

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z MALIGNIM MELANOMOM

Zvonimir Rudolf, Marko Snoj, Primož Strojan, Marko Hočevar,
Janja Ocvirk, Igor Bartenjev

Povzetek

Incidenca malignega melanoma v svetu in Sloveniji strmo narašča, z njo vred žal tudi umrljivost. V zadnjem desetletju se je incidenca podvojila. Preživetje se je v zadnjih 20 letih izboljšalo, predvsem na račun zgodnejšega odkrivanja in enotnih pristopov v primarnem zdravljenju.

Ker je nastanek povezan z delovanjem UV žarkov (predvsem pri brutalnem sončenju in sončnih opeklinah), je pomembna fizična zaščita pred sončnimi žarki (predvsem v mladosti!) in uporaba protektivnih krem.

Samopregledovanje pigmentnih lezij je pomembno, posebej še pri ljudeh s številnimi znamenji, pri svetlolasih in pegastih rdečelascih. Sicer je potrebna kontrola ljudi s srednje velikimi in velikimi kongenitalnimi nevusi (pri le-teh je tveganje za nastanek melanoma 2 – 30%).

Zgodnejše prepoznavanje melanoma je možno ob uporabi ABCDE (asimetrija, nepravilni robovi, nepravilna pigmentacija, premer, elevacija) sistema opažanja nepravilnosti pigmentirane kožne lezije.

Melanom klasificiramo po revidirani TNM klasifikaciji, pri kateri sta najpomembnejša prognostična dejavnika primarnega tumorja debelina in ulceracija. Prognoza bolnikov s T1a tumorji (debelina <1 mm) je zelo dobra (odstotek 5-letnega preživetja – 95%).

Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško. Biopsijo opravimo pri sumljivih pigmentnih lezijah z varnostnim robom 2 – 5 mm. Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško – ekscizija celotne lezije z varnostnim robom, ki je odvisen od debeline primarnega melanoma. Standardiziran patološki izvid je obvezen, saj s tem določimo najpomembnejše prognostične dejavnike.

Zdravljenje klinično prizadetih bezgavk, ki jih verificiramo s citološko preiskavo ob uporabi tankoigelnih biopsije, je prav tako kirurško. Terapevtska disekcija pomeni odstranitev bezgavčne lože v bloku, ekstirpacija posameznih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko ocenimo glede na število izoliranih bezgavk (minimalno 5 pri ingvinalnih, 10 pri pazdušnih in 15 pri vratnih bezgavkah).

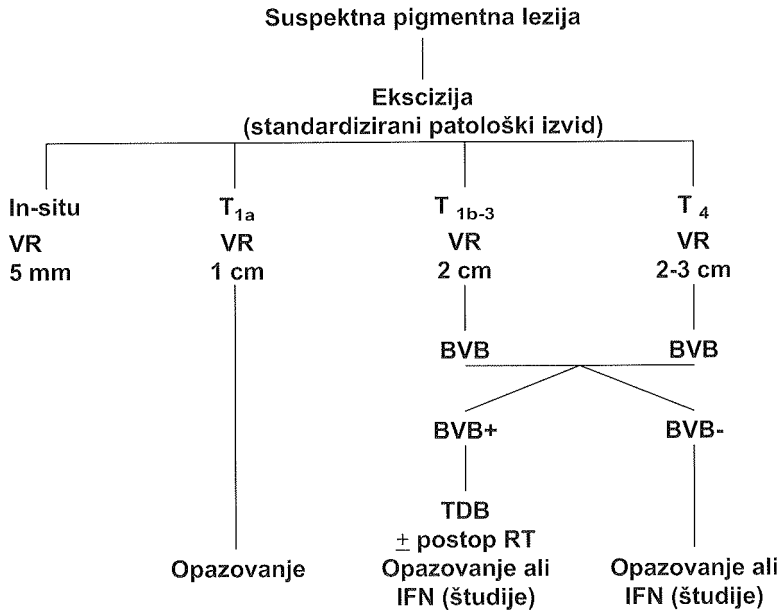
Biopsijo varovalne bezgavke napravimo pri bolnikih z melanomom debeline več kot 1 mm. Zaradi zahtevnosti metode, ki je možna ob sodelovanju različnih strokovnjakov, se biopsija varovalne bezgavke izvaja samo na specializiranih institucijah.

Postoperativno obsevamo področje primarnega tumorja v primerih, ko radikalni posegi niso možni ali v primerih posebnih entitet (mukozni, neurotropni melanom). Področja bezgavčnih lož postoperativno obsevamo, kadar obstaja sum na mikroskopski ostanek (število prizadetih bezgavk, preraščanje ovojnice). Paliativno obsevanje (zasevkov) je prav tako pomembno, saj je odgovor na sistemsko zdravljenje zelo nizek.

Sistemsko zdravljenje je danes še vedno nezadovoljivo, s kemoterapijo dosežemo odgovor pri največ 25% bolnikov (popolni 5%).

Standardnega adjuvantnega zdravljenja melanoma ni, priporočljivo pa je zdravljenje z interferonom v srednjih in nizkih dozah, ki podaljša bolezniprosti interval. Vsem bolnikom z vmesnim in visokim tveganjem se zato priporoča sodelovanje v kliničnih študijah.

Bolnike z melanomi debeline manj kot 1 mm spremljamo 5 let, bolnike z vmesnim in visokim tveganjem za ponovitev bolezni pa doživljenjsko.



Slika 1. Smernice za zdravljenje primarnega melanoma.

VR – varnostni rob, BVB – biopsija varovalne bezgavke, TDB – terapevtska disekcija bezgavk, RT – radioterapija, IFN – interferon

Uvod

Maligni melanom kože (MM) je vse do osemdesetih let veljal v svetu in Sloveniji za relativno redko bolezen (cca 1% vseh rakavih bolnikov). V zadnjih

dvajsetih letih pa se stanje spreminja. 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 narašča, pri ženskah nekoliko bolj kot pri moških. Leta 1988 je bila incidenca za moške 5.3, za ženske pa 4.7 (na 100.000), z največjo pogostnostjo v srednjem starostnem obdobju. V letu 1999 pa je bila incidenca pri moških 11 in pri ženskah 13. V otroški dobi in adolescenci je relativno redka bolezen. Leta 1988 je bilo število novoodkritih melanomov pri moških 50 in pri ženskah 47; v letu 1999 pa je bilo 106 novoodkritih melanomov pri moških in 134 pri ženskah.

Preventiva

Razvoj melanoma je povezan z izpostavljenostjo sončnim žarkom. Kar dve tretjini melanomov lahko specifično povežemo z vplivom ultravijoličnih žarkov iz sončnega spektra. Pomemben je način izpostavljanja sončnim žarkom, melanom je pogostejši pri t.i. »brutalnem« sončenju, ko gre za sicer kratkotrajnejšo ekspozicijo brez zaščite s posledičnimi opeklinami. Kateri del ultravijoličnega spektra (UV-A in UV-B) je najnevarnejši, še ni znano, nekatere raziskave pa kažejo na pomen UV-A žarkov, kar je pomembno zaradi uporabe solarijev. Avstralska zveza za boj proti raku priporoča:

- Najpomembnejša je fizična zaščita pred direktnim vplivom sončnih žarkov, predvsem 2 uri pred in 2 uri po sončnem poldnevu. Zaščito predstavljajo oblačila, klobuki, senčila (sončniki), ipd.
- Zaščitne kreme so samo dodatna zaščita in ne morejo nadomestiti fizičnega ščitenja pred soncem. Smiselna je uporaba mazil z zaščitnim faktorjem najmanj 15 v širokem delu sončnega spektra (UV-A!). Pri kopanju je potrebno uporabljati vodoodporne kreme, zaščitne sloje pa je tudi potrebno obnavljati.
- Potrebno je opozoriti na potencialno tveganje umetnega sončenja.

