

KOŽNI RAK

Zvonimir RUDOLF

NEMELANOMSKI RAK KOŽE

Uvod

Kožni rak lahko v grobem razdelimo na nemelanomski rak kože in maligni melanom. Nemelanomski rak kože je zelo pogosto bolezen, saj je, na primer, v ZDA incidenca 165. V Republiki Sloveniji je po pogostnosti pri ženskah na drugem mestu (12% vseh malignih bolezni), pri moških pa na tretjem (9% vseh malignih bolezni). Najpogostejši v tej skupini je bazocelularni karcinom (75 do 90%); pomemben je še skvamozni karcinom, veliko redkejši pa so karcinomi kožnih adneksov. Dejavniki, ki prispevajo k pojavu kožnega raka, so: kemični kancerogeni, UV žarki, ionizirajoči žarki in imunodeficitarna ali imunosupresivna stanja. Bazocelični karcinom redko metastazira, lahko pa vrašča v druga tkiva. Skvamozni karcinom je še bolj agresiven tumor, klinično se često pojavlja kot eritematozna lezija. Biološko malignejši so tisti tumorji, ki zrastejo na neizpostavljenih delih kože. Nevarni so tudi tisti, ki zrastejo na mukoznih membranah ali mukokutanih stikih. Obstaja preinvazivni stadij (ca in situ) v obliki eritematoznih plakov, imenovan aktinična keratoza, prekanceroza na neizpostavljenih delih pa je Bowenova bolezen. Adneksalni karcinomi so bolj agresivni in tudi metastazirajo, vendar so k sreči redki. Poznamo še keratoakantom, ki ga zlahka zamenjamo za skvamozni karcinom, čeprav ne gre za pravi maligni tumor.

Diagnostika kožnih tumorjev ne predstavlja posebnega problema, saj so lezije dostopne citološki in histološki preiskavi. Veliko si pomagamo tudi s skrbnim kliničnim pregledom in z dobro anamnezo; pomembna pa je tudi lokalizacija lezije (soncu izpostavljena mesta, ranice, ki se ne celijo ipd.).

Za zdravljenje nemelanomskega kožnega raka prihaja v poštev: kiretaža z elektrodisekcijo, kriokirurgija, ekscizija in obsevanje. Kiretaža in kriokirurgija se uporabljata predvsem pri majhnih in površinskih bazocelularnih karcinomih, sicer pa moramo tumorje radikalno izrezati oziroma obsevati. Z majhnimi tumorji, ki ne vraščajo v okolne strukture, običajno ni težav, pri obsežnih tumorjih in posebno pri recidivih pa moramo biti pazljivi. Zelo dobra je tehnika po Mohsu, pri kateri preiščejo serijske rezine odvzetega gradiva in s tem preverijo radikalnost posega. Starejše bolnike največkrat ne operiramo, ampak jih raje obsevamo, ker pri njih kozmetične poobsevalne spremembe niso toliko pomembne. Pri skrbni uporabi kliničnih izkušenj in upoštevanja pravih indikacij ni bistvene razlike med načini zdravljenja. Stopnja ozdravitve je v grobem 95% ali celo več.

Manjše lezije običajno zdravimo z rentgenskimi obsevalnimi aparati (terix). Če želimo tudi dober kozmetičen učinek, je pri manjših lezijah (manj kot 2 cm) potrebno, da obsevamo v 10 frakcijah, pri večjih pa v 15 do 20. Pri globlje prodirajočih tumorjih je seveda potrebno uporabiti prodornejše žarke; primerni so tudi elektroni.

