

## MALIGNI KOŽNI MELANOM PRI ČLOVEKU

Zvonimir Rudolf\*

Ključne besede

kožne tvorbe  
melanom  
preživetje

Izvleček. Maligni melanom kože v Sloveniji ni pogosta bolezen, saj beležimo letno od 40 in 50 novih primerov. 5-letno preživetje bolnikov, katerih bolezen je bila odkrita v letih 1968-1975, znaša 40 %. V primerjavi z izsledki mednarodnih študij o 5-letnem preživetju lokalizirane bolezni (med 60 % in 80 %) govore prej omenjeni podatki o tem, da je bila bolezen odkrita takrat, ko je bolezen že napredovala. Za podaljšanje preživetja je pomembno zgodnejše odkrivanje primarnih tumorjev in pravilno primarno (kirurško) zdravljenje. Vodilo za nadaljnje zdravljenje po odstranitvi primarnega tumorja je histološka preiskava, z določitvijo globine prodora primarnega tumorja (Clark, Breslow). Rezultati zdravljenja bolnikov z napredujočo boleznijo so še vedno nezadovoljivi. Radioterapija ima pri zdravljenju napredujoče bolezni sicer pomembno, vendar bolj paliativno vlogo, s kemoterapijo pa dosežemo uspehe pri približno 20 % bolnikov. Intralezijska imunoterapija je uspešna pri zdravljenju kožnih zasevkov melanoma. Najpomembnejša prognostična dejavnika pri malignem melanomu sta zgodnja prepoznavna (sumljive) primarne lezije in radikalno primarno (kirurško) zdravljenje.

### Uvod

Maligni melanom (MM) kože pri človeku je v središču mnogih poizkusnih in kliničnih raziskav, čeprav mu glede na pogostnost to mesto pravzaprav ne pripada. Bolniki z MM predstavljajo v svetu samo približno 1 % (ali manj) vseh rakavih bolnikov, seveda pa se ti podatki med posameznimi državami nekoliko razlikujejo.

Razlogi za izjemno pozornost raziskovalcev so naslednji:

- hitro naraščanje pogostnosti obolevanja v nekaterih področjih sveta,
- nerešeno vprašanje etiologije,
- velik odstotek 5-letnega preživetja pri bolnikih z začetnimi lezijami (70 %),
- nezadovoljivi učinki zdravljenja napredujoče bolezni,
- odpornost malignega melanoma na različne vrste zdravljenja in
- zanimive imunobiološke značilnosti malignega melanoma.

MM predstavlja torej rakavo bolezen s kopico odprtih problemov in nerešenih vprašanj.

## POGOSTNOST IN VZROKI BOLEVANJA

Najvišje število na novo obolelih na 100.000 prebivalcev (koeficient incidence) na svetu ugotavljajo v Avstraliji (Queensland), kjer znaša 45,1 (1). Za primerjavo povejmo, da je melanoma v R Sloveniji dvajsetkrat manj (približno 2,0). Koeficient incidence je na splošno večji v obmorskih deželah na isti zemljepisni širini, kar razlagajo z večjo izpostavljenostjo sončnim žarkom. Obstaja tudi povezava med zemljepisno širino in pogostnostjo ter umrljivostjo, čeprav se v Evropi pojavljajo tudi nasprotni izsledki (2). Analiza posameznih skupin prebivalcev po letnikih rojstva kaže, da določeni etiološki dejavniki vplivajo že v zgodnji mladosti, čeprav je melanom v otroštvu in adolescenci redek. Pogostnost pojavljanja v odvisnosti od starosti je drugačna kot pri mnogih drugih vrstah rakavih bolezni; vrh je namreč v srednjem obdobju (3).

V R Sloveniji predstavlja MM razmeroma redko bolezen (približno 1 % vseh rakavih obolenj). V letih 1968-1977 je bilo odkritih 438 bolnikov (to je nekoliko manj kot povprečno 44 letno) (4). Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 2:3. Največ melanoma je bilo v osrednjem področju (Ljubljana) in na zahodu (N. Gorica), najmanj pa v jugovzhodnem delu republike. Stevilo novo obolelih in razmerje med spoloma se v obdobju 1976-1980 nista bistveno spremenila (5-9).