Samopregledovanje

Z ozirom na hitro naraščanje incidence malignega melanoma, kot tudi zaradi dejstva, da je za ozdravitev potrebno ukrepanje v zgodnji fazi bolezni, postaja vse bolj pomembno samopregledovanje. V nekaterih razvitih državah si bolniki sami postavijo pravilno diagnozo v 60 – 70% primerov. Na zgodnjo detekcijo kožnega malignega melanoma močno vpliva stopnja osveščenosti in zaskrbljenosti posameznika.

Osveščen človek bi moral vedeti, da načelno velja vsaka pigmentna sprememba, ki se večja, spreminja barvo ali obliko, ki krvavi ali se na enem delu dvigne nad nivo ostale lezije, kot sumljiva za maligni melanom. Tem bolj to velja za pigmentne spremembe, pri katerih se na površini pojavi erozija ali ulceracija.

Ljudje s številnimi pigmentnimi nevusi (> 50) bi se morali vsaj enkrat letno pregledati pri strokovnjaku.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ MALIGNEGA MELANOMA

Vzroki za nastanek malignega melanoma so verjetno številni, tako kot velja za večino rakavih bolezni. Genetski in biološki defekti, ki so odgovorni za transformacijo melanocitov v melanomske celice so še neznani. Kot dejavnike tveganja ocenjujemo:

Genska dispozicija (famiarni maligni melanom)

Čprav je etiologija še pomankljivo pojasnjena, lahko odkrijemo pri 5 – 8% bolnikov takoimenovano famiarno obliko malignega melanoma, za katero je značilno:

- bolezen se pojavlja pri več posameznikih znotraj družine in v povprečju 10–20 let prej kot pri sporadičnih primerih,
- posamezniki imajo večkrat sinhrono/metahrono multiple maligne melanome.

Za nastanek bolezni je največkrat odgovoren (odvisno glede na različne populacije) avtosomno dominantni gen p16 (CMM2 -9p21), ki ima okoli 70% penetranco. V redkih primerih je za nastanek bolezni odgovoren gen CMM1 (1p36) ali pa drugi še neodkriti geni.

Pri vseh bolnikih, pri katerih sumimo na osnovi družinske anamneze (melanom pri več družinskih članih, običajno zelo zgodaj in multipli primarni melanomi) na famiarno obliko, je možno onkološko genetsko svetovanje in genetsko testiranje na mutiran gen p16.

Pigmentni nevusi

Večina kožnih melanomov nastane v zdravi koži, vendar se pogosteje pojavljajo pri ljudeh z velikim številom pigmentnih znamenj. Tveganje za nastanek melanoma je pri tistih, ki imajo v srednjih letih na koži več kot 50 pigmentnih znamenj 4.8-krat večje, kot pa pri tistih, ki imajo na koži manj kot 10 pigmentnih znamenj.

Posebna vrsta melanocitnih pigmentnih znamenj so atipični pigmentni nevusi (displastični nevusi). Ti so večji od 6 mm v premeru, nehomogeno pigmentirani, neostro ali policiklično omejeni, nesimetrični in nepravilne oblike. Prvi jih je opisal Clark leta 1978 v okviru B – K mole sindroma. Mnogi menijo, da so pomemben dejavnik tveganja za razvoj kožnega malignega melanoma.

Kot dejavnik tveganja za razvoj malignega melanoma so pomembni še kongenitalni pigmentni nevusi, ki so opazni že ob rojstvu ali pa se pojavijo v prvih tednih življenja.

Rastejo skladno z rastjo organizma. Najdemo jih v koži pri 1 – 2% novorojenčkov. Po velikosti kongenitalne nevuse delimo v tri podskupine:

- male kongenitalne nevuse (premer do 1.5 cm),
- srednje kongenitalne nevuse (premer 1.5 – 20 cm),
- velike kongenitalne nevuse (premer nad 20 cm).

Malih kongenitalnih nevusov klinično ni mogoče ločiti od drugih pigmentnih nevusov, večji pa so navadno verukoidne površine, nepravilno oblikovani in

porasli z dlakami. Življenjsko tveganje za nastanek malignega melanoma v velikem kongenitalnem nevusu je 2 – 30%, v srednje velikem kongenitalnem nevusu pa <4%.

Melanom nastane v srednje velikem kongenitalnem nevusu navadno po puberteti, v velikem kongenitalnem nevusu pa lahko že v zgodnjem otroštvu.

Bolnike s srednjimi in velikimi kongenitalnimi nevusi je potrebno redno kontrolirati, v primeru sumljivih sprememb pa svetujemo odstranitev spremenjenega dela nevusa. Dermoabrazije ne delamo več, saj večina melanomov v teh nevusih vznikne v globljih plasteh kože, ki jih dermoabrazija ne doseže.

Sončni žarki

Epidemiološke raziskave kažejo, da sta incidenca in umrljivost za malignim melanomom večji pri tistih belcih, ki imajo malo kožnega pigmenta (kožni tip I in II) in živijo v krajih z velikim številom sončnih dni v letu in z močno intenzivnostjo ultravijoličnih žarkov (UV). Razvoj malignega melanoma je verjetno povezan z večkratnimi sončnimi opeklinami v mladosti in ne toliko s kumulativno dozo ultravijoličnih žarkov.

Kožni tip

Glede na sposobnost pigmentiranja ločimo pri belcih štiri klinične tipe kože. Na podlagi kožnega tipa (polti) je mogoče oceniti tveganje za pojav primarnega kožnega malignega melanoma. Svetla koža (tip I in II), ki je na soncu hitro opečena in malo porjavi, predstavlja pomemben dejavnik tveganja.

Tveganje za nastanek melanoma je pri pegastih rdečelascih (kožni tip I) 4.7x večje kot pri tistih s kožnim tipom III in IV.

Lentigo maligna

Lentigo maligna (preblastomatosus melanotica, melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh, Hutchinsonova pega) je pigmentna sprememba v nivoju kože, ki nastane običajno na soncu izpostavljenih delih kože po 40. letu starosti, pogosto pri starejših ljudeh. Največkrat se pojavi na obrazu. Je do otroške dlani velika, nepravilno oblikovana, neenakomerno pigmentirana, ostro omejena lisa, ki se počasi veča.

Prominenca v predelu te spremembe je znak razvoja malignega melanoma (lentigo maligna melanom), kar se z leti pogosto zgodi.

Diagnozo postavimo s kliničnim pregledom ali dermatoskopsko.

Potrebna je operativna odstranitev z varnostnim robom 5 mm.

Maligni melanom

Pomemben dejavnik tveganja je tudi maligni melanom sam. Tveganje za nastanek novega primarnega tumorja v prvih dveh letih po odstranitvi malignega melanoma je mnogo večje kot pri zdravih ljudeh.

KLINIČNA DELITEV

V preteklosti se je pojavilo več sistemov klasifikacije v posamezne stadije, ki pa niso upoštevali globine invazije. Izkazalo se je, da sta najpomembnejša globina invazije po Clarku in kasneje še pomembnejša debelina tumorja. Sistem klasifikacije tako upošteva kot najbolj pomemben prognostični dejavnik debelino melanoma po Breslowu kot opredelitev T, sicer pa vključuje standardne elemente TNM klasifikacije. V novi reviziji sta upoštevani debelina tumorja (Clarkovi nivoji samo pri T₁ tumorjih) in ulceracije za primarni tumor (T kategorija). Pri N sta upoštevani število pozitivnih bezgavk (in ne velikost) in razmejitev med mikro in makrozasevki. Za oddaljene zasevke (M) pa sta pomembni umestitev zasevkov in zvišana serumska koncentracija laktatne dehidrogenaze (LDH).