Tabela 1 - Priporočene doze, energija in število frakcij za kožne tumorje različnih velikosti

premer polja (cm)	debelina (cm)	razpolovna debelina (mm)	doza (cGy)	število frakcij
1.5	0.3 ali manj	0.2 Al	2200	1
3.0	0.35	0.2 Al	3300	3
3.0	0.5	0.2 Al	4000	5
3.0	0.3	1.0 Al	4500	15
3.0	0.5	2.0 Al	4500	15
5.0	0.5	2.0 Al	5200	20
5.0	1.0	3.6 Al	5500	25
5.0	1.5	0.5 Cu	5500	25
5.0	2.0	0.5 Cu	5800	29
8.0	0.5	1.0 Al	6000	30
8.0	1.0	3.0 Al	6000	30
8.0	1.5	0.5 Cu	6000	30
8.0	2.0	0.5 Cu	6000	30

Obsevanje z elektroni je zelo primerno pri kožnih tumorjih zaradi hitrega porasta (build-up) in hitrega padca doze na določeno globino, kar nam omogoča učinkovito obsevanje tumorjev brez nepotrebnih poškodb tkiv pod njimi.

Pri bazocelularnem karcinomu, predvsem pa pri prekancerozah (aktinična keratoza) je lahko uspešno zdravljenje s topično aplikacijo 5-fluorouracila (Effudix mazilo). Pri multiplih bazocelularnih karcinomih so poskušali tudi z aplikacijo DNCB, v zadnjem času pa je učinkovito zdravljenje z laserjem in visokimi dozami vitamina A, posebno v primeru sindroma bazocelularnega nevusa.

Pogoste so seveda tudi kožne manifestacije drugih malignih bolezni, ki jih pač zdravimo v okviru zdravljenja posameznega malignoma.

Kot zanimivost naj omenim fungoidno mukozo, pri kateri obstaja v primeru, če je omejena samo na kožo, možnost obsevanja vse kože z elektroni (total skin electron irradiation). Podobne možnosti so tudi pri Kaposijevem sarkomu, kjer radioterapijo kombiniramo s perfuzijo.

Malignni melanom

Malignni melanom kože (MM) predstavlja v svetu in tudi v Sloveniji relativno redko bolezen (ca 1% vseh rakov). Incidenca v svetu raste, s podvojitvijo vsakih 6 do 10 let, vzporedno z njo pa, žal, tudi umrljivost. V Sloveniji letna incidenca MM kože po spolu počasi narašča, pri ženskah nekoliko bolj kot pri moških. V letih 1963-67 je bila groba incidenčna mera 1,7/100.000 moških in 2,6/100.000 žensk, v letih 1988-90 pa 5,1/100.000 moških in 6,2/100.000 žensk, z največjo pogostnostjo v srednjem starostnem obdobju. V otroški dobi in v dobi odraščanja je redek. Odstotek mikroskopsko potrjenih primerov se je povečal z 90% v letih 1963-67 na 100% v letih 1988-90. Starostna porazdelitev se je spremenila, v vsakem zaporednem obdobju je bil odstotek starejših bolnikov večji.

MM kože je torej razmeroma redek tumor, često z nepredvidljivim potekom, ki se razlikuje od spontanih umikov tumorja do hitrega razvoja bolezni in smrti; to lahko delno razložimo s številnimi biološkimi lastnostmi tumorja. Glede na visoko umrljivost bolnikov z metastatsko boleznijo in na neučinkovito zdravljenje napredovale bolezni so pomembne raziskave naravnega poteka bolezni in vloga različnih kliničnih in patohistoloških značilnosti tumorja, kot napovednikov prognoze oz. bolezni prostega intervala ter preživetja. Prognostični dejavniki so pomembni za načrtovanje predvidenega programa zdravljenja.

Koeficient incidence je na splošno večji v obmorskih deželah, kar razlagajo z večjo izpostavljenostjo sončnim žarkom. Obolevanje je različno glede na spol, umeščenost primarnega tumorja in barvo kože, povezano pa je tudi z nekaterimi drugimi boleznimi, kot so pigmentozna kseroderma in luskavica. Med uporabo oralnih kontraceptivov in pojavljanjem melanoma ni zanesljive povezave, prav tako ni zanesljivih podatkov o hormonski etiologiji. Raziskave so pokazale, da sta dejavnika tveganja barva las (več melanoma pri plavolasih in rdečelasih) in svetla barva kože (n. pr. albini); bolj ogroženi pa so tudi bolniki s presajeno ledvico.