Obolenje je različno glede na spol, umeščenost primarnega tumorja, barvo kože in povezav z nekaterimi drugimi boleznimi, kot npr. s pigmentozno kserodermo ali luskavico (10). Med uporabo oralnih kontraceptivov in pojavljanjem malignega melanoma ni zanesljive povezave, pa tudi ne zanesljivih podatkov za morebitno hormonsko etiologijo (11). Pri ugotavljanju dejavnikov tveganja so preiskovali vpliv prehrane, telesne teže in višine, zdravil, alkohola, kajenja, ionizirajočih žarkov, uporabe zaščitnih krem, vendar ni bilo mogoče najti značilnih povezav (12). Izkazalo pa se je, da so dejavniški tveganja barva las (več melanoma pri plavolasih in rdečelasih) in svetla barva kože (13), bolj ogroženi pa so tudi bolniki s presajeno ledvico.

Glavni etiološki dejavniki so po mnenju mnogih raziskovalcev ultravijolični žarki, seveda pa pri tem pomembno vplivajo tudi kožni dejavniki - barva kože, barva las, predvsem pa število kožnih znamenj. Pri nebelih prebivalcih je melanom manj pogost in se pojavlja predvsem na podplatih (14).

Iz obsežnih patohistoloških študij je razvidno, da pri približno 20 % bolnikov najdemo prej obstoječi nevus v primarnem tumorju, čeprav je možno, da je ta odstotek večji in je tumorska rast zbrisala sledove prej obstoječega znamenja. Tveganje za nastanek melanoma je večje pri prirojenih znamenjih kot pri pridobljenih, kar velja tako za velika kot za majhna znamenja. Stopnja tveganja je tolikšna, da nekateri priporočajo (15) odstranitev manjših lezij, pri katerih ni potrebno kritje s kožnim transplantatom. Posebno veliko pa je tveganje pri bolnikih, ki imajo velike, multiple in nepravilno oblikovane nevuse.

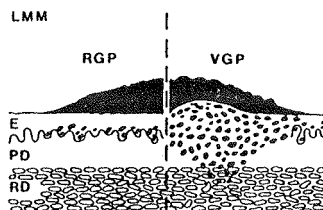
## OBLIKA IN KLINIČNI RAZVOJ

V literaturi opisujejo mnogo različic malignega melanoma (16), vendar danes uvrščamo primarne tumorje v 4 glavne skupine:

- lentiginozni tip (lentigo maligna melanoma, LMM),
- površinsko razširjeni tip ("pagetoidni" superficial spreading melanoma, SSM),
- nodularni tip (nodular melanoma, NM), in
- akralni lentiginozni tip (acral lentiginous melanoma, ALM).

Razdelitev v te 4 tipe lezij ni naključna, marveč je rezultat raziskav o vplivu oblike melanoma na prognozo bolezni.

Osnovo za napovedno vrednost različnih tipov malignega melanoma predstavlja t.i. dvostopenjski razvoj lezij (17). Primarne lezije namreč rastejo najprej centrifugalno, počasi in brez dvigovanja. Ta del rasti lahko traja leta ali celo desetletja in se imenuje radialno obdobje (radial growth phase, RGP), čeprav to ne pomeni (strogo geometrijsko), da celice rastejo samo krožno, temveč je takšen način rasti posledica proliferacije celic in odgovora organizmu. Zasevanja pri tumorjih v RGP praktično ni, ozdavitvev je možna že z omejenim kirurškim posegom. V drugem obdobju rasti pride do fokalnih sprememb v tumorju, ki prodira v globlje sloje kože. Ta del se imenuje vertikalno obdobje rasti (vertical growth phase, VGP), globino prodora pa ocenjujemo s stopnjo prodora (invazije) in debelino lezije. V VGP tumorji tudi že zasevajo, kar je odvisno predvsem od globine prodora v kožo.



Slika 1. Razvoj lentiginoznega tipa melanoma (LMM). RGP-radialna faza rasti, VGP-vertikalna faza rasti, E-epidermis, PD-papilarni dermis, RD-retikularni dermis.