Tabela 1. TNM klasifikacija malignega melanoma

T klasifikacija	Debelina	Ulceracija
T ₁ a	< 1.0 mm	ne , Clark II/III
b		da ali Clark IV/V
T ₂ a	1.01 – 2.0 mm	ne
b		da
T ₃ a	2.01 – 4.0 mm	ne
b		da
T ₄ a	> 4.0 mm	ne
b		da

N klasifikacija	Št. prizadetih bezgavk	Mikro/makro
N ₁ a	1 bezgavka	mikrozasevek
b		makrozasevek
N ₂ a	2 – 3 bezgavke	mikrozasevek
b		makrozasevek
c	-	in transit zasevki/sateliti brez prizadetih bezgavk
N ₃	4 ali več bezgavk ali N ₁ + N _{2c}	

M klasifikacija	Mesto metastaz	Serumska LDH
M _{1a}	koža, podkožje, bezgavke	normalna
M _{1b}	pljuča	normalna
M _{1c}	vse druge lokalizacije	normalna
	katerakoli lokalizacija	zvišana

Bolnike z malignim melanomom glede na TNM klasifikacijo uvrstimo v stadije kot je navedeno v tabeli 4.

Tabela 2. Stadiji malignega melanoma

Klinični				Patološki		
	T	N	M	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀	T _{is}	N ₀	M ₀
IA	T _{1a}	N ₀	M ₀	T _{1a}	N ₀	M ₀
IB	T _{1b}	N ₀	M ₀	T _{1b}	N ₀	M ₀
	T _{2a}	N ₀	M ₀	T _{2a}	N ₀	M ₀
IIA	T _{2b}	N ₀	M ₀	T _{2b}	N ₀	M ₀
	T _{3a}	N ₀	M ₀	T _{3a}	N ₀	M ₀
IIB	T _{3b}	N ₀	M ₀	T _{3b}	N ₀	M ₀
	T _{4a}	N ₀	M ₀	T _{4a}	N ₀	M ₀
IIC	T _{4b}	N ₀	M ₀	T _{4b}	N ₀	M ₀

Klinični				Patološki		
	T	N	M	T	N	M
III*	T _{1a} – T _{4b}	N ₁	M ₀			
		N ₂	M ₀			
		N ₃	M ₀			
IIIA				T _{1-4a}	N _{1a}	M ₀
				T _{1-4a}	N _{2a}	M ₀
IIIB				T _{1-4b}	N _{1a}	M ₀
				T _{1-4b}	N _{2a}	M ₀
				T _{1-4a}	N _{1b}	M ₀
				T _{1-4a}	N _{2b}	M ₀
				T _{1-4a/b}	N _{2c}	M ₀
IIIC				T _{1-4b}	N _{1b}	M ₀
				T _{1-4b}	N _{2b}	M ₀
				T ₁₋₄	N ₃	M ₀
IV	T ₁₋₄	N ₁₋₃	M _{1a-c}	T ₁₋₄	N ₁₋₃	M _{1a-c}

* v III. stadiju ni kliničnih podskupin

PROGNOZA

Preživetje bolnikov v Avstraliji je visoko, relativno petletno preživetje je 89%. Relativno petletno preživetje v Sloveniji je za obdobje 1993-97 nekoliko nižje (76%), pri ženskah 79% in pri moških 73%. Prognoza se je v Sloveniji izboljševala, kot kaže primerjava obdobj, prikazana v tabeli 5.

Tabela 3. Odstotek preživetja bolnikov z melanomom v Sloveniji

	1978-82	1983-87	1988-92	1993-97
Moški	40 %	42 %	49 %	73 %
Ženske	61 %	60 %	67 %	79 %

izboljšanje preživetja lahko po obdobjih razložimo s poenotenjem pristopov pri zdravljenju, zgodnejšim odkrivanjem, zdravstveno prosveto prebivalstva.

Visoko preživetje v Avstraliji lahko povežemo z zgodnjim odkrivanjem in učinkovitim zdravljenjem. Podatki kažejo, da je mediana debelina tumorjev ob diagnozi v Avstraliji nizka (0.75 mm). V Sloveniji je relativno visok odstotek nodularnega melanoma, prav tako je globina invazije praviloma višja.

Preživetje bolnikov glede na prognostične dejavnike in stadij je predstavljeno v naslednji tabeli (prirejeno po Balch et al, 2001)

Tabela 4. Odstotek preživetja glede na stadij ($T_{1-4} N_0 M_0$) malignega melanoma – primarni tumor

Stadij	T ($N_0 M_0$)	Število bolnikov	5-letno preživetje % (\pm SE)	10-letno preživetj % (\pm SE)
I A	T_{1a}	4.510	95.3 \pm 0.4	87.9 \pm 1.0
I B	T_{1b}	1.380	90.9 \pm 1.0	83.1 \pm 1.5
	T_{2a}	3.285	89.0 \pm 0.7	79.2 \pm 1.1
II A	T_{2b}	958	77.4 \pm 1.7	64.4 \pm 2.2
	T_{3a}	1.717	78.7 \pm 1.2	63.8 \pm 1.7
II B	T_{3b}	1.523	63.0 \pm 1.5	50.8 \pm 1.7
	T_{4a}	563	67.4 \pm 2.4	53.9 \pm 3.3
II C	T_{4b}	978	45.1 \pm 1.9	32.3 \pm 2.1

Bolnike s primarnim malignim melanomom tako lahko razvrstimo v 3 skupine :

- **LR** (low risk) skupina : bolniki z dobro prognozo (stadij IA),
- **IR** (intermediate risk) skupina : bolniki z vmesno prognozo (stadij IB, IIA),
- **HR** (high risk) skupina : bolniki s slabo prognozo (stadij IIB, IIC in III).

Tabela 5. Odstotek preživetja glede na stadij (T₁₋₄ N₁₋₂ M₀) malignega melanoma – zasevki v področnih bezgavkah

Stadij	N	Število bolnikov	5-letno preživetje % (\pm SE)	10-letno preživetje % (\pm SE)
IIIA	N _{1a}	252	69.5 \pm 3.7	63.0 \pm 4.4
	N _{2a}	130	63.3 \pm 5.6	56.9 \pm 6.8
IIIB *	N _{1a}	217	52.8 \pm 4.1	37.8 \pm 4.8
	N _{2a}	111	49.6 \pm 5.7	35.9 \pm 7.2
	N _{1b}	122	59.0 \pm 4.8	47.7 \pm 5.8
	N _{2b}	93	46.3 \pm 5.5	39.2 \pm 5.8
	N _{1b}	98	29.0 \pm 5.1	24.4 \pm 5.3
IIIC *	N _{1b}	98	29.0 \pm 5.1	24.4 \pm 5.3
	N _{2b}	109	24.0 \pm 4.4	15.0 \pm 3.9
	N ₃	396	26.7 \pm 2.7	18.4 \pm 2.5

* z ulceracijo primarnega melanoma

Tabela 6. Odstotek preživetja glede na stadij (T₁₋₄ N₁₋₂ M₁) malignega melanoma – oddaljene metastaze

Stadij	M	Število bolnikov	5-letno preživetje % (\pm SE)	10-letno preživetje % (\pm SE)
IV	M 1a	179	18.8 \pm 3.0	15.7 \pm 2.9
	M 1b	186	6.7 \pm 2.0	2.5 \pm 1.5
	M 1c	793	9.5 \pm 1.1	6.0 \pm 0.9

Ker sta prognoza in morebitno dodatno zdravljenje odvisni (predvsem) od prognostičnih dejavnikov primarnega tumorja, je izredno pomemben korektni patohistološki izvid. Standardni izvid, ki mora biti obvezen za vse ustanove, ki zdravijo maligni melanom, je predstavljen v tabeli 7.