Glavni etiološki dejavniki so ultravijolični žarki, seveda pa igrajo pri tem pomembno vlogo tudi kožni dejavniki - barva kože, barva las in število pigmentnih znamenj. Pri nebelih prebivalcih je melanoma na splošno manj in se pojavlja predvsem na podplatih. Tveganje za nastanek melanoma je večje pri prirojenih znamenjih kot pa pri pridobljenih, kar velja tako za velika kot majhna znamenja. Posebno veliko pa je tveganje pri osebah, ki imajo velike, multiple in nepravilno oblikovane nevuse.

Retrospektivna analiza 236 bolnikov z malignim melanomom, ki so bili zdravljeni na OI v letih 1970-1983 je pokazala, da je povprečno 5-letno preživetje 57.5%, mediano pa 108 mesecev. Pri ženskah je bilo 5-letno preživetje 66.4%, pri moških pa 38.5%, razlika v korist žensk je statistično značilna. Bolezni prosti interval (5-letni) je bil pri ženskah 52.6%, pri moških pa samo 26.3%, razlika je bila statistično značilna. Sicer je povprečen 5-letni bolezeni prosti interval 48.6%, mediani pa 56 mesecev.

Prognostični dejavniki

Pri melanomu so raziskovali mnoge klinične in patološke dejavnike, ki vplivajo na prognozo. Tako v svetu kot pri nas so se izkazali za najpomembnejše tile dejavniki:

- globina invazije po Clarku,
- debelina tumorja po Breslowu,
- spol,
- starost,
- radikalnost posega,
- stadij bolezni,
- HLA tipizacija (HLA-B blank).

Obstaja še nekaj dodatnih dejavnikov, ki vplivajo na prognozo, vendar niso tako pomembni kot zgoraj omenjeni.

Diagnoza

Pri primarnih melanomih z vertikalno fazo rasti diagnoza običajno ni težavna, ko gre za jasno izražene pigmentirane tumorjev. Žal so le-ti takrat običajno že globoko prodrli v sloje kože in v podkožje in je prognoza neugodna, kljub radikalni odstranitvi. Zato je pomembno zgodnje odkrivanje primarnih tumorjev, ki temelji predvsem na zdravstveni prosveti prebivalcev, z opozarjanjem na preventivo (izogibanje brutalnemu sončenju) in na njihovo pozornost ob kakršnihkoli spremembah na koži, s poudarkom na materinih znamenjih.

Na možnost vznika MM v pigmentiranih kožnih znamenjih opozarjajo spremembe v barvi, rast, poškodbe, krvavitev, rosenje. Vsekakor je pri sumljivih spremembah indicirana kirurška odstranitev, s patohistološko preiskavo gradiva. Diagnoza MM je slej ko prej patohistološka, z določitvijo globine invazije po Clarku in Breslowu.

Klinično lahko primarne tumorje v grobem ločimo na prognozično ugodne (thin melanoma), z debelino po Breslowu manj kot 1 mm, in napredovale melanome, z debelino več kot 1 mm.

Thin melanoma je sicer potencialno invazivna oz. metastatska bolezen, vendar lahko pričakujemo več kot 90% ozdravitev (cure-rate) po radikalni eksciziji primarnega tumorja.

Melanom lahko vznikne iz obstoječega znamenja ali pa na novo. Na alteracijo opozarjajo oblika lezije (nepravilna in nesimetrična), nehomogena distribucija pigmenta in nepravilni robovi lezije. Pomembni so anamnestični podatki o rasti (podvojitve premera v 3 - 8 mesecih), spremembah v obliki, obarvanosti in površine (neravna, centralna atrofija). Diferencialno diagnostično so klinično podobne lezije lahko benigni nevusi, blue nevusi, lentigo in superficialni bazocelični karcinom.