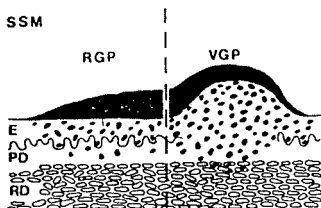
### Lentiginozni tip

Lentiginozni tip (LMM) predstavlja 10-15 % vseh kožnih melanomov in je najbolj benigna varianta MM. Pojavlja se najpogosteje na izpostavljenih delih kože - glava, vrat, hrbtišča rok. Bolj pogost je pri ženskah, vrh pojavljanja pa je pomaknjen tudi v kasnejše obdobje življenja (sedmo desetletje). Razvoj je dvostopenjski (slika 1). RGP karakterizirajo spre-

njeni melanociti v povrhnjici, z majhno invazijo v papilarni sloj. V RGP lahko lezijo opisujemo tudi kot lentigno maligna (dubreuilhova cirkumskriptna prekancerозна melanoza, hutchinsonove melanotične pege). Po desetletju ali več se pojavi VGP, kar je verjetno glavni razlog za benignost tega tipa melanoma. Zasevanja v RGP ni, v VGP pa se približno pri 25 % primerov melanomov pojavljajo zasevki. Klinično so zgodnje lezije razmeroma velike, ploščate in rjave barve. V vertikalnem obdobju rasti pride do fokalnih dvigov, medtem ko se barva ne spreminja bistveno. Pri LMM je dvig manjši kot pri SSM, redko je tudi rožnato obarvan.

### Površinsko razširjeni tip

Največ vseh lezij, tudi do 70 %, spada v SSM tip, (18). SSM je nevarnejši od LMM. Vrh pojavljanja je v petem desetletju, razlike v pojavljanju med spoloma ni najti. Pri ženskah se najpogosteje pojavlja na spodnjih okončinah pri moških pa je prevladujoče mesto zgornji del hrbta. Razvoj lezij je



Slika 2. Razvoj površinsko razširjenega tipa melanoma (SSM). RGP-radialna faza rasti, VGP-vertikalna faza rasti, E-epidermis, PD-papilarni dermis, RD-retikularni dermis.

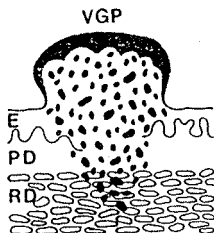
dvostopenjski (slika 2). Za RGP so značilne melanomske celice v povrhnjici in papilarnem dermisu ter celice vnetnega odgovora, fibroplazija in neovaskularizacija. RGP traja od 1 do 12 let, kar je sicer težko določiti zaradi majhnih in nesumljivih lezij, od katerih so mnoge tudi skrite (hrbet). Tumorji v RGP zasevajo v manj kot 5 % primerov (18). VGP se klinično hitro razvija (nekaj tednov do mesecev). Pojavijo se dvignjeni vozlički. Zasevki se pojavljajo v 35 do 85 % primerov, kar je odvisno od globine prodora in od drugih celičnih lastnosti. Zgodnje lezije so kombinacija rjave, modre in črne barve. V večini lezij se pojavljajo tudi rožnate "kombinacije". Napredujoče lezije so rdeče-belo-modro obarvane. Bela področja predstavljajo področja spontanih umikov tumorjev.

### Nodularni tip

NM predstavlja najbolj nevarno različico MM in ga je približno nekaj več kot 10 % vseh kožnih melanomov (19). Vrh pojavljanja je v petem desetletju. Pri moških je dvakrat pogostejši kot pri ženskah. Razvoj je stopenjski (slika 3).

Pri NM nastopa samo VGP, za katero je značilen že globok prodor v kožo. Vnetni odgovor je različen, čeprav ga je na splošno manj kot pri drugih tipih melanoma. Klinično se VGP razvija hitro, od nekaj mesecev do enega leta in le redko dlje. Tudi najzgodnejše lezije so privzdignjene. Barva je temnosiva.

V nadaljnjem razvoju se obarvanost spreminja v modro-črno, kar daje tumorjem obliko in barvo borovnic. Bolniki s tako vrsto melanoma imajo slabšo prognozo, ker manjka radialno obdobje rasti in je tumorje težko odkriti dovolj zgodaj.



Slika 3. Nodularni tip melanoma (NM). RGP-radialna faza rasti (pri tem tipu je ni), VGP-vertikalna faza rasti, E-epidermis, PD-papilarni dermis, RD-retikularni dermis.

### Akralni lentiginozni tip

ALM se pojavlja na dlaneh, podplatih, pod nohti in na sluzničnih membranah (19). Razvoj je dvostopenjski. V RGP so lezije ploščate, brez tipnih robov in rjavočrne barve. RGP traja več let. V VGP pa se pojavijo privzdignjeni vozlički. Lezije v VGP tudi često zasevajo.