Tabela 7. Kirurška patologija – standardizirani izvid

	PRIMARNI MELANOM
	Ni rezidualnega malignega melanoma
	Tip tumorja
	Maligni melanom ...
	Nivo in globina
	Clark ...
	Debelina ... mm
	...
	Površinska rast
	Ni radialne rasti
	Prisotna je radialna rast SSM tipa

Tabela 7. Kirurška patologija – standardizirani izvid

	Prisotna je radialna rast LMM tipa
	Prisotna je radialna rast ALM tipa
	Prisotna je radialna rast neopredeljenega tipa
	Radialne rasti ni mogoče oceniti
	Vertikalna rast
	Ni vertikalne rasti
	Prisotna je vertikalna rast epiteloidnoceličnega tipa
	Prisotna je vertikalna rast vretenastoceličnega tipa
	Prisotna je vertikalna rast mešanoceličnega tipa
	Vertikalne rasti ni mogoče oceniti
	Ulceracija
	Ni ulceracije
	Prisotna je ulceracija, široka ... mm
	Ulceracije ni mogoče oceniti
	Pigmentacija
	Tumor ni pigmentiran
	Pigmentacija je blaga do zmerna
	Tumor je močno pigmentiran
	Limfocitni infiltrat na bazi
	V bazi tumorja ni limfocitne infiltracije
	V bazi tumorja je blaga limfocitna infiltracija
	V bazi tumorja je znatna limfocitna infiltracija
	Limfocitne infiltracije v bazi tumorja ni mogoče oceniti
	Znaki regresije
	Ni znakov regresije tumorja
	Prisotni so znaki regresije tumorja
	Znakov regresije tumorja ni mogoče oceniti
	Spremljajoči melanocitni nevus
	Ni znakov spremljajočega nevusa
	Prisoten je spremljajoči melanocitni ... nevus
	Vaskularna invazija
	Ni vaskularne invazije
	Prisotna je vaskularna invazija
	Vaskularne invazije ni mogoče oceniti ...

Tabela 7. Kirurška patologija – standardizirani izvid

	Satelitski infiltrati
	Ni satelitskih infiltratov
	Prisotni so satelitski infiltrati
	Satelitskih infiltratov ni mogoče oceniti ...
	Stranski ekscizijski robovi
	Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani
	Tumor vrašča v stranski kirurški rob
	Stranskih kirurških robov ni mogoče oceniti
	Kirurški rob v globini
	Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran
	Tumor vrašča v kirurški rob v globini
	Kirurškega roba v globini ni mogoče oceniti ...
	Koža zunaj tumorja
	Koža zunaj tumorja je brez posebnosti
	Na koži zunaj tumorja je
	– aktinična keratoza
	– melanocitna hiperplazija
	– ločeni melanocitni ... nevus
	...
	BEZGAVKE
	Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgav in številom vseh izoliranih bezgavk)
	Največja metastatska bezgavka meri ...
	Tumor ne vrašča v perinodalno tkivo
	Tumor vrašča v perinodalno tkivo
	...

Klinična diagnoza kožnega melanoma

Ob postavljanju diagnoze malignega melanoma (posebno kadar gre za začetne spremembe) upoštevamo poleg kliničnega pregleda še anamnestične podatke, ki naj zajemajo zgodovino pregledovane spremembe, morebitnih prejšnjih sprememb in družinsko anamnezo.

Bolniki navadno nekaj mesecev pred obiskom zdravnika opažajo spreminjanje barve, velikosti in površine pigmentne lezije, redkeje tudi spremembo obli-

ke in omejenosti. Spreminjanje velikokrat spremlja občutek srbenja v predelu pigmentacije, kar pa je opozorilni znak samo ob sočasnih odgovarjajočih kliničnih kriterijih za maligni melanom.

Običajni pigmentni nevusi, od katerih moramo razlikovati začetni maligni melanom, so pigmentni tumorji, premera 2 – 5 mm. So homogene rjave barve, ki lahko variira od svetlo rjave, do skoraj črne, pravilne okrogle ali ovalne oblike in so ostro omejeni od okolice. Velikokrat so v nivoju kože, neredko pa se enakomerno bočijo nad kožni nivo.

Osnovno vodilo pri klinični diagnozi začetnega malignega melanoma so nepravilnosti pigmentne spremembe. Tako je maligni melanom nehomogeno pigmentiran, neostro ali policiklično omejen, nesimetričen in nepravilne oblike. Premer ponavadi presega 5 mm.

V klinični diagnostiki kožnega malignega melanoma je splošno sprejet t.i. **A** (asymetry), **B** (borders), **C** (colour), **D** (diameter), **E** (elevation) sistem.

- A** (nesimetričnost): pigmentna sprememba je nesimetrične in nepravilne oblike.
- B** (omejitev): omejitev malignega melanoma je nepravilna, odsekana ali zabisana.
- C** (barva): nehomogeno obarvanje pigmentacije, ki je večbarvna (lividna, modra, siva, rjava, rdeča), vsaj na enem mestu pa skoraj vedno črna, je zelo pomemben klinični diagnostični kriterij.
- D** (premer): povrhnje se raztezajoči kožni maligni melanom je v premeru navadno večji od 6 mm, kar pa ne velja za nodularni maligni melanom. Večji od 6 mm so velikokrat tudi navadni pigmentni nevusi, predvsem pa kongenitalni pigmentni nevusi, ki so benigni, tako da premer pigmentacije ne zadošča za postavitvev ali zavrnitev diagnoze malignega melanoma.
- E** (dvig dela tumorja nad nivo kože): melanom se v določeni fazi invazije ponavadi na enem delu pigmentacije dvigne nad nivo ostale lezije. Kriterij nekateri opuščajo, ker lahko zdravnika zavede, saj se številni benigni papilomatozni nevusi bočijo nad kožni nivo.

Splošno sprejeti **ABCDE** sistem klinične diagnostike malignega melanoma ni primeren za postavitvev diagnoze amelanotičnega malignega melanoma, ki se največkrat izrazi le kot gladka, rožnata papula ali plak.

V diferencialni diagnozi moramo poleg navadnega pigmentnega nevusa upoštevati še: Clarkov nevus, Spitz nevus, pigmentirani bazaliom, hemangiom, nevus coeruleus (plavi nevus), pigmentirano seboroično veruko in nekatere redke tumorje kožnih priveskov.

Dermatoskopija

Dermatoskopija (dermoskopija, epiluminescenčna mikroskopija, površinska mikroskopija) je dokaj nova, vendar uveljavljena klinična diagnostična metoda, ki

omogoča natančnejšo diagnostiko, predvsem začetnih kožnih malignih melanomov in drugih pigmentnih sprememb kože. Pri tej ne-invazivni metodi gre za uporabo leče (sistema leč), imerzijskega olja in močne vpadne svetlobe. Izkušenemu dermatologu omogoča natančen pregled posameznih delov pigmentne spremembe do globine dermoepidermalne meje.

Slabost dermatoskopije je v tem, da je za ustrezno vrednotenje strukturnih značilnosti v pigmentni spremembi potrebno usmerjeno dermatoskopsko znanje in veliko izkušenj. Zbrani strokovnjaki iz vsega sveta vsako leto dopolnjujejo diagnostične kriterije. Zadnje dve leti uporabljamo predvsem tri analizne sheme (analiza vzorcev, Stolz-ov index in Menzies-ov index).