Lokalno napredovali tumorji so seveda laže prepoznavni v 4 kliničnih entitetah - SSM (superficial spreading melanoma), LMM (lentigo malignant melanoma), ALM (acral lentiginous melanoma) in NM (nodular melanoma). SSM, LMM in ALM kažejo lateralno širjenje in rast, medtem ko se NM pojavi na novo kot temno pigmentiran tumor na prej zdravi in normalni koži.

V primeru manifestnega melanoma obstaja diferencialno diagnostično možnost seboroične keratoze, pigmentiranega bazoceličnega karcinoma, trombozirajočega angioma, piogenega granuloma in dermatofibroma.

L M M (lentiginozni tip)

LMM predstavlja 10-15% vseh kožnih melanomov in je najbolj benigna različica MM. Pojavlja se najpogosteje na izpostavljenih delih kože (glava, vrat, hrbtišča rok). V Sloveniji ga je bilo v obdobju 1970-1983 še manj, 4%. Bolj pogost je pri ženskah. Razvoj je dvostopenjski. Radialno fazo rasti (RGP) predstavljajo spremenjeni melanociti v povrhnjici, z majhno invazijo v papilarni sloj. V RGP opisujemo lezijo kot lentigo maligna (Dubreuilhova cirkumskriptna prekancerозна melanoza, Hutchinsonove melanotične pege). Po desetletju ali več se pojavi vertikalna faza rasti (VGP) s prodorom v kožne sloje, kar je verjetno razlog za benignost tega tipa melanoma. Klinično so zgodnje lezije razmeroma velike, ploščate in rjave barve. V VGP pride do fokalnih dvigov, medtem ko se barva bistveno ne spreminja.

S S M (površinsko razširjeni tip)

Površinsko razširjeni tip melanoma je v svetu najbolj razširjen, predstavlja tudi do 70% vseh odkritih tumorjev. Pojavlja se v zgodnejši življenjski dobi kot pa LMM (vrh je v petem desetletju). Razlike v incidenci med spoloma ni. Pri ženskah je najpogostejši na spodnjih okončinah, pri moških pa je prevladujoče mesto pojavljanja zgornji del hrbta. Tudi pri SSM je razvoj dvostopenjski. Razvoj RGP traja od 1 do 12 let, zasevanje je v RGP skorajda zanemarljivo. VGP pa se klinično zelo hitro razvija (nekaj tednov ali mesecev); pojavijo se tudi privzdignjeni noduli. Lezije v VGP tudi zasevajo v visokem odstotku. Zgodnji tumorji so mešanica rjave, modre in črne barve, pri večini tumorjev so tudi rožnati odtenki (ki jih pri LMM praviloma ni najti). Bela področja predstavljajo spontane regrese tumorja. V Sloveniji je SSM redkejši kot sicer, zaradi večjega števila nodularnih melanomov. V 1970-1983 je bilo 31% tumorjev tipa SSM.

A L M (akralni lentiginozni tip)

Akralni lentiginozni tip se pojavlja praviloma pod nohti, na sluzičnih membranah, na dlaneh in podplatih. Tudi tu je razvoj dvostopenjski. V RGP so lezije ploščate, rjavo-črne barve in brez tipnih robov. RGP traja več let, v VGP pa se pojavijo dvignjeni vozlički. V Sloveniji je bil v letih 1970 -1983 ta tip melanoma redek (1%).

N M (nodularni tip)

Nodularni tip predstavlja najnevarnejšo različico MM in ga je v svetu približno desetina vseh melanomov. Vrh pojavljanja je v petem desetletju. Pri moških je dvakrat pogostejši kot pri ženskah. Žal je v Sloveniji ta tip melanoma najpogostejša varianta, v letih 1970 -1983 ga je bilo kar 64%. Pri NM obstaja samo vertikalna faza rasti, za katero je značilen globok prodor v kožne sloje. Razvija se hitro (od nekaj mesecev do 1 leta), tudi najzgodnejše lezije so privzdignjene. Barva je temnosiva, v nadaljnjem razvoju pa se obarvanost spreminja v temnomodro, kar daje tumorjem obliko in barvo borovnic. Prognoza je najslabša in zasevanje najpogostejše.

