

Epidemiologija kožnega raka Epidemiology of skin cancer

Claus Garbe

Skin Cancer Program, Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Germany

Povzetek: V zadnjih desetletjih je zelo narasla incidenca tako epiteljskih kožnih karcinomov kot malignega melanoma. To je tudi razlog za pospešeno preučevanje zlasti malignih melanomov, zaradi česar jih danes odkrivamo v zgodnejših stadijih. Med prognostičnimi dejavniki je treba pri malignem melanomu izpostaviti zlasti debelino po Breslowu, stopnjo invazije po Clarku, spol, anatomsko lokalizacijo, klinično histološki podtip in starost. Vpliv sončenja na razvoj melanoma je še vedno predmet študij, domnevajo pa, da so najbolj ogrožene osebe, ki so bile v otroštvu izpostavljene občasnemu sončnemu obsevanju. Množični presejalni testi v smislu preprečitve problema malignega melanoma niso zmanjšali.

Ključne besede: kožne novotvorbe - epidemiologija - umrljivost; melanom - epidemiologija - umrljivost; dejavniki tveganja; umrljivost

Abstract: The incidence of epithelial cutaneous carcinomas as well as of malignant melanoma has sharply increased in recent decades. For this reason, cutaneous tumors have been studied with more interest which resulted in an earlier recognition of such lesions. Among prognostic factors, the tumor width according to Breslow's criteria, invasion level according to Clark, sex, anatomic localization, clinical-histological subtype and patient's age are commonly cited. The effects of sun-bathing are still under investigation with special interest in an increased risk in people who were exposed to intermittent sun-bathing in their childhood. The importance of massive screenings in prevention has been overestimated.

Key words: skin neoplasms - epidemiology - mortality; melanoma - epidemiology - mortality; risk factors; registries

Uvod

Epidemiologijo kožnega raka so v zadnjih desetletjih neprestano preučevali. Vzrok za to je bila močno povišana incidenca tako epiteljskih vrst kožnega raka kot malignega melanoma. S povišano incidenco malignega melano-

ma je povezano tudi povečanje umrljivosti. Tako so prišli epiteljske oblike kožnega raka in maligni melanom iz skupine redkih bolezni v skupino tistih novotvorb, ki imajo precejšen medicinski pomen.

V tem času se posveča več pozornosti tudi redkim oblikam kožnega raka. Dermatologi so se začeli ukvarjati s kožnimi limfomi, karcinomom Merklovih celic pa tudi s Kaposijevim sarkomom in dermatofibrosarkomom. Te oblike kožnega raka so izjemno redke, saj se njihova incidenca giblje krepko pod 1/100.000

Naslov avtorja: Prof. Claus Garbe, M.D., Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstr. 20, D-72076 Tübingen, Tel: +49 (0)7071-297110; Fax: +49 (0)7071-294117

Članek je povzetek poglavja iz knjige Dermatologiske Onkologie.

prebivalcev letno. Zaradi majhnega števila epidemioloških podatkov se v nadaljevanju s temi oblikami ne ukvarjamo. Prispevek se osredotoča na epiteljske oblike kožnega raka, torej z bazocelularnim in ploščatoceličnim karcinomom ter malignim melanomom kože.

V tem članku predstavljamo sedanje epidemiološko stanje epiteljskih kožnih rakov in malignega melanoma. Osredotočili smo se zlasti na stanje v Nemčiji. Podatke o incidenca kožnega raka smo vzeli iz publikacij registra raka zvezne dežele Posarje (Saarland), medtem ko izvirajo podatki o umrljivosti iz uradne statistike vzrokov smrti Zveznega urada za statistiko v Wiesbadnu. Poleg tega prispevek razpravlja o novih rezultatih raziskav glede aktualnih vprašanj, kot na primer pomenu uporabe sredstev za zaščito pred soncem, UV luči ali morebitni zaščitni vlogi predhodno porjavele kože.

Epiteljski kožni karcinomi

Incidenca

Podatki o incidenca bazocelularnih karcinomov in ploščatoceličnih karcinomov so pomembni zaradi primerjav. Pomemben razlog za to je dejstvo, da v večini registrov raka ni podatkov o kožnem raku in da tudi v ameriškem zajemanju podatkov o raku (SEER program) epiteljski karcinomi niso zajeti. V Nemčiji predstavlja posarski register raka dober vir podatkov za zajemanje incidence epiteljskih kožnih karcinomov. V registru so zajeti bazocelularni in ploščatocelični karcinomi. Podatki so verjetno zaradi plačil prijavnih pristojbin dokaj popolni. 16% vseh malignih novotvorb so epiteljski kožni karcinomi. S tem so epiteljski kožni karcinomi druga najpogostejša oblika vseh malignih novotvorb, pri moških takoj za pljučnim in pri ženskah takoj za rakom dojke.

V posarskem registru raka so zabeležili že od začetka 70. let močan porast pogostnosti

epiteljskih kožnih rakov. Glede na starost standardizirana incidenca epiteljskih kožnih karcinomov je porasla s pribl. 15 primerov na 100.000 prebivalcev letno v začetku 70. let na pribl. 85 pri moških in pribl. 55 primerov pri ženskah. Morda je bilo zajemanje v prvi polovici 70. let premajhno in porast v resnici najbrž ni tako visok. Toda tudi v 80. letih se nedvoumno kaže nadaljnji porast incidence.

Močan porast incidence epiteljskih kožnih karcinomov so zabeležili tudi v ZDA in Avstraliji. Glede na starost standardizirana incidenca kožnih karcinomov je pokazala 873 primerov na 100.000 prebivalcev letno. S tem je incidenca epiteljskih kožnih karcinomov pribl. 10 krat višja kot v Srednji Evropi. Tudi porast incidence epiteljskih kožnih rakov v Avstraliji je s 7% letno višja kot pri vseh ostalih oblikah raka. V Evropi niso zabeležili tako visokih incidenc kot v ZDA in Avstraliji. Močan porast incidenc epiteljskih kožnih rakov so zabeležili tudi v Angliji in Skandinaviji, velikostni red incidence pa je bil podoben kot v Srednji Evropi. Podatki norveškega registra raka kažejo, da je razmerje incidenc epiteljskih kožnih rakov in malignega melanoma očitno nižje kot v krajih, ki so bližje ekvatorju.

