.
- ¹⁶⁴ Hamouda B, Jamila Z, Najet R, et al. Topical 5-fluorouracil to treat multiple or unresectable facial squamous cell carcinomas in xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:1054.
- ¹⁶⁵ Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol* 2009; 145:1431.
- ¹⁶⁶ Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:536.
- ¹⁶⁷ Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347:f6153.
- ¹⁶⁸ Morton C, Horn M, Leman J, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinic photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol* 2006; 142:729.
- ¹⁶⁹ Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347:f6153.
- ¹⁷⁰ Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD007281.
- ¹⁷¹ Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD007869.
- ¹⁷² Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, et al: Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984; 148: 542-547
- ¹⁷³ Petter G, Haustein UF: Squamous cell carcinoma of the skin—histopathological features and their significance for the clinical outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 37-44

-
- ¹⁷⁴ Dinehart SM, Pollack SV: Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 241-248
- ¹⁷⁵ Khanna M, Fortier-Riberdy G, Smoller B et al. Reporting tumour thickness for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Patol*. 2002; 29: 321-323.
- ¹⁷⁶ Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26:976-990.
- ¹⁷⁷ Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:976.
- ¹⁷⁸ Johnson T, Rowe DE, Nelson BR et al. Squamous carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 467-484.
- ¹⁷⁹ Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist*. 2010; 15: 1320-1328.
- ¹⁸⁰ Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344:975.
- 181 Marcil I, Stern RS Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol*, 2000; 136: 1524-1530.
- 182 Shin DM, Maloney ME, Lippman SM. Follow-up and prevention (squamous cell carcinoma) in Miller SJ, Maloney ME eds. *Cutaneous Oncology Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Malden MA: Blackwell Science; 1998.
- 183 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015.
- 184 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015.
- 185 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015.
- 186 National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2015.
- ¹⁸⁷ Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9.
- ¹⁸⁸ Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1341.
- ¹⁸⁹ Vogel RI, Ahmed RL, Nelson HH, Berwick M, Weinstock MA, Lazovich D. Exposure to indoor tanning without burning and melanoma risk by sunburn history. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jun;106(6):dju112.
- ¹⁹⁰ Wehner MR, Chren MM, Nameth D, Choudhry A, Gaskins M, Nead KT, Boscardin WJ, Linos E. International prevalence of indoor tanning: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2014 Apr;150(4):390-400.
- ¹⁹¹ Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(2):233.
- ¹⁹² Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli MC, Boniol M, Armstrong BK. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer*. 2009;45(17):3054.
- ¹⁹³ Breitbart E.B. et al. Systematic skin cancer Screening in Northern Germany. *Am J Acad Dermatol* 2012; 66: 201-211.

-
- ¹⁹⁴ Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):28-44.
- ¹⁹⁵ Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):847.
- ¹⁹⁶ Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):257.
- ¹⁹⁷ El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens—part D: radiation. *Lancet Oncol*. 2009;10:751-752
- ¹⁹⁸ International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120:1116-1122.
- ¹⁹⁹ Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1557-1568
- ²⁰⁰ Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer*. 2011;128:2425-2435.
- ²⁰¹ Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141:w13320.
- ²⁰² Bono A, Tolomio E, Trincone S et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm. *Br J Dermatol* 2006; 155(3): 570–573.
- ²⁰³ Schoenewolf NL, Bull C, Belloni B et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1842–1852.
- ²⁰⁴ Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):669.
- ²⁰⁵ Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C, British Association of Dermatologists Clinical Standards Unit. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):238.
- ²⁰⁶ Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91
- ²⁰⁷ Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91
- ²⁰⁸ Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24(5): 879–897.
- ²⁰⁹ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199–6206.