Klinična delitev

Pojavilo se je več sistemov klasifikacije po stadijih, ki pa niso upoštevali globine invazije. Zato je najprimernejša delitev v stadije z upoštevanjem najpomembnejših prognostičnih dejavnikov - to je globine invazije po Clarku in debeline tumorja po Breslowu.

Tabela 2 Globina invazije melanoma (po Clarku) in preživetje

globina invazije	5-letno preživetje
Clark II	85 %
Clark III	72 %
Clark IV	57 %
Clark V	28 %

Tabela 3 Debelina tumorja (po Breslowu) in preživetje

debelina tumorja	5-letno preživetje
< 0.76	95 %
0.76 - 1.5	68 %
1.51 - 2.25	60 %
2.26 - 3.0	27 %
> 3.0	25 %

Prognoza je jasno povezana s Clarkovimi nivoji in debelino, zato je razvrščanje v stadije odvisno predvsem od klasifikacije primarnega tumorja.

T N M klasifikacija

T

T1 - Clark II ali debelina manj kot	0.76 mm
T2 - Clark III ali debelina	0.76 - 1.50 mm
T3 - Clark IV ali debelina	1.51 - 4.0 mm
T4 - Clark V ali debelina več kot	4.0 mm

N

N0 - področne bezgavke niso zajete

N1 - prizadeta je ena skupina, bezgavke niso večje od 5 cm in so pomične

N2 - prizadetih je več skupin bezgavk, ki so fiksirane ali večje od 5 cm

M

M1 - kožni in podkožni zasevki izven področja primarnega limfnega odtoka

M2 - visceralni zasevki

Tabela 4 RAZVRSTITEV V STADIJE

Stadij	T	N	M
I. A	T1	N0	M0
B	T2	N0	M0
II. A	T3	N0	M0
B	T4	N0	M0
III. T1-4	N1	M0	
IV. T1-4	N2	M0	
ali	N0-2	M1-2	

V grobem je pomembna delitev na lokalizirano bolezen (primarni tumor) in področno ali sistemsko razširjeno bolezen. Prognoza pa je, kot že omenjeno, odvisna od globine invazije primarnega tumorja. Zato je od vsega najpomembnejše, da primarni tumor čim bolj zgodaj odkrijemo in zdravimo.

Zdravljenje

Primarni tumor

Primarno zdravljenje je radikalna ekscizija kožnega tumorja, s posledično histopatološko opredelitvijo globine invazije, debeline tumorja in radikalnosti posega. Za obsežnost operativnega posega je lahko merilo globina invazije. Tako priporočajo:

- pri Clark II, III in/ali debelini manj kot 0.7 mm odstranitev z varnostnim robom 2-3 cm,
- pri Clark III, IV, V in/ali debelini več kot 0.7mm pa odstranitev z varnostnim robom 3-5 cm.

Izbirna odstranitev področnih bezgavk ni vplivala na prognozo, zato so jo opustili (razen v primeru umestitve primarnega tumorja v samo limfatično drenažno regijo).

Zaradi neugodne prognoze napredovalih melanomov (Clark IV, V in Breslow več kot 1,5 mm) je včasih lahko uspešno dodatno adjuvantno zdravljenje s preoblikovalci biološkega odgovora. V randomiziranih študijah je aplikacija

interferona alfa (humanega ali rekombinantnega) podaljšala boleznj prosti interval in preživetje, v primerjavi s kontrolno (netretirano) skupino bolnikov. Zato pri teh tumorjih priporočajo še dodatno zdravljenje (po odstranitvi primarnega tumorja) s humanim levkocitnim interferonom (2x 106 enot) ali Intronom (3x106 enot) skozi 30 tednov.