Metoda je uporabna samo pri diagnostiki pigmentnih in vaskularnih sprememb kože in ne more nadomestiti patohistološke diagnoze.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Biopsija pigmentne lezije

Biopsijo napravimo samo pri sumljivih pigmentnih lezijah. Profilaktične ekscizije klinično benignih pigmentnih lezij ne delamo. Pri dvomljivih pigmentnih lezijah lahko lezijo nekaj časa tudi opazujemo, vendar samo v primeru ko lezija ni zelo sumljiva za maligni melanom, sicer je varnejša takojšna biopsija in histološka verifikacija.

Pri klinično jasnih malignih melanomih je indicirana terapevtska ekscizija in sočasna biopsija varovalne bezgavke. Biopsija pigmentne lezije naj bo ekscizija celotne lezije z lateralnim varnostnim robom 2 – 5 mm in v globino do podkožnega maščevja. Večji varnostni rob ni potreben, saj je 2 – 5 mm dovolj za benigne lezije (in 5 mm tudi za melanoma in situ), hkrati pa ne moti biopsije varovalne bezgavke, ki je indicirana pri malignem melanomu.

Samo izjemoma lahko napravimo »punch« biopsijo pri velikih suspektnih pigmentnih lezijah, kjer bi ekscizija povzročila nepotrebno mutilacijo (obraz). Pri tem moramo biti pozorni, da napravimo biopsijo najbolj sumljivega predela.

Kirurško zdravljenje primarnega melanoma

Zdravljenje primarnega melanoma je kirurško – ekscizija celotne lezije z varnostnim robom, ki je odvisen od debeline malignega melanoma. Minimalni varnostni rob je pri vseh invazivnih melanomih 1 cm (določen na osnovi 3 randomiziranih kliničnih študij). Maksimalni varnostni rob ni določen tako natančno, saj o tem nimamo zanesljivih podatkov randomiziranih študij. Priporočila so zato samo okvirna:

Tabela 8. Varnostni rob pri eksciziji melanoma

T	Debelina	Varnostni rob
pTis	melanoma in situ	5 mm
pT1	0 – 1 mm	1 cm
pT2 – 3	1 – 4 mm	2 cm
pT4	> 4 mm	2 – 3 cm

Varnostni rob v globino mora biti enak minimalnemu varnostnemu robu, ekscizija pod globoko fascijo pa ni potrebna. Pri vseh melanomih, pri katerih ni dosežen vsaj minimalni priporočen varnostni rob, je indicirana reekscizija. Primarno ekscizijo in eventualno reekscizijo napravimo običajno v lokalni infiltrativni anesteziji.

Zdravljenje primarnega melanoma je vedno združeno z biopsijo varovalne bezgavke, kadar pa gre za klinično prizadete bezgavke tudi s terapevtsko disekcijo bezgavčnih lož.

Kirurško zdravljenje bezgavk

Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstoja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Klinično delimo bezgavke na prizadete in neprizadete, patološko pa na mikro in makrozasevke. Makrozasevke diagnosticiramo klinično s palpacijo ali UZ in potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Mikrozasevke lahko diagnosticiramo samo s histološko preiskavo klinično neprizadetih bezgavk. Debelejši ko je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov v področnih bezgavkah. Tako ima vsaj 25% bolnikov z melanomom debeline 1,5 – 4 mm mikrozasevke v področnih bezgavkah že ob postavitvi primarne diagnoze.

Biopsija bezgavke

Pri vseh bolnikih z malignim melanomom in klinično prizadetimi bezgavkami je potrebna biopsija bezgavke. Napravimo aspiracijsko biopsijo s tanko iglo in citološko preiskavo dobljenega materiala. Samo izjemoma lahko napravimo kirurško biopsijo in histološko preiskavo, vendar pri tem vedno tvegamo tumorsko kontaminacijo in s tem lokalno ponovitev. V vseh primerih, ko ni možna aspiracijska biopsija s tanko iglo, kirurško biopsijo kombiniramo s histološko preiskavo po metodi zaledenelega reza in (v primeru pozitivnega rezultata) takojšnje terapevtske disekcije. Negativna citološka preiskava ne izključuje področnih zasevkov v klinično sumljivih bezgavkah in jo zato vedno ponovimo (lahko tudi po intervalu nekaj tednov).

Pri bolnikih s klinično neprizadetimi bezgavkami opravimo biopsijo varovalne bezgavke.

Disekcija področnih bezgavčnih lož

Delimo jo na izbirno (elektivno) in terapevtsko. Pri izbirni disekciji odstranimo klinično neprizadete bezgavke, pri terapevtski pa citološko potrjene metastatske bezgavke.

Izbirna odstranitev bezgavk (elektivna disekcija)

Razlog za izbirne disekcije področnih bezgavk pri bolnikih z malignim melanomom je bil že prej omenjeni visok odstotek mikrozasevkov. Pričakovanja, da bomo s tem dosegli izboljšanje preživetja pa so na osnovi rezultatov prospektivnih randomiziranih študij potrdili le pri zelo majhni podskupini bolnikov mlajših od 60 let z neulceriranim melanomom debeline 1 – 2 mm. Pri vseh drugih bolnikih preživetja ne izboljšamo ob tem, da operacije povzročajo precejšno trajno morbiditeto.

Izbirnih disekcij zato ne delamo več. Predvsem pa imamo danes na voljo biopsijo varovalne bezgavke, s pomočjo katere lahko zanesljivo določimo prisotnost mikrozasevkov v področnih bezgavkah. Tako napravimo (terapevtsko) disekcijo samo pri bolnikih s pozitivnim rezultatom po biopsiji varovalne bezgavke, pri vseh drugih pa se izognemo nepotrebnim operacijam in s tem posledični morbiditeti.

Terapevtska disekcija bezgavk

To je radikalna odstranitev metastatskih bezgavk v posameznih področnih bezgavčnih ložah (vrat, pazduha, dimlje). Pri tem moramo upoštevati vsa načela onkološke kirurgije. Te vrste operacije naj izvaja le v to področje usmerjen kirurg z ustreznimi izkušnjami.

Vedno odstranimo celotno bezgavčno ložo v bloku. Ekstirpacija posameznih povečanih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko približno ocenimo iz števila odstranjenih bezgavk. Tako število odstranjenih bezgavk ne sme biti manjše od 15 pri vratnih disekcijah, 10 pri disekciji pazduhe in 5 pri ingvinalni disekciji.

Ingvinalno disekcijo razen izjemoma (starejši bolniki s spremljajočimi boleznimi in negativni UZ ali CT iliakalne regije) vedno kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk. Tudi po primerno opravljenem kirurškem posegu so možne ponovitve, še zlasti pogosto v področju vratu.

Biopsija varovalne bezgavke

To je poseg, pri katerem tesno sodelujejo kirurg, specialist nuklearne medicine in patolog, ki je posebej usmerjen v patologijo malignega melanoma. Najprej s pomočjo limfoscintigrafije določimo v katere bezgavčne lože drenira limfa iz področja primarnega melanoma in koliko je v posameznih ložah drenažnih (varovalnih) bezgavk.

V ta namen uporabljamo s Tc99m markiran nanokoloid, ki ga injiciramo ob primarni melanom ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji markiramo na kožo. Tik pred samo operacijo nato na ista mesta, kamor smo injicirali Tc99m nanokoloid, injiciramo še Patent Blue modrilo. To nam omogoči, da so varovalne bezgavke tudi modro obarvane. Varovalno bezgavko ločimo od ostalih bezgavk in maščevja s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost in s pomočjo njene modre obarvanosti.

Vsako varovalno bezgavko natančno preišče patolog. Vedno se napravi serijsko rezanje bezgavke in v primeru negativnega izvida še imunohistokemija. Intraoperativna histološka preiskava po metodi zaledenelega reza je premalo zanesljiva in se je zato ne opravlja. Biopsija varovalne bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože.

Lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in mikrozasveki v drugih bezgavkah iste lože) je manj kot 5%. Napravimo jo pri vseh bolnikih z melanomom debelejšim od 1 mm in klinično negativnimi bezgavkami. Pri tanjših melanomih je verjetnost mikrozasvekov v področnih bezgavkah manjša kot 2% in zato biopsija varovalne bezgavke ni indicirana. Pri vseh bolnikih s pozitivno varovalno bezgavko je indicirana disekcija celotne bezgavčne lože (kot pri terapevtski disekciji).

Glede na tehnično zahtevnost metode, ki zahteva natančno sodelovanje različnih zgoraj naštetih strokovnjakov, se metoda izvaja samo na specializiranih institucijah.

Neznan primarni melanom

Pri približno 4 – 12% melanomov odkrijemo zasevke v bezgavkah (ali zelo redko sistemsko) brez prisotnosti sočasnega primarnega melanoma, prav tako pa tudi ni anamnestičnih podatkov o predhodnem primarnem melanomu. Zdravljenje je enako kot v primeru področnih zasevkov ob znanem primarnem melanomu – to je terapevtska disekcija celotne bezgavčne lože. Preživetje teh bolnikov se ne razlikuje od preživetja bolnikov z znanim primarnim melanomom (in enakim številom prizadetih bezgavk).

Lokoregionarna ponovitev

Pri določenem odstotku bolnikov z debelim primarnim melanomom bo prišlo do lokalne ponovitve in transit zasevkov ali zasevkov v področnih bezgavkah. Diagnozo potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Prvi lokalni recidiv ali in transit zasevke odstranimo s tako širokim varnostnim robom, da je možno rano primarno zašiti. Pri ponovitvi v področnih bezgavčnih ložah napravimo terapevtsko disekcijo bezgavčne lože. Pri ponovnih recidivih na ekstremitetah je možna izolirana perfuzija ali infuzija uda z visokimi dozami citotoksičnih agensov. Če je le možno, te bolnike vključimo v različne klinične študije. Pri vseh bolnikih s kožnimi metastazami je indicirano skrbno spremljanje, saj je verjetnost multiplih sistemskih zasevkov velika.

RADIOTERAPIJA

Nekdaj uveljavljeno mnenje, da melanom spada med radiorezistentne bolezni, danes ne velja več. Dejstva, ki opredeljujejo vlogo in izvedbo radioterapije (XRT) pri zdravljenju melanoma so naslednja:

- 50-85 % odgovor na obsevanje, kar je mnogo več kot pri katerikoli drugi nekirurški metodi;
- jasen odnos velikost tumorja-učinek;
- večja učinkovitost višjih dnevni odmerkov doze, vendar le v retrospektivnih raziskavah;
- glede občutljivosti na obsevanje se posamezni tumorji med seboj precej razlikujejo, kar se odraža v širokem intervalu zaupanja ob sicer nizkem razmerju α/β .

1. Indikacije za XRT

1.1. Primarni tumor

Po eksciziji – adjuvantna XRT:

- neradikalna ekscizija (R1 ali R2) oz. reseksijski rob ≤ 5 mm od roba tumorja (ko dodatna ekscizija ni več možna);
- steliški nodusi v okolici primarnega tumorja;
- zgodnji ali multipli recidivni tumorji oz. lokalni recidiv s perinevralno invazijo;
- neurotropni dezmozoplastični melanom;
- mukozni melanom.

Brez ekscizije – terapevtska XRT:

- neresektabilne lezije (npr. obsežen lentigo maligna melanom obraza, mukozni melanom);
- bolniki, ki odklonijo operacijo.

1.2. Regionalno razširjena bolezen

Po kirurški disekciji področnih bezgavk – adjuvantna XRT:

- neradikalna disekcija;
- multiple (≥ 2) pozitivne bezgavke;
- premer prizadete bezgavke ≥ 3 cm;
- preraščanje bezgavčne kapsule;
- vraščanje v okolne structure (npr. obušesno slinavko, mišico obračalko);
- prizadete parotidna(e) bezgavka(e);
- po operaciji recidiva.

Brez disekcije regionalnih bezgavk – terapevtska XRT:

- bolniki, ki odklonijo operacijo;
- medicinske kontraindikacije za operacijo.

1.3. Sistemsko razširjena bolezen

- primarna radikalna terapija obsežnih kožnih zasevkov;
- adjuvantna XRT po operaciji solitarnih zasevkov (možganske in pljučne metastaze);
- paliativno zdravljenje zasevkov, ki povzročajo simptome.

2. Tumorska doza (TD)

2.1. Režim obsevanja

Obsevamo z dnevnimi odmerki med 2.5 Gy (pazduha, dimlje) in 6 Gy (XRT primarnega tumorja, kožnih zasevkov oz. v ORL področju; paliativna XRT) oz. do 10 Gy (paliativna XRT).

Z nižjimi dnevnimi odmerki (2.5 – 4 Gy) obsevamo 5-krat/teden, z višjimi (>4 Gy) pa 1 – 3-krat/teden. Režim obsevanja je individualno prilagojen dani klinični situaciji.

2.2. Ravni TD

V vseh izračunih ekvivalentnih TD se uporablja α/β 2 Gy in zanemari časovni faktor.

Terapevtska XRT

Ekvivalentna TD = 70 Gy (priporočeni odmerek doze [doza na frakcijo, d/fr] = 6 Gy)

Adjuvantna XRT

- ORL področje: TD = 60 Gy (priporočena d/fr = 6 Gy)
- + boost doza ob preraščanju bezgavčne kapsule do 64 Gy
- pazduha, dimlje: TD = 50 Gy (priporočena d/fr = 2.5 Gy)
- + boost doza na ležišče bezgavk, do 56 Gy
- + ob preraščanju bezgavčne kapsule boost doza na ležišče bezgavk do 64 Gy
- možgani (po operaciji solitarne metastaze): TD = 36 Gy (priporočena d/fr = 3 Gy)
- + boost na ležišče metastaze do 50 Gy
- pljuča (po resekciji solitarne metastaze): TD = 50 Gy (R0-resekcija) oz. 60 Gy (R1/2- resekcija) na ležišče tumorja (priporočena d/fr = 3 Gy)

Paliativna XRT

TD = 24 – 50 Gy (priporočena d/fr = 4 – 10 Gy)

Tehnike obsevanja

Izbor tehnike obsevanja (tj. lega bolnika, orientacija obsevalnih polj in težkajne, energije oz. vrste žarka) je prilagojen posamezni klinični situaciji.

Adjuvantno zdravljenje

Standardnega adjuvantnega zdravljenja bolnikov z melanomom ni. Te bolnike zdravijo različno, največ z imunoterapijo. Zdravljenje z visokimi dozami interferona podaljša preživetje brez bolezni in celokupno preživetje, a ima zelo veliko stranskih učinkov, zato se ne uporablja standardno. Opravljene so bile tudi številne raziskave z interferonom v srednjih in nizkih dozah, ki so pokazale, da tovrstno zdravljenje podaljša preživetje brez bolezni, ne pa celokupno preživetje.

Glede na slabe prognostične dejavnike bolnikov z melanomom stadija IIB,C in III, takim bolnikom ponudim zdravljenje s srednjimi dozami interferona vsaj dve leti v okviru kliničnih študij.

Sistemska razširjena bolezen

Kemoterapija

Bolniki s sistemsko razširjenim melanomom imajo zelo slabo prognozo. Petletno preživetje je manjše od 5%. Standardno zdravljenje s kemoterapijo omogoča popolne odgovore pri manj kot 5% bolnikov in delne odgovore pri 25% bolnikov. V monoterapiji se uporablja DTIC (dimetil-triazeno-imidazol-karboksamid).