-
- ²¹⁰ Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19:3622-3634
- ²¹¹ Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999;17:976-983
- ²¹² National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.
- ²¹³ Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012;30:2912-2918
- ²¹⁴ Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg.* 1999;230:453-463
- ²¹⁵ Prieto VG, Clark SH. Processing of sentinel lymph nodes for detection of metastatic melanoma. *Ann Diagn Pathol.* 2002;6:257-264
- ²¹⁶ Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:569-574
- ²¹⁷ Kunte C, Geimer T, Baumert J et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20:330-337
- ²¹⁸ Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355:1307-17
- ²¹⁹ Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999;17:976-83
- ²²⁰ Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91
- ²²¹ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199–6206.
- ²²² Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199–6206.
- ²²³ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.
- ²²⁴ Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma: updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2007;142:885-91; discussion 891-3
- ²²⁵ Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2003;46:419-26
- ²²⁶ Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 1991;126:438-441
- ²²⁷ Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:101-108

- ²²⁸ Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomized, multicenter trial. *Lancet*. 2011;378:1635-1642
- ²²⁹ Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370:599.
- ²³⁰ Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2002;137:458-61
- ²³¹ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Melanoma. Version 2.2015.
- ²³² Farshad A, Burg G, Panizzon R et al. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146(6): 1042–1046
- ²³³ Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD, Clark JI, Curti B, Ernstoff MS, Gajewski T, Gonzalez R, Hyde LJ, Lawson D, Lotze M, Lutzky J, Margolin K, McDermott DF, Morton D, Pavlick A, Richards JM, Sharfman W, Sondak VK, Sosman J, Steel S, Tarhini A, Thompson JA, Titze J, Urba W, White R, Atkins MB. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(10):588.
- ²³⁴ Rigvir zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 17.03.2011.
- ²³⁵ Muceniece A., Venskus D. Kā vērtēt imunitāti - melanomas modelis. Rīga: Ainas Mucenieces biedrība vēža imūnterapijas izstrādei; 2007. 1-199.
- ²³⁶ Rigvir zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 17.03.2011.
- ²³⁷ Muceniece A., Brūvere R., Venskus D. Viroterapija. Metodiskās norādes Rigvir® pielietošanai onkoloģijā un sekundāro imūndeficītu profilaksei. 3. papildinātais izdevums. Jelgava, Latvijas Viroterapijas asociācija; 2013
- ²³⁸ Grigaliničs G., Rudzītis M., Skudra M., Popēna B., Desjatņikova I., Garklāva R. Vīrusālas dabas imūnomodulatora ietekme uz ādas melanomas morfoloģiju un pacientu dzīvildzi (krievu val.). *Latvijas PSR Zinātņu Akadēmijas Vēstis* 1988; 12; (497):72-75.
- ²³⁹ Rudzītis M., Garklāva R., Popēna B., Desjatņikova I. Piecu gadu dzīvildze ādas melanomas pacientiem, kuri pēc ķirurģiskas ārstēšanas saņēmuši imūnomodulatorus. (krievu val.). Vissavienības simpozijš "Audzēju imūnterapijas aktuālie jautājumi." Jūrmala, 19.-21.apr. 1988; 2: 76-77.
- ²⁴⁰ Ferdats A. Vīrusi kā pretaudzēja iedarbības imūnomodulatori (krievu val.). Disertācija Medicīnas zinātņu kandidāta grāda iegūšanai. 252.-254. lpp. 1989.
- ²⁴¹ Doniņa S., Holodņuka O., Strēle I., Proboka G. Ādas melanomas medikamentozās terapijas iespējas Latvijā. *Latvijas Ārsts* 2012;(5):39-42.
- ²⁴² Donina S, Holodnuka O, Proboka G. Progression free survival in stage II melanoma patients treated with Rigvir vs. observation. 2nd European Post-Chicago melanoma meeting. Interdisciplinary global conference on developing new treatments for melanoma. 21-22 June Munich, Germany. Abstract 2012; 4.
- ²⁴³ Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91
- ²⁴⁴ Hong A, Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J* 2012; 18(2): 203–207.

-
- ²⁴⁵ Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(6): 589–597.
- ²⁴⁶ DummerR., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91
- ²⁴⁷ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.
- ²⁴⁸ Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:589-97
- ²⁴⁹ Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer.* 2009;115:5836-44
- ²⁵⁰ DummerR., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91
- ²⁵¹ Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14:7-17
- ²⁵² Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000;18:2444-58
- ²⁵³ Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U; Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1670-7
- ²⁵⁴ Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev.* 2003;29:241-52
- ²⁵⁵ Wheatley K, Ives N, Eggermont A, et al. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: an individual patient data meta-analysis of randomised trials [Abstract]. *J Clin Oncol.* 2007;25(Suppl):8526
- ²⁵⁶ Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2003;29:241-252
- ²⁵⁷ Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 7–17.
- ²⁵⁸ Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(7): 493–501.
- ²⁵⁹ Eggermont AM, Suci S, Santinami M et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9633): 117–126.