Umrljivost

V primerjavi z incidenco je umrljivost pri epiteljskih kožnih rakih zelo nizka. Na podlagi podatkov o incidenca posarskega registra raka je bilo pričakovati v začetku 90. let v starih nemških zveznih deželah pribl. 40.000 primerov epiteljskih kožnih karcinomov letno. Od tega je bilo letno pribl. 300 primerov smrti pri moških in ženskah. Kot kaže seznam primerov smrti od začetka 70. let, je bilo v splošnem opaziti padajoči trend. To pride še jasneje do izraza, če upoštevamo stopnje umrljivosti, standardizirane po starosti. Pri moških je po starosti standardizirana umrljivost padla z 0,8 v začetku 70. let na 0,5 primerov na 100.000 prebivalcev letno v začetku 90. let. V istem

obdobju je padla po starosti standardizirana stopnja umrljivosti žensk z 0,6 na 0,3 primera.

Dejanska umrljivost pri epiteljskih kožnih karcinomih je verjetno še nižja, kot jo kažejo podatki. Primeri se vodijo po šifri 173 Mednarodne klasifikacije bolezni; ta obsega »kožne bolezni, ki niso maligni melanom«. Pod to šifro so zajete torej tudi druge, redkejšje oblike kožnega karcinoma. Medtem ko uvrščanje teh karcinomov v isto skupino z bazocelularnimi in ploščatoceličnimi karcinomi pri incidenci zaradi visoke pogostnosti slednjih skoraj nima nobenega pomena, pa ima lahko večjo vlogo pri številu zabeleženih primerov smrti, saj podatki o umrljivosti upoštevajo tudi smrti zaradi drugih oblik kožnega raka. Pod to šifro se namreč evidentirajo tudi primeri smrti zaradi karcinomov Merklovih celic ali kožnih limfomov.

Etiologija epiteljskih kožnih karcinomov

Bazocelularni in ploščatocelični karcinomi kažejo zelo podobno anatomsko razporeditev, saj 70% vseh tumorjev nastane v področju glave in vratu. Nadalje so pogosteje prizadeti predeli podlahti in rok. Gre torej za dele telesa, ki skozi življenje prejemajo najvišje doze UV žarkov. Povečano tveganje za razvoj epiteljskih kožnih karcinomov se pojavlja zlasti pri osebah s svetlo ali rdečkasto pigmentirano kožo in lasmi. Najbolj izpostavljeni so na svetlobo občutljivi tipi kože z rdečimi ali svetlimi lasmi in modrimi očmi kot tudi tisti s pegasto kožo.

Obstajajo tudi etiološke razlike pri razvoju bazocelularnih in ploščatoceličnih karcinomov. V splošnem je razmerje med bazocelularnimi in ploščatoceličnimi karcinomi 3:1 ali 4:1. Pri določenih skupinah bolnikov prihaja do spremembe tega razmerja. Tako npr. obsevanje s PUVA žarki v odvisnosti od doze poveča tveganje za nastanek ploščatoceličnih karcinomov, ne pa tudi bazaliomov. Ta ugotovitev se ujema z rezultati kanadske raziskave

o dejavnih tveganja pri epiteljskih kožnih karcinomih, po kateri je za nastanek bazocelularnih karcinomov pri mladini in otrocih zlasti odgovorno sončno obsevanje, medtem ko je pri ploščatoceličnem karcinomu pomembna kronična izpostavljenost UV žarkom v preteklih desetletjih.

Opazna sprememba razmerja med bazocelularnimi in ploščatoceličnimi karcinomi se pojavlja tudi pri bolnikih z oslabiljeno imunostjo. Pri teh pride do močnega relativnega povišanja razmerja v korist ploščatoceličnih karcinomov. To so opazili zlasti pri bolnikih z umetno imunosupresijo, npr. po transplantaciji ledvic. Izpostavljenost UV žarkom je pri teh bolnikih pomemben sprožilec nastanka ploščatoceličnih karcinomov, pri čemer ima pomembno vlogo tudi okužba s humanimi papilomavirusi. Šibkost imunskega obrambnega sistema je pri tem zelo pomemben dejavnik.

Maligni melanom

Incidenca

Incidenca v Nemčiji

Maligni melanom kože sodi v Srednji Evropi med redkejšje maligne novotvorbe in predstavlja pribl. 1,5-2% vseh malignih novotvorb. Tudi v Nemčiji so ugotovili močno povišano incidenco. Podatki posarskega registra raka kažejo od začetka 70. let očiten porast zabeleženih primerov in porast incidence s pribl. 3 primerov na 100.000 prebivalcev letno na 7-8 primerov v začetku 90. let. Pri tem ostaja vprašljivo, ali so incidence za Posarje reprezentativne za Zvezno republiko Nemčijo. Že sredi 80. let so v nekaterih regionalnih zemanjih podatkov zabeležili bistveno višje incidence. Te so v zvezni deželi Hessen variirale med 10 in 12 primeri na 100.000 prebivalcev letno ter 8 in 10 primeri letno v zahodnem delu Berlina. Za stare zvezne dežele je verje-

tno incidenca med 10 in 12 primeri na 100.000 prebivalcev letno realnejša kot številka, ki jo kaže posarski register raka. V Nemčiji bi bilo glede na omenjeno pričakovati najmanj 8.000 novih primerov malignega melanoma letno.

Incidenca v drugih industrijskih državah z belo populacijo

V Skandinaviji so zabeležili višje incidence kožnega malignega melanoma kot v Srednji Evropi; skandinavske države kažejo nasploh višjo pogostnost malignega melanoma kot srednjeevropske. Približno enaka pogostnost malignega melanoma kot v Srednji Evropi je tudi v Angliji in na Škotskem. Tudi incidenca v Italiji (Toscana) je dosegla po starosti standardizirane vrednosti incidence 6,7 na 100.000 prebivalcev letno pri moških in 7,0 pri ženskah - torej isti velikostni red kot v Nemčiji.

