

SIMPOZIJ O MALIGNEM
MELANOMU IN
KOŽNEM RAKU

SYMPOSIUM ON
MALIGNANT MELANOMA
AND NON-MELANOMA
SKIN CANCER

Uredniki•Editors

Igor Bartenjev

Zvonimir Rudolf

November 1999

Vol. 33 Supplement 1

Ljubljana



ROFERON-A[®]

Interferon alfa-2a

Raztopina za injiciranje brez
humanega serumskega albumina

Preprosto:
raztopina

v predhodno
napolnjeni
injekcijski
brizgi

Vse dodatne informacije so
vam na voljo pri zastopniku



Proizvaja:
F. Hoffmann-La Roche Ltd
Basel, Švica

Zastopa:
Hoffmann-La Roche Ltd
Podružnica Ljubljana
Dalmatinova 10, 1000 Ljubljana

RADIOLOGY AND ONCOLOGY



Editorial office

Radiology and Oncology

Institute of Oncology

Vrazov trg 4

SI-1000 Ljubljana

Slovenia

Phone: +386 61 1320 068

Phone/Fax: +386 61 1337 410

E-mail: gserša@onko-i.si

November 1999

Vol. 33 Suppl. 1

Pages S1-S111

ISSN 1318-2099

UDC 616-006

CODEN: RONCEM

Aims and scope

Radiology and Oncology is a journal devoted to publication of original contributions in diagnostic and interventional radiology, computerized tomography, ultrasound, magnetic resonance, nuclear medicine, radiotherapy, clinical and experimental oncology, radiobiology, radiophysics and radiation protection.

Editor-in-Chief

Gregor Serša

Ljubljana, Slovenia

Editor-in-Chief Emeritus

Tomaž Benulič

Ljubljana, Slovenia

Executive Editor

Viljem Kovač

Ljubljana, Slovenia

Editor

Uroš Smrdel

Ljubljana, Slovenia

Editorial board

Marija Auersperg

Ljubljana, Slovenia

Nada Bešenski

Zagreb, Croatia

Karl H. Bohuslavizki

Hamburg, Germany

Haris Boko

Zagreb, Croatia

Nataša V. Budihna

Ljubljana, Slovenia

Marjan Budihna

Ljubljana, Slovenia

Malte Clausen

Hamburg, Germany

Christoph Clemm

München, Germany

Mario Corsi

Udine, Italy

Christian Dittrich

Vienna, Austria

Ivan Drinković

Zagreb, Croatia

Gillian Duchesne

Melbourne, Australia

Béla Fornet

Budapest, Hungary

Tullio Giraldi

Trieste, Italy

Andrija Hebrang

Zagreb, Croatia

László Horváth

Pécs, Hungary

Berta Jereb

Ljubljana, Slovenia

Vladimir Jevtič

Ljubljana, Slovenia

H. Dieter Kogelnik

Salzburg, Austria

Jurij Lindtner

Ljubljana, Slovenia

Ivan Lovasić

Rijeka, Croatia

Marijan Lovrenčič

Zagreb, Croatia

Luka Milas

Houston, USA

Metka Milčinski

Ljubljana, Slovenia

Maja Osmak

Zagreb, Croatia

Branko Palčić

Vancouver, Canada

Jurica Papa

Zagreb, Croatia

Dušan Pavčnik

Portland, USA

Stojan Plesničar

Ljubljana, Slovenia

Ervin B. Podgoršak

Montreal, Canada

Jan C. Roos

Amsterdam, Netherlands

Slavko Šimunić

Zagreb, Croatia

Lojze Šmid

Ljubljana, Slovenia

Borut Štabuc

Ljubljana, Slovenia

Andrea Veronesi

Aviano, Italy

Živa Zupančič

Ljubljana, Slovenia

Publishers

*Slovenian Medical Association - Slovenian Association of Radiology, Nuclear Medicine Society,
Slovenian Society for Radiotherapy and Oncology, and Slovenian Cancer Society
Croatian Medical Association - Croatian Society of Radiology*

Affiliated with

*Societas Radiologorum Hungarorum
Friuli-Venezia Giulia regional groups of S.I.R.M.
(Italian Society of Medical Radiology)*

Copyright © Radiology and Oncology. All rights reserved.

Reader for English

*Olga Shrestha
Mojca Čakš*

Key words

Eva Klemenčič

Secretaries

*Milica Harisch
Betka Savski*

Design

Monika Fink-Serša

Printed by

Imprint d.o.o., Ljubljana, Slovenia

Published in 400 copies

Bank account number 50101 679 901608

Foreign currency account number

50100-620-133-900-27620-978-515266/6

NLB - Ljubljanska banka d.d. - Ljubljana

Subscription fee for institutions \$ 100 (16000 SIT), individuals \$ 50 (5000 SIT)

The publication of this journal is subsidized by the Ministry of Science and Technology of the Republic of Slovenia.

Indexed and abstracted by:

BIOMEDICINA SLOVENICA

CHEMICAL ABSTRACTS

EMBASE / Excerpta Medica

This journal is printed on acid-free paper

Radiology and Oncology is available on the internet at: <http://www.onko-i.si/radiolog/rno.htm>



KAZALO TABLE OF CONTENTS

UVODNIK

Zvonimir R, Bartenjev I

Epidemiologija kožnega raka

Epidemiology of skin cancer

Garbe C

S1

Epidemiološke značilnosti kožnega malignega melanoma v Sloveniji

Epidemiological features of skin malignant melanoma in Slovenia

Pompe-Kirn V

S14

Epiluminiscenčna ali površinsko mikroskopska diagnoza malignega melanoma in prekursorjev

Epiluminescence or surface microscopy for the diagnosis of melanoma and its precursors

Stolz W

S20

Predstavitev uporabe epiluminiscenčne mikroskopije v diagnozi pigmentiranih kožnih tumorjev

Epiluminescence microscopy in diagnosis of pigmented skin tumors

Soyer PH, Bartenjev I, Žgavec B, Popovič B

S24

Epiluminiscenčna mikroskopija v diagnostiki nejasnih melanocitnih kožnih sprememb:

Primerjava dermatoskopskih ABCD pravil z novo sedem točkovno listo preverjanja, ki temelji na analizi vzorcev

Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions:

A comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new seven-point checklist based on pattern analysis

Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M

S27

TELDOM: mednarodno omrežje za diagnostiko pigmentnih sprememb kože

TELDOM: international network for diagnosis of pigmented skin lesions

Bartenjev I, Orel A, Gornik T, Soyer HP

S35

Maligni melanom v otroški dobi

Malignant melanoma in childhood

Worret WJ, Bartenjev I

S38

Kirurško zdravljenje malignega melanoma Surgical treatment of malignant melanoma <i>Planinšek F, Arnež ZM</i>	S40
Varovalna bezgavka pri malignem melanomu Sentinel node in malignant melanoma <i>Snoj M</i>	S45
Adjuvantno zdravljenje malignega melanoma Adjuvant treatment of malignant melanoma <i>Rudolf Z</i>	S50
Elektrokemoterapija malignega melanoma Electrochemotherapy of malignant melanoma <i>Serša G, Štabuc B, Čufer T, Jančar B, Miklavčič D, Čemažar M, Rudolf Z</i>	S55
Ocena rezultatov vakcinacije z dendritičnimi celicami pri zdravljenju raka pri ljudeh Critical issues regarding dendritic cell vaccination for human cancer <i>Nestle FO</i>	S64
Fotokarcinogeneza Photocarcinogenesis <i>Kansky A</i>	S69
Klinične in histološke značilnosti ploščatoceličnega karcinoma kože Clinical and histopathological characteristics of spindle cell carcinoma <i>Soyer PH, Žgavec B, Popovič B</i>	S75
Vloga dermatologa v preventivi malignih tumorjev kože The role of dermatologist in the skin cancer prevention <i>Benedičič-Pilih A, Bartenjev I</i>	S80
Kirurško zdravljenje malignih epitelijskih tumorjev kože Surgical treatment of malignant epithelial skin tumors <i>Ahčan U, Arnež ZM</i>	S86
Bazalnocelični karcinom Basal cell carcinoma <i>Zagoričnik B</i>	S92
Ploščatocelični karcinom ustne votline in ustnic Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the lip <i>Kansky AA, Sotošek B</i>	S96
Verukozni karcinom Verrucous carcinoma <i>Hodl S</i>	S103
Predlog nove klasifikacije kožnih limfomov Cutaneous lymphomas: proposal for new classification <i>Chimenti S</i>	S106

UVODNIK

Spoštovani

Maligni tumorji kože, med katere štejemo tako melanom kot nemelanomski rak kože in kožne manifestacije drugih vrst raka, predstavljajo izziv tako za onkologijo, kot za dermatologijo. Incidenca kožnih rakov pri obeh spolih je visoka, pri malignem melanomu pa tudi strmo narašča od 1980 dalje. S kožnimi tumorji se srečujejo splošni zdravniki, kasneje pa še dermatologi in onkologi. Zaradi njihove umestitve je zgodnja diagnoza mogoča že s kliničnim pregledom. Za postavitve pravilne in zgodnje diagnoze so ključnega pomena osnovna znanja o nastanku in naravi teh bolezni. Zgodnja in pravilna diagnoza pa je vsekakor temelj za učinkovito in pravočasno ukrepanje. Najbolj izrazit primer je maligni melanom, kjer je za sedaj samo pravočasen operativni poseg tisti, ki zagotavlja boljšo prognozo in preživetje.

V zborniku so predstavljeni prispevki domačih in tujih strokovnjakov. Upamo, da vam bodo predstavljeni prispevki omogočili boljši pregled tega področje in koristili pri vsakdanjem delu.

Zvonimir Rudolf

Igor Bartenjev

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 podatki 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 aktinčnih 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 črnih 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 nevusov 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 nevusih. Pri velikih melanocitnih nevusih (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 nevusih. 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 nevusov. 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.

Nesončne možne 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.

Epidemiološke značilnosti kožnega malignega melanoma v Sloveniji Epidemiological features of skin malignant melanoma in Slovenia

Vera Pompe-Kirn

Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Od leta 1980 dalje incidenca kožnega malignega melanoma strmo narašča tudi v Sloveniji. V letih 1994-1996 je povprečno letno zbolelo že 82 moških in 93 žensk, za leta 2005-2009 pa predvidevamo, da bo povprečno letno zbolelo 147 moških in 160 žensk. Zaenkrat je za Slovenijo značilen izredno visok delež bolezni odkrite v napredovalem stadiju (Clark IV in V), napogostejše mesto kožne spremembe je pri moških trup (51%) in pri ženskah spodnje okončine (39%). Pet- in deset-letno preživetje bolnikov z invazijsko boleznijo se je v obdobju 1973-1993 postopoma izboljševalo, vseskozi je bilo pri moških slabše kot pri ženskah, tudi kadar smo opazovali bolnike z omejeno boleznijo ločeno. Za zbolele v letih 1991-1993 je bilo pri moških opazovano preživetje 50,5% in relativno 58,8% in pri ženskah pa 62,5% opazovano in 68,2% relativno, za bolnike z omejeno boleznijo pa pri moških 60% oz. 69% in pri ženskah 71% oz. 76,5%. V velikem deležu napredovale bolezni tiči vzrok, da se je v družini 45 registrov raka iz 17 izbranih, pretežno razvitejših držav Evrope, Slovenija po petletnem preživetju za zbolele v letih 1985-1989 uvrstila na predzadnje mesto pri moških in predpredzadnje pri ženskah.

Ključne besede: kožni melanom; incidenca; preživetje, Slovenija

Abstract: Since the year 1980, also in Slovenia the incidence in skin malignant melanoma has been steeply increasing. In the period 1994-1996 an average number of 82 new cases in men and 93 cases in women was registered. The prediction for the period 2005-2009 has been 147 new cases in men and 93 cases in women. In Slovenia, an unfavorably high percentage of advanced (Clark IV and V) stage at diagnosis was registered. The most frequent site of skin lesions was trunk (51%) in men, and lower limb (39%) in women. In the period 1973-1993 the five-, and ten-year patients' survival with invasive disease was gradually improving. For the patients diagnosed in 1991-1993 the observed survival in men was 50.5%, and the relative survival 58.8%, while in women these rates were 62.5% and 68.2%, respectively. In patients with a localized tumor the observed survival was 60% and the relative survival 69% in men, while in women the relevant rates were 71% and 76.5%, respectively. It is due to the high percentage of the advanced stages that Slovenia ranked the second-last for men, and the third-last for women, amongst the 45 registries from 17 selected, mainly more developed countries.

Key words: skin melanoma; incidence; survival; Slovenia

Uvod

Kožni maligni melanom (MMK) je do pričetka osemdesetih let sodil med redkejšje rakave bolezni v Sloveniji, incidenca skorajda ni naraščala. Od leta 1980 dalje incidenca strmo narašča tudi pri nas.¹

V razvitejšem svetu so rast incidence opazovali 10-20 let prej. Najbolj obremenjena država v svetu je Avstralija. Tej sledijo tiste družbeno-gospodarsko razvite države v svetu, katerih prebivalci so v večini bledopolti (npr.: Irci, Angleži, Norvežani, Švedi), počitnice pa preživljajo v deželah toplega sonca. Incidenca je najmanjša v Vzhodni in Jugovzhodni Aziji, v Afriki pa je srednje visoka.² Za leto 1985 je Parkin ocenil, da je v svetu zbolelo za MMK 41.800 moških in 49.900 žensk, za leto 1990 pa že 50.100 moških in 55.400 žensk.^{3,4} V razvitem svetu je pogostnost več kot desetkrat večja kot v nerazvitem.

Gradivo

Gradivo za prikaz incidence, preživetja in prevalence MMK v Sloveniji so objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo (Registra). Iz bolnišnic in specialističnih ambulant prijavljeni primeri so bili v 99% mikroskopsko potrjeni, v 2% pa smo za diagnozo izvedeli le iz zdravniških poročil o vzroku smrti.

Za prikaz incidence in preživetja bolnikov so uporabljene standardne epidemiološke metode, za izračun napovedi incidence do leta 2009 pa posplošeni linearni model APC.⁵

Incidenca je število novih primerov v enem letu, groba incidenčna stopnja je število novih primerov preračunano na 100.000 moških oziroma žensk v enem ali več letih.

S kohortno analizo opazujemo trend starostno specifične incidence po posameznih rojstnih kohortah (generacijah, rojenih v različnih časovnih obdobjih), da bi ugotovili, ali so generacije različno ogrožene zaradi različne

izpostavljenosti nevarnostnim dejavnikom. Pri malignem melanomu kože nas zanima predvsem intezivnejše rekreativno sončenje.

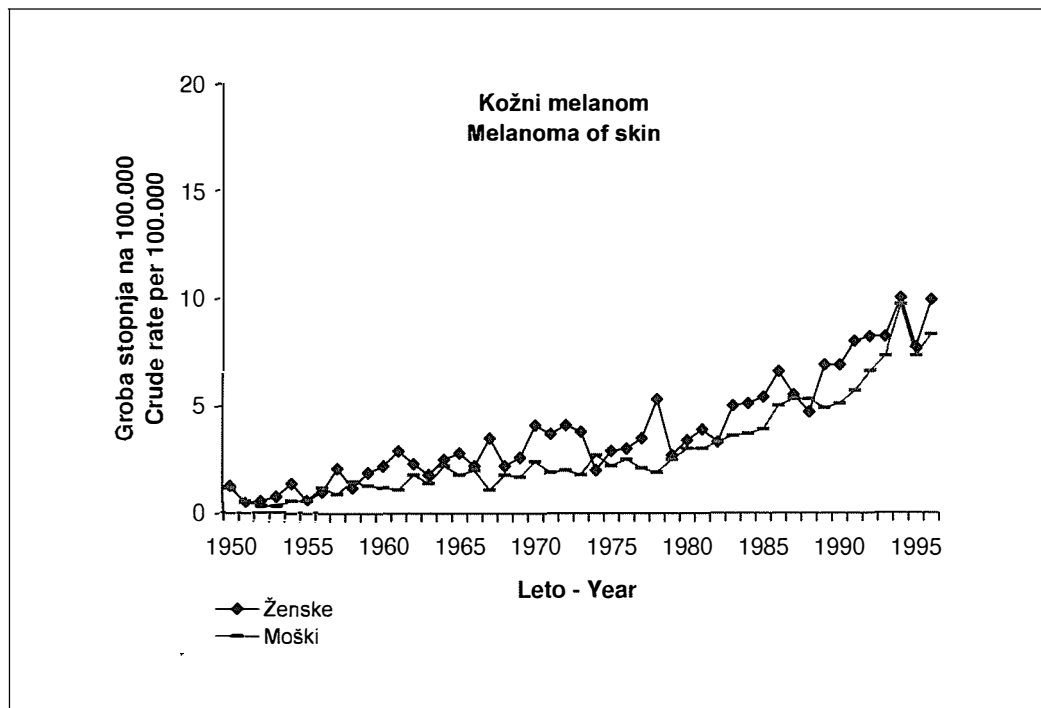
Osnoven posplošen APC linearni model temelji na domnevi, da vplivajo na incidenco raka starost opazovane populacije, obdobje, v katerem je bolezen odkrita in rojstna kohorta opazovane populacije. Za računanje napovedi smo upoštevali incidenco MMK v letih 1965-94 ter napoved števila prebivalcev R Slovenije do leta 2009.⁶

Opazovani odstotek preživetja upošteva vse smrti ne glede na vzrok smrti in je odsev dejanske umrljivosti v opazovani skupini bolnikov. Pričakovani odstotek preživetja pove, kako dolgo bi opazovani bolniki živeli, če ne bi zboleli za rakom. Izračunamo ga s pomočjo tablic umrljivosti in dejanske starostne strukture opazovanih bolnikov. Relativni odstotek preživetja je količnik med opazovanim in pričakovanim odstotkom preživetja. Primeren je za opazovanje preživetja različnih starostnih skupin bolnikov in za primerjavo v daljšem časovnem obdobju, ko se je starostna struktura iste populacije spreminjala.

Izsledki

Povprečna letna incidenca MMK je bila v drugi polovici šestdesetih let 13 moških in 20 žensk, v drugi polovici osemdesetih let 45 moških in 60 žensk, v letih 1994-1996 pa že 82 moških in 93 žensk. Leta 1994 je bil MMK po pogostnosti na 11. mestu pri moških in na 10. pri ženskah. Tako smo kot posebno opozorilo na porast te bolezni podrobnejši slikovni pregled incidence in preživetja bolnikov z MMK objavili že v poročilu Registra za leto 1995.⁷

Nadaljnje opazovanje tam navedenih dejstev ni spremenilo (Slika 1). MMK je pred 15. letom starosti tudi v Sloveniji še vedno izjemen pojav, potem pa verjetnost zbolevanja do 75. leta starosti s starostjo narašča. Po 60. letu starosti je verjetnost zbolevanja pri moških večja (Slika 2).



Slika 1. Trend incidence kožnega malignega melanoma v Sloveniji: 1950-1996.
Figure 1. Trend in incidence of skin malignant melanoma in Slovenia: 1950-1996.