### KLINIČNA DELITEV IN PROGNOŠTIČNI DEJAVNIKI

Obstaja več sistemov za razvrščanje bolnikov z malignim melanomom. Eden izmed njih, ki ga že dalj časa uporabljamo na Onkološkem inštitutu, je klasifikacija po M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute (Houston, ZDA) (20). Pri delitvi v stadije upoštevajo nekatere prognoštične značilnosti (tabela 1).

Tabela 1. Razvrstitev bolnikov z malignim melanomom v stadije (15)

I.	stadij	primarni melanom
II.	stadij	področno (lokalno) ponovljena bolezen (do 3 cm od mesta primarnega tumorja)
III.	stadij	področni zasevki (več kot 3 cm od mesta primarnega tumorja)
A		intradermalni (transit) zasevki
B		področne bezgavke
AB		intradermalni zasevki in področne bezgavke
IV.	stadij	oddaljeni (hematogeni) zasevki

Ker prej omenjani sistem, kot tudi mnogi drugi, ne upošteva zelo pomembnih prognostičnih dejavnikov, kot so globina prodora in debelina lezije, je American Joint Committee on Cancer (AJCC) (21) leta 1983 predlagal drugačen sistem delitve.

V tem sistemu je kot običajno po TNM klasifikaciji uvrstitev v posamezne stadije odvisna od podatkov o primarnem tumorju (T), o področnih bezgavkah (N) in o oddaljenih zasevkih (M). Delitev je lahko klinična (cTNM), pooperativna (sTNM) in patološka (pTNM). Pri primarnem melanomu pomenijo številke v tej klasifikaciji takšno globino prodora v kožo:

- T1 - Clark II ali debelina manj kot 0,76 mm;
- T2 - Clark III ali debelina med 0,76 in 1,50 mm;
- T3 - Clark IV ali debelina med 1,51 in 4,0 mm; in
- T4 - Clark V ali debelina več kot 4,0 mm.

Ta prizadetost področnih bezgavk velja tole:

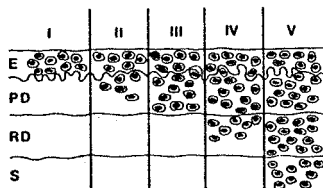
- N0 - bezgavke niso prizadete,
- N1 - prizadeta je ena področna skupina bezgavk, ki niso večje kot 5 cm v premeru in so premečne,
- N2 - prizadetih je več skupin bezgavk, ki so fiksirane ali večje kot 5 cm v premeru, pomembno pa je tudi število intradermalnih zasevkov v področju primarnega limfnega odtoka.

Za oddaljene zasevke velja:

- M1 - kožne in podkožne lezije izven področja primarnega limfnega odtoka in
- M2 - visceralni organi ali bezgavke izven področja primarnega limfnega odtoka (tabela 2).

Tabela 2. Razvrščanje bolnikov z malignim melanomom po AJCC (21).

I. A stadij	T1	NO	MO
I. B stadij	T2	NO	MO
II. A stadij	T3	NO	MO
II. B stadij	T4	NO	MO
III. stadij	T1-4	N1	MO
IV. stadij	T1-4	N2	MO ali
	T1-4	NO-2	M1-2



Slika 4. Globina prodora malignega melanoma v kožo - Clarkovi nivoji invazije. I. do IV - Clarkovi nivoji invazije, E-epidermis, PD-papilarni dermis, RD-retikularni dermis, S-subcutis.

Seveda je potrebno razjasniti prej omenjene napovedne pokazatelje, kot sta globina prodora in debelina primarnega tumorja. Že leta 1967 je Clark (22) opazil, da lahko primarne melanome glede na globino prodora tumorja prognostično razdelimo v šest skupin. Glede na prizadetost posameznih slojev je postavil globino prodora, kot je prikazano na sliki 4. Pri Clark I najdemo melanomske celice v epidermu, prodor v papilarni sloj nastopa pri Clark II, pri Clark III so celice na meji med papilarnim in retikularnim slojem, pri Clark IV je retikularni sloj že infiltriran, pri Clark V pa so celice globoko v podkožju.

Vpliv globine prodora na prognozo bolnikov z malignim melanomom je prikazan v tabeli 3.