Incidenca kožnih melanomov v ZDA je dosegla v 80. letih, odvisno od regije, 10 do 20 primerov na 100.000 prebivalcev letno. Še precej višje incidence so zabeležili v Avstraliji. Ob koncu 80. let so v povprečju izračunali incidenco 30 primerov na 100.000 prebivalcev letno pri moških in 24 primerov pri ženskah. Približno istega velikostnega reda so bili podatki za Zahodno Avstralijo že v začetku 80. let. O bistveno višjih incidencah so poročali iz Queenslanda (43 primerov pri ženskah in 56 pri moških) kot tudi iz Novega južnega Walesa (43 primerov pri ženskah in 53 pri moških na 100.000 prebivalcev letno). Tako sodi maligni melanom v Avstraliji med pogoste oblike raka. Avstralske številke kažejo, s kakšnim velikostnim redom moramo računati pri visoki izpostavljenosti UV sevanju pri beli populaciji.

Umrljivost

Umrljivost v Nemčiji

Zaradi malignega melanoma umre v Nemčiji več ljudi kot zaradi vseh ostalih kožnih tu-

morjev skupaj. Analiza podatkov uradne statistike vzrokov smrti je pokazala porast števila primerov v starih zveznih deželah z 900 letno v začetku 70. let na več kot 1.600 primerov v začetku 90. let. Pokazal se je tudi očitni porast po starosti standardizirane stopnje umrljivosti pri moških s pribl. 1,7 v začetku 70. na 2,6 primerov na 100.000 prebivalcev letno v začetku 90. let. Porast stopnje umrljivosti kot tudi absolutne vrednosti te sta bistveno višja pri moških kot pri ženskah. Do podobnih izsledkov so prišli tudi v vzhodni Nemčiji, takratni NDR.

Umrljivost v drugih industrijskih državah z belo populacijo

Stopnje umrljivosti v Švici in Skandinaviji so bile nekoliko višje kot v Nemčiji. Umrljivost zaradi malignega melanoma se je tudi precej povečala v ZDA. Ta ja znašala okoli 2% letno. Kohortne analize kažejo tukaj konec trenda naraščanja pri moških, ki so se rodili od zgodnjih 50. let naprej, in pri ženskah, ki so bile rojene od 30. let naprej. Tudi v Avstraliji je bilo opaziti precejšnje povečanje stopenj umrljivosti in to celo na višji izhodiščni ravni kot v Evropi in ZDA. Porast je bil z v povprečju 2,5% letno pri moških precej višji kot pri ženskah, pri katerih je znašal 1,1% letno. Doslej v Avstraliji naraščanju ni videti konca.

Klinična epidemiologija

Podatki o klinični epidemiologiji malignega melanoma izvirajo iz centralnega registra malignega melanoma, za katerega posreduje podatke več kot 60 klinik iz nemško govorečega področja. Tukaj so zabeležili od leta 1983 do aprila 1996 32.526 malignih melanomov (Tabela 1).

Spol in starost

Medtem ko je predstavljal v Nemčiji delež žensk med vsemi bolniki z malignim melano-

Tabela 1. Viri podatkov v centralnem registru malignega melanoma Nemškega dermatološkega združenja (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) v letih 1983 - 1995

Table 1. Sources of data in central registry for malignant melanoma in German Dermatologic Society (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) in years 1983 - 1995

	Število klinik	Število zajetih oseb
Stare zvezne dežele	45	24.256
Nove zvezne dežele	15	7.094
Avstrija	3	791
Švica	1	326
Dermatologi		59
Skupaj	64	32.526

mom v 60. in 70. letih okoli 2/3, je prišlo v 90. letih do pretežne izenačitve pogostnosti primerov melanoma pri obeh spolih. Leta 1993 je znašal delež moških 46% vseh bolnikov z malignim melanomom v Nemčiji. V deželah z nizko incidenco malignega melanoma prevladujejo med bolniki ženske, v tistih z visoko incidenco pa je razmerje približno enako ali pa celo prevladujejo moški, kot npr. v Avstraliji.

Po podatkih centralnega registra malignega melanoma je bila v Nemčiji večina malignih melanomov odkrita v srednjem starostnem obdobju. Največ diagnoz je bilo postavljenih v starostni skupini od 50 do 60 let. Skupaj 40% diagnoz je bilo postavljenih pred 50. letom, 22% pa celo pred 40. letom starosti.

Starost, pri kateri je postavljena diagnoza, je pri moških in ženskah skoraj identična. Vendar pa nastane razlika v starosti, če obravnavamo različne klinično histološke podvrste malignega melanoma. Najbolj zgodaj se diagnosticira površinsko razširjajoči se maligni melanom (srednja starost 50 let), sledi pa nodularni melanom s srednjo starostjo 55 let. Precej pozneje se pojavlja melanom vrste lentigo maligna; srednja starost znaša 68 let.

Klinično histološki podtipi

Površinsko razširjajoč se melanom je najpogostejša podvrsta malignega melanoma in

predstavlja skoraj 60% vseh melanomov. Sledi nodularni melanom, ki predstavlja pribl. 20% vseh tumorjev (prim. poglavje A Maligni melanom"). Melanom vrste lentigo maligna se pojavlja v 9%, lentiginozni melanom pa v 4% vseh primerov. Podobno razporeditev kaže tudi analiza incidenc v ZDA.

Anatomska lokalizacija

Anatomska razporeditev varira glede na spol. Pri moških se večina tumorjev pojavi na zgornjem delu trupa, pri ženskah pa na spodnjih okončinah. Več kot 40% vseh melanomov nastane na teh predelih. Na drugem mestu so pri moških spodnje okončine, pri ženskah pa zgornji del trupa. Sledita glava in vrat (Tabela 2). To razporeditev opažajo v večini industrijskih držav z belo populacijo. O podobni razporeditvi so poročali tudi iz Švice, severne Amerike in Avstralije. Področja, na katerih se pojavlja maligni melanom, se v precejšnji meri ujemajo s področji, kjer se pojavljajo melanocitni nevusi. Razpravljali bomo tudi o ostalih razlagah, kot je razporeditev melanocitov ali njihova od lokalizacije odvisna dovzetnost za maligno preobrazbo.

