

Maligni melanom kože

Zvonimir Rudolf

EPIDEMIOLOGIJA

Maligni melanom kože je vse do osemdesetih let veljal v svetu in Sloveniji za relativno redek maligni tumor; med bolniki z rakom jih je bilo le 1% z melanomom. V zadnjih dvajsetih letih je maligni melanom pogostejši. Incidenca v svetu raste, s podvojitvijo vsakih 6 do 10 let, vzporedno z njo pa žal tudi umrljivost (1). V Sloveniji letna incidenca melanoma kože narašča, in to pri ženskah nekoliko bolj kot pri moških. Leta 1994 je za melanomom kože zbolelo 95 moških in 100 žensk, kar pomeni, da je bila incidenca pri moških 9,9, pri ženskah pa 9,8 na 100.000 prebivalcev (2). Maligni melanom se pojavlja najpogosteje v srednjem starostnem obdobju, v otroški dobi in adolescenci pa je razmeroma redek. Najpomembnejši primerjalni epidemiološki podatki so navedeni v tabeli 1.

- Incidenca v svetu narašča pri belcih
- Podvojitve števila novih primerov v 10-letnem obdobju v številnih evropskih državah (letni prirastek v nordijskih državah 6%, na Novi Zelandiji 7%, med židovskim prebivalstvom v Izraelu 11%)
- Najvišja incidenca v Avstraliji (Capital Territories - 28,9)
- Najnižja incidenca v Afriki in Aziji (Gambija - 0, Japonska - 0,2, Kitajska - 0,1)
- Pri temnopoltih afriških prebivalcih je lokacija praviloma na podplatih (melanom vznikne iz preeksistentnega nevusa)
- Novi primeri v Sloveniji leta 1994:
 - moški 95 (incidenca 9,9)
 - ženske 100 (incidenca 9,8)
- Tudi v Sloveniji incidenca narašča

Tabela 1. Epidemiologija malignega melanoma kože

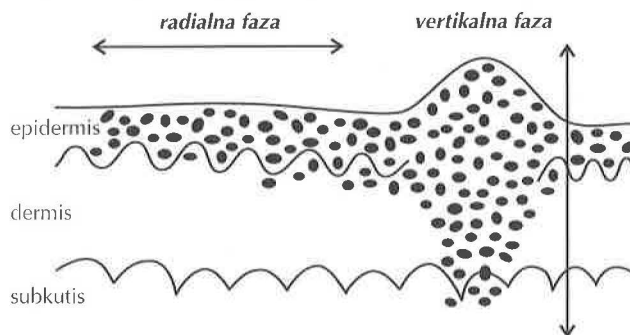
Incidenca je na splošno višja v obmorskih deželah, kar razlagajo z večjo izpostavljenostjo sončnim žarkom (3,4). Obolevanje je različno glede na spol, lokacijo primarnega tumorja in barvo kože. Povezano je tudi z nekaterimi drugimi boleznimi, kot sta pigmentozna kseroderma in luskavica. Med uporabo oralnih kontraceptivov in pojavljanjem melanoma ni zanesljive povezave, prav tako ni zanesljivih podatkov za hormonsko etiologijo. Raziskave so pokazale, da je melanoma več pri plavolasih in rdečelasih ter pri ljudeh s svetlo barvo kože (npr. albinih), bolj ogroženi pa so tudi bolniki s presajeno ledvico (5).

Glavni etiološki dejavnik so ultravijolični žarki, seveda pa so z nastankom pomembno povezani tudi kožni dejavniki - barva kože, barva las in število pigmentnih znamenj. Pri temnopoltih ljudeh je melanoma na splošno manj in se pojavlja predvsem na podplatih. Tveganje za nastanek

melanoma je večje pri prirojenih pigmentnih znamenjih kot 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.

PREPOZNAVA IN DIAGNOZA

V večini primerov se maligni melanom sprva širi horizontalno v epidermisu in le redke posamezne celice vdirajo v papilarni dermis. Tej t.i. radialni ali horizontalni fazi sledi vertikalna faza rasti, pri kateri se pojavi nov klon celic, ki tvorijo v dermisu kohezivni infiltrat, pogosto pa se širijo tudi v podkožje (slika 1).