Ta sistem je kmalu postal standarden zaradi dovolj velike ponovljivosti in primerljivosti. Kasneje je leta 1970 Breslow (23) odkril še pomembnejšo prognostično razdelitev glede na debelino primarnega tumorja, ki jo je meril z okularnim mikrometrom. Posebno pomembna je debelina pri tumorjih, ki so po Clarku uvrščeni v mejne globine (npr. Clark III). Balch (24) je debelino razdelil v 4 razrede, in sicer: manj kot 0,75 mm, med 0,76 in 1,50 mm, med 1,51 in 3,99 mm in več kot 4 mm. Vpliv debeline primarnega tumorja na prognozo bolnikov z MM je prikazan v tabeli 4.

Tabela 3. Vpliv prognoze prodora Clarkovi (nivoji) primarnega tumorja na prognozo bolnikov z MM

globina prodora	preživetje*	5-letno preživetje** (%)		
		A	B	C
I	-	-	-	-
II	72,2	82	100	85
III	45,5	65	88	72
IV	31,6	49	65	57
V	12,0	29	16	28

\* vir podatkov: Clark (16), \*\* vir podatkov: A-McGovern (36, B-Wanebo (37), C-Balch (38).

Tabela 4. Vpliv debeline tumorja na prognozo bolnikov z malignim melanomom.

debelina (mm)	bolezní prosti interval*		preživetje** 5 let (%)
	5 let (%)		
0,76	100	95	
0,76-1,5	74	68	
1,51-2,25	60	-	
1,51-3,99	-	65	
2,26-3,0	27	-	
3,0	25	-	
4,0	-	20	

\* vir podatkov: Breslow (39), \*\* vir podatkov: Balch (38).

Po Balchu preoblikovana debelina in Clarkova globina prodora sta upoštevali tudi pri prej omenjeni klasifikaciji AJCC (tabela 2).

Drugi prognostični dejavniki, ki sicer vplivajo na prognozo bolnikov z MM, vendar ne v takšni meri kot globina invazije in debelina primarnega tumorja, so podani v tabeli 5.

Klinično pa so pomembni za napoved tile pokazatelji:

- starost (pri mlajših bolnikih je prognoza boljša),
- spol (pri ženskah je prognoza boljša),
- umestitev primarne lezije. Tako je neugodno mesto primarnega tumorja v območju BANS (upper back, posterior arm, posterior neck, posterior scalp\*).

Na splošno velja, da so umestitve na trupu manj ugodne od umestitev na okončinah. Eden izmed razlogov je verjetno tudi odtok v več skupin bezgavk (obe pazduhi in dimlje).

V napredovanju bolezni je pri bolnikih s prizadetimi področnimi bezgavkami pomembno število prizadetih bezgavk in tudi prosti interval med operacijo primarnega tumorja in področnim razsojem. Pri bolnikih z oddaljenimi

\* gornji del hrbta, rama, trebuh, skalp



zasevki je pomembna umestitev zasevkov. Pri bolnikih s kožnimi in podkožnimi zasevki je prognoza boljša kot pri tistih z visceralnimi umestitvami. Posebno neobčutljivi na zdravljenje so zasevki v jetrih, pa tudi v osrednjem živčevju.

Tabela 5. Prognostični dejavniki pri bolnikih z malignim melanomom (glede na primarni tumor)

---

Clarkove globine prodora  
 debelina primarnega tumorja (Breslow, modif. po Balchu)  
 obdobje rasti (radialna - vertikalna)  
 mitotska aktivnost celic  
 razuljesenost tumorjev  
 limfocitni odgovor  
 tip celic v tumorju (epiteloidni, vretenastocelični)  
 vaskularna invazija  
 mikroskopski sateliti

---

## ZDRAVLJENJE

### Kirurško zdravljenje

Zdravljenje primarnih tumorjev je predvsem kirurško. Ker še ni na voljo dovolj podatkov o najustreznejšem obsegu operacije, predlagajo tale navodila (25):

- Clark I oziroma atipična melanocitna hiperplazija: odstranitev z varnostnim robom 1 cm,
- Clark II ali III (debelina manj kot 0,65 mm): odstranitev z varnostnim robom 2-3 cm,
- Clark III (debelina več kot 0,65 mm), IV in V: široka odstranitev z varnostnim robom od 3 do 5 cm, ki vključuje tudi spodaj ležečo ovojnico.

Seveda ni treba posebej poudarjati, da je pri vsaki sumljivi spremembi obvezna histološka preiskava. Po izvidu se potem operater odloči za morebiten ponoven poseg, z varnostnim robom glede na globino prodora.