-
- ²⁶⁰ Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372:117-26
- ²⁶¹ Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. Program and abstracts the 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 30 - June 3, 2014; Chicago, Illinois. Abstract LBA9008
- ²⁶² Bruvere R, Heisele O, Ferdats A, Rupais A, Muceniece A. Echovirus-mediated biotherapy for malignant tumours: 40 years of investigation. *Acta medica Lituanica* 2002;Suppl. 9:97-100.
- ²⁶³ Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141:w13320.
- ²⁶⁴ Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91
- ²⁶⁵ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.
- ²⁶⁶ Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 107–114.
- ²⁶⁷ Ascierto PA, Berking C, Agarwala SS et al. Efficacy and safety of oral MEK162 in patients with locally advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring BRAFV600 or NRAS mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl); Abstr 8511.
- ²⁶⁸ Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2507–2516.
- ²⁶⁹ Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8):711–723.
- ²⁷⁰ Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2517–2526.
- ²⁷¹ Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30(3): 316–321.
- ²⁷² Zimmer L, Hillen U, Livingstone E et al. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in advanced melanoma patients undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2375–2383.
- ²⁷³ Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am*. 2000;(6 suppl 1):S11-S14
- ²⁷⁴ Petrella T, Quirt I, Verma S et al. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(5):484–496.
- ²⁷⁵ Hamm C, Verma S, Petrella T et al. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(2): 145–156.
- ²⁷⁶ Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am*. 2000;6(Suppl 1):S11-4

-
- ²⁷⁷ Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-23
- ²⁷⁸ Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517-26
- ²⁷⁹ Hodi SF, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723
- ²⁸⁰ <http://www.cancernetwork.com/conference-report/top-8-highlights-esmo-2014-congress?GUID=06D8857D-B7E2-4C79-B204-19092FB62154&XGUID=&rememberme=1&ts=04102014#sthash.cN9NVpBc.dpuf>
- ²⁸¹ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507-16
- ²⁸² Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicenter, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;380:358-365
- ²⁸³ Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367:107-114
- ²⁸⁴ Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367:1694-1703
- ²⁸⁵ Long GV, Stroyakovsky DL, Gogas H, et al. COMBI-d: a randomized, double-blinded, Phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAFV600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. Program and abstracts of the 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 30 - June 3, 2014; Chicago, Illinois. Abstract 9011
- ²⁸⁶ von Moos R, Seifert B, Simcock M et al. First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07). *Ann Oncol* 2011; 23(2): 531–536.
- ²⁸⁷ Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(1): 34–41.
- ²⁸⁸ Kirkwood J, Agarwala S. Systemic cytotoxic and biologic therapy melanoma. In: *Cancer principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1993. p. 1-16
- ²⁸⁹ Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4738-4745
- ²⁹⁰ Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer*. 2004;40:1825-1836
- ²⁹¹ Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4738-4745
- ²⁹² Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:158-166
- ²⁹³ Patel PM, Susui S, Mortier S, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV malignant melanoma: final results of the randomized phase III study (EORTC 18032). Program and abstracts of the 33rd

Annual Meeting of the European Society of Medical Oncology; September 12-16, 2008; Stockholm, Sweden

²⁹⁴ Flaherty K, Brose M, Schuchter L, et al. Phase I/II trial of BAY 43-9006 carboplatin (C) and paclitaxel (P) demonstrates preliminary antitumor activity in expansion cohort of patients with metastatic melanoma. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 5-8, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 7507

²⁹⁵ Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:2823-2830

²⁹⁶ Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635-3648

²⁹⁷ Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:4296-4303

²⁹⁸ Kirkwood J, Agarwala S. Systemic cytotoxic and biologic therapy melanoma. In: *Cancer principles and practice of oncology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1993. p. 1-16

²⁹⁹ Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol.* 2000;18:3782-3793.