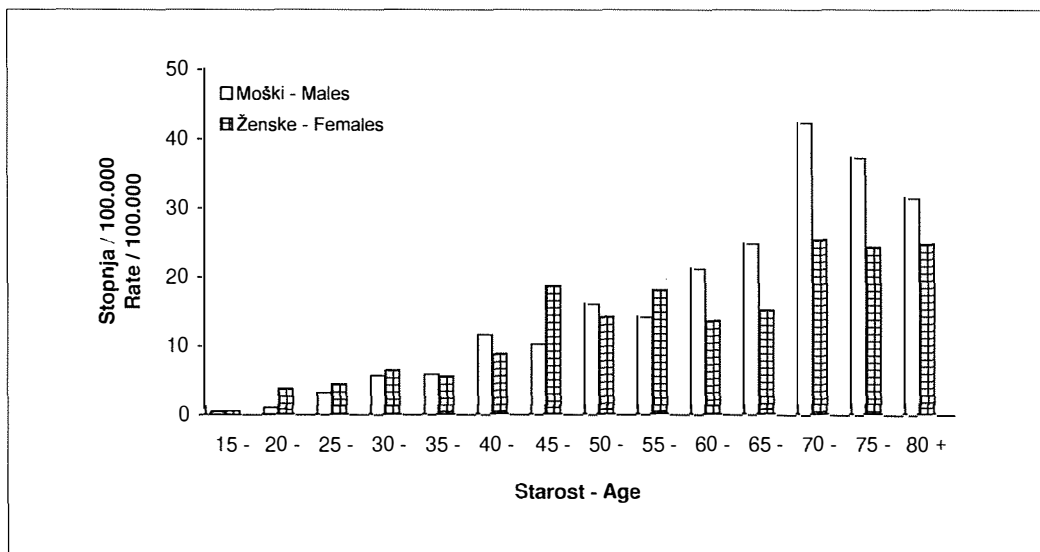
Incidenca se je v obdobju njene strme rasti v osemdesetih in devetdesetih letih po 25. letu starosti enakomerno zvečevala v vseh starostnih skupinah. Po izračunu s pomočjo APC modela lahko pričakujemo v letih 2000-2009 nadaljnji porast incidence, v letih 2000-2004 povprečno letno 115 novo zbolelih moških in 134 žensk, v letih 2005-2009 pa 147 moških in 160 žensk. Največji vpliv na rast incidence ima tim. kohortni učinek. Tveganje zbolevanja generacij, rojenih po letu 1945, je 10-krat večje od tveganja generacij rojenih v letih okoli 1905-1910.

V letih 1982-1996 je bila incidenca MMK višja na območju ljubljanskih občin, v obalni in mariborski regiji, delno lahko tudi na račun vestnejšega prijavljanja zgodnjih stadijev bolezni.

V letih 1987-1996 je bilo največ MMK pri moških na trupu, 51%. Ostala mesta so bila: spodnje okončine (14%), zgornje okončine

(13%), glava in vrat (13%). Pri 9% bolnikov primarno mesto ni bilo znano. Pri ženskah je bilo največ MMK na spodnjih okončinah, 40%. Na trupu ga je bilo 25% na zgornjih okončinah 16%, na glavi in vratu 13%, v 6% primarno mesto ni bilo znano.

V Registru pri MMK stadij Clark I (neinvazivna oblika bolezni) registriramo ločeno od stadijev Clark II-V. V letu 1996 smo zabeležili še vedno izjemno majhno število bolnikov z boleznijo odkrito v stadiju Clark I (2 moška in 13 žensk). Za Slovenijo je značilen izjemno velik delež (29% - 30%) bolezni odkrite v stadiju Clark IV ob še vedno prevelikem, okoli 20 odstotnem deležu po Clarku nedoločene stadija. Delež omejene bolezni je bil v letih 1987-1996 pri moških manjši kot pri ženskah na vseh primarnih lokacijah MMK, npr. na trupu je bilo pri moških 80% omejene bolezni, pri ženskah pa 87%, na spodnjih okončinah je bilo pri moških 74% omejene bolezni, pri žen-



Slika 2. Incidenca kožnega malignega melanoma v Sloveniji po starosti: 1994-1996.

Figure 2. Incidence of skin malignant melanoma in Slovenia by age: 1994-1996.

skah pa 82%. Pri obeh spolih je bil najmanjši delež omejene bolezni odkrit v območju glave in vratu.

Pet- in deset-letno preživetje bolnikov se je v obdobju 1973-1993 postopoma izboljševalo (Slika 3). Za zbolele v letih 1988-90 je bilo opazovano petletno preživetje vseh bolnikov 54,5%, relativno 61,6%, v letih 1991-1993 pa opazovano 57,5% in 64,5% relativno. Pri moških je bilo preživetje vseh bolnikov, tudi tistih z omejeno boleznijo, slabše kot pri ženskah. Za vse zbolele v letih 1991-1993 je bilo pri moških opazovano preživetje 50,5% in relativno 58,8%, pri ženskah pa opazovano 62,5% in relativno 68,2%. Moški z omejenim invazijskim MMK so preživljali pet let v 60% (relativno 69%), ženske pa v 71% (relativno 76,5%).

Prevalenca ob koncu leta 1996 je štela 453 moških in 827 žensk.

Razprava in zaključek

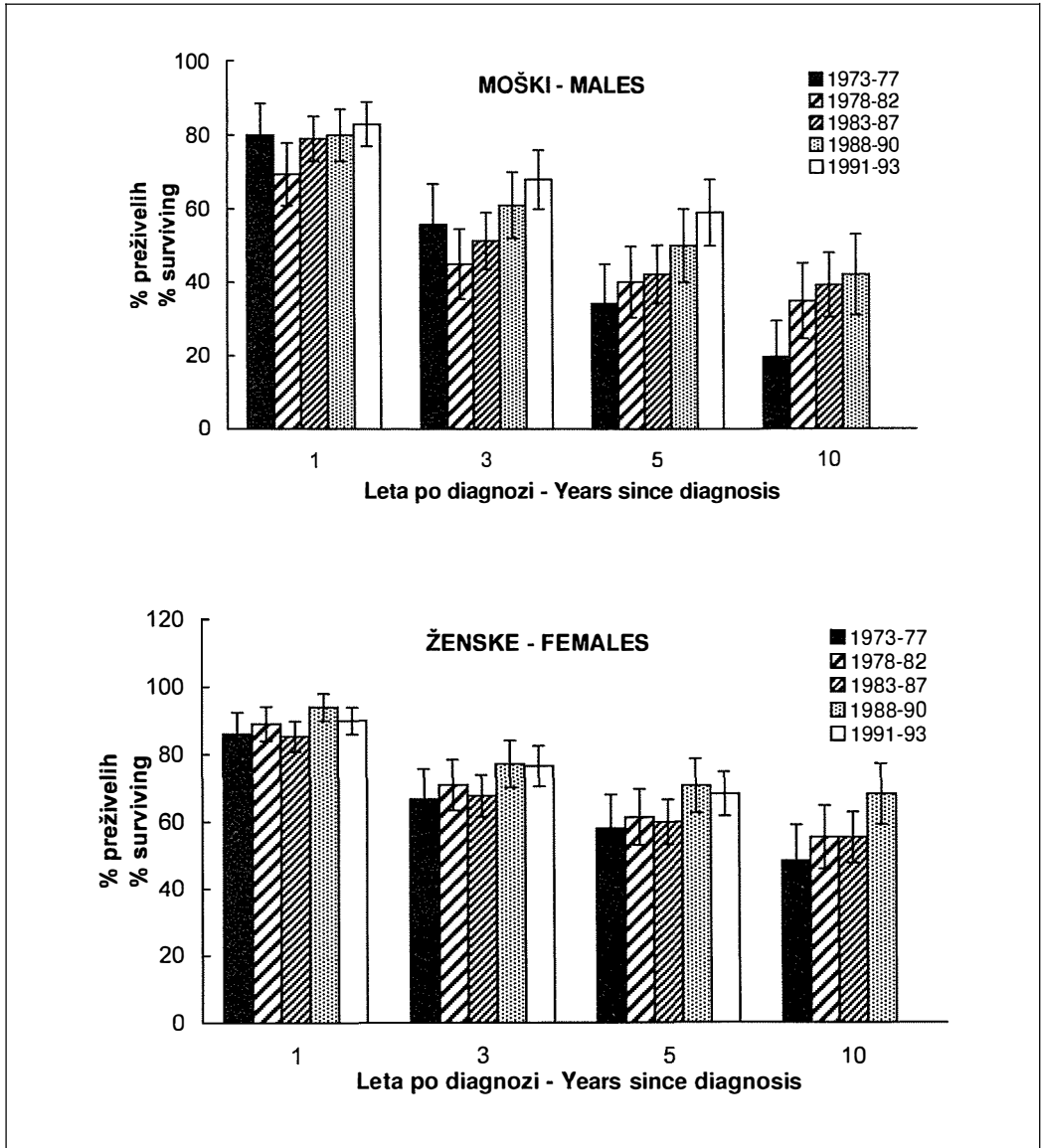
Incidenca MMK tudi v Sloveniji naglo narašča. Vzroke za to lahko prav gotovo iščemo

tudi v nezdravem načinu rekreativnega sončenja, ki je postalo v Sloveniji bolj množično po drugi svetovni vojni. Prva opozorila na nevarnost prekomernega sončenja pa segajo komaj dobrih deset let nazaj.

Ob porastu incidence MMK bolezen še vedno v močno prevelikem deležu odkrivamo v napredovalem stadiju, še posebej pri moških.

V velikem deležu napredovale bolezni tiči vzrok, da se je v družini 45 registrov raka iz 17 izbranih, pretežno razvitejših držav Evrope, Slovenija po petletnem preživetju za zbolele v letih 1985-1989 uvrstila na predzadnje mesto pri moških in predpredzadnje pri ženskah.⁸

Tako kot v Avstraliji in razvitejši Severni in Zahodni Evropi je tudi v Sloveniji naloga splošnega zdravnika, da svoje varovance poučuje o nevarnosti prekomernega sončenja, jih seznanja z zaščitnimi ukrepi ter posebej ogroženo skupino varovancev (bledokožci z množico pigmentnih znamenj) še posebej skrbno pregleduje. Posebna pozornost naj velja koži ženskih in moških spodnjih okončin pa tudi koži glave in vratu, ki je očitno v sklopu rednih pregledov ne pregledujemo tako pozorno kot kožo zgornjega dela trupa.



Slika 3. Preživetje bolnikov z malignim melanomom v Sloveniji po spolu: 1973-1993.
 Figure 3. Survival of patients with malignant melanoma in Slovenia by gender: 1973-1993.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1985. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1989.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al., eds. *Cancer incidence in five continents*. Vol 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997 (IARC Sci Publ 143).
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; **54**: 594-606.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; **80**: 827-41.
5. Francis B, Green M, Payne C, eds. The GLIM system. Release 4. Manual. Oxford: Clarendon Press, 1994.
6. Šircelj M, Vertot N. Projekcija prebivalstva Republike Slovenije 1995 - 2020. Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za statistiko, 1995.
7. Incidenca raka v Sloveniji 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1998.
8. Smith JAE, Whatley PM, Redburn JC and the EU-ROCARE Working group. Improving survival of melanoma patients in Europe since 1978. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 2197-203.

Epiluminiscentna ali površinsko mikroskopska diagnoza malignega melanoma in prekurzorjev

Epiluminescence or surface microscopy for the diagnosis of melanoma and its precursors

Wilhelm Stolz

Department of Dermatology, University of Regensburg, Germany

Povzetek: Dermatoskopija je pogosta v rutinskem delu dermatologa. Površinska mikroskopija ali epiluminiscenčna mikroskopija je samo njena nadgradnja. Njen glavni pomen je pri diferencialni diagnozi pigmentnih sprememb kože. Poznavanje ABCD kriterijev je osnova epiluminiscenčne mikroskopije. Na osnovi ABCD kriterijev lahko manj izkušeni dermatologi razlikujejo benigne od malignih melanocitnih sprememb, kot tudi melanocitne od nemelanocitnih tumorjev kože.

Ključne besede: melanoma - diagnostika - patologija; luminescenca; kožne novotvorbe - diagnostika

Abstract: Dermatoscopy has broad application in a daily routine of a dermatologist. With surface microscopy or epiluminescence microscopy a step ahead was made in the development of this kind of examination. Its main benefits are in diagnosing the changes of the skin pigmentation. The basics of epiluminescence microscopy are ABCD criteria. Knowing these criteria, even less experienced dermatologists can distinguish between benign and malignant melanocytic changes on the skin as well as between melanocytic and non-melanocytic tumors.

Key words: melanoma - diagnosis - pathology; luminescence; skin neoplasms

Uvod

Do leta 1988 je bila površinska mikroskopija v dnevnem rutinskem delu redka, saj je zdravnik potreboval stereomikroskop. Takrat se je na tržišču pojavila naprava, imenovana dermatoskop, ki je omogočala 10 kratno povečanje pregledovane spremembe. Ta povečava je omogočila natančno preiskavo vseh pomembnih barvnih in strukturnih značilnosti pigmentne spremembe na koži. Veliko pu-

blikacij je v preteklem desetletju dokazalo, da je dermatoskopska preiskava veliko natančnejša. Klinična diagnostika melanocitnih in nemelanocitnih kožnih tumorjev se je znatno izboljšala, predpogoj za to pa je dodatno usposabljanje zdravnikov, ki s to napravo delajo. Epiluminescentna mikroskopija (ELM) je samo nadgradnja omenjenega diagnostičnega postopka.¹

Osnovni dermatoskopski kriteriji

Prepoznavanje različnih morfoloških komponent pigmentiranega tumorja je temelj ELM,

Naslov avtorja: Prof.Dr. Wilhelm Stolz, Department of Dermatology, University of Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053, Germany.

enako kot je poznavanje črk temelj tekočemu branju. Pravilna, satovju podobna pigmentna mreža je značilna za melanocitne lezije z dolgimi in močno pigmentiranimi dermalnimi papilami. Če so te kratke ali pa je pigment uničen, vidimo z ELM predele brez omenjene strukture. Takšna »prazna« polja so značilna za večino malignih melanomov. Navadno vidimo rjave ali črne, včasih svetle (cona regresije) ali »mlečno rdečkaste« (vnetje) predele v opazovani spremembi.²⁻⁶

Pigmentna globula zo značilno vidna pri papilomatoznih rjavih melanocitnih nevusih in so velikokrat združena. Nepravilno razporejena in navadno črno obarvana so lahko značilna za melanome.

Rjave ali črne drobne točkaste spremembe (black dots), ki so manjše od opisanih globul, opazamo takrat, kadar močno pigmentirani melanociti ležijo tesno skupaj v zgornjem epidermisu.

Diferencialna diagnoza pigmentnih sprememb kože

Priporočljivo je, da diagnostični postopek izvedemo v dveh korakih: V prvem koraku ločimo melanocitne in nemelanocitne spremembe. Kadar spoznamo opazovano spremembo za melanocitno, se v drugem koraku odločamo, ali je sprememba benigna, maligna ali sumljiva.

V prvem delu preiskave ovrednotimo sledeče strukturne komponente:

- pigmentno mrežo
- pigmentna globula
- kovinsko-modro obarvanje.

Vsaka od omenjenih značilnosti govori za melanocitni značaj opazovane pigmentne spremembe. Kadar ne vidimo nobene od omenjenih značilnosti, se posvetimo iskanju dermatoskopskih značilnosti nemelanocitnih pigmentnih tumorjev. Iščemo psevdofolikularne ostije in rožene psevdociste (seboroična veruka), rdečkaste lagune (hemangiomi) ali

žilice različnega premera (pigmentirani bazilioni). Nachbar *et al.*, so v prospektivni raziskavi ugotovili, da opisani diagnostični algoritem izboljša klinične možnosti razlikovanja pigmentnih nemelanocitnih in melanocitnih sprememb za 30%.²⁻⁶

ABCD kriteriji razlikovanja benignih in malignih melanocitnih sprememb

Z regresijsko analizo 31 ELM so ugotovili značilnosti, ki so odločilnega pomena za postavitev pravilne klinične diagnoze sledeči kriteriji:⁷⁻¹⁶

A (asimetrija): Z ELM ocenimo asimetričnost na podlagi omejitve, barve in strukture pigmentne spremembe. Merimo jo s pomočjo perpendikularnih osi. Če je sprememba povsem simetrična vzdolž obeh osi, jo točkujemo z ničlo, če je asimetrična vzdolž obeh osi pa z 2.

B (omejitev): Omejitev točkujemo od 0 - 8. Omejitev je lahko ostra, odsekana (cut-off), ali pa pigmentna sprememba prehaja v okolico postopno.

C (barva): Največje število točk je 6. Z ELM je mogoče odkriti več barvnih odtenkov kot s prostim očesom. Razlikujemo belo, rdečo, svetlorjavo, temnorjavo, modrikasto in črno barvo.

D (premer): kot potencialno sumljive ocenjujemo spremembe, večje od 5 mm v premeru, kar pa glede na ELM ni diagnostični kriterij.

Strukturne spremembe melanocitnega tumorja ocenimo tako, da opazujemo oz. iščemo predele brez strukture, pigmentno mrežo, globul in črnih peg. Večji strukturni polimorfizem govori v prid maligne narave spremembe.

Natančno razlikovanje med benigno in maligno melanocitno spremembo dosežemo tako, da s pregledom ocenjeno število točk množimo z ustreznim koeficientom, ki je bil izdelan na podlagi multivariatne analize (A x 1.3, B x 0.1, C x 0.5, D x 0.5). Pri benignin

melanocitnih spremembah bo vsota verjetno < 4.75, seštevek > 5.45 pa kaže na maligno naravo opazovane melanocitne spremembe. Raziskava, ki je zajela 103 melanocitne tumorje, je pokazala 92% občutljivost 88.7% specifičnost in 90.3% učinkovitost omenjenega načina diagnostike.

Melanocitni tumorji s seštevkom 4.75 - 5.45 so sumljivi. Kljub benigni naravi včasih opazamo veliko število točk pri papilomatoznih nevusih, pri kongenitalnih nevusih, pri lentigo, pri pigmentiranih vretenastoceličnih nevusih in pri melanocitnih nevusih z globularno pigmentno strukturo.

Uporabnost ABCD kriterijev so nedavno potrdili (Binder s sod.⁶) tudi v primeru, ko so nevuse ocenjevali manj izkušeni dermatologi. Argenziano je s sodelavci⁷ izdelal diagnostično metodo v kateri upošteva 7 kriterijev.

Značilnosti malignega lentiga in lentigo malignega melanoma

Zaradi posebnega vzorca dermoepidermalne meje na obrazu velikokrat ne vidimo značilne pigmentne mreže, temveč retkularen vzorec. Težko ločimo med malignim lentigom in senilnim lentigom, ki je le posebna oblika seboične keratoze. Črne točkaste spremembe vzbujajo sum na melanom, rjavi predeli brez strukture in rožene psevdociste pa so značilne za benigni senilni lentigo.

Diagnoza displastičnih nevusov

Izraz displastični nevus je kontroverzen tako s kliničnega kot s histološkega vidika. Nekateri avtorji dovoljujejo ta terminus samo v primeru, ko gre za družinski sindrom displastičnega nevusa, drugi pa ga ocenjuje kot displastične nevuse, ki so med benignimi melanocitnimi nevusi in malignim melanomom in med katerimi nekateri preidejo v maligni melanom. ELM na podlagi ABCD diagnostičnih

kriterijev omogoča pragmatičen napredek pri ocenjevanju sprememb, ki jih sicer ne moremo oceniti. Z višanjem števila točk narašča verjetnost, da je melanocitna sprememba maligna. Prospektivna študija Nachbarja s sodelavci je pokazala, da je bilo več kot 85% lezij s seštevkom točk več kot 5.45 histološko ocenjenih za melanome.¹¹

Z ELM preiskavo navadno vidimo asimetrijo vzdolž ene ali obeh osi pa tudi pogostejše barvne in strukturne heterogenosti, kot pa pri opazovanju običajnih melanocitnih nevusov. V lastni raziskavi smo ugotovili, da imajo nevusi, ki jih je histolog ocenil kot displastične, navadno seštevek točk med 4.5 in 5.8.¹⁵

Digitalna epiluminescentna analiza

V strahu pred malignim melanomom se opravljajo številna nepotrebna izrezovanja benignih nevusov. Računalniško vodeno digitalno ELM diagnostiko razvijajo zadnja leta na več inštitutih. Številni računalniški strokovnjaki želijo s projektom (Vidko and Meldoc) razviti avtomatsko vodeno diagnostiko melanocitnih sprememb. Dermatoskopske posnetke 145 malignih melanomov in 560 benignih melanocitnih nevusov smo digitalizirali z ustrežno kamero ob običajnih pogojih osvetlitve. Prvi rezultati so spodbudni, saj se je diagnoza pokazala za pravilno pri več kot 90% sprememb.