Kirurgija ima pomembno mesto tudi pri področnem razsoju. Tako je radikalna izpraznitev področnih bezgavčnih regij (npr. pazduhe, vratne bezgavke, dimlje) metoda izbora, ki je ne more uspešno nadomestiti noben drug način zdravljenja. Seveda pa delni, neradikalni posegi običajno privedejo do ponovitev bolezni ali celo pospešijo razsoj obolenja. Odstranitev nesumljivih oz. neprizadetih bezgavk (izbirna ODSTRANITEV - elektivna disekcija) ni običajna sprejeta metoda zdravljenja, v nekaterih primerih pa je pomembna, tako npr. pri primarnih tumorjih z globokim prodorom, ki so umeščeni na posteriornem skalpu in v neposredni bližini področnih bezgavk.

Kirurško zdravljenje ima sicer omejeno, vendar pomembno vlogo tudi pri zdravljenju oddaljenih zasevkov. Tako je mogoče odstraniti posamezne (solutarne) zasevke v življenjsko pomembnih organih, v primeru večjega števila zasevkov pa lahko z omejenim posegom omilimo bolnikove težave, seveda brez posebnega vpliva na prognozo.

### Radioterapija

Maligni melanom uvrščajo med tumorje, pri katerih ne pričakujemo posebno dobrih učinkov radioterapije, vendar vloge radioterapije pri zdravljenju bolnikov ni mogoče zanemariti. Tako poročajo celo o uspešnem zdravljenju primarnih tumorjev, predvsem tipa LMM (26). Obsevalno zdravljenje je pri zdravljenju tumorjev, pri katerih zaradi njegovega mesta ali drugih dejavnikov radikalni kirurški poseg ni mogoč, pomembno.

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

Seveda vse prej omenjeno ne pomeni, da radioterapija ne more postati pomembnejša pri zdravljenju bolnikov z MM. Predvidevamo, da bi lahko bistveno boljše učinke dosegli z uporabo novih načinov obsevanja: obsevanje s posameznimi velikimi dozami, z velikim številom odmerkov (hiperfrakcionacija), obsevanje z nevtroni, s kombinacijo obsevanja s pregrevanjem (hipertermija) in s citostatiki, s 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 najrazličnejšimi kombinacijami le-teh, je v razponu med 20 in 30 %. Večinoma gre za delne odgovore in le v manjši meri za popoln odgovor (popolno izginotje lezij). V grobem lahko kemoterapevtike pri zdravljenju bolnikov z MM taktično razdelimo v 3 skupine. V prvo uvrščamo dimetil-triazen-o-imidazol karboksamid (DTIC). Odstotek odgovora pri primerjavi večjega števila raziskav je približno 23 %, odstotek popolnega odgovora pa 5 do 10 % (27).

V novejšem času poskušajo zdraviti bolnike z različnimi načini aplikacije DTIC. Rezultati kažejo, da je DTIC učinkovit v približno enaki meri pri dajanju v enkratnem velikem odmerku kot pri 5-dnevnem dajanju majhnih odmerkov, kar je pomembno zaradi zmanjševanja neugodnih učinkov, kot tudi možnega ambulantnega zdravljenja. V drugi skupini so kombinacije DTIC z drugimi kemičnimi sredstvi, kot tudi kombinacije kemoterapevtikov brez DTIC. Pri bolnikih z MM v Onkološkem inštitutu je bil odstotek odgovora na kombinirano kemoterapijo v preliminarni študiji 42 % (28). 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 (29).

Kemoterapija ima določeno vlogo, ne glede na majhen odstotek odgovora na zdravljenje, 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 pri celicah MM odkrili tudi estrogene receptorje. Večina kliničnih raziskav ni dokazala uspešnosti zdravljenja s hormoni (3).