³⁰⁰ Edge SB, Byrd DR, Carducci M, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *Melanoma of the sSkin.* In: *AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed.* New York, NY: Springer; 2010. p. 325-344.

³⁰¹ Gimotty PA, Botbyl J, Soong SJ, Guerry D. A population-based validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2005;23:8065-8075.

³⁰² Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141:w13320.

³⁰³ Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK et al. Multiple primary melanoma: two year results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2006; 142(4):433–438.

³⁰⁴ Farshad A, Burg G, Panizzon R et al. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146(6): 1042–1046.

³⁰⁵ Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141:w13320.

³⁰⁶ Turner RM, Bell KJ, Morton RL et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(35): 4641–4646.

³⁰⁷ Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS et al. Prospective comparison of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4774–4780.

³⁰⁸ Nieweg OE, Kroon BB. The conundrum of follow-up: should it be abandoned? *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15(2): 319–330.

309 Beyeler M, Waldispuhl S, Strobel K et al. Detection of melanoma relapse: first comparative analysis on imaging techniques versus S100 protein. *Dermatology* 2006; 213(3): 187–191.

³¹⁰ Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical and Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91

³¹¹ Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C, British Association of Dermatologists Clinical Standards Unit. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):238.

³¹² Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C, British Association of Dermatologists Clinical Standards Unit. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):238.

³¹³ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.

³¹⁴ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199–6206.

³¹⁵ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.

³¹⁶ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.

³¹⁷ Doniņa S., Holodņuka O., Strēle I., Proboka G. Ādas melanomas medikamentozās terapijas iespējas Latvijā. *Latvijas Ārsts* 2012;(5):39-42

³¹⁸ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.

³¹⁹ Tzello T¹, Kyrgidis A, Mocellin S, Chan AW, Pilati P, Apalla Z. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 19;12:CD010308.

³²⁰ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.

³²¹ National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.

³²² National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Melanoma. Version 2.2015.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
Galvenā speciāliste onkoloģijā
Vadlīniju izstrādes darba grupas vadītāja

Dace Baltiņa

Rīgā, 30.06.2015.

Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts

1. Vispārējās medicīniskās manipulācijas

Latvijā apstiprinātās vispārējo manipulāciju tehnoloģijas.

1. Asins ņemšana no pirksta (pēdas).
2. Asins ņemšana ar vēnas punkcijas palīdzību.
4. Injekcija ādā, zemādā, zem gļotādas, muskulī.
5. Injekcija vēnā.
10. Medikamentu infūzija vēnā:
 - 10.1. infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanīli.
11. Punkcijas:
 - 11.5. limfmezgla punkcija.
20. Operācijas brūces sašūšana.
21. Pēcoperācijas brūces diegu noņemšana.
22. Audu biopsija.

3. Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskās tehnoloģijas.

1.1. Imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

La/IK 210; La/IK 211.

1.4. Ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

La/Kim 255 (MT 08 039).

1.5. Fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

La/FiK 026; La/FiK 053.

1.7.morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

La/ MOR 009; La/ MOR 010; La/ MOR 086.

4. Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi

Radioloģija.

4. Punkciju izdarīšana ultraskaņas kontrolē.
14. Virspusēji novietotu struktūru ultrasonogrāfija.
32. Krūšu dobuma orgānu pārskata uzņēmums.
83. Galvas datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
95. Vēdera datortomogrāfija bez kontrastēšanas.

Staru terapijas plānošana.

2. Apstarošanas plānošana ar devas noteikšanu mērķa rajonā, pielietojot stara kūļa modelēšanu, izmantojot datorizētu plānošanas sistēmu.
3. Apstarošanas simulācija ar staru laika ieregulēšanu, atzīmēšanu uz ādas un dokumentēšanu katrai apstarošanas zonai.
4. Audzēja parametru noteikšana ar CT apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī un datu tiešu pārraidi uz plānošanas sistēmu.
5. Audzēja parametru noteikšana apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī ar rentgenpometrisko metodi.
6. Audzēja parametru noteikšana apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī ar rentgenpometrisko metodi ar sekojošu datu pārraidi uz datorizētu plānošanas sistēmu.