Debelina tumorja

Debelina tumorja je najpomembnejši prognostični dejavnik primarnih melanomov. Debelina tumorja je v času prve diagnoze malignega melanoma najpomembnejši kriterij za oceno, kako zgodaj je bil odkrit. V starih zveznih deželah je bilo v 80. letih opaziti pomembno zmanjšanje debeline tumorja. Povprečna debelina tumorja se je zmanjšala s pribl. 2 mm na manj kot 1,5 mm, mediana pa s pribl. 1,3 mm na 0,8 mm. Analiza razvoja od leta 1990 do 1995 ni več pokazala pomembnega zmanjšanja debeline tumorja. V novih zveznih deželah so opazili podoben trend, vendar pa pri v splošnem večjih debelinah tumorja. Tam se je zmanjševanje debeline tumorja v 90. letih nadaljevalo. Vendar so bile vrednosti

Tabela 2. Anatomsko razporeditev malignih melanomov in mediana starost pri postavitvi diagnoze
Table 2. Anatomical localization and median age of patients at the time of diagnosis of malignant melanoma

Lokalizacija	Moški		Ženske	
	v odstotkih	mediana starost	v odstotkih	mediana starost
Obraz	8,1	65	10,0	69
Dr. deli glave	4,6	61	1,9	60
Vrat	2,2	56	1,8	54
Prsi	12,4	53	4,4	45
Hrbet	38,1	54	14,8	48
Spodnji del trebuha	3,5	52	2,6	46
Glutealno	1,0	51,5	1,4	44
Genitoanalno področje	0,3	56	0,7	60,5
Nadlaht	7,7	53	11,9	55
Podlaht	3,2	53	5,3	56
Roka	0,9	58	1,1	64
Stegno	6,3	47	10,2	44
Golen	6,2	50	25,4	54
Noga	4,0	58	7,2	58
Okultno	1,3	54	0,8	56,5
Sluznica	0,2	64	0,2	64
Skupaj	100,0	54	100,0	53

tudi sredi 90. let bistveno višje kot tiste v starih zveznih deželah.

Tudi v drugih državah so zabeležili očitno znižanje debeline tumorja ob postavitvi diagnoze. Tako se je znižala debelina tumorja v Avstraliji med letoma 1960 in 1990 z mediane 2,5 mm na 1,1 mm, v Alabami (ZDA) pa s 3,3 na 1,4 mm. Tudi v ostalih evropskih državah, npr. Veliki Britaniji, Italiji in Skandinaviji se je debelina tumorja znižala. Ta razvoj so razložili s tem, da gre pripisati porast incidence malignih melanomov neki obliki nemetastazirajočih melanomov. Incidenca se torej dejansko poveča, vendar melanome spoznavamo vedno pogosteje pred začetkom metastaziranja. Avtorji te hipoteze se sklicujejo pri tem zlasti na podatke iz Avstralije. Tam so zabeležili najnižjo debelino tumorja ob postavitvi diagnoze. V Zahodni Avstraliji se je mediana debelina tumorja v obdobju od 1975/76 do 1980/81 znižala z 1,29 mm na 0,77 mm. Te vrednosti smo dosegli v starih nemških zveznih deželah v 90. letih.

Širjenje tumorja in prognostični dejavniki.

Pri 90% moških in 93% žensk s primarnim malignim melanomom je bila postavljena diagnoza pred opaženim metastaziranjem. Pri 8% moških in 6% žensk so bile prisotne regionalne, pri 1,6% moških in 1,1% žensk pa tudi oddaljene metastaze (Tabela 3). Iz drugih držav je žal zelo malo podatkov o stadiju malignega melanoma ob prvi postavitvi diagnoze, ki bi temeljili na večji populaciji. Vsekakor pa diagnosticirajo melanome v zahodnih industrijskih

Tabela 3. Razširjenost tumorja (klinični stadij) pri prvi diagnozi malignega melanoma

Table 3. Clinical manifestation of the disease at diagnosis of malignant melanoma

	Moški (n=13.579)	Ženske (n=17.814)
Primarni tumor	90,3 %	93,2 %
Satelitske in prehodne metastaze	3,1 %	3,0 %
Regionalne, metastaze v bezgavkah	5,1 %	2,7 %
Oddaljene metastaze	1,6 %	1,1 %

Tabela 4. Zanesljivi prognostični dejavniki pri primarnih malignih melanomih po analizi poteka bolezni pri 5093 bolnikih s primarnimi melanomi*Table 4. Established prognostic factors in primary malignant melanoma according to the analysis of 5093 patients with malignant melanoma*

Prognostični dejavnik	p-vrednost	Relativno tveganje smrti	95% interval zaupanja
Debelina tumorja po Breslowu			
> 1 mm do ≤ 1,00 mm	< 0,0001	2,6	[1,8; 3,8]
> 2 mm do 1,01 mm - 2,00 mm	< 0,0001	2,7	[2,2; 3,4]
> 4 mm do 2,01 mm - 4,00 mm	< 0,0001	1,6	[1,4; 2,0]
Stopnja invazivnosti po Clarku			
≥ III do II	< 0,0001	4,0	[2,0; 8,1]
Razmerje spolov			
moški / ženske	< 0,0001	1,5	[1,3; 1,8]
Anatomska lokalizacija			
TANS / non-TANS*	< 0,0001	1,6	[1,4; 1,8]
Klinično histološki podtip**			
ALM vs. SSM/LMM	< 0,01	1,7	[1,2; 2,3]
NM vs. SSM/LMM	< 0,05	1,2	[1,0; 1,4]
Starost***			
> 60 let / ≤ 60 let	< 0,05	1,2	[1,0; 1,4]

* TANS = prsni koš, nadlaht, vrat in lasišče (Thorax, upper arm, neck, scalp)

** SSM = Superfiziell spreitendes Melanom; NM = nodularni melanom; LMM = lentigo-maligna melanom;

ALM = akrolentiginozni melanom.