### Imunoterapija

Raziskave kliničnega delovanja preoblikovalcev (modifikatorjev) biološkega odziva pri bolnikih z malignim melanomom potekajo iz 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.i. "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 intralezisjka imunoterapija kožnih in podkožnih zasevkov. Maligni melanom zelo često zaseva v kožo in podkožje, prognoza takšnih bolnikov pa je razmeroma ugodna, če seveda te zasevke lahko pozdravimo. Pri multiplih lezijah kirurško zdravljenje največkrat ni mogoče, neuspešna pa je tudi kemoterapija. Zaradi tega so poskusili zdraviti takšne zasevke z različnimi imunoterapevtiki. Najpogosteje so bili uporabljani različni mikrobi in njihovi sestavki (31), v nekaterih raziskavah pa tudi na posebne načine obdelane maligne celice. Pri kliničnih raziskavah je najbolj poznano delovanje BCG (bacillus Calmette-Guerin), ki ga uvrščamo med nespecifične imunoterapevtike. Intralezisjska aplikacija BCG v kožne zasevke pri bolnikih z MM povzroči regres zasevkov v 65-90 % primerov, pri 15-20 % bolnikov pa pride do regresa nevbrizganih zasevkov v istem limfatičnodvodnem območju (32). Podkožni zasevki so po pravilu slabše občutljivi za takšno zdravljenje, zaradi stranskih učinkov velikih odmerkov BCG pa je pri velikem številu zasevkov takšno zdravljenje vprašljivo\*.

V takšnih primerih je uspešna kombinacija BCG in obsevanja v majhnih odmerkih (33), seveda pa je prognoza odvisna predvsem od morebitne prizadetosti visceralnih organov. Zasevki v visceralnih organih so na takšno zdravljenje slabo občutljivi, čeprav so poročali tudi o regresu pljučnih zasevkov med zdravljenjem kožnih zasevkov z BCG (34).

Bolnike z MM so veliko raziskovali tudi z gledišča klinične tumorske imunologije, predvsem v smislu uporabe posameznih testov v poteku zdravljenja in opazovanja bolnikov. Opažajo, da je prognoza pri bolnikih, ki imajo zavrate obrambne mehanizme, slabša (35). Čeprav gre večinoma za nespecifične teste, izsledki kažejo, da človeški organizem vsaj občasno nadzoruje maligno rast oziroma se bori proti njej. Odkrili so tudi že nekaj domnevno specifičnih antigenov na celicah malignega melanoma. Bodočnost takšnih raziskav je nedvomno v kasnejši uporabi specifičnih protiteles na te antigene (npr. monoklonska protitelesa), tako v opredeljevanju bolezni kot

\* BCG lahko pri človeku povzroči tudi granulomatozna vnetja v različnih organih in okvare na hemopoetskem sistemu (npr. trombocitopenije), lokalno pa aberacije.

tudi v usmerjenem zdravljenju.

### Kombinirani načini zdravljenja (adjuvantno zdravljenje)

Zaradi slabih uspehov zdravljenja razširjene bolezní poteka mnogo raziskav o dodatnem (adjuvantnem) zdravljenju bolnikov z MM po radikalnem kirurškem posegu, to je takrat, ko je preostalo število celic tumorja oziroma njegova masa majhna. Tako poročajo o uspehih zdravljenja bolnikov z MM po odstranitvi primarnega tumorja z uporabo preoblikovalcev biološkega odgovora (imunoterapija) in kemoterapevtikov. Trenutno ni zanesljivih podatkov o tem, da bi takšni načini zdravljenja bisteno vplivali na preživetje bolnikov ali bolezní prosti interval, če te bolnike primerjamo s tistimi, ki so bili samo operirani. Težava pri ovrednotenju teh načinov zdravljenja je tudi v tem, da je potrebno ugotoviti skupine bolnikov, ki so primerni za dodatno zdravljenje. Raziskave trajajo tudi dalj časa, ker morajo biti prospektivne in z naključnim izborom (randomizacija). Podobne preiskave potekajo tudi pri bolnikih z zasevki v področnih bezgavkah, vendar je za končno oceno izsledkov še prezgodaj. Vsekakor dodatno zdravljenje bolnikov z MM ni običajna metoda zdravljenja in poteka v okviru kliničnih raziskav v specializiranih onkoloških ustanovah v svetu in tudi doma.

### SKLEP

Maligni melanom kože tako v svetu, kot tudi v Sloveniji sicer ni pogosta rakava bolezen, vendar so uspehi zdravljenja napredujoče bolezní nezačoveljivi. Zato sta zgodnja spoznava sumljivih sprememb na koži in pravočasni ter radikalni kirurški poseg za prognozo bolnikov bistvenega pomena. 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, odstranitev sumljivega kožnega tumorja brez histološke opredelitve pa je vitium artis. Preživetje bolnikov je odvisno od stadija bolezní, globine prodora primarnega tumorja, mesta primarnega tumorja, spola in starosti.