Slika 1: Faze rasti malignega melanoma

Pri primarnih melanomih z vertikalno fazo rasti klinična diagnoza v primeru jasno izraženih pigmentiranih tumorjev običajno ni težavna. Žal so takrat običajno že prodrli v globlje sloje kože in podkožja in je prognoza kljub radikalni odstranitvi neugodna. Precej težja je razpoznavna t.i. plitvega melanoma (»thin melanoma«) z debelino manj kot 1 mm. Plitvi melanom je sicer potencialno invazivna oz. metastatska bolezen, vendar lahko z radikalno ekscizijo kožnega tumorja pričakujemo več kot 90% ozdravitev.

Maligni melanom lahko vznikne iz obstoječega znamenja ali pa na novo. Na možnost maligne alteracije nevusa opozarjajo spremembe barve ali velikosti, krvavitve in rosenje.

Na možnost, da pigmentirana kožna lezija ni nevus, temveč maligni melanom, 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 in obarvanosti in o spremembah površine (neravna površina, centralna atrofija). Diferencialno diagnostično so klinično lahko podobne lezije benigni nevusi, blue nevusi,

navadni lentigo in povrhnji bazalnocelični karcinom. Vsekakor je v primeru sumljivih sprememb indicirana kirurška odstranitev s patohistološko preiskavo.

Lokalno napredovali tumorji so seveda lažje prepoznavni. Ločimo štiri kliničnopatološke tipe: povrhnje rastoči melanom (»superficial spreading melanoma« - SSM), lentigo maligna melanom (LMM), akralni lentiginozni melanom (ALM) in nodularni melanom (NM). Medtem ko se prvi trije tipi sprva širijo horizontalno (radialna faza) in šele kasneje, v vertikalni fazi, vdirajo v globino, se pojavi nodularni melanom na novo kot temno pigmentiran tumor na prej zdravi koži in raste samo v globino (radialne faze rasti ni). V tem primeru obstaja diferencialno diagnostična možnost seboroične keratoze, pigmentiranega bazalnoceličnega karcinoma, trombozirajočega angioma, piogenega granuloma in dermatofibroma.

Lentigo maligna melanom (LMM) predstavlja 10-15% vseh kožnih melanomov in je najbolj benigna varianta tega tumorja. Najpogosteje se pojavlja na izpostavljenih delih kože - na glavi, vratu in hrbtičih rok. V Sloveniji ga je bilo v obdobju 1970 -1983 malo (4%). Pogostejši je pri ženskah. Razvoj je dvostopenjski. Vertikalna faza rasti s prodorom v globlje sloje kože se pojavi šele po desetletju ali več, kar je verjetno razlog za dobro prognozo tega tipa melanoma. Klinično so zgodnje lezije razmeroma velike, ploščate in rjave barve. V vertikalni fazi rasti pride do nodulacije površine tumorja, medtem ko se barva bistveno ne spreminja.

Povrhnje rastoči tip melanoma (SSM) je v svetu najbolj razširjen. Pojavlja se prej kot 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 zgornji del hrbtna. Razvoj SSM je tudi dvostopenjski. Razvoj radialne faze rasti traja od 1 do 12 let, zasevanje je v tej fazi skorajda zanemarljivo. Vertikalna faza rasti se klinično razvija zelo hitro (nekaj tednov ali mesecev), pojavijo se elevirani vozlički, lezije v tej fazi čisto zasevajo. Za zgodnje tumorje so značilne kombinacije rjave, modre in črne barve, v večini tumorjev pa so tudi rožnati odtenki (ki jih pri LMM praviloma ni najti). Bela področja predstavljajo spontane regrese tumorja. V Sloveniji je SSM redkejši kot sicer - zlasti zaradi večjega števila nodularnih melanomov.