Staru terapija.

1. Apstarošana ar rentgenstariem (tuvfokusa terapija).
2. Distances staru terapija ar rentgenstariem.
5. Apstarošana ar lineāro paātrinātāju.
6. Apstarošana ar lineāro paātrinātāju elektronu režīmā.

12. Dermatoloģijas un veneroloģijas medicīniskie pakalpojumi Latvijā apstiprinātās dermatoloģijas un veneroloģijas medicīniskās tehnoloģijas.

1. Selektīvās fototermolīzes izmantošana dermatoloģijā un veneroloģijā (MT 09-001).
2. Oglekļa dioksīda (CO₂) lāzera izmantošana dermatoloģijā un veneroloģijā (MT 05 - 009).
3. Fotodinamiskā terapija dermatoloģijā un veneroloģijā.
4. Fotoķīmijterapijas (PUVA) pielietošana dermatoloģijā un veneroloģijā (MT 06 - 056).
5. Ultrasonogrāfijas lietošana dermatoloģijā un veneroloģijā (MT 07-014).

Latvijā apstiprinātās dermatoloģijas tehnoloģijas.

6. Ādas un gļotādu biopsija.
7. Dermatoskopijas pielietošana dermatoloģijā (MT 07 - 006).

13. Psihiatrijas un psihoterapijas medicīniskie pakalpojumi

Psihoterapija.

Latvijā apstiprinātās psihoterapijas tehnoloģijas.

II. Psihoterapijas tehnoloģijas.

1. Diagnostiskās intervijas;
2. Atbalsta terapija.

18. Vispārējās ķirurģijas medicīniskie pakalpojumi

Vispārējā ķirurģija.

Latvijā apstiprinātās vispārējās ķirurģijas tehnoloģijas.

1. Brūces primārā apdare.
3. Primāri nedzīstošas brūces apdare.
5. Virspusējo audu biopsija, punkcijas biopsija (ādas, zemādas, kaula viena vai vairāku limfmezglu, muskulatūras).
8. Ādas transplantācija maza ādas defekta nosegšanai.
10. Selektīvā fototermolīzē un fotokoagulācija (MT 06-004).
11. Lāzerķirurģija (MT 06-005).
12. Kriodestrukcija – labdabīgu un ļaundabīgu ādas un zemādas veidojumu likvidācijai.
13. Lokāla labdabīgo ādas audzēju izgriešana.

26. Plastiskās ķirurģijas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās plastiskās (rekonstruktīvās un plaukstas) ķirurģijas tehnoloģijas, izmantojot optisko palielinājumu un konvencionālā tehnikā.

9. Mīksto audu defektu mikroķirurģiska plastika ar ādas, zemādas autotransplantātiem.

30. Rehabilitācijas medicīniskie pakalpojumi

Fizioterapijas tehnoloģijas.

1. Pacienta izmeklēšanas, analīzes, slēdziena formulēšanas un ārstēšanas plānošanas fizioterapijā medicīniskās tehnoloģijas:
 - 1.1. Fiziskā funkcionālā stāvokļa izmeklēšana fizioterapijā. MT 13-001.
 - 1.2. Pacienta vispārējā veselības stāvokļa un sociālās situācijas analīze fizioterapijā. MT 13-002.
2. Pacienta ārstēšanas medicīniskās tehnoloģijas fizioterapijā:
 - 2.1. Individualizētu terapeitisko vingrinājumu pielietojums fizioterapijā. MT 13-005.
 - 2.8. Pacientu un pacienta aprūpes procesā iesaistīto personu izglītojoši pasākumi un praktiskā apmācība. MT 13-019.
 - 2.9. Dažāda veida fiziskās slodzes individuāla dozēšana ar objektīvo un subjektīvo kardiorespiratoro rādītāju dinamisku kontroli. MT 13-020.
 - 2.11. Elektroterapija –TENS un FES fizioterapijā. MT 14-002.
 - 2.12. Klasiskās masāžas (segmentārā un punktu masāža) elementi.