Z njim dosežemo odgovore pri 20% bolnikov. Ob rezistenci na DTIC je lahko učinkovita terapija s cisplatinom oz. njegovimi analogi. V zadnjem desetletju mnogo uporabljajo tudi kombinacije kemo- in imunoterapije. Tovrstne kombinacije sicer nimajo značilno višjih celokupnih odgovorov, vendar pa z njimi dosežemo več popolnih odgovorov.

Kot kemoterapijo uporabljamo:

- DTIC sam ali v kombinaciji z interferonom;
- Kombinirano kemoimunoterapijo, ki vsebuje cisplatin in interferon;
- Zdravljenje z drugimi zdravili oz. novimi zdravili poteka le v okviru kliničnih raziskav.

Glede na nizek odstotek odgovorov na sistemsko kemoterapijo, bolnikom s solitarnimi zasevki predlagamo operativne posege, saj jim le-ti lahko zagotovijo dobro paliacijo, nekaterim pa tudi podaljšano preživetje.

Resekcije so smiselne pri bolnikih s solitarnimi zasevki v možganih, pljučih, tankem črevesu in nekatere solitarne intraperitonealne ponovitve bolezni.

Ko je specifična terapija izčrpana, potrebujejo bolniki z razširjeno boleznijo dobro simptomatsko terapijo v okviru paliativne medicine.

Priporočila za spremljanje bolnikov

Spremljanje bolnikov s primarnim melanomom

Pregled bolnika, ki naj vsebuje palpacijo za ugotavljanje lokalne ponovitve, in-transit zasevkov, morebitne prizadetosti bezgavk in vsesplošni pregled kože za

odkrievanje novih primarnih melanomov in drugih tumorjev kože. Spremljanje naj bo:

- pri bolnikih v grupi **LR** (IA stadij) 3m + 3m + 6m + 1leto + 1leto + 1leto,
- pri bolnikih v grupi **IR** in **HR** pa prvi 2 leti na 3 mesece, nadaljnja 3 leta na 6m, nakar 1 x letno.

Preiskave za odkrivanje sistemskih metastaz (Rtg, UZ, CT, MRI) pri bolnikih s primarnim melanomom ne priporočamo rutinsko. Omenjene preiskave naj bi opravljali le, ko se pojavijo simptomi, ki govorijo za prisotnost zasevkov.

Diagnostika

1. anamneza, status
2. hemogram, DKS, testi jetrne in ledvične funkcije, LDH
3. Rtg pc, UZ abdomna
4. druge preiskave glede na simptome in anamnezo

Spremljanje bolnikov z metastatsko boleznijo

Ni podatkov, da bi redno spremljanje bolnikov z metastatskim melanomom po sistemski kemoterapiji ali obsevanju kakorkoli izboljšalo preživetje, zato priporočamo preglede ob pojavljanju simptomov.

SPECIFIČNA MESTA IN TIPI MELANOMA

Mukozni melanom

Mukozni melanom je redek (< 1%), pojavlja se v ustih, nosu, požiralniku, žolčniku, sečnici, zadnjiku, vulvi in nožnici; običajno brez posebnih simptomov. Zato ga na splošno odkrijemo pozno in je prognoza slaba. Razen izjemoma so pigmentne lezije na sluznicah redke, zato je vedno potrebno pomisliti na melanom pri odkritju le-teh, posebej v primeru (lažje dostopnih) sprememb na ustni sluznici.

Akralni lentiginozni melanom

Akralni lentiginozni melanom se pojavi na zadebeljeni koži podplatov in dlani, pri temnopoltih ljudeh je to predominantna lokalizacija melanoma. Diagnostika in zdravljenje se ne razlikujeta od postopkov pri drugih tipih melanoma. Zaradi lokalizacije so bolj priporočljivi lokalni režnji za pokrivanje defektov na podplatih ali kožni presadki iz iste lokacije drugega uda.

Subungualni melanom

Subungualni melanom je često težko odkriti zgodaj, zato je potrebna pozornost pri katerikoli pigmentaciji v področju nohtov. Prognoza je praviloma slab-

ša, ker je invazija ob odkritju že globoka. Diferencialno diagnostično prideta v poštev hematoma in glivična infekcija nohta.

Posebni problem so amelanotične lezije, zato je potrebna pozornost pri vseh procesih na nohtih. Najčešče sta prizadeta palca (rok in nog).

Dezmoplastični melanom

Dezmoplastični melanom je redka varianta melanoma, ki jo karakterizirajo vretenaste celice, skleroza dermisa (dezmoplazija) in nevrotropizem. Pri dezmoplastični in nevrotropnih lezijah je velika nevarnost ponovitve, ker so slabo omejeni, infiltrirajo živce in često amelanotični. Priporočeno je dodati vsaj 1 cm k siceršnjem varnostnem robu glede na debelino tumorja.

Multipli primarni melanom

Multipli primarni melanomi so relativno pogosti. Sočasni vznik 2 ali več primarnih tumorjev je sicer bolj izjemen, metahrono pa vzniknejo novi primarni tumorji pri 5% bolnikov. Multipli (metahroni) melanomi so sicer pogostejši pri bolnikih s številnimi atipičnimi nevusi, vendar lahko nastanejo pri kateremkoli bolniku z melanomom. Zdravljenje je odvisno od debeline vsakega posamičnega melanoma. Nobeno sistemsko zdravljenje do sedaj ni vplivalo na nastanek drugega (ali naslednjega) melanoma.

Melanom v otroštvu

Melanom je sicer redek pri otrocih mlajših od 12 let, vendar se klinične značilnosti ujemajo s tistimi pri odraslih. Diferencialno diagnostično pride v poštev pigmentirani Spitzev nevus. Klinično je obe entiteti težko ločiti, zato je priporočljiva ekscizijska biopsija. V primeru diagnoze melanom je smiselno še dodatno mnenje ali revizija histologije. Ko je melanom tako potrjen, se zdravljenje praviloma ne razlikuje od zdravljenja odraslih.

Melanom v nosečnosti

Raziskave niso mogle potrditi vpliva nosečnosti na prognozo. Čeprav so melanomi v nosečnosti običajno debelejši, nosečnost ne poslabša prognoze, ki je bistveno odvisna od invazije primarnega tumorja. Obstajajo podatki, da prehajajo melanomske celice skozi placento, vendar je to možno v primerih visoko napredovale bolezni. V primerih metastaz pri preživelih novorojenčkih so metastaze spontano izginile kmalu po rojstvu.

Čeprav nosečnost ne vpliva na prognozo, pa obstaja soglasno mnenje, da pri ženskah z debelejšimi melanomi (>1.5 mm) odsvetujemo zanositev vsaj dve leti po odstranitvi primarnega tumorja. Pri bolnicah, pri katerih je prišlo do področnega razsoja v bezgavke, pa odsvetujemo zanositev vsaj 5 let po disekciji bezgavk, saj je nevarnost sistemskega razsoja še mnogo večja (> 50%).

Zdravljenje primarnega melanoma in bezgavk se pri nosečnici ne razlikuje od siceršnjega zdravljenja, le v visoki nosečnosti je bolje ali počakati z disekcijo bezgavk oziroma inducirati zgodnejši porod zaradi predvidenega posega. V primeru diseminiranega melanoma je seveda potrebno upoštevati morebitni vpliv radioterapije in/ali sistemskega zdravljenja na plod.

Hormonska nadomestna terapija in oralna kontracepcija

Ni podatkov, da bi nadomestno zdravljenje s hormoni ali uporaba hormonske kontracepcije vplivala na vznik ali potek malignega melanoma.