Akralni lentiginozni tip se pojavlja praviloma pod nohti, na sluznicah, na dlaneh in podplatih. Tudi tu je razvoj dvostopenjski. V radialni fazi, ki traja več let, so lezije ploščate, rjavočrne barve in brez tipnih robov, v vertikalni fazi rasti pa se pojavijo dvignjeni vozlički.

Nodularni tip je najnevarnejša različica malignega melanoma. Žal je v Sloveniji najpogostejša varianta, v letih

1970 -1983 ga je bilo kar 64%. Pri nodularnem melanomu nastopa 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.

KLINIČNI POTEK IN PROGNOZA

Maligni melanom kože je bolezen z nepredvidljivim potekom, ki variira od spontane regresije tumorja do hitrega razvoja bolezni in smrti. Glede na visoko umrljivost bolnikov z metastatsko boleznijo in še vedno neučinkovito zdravljenje napredovale bolezni so pomembne raziskave naravnega poteka bolezni in vloge različnih kliničnih in patohistoloških značilnosti tumorja kot napovednih dejavnikov.

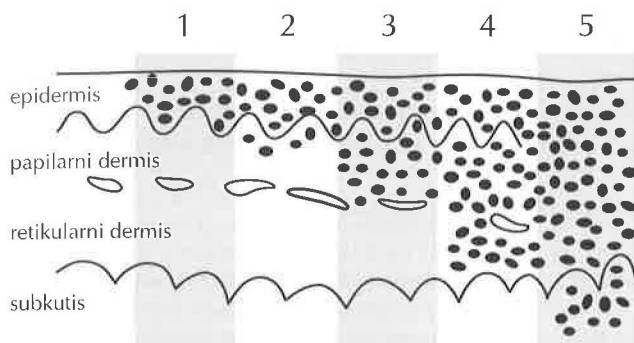
Retrospektivna analiza 236 bolnikov z malignim melanomom, ki so bili zdravljeni na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v letih 1970 - 1983 (6), je pokazala, da je bilo povprečno 5-letno preživetje 57,5%, mediano pa 108 mesecev. Pri ženskah je bilo 5-letno preživetje 66,4%, pri moških pa 38,5%. Razlika v korist žensk je bila statistično značilna. Mediani interval do ponovitve bolezni je bil 56 mesecev, 5-letno preživetje brez bolezni pa je bilo 48,6% (pri ženskah 52,6%, pri moških samo 26,3%).

S prognozo malignega melanoma so povezani številni klinični in patološki dejavniki. Prognostični dejavniki, ki so se tako v svetu kot pri nas izkazali za pomembnejše, so navedeni v tabeli 2. Med njimi sta vsekakor

Dejavnik	Neugodne kategorije	Neodvisni pomen
<i>HISTOLOŠKI</i>		
Debelina tumorja (Breslow)	večja	DA
Globina invazije (Clark)	večja	DA
Faza rasti	vertikalna	DA
Število mitoz	večje	NE
Limfocitna infiltracija	odsotna	NE
Regresija	prisotna	NE
Ulceracija	>3 mm	NE
Mikroskopski sateliti	prisotni	NE
Vaskularna invazija	prisotna	NE
Nodularna rast	prisotna	NE
<i>KLINIČNI</i>		
Spol	moški	NE
Lokalizacija	BANS (hrbet,tilnik,skalpi)	NE
Starost	višja	NE

Tabela 2. Prognostični dejavniki pri melanomu kože

najpomembnejša globina invazije po Clarku (slika 2) in debelina primarnega tumorja po Breslowu (7-11). Preživetje je v neposrednem sorazmerju z globino invazije, od 100% pri Clarkovem nivoju I pade na samo 38,5% pri Clarkovem nivoju V (tabela 3). Podobna je slika primerjave preživetja



Slika 2: Globina invazije malignega melanoma (po Clarku)

in debeline tumorja. Preživetje bolnikov s tumorji, tanjšimi od 0,76 mm, je bistveno višje (93%) kot pri bolnikih s

Clarkovi nivoji	8-letno preživetje
I	100 %
II	96,3%
III	76,1%
IV	60,7%
V	38,5%

Tabela 3. Globina invazije malignega melanoma in preživetje

tumorji, debelejšimi od 3,6 mm (33,3%), kot je prikazano v tabeli 4. Vpliv drugih dejavnikov, naštetih v tabeli 2, je vprašljiv, za večino pa velja, da ob upoštevanju debeline in globine invazije nimajo neodvisnega prognostičnega pomena.