Morda je v avtomatski računalniško vodeni diagnostiki melanocitnih nevusov velika prihodnost, kar pa bo pokazal čas.

Literatura

1. Argenyi ZB, Dermoscopy (epiluminiscentia microscopy) of pigment skin lesions. Current status and evolving trends. *Dermatol Clin* 1997; **15**: 79-95.
2. Dal Pazzo V, Benelli C. Atlas of dermatoscopy. EDRA Medical Publishing & New >Media, Milano, 1997.
3. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C. *An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions*. Mc Graw-Hill Book, Sydney, Australia, 1996.
4. Kreuzsch J, Rassner G. *Auflichtmikroskopie pigmentierten Hauttumoren*. Thieme, Stuttgart New York, 1991.
5. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Diagnostic reliability of dermatoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology* 1995; **190**: 25-30.
6. Stolz W, Brauno-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Cagnetta AB. Color atlas of dermatoscopy. Blackwell, Oxford, 1994.
7. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminiscentia microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998; **34**: 1536-70.
8. Binder M, Kittler H, Seeber A, Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Epiluminiscentia microscopy based classification of pigment skin lesions using computerized image analysis and an artificial neural network. *Melanoma Res* 1998; **8**: 1-6.
9. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K. Reevaluation of the ABCD rule of epiluminiscentia microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999; **40**: 171-6.
10. Binder M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaidler A, Wolff K, Pehamberger H. Epiluminiscentia microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologist. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 286-91.
11. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Plewig G. The ABCD rule of dermatoscopy: high perspective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 551-9.
12. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminiscentia microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993; **100**: 356S-362S.
13. Schiffner R, Schniffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, Stolz W. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*, in press.
14. Stolz W, Reimann A, Cagnetta AB, Pillet L, Abmayr W, Holze D, et al. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1994; **4**: 521-7.
15. Stolz W, Bilek P, Landthaler M, Merkle T, Braun-Falco O. Skin surface microscopy. *Lancet* 1989; **II**: 864-5.
16. Stolz W, Schiffner R, Pillet L, Vogt T, Harms H, Schindewolf T, Landthaler M, Abmayr W. Improvement of monitoring of melanocytic skin lesions using a computerized acquisition and surveillance unit with skin surface microscopic TV camera. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 202-7.

More information about the Vidko and Meldoq project is available :

<http://www.uniregensburg.de/Fakultaeten/Medizin/Dermatologie/derma.htm>

<http://www.imse.med.tu-muenchen.de/mi/derma/index.html>

<http://77f7alpha1.informatik.fh-muenchen.de/iila-bor/projekte/vidko31.htm>

Predstavitev uporabe epiluminescenčne mikroskopije v diagnozi pigmentiranih kožnih tumorjev

Epiluminescence microscopy in diagnosis of pigmented skin tumors

Peter H. Soyer¹, Igor Bartenjev², B. Žgavec², Bojan Popovič²

¹Univerzitetna dermatološka klinika Graz, Avstrija, ²Dermatovenerološka klinika, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Epiluminescenčna mikroskopija je dodatna neinvazivna sodobna preiskovalna tehnika, s katero lahko povišamo natančnost pri razlikovanju med benignimi in malignimi novotvorbami kože na več kot 90%. Diagnozo pri epiluminescenčni mikroskopiji postavimo na podlagi kombinacije različnih kriterijev, ki do določene mere korelirajo s histološko sliko. Tehnika odpira novo dimenzijo klinične morfologije v dermatologiji.

Ključne besede: nevus pigmentirani; kožne novotvorbe - diagnostika; luminiscenca

Abstract: Epiluminescence microscopy is an additional non-invasive diagnostical technique which can increase the precision in distinguishing the benign from malignant cutaneous neoplasms to more than 90%. The diagnosis in the epiluminescence microscopy is based on a combination of different criteria which fairly correlate with the histological features of the lesion. This technique introduces a new dimension of the clinical morphology in dermatology.

Key words: nevus pigmented; skin neoplasms - diagnosis; luminiscence

Uvod

Epiluminescenčna mikroskopija (sinonimi: dermatoskopija, "incident light microscopy", intravitalna makrofotografija, "surface microscopy", Auflichtmikroskopie) je dodatna neinvazivna sodobna preiskovalna tehnika pri pigmentiranih kožnih tumorjih. Natančnost postavitve klinične diagnoze, zlasti pri razlikovanju med benignimi in malignimi novotvorbami, je mogoče s tem povišati s 60% na

več kot 90%. Uporaba epiluminescenčnih mikroskopskih metod v dermatološki onkologiji je danes zelo pomembna, saj je v pomoč pri zgodnjem odkrivanju, diferencialni diagnozi pa tudi dokumentiranju kožnih tumorjev.^{1,2}

Princip analize epiluminescenčnomikroskopske slike

Za razumevanje epiluminescenčnomikroskopskih struktur in za izboljšanje klinične diagnoze je potrebno poznati značilne epiluminescenčnomikroskopske kriterije z ustreznimi

histomorfološki sliki zaradi klinično patoloških korelacij. Epiluminescenčnomikroskopsko arhitekturo na površini kože pogojujejo specifične histološke spremembe v epidermisu, na dermo-epidermalni meji in v zgornjem delu dermisa. V tej zvezi je treba poudariti, da je korelacija med epiluminescenčnomikroskopsko in histološko sliko včasih težka, saj gledamo epiluminescenčnomikroskopsko sliko v horizontalni, medtem ko gledamo histološke rezine v vertikalni ravnini.³

Pomen epiluminescenčne mikroskopije pri diferencialni diagnozi melanocitnih in nemelanocitnih pigmentiranih kožnih tumorjev

Epiluminescenčna mikroskopija omogoča razlikovanje med melanocitnimi in nemelanocitnimi pigmentnimi tumorji ter odkrivanje zgodnjih melanomov. Maligne melanome lahko ob upoštevanju značilnih epiluminescenčnomikroskopskih kriterijev za melanom diagnosticiramo z ustrežno zanesljivostjo in jih ločujemo od pigmentiranih baziliomov, pigmentiranih dermatofibromov, seboroičnih veruk, žilnih tumorjev in ostalih pigmentiranih novotvorb. Pri bolnikih z velikim številom atipičnih melanocitnih nevusov lahko epiluminescenčna mikroskopija olajša odločitev za ekscizijo tumorja. Kenet in Fitzpatrick sta v zvezi s tem predlagala stopnjevanje tveganja na podlagi sprememb pigmentne mreže, ki je lahko podlaga za odločitev glede nadaljnjih postopkov.⁴

Z epiluminescenčno mikroskopijo nam uspe tudi natančneje preučiti zgodnje faze raz-

voja melanoma (melanoma in situ), opazujemo pa lahko tudi mehanizme rasti in vivo. Odločilni znak za maligni melanom je prisotnost epiluminescenčnomikroskopskih kriterijev za melanom, kot so razširjena pigmentna mreža, nepravilni iztoki, bele tančice in "black dots".

Diagnostični algoritmi v epiluminescenčni mikroskopiji

S pomočjo epiluminescenčne mikroskopije lahko spoznamo strukturne in barvno specifične posebnosti epiluminescenčnomikroskopskih struktur (npr. prisotnost pigmentne mreže) in jih uvrstimo v spekter diferencialnih diagnoz. Z namenom, standardizirati raznolikost epiluminescenčnomikroskopskih kriterijev in za izboljšanje klasifikacije pigmentiranih tumorjev, so razvili različne sisteme vrednotenja. Kot primere navajamo epiluminescenčnomikroskopsko analizo vzorcev (ELM Pattern Analysis), ki jo je razvil Pehamberger s sodelavci⁵; ELM-Score tabelo po Kreuzschu in Rassnerju, ELM-stopenjski protokol Keneta in sodelavcev⁶ ter ABCD-pravilo dermatoskopije, ki ga je razvil Stolz s sodelavci.⁷ Vsi ti sistemi omogočajo razlikovanje med benignimi in malignimi melanocitnimi kožnimi tumorji s kombinacijo različnih epiluminescenčnomikroskopskih kriterijev.

Končno velja opozoriti, da epiluminescenčnomikroskopska diagnoza nikoli ne temelji na uporabi enega samega kriterija. Dokončno razvrščanje pigmentiranih kožnih tumorjev je

Tabela 1. Epiluminescenčnomikroskopski kriteriji za diagnozo melanoma

Table 1. Surface microscopic criteria for malignant melanoma

Kriterij	ELM slika
nepravilna pigmentna mreža	nepravilne pentlje
grobotrabekularna pigmentna mreža	razširjeni mrežasti trački (trabekule)
radialni odrastki	ostanki nepravilnih razširjenih mrež na periferiji
nepravilni odrastki	bizarne, relativno ostro omejene strukture
"black dots"	črne, ostro omejene okrogle ali ovalne pike
"bele tančice"	belkasta risba v obliki tančice na temni podlagi
sivo-modri areali	sivo-modra področja v obliki madežev

mogoče šele po skrbni presoji vseh epiluminiscenčnomikroskopskih znakov v povezavi s klinično morfološko sliko kožnega tumorja. Poudarjamo, da je mogoče doseči visoko stopnjo odkritih melanocitnih pigmentiranih tumorjev (čez 90%) le, če epiluminiscenčnomikroskopsko preiskavo opravlja izkušen strokovnjak.

Zaključek

Epiluminiscenčna mikroskopija odpira novo dimenzijo klinične morfolologije v dermatologiji in lahko v precejšnji meri izboljša diagnostiko in preoperativno presojlo malignih melanomov.

Literatura

1. MacKie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol* 1971; **85**: 232-8.
2. Pehamberger H, binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17**: 571-83.
3. Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I et al. Diagnostische Kriterien in der Auflichtmikroskopie. *Hautarzt* 1990; **41**: 513-4.
4. Kenet RO, Fitzpatrick TB. Reducing mortality and morbidity of cutaneous melanoma: A six year plan. B.) Identifying high and low risk pigmented lesions using epiluminescence microscopy. *J Dermatol* 1994; **21**: 881-4.
5. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17**: 571-83.
6. Kenet RO, Kang S, Barney JK, Fitzpatrick TB, Sober AJ, Barnhill RL. Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminescence microscopy. Grading protocol and atlas. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 157-74.
7. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M. *Farbatlas der Dermatologie*. Berlin: Blackwell, 1993.

Epiluminiscenčna mikroskopija v diagnostiki nejasnih melanocitnih kožnih sprememb: Primerjava dermatoskopskih ABCD pravil z novo sedem točkovno listo preverjanja, ki temelji na analizi vzorcev

Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions: A comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new seven-point checklist based on pattern analysis

Giuseppe Argenziano, Gabriella Fabbrocini, Paolo Carli, Vincenzo De Giorgi, Elena Sammarco, Mario Delfino

Department of Dermatology, Federico II University of Naples, Italy

Izvleček: Cilji: Primerjava zanesljivosti nove sedem točkovne liste preverjanja, ki temelji na poenostavljeni epiluminescenčno mikroskopski (ELM) vzorčni analizi, z ABCD pravili dermatoskopije in standardno analizo vzorcev, v diagnostiki klinično nejasnih melanocitnih kožnih sprememb. Način: V slepi študiji je bilo, po sedmih standardnih kriterijih, ki smo jih poimenovali "ELM sedemtočkovna lista preverjanja", ocenjenih 342 ELM slik histološko dokazanih melanocitnih kožnih sprememb. Vsaka posamezna kožna sprememba je bila diagnostično opredeljena po celokupnem kot tudi ABCD principu točkovanja. Iz "training set-a" 57-ih melanomov in 139-ih atipičnih ne-melanomov smo izračunali razmerje obetov (odds ratios) za postavitev preproste diagnostičnega modela, ki temelji na prepoznavanju major in minor kriterijev po sedemtočkovni listi preverjanja. Za ovrednotenje modela smo uporabili testni set 60 melanomov in 86 atipičnih ne-melanomov. Ti so bili predstavljeni dvema manj izkušenema ELM opazovalcema, ki sta jih diagnosticirala po principu zadetkov ABCD in sedem točkovne liste preverjanja. Kraj: Univerzitetni medicinski centri. Pacienti: Vzorec oseb z ekscidiranimi melanocitnimi spremembami. Poglavitni izzidi meritev: Senzitivnost, specifičnost in natančnost modelov za diagnostiko melanoma. Rezultati: Iz vseh kombiniranih setov je metoda sedem točkovne liste preverjanja pokazala 95% senzitivnost in 75% specifičnost v primerjavi z 85% senzitivnostjo in 66% specifičnostjo metode ABCD pravil in 91% senzitivnostjo in 90% specifičnostjo standardne metode analize vzorca (overall ELM diagnosis). V primerjavi z ABCD pravili, sedem točkovna lista preverjanja omogoča manj izkušenim klinikom doseči višjo stopnjo diagnostične pravilnosti. Zaključek: ELM sedem točkovna lista preverjanja omogoča poenostavitev standardne analize vzorcev zaradi majhnega števila kriterijev, ki jih je potrebno identificirati ter primerne sistema zadetkov za postavljanje diagnoze. Podobno kot ABCD pravila, se je sedem točkovno listo preverjanja lahko naučiti in preprosto uporabljati in se je v diagnostiki melanoma izkazala kot zanesljiva.

Ključne besede: melanom - diagnostika - patologija; luminescenca; kožne novotvorbe

Abstract: Objective: To compare the reliability of a new seven-point checklist based on a simplified epiluminescence microscopy (ELM) pattern analysis with the ABCD rule of dermatoscopy and standard pattern analysis for the diagnosis of clinically doubtful melanocytic skin lesions. Design: In a blind study ELM images of 342 histologically proven melanocytic skin lesions were evaluated for the presence of 7 standard criteria that we called "ELM seven-point checklist". For each lesion "overall" and "ABCD scored" diagnoses were recorded. From a training set of 57 melanomas and 139 atypical nonmelanomas, odds ratios were calculated to create a simple diagnostic model based on identification of major and minor criteria for the "seven-point scored" diagnosis. A test set of 60 melanomas and 86 atypical nonmelanomas was used for model validation and was then presented to two less experienced ELM observers, who recorded the ABCD and seven-point scored diagnoses. Setting: University Medical Centers. Patients: A sample of subjects with excised melanocytic lesions. Main outcome measures: Sensitivity, specificity, and accuracy of the models for diagnosing melanoma. Results: From the total combined sets the seven-point checklist gave a sensitivity of 95% and specificity of 75%, compared with 85% sensitivity and 66% specificity using ABCD rule, and 91% sensitivity and 90% specificity using standard pattern analysis (overall ELM diagnosis). Compared with ABCD rule, the seven-point method allowed less experienced observers to obtain higher diagnostic accuracy values. Conclusions: The ELM seven-point checklist provides a simplification of the standard pattern analysis because of the low number of features to identify and the scoring diagnostic system. As with ABCD rule, it can be easily learned, easily applied, and has proven to be reliable in diagnosing melanoma.

Key words: melanoma - diagnosis - pathology; luniniscence; skin neoplasms

Naslov avtorja: Dr. Giuseppe Argenziano, Department of Dermatology, Federico II University of Naples, Via Pansini 5, 8013 Napoli, Italy. E-mail: argenziano@tin.it

Predstavitev

Epilumescenčna mikroskopija (kutana površinska in vivo mikroskopija, dermoskopija, dermatoskopija, povečevalna imerzijska diaskopija), je neinvazivna, in vivo tehnika, ki uporablja različne sisteme optičnih povečeval z imerzijskim oljem. Odprla je novo dimenzijo klinične morfologije pigmentnih kožnih sprememb.¹

Mnoge že opravljene študije, so pokazale, da epilumescenčna mikroskopija izboljša natančnost pri diagnosticiranju pigmentnih kožnih sprememb. Poročila o ocenjevanju diagnostične točnosti kliničnega pregleda kažejo, da so dermatologi sposobni prepoznati melanom v 65-80% primerov, kar je seveda odvisno od njihove izkušnosti.^{2,3} Iz pregleda novejših poročil o natančnosti ELM pri diagnostiki melanoma pa je razvidno, da ima dermatoskopija za 10-27% višjo senzitivnost kot klinični pregled opravljen le s prostim očesom.⁴

Avstrijske raziskovalne skupine so opravile sistematično analizo novih morfoloških značilnosti, ki so se pokazale ob uporabi ELM in predlagale model kvalitativne analize vzorcev za ločevanje med različnimi tipi pigmentnih kožnih sprememb, predvsem med benignimi in malignimi.⁵⁻⁸ Leta 1989 so oblikovali in predlagali standardno terminologijo ELM vzorcev in spremenljivk, ki bi olajšala delo, predvsem pa komunikacijo med kliničnimi dermatologi.⁹ Povdarjeno je bilo, da je visoka stopnja diagnostične natančnosti te metode pogojena s stopnjo izkušnosti pregledovalca, saj je analiza vzorca zahtevala prepoznavanje zelo subtilnih in specialnih značilnosti.^{10,11}

Ne dolgo tega pa so nekateri avtorji razvili nova ABCD pravila dermatoskopije in sicer na osnovi semikvantitativnega sistema zadetkov. Namen je bil omogočiti tudi manj izkušenim ELM preiskovalcem doseči višjo stopnjo diagnostične točnosti. Metoda se je izka-

zala kot zanesljiva, lahka za učenje ter preprosta za uporabo.^{12,14}

Namen naše študije je bil primerjati zanesljivost nove sedem točkovne liste preverjanja, ki temelji na poenostavljeni ELM analizi vzorcev in ABCD pravilih dermatoskopije, s standardno analizo vzorcev pri klinično nejasnih melanocitnih kožnih spremembah.

Materiali in metode

Materiali

Pregledanih in ocenjenih je bilo 342 ELM slik melanocitnih kožnih sprememb. Vse spremembe smo fotografirali in vivo v oljni imerziji z Dermaphot fotografsko opremo, pri stalni 10 kratni povečavi. Tako dobljene 35 mm barvne diapozitive, smo nato analizirali s pomočjo diap projekcije (Diaprojektor Kodak Ekta-pro 500). Vse spremembe smo nato ekscidirali ter postavili še histološko diagnozo. V študiji je bilo vključenih 117 kožnih melanomov (KM) ter 225 klinično atipičnih melanocitnih nevusov (MN). V skupini KM je bilo 18 in situ KM, 50 KM z Breslowim indexom $<0,76$ mm in 49 KM z Breslowim indexom $>0,75$ mm (povprečna debelina tumorja: 0,9 mm). Skupina MN je zajemala 114 histološko atipičnih nevusov (15), ter 111 "navadnih" nevusov.