*** klasifikacija starosti: ≤ 30; 31 - 60; > 60 let.

državah z belo populacijo pretežno v stadiju primarnega tumorja; zaradi tega je prišlo do številnih raziskav o prognostičnih dejavnikih pri malignem melanomu. Raziskava, ki je zajela več kot 5.000 bolnikov s 4 nemških klinik za kožne bolezni, je pokazala, da so poleg debeline tumorja po Breslowu in stopnje invazije po Clarku pomembni še spol, anatomsko lokalizacija, klinično histološka podvrsta in starost (Tabela 4). Debelina tumorja je med naštetimi najpomembnejši prognostični dejavnik. Pri povečevanju debeline tumorja do velikostnega reda 6 mm se tveganje za razvoj melanoma povečuje skorajda linearno. Stopnja invazije po Clarku ima pomen le za razvrščanje tankih tumorjev pri razlikovanju med stopnjama invazivnosti II in 3 ali več, medtem ko je nadaljnje razvrščanje po stopnjah invazivnosti III, IV in V, pri podani razvrstitvi glede na debelino, brez pomena. Spol je pomemben prognostični

dejavnik, saj imajo ženske pri enakih ostalih prognostičnih dejavnikih očitno boljšo prognozo kot moški. Anatomsko lokalizacija je neodvisen, zelo signifikanten prognostični dejavnik, pri čemer je najpomembnejše, ali se tumor nahaja na področju z visokim ali nizkim tveganjem za metastaziranje (dihotomna razvrstitev). Klinično histološka podvrsta se je pokazala kot prognostični dejavnik z nekoliko manjšo signifikantnostjo. Starost je neodvisni dejavnik pri ocenjevanju prognoze in kaže manj ugodno prognozo pri starejših bolnikih. Upoštevajoč vse omenjene dejavnike, lahko v konkretnem primeru ocenimo prognozo.

Etiologija

Sončna svetloba je že dolgo nedvoumno odločilni etiološki dejavnik pri epiteljskih kožnih karcinomih. Pri malignem melanomu

pa se vprašanje pomena sončne svetlobe postavlja vedno znova. V primerjavi z epitelijskim kožnim karcinomom kaže maligni melanom naslednje razlike:

- Anatomska porazdelitev malignih melanomov, za razliko od epiteljskih karcinomov, ne ustreza delom telesa z najvišjo ultravijolično obremenitvijo.
- Melanomi se pojavljajo v srednjem starostnem obdobju, torej prej kot epiteljski kožni karcinomi, ki se pojavijo v poznejši starosti, ko je kumulativna UV obremenitev višja oz. najvišja.
- Melanomi se pojavljajo najpogosteje pri mestnem prebivalstvu, ki večinoma dela v zaprtih prostorih, medtem ko je pri podeželskem prebivalstvu redkejši.
- Pri osebah z dednimi boleznimi s povečano občutljivostjo na UV svetlobo (Xeroderma pigmentosum, albinizem), se najpogosteje pojavlja le podvrsta lentigo maligna in ne 10 krat pogostejše ostale oblike melanoma.
- Pri eksperimentalni indukciji malignega melanoma doslej manjka ponovljivi živalski model, kakršen obstaja pri epiteljskih kožnih karcinomih.

Iz teh razlogov iščejo pri pojasnjevanju etiologije malignega melanoma tudi druge etiološke dejavnike.

Izpostavljenost soncu.

V nasprotju z omenjenim pa obstajajo dokaj trdni dokazi, da je UV svetloba sonca pomemben etiološki dejavnik za nastanek melanoma. Najpogosteje navajajo naslednje povezave med izpostavljenostjo soncu in nastankom malignega melanoma:

- Svetlejša ko je pigmentacija kože, večja je incidenca melanoma. Med prebivalstvom z dobro pigmentno zaščito, npr. med Afričani in Azijci, je pogostnost melanoma 10 do 100 krat nižja kot pri belcih. Znotraj bele rase nima tveganje za nastanek melanoma v odvisnosti od tipa kože med faktorjema 2 in 4.

- Pogostnost melanoma se povečuje s približevanjem ekvatorju, s čimer se povečuje tudi doza prejetega ultravijoličnega sevanja. To velja zlasti za ljudi evropskega rodu v ZDA in Avstraliji.
- Incidenca melanoma se zelo poveča pri ljudeh evropskega rodu, ki živijo na območjih z visoko izpostavljenostjo sončnemu obsevanju (Avstralija, južne zvezne države ZDA, Havaji itd.) Pri teh so incidence 5 do 10 krat višje kot v Evropi.
- Največje povečanje pogostnosti melanoma je opaziti na tistih delih telesa, ki so v zadnjih desetletjih zaradi spremenjenih počitniških navad bolj izpostavljeni soncu (po truplu pri moških in po spodnjih okončinah pri ženskah).
- Ljudje, ki prihajajo iz področij z visoko izpostavljenostjo na področja z nizko izpostavljenostjo UV svetlobi, imajo bistveno manjše tveganje za nastanek melanoma. Ta učinek opisujejo tako za južne zvezne države ZDA kot tudi za Avstralijo in Izrael.
- Končno povzročča izpostavljenost soncu nastanek potencialnih predstopenj malignega melanoma - melanocitnih nevusov in aktičnih lentigov.

Armstrong in Kricer sta podala ocene, kolikšen delež melanomov v Avstraliji gre pripisati vplivu sonca. Če vzamemo kot referenčno mesto dele telesa, ki so zaščiteni pred soncem, znaša delež melanomov, ki nastanejo zaradi vpliva sonca, 95%. Če vzamemo kot referenco ljudi, ki so prišli v Avstralijo iz Evrope, znaša delež melanomov, ki jih povzroči vpliv sonca, 70%.

Način izpostavljenosti soncu.

Povečano tveganje za nastanek melanoma je povezano le z določenim načinom izpostavljenosti soncu. Tako je očitno povezano povišano tveganje za nastanek melanoma z vodnimi športi. Redno plavanje v poletnih mesecih v otroštvu do starosti 15 let je bilo povezano s pomembno zvišanim tveganjem za na-

stanek melanoma. Praviloma so se bolniki z melanomom prej naučili plavati kot drugi. Tudi v ameriških študijah so našli pomembno povezavo med ukvarjanjem z vodnimi športi in povišanim tveganjem za nastanek melanoma.

Neka skandinavska študija je pokazala, da so bila potovanja v južne dežele onstran 45. vzporednika povezana z občutnim povečanjem tveganja za nastanek melanoma. Podoben rezultat najdemo v študijah dejavnikov tveganja centralnega registra malignega melanoma (neobjavljen rezultat). Občasna (npr. med dopustom), ne pa kronična izpostavljenost soncu (npr. delo na prostem), je povezana z višjim tveganjem za nastanek melanoma. Je pa težko ločiti občasno izpostavljenost soncu od kumulativne doze.