### LITERATURA

1. Green A, Siskind V. Geographical distribution of cutaneous melanoma in Queensland. *Med J Avstral* 1983; 1:407-9.
2. Jensen OM, Bolander AM. Trends in malignant melanoma of the skin. *World Health Stat* 1980; 33:2-26.
3. Cook PJ, Doll R, Fellingham SA. A mathematical model for the age distribution of cancer in man. *Int J Cancer* 1969, 4:93-112.
4. Pompe-Kirn V. Epidemiological features of malignant melanoma in Slovenia, Ljubljana: Alpe-Adria Oncologia, 1981: 2-2.

5. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1976. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1980.
6. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1977. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1981.
7. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1978. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1982.
8. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1979. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1983
9. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1980. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1984.
10. Ringborg U, Lagerlöf 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.
11. Lee JAH, Storer BE, Further studies on skin melanomas apparently dependent on female sex hormones, *Int J Epidemiol* 1982; 11: 117-31.
12. Swerdlow AJ. Epidemiology of cutaneous malignant melanoma. In: Mackie RM. *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984: 407-37.
13. Elwood JM, Gallager RP, Hill GB et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma - western Canada melanoma study. *Br Med J* 1984; 288: 99-102.
14. Hinds W. Anatomic distribution of malignant melanoma of the skin among non- Caucasians in Hawaii. *Br J Cancer* 1979; 40: 497-9.
15. 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.
16. Clark WH. The developmental biology of primary human malignant melanoma . *Semin Oncol* 1975; 3:82-7.
17. Rudolf Z.: Maligni melanom kod čoveka. Novi pogledi na razvoj, dijagnozu, terapiju i prognozu. *Radiol. Jugosl* 1979; 13: 477-83.
18. Clark WH. The histogenesis and biological behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969 29:705-9.
19. 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.
20. Clark RL, Howe CD. *Cancer patients care at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute*. Chicago: Year Book Med Publishers, 1977: 437-72.
21. American Joint Committee on Cancer. *Manual for staging on cancer Philadelphia*: JB Lippincott, 1983.
22. Clark WH Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biological behaviour. In: Hu F. *Advances in biology of the skin - the pigmentary system*. London: Pergamon Press, 1967: 621-47.

23. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 182: 5-10.
24. 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.
25. Morton DL. Surgical treatment for malignant melanoma. In: Mackie RM *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984; 517-29.
26. Harwood AR. Lentigo maligna melanoma yields to radiotherapy. Report of the American society of therapeutic radiologists. *JAMA*, 1983; 249: 323-7.
27. 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.
28. Rudolf Z., Plesničar S. Chemotherapy of disseminated malignant melanoma with imidazole carboxamide (DTIC) and cyclophosphamide. *Anticancer Res* 1982; 2: 37-40.
29. Rümke P. Malignant melanoma. In: Pinedo HM. *Cancer chemotherapy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980: 380-92.
30. Karakousis CP, Lopez R, Bhakoo HS et al. Steroid hormone receptors and tamoxifen treatment in malignant melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1980; 21: 345-9.
31. Gutterman JU, Mavligit GM, Schwaz MA, et al. Immunotherapy of human solid tumors - principles of development. In: Castro JE. *Immunological aspects of cancer*. Lancaster: MIP Press, 1978; 415-70.
32. Rudolf Z. Intralesional immunotherapy with BCG in metastatic malignant melanoma. *Radiol Jugosl* 1980; 14: 59-62.
33. Plesničar S, Rudolf Z. Combined BCG and irradiation treatment of skin metastases originating from malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50: 1100-6.
34. Mastrangelo MJ. Regression of pulmonary metastatic disease associated with intralesional BCG therapy of intracutaneous melanoma metastases. *Cancer* 1975; 36: 1305-9.
35. Rudolf Z, Seršo G, Tekavčič E. Prognostic significance of immunologic tests in patients with metastatic malignant melanoma. *Radiol Jugosl* 1980; 14: 557-60.
36. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology* 1980; 2: 85-98.
37. Wanebo HJ, Woodruff J, Fortner JG. Malignant melanoma of the extremities: a clinicopathologic study using levels of invasion (microstage). *Cancer* 1975; 35: 666-76.
38. Balch CM, Murad TM, Soong SJ et al. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathologic features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg* 1978; 118: 732-42.
39. Breslow A. Thickness, cross-sectional area and depth of invasion in prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-8.