Tabela 1. Frekvenca in odstotek ELM spremenljivk pri melanocitnih kožnih spremembah in njihova statistična značilnost pri univariantni klasifikaciji "training set-a"

Table 1. Frequencies and percentage (in parentheses) of ELM variables in melanocytic skin lesions (N=196) and their statistical significance for the univariate classification of the training set

ELM criterion	Variable	CM (N=57)	MN (N=139)	χ^2	p Value
1. Atypical pigment network	Irregular	13 (23)	47 (34)	2.305	n.s.
	Prominent	0 (0)	8 (6)	3.420	n.s.
	Irregular and prominent	30 (53)	24 (17)	25.329	<0.0001
2. Gray-blue areas	Present	27 (47)	6 (4)	53.509	<0.0001
3. Atypical vascular pattern	Present	22 (39)	7 (5)	36.115	<0.0001
4. Radial streaming (streaks)	Present	34 (60)	14 (10)	53.729	<0.0001
5. Irregular diffuse pigmentation	Present	44 (77)	42 (30)	36.227	<0.0001
6. Irregular dots/globules	Present	42 (74)	25 (18)	55.740	<0.0001
7. Regression pattern	White areas	15 (26)	10 (7)	13.282	0.0003
	Hypopigmented areas	19 (33)	30 (22)	2.977	n.s.
	"Peppering"	21 (37)	12 (9)	22.973	<0.0001

CM, cutaneous melanoma. MN, melanocytic nevi.

ELM kriteriji

ELM slike so bile pregledane z namenom oceniti incidenco sedmih standardnih ELM kriterijev (in njihovih 11 spremenljivk), ki smo jih poimenovali "ELM sedem točkovna lista preverjanja" (Tabela 1). Te značilnosti so bile izbrane zaradi njihovega pogostega pojavljanja pri melanomih, kar je znano iz prejšnjih študij^{8,9,16}, kot tudi na osnovi njihovega histološkega substrata (Tabela 2)¹⁷⁻¹⁹

Večina teh kriterijev je bilo objavljenih v smernicah postavljenih na Consensus Meeting v Hamburgu.⁹ Dodatno pa smo izbrali še naslednje: iregularna difuzna pigmentacija (blotches)⁷, "pepperig" (multiple modro-sive pike)¹⁹⁻²² in atipični vaskularni vzorec^{14,19,20,23}, ki je definiran kot je prikazano v Tabeli 2.

1. Za razliko od terminologije uporabljene v konsenzusu smo uporabljali izraz "atipična" pigmentna mreža (atypical pigment network) za opis vseh značilnosti mreže, ki se pojavljajo pri melanomu. Izraz "prominent" smo izbrali za označevanje hiperpigmentacije in debeline (broadness) mrežnih črt, saj je pri majhni povečavi (10x) ti dve značilnosti težko med seboj razločevati. Ocenjevanje diametra (widenes) smo opustili, zaradi njegove nepomenbnosti.^{16,22}

2. Radial streaming in psevdopodi (iregularni podaljški) so sicer morfološko videti ra-

Tabela 2. Definicija in histološka korelacija ELM kriterijev, ki so značilno povezani z melanomom
Table 2. Definition and histologic correlates of ELM criteria significantly associated with melanoma

ELM criterion	Definition	Histologic correlates ^{14,15}
1. Atypical pigment network	Prominent (hyperpigmented or broad) and irregular network.	Hyperpigmented or broadened rete ridges with irregular shape or distribution.
2. Gray-blue areas	Irregular, confluent, gray-blue to whitish-blue diffuse pigmentation not associated with red-blue lacunes or maple leaf pigmentation. ¹⁸	Pigmented melanophages or melanocytes of mid-reticular dermis location.
3. Atypical vascular pattern	Linear, dotted, or globular red structures irregularly distributed outside areas of regression and associated with other melanocytic pigment patterns.	Neovascularization or vascularized nests of amelanotic cells. ¹¹
4. Radial streaming (streaks)	Radially and asymmetrically arranged linear or bulbous extensions at the edge of the lesion.	Confluent radial junctional nests of melanocytes. ²¹
5. Irregular diffuse pigmentation (blotches)	Brown, gray and/or black areas of diffuse pigmentation with irregular shape or distribution and/or abrupt end.	Hyperpigmentation throughout all levels of the epidermis and/or upper dermis (in melanocytes or melanophages).
6. Irregular dots/globules	Black, brown, or blue round structures irregularly distributed within the lesion.	Aggregates of pigment of stratum corneum, junctional, or dermal location.
7. Regression pattern	White scarlike depigmentation or "peppering" (speckled multiple blue-gray dots within a hypo-depigmented area) ¹⁹ irregularly distributed within the lesion.	Areas of loss of pigmentation and fibroplasia, with scattered dermal melanophages.

Tabela 3. Sedem točkovna lista preverjanja pri ELM diagnozi melanoma
Table 3. The method of melanoma diagnosis by the ELM seven-point checklist

ELM criterion	Odds ratio ^a	p Value ^b	Seven-point score ^c	Figures
Major criteria				
1. Atypical pigment network ^d	5.19	0.0001	2	1,3,10
2. Gray-blue areas	11.1	0.0001	2	3-5,11
3. Atypical vascular pattern	7.42	0.001	2	4,5
Minor criteria				
4. Streaks	3.01	0.0001	1	1-4,10,12b
5. Blotches	4.90	0.0001	1	1,3,10-12a
6. Irregular dots/globules	2.93	0.037	1	1-3,5,11,12a-b
7. Regression pattern ^e	3.89	0.004	1	2,8,9,12b

^aOdds ratios measure the capacity of each criterion of increasing the probability of the melanoma diagnosis.

^bImprovement chi-square significance. ^cThe score for the criterion presence is determined on the basis of the odds ratio: >5 (score 2), and <5 (score 1). By a simple addition of the criteria scores, a minimum total score of 3 is required for the diagnosis of melanoma. ^dCriterion defined as the presence of irregular and prominent pigment network. ^eCriterion defined as the presence of white areas or peppering (p value by chi-square test <0.0001).

zlični, vendar predstavljajo enake histološke spremembe t.j. konfluentna radialna junkcionalna gnezda melanocitov^{9,24} in smo jih zato vrednotili kot en kriterij.

3. Podobno smo kot en kriterij ocenjevali tudi "dots" in "globules".

4. Na histopatološki osnovi smo pod izraz regresijski vzorec (regression pattern) zajeli belkasta brazgotinam podobna področja (scarlike), hipopigmentirana področja in "peppering". Namesto izraza sivo - modra področja (gray-blue areas) smo uporabili izraz "peppering".

5. Izraza "milky way" v ocenjevanju belkastih pajčolanastih sprememb nismo uporabljali, zaradi prepogostega kliničnega zamenjevanja izraza z "gray-blue veil" pri prisotnem modrikastem pigmentu v belkastih pajčolanastih spremembah.^{22,25}

Vrednotenje prisotnosti oziroma odsotnosti ELM kriterijev so opravljali dva do trije različno izkušeni ELM preiskovalci (G.A., P.C., V.D.G.). Za vsako kožno spremembo so isti preiskovalci zabeležili splošni dermoskopski vtis za t.i. "overall ELM diagnozo" ter določili končni dermatoskopski izid na osnovi točkovanja ABCD kriterijev ki jih je osnoval Stolz et al.¹² Spremembe s številom točk 4.75 ali manj so bile opredeljene kot benigne, tiste s številom večjim od 4.75 pa kot melanomi. Za razliko od Stolza et al., smo vključili skupino t.i. suspektnih lezij (s številom točk med 4.76 in 5,45) v skupino melanomov z namenom doseči manjše število lažno negativnih rezultatov ter tako dvigniti senzitivnost modela.

Statistična analiza

342 primerov smo naključno razdelili na "training set" iz 57KM in 139 MN, ter "tetni set" iz 60 KM in 86 MN. Za prvi set smo izračunali absolutno in relativno frekvenco vsake ELM spremenljivke za KM in MN. V univariantsnem pristopu smo ovrednotili signifikantne razlike med KM in MN z hi-kvadrat testom. Značilne spremenljivke (z p vrednostjo <0,01) smo uporabili za stopenjsko logistično regresivno analizo za določitev njihove različne diagnostične teže v diagnostiki melanoma kot je bilo izraženo v razmerju obetov.

Na osnovi še nekaterih drugih statističnih metod (multivariantna analiza, ROC analiza) smo postavili preproste diagnostične kriterije, ki temeljijo na določanju major in minor ELM kriterijev za sedem točkovno listo preverjanja.

EML slike iz testnega seta so bile nato ocenjevane s strani izkušenih preiskovalcev po metodi sedem točkovne liste preverjanja ter dveh neizkušenih preiskovalcev (9 urni tečaj)

po metodi ABCD kot tudi sedem točkovni listi preverjanja.

Končno smo izračunali senzitivnost, specifičnost in diagnostično natančnost diagnoze melanoma za overall ELM diagnozo izkušenih preiskovalcev, in za metodo ABCD in sedem točkovno listo preverjanja za oboje - izkušene in manj izkušene preiskovalce.

Rezultati

V training setu smo našli osem spremenljivk sedmih ELM kriterijev, ki so kazale značilne razlike med KM in MN (Tabela 1).

Iz kriterijev v training setu smo lahko določili 93% senzitivnost 78% specifičnost in 60% diagnostično natančnost. Zanesljivost ELM sedem točkovne liste preverjanja smo verificirali na testnem setu, kar je pokazalo 97% senzitivnost, 71% specifičnost ter 68% diagnostično natančnost.

Celokupno, sta kombinirana seta dala 95% senzitivnost, 75% specifičnost in 64% diagnostično natančnost. (Tabela 4). Po metodi sedem točkovne liste preverjanja je bilo 280 od 342 melanocitnih kožnih sprememb (82%) pravilno diagnosticiranih, po dermoskopski ABCD metodi 247 (72%), po "overall" ELM metodi pa 309 (90%).

Od 117 KM jih je 111 doseglo po sedem točkovni listi preverjanja 3 ali več točk in so bili torej pravilno predvideni kot KM. Šest primerov KM ni bilo prepoznanih po tej metodi (manj kot tri točke) (5% lažno negativni). Pet od njih je po ABCD overall ELM diagnostični metodi doseglo manj kot 4,76 točk in so bili tako uvrščeni med MN.

Po ABCD pravilih je 18 od 117KM doseglo manj kot 4,75 točk in po tej metodi niso bili prepoznani (15% lažno negativno). Po overall ELM diagnostični metodi je bilo 11 KM opredeljenih kot benigne lezije, kar daje 9% lažno negativno stopnjo.

Melanocitni nevusi (MN), so bili po sedem točkovni listi preverjanja pravilno ocenjeni

Tabela 4. Senzitivnost, specifičnost in diagnostična točnost ELM metode za diagnozo melanoma
Table 4. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of the methods for ELM diagnosis of melanoma

Method	Sensitivity (%)	True positive/total CM	Specificity (%)	True negative/total MN	Diagnostic accuracy* (%)
Overall ELM diagnosis (EO)	91	106/117	90	203/225	76
Seven-point scored diagnosis (EO)	95	111/117	75	169/225	64
ABCD scored diagnosis (EO)	85	99/117	66	148/225	51
Seven-point scored diagnosis (LO-1)	93	56/60	45	39/86	52
ABCD scored diagnosis (LO-1)	88	53/60	35	30/86	46
Seven-point scored diagnosis (LO-2)	85	51/60	48	41/86	49
ABCD scored diagnosis (LO-2)	95	57/60	27	23/86	46

*Diagnostic accuracy for melanoma (True-Positive + [True-Positive + False-Positive + False-Negative]).

CM, cutaneous melanoma. MN, melanocytic nevi. EO, experienced observers. LO-1 and LO-2, the two less experienced observers.

(manj kot tri točke) v 169 od 225 primerov. 56 MN ni bilo pravilno ocenjenih po tej metodi (dosegli več kot 3 točke) z 25% lažno pozitivno stopnjo. Večina teh (35/56) je bila histološko displastičnega tipa.

Metoda ABCD pravil je dala napačno oceneno 77 MN (34% lažna pozitivnost): Overall ELM diagnostična metoda pa je pokazala le 10% lažno pozitivno stopnjo (22 MN napačno diagnosticiranih kot KM).

Komentar

Zgodnje odkrivanje melanoma je vsekakor eden izmed večjih izzivov v sodobni dermatologiji. Epilumescenčna mikroskopija (ELM) se je pokazala kot koristna metoda za izboljšanje klinične diagnostike melanoma, vendar pa ELM kriteriji za ločevanje med benignimi in malignimi melanocitnimi raščami še niso popolnoma standardizirani. Večina klinikov je sprejela dva diagnostična modela s podobno zanesljivostjo in sicer: prvič - analizo vzorcev, ki temelji na "ekspertnem" kvalitativnem ocenjevanju številnih posameznih ELM kriterijev in drugič - dermatoskopska ABCD pravila, ki temeljijo na semikvantitativni analizi asimetrije, zamejenosti, barve in različnih dermatoskopskih struktur lezije. Slednja metoda je bila mišljena tudi za uporabo pri manj izkušenih zdravnikih.

Novejše študije so pokazale, da je uspešnost obeh metod v veliki meri pogojena z izkušnostjo preiskovalca. Za ABCD dermatoskopsko metodo se je izkazalo da je diagnostična natančnost nižja, kot je bila opisovana v prvih študijah ob uvajanju te metode (med 38% do 64% za izkušene in 39% do 44% za manj izkušene preiskovalce) med tem ko se je za overall ELM diagnostiko pokazala višja diagnostična natančnost (76%) z najvišjim številom pravilnih diagnoz (90%). To velja le, če metodo uporabljajo izurjeni preiskovalci.^{6,7,16,27}

ELM sedem točkovna lista preverjanja kaže v rokah izkušenega preiskovalca visoko senzitivnost (95%) še posebej v podskupini zgodnjih KM (Tabela 5). V primerjavi z overall ELM diagnostiko pa kaže nižjo stopnjo specifičnosti (75% versus 90%) predvsem na račun vrednotenja MN kot KM.

Mnogi smatrajo za smiselno žrtvovati specifičnost in diagnostično natančnost na račun povišanja senzitivnosti. Nižja specifičnost sicer lahko vodi do zvišanja števila nepotrebni ekscizij benignih lezij, vendar pa bo zvišana senzitivnost zmanjšala možnosti da bi zgrešili melanom.

Oblikovali smo model, ki zahteva prepoznavanje le sedmih standardnih ELM kriterijev (Tabela 2) in tako omogoča uporabo metode tudi manj izkušenemu kliniku. Za diagnozo KM je potrebno prepoznati vsaj en major

in en minor ELM kriterij (ali tri minor kriterije). To potrjuje že prej poznano pravilo, da en sam kriterij ponavadi ni dovolj za diagnozo.⁷

Zaključimo lahko, da ELM sedem točkovna lista preverjanja nudi poenostavitev standardne metode analize vzorcev, predvsem zato, ker bistveno zniža število kriterijev in upošteva točkovalni diagnostični sistem. Je zanesljiva metoda, preprosta za uporabo ter se je zlahka naučimo. Seveda pa igra pri natančnosti metode še vedno precej veliko vlogo izkušnost preiskovalca.

Literatura

- Cohen D, Sanguenza O, Fass E, Stiller M. In vivo cutaneous surface microscopy: revised nomenclature. *Int J Dermatol* 1993; **32**: 257-8.
- Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1990; **126**: 763-6.
- Miller M, Ackerman AB. How accurate are dermatologists in the diagnosis of melanoma? Degree of accuracy and implications. *Arch Dermatol* 1992; **128**: 559-60.
- Mayer J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust* 1997; **167**: 206-10.
- Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17**: 571-83.
- Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17**: 584-91.
- Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993; **100**(Suppl): 356S-62S.
- Steiner A, Binder M, Schemper M, Wolff K, Pehamberger H. Statistical evaluation of epiluminescence microscopy criteria for melanocytic pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**: 581-8.
- Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J, et al. Terminology in surface microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 1159-62.
- Binder M, Schwarz M, Winkler A, et al. Epiluminescence microscopy: a useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 286-91.
- Binder M, Poespoeck-Schwarz M, Steiner A, et al. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997; **36**: 197-202.
- Stolz W, Riemann A, Cognetta AB, et al. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1994; **4**: 521-7.
- Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 551-9.
- Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, et al. *Color atlas of dermatoscopy*. Oxford: Blackwell Science; 1994.
- NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; **268**: 1314-9.
- Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology* 1995; **190**: 25-30.
- Soyer HP, Smolle J, Hodl S, Pachernegg H, Kerl H. Surface Microscopy: a new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Am J Dermatopathol* 1989; **11**: 1-10.
- Yadav S, Vossaert KA, Kopf AW, Silverman M, Grin-Jorgensen C. Histopathologic correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminescence microscopy). *Am J Dermatopathol* 1993; **15**: 297-305.
- Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Epiluminescence microscopy: criteria of cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* 1997; **37**: 68-74.
- Kreusch J, Rassner G. *Auflichtmikroskopie pigmentierter Hauttumoren: ein Bildatlas*. Stuttgart: Thieme; 1991.
- Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, et al. *An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions*. Sydney: McGraw-Hill; 1996.

22. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res* 1996; **6**: 55-62.
23. Kreusch JF, Koch F. Vascular structures are an important feature for diagnosis of melanoma and other skin tumors by incident light microscopy. 4th World Conference on Melanoma, Sydney, 10-14 June 1997. Abstract in: *Melanoma Res* 1997; **7**: S38.
24. Menzies SW, Crotty KA, McCarthy WH. The morphologic criteria of the pseudopod in surface microscopy. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 436-40.
25. Kenet RO, Kang S, Kenet BJ, et al. Clinical diagnosis of pigmented lesions using digital epiluminescence microscopy: grading protocol and atlas. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 157-74.
26. Steiner A, Pehamberger H, Binder M, Wolff K. Pigmented Spitz nevi: improvement of the diagnostic accuracy by epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: 697-701.
27. Rao BK, Marghoob AA, Stolz W, et al. Can early malignant melanoma be differentiated from atypical melanocytic nevi by in vivo techniques ? *Skin Res Tech* 1997; **3**: 8-14.

TELDOM: mednarodno omrežje za diagnostiko pigmentnih sprememb kože

TELDOM: international network for diagnosis of pigmented skin lesions

Igor Bartenjev¹, Andrej Orel², Tomaž Gornik², Hans-Peter Soyer³

¹Dermatološka klinika, Ljubljana, ²Marand d.o.o., Ljubljana, Slovenija, ³Univerzitetna dermatološka klinika Graz, Avstrija

Povzetek: TELDOM je naslov projekta, ki predvideva razvoj računalniške infrastrukture, ki bo zagotovila kvalitetno, uporabniku dostopno in preprosto uporabno moderno in natančno diagnostiko pigmentnih sprememb kože v ambulanti družinskega zdravnika. Digitalni posnetki, ki jih bo ta napravil, bodo po omrežju varno preneseni v specializirano ustanovo, kjer bodo postavili diagnozo in odgovor posredovali v zdravniško ambulanto. TELDOM bo omogočil tudi tesnejši kontakt med specialistom in družinskim zdravnikom in širjenje znanja iz specializiranih centrov na periferijo.

Ključne besede: nevus pigmentni - diagnostika; računalniška mreža; družinska medicina

Abstract: TELDOM will provide a network infrastructure for delivering innovative, high quality, user friendly and easy accessible medical services to citizens for diagnosis of pigmented skin lesions and tumors at the point of care regardless of location by using advanced information technologies. Digital images will be sent to the centres of excellence for diagnoses and returning to the points of care. Contact between general physicians and specialists will be strengthened and the transfer of medical knowledge from centers to remote areas intensified.