Zlasti izpostavljenost soncu v otroštvu je povezana s povečanim tveganjem za melanom. S tem se najbrž more razložiti ugotovitev, da kažejo priseljenci v krajih z veliko izpostavljenostjo UV sevanju, ki so preživeli otroštvo v Evropi, komajda povečano tveganje za nastanek melanoma (gl. zgoraj). Povečano tveganje izhaja najbrž iz dejstva, da povzročajo močne sončne opekline ali intenzivna izpostavljenost soncu pri otrocih in mladini melanocitne nevuse.

Skratka, povišano tveganje za nastanek melanoma gre pripisati večkratni občasni izpostavljenosti soncu v otroštvu ali mladosti. To pomeni, da so otroci nenadoma izpostavljeni sončnemu obsevanju, ne da bi bili predhodno na to prilagojeni. To se zgodi zlasti med počitnikovanjem v južnih krajih ali pri vodnih športih. Močna izpostavljenost soncu povzroča nastanek melanocitnih nevusov, kar vodi v povečano tveganje za nastanek melanoma.

Ali imata dolgotrajna izpostavljenost soncu in posledična potemnitev kože zaščitno vlogo?

Pred kratkim objavljena ameriška študija je pokazala, da predstavlja zadrževanje na soncu

pri otrocih, ki so zmerno ali močno porjaveli, celo zaščitni dejavnik. Ista študija je tudi potrdila, da izpostavljenost soncu v odrasli dobi ali poklicna izpostavljenost soncu nista povezani s povečanim tveganjem za melanom. Do podobnih rezultatov so prišli tudi v neki kanadski študiji: ljudje z dolgoročnejšo poklicno izpostavljenostjo soncu imajo manjše tveganje za razvoj melanoma. Toda razen dveh citiranih študij ni dodatnih dokazov, da ima potemnitev kože zaščitno vlogo pred nastankom melanoma. Samo na osnovi teh rezultatov pa še ni mogoče izdelati nekega priporočila.

Ali imajo sredstva za zaščito pred soncem zaščitno vlogo?

Vlogo sončnih zaščitnih sredstev so šele v zadnjih letih raziskali nekoliko bolj sistematično tudi v povezavi z razvojem melanoma. Vse raziskave brez izjeme kažejo, da so bolniki z melanomom daljši čas in pogosteje uporabljali sončna zaščitna sredstva kot kontrolne osebe. Neka švedska raziskava je pokazala, da uporaba sončnih zaščitnih sredstev poveča tveganje za faktor 2. Nemška, francoska in belgijska študija opisujejo še za 50% povišano tveganje, tudi če je bilo naravnano na pigmentne faktorje, čas izpostavljenosti soncu ipd. Že predtem je Garland s sodelavci razvil hipotezo, ki je sprožila nadaljnje razprave, namreč da so sončna zaščitna sredstva prispevala k povečani izpostavljenosti UVA žarkom, saj so vsebovala le zaščito za UVB. Starejša zaščitna sredstva ne filtrirajo UVA žarkov. Tako so se osebe zaščitile pred opeklinami in so lahko ostale dlje na soncu. Ugotovili so, da lahko uporaba zaščitnih sredstev celo poveča tveganje za nastanek melanoma. Potrditev te hipoteze, ki izvira iz razpoložljivih epidemioloških študij, pa je vendarle treba interpretirati z določeno previdnostjo. Povezavo med uporabo zaščitnih sredstev in nastankom melanoma bi lahko iskali tudi v tem, da so ljudje s povečanim tveganjem za

melanom tudi občutljivejši na sonce in zato pogosteje uporabljajo zaščitna sredstva.

Ali so umetni viri UV žarkov dejavnik tveganja?

Doslej so se 4 študije ciljano ukvarjale z vprašanjem, ali je uporaba umetnih virov UV žarkov povezana s povečanim tveganjem za melanom. Vse študije iz Belgije, Kanade, Švedske kot tudi multicentrična EORTC študija iz Belgije, Francije in Nemčije so ugotovile, da je med bolniki z melanomom značilno več uporabnikov umetnega sončenja kot v kontrolni skupini. Relativno tveganje je variiralo med faktorjema 1,3 in 2,7. Zlasti povečano relativno tveganje so odkrili pri bolnikih, ki so dobili opekline po uporabi solarijev.

Te rezultate je treba obravnavati z veliko previdnostjo. Solarije uporabljajo zlasti »oboževalci sončenja«. Pričakovati je, da so se ti ljudje pogosteje izpostavljali tudi naravnemu soncu. Glede na ta parameter pa dosedanje raziskave niso bile naravnane. Raziskava dejavnikov tveganja centralnega registra malignega melanoma v Nemčiji ni pokazala povišanega tveganja med uporabniki solarijev (neobjavljeni rezultat). Teze, da bi lahko previdna potemnitev kože ščitila, doslej še niso ciljano raziskali.

Pigmentni tip kot dejavnik tveganja

Govorili smo že o razlikah v incidenci malignega melanoma glede na različne etnične skupine. Ljudje z močno pigmentiranim tipom kože kot npr. v Afriki ali Aziji imajo 10 do 100 krat nižjo pogostnost malignih melanomov. Tam sodi maligni melanom med izredno redke tumorje. Tudi pri Afričanih in Azijcih se razvije maligni melanom v veliki meri na nepigmentiranih delih kože, zlasti na podplatih. Delež melanomov na tej lokalizaciji variira med Afričani in Azijci od 30 do 70%. Zanimivo je, da je incidenca melanomov na podplatih pri belcih in črncih v ZDA skorajda identična, medtem ko je na drugih delih naj-

manj 10 krat večja pri belcih.

Tudi pri belcih je opaziti precejšnje razlike v tveganju za melanom glede na tip kože. Razmerje relativnega tveganja za nastanek melanoma med tipi kože, ki so občutljivi na sonce, in dobro pigmentiranimi tipi kože variira med faktorjema 1,5 in 4. V različnih študijah so za razlikovanje med pigmentacijskimi tipi uporabljali različne znake: pigmentacija kože, barva las, barva oči in kožni tip (občutljivost na sonce). Posebej v nevarnosti so očitno ljudje, ki imajo rdeče lase - ti imajo tudi sorazmerno malo melanocitnih nevusov.