Področni zasevki

Pri limfogenem razsoju melanoma je praviloma prizadeta homolateralna drenažna regija (n.pr.aksila,vratne lgl., ingv. regija), razen pri tumorjih na trupu, kjer je zaradi prepletene limfne drenaže možno zasevanje v različne drenažne regije. V kolikor ni oddaljenih zasevkov, je izborna terapija kirurška in sicer radikalna izpraznitev odgovarjajoče regije (izpraznitev pazduhe, ingvinoretroperitonealna disekcija, RND z modifikacijami, ipd.).

Radioterapija

Maligni melanom uvrščajo med tumorje, pri katerih ne pričakujemo posebno dobrih učinkov radioterapije, vendar vloge radioterapije pri zdravljenju bolnikov vseeno ni mogoče povsem zanemariti. Tako poročajo celo o uspešnem zdravljenju primarnih tumorjev, predvsem tipa LMM . Obsevalno zdravljenje je pomembno za zdravljenju tumorjev, pri katerih zaradi njihove umestitve ali drugih dejavnikov radikalni kirurški poseg ni mogoč.

Pooperativno obsevanje bezgavčnih lož po radikalni odstranitvi ni bistveno vplivalo na bolnikovo preživetje, če smo naredili primerjavo s samo operiranimi bolniki. Glavna vloga radioterapije pa je zagotovo v lajšanju težav, posebno še zaradi slabih uspehov s kemoterapijo.

Seveda vse prej omenjeno ne pomeni, da radioterapija ne bi mogla postati v prihodnosti pomembnejša zvrst zdravljenja bolnikov z MM. Predvidevamo, da bi lahko z uporabo novih načinov obsevanja lahko dosegli bistveno boljše učinke - obsevanje s posameznimi velikimi dozami, z velikim številom odmerkov (hiperfrakcionacija), obsevanje z nevtroni, kombinacija obsevanja s pregrevanjem (hipertermija), s citostatiki in sredstvi za povečanje občutljivosti malignih celic (radiosenzibilizatorji).

Kemoterapija

Uspehi zdravljenja bolnikov z MM s kemičnimi sredstvi so v primerjavi z uspehi pri mnogih drugih rakavih boleznih nezadovoljivi. Odstotek odgovora na zdravljenje s posameznimi kemoterapevtiki, kot tudi z razrazličnejšimi kombinacijami le-teh, je v razponu med 20 in 30%. Večinoma gre tudi za delne odgovore in le v manjši meri za popolni odgovor (popolno izginotje lezij). V grobem lahko taktično razdelimo kemoterapevtike, primerne za zdravljenje bolnikov z MM, v 3 skupine. V prvo uvrščamo dimetil-triazeno-imidazol karboksamid (DTIC). Odstotek odgovora pri primerjavi večjega števila raziskav je približno 23%, odstotek popolnega odgovora pa 5 do 10%.

V novejšem času skušamo zdraviti bolnike z različnimi načini aplikacije DTIC. Rezultati kažejo, da je DTIC učinkovit v približno enaki meri, če ga dajemo v enkratnem velikem odmerku ali pa 5 dni zapored v majhnih odmerkih. To je pomembno zaradi zmanjševanja neugodnih učinkov kot tudi zaradi možnosti ambulantnega zdravljenja. V drugi skupini so kombinacije DTIC z drugimi kemičnimi sredstvi, pa tudi kombinacije kemoterapevtikov brez DTIC. Pri bolnikih z MM v Onkološkem inštitutu je bil odstotek odgovora na kombinirano kemoterapijo v preliminarni študiji 42%. Vendar je treba povedati, da do sedaj ni bilo mogoče bistveno preseči uspehov, ki so jih dobili pri zdravljenju bolnikov z MM s samim DTIC.