Key words: nevus pigmented - diagnosis; computer communication networks, family practice

Uvod

Pogostnost pojavljanja kožnega malignega melanoma, ki je do nedavna veljal za redko maligno obolenje, povsod po svetu močno narašča. Leta 1930 je bilo življenjsko tveganje za belca rojenega v ZDA 1:1500. Isto tveganje je bilo leta 1996 1: 87.¹ Povečana obolevnost je velikega

pomena, saj je verjetnost smrtnega izida precejšnja. Šest od sedmih smrti, zaradi kožnega raka je posledica malignega melanoma.¹

Kljub tem zaskrbljujočim navedbam pa se prognoza bolezni izboljšuje, kar je posledica večje osveščenosti bolnikov in boljše diagnostike malignega melanoma in drugih pigmentnih tumorjev. Bolniki so tako zdravljeni v zgodnejši fazi bolezni, ko so možnosti ozdravitve veliko večje.²

Vsi bolniki na žalost nimajo enakih možnosti priti do strokovnjaka, ki bo postavil točno

Naslov avtorja: Igor Bartenjev, MD,MSc, Dermatološka klinika Ljubljana, Zaloška 2, SI-1525 Ljubljana, Slovenija. Tel./Fax: 00386 61 312 559; E-mail: igor.bartenjev@siol.net

diagnozo in stopnjo nujnosti zdravljenja (operativnega posega). V odročnejših predelih ponavadi ni super-specialistov, ki se usmerjeno ukvarjajo z enim samim segmentom medicine. Bolnika pregleda zdravnik splošne medicine, ki seveda ne more vedno ločiti odtenkov med pigmentnimi spremembami. Prav to je včasih za bolnika zelo pomembno. Bolnika je potrebno napotiti k specialistu v včasih oddaljen referenčni center. Potovanje je za bolnika naporno, za zdravstveno zavarovanje pa drago. Dodaten zaplet so čakalne vrste. Velikokrat se zgodi, da je terapevtsko ukrepanje nepotrebno. Specialist naroči bolnika na kontrolo, kar spet pomeni novo potovanje, stroške, izgubo delavnih dni...

Sodobna tehnologija danes omogoča hitro in kvalitetno diagnostiko v primarni zdravstveni ustanovi, ob možnosti konzultacije strokovnjaka. Pigmentni tumorji kože so spremembe, kjer analiza klinične slike ob nekaterih anamnestičnih podatkih omogoči strokovnjaku postaviti diagnozo. Ameriškim vojakom teledermatologija omogoča kvalitetno dermatološko oskrbo tudi v odročnih predelih. Projekt ima naslov "good medicine in bad places".³

Razlogi za postavitev projekta TELDOM in pričakovane koristi

Projekt bo poenostavil in okrepil sodelovanje med zdravnikom v ambulanti splošne medicine in med strokovnjakom - dermatoonkologom. V primerih sumljivih pigmentnih kožnih sprememb, zdravnik ne bo več pošiljal bolnika, temveč (po internatu) osnovne anamnestične podatke in digitalno sliko nejasne spremembe. Sliko bo pregledal strokovnjak, postavil diagnozo in predlagal terapevtsko ukrepanje. Poleg odgovora bo prihajalo v ambulanto splošnega zdravnika tudi novo znanje. Projekt bo omogočil praktično enakovredno diagnostiko na različnih strokovnih ravneh. Z vključevanjem strokovnjakov bo omrežje omogoča-

lo tudi diagnostiko drugih bolezni. Rezultati teledermatološke raziskave na 351 bolnikih v Veliki Britaniji so namreč pokazali 80% zanesljivost teledermatoloških diagnoz.⁴ Prve ugotovitve ameriških strokovnjakov so pokazale, da se je dermatološka oskrba bolnikov v nekaterih odročnih predelih po vpeljavi teledermatološke diagnostike izboljšala, znanje dermatologov v teh predelih pa se je povečalo.⁵

Zasnova projekta TELDOM

V projekt je vključenih šest evropskih centrov, ki imajo velike izkušnje z diagnostiko pigmentnih tumorjev kože. Pod koordinatorskim ljubljanske Dermatološke klinike KC, so se pridružile še univerzitetne dermatološke klinike iz Gradca, L'Aquile, Neaplja, Tuebingena in Regensburga. Za tehnološko plat projekta je odgovorno računalniško podjetje Marand d.o.o. iz Ljubljane.

Projekt ima več znanstvenih ciljev in tehnološki cilj.

Znanstveni cilji:

- ugotoviti zanesljivost teledermatoskopske diagnostike pigmentnih sprememb
- ugotoviti vpliv slike na odločitev histologa
- ugotoviti pomankljivosti teledermatoskopske diagnostike
- preveriti zanesljivost avtomatske diagnostike pigmentnih sprememb
- ugotoviti možnosti prenosa znanja med ekspertnimi centri in med centri ter splošnimi zdravniki oz. dermatologi izven centrov

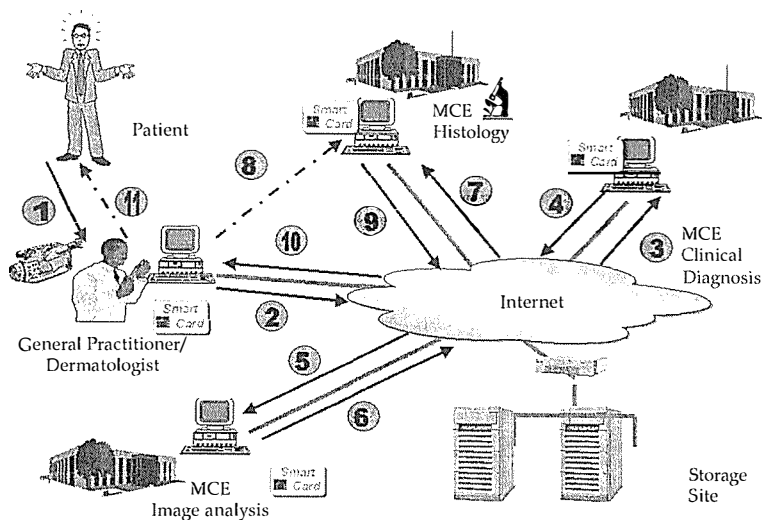
Tehnološki cilj:

- vzpostaviti mednarodno omrežje, kjer bodo uporabljene napredne tehnologije.

Projekt bo pokazal resnično vrednost in možnosti teh tehnologij v procesu prenašanja informacij in znanja med različnimi nivoji zdravstvene oskrbe. Posebna pozornost bo namenjena upoštevanju preprostosti uporabe, dostopnosti cene in zaščiti bolnikovih podatkov.

V projekt nameravamo vključiti 50 dermatologov in zdravnikov splošne medicine, ki nam bodo v treh letih poslali 30-50 tisoč slik pigmentnih znamenj. Delovanje sistema prikazuje slika (Slika 1).

pridobivanje znanj ..., bodo kaj kmalu zbudili pozornost racionalno naravnane zdravstvene zavarovalnice. Temu bo sledil razcvet teledermatologije, ki utegne kljub pocenitvi zdravstva prinesiti bolnikom in zdravnikom velike koristi.



Zaključek

Za zdravnika splošne prakse pa tudi za večino dermatologov, onkologov in plastičnih kirurgov je velikokrat zelo težko *in vivo* razlikovati med pigmentnim znamenjem in zgodnjim malignim melanomom. Odločitev je nadvse odgovorna. Možnost dodatne, takojšnje konzultacije in pridobitve drugega mnenja bi bila dobrodošla. Rezultati majhne raziskave opravljene v Nemčiji so potrdili veliko vrednost interneta v ta namen.⁶ Verjamemo, da je tudi projekt TELDOM začetek novega obdobja v diagnostiki pigmentnih sprememb, teledermatologija pa utegne v prihodnosti izboljšati dermatološko diagnostiko in oskrbo bolnikov.

Poceni oprema in enostavna uporaba, na drugi strani pa zmanjšanje stroškov zdravljenja, opustitev nepotrebnih operativnih posegov, manjša izguba delavnih dni, manj prevozov, manj pregledov pri specialistih, cenejše

Literatura

1. Whited JD, Grichnik JM. Does this patient have a mole or melanoma? *JAMA* 1998; 279: 266-72.
2. MacKie RM. *Skin cancer*. 2nd ed. London: Martin Dunitz Ltd; 1996, p. 182-205.
3. Vidmar DA. The history of teledermatology in the Department of Defense. *Dermatol Clin* 1999; 17: 113-24.
4. Loane MA, Corbett R, Bloomer SE et al. Diagnostic accuracy and clinical management by realtime teledermatology. Results from the Northern Ireland arms of the UK Multicentre Teledermatology Trial. *J Telemed Telecare* 1998; 4: 95-100.
5. Perednia DA, Wallace J, Morrissey M et al. The effect of teledermatology program on rural referral patterns to dermatologists and the management of skin disease. *Medinfo* 1998; 9: 290-3.
6. Provost N, Kopf AW, Rabinovitz HS, et al. Comparison of conventional photographs and telephonically transmitted compressed digitized images of melanomas and dysplastic nevi. *Dermatology* 1998; 196: 299-304.

Maligni melanom v otroški dobi Malignant melanoma in childhood

Wolf-Ingo Worret¹, Igor Bartenjev²

¹Klinik fuer Dermatologie und Allergologie der Technischen Universitaet Muenchen, Germany,

²Dermatološka klinika Ljubljana, Slovenija

Izoleček: Maligni melanom je v otroški dobi zelo redka oblika malignega obolenja. Zanesljiva diagnoza pomeni izziv tako za klinika kot za patohistologa. Čeprav oba postavita diagnozo melanom silno redko gre kljub vsemu nemalokrat v resnici za benigno pigmentno spremembo. Nekateri podatki in vprašanja v zvezi z melanomi v otroštvu so obravnavani v prispevku.

Ključne besede: melanom - diagnostika; nevus pigmentni; otrok

Abstract: Malignant melanoma in childhood is a very rare malignancy. The accurate diagnosis of melanoma in infants and children present a challenging problem for clinicians and pathologists. It is often "overdiagnosed". Some data and questiones are discussed.

Key words: melanoma - diagnosis; nevus, pigmented; child

Kljub naraščanju incidence malignega melanoma po vsem svetu in kljub dejstvu, da je postal maligni melanom najpogostejši maligni tumor pri belcih med 25-29 letom starosti pa podobnega naraščanja incidence v prvem in drugem desetletju življenja ne opažamo.¹ V otroštvu je namreč maligni melanom zelo redek. Nova raziskava opravljena v ZDA je odkrila, da je incidenca malignega melanoma v prvem desetletju življenja 0.8/milijon, v drugem desetletju življenja pa 6.3/milijon.²

Primarni maligni melanom v otroški dobi so raziskovali tudi v Bostonu in ugotovili, da so v 36 letnem obdobju patohistološko diagnosticirali bolezen pri 23 otrocih (11 dečkov in 12 de-

klic) mlajših od 16 let. Osem izmed teh bolnikov je zaradi napredovanja bolezni umrlo. Podobna raziskava v Angliji je odkrila 24 bolnikov v 12-letnem obdobju.³ Na Danskem ugotavljajo incidenco 0.024 - 0.036/100000 otrok mlajših od 18 let ali en primer malignega melanoma na vsake 3-4 leta.

Razvrščanje otroških melanomov je zelo težavno, saj je njihovo število zelo majhno. Klinično in patohistološko diagnostiko zapleta nejasna razmejitev med Spitz-inim nevusom (benigni juvenilni melanom) in melanomom in pomanjkanje objektivnih kriterijev za njuno zanesljivo razmejitev.⁴ Precej pigmentnih tumorjev je tko v otroštvu napačno, pretirano ocenjenih za melanom. Ko so v multi-centrični raziskavi EORTC ponovno histološko ocenili 102 pigmentna tumorja, ki so jih vodili kot primarne maligne melanome, so diagnozo potrdili samo v 60-ih primerih, 42

“melanomov”, pa so ob ponovnem pregledu ocenili kot melanocitne nevuse.⁵

Zaradi omenjenih diagnostičnih težav, smatramo danes pri otrocih diagnozo maligni melanom za povsem potrjeno šele, ko bolnik razvije metastaze ali kadar umre. Dodati je potrebno, da so že opisali metastaze Spitz nevusa, ki pa imajo benigni potek in dobro prognozo. Kot dejavnik tveganja za razvoj primarnega malignega melanoma v otroški dobi veljajo kongenitalna pigmentna znamenja. V vseh zgoraj navedenih raziskavah se je samo en maligni melanom razvil iz kongenitalnega nevusa, kar priča o tem, da se kongenitalne nevuse kot dejavnik tveganja precenjuje. To morda ne velja za znamenja, ki zavzemajo površino večjo od 10% celotne kože. Tveganje za razvoj malignega melanoma pred 20-im letom starosti je ob takšnem nevusu 8.5%.^{5,6}

Kadar diagnosticiramo melano v otroški dobi je ta navadno debelejši kot pri odraslih. Povprečna globina invazije po Breslowu je 4.77 mm.

V vseh drugih aspektih, kot so spol, lokalizacija, prognostični dejavniki in stopnja preživetja pa so melanomi v otroški dobi povsem enaki kot pri odraslih. Čeprav redka bolezen je maligni melanom v otroški dobi vendarle bolezen na katero mora tako splošni zdravnik kot dermatolog v primeru sumljive pigmentna spremembe vselej pomisliti.

Literatura

1. Whited JD, Grichnik JM. Does This patient have a mole or melanoma? *JAMA* 1998; **279**: 696-701.
2. Golitz LE. Melanocytic naevi and malignant melanoma in children. *Clin Dermatol* 1998; 235.
3. Handfield-Johnes SE, Smith NP. Malignant melanoma in childhood. *Br J Dermatol* 1996; **134**: 607-16.
4. Barnhill RL. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. *Cancer* 1995; **76**: 1833-45.
5. Garbe C. Melanozytaere Naevi und Melanome in Pediatric Dermatologie. In: Traupe H, Hamm H (eds.). Berlin-Heidelberg; Springer Verlag: 1999.
6. Illig L, Weidner F, Hundeiker M, et al. Congenital nevi > 10 cm as precursors to melanoma. *Arch Dermatol* 1985; **121**: 1274-81.

Kirurško zdravljenje malignega melanoma Surgical treatment of malignant melanoma

Franc Planinšek in Zoran M. Arnež

Klinični oddelek za plastično kirurgijo in opeklino, Klinični center Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Incidenca in umrljivost zaradi malignega melanoma (MM) raste v svetu in pri nas. Kljub temu je prognoza bolezni danes boljša zaradi zgodnejšega odkrivanja MM. MM je v zgodnjem kliničnem obdobju ozdravljivo s preprostim kirurškim izrezom sunljivo spremenjenega tkiva z varnostnim robom. Primerjava debeline tumorja in uspešnosti lokalnega nadzora bolezni ob izrezih različno širokega varnostnega pasu je zožila varnostni pas iz prejšnjih 5 in več cm ("široka ali razširjena ekscizija") na 1 do 2 cm. Zato lahko danes pri večini bolnikov z malignim melanomom zapremo nastalo tkivno vrzel po odstranitvi tumorja zgolj z neposrednim šivom rane, le redko pa s prostimi kožnimi presadki in lokalnimi, oddaljenimi ali prostimi režnji. Izbirna (elektivna) odstranitev področnih bezgavk ni smiselna. Za terapevtsko odstranitev področnih bezgavk se odločimo pri pozitivni varovalni bezgavki oz. pri na otip povečanih regionalnih bezgavkah brez znakov sistemskega razvoja. Osamljene (solitarne) oddaljene zasevke odstranimo izjemoma in le v tistih primerih, ko postanejo simptomatski (npr. zvišan intrakranialni tlak, mehanska ovira v prehodnosti cevastih organov, motnje dihanja, pojav zlatenice).

Ključne besede: melanom - kirurgija; bezgavka, odstranitev; prognoza

Abstract: Although the incidence and the mortality rates of malignant melanoma (MM) have been increasing worldwide and in Slovenia for the last several decades, the survival rates are improving. The apparent contradiction may be explained by the increase in early diagnosis of MM. If detected early in its clinical course MM can be cured by a simple surgical excision in majority of patients. The decision about the margins of the surgical excision of the primary melanoma site has been made more rational through correlations of rates of local control with different margins of resection in relation to the dominant prognostic factor for localized melanoma, the thickness of the lesion. When possible, primary closure of the post-excisional defect should be performed. If primary closure is impossible, the wound may be closed by split or full thickness skin grafting, local, regional or free flaps. Elective dissection has not been shown in prospective randomized trials to alter survival significantly. Surgical treatment of distant metastases is indicated only as palliation of a solitary symptomatic lesion (brain metastases, lung or gastrointestinal metastases).

Key words: melanoma - surgery; lymph node excision; prognosis

Uvod

Do sredine sedemdesetih let tega stoletja je kot dogma veljalo pravilo odstranitve MM s širokim varnostnim robom tkiva in spodaj ležečo fascijo vred. Tako je nastala velika rana, ki je ni bilo mogoče zapreti neposredno. Takšne široke tkivne vrzeli smo najpogosteje zapirali s polaganjem prostih kožnih presadkov cele ali delne debeline kože. Posledice takšnega načina zdravljenja MM so bile estetsko moteče brazgotine ter motnje odtoka limfe, ki so še dodatno manjšale kvaliteto bolnikovega življenja, prognoza bolezni pa se kljub pogosti izbirni odstranitvi področnih bezgavk ni spremenila.

Sodobni principi zdravljenja malignega melanoma slonijo na podatkih številnih velikih prospektivnih randomiziranih študij. Priporočeni varnostni rob je danes pri tankih lezijah (Breslow <0,75) 1cm, pri debelejših melanomih (Breslow 0.75 - 4 mm) 1-2cm, le pri debelih tumorjih (Breslow >4mm) razširimo varnostni rob do 3 cm.

Za področno limfadenektomijo se zaradi številnih zapletov, ki spremljajo tak poseg odločamo racionalno. Pri tem nas vodijo klinična najdba (otip, UZ) povečane bezgavke, pozitivna citološka punkcija, oz. pozitivna varovalna bezgavka.

Zgodovinski pregled

William Norris (1820), angleški podeželski zdravnik je leta 1857 objavil prvi zapis o malignem melanomu (osem primerov) in predlagal kirurški način zdravljenja bolezni.

Samuel Cooper (1840) je ugotovil, da je uspešnost kirurškega zdravljenja odvisna od čim zgodnejše odstranitve spremembe.

Fergusson (1851) je prvi poročal o delni odstranitvi dimeljskih bezgavk zaradi malignega melanoma.

Sir Jonathan Hutchinson (1857) je opisal pod nohtom ležeči melanom in priporočil način zdravljenja z zgodnjo amputacijo.

Joseph Coats (1885) je orisal pomen odstranitve spremembe v zdravo (skupaj z varnostnim pasom tkiva).

Frederick Eve (1903) je prvi priporočil sočasno izbirno (elektivno) limfadenektomijo (odstranitev verige bližnjih bezgavk, tudi kadar niso povečane na otip).

William Sampson Handley (1872-1962) je raziskal anatomske poti širjenja malignega melanoma (pri enem samem bolniku, ki je umrl zaradi MM !!!). Predlagal je vsaj 5 cm širok varnostni pas zdrave kože okrog tumorja ter odstranitev širokega pasu podkožnega maščevja s spodaj ležečo fascijo in področnimi bezgavkami vred, v redkih primerih pa tudi amputacijo uda. Ta priporočila so postala osnovno pravilo kirurškega zdravljenja v naslednjih 50-ih letih.

Sodobna pravila kirurškega zdravljenja so nastala v sedemdesetih letih tega stoletja.