Debelina (mm)	8-letno preživetje
<0,76	93,2 %
0,76 - 1,69	85,6%
1,70 - 3,60	59,8%
>3,60	33,3%

Tabela 4. Debelina malignega melanoma in preživetje

ZDRAVLJENJE

Primarni tumor

Primarno zdravljenje je radikalna ekscizija kožnega tumorja, ki ji sledi histopatološka opredelitev globine invazije, debeline tumorja in radikalnosti posega. Za obseg 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 0,7 mm pa odstranitev z varnostnim robom 3-5 cm.

Izbirna odstranitev področnih bezgavk ni vplivala na prognozo bolnikov, zato je ne uporabljamo (razen če leži primarni tumor v limfatični drenažni regiji).

Pri lokalno napredovalih melanomih z neugodno prognozo (Clark IV,V in/ali Breslow več kot 1,5 mm) je lahko uspešno dodatno (adjuvantno) zdravljenje s preoblikovalci biološkega odgovora. V raziskavah je aplikacija interferona alfa (humanega ali rekombinantnega) podaljšala interval brez bolezni in zvišala preživetje v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov (12).

Področni zasevki

Pri limfogenem razsoju melanoma na koži glave ali udov je praviloma prizadeta homolateralna drenažna regija (npr. pazdušne, vratne ali dimeljske bezgavke), pri tumorjih na trupu pa je zaradi prepletene limfne drenaže možno zasevanje v različne drenažne regije. Če ni oddaljenih zasevkov, je izborna terapija kirurška - radikalna izpraznitev odgovarjajoče regije (izpraznitev pazduhe, ingvinoretroperitonealna disekcija, radikalna disekcija vratu z modifikacijami, ipd.). V raziskavah preverjajo tudi dodatno zdravljenje z interferonom po kirurškem posegu.

RADIOTERAPIJA

Pri malignem melanomu ne pričakujemo posebno dobrih učinkov obsevanja, čeprav melanom ni povsem radiorezistenten, kot so v preteklosti zmotno mislili. Pri nekaterih primarnih melanomih, ki iz različnih razlogov niso operabilni, je lahko radioterapija celo uspešna zamenjava za kirurški poseg.

Pooperativno obsevanje bezgavčnih lož po radikalni limfadenektomiji ne vpliva bistveno na preživetje bolnikov, zato ni indicirano. Glavna vloga radioterapije je v lajšanju težav, posebno še ob slabem odgovoru na sistemsko zdravljenje.

KEMOTERAPIJA

Rezultati sistemskega zdravljenja diseminiranega malignega melanoma so nezadovoljivi. Odstotek odgovora na kemoterapijo je v območju od 10 do 30%. Običajno so odgovori samo delni, njihovo trajanje pa kratko. Najuspešnejši citostatik je še vedno DTIC (dimetil-triazenoimidazol-karboksamid). V primerjavi večjega števila kliničnih raziskav je povprečni odstotek odgovorov približno 23%, odstotek popolnega odgovora pa 5 do 10% (13). V novejšem času skušamo zdraviti bolnike z različnimi načini aplikacije DTIC in v kombinaciji z drugimi zdravili. DTIC je učinkovit približno v enaki meri, če ga dajemo v enkratnem velikem odmerku (800 mg/m²) ali pa 5 dni zapored v majhnih odmerkih (200 mg/m²). To je pomembno tako zaradi zmanjševanja toksičnih sopojavov kot tudi zaradi možnosti ambulantnega zdravljenja. V kombinacijah z drugimi zdravili lahko dosežemo nekoliko višji odstotek odgovorov, vendar se zviša tudi toksičnost (14). S kombinacijo DTIC in interferona lahko dosežemo pri nekoliko višjem odstotku bolnikov tudi daljše trajanje odgovora (15).