Kemoterapija ima svojo vlogo, ne glede na majhen odstotek odgovora na zdravljenje, zlasti pri zdravljenju primarnih tumorjev na udih. Tam je mogoče z izolirano perfuzijo uda z velikimi odmerki kemoterapevtikov doseči zadovoljive učinke.

Na kratko naj omenimo še hormone, ker so odkrili pri celicah MM tudi estrogene receptorje. Večina kliničnih raziskav ni dokazala uspešnosti zdravljenja s hormoni.

Imunoterapija

Raziskave kliničnega delovanja preoblikovalcev (modifikatorjev) biološkega odziva pri bolnikih z malignim melanomom so posledica vsaj dveh razlogov: prvič, pri MM so uspehi zdravljenja (razen radikalne kirurgije) nezadovoljivi, in drugič, klinična opazovanja kažejo, da človeški organizem občasno spoznava in zavrača celice MM. Po mnenju raziskovalcev lahko MM uvrstimo med t. im. "imunogene" tumorje; to so tisti tumorji, ki izzovejo obrambni odgovor organizma.

Najbolj učinkovito zdravljenje z modifikatorji biološkega odziva pri bolnikih z malignim melanomom je gotovo intralezijska imunoterapija kožnih in podkožnih zasevkov. Maligni melanom zelo često zaseva v kožo in podkožje, prognoza teh bolnikov pa je razmeroma ugodna, če seveda te zasevke lahko zazdravimo. Pri multiplih lezijah kirurško zdravljenje večinoma ni mogoče, neuspešna pa je tudi kemoterapija. Zaradi tega so poskusili zdraviti takšne zasevke z različnimi imunoterapevtiki. Največkrat so bili uporabljeni različni mikrobi in njihovi sestavki. Intralezijska aplikacija BCG v kožne zasevke pri bolnikih z MM povzroči regres zasevkov v 65-90% primerov, pri 15-20% bolnikov pa pride do regresa nezdravljenih zasevkov v istem limfnem odvodnem območju. Podkožni zasevki so po pravilu slabše občutljivi za takšno zdravljenje; zaradi stranskih učinkov velikih odmerkov BCG pa je bilo pri velikem številu zasevkov takšno zdravljenje na splošno vprašljivo.

V zadnjem obdobju je BCG nadomestil interferon, tako humani levkocitni kot tudi rekombinantni alfa interferon.

Pri bolnikih z MM so bile opravljene tudi številne raziskave s področja tumorske imunologije. Odkrili so tudi že nekaj domnevno specifičnih antigenov na celicah malignega melanoma. Prihodnost teh raziskav je nedvomno v kasnejši uporabi

specifičnih protiteles na te antigene (npr. monoklonska protitelesa), pa naj bo to za opredeljevanje bolezni ali za usmerjeno zdravljenje.

Kombinirani načini zdravljenja (adjuvantno zdravljenje)

Zaradi slabih uspehov zdravljenja razširjene bolezni poteka mnogo raziskav o dodatnem (adjuvantnem) zdravljenju bolnikov z MM po radikalnem kirurškem posegu, to je takrat, ko je preostalo število celic tumorja v telesu oziroma tumorska masa majhna. Tako poročajo o uspehih zdravljenja bolnikov z MM po odstranitvi primarnega tumorja s preoblikovalci biološkega odgovora (imunoterapija) in kemoterapijo. Rezultati raziskave adjuvantnega zdravljenja bolnikov s humanim levkocitnim in rekombinantnim alfa interferonom kažejo, da lahko pri prognozično neugodnih tumorjih (Clark IV,V in/ali Breslow več kot 1.5 mm) kombiniran način zdravljenja pomembno vpliva na preživetje bolnikov ali na bolezniprosti interval, v primerjavi z bolniki, ki so bili samo operirani. Pri takšnih tumorjih je dodatno zdravljenje sprejeto v vsakodnevno klinično prakso.