Kirurško zdravljenje primarnega MM

Osnovno pravilo kirurškega zdravljenja MM je enako kot pri ostalih malignih tumorjih, to je histološko potrjen izrez tumorja v zdravo. Obsežne kontrolirane in randomizirane študije v zadnjem desetletju so pokazale, da varnostni rob tkiva širši od 1 cm značilno ne poveča preživetja bolnikov.¹⁻³

Priporočen varnostni rob glede na debelino tumorja in stanje bolezni (AJCC/UICC klasifikacija) je prikazan v Tabeli 1.

Kjer je mogoče (debelina kože in podkožja), naj sega izrez v globino vsaj toliko, kot je priporočena širina varnostnega roba. Fascije pod tumorjem ni potrebno odstraniti. Kadar nam histološki izvid pokaže tumorske celice v varnostnem robu tkiva okoli izrezanega tumorja, je priporočljivo čim prej in v skladu s priporočili, napraviti dodatni izrez tkiva.

Pri izrezu tumorja upoštevamo zakonitosti plastične in rekonstrukcijske kirurgije. Vretenasti izrez usmerimo skladno s silnicami napetosti v koži. Kjer je le mogoče (dovolj tkiva

Tabela 1. Priporočeni varnostni rob glede na debelino tumorja in stanje bolezni**Table 1.** Recommended margins for surgical excision in relation to the thickness of the tumor and extent of the disease

Stanje bolezni	Klasifikacija tumorja			Varnostni rob (cm)
	Breslow	Clark	TNM	
IA	<0.76 mm	II.	T1N0M0	0.5
IB	0.76 - 1.5 mm	III.	T2N0M0	1
IIA	1.5 - 4 mm	IV.	T3N0M0	1 (minimum) - 2 (maksimum)
IIB	>4 mm	V.	T4N0M0	2 (minimum) - 3 (maksimum)
III	- zasevki v bezgavkah ene same regije drenaže - >5 intransit zasevkov brez zasevkov v bezgavkah - katerikoli T N1 M0			
IV	- napredovali regionalni zasevki - katerikoli T N2 M0 - oddaljeni zasevki - katerikoli T katerikoli N M1ali M2			

ob tkivni vrzeli), zapremo nastalo tkivno vrzel neposredno s šivi rane v plasteh; le redko (pomanjkanje tkiva ob tkivni vrzeli) uporabimo za to kožne presadke, lokalne, oddaljene ali pa proste režnje tkiva.

Vretenasti izrez tumorja in neposredni šiv rane je sicer hiter, preprost in učinkovit način zdravljenja MM, ne zagotavlja pa vedno najboljšega estetskega izgleda po kirurškem zdravljenju. V tistih primerih, ko so lokalna tkiva slabo pomična od podlage, ali pa bi bi neposredno zaprtje rane povzročilo izmalichenje, je priporočljivo nastalo tkivno vrzel zapreti s prenosom vrzeli priležnih ali oddaljenih tkiv v obliki režnjev.

Preživetje bolnikov ne zavisi od načina zaprtja rane.⁴ Rezultati Cassieletrove psihološke študije vpliva brazgotin po kirurškem zdravljenju MM na čustvovanje bolnikov, so pričakovani. Kljub maligni bolezni bolnikom ni vseeno za estetski izgled brazgotin po zdravljenju, še posebej ne tistih na izpostavljenih delih telesa.⁵

Večino bolnikov z MM lahko operiramo ambulantno, v lokalni ali prevodni anesteziji. Poseg v splošni anesteziji je večinoma potreben le v primerih, ko sočasno odstranimo tudi povečane regionalne bezgavke, oz. ko bo potrebno pričakovano tkivno vrzel zapreti z vezanim ali prostim prenosom oddaljenih tkiv.

Ne glede na to, da je bil MM izrezan z zadovoljivim varnostnim robom, so pogosti po-

novni vzniki tumorja v brazgotini (lokalna ponovitev bolezni) ter zasevki v koži in podkožju v smeri regionalnih limfnih poti ("in transit metastaze"), v področne bezgavke in v notranje organe.

Področna limfadenektomija

Maligni melanom zaseva limfogeno in hematogeno. Hematogeno zasevanje je bolj značilno za debelejša tumorja, tanjši tumorji pa najpogosteje zasevajo po limfnih poteh v področne bezgavke. Pogostnost istočasnih zasevkov (sinhronih metastaz) v področnih bezgavkah se veča z večanjem debeline tumorja (Tabela 2).⁶

Tabela 2. Pogostost sinhronih metastaz v področnih bezgavkah glede na debelino tumorja**Table 2.** Incidence of regional lymph node metastases in relation to the thickness of the tumor

Debelina tumorja (mm)	Pogostost sinhronih metastaz (%)
< 1	2 - 10
1 - 4	20 - 25
>4	50 - 60

Zasevki v področnih bezgavkah so najpomembnejši prognostični dejavnik poteka bolezni (Tabela 3).⁶

Preživetje bolnika ni odvisno le od prizadetosti, temveč tudi od števila pozitivnih področnih bezgavk (Tabela 4).⁶

Tabela 3. Pet-letno preživetje bolnikov z MM glede na klinično in mikroskopsko potrjeno prisotnost zasevkov v področnih bezgavkah

Table 3. Five years survival of malignant melanoma patients in relation to the regional lymph node dissemination

Pozitivne bezgavke		5-letno preživetje (%)
Klinično	Mikroskopsko	
-	-	90
-	+	50 - 60
+	+	15-20

Pri limfogenem razsoju MM na koži glave je praviloma prizadeta homolateralna smer zasevanja (npr, pazdušne, vratne ali dimeljske

Tabela 4. Vpliv števila pozitivnih bezgavk na 5-letno preživetje bolnika z MM

Table 4. Positive metastases and 5-year survival of MM patients

Število pozitivnih bezgavk	5-letno preživetje (%)
1	50
2 - 4	20 - 40
>5	<20

bezgavke), pri tumorjih na trupu pa je zaradi prepletene limfne drenaže mogoče zasevanje v različne drenažne regije.

Kadar ni oddaljenih zasevkov, je zdravljenje izbire kirurška limfadenektomija odgovarjajoče regije (izpraznitev pazduhe, radikalna disekcija vratu z modifikacijami, povrhnja ali globoka parotidektomija, povrhnja ali globoka odstranitev dimeljskih bezgavk, ipd.).⁷ Področne bezgavke odstranimo le v primeru, kadar so povečane, kadar so v njih s citološko punkcijo dokazali zasevke ali pa, kadar je pozitivna varovalna bezgavka.^{8,9}

Elektivne limfadenektomije ob odstranitvi primarnega tumorja praviloma ne delamo več. Pri bolnikih z MM so namreč klinično neprizadete bezgavke pozitivne le v 20%; torej bi kar 80 % bolnikov iz te skupine po nepotrebnem izpostavili nevarnostim elektivne limfadenektomije. Limfadenektomija je povezana s številnimi zapleti po operaciji. V 20-25% je namreč celjenje ran počasno in povezano z vnetji. Simptomatski limfedem se kljub preventivnim ukrepom pojavlja kar v 20-25%.

Zdravljenje posebnih tipov melanoma¹⁰

Lentigo maligna melanom

Razvije se iz lentigo maligna oz. Hutchinsonove melanotične pege. Pravila zdravljenja so enaka kot pri drugih melanomih. Ker se lentigo maligna melanom najpogosteje nahaja na obrazu in je običajno plitve rasti, se zaradi estetskih razlogov zadovoljimo z 1 cm širokim varnostnim robom. Nastale tkivne vrzeli po odstranitvi tumorja največkrat ni mogoče zapreti z enostavnim neposrednim šivom robov rane temveč z lokalnim režnjem ali prostim kožnim presadkom cele debeline kože izza uhlja ali zaradi barvnega skladja iz področja iznad ključnice.

Dezmoplastični melanom

Najpogosteje ga najdemo na obrazu. Zanj je značilno perinevralno širjenje in zato so pogoste lokalne ponovitve bolezni (recidivi v 50%). Zato je smiselno tumor odstraniti z varnostnim pasom širokim 2-3 cm. Bolnika spremljamo s pogostejšimi kontrolnimi pregledi.

Melanom pod nohtom

Pri MM nohtnega ležišča amputiramo končni členek prsta. Pri debelejšem melanomu nohtne posteljice ali končnega členka prsta napravimo žarkasto amputacijo prizadetega prsta.

Melanom na podplatu

Koža podplata je specializirana, dobro oživčena in prilagojena velikim obremenitvam. Brazgotina na podplatu je največkrat boleča, pogoste so hiperkeratoze in ulceracije na mestu prostega presadka kože. Najprimernejši način kritja tkivne vrzeli na podplatu po radikalni odstranitvi MM je rekonstrukcija z lokalnim režnjem tkiva iz neobremenjene površine podplata (medialni plantarni reženi) ali pa prosti prenos oživčenega režnja tkiva.

Melanom na uhlju

Pri manjšem in plitvejšem melanomu je primeren klinasti izrez uhlja. Pri večjih in debelejših tumorjih pa je potrebno uhelj odstraniti v celoti.

Kirurško zdravljenje hematogenih zasevkov

Pri hematogenem razsoju je smiselno le dodatno (adjuvantno) zdravljenje s preoblikovalci biološkega odgovora, kemoterapijo in le redko z radioterapijo. Kirurško zdravljenje je smiselno le izjemoma. Odstranitev posameznega osamljenega zasevka (solitarne metastaze) je smiselno le kot paliativno zdravljenje. Odstranitev zasevka (metastazektomijo) opravimo pri simptomatski možganski metastazi, pri metastazi v prebavni poti, ki povzroča obstrukcijo ali je razlog akutni ali kronični krvavitvi ter pri metastazi v pljučih ali jetrih.¹¹

Literatura

1. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate thickness melanomas 1-4 mm -results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218-62.
2. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM. Local recurrence in malignant melanoma: Long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 446-71.
3. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin) - a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 438-43.
4. Ariyan S. Plastic and reconstructive surgery in melanoma patients. In Balch CM ed. *Surgical approaches to cutaneous melanoma*. Basel: S Karger, 1985: 181.
5. Cassileth BR, Lusk EJ, Tenaglia AN: Patients' perceptions of the cosmetic impact of melanoma resection. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71: 73.
6. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA. A multifactorial analysis of melanoma. III: Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stageII). *Ann Surg* 1981; 193: 377-88.
7. Rudolf Z. Maligni melanom kože. *Onkologija* 1997; 1: 19-23.
8. Snoj M. Kirurgija varovalne bezgavke. *Onkologija* 1998; 2: 46-7.
9. Rentgen DS, Brobeil A. Lymphatic mapping and selective Lymphadenectomy as an alternative to elective lymph node dissection in patients with malignant melanoma. In Koh HK. *Melanoma*. Hemat / Oncol Clin North Am 1998; 12: 807-19.
10. McCarthy WH, Shaw HM.. The surgical treatment of malignant melanoma. In Koh HK. *Melanoma*. Hemat / Oncol Clin North Am 1998; 12: 797-805.
11. Kroon BRB, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Lejeune FJ. Principles and guidelines for surgeons: management of cutaneous malignant melanoma. *Eu J Surg Oncol* 1997; 23: 550-68.

Varovalna bezgavka pri malignem melanomu Sentinel node in malignant melanoma

Marko Snoj

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Odstranitev varovalne bezgavke (sentinel node) pri bolnikih z malignim melanomom je novejši diagnostični postopek, pri katerem na osnovi ene same odstranjene bezgavke sklepamo o prizadetosti drugih v istem bezgavčnem bazenu. Postopek omogoča zmanjševanje iatrogene morbiditete. Opisana sta postopek in tehnika. Odstranitev varovalne bezgavke bi lahko bila danes standardna metoda pri melanomih, debelejših od 1mm.

Ključne besede: melanom; bezgavka, odstranitev

Abstract: The sentinel node biopsy in the patients with malignant melanoma is a novel diagnostic procedure which allows to assess the metastatic spread in the lymph nodes of one lymphatic region by removing only one lymph node. This procedure reduces iatrogenic morbidity. The article gives the description of the procedure and techniques applied. The sentinel node biopsy could become a standard treatment method in patients with a melanoma of more than 1 mm in depth.

Key words: melanoma; lymph node excision

Uvod

Maligni melanom je bolezen, katerega incidenca v zadnjem času hitro narašča. Ker je bolezen razmeroma razširjena in ima, nezdravljena, slabo prognozo, je vsaka nova metoda zdravljenja, ki bi izboljšala rezultate dobrodošla. Kljub temu da smo odgovorili na številna, še nedavno nejasna vprašanja o kirurškem zdravljenju lokalizirane in lokalno napredovale bolezni, rezultati zdravljenja še zdaleč niso zadovoljivi. Danes tudi vemo, kolikšna je vloga radioterapije in kasneje imuno in kemoterapije. Vendar rezultati tudi takšnega zdravljenja pogosto niso bili ohrabrujoči,

saj dostikrat niso izboljšali preživetja ali pa so ga, vendar niso zagotovili zadostne kvalitete življenja.

Eno od pomembnih vprašanj, ki ga v zdravljenju malignega melanoma že zelo dolgo raziskujemo, je, kakšno vlogo ima odstranitev regionalnih bezgavk. Odgovor nanj so mnogi poskušali najti tako, da so pri teh bolnikih preučevali zlasti dva dejavnika - preživetje ter kakovost življenja. Jasno je, da je bila prva pomembnejša.

Pomen zajetosti regionalnih bezgavk z metastazami malignega melanoma

Za večino tumorjev čvrstih tkiv, vključno z melanomom, je najmočnejši napovedni dejavnik preživetja prisotnost ali odsotnost metastaz v

regionalnih bezgavkah. Prisotnost zasevkov v bezgavkah pri melanomskih pacientih zmanjša petletno preživetje približno za 40%.¹

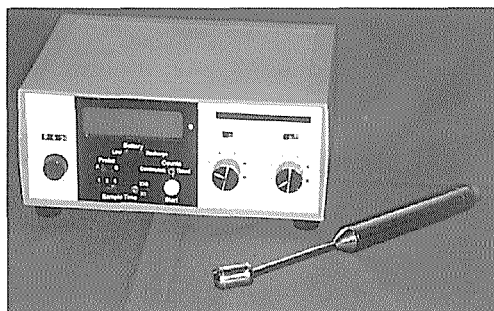
S številnimi analizami, ki so bile utemeljene na različnih populacijah, ostane status bezgavk tisti najmočnejši faktor, ki napoveduje preživetje in ponovitev. Dejavniki, ki se nanašajo na primarni tumor, kot so debelina po Breslowu, ulceracija, primarna mesta, spol in ostale, lahko prištejemo k temu prognostičnemu modelu samo in potem, ko smo že ugotovili status bezgavk.¹ Zato je bilo jasno, da odstranitev prizadetih bezgavk lahko izboljša preživetje kot tudi kvaliteto življenja pri bolnikih z malignim melanomom.¹⁻³

Seveda je kirurg lahko opravil poseg pri bolnikih, kjer je zasevke v bezgavkah lahko spoznal (bezgavke so "klinično pozitivne"), ker so bile povečane ali pa so bili zasevki v njih citološko dokazani. V takih primerih govorimo o terapevtskih odstranitvah bezgavk (TLND-therapeutic lymph node dissection).

Vseskozi pa se je v onkološki kirurgiji postavljalo vprašanje, kako določiti in spoznati tiste bolnike, pri katerih obstajajo zasevki v bezgavkah, vendar niso tipljivi ali dokazljivi z metodami slikovnega prikaza. Tako se je zgodovinsko najprej razvil koncept elektivne disekcije bezgavk (ELND- elective lymph node dissection), to je odstranitve bezgavk takoj ob odstranitvi primarnega tumorja, četudi niso bile tipljivo povečane ali zasevki v njih citološko dokazani. Sprva se je ta poseg izvajal pri vseh bolnikih ne glede na debelino tumorja in kmalu so prišli do ugotovitve, da lahko samo pri približno 20% pacientov, pri katerih so bile bezgavke klinično negativne, kasneje v njih mikroskopsko dokažemo metastaze.^{1,4} Torej je bila elektivna disekcija pri 80% takšnih bolnikov odveč in je kljub enakemu preživetju puščala velike iatrogene posledice, kot so limfedem, težka gibljivost okončin, bolečine v okončinah, kar je bilo zlasti izraženo po ileoingvinalni in v manjši meri po aksilarni disekciji. Seveda so bili ti neželeni stranski učinki po teh operacijah preveliki, da bi opra-

vičevali apriorno disekcijo klinično negativnih bezgavk. Zato so bile opravljene številne študije, ki so poskušale odgovoriti, pri katerih prognostičnih dejavnikih je še potrebno narediti elektivno disekcijo bezgavk.

Številne retrospektivne študije, ki so vključevale velika števila pacientov, niso dale konsistentnih rezultatov vrednosti elektivne disekcije bezgavk.⁴ Nekatere so dokazale povečano preživetje, druge pa ne. Prav tako prospektivne randomizirane študije niso prikazale prednosti elektivne disekcije bezgavk pri preživetju, razen pri eni študiji, ki je bila opravljena v IMC (Intergroup Melanoma Committee), kjer se je pokazalo boljše preživetje pri podgrupi bolnikov, ki so bili mlajši od 60 let, z melanomom debeline 1 - 2 mm.⁴



Slika 1. Aparat in sonda za intraoperativno merjenje radioaktivnosti.

Figure 1. Apparatus for intraoperative measurement of radioactivity.

Da bi se izognili neposredni in nepotrebni disekciji bezgavk, moramo poznati tudi biologijo tumorja. Pri tanjših malignih melanomih pod 1 mm je verjetnost pojava metastaz v bezgavkah zelo majhna, med 2 - 4 %, prav tako je majhna verjetnost oddaljenih zasevkov. Pri takšnih bolnikih elektivna disekcija ne zagotavlja nobene prednosti. Pri bolnikih, ki imajo melanom z debelino 1 - 4 mm je povečana možnost (do 60%) pojava okultnih regionalnih metastaz, vendar imajo majhno možnost (manj od 20%) za oddaljene zasevke. Torej bi takšni bolniki lahko imeli nekakšno korist od elektivne disekcije bezgavk. Bolniki z več kot

4 mm debelimi melanomi, imajo seveda veliko možnost za regionalne mikrometastaze v bezgavkah (nad 60%), obenem pa pri njih obstaja veliko tveganje okultno oddaljenih zasevkov pri začetnem pregledu. Takšni bolniki preživljajo slabo zaradi oddaljenih metastaz in pri njih ni v ospredju regionalna bolezen.^{1,4} Zato je po upoštevanju teh podatkov jasno, da bi potrebovali takšno metodo, ki bi z najmanjšim možnim posegom in majhno posledično morbitivnostjo lahko klinično ugotovila skrite metastaze v regionalnih bezgavkah ter da bi na podlagi ugotovitev lahko odločala o načinu zdravljenja bolnikov. Takšna metoda bezgavčnega ugotavljanja razsoja (nodal staging) je metoda odstranjevanja varovalne bezgavke ali s tujko 'sentinel node'.

Koncept varovalne bezgavke

Varovalna bezgavka je prva bezgavka na primarni poti limfatične drenaže iz tumorja. Z odstranitvijo te bezgavke lahko sklepamo na status vseh ostalih bezgavk v limfatičnem bazenu. Torej, če je prva varovalna bezgavka negativna, potem lahko sklepamo, da so vse ostale bezgavke v tem bazenu negativne.