Pigmentna znamenja kot dejavnik tveganja

Pigmentna znamenja so najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj melanoma. V študijah so upoštevali naslednja pigmentna znamenja kot neodvisne dejavnike tveganja:

- število navadnih melanocitnih nevusov;
- število atipičnih melanocitnih nevusov;
- pogostnost aktiničnih lentigov.

Pri tem je celokupno število melanocitnih nevusov oz. število navadnih melanocitnih nevusov najpomembnejši dejavnik. Povečano tveganje za nastanek melanoma pri velikem številu melanocitnih nevusov se med študijami precej razlikuje, zlasti v odvisnosti od preučevane populacije pa tudi od velikosti študije. Najpogosteje primerjajo skupine bolnikov z več kot 100 melanocitnimi nevusi s kontrolnimi skupinami, pri katerih se pojavlja 0 do 10 nevusov. Povečanje tveganja pri prvih ocenjujejo na 8 do 20 krat. Relativno tveganje za melanom pri bolnikih s 5 ali več atipičnimi melanocitnimi nevusi je povečano za velikostni red 6 do 10 krat.

Ocenjevanje aktiničnih lentigov je različno. Nemške študije jih zajemajo ločeno od efelidov (mozoljev). Angleške in ameriške študije ne razlikujejo med aktiničnimi lentigi in efelidi - obravnavajo jih skupaj kot »freckles« ali »freckling tendency«. Pojavljanje multiplih aktiničnih lentigov je povezano s povečanjem aktivnega tveganja za faktor 3 do 6.

Prirojenih melanocitnih nevosov ne obravnavajo kot dejavnik tveganja; najbrž ker je njihova prevalenca nizka - odkrijejo jih le pri 1% ali manj novorojencev. Nekatere kohortne študije so raziskovale tveganje za razvoj melanoma na prirojenih melanocitnih nevosih. Pri velikih melanocitnih nevosih (več kot 5% telesne površine) znaša tveganje za razvoj melanoma v prvih 15 letih življenja pribl. 8%. Približno isti velikostni red je pokazala angleška kohortna študija, ki se je ukvarjala tudi s tveganjem pri manjših in srednje velikih melanocitnih nevosih. Od skupno 232 bolnikov z majhnimi ali srednje velikimi prirojenimi melanocitnimi nevusi se ni razvil melanom pri nobenem. Za majhne in srednje velike prirojene melanocitne nevuse manjkajo zanesljivi podatki, s pomočjo katerih bi lahko z epidemiološkimi metodami ocenili tveganje za nastanek melanoma.

Familiarni melanomi in povezana mesta na kromosomih

Ocenjujejo, da se 8-12% vseh malignih melanomov pojavi pri osebah z družinsko nagnjenostjo k tej bolezni. Pri teh je tveganje za nastanek melanoma močno zvišano. Zanimivo je, da je to tveganje povezano s prisotnostjo atipičnih melanocitnih nevosov. Osebe brez displastičnega nevusnega sindroma tudi v družinah z nagnjenostjo k razvoju melanoma nimajo povečanega tveganja za melanom. Tveganje za melanom je pri bolnikih s familiarnim melanomom in displastičnim nevusnim sindromom nekaj stokrat povišano, tveganje za razvoj melanoma skozi celo življenje pa presega 50%.

Različne študije so preučevale različna mesta na kromosomih, zlasti na kromosomih 1p in 9p. Glede gena, ki naj bi bil odgovoren za nastanek melanoma, pa še vedno ni enotnega mnenja.

S tem v zvezi je morda zanimivo, da pri bolnikih z melanomom pogosto opisujejo dvojne malignome. Tako vedno znova zasledimo po-

vezavo med malignimi melanomi in limfomi; tudi rak dojke in sarkomi nastajajo pogosteje pri bolnikih z melanomom. Najpogosteje pa je drugi malignom še en melanom. Pogostejše pojavljanje nemelanocitnih sekundarnih tumorjev pri bolnikih z melanomom morda kaže na dedno komponento razvoja bolezni.

Poklicni in ostali "nesončni" dejavniki

Povečano tveganje za nastanek melanoma opisujejo pri številnih skupinah poklicev, če so število odkritih primerov primerjali s pričakovanimi vrednostmi v posameznih populacijah. Najbolj ogrožene skupine so delavci v industriji umetnih snovi (polivinilklorid), v telekomunikacijah, v časopisni industriji in industriji petroleja. Ta opažanja temeljijo na majhnem številu primerov. Zanimivo pa je bilo odkritje večje incidence melanoma v Lawrence-Livermore-National-Laboratories v Kaliforniji (ZDA). Primer je povzročil veliko zanimanje javnosti, vendar se je izkazalo, da so rezultati posledica povečanega zdravniškega nadzora (zgodnja diagnoza) in majhnega števila primerjalnih podatkov za regijo.

Večje študije, na katerih temeljijo podatki v registrih raka, so odkrile veliko poklicev, pri katerih se pojavlja povečano tveganje za maligni melanom. Kot primer lahko navedemo podatke iz centralnega registra malignega melanoma, v katerih se primerja 3.546 bolnikov z malignim melanomom, registriranim v letih od 1983 do 1988, z 270.940 osebami, ki so bile zajete z reprezentativnim mikrocentzusom leta 1987 v Zvezni republiki Nemčiji. To je 1% zaposlenega prebivalstva Nemčije. Statistično značilne razlike so našli pri 14 skupinah poklicev s povečanim tveganjem za melanom in sicer pri poljedelcih, znanstvenikih, trgovcih, uradnikih v upravi, učiteljih in tekstilnih delavcih, medtem ko je bilo tveganje zmanjšano pri nekvalificiranih delavcih, delavcih v kemijski industriji, mehanikih, ključavničarjih, elektrikih, mizarjih, preizkuševalcih blaga kot tudi policistih in varnostnikih (Tabela 5).