Napotki za sistemsko zdravljenje so povzeti v tabeli 5.

- Mediano preživetje bolnikov s sistemskimi zasevki malignega melanoma je v območju 6 mesecev
- Preživetje je odvisno od umestitve zasevkov, odstranljivosti (resektabilnosti) zasevkov in števila zasevkov (= tumor load)
- Bolniki z nevisceralnimi (koža, podkožna tkiva, oddaljene bezgavke) in pljučnimi zasevki imajo boljšo prognozo kot drugi (zasevki v jetra, kosti, CZS)
- Zdravljenje naj vključuje najbolj smiselno kombinacijo kirurgije, radioterapije in sistema zdravljenja
- Sistemsko zdravljenje bolnikov je še vedno v vlogi paliacije
- Standardni kemoterapevtik je dimetil-triazeno-imidazol-karboksamid (DTIC). Kombinacijska kemoterapija ni bistveno boljša od zdravljenja z enim samim citostatikom
- Stopnja odgovora je v nivoju 20% (kombinacijska do 40%, vendar pri relativno nizkem številu bolnikov v raziskavah)
- Kombinacije z interferonom ne zvišajo stopnje odgovora, pač pa nekoliko podaljšajo trajanje odgovora
- Uporaba kombinacijske kemoterapije je indicirana samo v kliničnih študijah
- Adjuvantne kemoterapije za sedaj ni

Tabela 5. Zdravljenje bolnikov z oddaljenimi zasevki malignega melanoma

IMUNOTERAPIJA

Po mnenju mnogih raziskovalcev lahko maligni melanom uvrstimo med t.i. imunogene tumorje; to so tisti tumorji, ki lahko izzovejo obrambni odgovor organizma. Zaradi tega in zaradi neuspeha sistema zdravljenja (kemoterapije) je bil melanom tarča mnogih eksperimentalnih in kliničnih raziskav.

Najbolj učinkovito zdravljenje s preoblikovalci biološkega odgovora pri bolnikih z malignim melanomom je gotovo intralezijska imunoterapija kožnih in podkožnih zasevkov. Prognoza bolnikov s temi zasevki je v primeru uspešnega zdravljenja ugodna, če le ni manifestnih zasevkov v visceralnih organih. Pri multiplih lezijah je kirurško zdravljenje vprašljivo ali nemogoče, neuspešna pa je tudi kemoterapija. Zato so poskušali takšne zasevke zdraviti z različnimi imunoterapevtiki. Največkrat so uporabili različne mikrobe in njihove sestavke. Intralezijska aplikacija

BCG (Bacillus Calmette-Guerin) je privedla do regresa v 65-90% primerov (16,17). Podkožni zasevki so bili praviloma slabše občutljivi, zaradi stranskih učinkov velikih odmerkov BCG pa je bilo pri velikem številu zasevkov tako zdravljenje kočljivo. BCG je v zadnjem desetletju nadomestil interferon, tako humani levkocitni kot rekombinantni alfa interferon.

Uspešna je lahko tudi elektrokemoterapija, kjer z lokalno aplikacijo električnih impulzov odpremo celične pore (elektroporacija) in citostatikom bistveno olajšamo vstop v celico (18).

Maligni melanom raziskujeta danes tudi tumorska biologija in molekularna genetika. Odkrili so nekatere domnevno specifične antigene. Prihodnost teh raziskav je v potencialni uporabi specifičnih protiteles na te antigene (npr. monoklonska protitelesa) in v razvoju tumorskih vakcin (tabela 6).