Metodo je uvedel pred 20 leti Ramon Cabanas⁵ pri raku penisa, vendar je za dalj časa utonila v pozabo tako, da je šele Morton leta 1992⁶ pokazal, da je metoda uporabna pri malignem melanomu. Koncept varovalne bezgavke je danes uporaben pri zdravljenju raka penisa in pri malignem melanomu kot tudi pri raku dojke, raku ščitnice ter pri nekaterih gastrointestinalnih rakih, predvsem raku širokega črevesa. Z odstranitvijo ene same, to je varovalne bezgavke se izognemo popolni odstranitvi bezgavk, ki jo opravimo samo v primeru, če je ta varovalna bezgavka (sentinel node) zajeta z zasevki (pozitivna).

Tehnika odstranitve varovalne bezgavke

Metoda odstranitve varovalne bezgavke pri malignem melanomu sestoji iz treh delov. Najprej naredimo limfatični 'mapping' (lymphatic mapping); to je prikaz poteka limfe z mesta primarnega tumorja v regionalne bezgavke. Te so lahko tudi v več bazenih, zlasti kadar je melanom lokaliziran na trupu. Sledi kirurški postopek, pri katerem izrežemo prikazano varovalno bezgavko, in na koncu še poseben patohistološki postopek, pri katerem patolog naredi večje število rezin ter obarva bezgavko s posebnimi imunohistokemičnimi barvili, tako da bi lahko odkril tudi mikrometastaze. Obstaja več različnih postopkov. Pri nas uporabljamo takšnega, kot ga uporabljajo nizozemski avtorji.⁷



Slika 2. Odstranjena varovalna bezgavka.
Figure 2. Removed sentinel node.

Cilj limfatičnega 'mappinga' je, da prikazemo varovalno bezgavko ali več varovalnih bezgavk, če se te nahajajo v več bezgavčnih bazenih. Varovalne bezgavke lahko prikazujemo na dva načina. Prva možnost, ki je tudi bila najprej uporabljena, je z modrilom, ki ga vbrizgamo v bližino tumorja ali v bližino brazgotine po odstranitvi tumorja. Nato previdno izprepariramo pripadajoči limfatični bazen in poskušamo najti modro mezigovnico, ki poteka iz smeri tumorja v prvo bezgavko, v katero se ta vliva in je običajno tudi modra.⁷ Ta bezgavka je varovalna bezgavka. Druga

možnost je, da bolniku v bližino tumorja ali pooperativne brazgotine vbrizgamo radioaktivni, s Tehnecijem 99 označen nanokoloid, ki ima zelo nizko aktivnost.^{7,8} Bolnika po določenem časovnem presledku pregledamo z gama kamero in ugotavljamo, v katere bezgavčne bazene odteka mezza. Prikažemo tudi prvo bezgavko, ki se polni z radioaktivnim koloidom. To je varovalna bezgavka. Lahko jo označimo tudi na koži, da bi jo kasneje lahko kirurško odstranili. Ta metoda je še posebno uporabna pri lokalizaciji melanoma na trupu, saj lahko melanomi na trupu metastazirajo vsaj v 4 bezgavčne bazene, ki bi jih morali pri metodi z modrilom kirurško preiskati. Če pa naredimo prej limfoscintigrafijo, potem točno vemo, v kateri bezgavčni bazen ali bazene odteka limfa in tako eksploriramo samo prizadete bazene. Nekateri avtorji uporabljajo tudi kombinirano metodo tako, da dan pred operacijo opravijo limfoscintigrafsko preiskavo. Med samo operacijo pa naredijo limfatični 'mapping' še z modrilom. Na tak način je možnost lažno negativnega izvida še zmanjšana.⁷

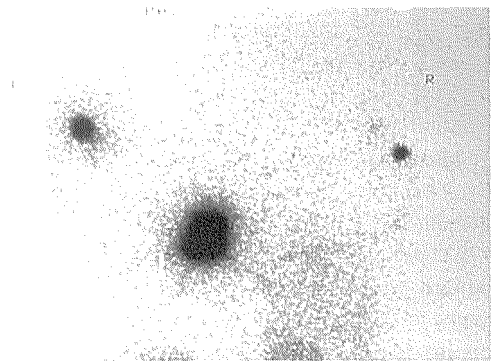
Kirurški postopek sestoji iz reza nad prizadetim limfatičnim bazenom. Preparacija mora biti zelo pazljiva, saj so mezzgovnice zelo nežne, drobne. Če uporabljamo metodo z modrilom, potem istočasno tudi vbrizgamo modrilo intradermalno na mesto tumorja ter po nekaj minutah zarežemo nad pripadajočim limfatičnim bazenom. Izprepariramo mezzgovnico, ki je do prve bezgavke modro obarvana. To bezgavko odstranimo. Če uporabljamo metodo z radioaktivnim označevanjem, potem moramo s posebno sondo za intraoperativno merjenje slediti področju, na katerem je radioaktivnost najmočnejša. Na tem mestu je tudi kožna oznaka, ki je bila narejena že med pregledom z gama kamero. Zarežemo kožo ter sledimo najmočnejšemu signalu. S sondo se približamo tudi aktivni bezgavki, ki jo odstranimo. Postopek lahko ponovimo tudi v drugih limfatičnih bazenih, če je več varovalnih bezgavk. Varovalna bezgavka je lahko

zelo majhna, samo 2 mm, lahko pa presega tudi 5 cm. Aferentne in eferentne limfatične kanale ligiramo, prav tako nastalo votlino obliteriramo s šivi, tako da se ne bi tvoril serom. Drenaža običajno ni potrebna.

Histopatološka preiskava varovalne bezgavke mora biti opravljena zelo natančno. Potrebni so številni rezi skozi bezgavko ter posebna imunohistokemična barvanja, ki se rutinsko ne uporabljajo. Zaledenelega reza ne uporabljamo, saj je možnost lažno negativnega izvida zelo visoka.

Posebne razmere pri odstranjevanju varovalnih bezgavk

Melanomi na roki ali nogi se običajno drenirajo v eno bezgavčno področje z eno samo varovalno bezgavko. Včasih je v enem bezgavčnem področju lahko več varovalnih bezgavk, saj je tudi več ločenih primarnih limfnih vodov, ki vodijo iz tumorja do bezgavčnega bazena.



Slika 3. Limfoscintigrafski prikaz dveh varovalnih bezgavk v obeh pazduhah.

Figure 3. Lymphoscintigraphy of sentinel node in both axillae.

Včasih vidimo bezgavke, ki so lokalizirane na ektopičnih mestih, in sicer niso lokalizirane v bezgavčnih bazenih, ampak izven njega. Če je takšna bezgavka prva na poti limfne drenaže iz tumorja, jo obravnavamo kot varovalno bezgavko in jo prav tako odstranjujemo, kot da bi bila v nekem bezgavčnem bazenu.

V primerjavi z znatnimi zapleti, ki nastajajo po tipičnih disekcijah bezgavk, zapletov po odstranitvi varovalne bezgavke skorajda ni, saj je to minimalen poseg, s katerim odstranimo eno samo bezgavko z razmeroma majhnim kožnim rezom.

Potrebno je poudariti, da je odstranitev varovalne bezgavke izrazito multidisciplinaren poseg, v katerem sodelujejo specialist nuklearne medicine, kirurg in patolog. Vsi morajo biti primerno izobraženi, imeti določene izkušnje, se naučiti metode na ustanovi, ki metodo že obvlada, da bi lahko zagotovili visoko kvaliteto dela in zmanjšali možnost pojavnostno različnih negativnih varovalnih bezgavk.

Zaključek

Danes ocenjujemo, da bi bila odstranitev varovalne bezgavke standarden postopek pri melanomu, debelejšem od 1mm.^{3,9} Če je varovalna bezgavka negativna, potem dodatna kirurška terapija ni potrebna. Če pa je bezgavka pozitivna, potem je potrebno narediti formalno limfadenektomijo določenega področja.

Literatura

1. Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J, Ross M. Recent advances in the care of patient with malignant melanoma. *Ann Surg* 1997; **225**: 1-14.
2. Balch CM, Reintgen DS, Houghton A, Peters L, Ang KK. Cutaneous melanoma. In: de Vita V, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology* (5th ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1935-211.
3. Kroon BBR, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Lejeune FJ. Principles and guidelines for surgeons: management of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1997; **23**: 550-68.
4. Hochwald SN, Coit DG. Role of elective lymph node dissection in melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; **14**: 276-82.
5. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; **39**: 456-66.
6. Morton DL, Wen Dr, Wong JH in sod. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; **127**: 392-400.
7. Nieweg OE, Jansen L, BBR Kroon. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1998; **24**: 520-4.
8. Reintgen D. Lymphatic mapping and sentinel node harvest in malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1997; **66**: 227-81.
9. Emilia JCD, Lawrence W. Sentinel node biopsy in malignant melanoma: The standard of care. *J Surg Oncol* 1997; **65**: 153-4.

Adjuvantno zdravljenje malignega melanoma Adjuvant treatment of malignant melanoma

Zvonimir Rudolf

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Izoleček: Zaradi naraščajoče incidence malignega melanoma potekajo številne raziskave o pomenu dodatnega zdravljenja po odstranitvi primarnega tumorja, ker je zdravljenje napredovale bolezni žal še vedno neučinkovito. Največ raziskav v zadnjih letih je na področju uporabe interferona-alfa. Rezultati nekaterih raziskav skupin bolnikov z visokim tveganjem so ohrabrujoči. Čeprav poteka veliko randomiziranih multicentričnih raziskav standardni odmerek in optimalna shema zdravljenja še nista ugotovljeni. Predstavljeni so tudi nekateri novi pristopi, predvsem na področju tumorskih vakcin.

Ključne besede: melanom - zdravljenje z zdravili; interferon - alfa; adjuvanti imunološki

Abstract: Considering rapidly increasing incidence and the high mortality rates observed in advanced melanoma numerous studies of adjuvant treatment are investigating the possible benefit of various approaches. During the past years some progress has been made in treatment of cutaneous melanoma. Recent studies mostly involve the use of interferon-alfa. Promising results have been reported in high risk patients with high dose IFN-alfa, though a standard regimen has not been established yet. The results of ongoing studies are presented and discussed and some new possible approaches with vaccines are mentioned.

Key words: melanom - drug therapy; interferon - alpha; adjuvants, immunologic

Uvod

Maligni melanom v Sloveniji je sicer še vedno relativno redka maligna bolezen, vendar njegova incidenca narašča kot v mnogih drugih deželah v smislu podvojitve na 15 let. Zdravljenje primarnega tumorja je kirurško, prognoza pa je odvisna od globine invazije primarnega tumorja. Za merilo invazije se uporabljajo Clarkovi nivoji invazije in debelina tumorja po Breslowu.¹ Žal je zdravljenje metastaz oz. diseminiranega melanoma več ali

manj neučinkovito. Odgovor na sistemsko zdravljenje (kemoterapijo) je v območju 10 - 20 %, trajanje odgovora pa je običajno kratko. Maligni melanom spada tudi med tako imenovane imunogene tumorje. Občasno pride do pojava »spontanih« umikov tumorja, v histološki sliki opazamo regresivne spremembe. Odkrili so tuji tumorsko pridružene antigene. Vse to govori, da so obrambne celice organizma reagirale na tumorske antigene oz. jih prepoznale kot tuje.

Kirurgija je edina uveljavljena metoda zdravljenja primarnega tumorja. Pri plitkih melanomih je kirurgija zadostno zdravljenje in je prognoza ugodna. Nasprotno je pri globokih melanomih kirurško zdravljenje neza-

dostno. Žal je tudi sistemsko zdravljenje malignega melanoma običajno neučinkovito.

Stadiji in prognoza

Najbolj razširjen sistem klasifikacije je leta 1992 sprejel American Joint Committee on Cancer in vključuje kot bistveni element globino invazije primarnega tumorja (Tabela 1).²

Tabela 1. Stadiji malignega melanoma po AJCC 1992
Table 1. Melanoma staging system according to AJCC 1992

IA	Lokalizirani melanom, debelina do 0.75 mm T1N0M0	> 95%
	Minimalno tveganje	
IB	Lokalizirani melanom, debelina 0.76 - 1.5 mm T2N0M0	> 85 %
	Nizko tveganje	
IIA	Lokalizirani melanom, debelina 1.5 - 4.0 mm T3N0M0	> 70 %
	Srednje tveganje	
IIB	Lokalizirani melanom, debelina > 4.0 mm T4N0M0	50 %
	Visoko tveganje	
IIIA	Omejena bolezen, bezgavke < 3 cm, ena drenažna regija N1M0	< 40 %
IIIB	Napredovala bolezen, bezgavke >3 cm in /ali intrasit zasevki N2M0	< 30 %
IV	S/C zasevki ali bezgavke izven drenažne regije N2M1A	< 5-10 %
	Visceralni zasevki	
	M1B	< 5%

Preživetje bolnikov pade od 90% pri bolnikih z debelino manj kot 1.5 mm (stadij I) na 70% pri bolnikih z debelino več kot 1.5 mm (stadij IIA). Preživetje pade pri bolnikih v stadiju IIB (debelina več kot 4 mm) že pod 50%, čeprav še ni klinične prizadetosti bezgavk. V III. in IV. stadiju pa gre seveda že za diseminirano bolezen z odgovarjajočo slabo prognozo. Raziskave adjuvantnega zdravljenja so se osredotočile predvsem na skupine bolnikov z visokim in srednjim tveganjem. Ker ima razsoj v bezgavke pomembno vlogo na preživetje, so že pred časom po analogiji z nekateri-

mi drugimi vrstami malignih bolezni preverjali vlogo izbirne odstranitve bezgavk (ELND). Izkazalo se je, da ELND ni prinesla izboljšanja preživetja.³ Ena od razlag je tudi v tem, da so mikrometastaze v regionalnih bezgavkah samo indikacija sistemskih mikrometastaz, ki jih lahko zdravimo samo s sistemsko terapijo.

Tudi tehnika biopsije stražarske bezgavke (Sentinel node biopsy) najbrž glede na iz-

kušnje z ELND ne bo sama zase prinesla izboljšanja preživetja, pač pa bomo z njo lahko identificirali bolnike za agresivnejšo sistemsko adjuvantno zdravljenje. Tako bo mogoče tudi planirati klinične študije z bolj definiranimi skupinami bolnikov, kot so zdaj v stadiju II, kjer je lahko velikanska razlika v preživetju med »zgodnjim« II.stadijem (>70 % preživetje) in poznim II.(mikroskopsko III.) stadijem (< 40%).

Adjuvantno zdravljenje melanoma z interferonom

Pri bolnikih s prognostično neugodnimi primarnimi tumorji že desetletja potekajo raziskave najrazličnejših adjuvantnih načinov zdravljenja, saj je zdravljenje diseminiranega melanoma še vedno v največji meri neuspešno. Ker še ne poznamo učinkovitejših kemoterapevtikov in ker spada melanom med tako imenovane imunogene tumorje, so se raziskave usmerile najprej na področje nespecifične imunoterapije, kasneje na področje citokinov in interferonov, v sedanjem času pa z razvojem genskih tehnologij na tumorske vaccine.

Najbolj obetavni rezultati so v zadnjem desetletju na področju adjuvantnega zdravljenja z interferonom-alfa2a. Interferoni so glikoproteini z različnimi imunomodulatornimi učinki na tumorske celice. Mehanizmi vključujejo tako direktno antiproliferativno delovanje in imunsko mediirano delovanje s pomočjo zvišane aktivnosti naravnih ubijalk ali regulacijo tumorskih antigenov oziroma levkocitnih HLA antigenov vrste I ali II.⁴

Za interferon velja, da je njegovo delovanje kombinacija imunomodulacije in antiproliferativnega ter antiangiogenega učinka, čeprav še vedno ne poznamo vseh procesov.

Stadij II

Raziskav na področju adjuvantnega zdravljenja je v zadnjem desetletju veliko, čeprav je mnoge med njimi težko primerjati zaradi različne kombinacije bolnikov (IIa in IIb stadij, celo mešanice II in III stadija), prav tako pa se razlikujejo režimi dajanja interferona.

V zadnjih letih so objavljeni preliminarni rezultati dveh večjih raziskav, ki kažejo na izboljšanje preživetja, kot je prikazano v Tabeli 3.^{5,6}

Kot je razvidno iz Tabele 3, je v francoski študiji število ponovitev bolezni pri bolnikih, ki so prejeli adjuvantni interferon, nižje. Tudi 5-letno preživetje je pri bolnikih z interferonom boljše kot pri kontrolni skupini. Pri avstrijski študiji je v tretirani skupini število bolnikov s ponovitvijo bolezni nižje, kot tudi število smrti, vendar sta število bolnikov v študiji in čas opazovanja prekratka za definitivno oceno učinka.

III stadij

Bolniki v III. stadiju so seveda še bolj ogroženi, zato potekajo številne raziskave o vlogi adjuvantnega zdravljenja z interferonom. V zadnjih letih je bilo objavljenih nekaj večjih raziskav, kot je prikazano v Tabeli 4.⁷⁻¹¹

Kot je razvidno iz Tabele 4, so rezultati raziskav različni, statistične razlike tudi pri uporabi visokih doz interferona niso ugotovili, ra-

Tabela 2. Možni mehanizmi delovanja interferona-alfa pri malignem melanomu

Table 2. Possible mechanisms of action of interferon-alfa in malignant melanoma

Imunomodulatorno delovanje
Povečana aktivnost makrofagov, citotoksičnih limfocitov in naravnih ubijalk
Povečano izražanje antigenov
Antiproliferativni učinek:
- zavora izražanja onkogenov
- zavora sinteze DNA
Direktni protitumorski učinek
Antiangiogeni učinek

Tabela 3. Preliminarni rezultati adjuvantnega zdravljenja z interferonom raziskave French Cooperative Group on Melanoma (Grob et al. 1998) in raziskave Austrian Melanoma Cooperative Group (Pehamberger et al. 1998)

	French Cooperative Group on Melanoma	Austrian Melanoma Cooperative Group
Bolniki	II stadij	II stadij
Število	489 (244 vs 245)	311 (154 vs 157)
Terapija	3x 106 enot, 3 x tedensko, 18 mesecev	3x106 enot, 3 tedne dnevno, nakar 49 tednov 3 x tedensko
Število relapsov	100 vs 119	37 vs 57
5-letni DFI	51% vs 43%	NA
Število smrti	59 vs 76	17 vs 21
5-letno preživetje	32% vs 24%	NA
Toksičnost (Gradus 3-4)	10 %	

Tabela 4. Raziskave adjuvantne terapije z interferonom-alfa pri bolnikih z malignim melanomom v III. Stadiju

Table 4. Studies of IFN-alfa adjuvant therapy in patients with stage III malignant melanoma

Raziskava	Terapija	Rezultati
ECOG EST 1684 št. bolnikov = 280	20 x 106 enot i/v 5dni v tednu, 4 tedne nato 10x 106 enot sc, 3 x tedensko, 48 tednov	Signifikantna razlika v prostem intervalu (37% proti 26%) in preživetju (46% proti 37%)
NCCTG 83-7052	20 x 106 enot sc, 3x tedensko, 3 mesece	NS
WHO-16 št. bolnikov = 444	3x106 enot sc 3x tedensko, 3 leta	NS
EORTC 18871 št. bolnikov = 850	106 enot sc, vsak drugi dan	NS
ECOG EST 1690 št. bolnikov = 642	20x106 enot iv 5 dni na teden 4 tedne, nato 10x106 enot sc 3x tedensko 48 tednov ali 3x106 enot sc 3x tedensko 104 tedne	Razlika v prostem intervalu pri visokih dozah IFN, sicer NS

zen pri ECOG 1684, vendar je število bolnikov v tej raziskavi relativno majhno.