Literatura

Alper JO. Congenital Nevi. Arch Dermatol 1985; 121: 734-5.

Ang KK, Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Frankenthaler RA, Garden AS, Goepfert H, Ha CS, Byers RM. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 795-8.

Anonymous. NIH Consensus Conference. Diagnosis and Treatment of Early Melanoma. JAMA 1992; 268: 1314-19.

Baer SJ, Schultz D, Synnestvedt M, et al. Desmoplasia and neurotropism. Cancer 1995; 76: 2242-7.

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(16): 3635-48.

Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas 1 to 4mm. Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993; 218: 262-9.

Bartenjev I. Površinska mikroskopija kože. V: Zbornik predavanj - 4. Kogojevi dnevi. Ljubljana: Dermatološka klinika, 1996: 175-80.

Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Vloga dermatologa v preventivi malignih tumorjev kože. Radiol Oncol 1999; 33 (Suppl 1): S80-5.

Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Epidemiologija, etiopatogenetski vplivi in možnosti preprečevanja malignih tumorjev kože. Zdr. Vestn., 1999; 68 (Suppl. 2): 25-8.

Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Hansen PV, Vondermaase H, Meder J. Clinical radiobiology of Malignant melanoma. Radiother Oncol 1989; 16: 169-82.

Burg G, Nestle F, Dummer R. Neue Erkenntnisse zum malignen Melanom. Dt Arztebl 1997; 94: A-1191-6.

Calabro A, Singletary SE and Balch CM. Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases. Arch Surg 1989; 124: 1051-5.

Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. Cancer 1995; 75: 478-94.

Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R and Mihm MC. Melanoma in children. N Engl J Med 1995; 332: 656-62.

Coates AS, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K, et al. Elective lymph node dissection in patients with primary melanoma of the trunk and limbs treated at the Sydney Melanoma Unit from 1960 to 1991. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 402-9.

Crowley NJ. Lymph node dissection in malignant melanoma. The case against elective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 223-46.

Drepper H, Kohler CO, Bastian B, et al. Benefit of elective lymph node dissection in subgroups of melanoma patients. Results of a multicenter study of 3616 patients. *Cancer* 1993; 72: 741-9.

Giles G, Staples M, McCredie M, et al. Multiple primary melanomas: an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. *Melanoma Res* 1995; 5: 433-8.

Golouh R, Bračko M, Frković Grazio S, Jančar J, Lamovec J, Noč G, Zidar V. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije. Ljubljana, Onkološki inštitut 1994.

Güven K, Kittler H, Wolff K, Pehamberger H. Cisplatin and carboplatin as secondline chemotherapy in dacarabazine resistant melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; 11: 411-5.

Heaton KM, El-Naggar A, Ensign LG, et al. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 1994; 219: 197-204.

Hill D, White V, Marks R, et al. Changes in sun-related attitudes and behaviours, and reduced sunburn prevalence in a population at high risk of melanoma. *Eur J Ca Prevent* 1993; 2: 447-56.

Holly EA and Cress RD. Melanoma and pregnancy. In: Gallagher RP and Elwood JM, eds. *Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma*. Kluwer, Boston 1994.

Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 661-8.

Holly EA, Cress RD and Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 943-50.

Illig L, Weidner F, Hundeiker M, et al. Congenital Naevi < 10 cm as Precursors to Melanoma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1274-81.

Incidenca raka v Sloveniji. Register raka Slovenije, Onkološki inštitut 2002.

Jonk A, Kroon BBR, Mooi WJ, et al. Value of therapeutic neck dissection in patients with melanoma. *Diagn Oncol* 1993; 3: 268-70.

Karakousis CP and Driscoll DL. Groin dissection in malignant melanoma. *Br J Surg* 1994; 81: 1771-4.

Khayat D, Coeffic D, Antroine EC. Overview of medical treatments of metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 414-27.

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.

Kreusch J, Rassner G. Standardisierte aufflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nichtmelanozytischer Pigmentmale. *Hautarzt* 1991; 42: 77-83.

Lyons JH and Cockerell CJ. Elective lymph node dissection for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 467-80.

- Mackie RM. *Skin Cancer*. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd, 1996: 178-82.
- McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymph node dissection: two perspectives. *World J Surg* 1992; 16: 203-13.
- Morton DL, Wen DR and Cochran AJ. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 247-59.
- Milton GW, Shaw HM and McCarthy WH. Occult primary malignant melanoma: factors influencing survival. *Br J Surg* 1977; 64: 805-8.
- Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1751-6.
- Norman J, Cruse CW, Wells KE, et al. Metastatic melanoma with an unknown primary. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 81-4.
- O'Brien CJ, Gianoutsos MP and Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 1992; 16: 222-6.
- O'Rourke MG and Altmann CR. Melanoma recurrence after excision. Is a wide margin justified? *Ann Surg* 1993; 217: 2-5.
- Peters LJ, Byers RM, Ang KK. Radiotherapy for melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma*. Lippincott: Philadelphia, 1992.
- Piepkorn M. On the nature of histologic observations: the case of the Spitz nevus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 248-54.
- Punt CJA, Eggermont AMM. Adjuvant interferon alpha for melanoma revisited: News from old and new studies. *Ann Oncol* 2001; 12: 1663-6.
- Rassner G. Früherkennung des Melanoms der Haut. *Hautarzt* 1988; 39: 396-401.
- Reintgen DS, Cox EB, McCarty KS, et al. Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness melanoma. *Ann Surg* 1993; 198: 379-85.
- Ridgeway CA, Hieken TJ, Ronan SG, et al. Acral lentiginous melanoma. *Arch Surg* 1995; 130: 88-92.
- Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm. *Cancer* 1996; 77: 1809-14.
- Rompel R, Garbe C, Buttner P, et al. Elective lymph node dissection in primary malignant melanoma: a matched-pair analysis. *Melanoma Res* 1995; 5: 189-94.
- Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; 224: 255-66.
- Rudolf Z. Adjuvantno zdravljenje malignega melanoma. Bartenjev I, Rudolf Z (ured): *Simpozij o malignem melanomu in kožnem raku*. *Radiol Oncol* 1999; 33 (Suppl 1): S55-63.
- Rudolf Z. Maligni melanom kože. *Onkologija* 1997; 1(1): 19-23.
- Rudolf Z, Strojani P. DTIV vs IFN-alpha plus DTIC in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Neoplasma* 1996; 43: 93-7.

Slingluff CL, Stidham KR, Ricci WM, et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994; 219: 120-30.

South Australian Cancer Registry. *Epidemiology of Cancer in South Australia.*

Incidence, mortality and survival 1977–1995. Incidence and mortality 1995. South Australian Cancer Registry 1996, Adelaide.

Smithers BM, McLeod GR and Little JH. Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J Surg* 1992; 16: 186-90.

Sterne GD, Murray DS and Grimley RP. Ilioinguinal block dissection for malignant melanoma. *Br J Surg* 1995; 82: 1057-9.

Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88: 88-94.

Strojan P, Rudolf Z. Immunochemotherapy with recombinant interferon alpha 2b plus dacarbazine in the treatment of advanced malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7: 420-7.

Strojan P, Lamovec J. Prepubertal malignant melanoma: report of three cases. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 163-9.

Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995; 5: 255-60.

Westerdahl J, Olsson H, Masback A, et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 691-9.

Wong JH and Morton DL. Management of primary mucosal melanoma In: Lejeune FJ, Chaudhuri PK and Das Gupta TK., eds. *Malignant Melanoma*. McGraw Hill, New York, 1994, 337-42.

Velez A, Walsh D and Karakousis CP. Treatment of unknown primary melanoma. *Cancer* 1991; 68: 2579-81.

Veronesi U and Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 438-41.