- Standardne imunoterapije za bolnike z malignim melanomom ni
- Toksičnost je običajno zelo velika
- Preoblikovalci biološkega odziva
 - interferoni
 - citokini
 - kombinacije
 - interferon v kombinaciji s kemoterapijo
- Vse imunoterapevtske metode so indicirane samo v specializiranih institucijah v okviru kliničnih študij
- Do sedaj je učinkovit samo interferon v adjuvantnem zdravljenju bolnikov po odstranitvi primarnega tumorja in morebiti po resekciji področnih bezgavk
- Veliko si obetamo od raziskav na področju genetike in molekularne biologije
- Pričakovanja:
 - Aktivna specifična imunoterapija
 - avtologne vaccine
 - alogene vaccine (iradiacija, virusni onkolizati)
 - kombinacija
 - Genska terapija

Tabela 6. Imunoterapija pri bolnikih z malignim melanomom

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

Kot smo že omenili, pri melanomu še ne poznamo adjuvantne kemoterapije. V nekaterih raziskavah pa se je izkazalo, da lahko dodatno zdravljenje z interferonom po odstranitvi primarnega tumorja podaljša preživetje in interval brez bolezni. Glede na rezultate randomizirane študije s humanim in rekombinantnim alfa interferonom, ki smo jo izvedli na Onkološkem inštitutu v osemdesetih letih, je pri bolnikih z melanomom globine Clark IV ali V in debeline več kot 1,5 mm indicirano dodatno zdravljenje (19). Bolniki dobivajo interferon (Intron ali Roferon) po radikalni odstranitvi primarnega tumorja 30 tednov enkrat tedensko 3x10⁶ enot. Zdravljenje nima posebno velikih stranskih učinkov (običajno le začasno povišana telesna temperatura in gripozni sindrom) in ga izvajamo ambulantno.

SKLEP

Incidenca malignega melanoma narašča, zato sta pomembni tako preventiva (izogibanje brutalnemu sončenju) kot zgodnejše odkrivanje tumorjev, ki so še v horizontalni fazi rasti. Razsežnost kirurškega posega je odvisna od globine invazije, odstranitev sumljivega kožnega tumorja brez histološkega pregleda pa je vitium artis. Diagnoza malignega melanoma je patohistološka, njen pomemben sestavni del pa je določitev globine invazije (Clark, Breslow). Pri prognostično neugodnih primarnih tumorjih (Clark IV,V in/ali debelina >1 mm) je priporočljivo dodatno zdravljenje z interferonom.

Literatura

1. 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.
2. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1997.
3. Elwood JM, Gallagher 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.
4. Rudolf Z. Maligni kožni melanom pri človeku. *Med Razgl* 1985; 24:243-55.
5. Mackie RM, ed. *Melanoma*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995.
6. Rudolf Z, Roš Opaškar T. Survival and disease-free interval of malignant melanoma patients in relation to the prognostic factors. *Radiol Oncol* 1992; 26:45-55.
7. Mackie RM. Clinical features of cutaneous melanoma and the role of naevi as precursor lesions. In: Mackie RM, ed. *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984: 439-55.
8. 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.
9. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 182:5-10.
10. Clark WH. The developmental biology of primary human malignant melanoma. *Semin Oncol* 1975; 3: 82-7.
11. Mastrangelo M. Cutaneous malignant melanoma - diagnosis, prognosis and conventional medical therapy. In: Windhorst D, Terry W, eds. *Immunotherapy of cancer - present status of trials in man*. New York: Raven Press, 1978: 3-31.
12. Rudolf Z. Adjuvant treatment of malignant melanoma with human leukocyte interferon after radical surgery: I. general analysis. *Radiol Oncol* 1993; 27:332-8.
13. Rumke P. Malignant melanoma. In: Pinedo HM, ed. *Cancer chemotherapy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980: 380-92.
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, Strojjan P. DTIC vs. IFN- α plus DTIC in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *Neoplasma* 1996; 43:93-7.
16. Rudolf Z. Intralesional immunotherapy with BCG in metastatic malignant melanoma. *Radiol Jugosl* 1980; 14:59-62.
17. Plesničar S, Rudolf Z. Combined BCG and irradiation treatment of skin metastases originating from malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50:1100-6.
18. Rudolf Z, Štabuc B, Čemažar M, Miklavčič D, Vodovnik L, Serša G. Electrochemotherapy with bleomycin - the first clinical experience in malignant melanoma patients. *Radiol Oncol* 1995; 29:229-35.
19. 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.