Sklep

Maligni melanom kože ni v svetu, pa tudi ne v Sloveniji pogosta rakava bolezen, vendar so uspehi zdravljenja napredujoče bolezni nezadovoljivi, zaradi česar sta zgodnja spoznava sumljivih sprememb na koži in pravočasen ter radikalen kirurški poseg bistvenega pomena za prognozo bolezni. Zaradi določitve napovedanih dejavnikov, in s tem tudi morebitnega dodatnega zdravljenja, je potrebno določiti pri primarnih tumorjih globino prodora (Clark, Breslow). Razsežnost kirurškega posega je odvisna od globine prodora, odstranitve sumljivega kožnega tumorja brez histološke opredelitve pa je *vitium artis*. Preživetje bolnikov je odvisno od stadija bolezni, globine prodora primarnega tumorja, mesta primarnega tumorja, spola in starosti. Pri prognozično neugodnih tumorjih je indicirano dodatno zdravljenje z interferonom.

Literatura

1. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging on cancer Philadelphia: JB Lippincott, 1983.
2. Balch CM, Sung SJ, Murad TM et al. Multifactorial analysis of melanoma II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery* 1979; 86:343-51.
3. Bellet RE, Mastrangelo MJ, Berd B, Lustbader E. Chemotherapy of metastatic malignant melanoma. In: Clark WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ. Human malignant melanoma. New York: Grune Stratton 1979:325-51.
4. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 182: 5-10.

5. Breslow A. Thickness, cross-sectional area and depth of invasion in prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 902-8.
6. Clark EH. The developmental biology of primary human malignant melanoma. *Semin Oncol* 1975; 3: 82-7. melanoma. New York: Grune Stratton, 1979: 325-51.
7. Elwood D JM, Gallager RP, Hill GB et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors of cutaneous melanoma - western Canada melanoma study. *Br Med J* 1984; 288: 99-102.
8. Mackie RM. Clinical features of cutaneous melanoma and the role of naevi as precursor lesions. In: Mackie RM. *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984: 439-55.
9. Mastrangelo M. Cutaneous malignant melanoma - diagnosis, prognosis and conventional medical therapy. In: Windhorst D, Terry W. *Immunotherapy of cancer - present status of trials in man*. New York: Raven Press, 1978: 3-31.
10. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji - Cancer patients survival in Slovenia, 1969-1990*. Ljubljana, Onkološki inštitut 1995.
11. Plesničar S, Rudolf Z. Combined BCG and irradiation treatment of skin metastases originating from malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50: 1100-6.
12. Ringborg U, Lagerlof B, Lambert B. Normal UV - induced DNA repair synthesis in peripheral leukocytes from patients with malignant melanoma of the skin. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 72-3.
13. Rudolf Z. Maligni kožni melanom pri človeku. *Med Razgl* 1985; 24:243-55.
14. Rudolf Z, Plesničar S. Chemotherapy of disseminated malignant melanoma with imidazole carboxamide (DTIC) and cyclophosphamide. *Anticancer Res* 1982; 2: 37-40.
15. Rudolf Z. Intralesional immunotherapy with BCG in metastatic malignant melanoma. *Radiol lugosl* 1980; 14: 59-62.
16. Rudolf Z. Adjuvant treatment of malignant melanoma with human leukocyte interferon after radical surgery: I. general analysis. *Radiol Oncol* 1993; 27:332-8.
17. Rudolf Z. Adjuvant treatment of malignant melanoma with interferon after radical surgery - part II. Effect of recombinant alpha interferon. *Radiol Oncol* 1994; 28: 183-7.
18. Rudolf Z, Stojan P. DTIC vs. IFN- α plus DTIC in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Neoplasma* 1996;43: 93-7.
19. Rumke P. Malignant melanoma. In: Pinedo HM. *Cancer chemotherapy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980: 380-92.
20. Swerdlow AJ. Epidemiology of cutaneous malignant melanoma. In: Mackie RM. *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984: 407-37.