Tabela 5. Podatki o poklicu za 3.546 bolnikov z melanomom (BM), ki so bili registrirani v centralnem registru malignega melanoma; v primerjavi z reprezentativnim naključnim preizkusom v populaciji (270.940 oseb = 1 % zaposlenega prebivalstva Nemčije v mikrocenzusu 1987, MC)

Table 5. Data about profession of the patients with malignant melanoma (BM) in cancer registry compared to representative sample in the population in Germany (MC)

		% BM	% MC
Višji delež bolnikov z melanomom	poljedelci	3,5	1,7 *
	znanstveniki	0,6	0,2 *
	trgovci	12,6	7,8 *
	uradniki v upravi	3,8	1,1 *
	učitelji	3,8	2,7 *
	tekstilni delavci	3,3	0,9 *
Nižji delež bolnikov z melanomom	neizobraženi delavci	0,1	3,3 *
	kemijski delavci	0,2	0,8 *
	mehaniki	1,9	3,1 *
	ključavničarji	0,4	1,2 *
	elektriki	1,2	2,6 *
	tesarji	0,1	1,1 *
	kontrolorji blaga	0,2	1,3 *
	policisti in varnostniki	1,3	2,9 *

* $p > 0.01$ po prilagoditvi za multiplo testiranje (Holm & Bonferroni 1979)

Tabela 6. Skupine poklicev med 3.546 bolniki z melanomom (BM), ki so bili registrirani v centralnem registru malignega melanoma; v primerjavi z reprezentativnim naključnim preizkusom v populaciji (270.940 oseb = 1 % zaposlenega prebivalstva Nemčije v mikrocenzusu 1987, MC)

Table 6. Professions of malignant melanoma patients (BM) compared to representative sample of professions in german population (MC)

	% BM	% MC
Poklici z izpostavljenostjo soncu	10,9	6,9 *
Delavci	27,0	43,0 *
Uradniki	37,0	33,7 *
Višji uradniki	16,8	11,9 *
Samostojni	8,3	4,2 *

* $p < 0.01$ po prilagoditvi za multiplo testiranje (Holm & Bonferroni 1979)

Poklice je mogoče strniti v različne skupine. Tako je postalo jasno, da je bilo med bolniki z malignim melanomom delavcev značilno manj kot pri zajemanju podatkov za mikrocenzus. Uradnike najdemo med bolniki z melanomom za 10% pogosteje, višje uradnike za 40% in samostojne kar za 100% pogosteje (Tabela 6). Med bolniki z melanomom najde-

Tabela 7. Debelina melanoma pri različnih skupinah poklicev v centralnem registru malignega melanoma 1983-1988

Table 7. Thickness of malignant melanoma in professions in central cancer registry for malignant melanoma in 1983-1988.

	Mediana (v mm)
Poklici z izpostavljenostjo soncu (n=344)	1,30
Delavci (n=872)	1,20
Uradniki (n=1184)	0,97
Višji uradniki (n=547)	1,00
Samostojni (n=267)	1,00

mo tudi za 50% pogosteje ljudi s poklici, ki so povezani z izpostavljenostjo soncu. Pri nadaljnji obdelavi najdemo tudi razlike v mediani debelini tumorja, pri čemer so tumorji debelejši pri delavcih in poklicih s povečano izpostavljenostjo soncu (Tabela 7). Kaže, da so ti ljudje manj pozorni na nastanek melanoma.

Opisane rezultate lahko razložimo s tem, da ima družbeni položaj pri razvoju melanoma pomembno vlogo. Ljudje z višjim družbeno ekonomskim položajem, z višjimi prihodki in

boljšo izobrazbo imajo večje tveganje za melanom. Verjetno je to povezano s povečano izpostavljenostjo soncu, boljšimi možnostmi za preživetje dopusta itd. Kaže, da imajo dejavniki načina življenja pri tem odločilno vlogo.

Nesoončne mozne dejavnike tveganja za melanom so raziskovali v številnih študijah. Prehrana, alkohol, kajenje ipd. po teh rezultatih ne igrajo nobene vloge. Tudi morebitna povezava med jemanjem hormonskih kontracepcijskih sredstev in malignim melanomom ni bila potrjena.

Primarna in sekundarna prevencija

Primarna prevencija obsega zlasti zmanjšanje vpliva dejavnikov tveganja za nastanek kožnega raka. Predvsem je treba poudariti previdno izpostavljanje soncu in opozarjanje ljudi na ogroženost zaradi UV žarkov. V množičnih akcijah zlasti v Združenih državah in Avstraliji so definirali vsebine, ki naj bi jih posredovali javnosti skozi zdravstveno vzgojo. Zlasti so kombinirali opozorila o nevarnosti UV žarkov z navodili za zgodnje odkrivanje kožnega raka. Toda izvajanje množičnih opozorilnih akcij o nevarnostih UV žarkov in o previdnem izpostavljanju soncu je težavno, poleg tega pa jih je treba velikokrat ponoviti, da dosežejo kakšen učinek med prebivalstvom. Ta proces lahko traja generacije, povezan pa je z oblikovanjem novih predstav o lepoti, nove mode itd.

Do danes je bilo veliko presejalnih kampanj, ki naj bi vodile k odkrivanju kožnega raka v zgodnjem stadiju. Pri tem se je dobro osredotočiti na melanom, da bi ciljano odkrivali zgodnje stadije. Maligni melanomi se razvijajo leta in desetletja, zato so ukrepi zgodnjega odkrivanja še zlasti ustrezni. Posamezni presejalni testi so pripeljali do relativno visoke stopnje postavljenih diagnoz kožnih rakov (do 4-5% preiskovane populacije). Ustrezne javne kampanje pripeljejo do povečane incidence kožnega raka v naslednjih

mesecih in do odkrivanja melanomov v zgodnjem stadiju. Vendar pa izkušnje kažejo, da je učinek takšnih kampanj »screeninga« časovno zelo omejen in traja le nekaj mesecev. Nato se incidenca vrne na izhodiščne vrednosti.

Nadalje kažejo izkušnje, da se kljub screeningom vrsta bolnikov z napredovalim melanomom izmuzne zgodnjemu odkritju bolezni. Gre zlasti za moške nad 50. letom starosti z najpogostejšo lokalizacijo na glavi in vratu. Zato bo pomembna naloga naslednjih screeningov, najti tiste skupine v populaciji, ki so se doslej izmuznile zgodnjemu odkritju malignega melanoma.

Zahvala

Zahvaljujemo se Bojanu Popoviču, dr. med., Klinični center Ljubljana, Dermatovenerološka klinika za prevod prispevka v Slovenščino.

Literatura

Garbe C. Epidemiologie des Hautcrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann, Tilgen W, eds. *Dermatologische Onkologie*. New York: Springer, 1999. p. 40-56.