Tumorske vakcine

Čprav lahko uvrstimo melanom med tumorje, ki so rezistentni na konvencionalne načine zdravljenja (kemoterapija, radioterapija), obstaja kar nekaj podatkov o imunskem odgovoru organizma na celice melanoma. V začetku tega desetletja so uspeli izolirati citotoksične T limfocite iz periferne krvi bolnikov z melanomom kot tudi tumor-infiltrirajoče limfocite (TIL). Pri njih so ugotovili

številne gene, ki kodirajo melanomske antigene kot so gp100, MART-1, tirozinaza, Mage-1 in Mage-3 antigeni.¹² Odkrili so tudi njihove imunodominantne peptidne epitope, ki se vežejo na določeno vrsto HLA struktur in inducirajo odgovor citotoksičnih T limfocitov(CTL). S temi peptidi poskušajo izdelati tumorske vakcine, potekajo pa že tudi klinične študije s peptidnimi vakcinami¹³ kot tudi s kombinacijo avtolognih dendritskih celic in peptidov.¹⁴ Seveda potekajo klinične raziskave trenutno pri bolnikih z metastatsko boleznijo, pričele pa so tudi že klinične raziskave zdravljenja bolnikov v stadiju IIA z gangliozid GM2 vakcino.¹⁵

Zaključek

Čeprav smo v zadnjem obdobju priča številnim kliničnim raziskavam adjuvantnega zdravljenja malignega melanoma, še vedno ni splošnega dogovora, kakšen odmerek in shema zdravljenja je priporočljiva za bolnike z visokim rizikom za ponovitev oziroma razsoj bolezni.

Literatura

1. Rudolf Z. Maligni melanom kože. *Onkologija* 1997; **1**: 19-23.
2. American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1992.
3. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. *Lancet* 1998; **351**: 793-6.
4. Frank SJ, Meyers M. Interferon as adjuvant therapy for high risk melanoma. *Melanoma Let* 1995; **13**: 1-4.
5. Grob JJ et al. Randomised trial of interferon alfa-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998; **351**: 1905-10.
6. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, Pachinger W, Aubeck J, Fritsch P, Kerl H, Wolff K. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1425-9.
7. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 7-17.
8. Creagan ET, Dalton RJ, Ahman DL et al. Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2776-83.
9. Cascinelli N. Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN-alfa2a in melanoma patients with regional node metastases. *Proc ASCO* 1995; **14**: 410.
10. Eggermont AM. The current EORTC Melanoma Cooperative Group adjuvant trial programme on malignant melanoma. *Melanoma Res* 1998; **7**: 127-31.
11. Kirkwood JM. Systemic adjuvant treatment of high-risk melanoma: the role of interferon alfa-2b and other immunotherapies. *Eur J Cancer* 1998; **34(Suppl3)**: S12-7.
12. Rosenberg SA. Cancer vaccines based on the identification of genes encoding cancer regression antigens. *Immunol Today* 1997; **18**: 175-82.
13. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nature Medicine* 1998; **4**: 321-7.
14. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, Burg G, Schadendorf D. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nature Medicine* 1998; **4**: 328-33.
15. Eggermont AM. The current EORTC Melanoma Cooperative Group adjuvant trial programme on malignant melanoma: prognosis versus efficacy, toxicity and costs. *Melanoma Res* 1997; **7(Suppl2)**: S127-3.

Elektrokemoterapija malignega melanoma Electrochemotherapy of malignant melanoma

Gregor Serša¹, Borut Štabuč¹, Tanja Čufer¹, Boris Jančar¹, Damijan Miklavčič²,
Maja Čemažar¹ in Zvonimir Rudolf¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, ²Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, Slovenija

Povzetek: Elektrokemoterapija je način zdravljenja raka, ki združuje uporabo standardnih kemoterapevtikov in aplikacijo električnih pulzov na področje tumorja. Električni pulzi povzročijo elektroporacijo, to je prehodno destabilizacijo celičnih membran, kar omogoči lažji prehod citostatikov v citosol in s tem njihovo večjo učinkovitost. Elektrokemoterapija se je pokazala učinkovita z dvema citostatikoma, bleomicinom in cisplatinom. Dobri klinični rezultati so znani pri zdravljenju mnogih kožnih in podkožnih tumorjev, ploščato celičnega karcinoma glave in vratu, bazalioma, malignega melanoma, adenokarcinomov in Kaposijevega sarkoma. Veliko študij je bilo opravljenih na bolnikih z malignim melanomom. Rezultati so obetavni, saj je popolnih odgovorov na elektrokemoterapijo z bleomicinom kot tudi s cisplatinom več kot 80%. Elektrokemoterapija nakazuje nov pristop k zdravljenju kožnih zasevkov malignega melanoma z uporabo električnih pulzov kot načina dostavljanja citostatikov v celice.

Ključne besede: melanom-zdravljenje; bleomicin; cisplatin; električna stimulacija; elektrokemoterapija, elektroporacija

Abstract: Electrochemotherapy is a novel cancer treatment approach, that combines application of electric pulses to a tumor with standard chemotherapeutic drugs. Electric pulses induce transient and reversible cell membrane destabilization that results in facilitated drug delivery into the cells, and consequently their better antitumor effectiveness. Electrochemotherapy has proved to be effective with two cytostatic agents, bleomycin and cisplatin. Good clinical results have been reported in the treatment of cutaneous and subcutaneous tumor nodules of squamous head and neck carcinoma, malignant melanoma, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and Kaposi's sarcoma. The percentage of complete responses to the electrochemotherapy treatment is above 80%. Therefore, electrochemotherapy is a promising new approach in the treatment of cutaneous and subcutaneous tumor nodules of malignant melanoma that utilizes the application of electric pulses to the tumor as a drug delivery system.

Key words: melanoma-therapy; bleomycin; cisplatin; electric stimulation therapy; electrochemotherapy; electroporation

Kaj je elektrokemoterapija?

Kemoterapija kot sistemsko zdravljenje pogosto povzroča neželene stranske pojave zaradi premajhne selektivnosti kemoterapevtikov za tumorske celice. V želji da bi kemoterapevtike čim bolj selektivno vnesli v tumorske celice iščemo različne načine dostavljanja zdravil. Princip dostavljanja zdravil je, da kemoterapevtik pripeljemo v tumorske celice, kjer zdravilo deluje samo na maligne celice, ne pa tudi na zdrave celice organizma. Cilj takšne terapije je torej usmeriti delovanje zdravil na tumor brez neželenih stranskih pojavov na organizmu.

Trenutno je znanih več načinov dostavljanja zdravil. Možno je intratumorsko injiciranje citostatikov, drugi, sistemski pristopi pa so uporaba monoklonskih protiteles, vezava citostatikov na magnetne nosilce, uporaba liposomov in drugih nosilcev. Med drugimi pristopi, ki delujejo lokalno, sta tudi uporaba kemične in fizikalne metode za destabilizacijo celične membrane, ki omogočajo lažji vstop zdravila v celice.¹

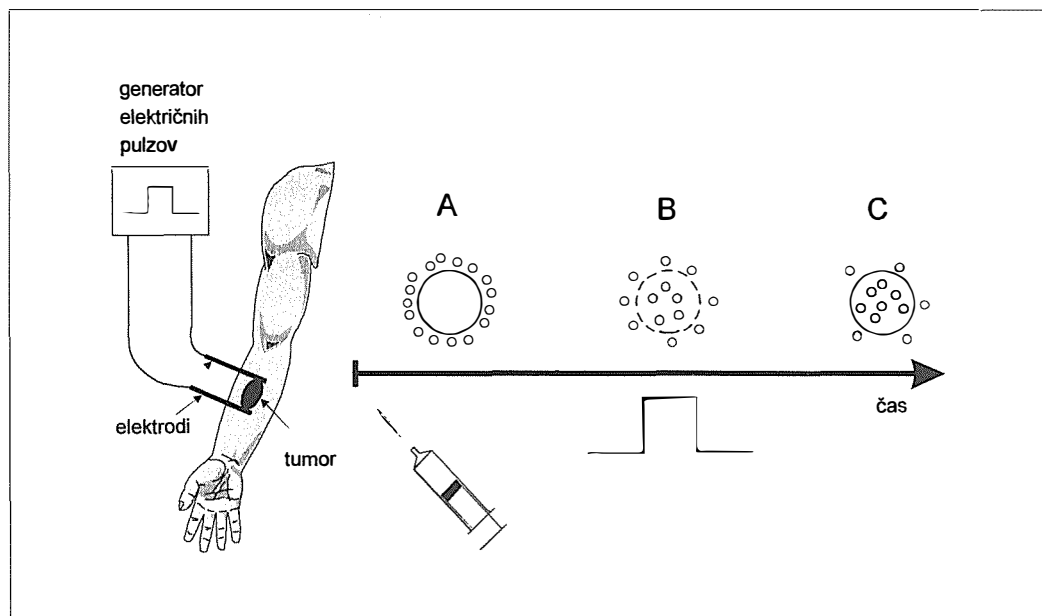
Elektroporacija kot dostavljanje zdravil

Elektroporacija je fizikalni način dostavljanja zdravil. Z električnimi pulzi visoke napetosti destabiliziramo celično membrano, da na njej nastanejo kratko in dolgoživeče elektropore. Kakšne so te elektropore, do sedaj še niso ugotovili, dokazano pa je, da je to metoda, s katero lahko vnesemo v celico snovi, ki sicer težko prehajajo membrano. To so lahko molekule, ki so prevelike in za njih ni transportnih mehanizmov skozi membrano, ali pa hidrofilne molekule, ki težje prehajajo skozi membrano zaradi svoje kemične sestave. Znano je, da lahko z elektroporacijo vnašamo v celice barvila, protitelesa, DNK in različna zdravila, med njimi tudi kemoterapevtike (Slika 1).^{2,3}

Delovanje elektrokemoterapije

Kadar uporabimo elektroporacijo za vnos citostatikov v celice, imenujemo to metodo elektrokemoterapija.² Ko z električnimi pulzi enosmerne napetosti povzročimo destabilizacijo celične membrane moramo seveda zagotoviti zadostno količino citostatika ob celici. Zaradi olajšanega prehoda preide v celico večja količina citostatika. Za elektrokemoterapijo so primerni citostatiki, ki težko prehajajo celično membrano, a so zelo učinkoviti znotraj celice. Poznamo dva citostatika, ki sta uporabna v elektrokemoterapiji: bleomicin in cisplatin. Bleomicin je bil prvi, ki so ga uporabili. Dokazali so, da z elektroporacijo povečamo njegovo citotoksičnost za več sto krat.⁴ Citotoksičnost cisplatina se poveča za 70 krat, kar je sicer manj kot pri bleomicinu, a je zato cisplatin sam dosti bolj citotoksičen, saj je njegova prehodnost skozi membrano le delno otežena.⁵

Prednost te metode dostavljanja zdravil je, da jo lahko uporabimo *in vivo* na tumorjih poskusnih živali in v zadnjem času tudi pri zdravljenju tumorjev na koži in v podkožju bolnikov z rakom. Do sedaj je bilo narajenih veliko predkliničnih študij na različnih tumorjih miši in podgan.¹ Kemoterapevtik vbrizgamo intravenozno ali intratumorsko. Ko dosežemo maksimalno koncentracijo citostatika v tumorju, delujemo na tumor z električnimi pulzi. Tudi *in vivo* sta se bleomicin in cisplatin v elektrokemoterapiji pokazala kot zelo uspešna kemoterapevtika. Običajno je potrebno le nekaj minut, da dosežemo maksimalno koncentracijo kemoterapevtika v tumorju. Električne pulze apliciramo z elektrodama iz nerjavečega jekla, ki ju prislonimo na tumor. Za boljši kontakt med elektrodama in kožo uporabimo prevodni gel. Električni pulzi so pravokotne oblike, običajno z napetostjo/cm 1200-1300 V/cm, frekvenco 1 Hz in dolžino 100 μ s. Dosedanje študije so pokazale, da je potrebno največ 8 pulzov za optimalno elektroporacijo tumorja.



Slika 1. Princip delovanja elektroporacije, kot tri stopenjskega procesa. Začasne, kratkoživeče elektropore nastanejo pri elektroporaciji celice z električnim poljem, ki je višji kot je membranski potencial. Celice elektroporiramo z električnimi pulzi pravokotne oblike, določene amplitude, dolžine 100 μ s in frekvence 1 Hz. Take elektropore se združujejo, po določenem času pa postopoma prihaja do zlepljanja (resealing) elektropor, ne da bi vplivali na preživetje celic.

Figure 1. Principles of electroporation, as three steps process. At electric field intensity higher than a critical threshold, short lived electropores are formed in the plasma membrane. Cells are electroporated with square wave electric pulses of the particular amplitude, pulse length 100 μ s, and frequency 1 Hz. In the second step pores are accumulated and expanded. In the third step electropores are resealing, without affecting cell viability.

Predklinične študije so pokazale, da je elektrokemoterapija z bleomicinom kot tudi s cisplatinom zelo uspešna pri zdravljenju malignega melanoma, karcinomov in sarkomov.^{1,2,6} Rezultati kažejo, da s kombinirano uporabo nizkih doz citostatikov, ki same ne povzročijo večjega protitumorskega učinka, in aplikacijo električnih pulzov, ki nimajo učinka na rast tumorja, v elektrokemoterapiji dosežemo visok odstotek popolnih odgovorov na terapijo. S primernimi dozami lahko dosežemo tudi popolno ozdravitev. Posledice elektrokemoterapije so za normalna tkiva minimalne. Ko odpade krasta, ki se običajno pojavi po tednu ali dveh, je koža po celjenju brez brazgotine. Elektrokemoterapija tudi nima sistemskih stranskih pojavov, pojavljajo se le kontrakcije mišic, ki so izpostavljene električnim pulzom, vendar bo-

lečina izzveni takoj za tem v nekaj sekundah.

Mehanizmi delovanja elektrokemoterapije

Osnovni princip elektrokemoterapije je uporaba električnih pulzov za dostavljanje citostatikov v tumorske celice. Ker so v tumorju prisotne tudi stromalne celice in žilje tumorja, z elektroporacijo celotnega tumorja vplivamo tudi na te celice. V svetlini žil je koncentracija citostatika visoka, zato pričakujemo, da elektroporacija omogoči vnos citostatikov tudi v endotelne celice tumorskih žil. Tudi te, ravno tako kot tumorske celice, propadejo; kot posledica njihovega propada je krvni pretok v tumorju oviran. Taka terapija deluje na krvožilje tumorja in elektrokemoterapija vključuje tudi ta mehanizem delovanja. Pri

zdravljenju tumorjev z elektrokemoterapijo z bleomicinom smo ugotovili, da se pretok krvi v tumorju zelo hitro zmanjša, tako da po 24 urah ne zasledimo več prekrvavitve v tumorju.⁷ Podobno učinkuje tudi elektrokemoterapija s cisplatinom.

Tretji mehanizem delovanja je vpliv samih električnih pulzov na pretok krvi. Njihov učinek je precejšen, saj z električnimi pulzi, kakršne uporabljamo pri elektrokemoterapiji, zmanjšamo pretok krvi na 20%. Po nekaj urah se pa pretok ponovno vzpostavi in v enem dnevu doseže prvotno raven. Zmanjšan pretok krvi skozi tumor zadrži molekule zdravila v tumorju dalj časa, kar pomeni, da ostane v tumorju visoka koncentracija citostatika, in je njegovo delovanje s tem podaljšano.⁸

Zadnji mehanizem, ki je udeležen pri elektrokemoterapiji pa je imunski sistem. Kot enkratna terapija je elektrokemoterapija zelo upešna, vendar vedno ostaja v tumorju nekaj celic, ki niso bile izpostavljene dovolj visokemu električnemu polju za elektroporacijo, in njihova poškodba ni smrtna, zato lahko ponovno začno rasti. Na te celice sicer lahko vplivamo s ponovitvijo elektrokemoterapije. Majhno število preostalih klonogenih celic pa lahko uniči imunski sistem organizma. Ta lahko s svojim delovanjem prispeva k večji uspešnosti terapije. Znano je, da je v imunsko zavrtih živalih elektrokemoterapija dosti manj uspešna.⁹ Zato poskušamo z dodatno imunoterapijo, to je z dodajanjem stimulatorjev imunskega odziva, kot sta IL-2 in TNF- α , povečati uspešnost elektrokemoterapije.^{10,11}

Klinični rezultati

Prvi klinični rezultati elektrokemoterapije so iz leta 1991, ko je Lluís M. Mir z inštituta Gustave Roussy objavil študijo elektrokemoterapije z bleomicinom na bolnikih s ploščato celičnim karcinomom v področju glave in vratu.¹² Od takrat je bilo po vseh do sedaj objav-

ljenih podatkih z elektrokemoterapijo zdravljenih več kot 100 bolnikov, načrtujejo pa se nove klinične študije. Kmalu po objavi prvih rezultatov so se pridružili tudi drugi centri, med njimi tudi Onkološki inštitut Ljubljana. Večina rezultatov je bilo objavljenih o elektrokemoterapiji z bleomicinom na tumorjih ploščato celičnega karcinoma v področju glave in vratu, malignega melanoma, bazalioma, adenokarcinoma in Kaposijevega sarkoma.¹²⁻²² Kmalu za tem, ko smo ugotovili, da je elektrokemoterapija s cisplatinom tako uspešna kot z bleomicinom, smo pričeli načrtovati in tudi izvedli prvo klinično študijo elektrokemoterapije s cisplatinom. Večina bolnikov je imela maligni melanom, poročali pa smo tudi o rezultatih pri ploščato celičnem karcinomu v področju glave in vratu, bazaliomu in adenokarcinomu.^{23,24}

Načini terapije s citostatiki

Uporabljena sta bila dva načina injiciranja bleomicina in cisplatina pred aplikacijo električnih pulzov, intravenozni in intratumorski.

Doza bleomicina pri intravenoznem načinu apliciranja je bila 10-15 mg/m² v bolusu ali 5.6 mg/m² v infuziji. Bleomicin je bil injiciran najmanj 3 min pred aplikacijo električnih pulzov, da smo dosegli maksimalno koncentracijo zdravila v tumorju. Dokazali pa so tudi, da je terapevtsko okno za elektrokemoterapijo do 20 min po injiciranju bleomicina. Bleomicin so injicirali tudi intratumorsko, približno 0.6 mg/cm³ v 30 sekundah, 10 minut pred aplikacijo električnih pulzov.²²

Doza cisplatina pri intravenoznem načinu aplikacije je bila odvisna od standardnega načina zdravljenja bolnikov s kemoterapevtsko shemo, ki je vsebovala cisplatin. Cilj takšnega protokola je bil dokazati, da je mogoče dodatno izboljšato delovanje cisplatina na kožnih lezijah z aplikacijo električnih pulzov. Po protokolu intratumorskega apliciranja cisplatina smo injicirali 0.25 do 2 mg cisplatina, odvisno od velikosti tumorskega nodula (povprečno 1 mg/cm³).^{23,24}

Načini aplikacije električnih pulzov

Princip elektrokemoterapije vključuje aplikacijo pravokotnih električnih pulzov direktno na tumor po injiciranju citostatikov. V študijah so uporabili različno pripravljene elektrode, ki so zelo podobne med seboj. Pristopa sta bila do sedaj dva. Prvi, ki so ga uporabili, je bil aplikacija električnih pulzov s prislonitvijo kovinskih elektrod na kožo. Konstrukcija je bila enostavna, z nosilcem iz izolacijskega materiala, v katerem sta bili vpeti dve kovinski elektrodi z medsebojno razdaljo 6-7 mm (Slika 2). Boljši kontakt med elektrodami in kožo je zagotovil prevodni gel. Električne pulze lahko generiramo s komercialno pripravljenimi aparaturami. V naši študiji smo uporabili elektropulzator Jouan GHT 1287 (Jouan, Francija). Elektroporacijo smo izvedli z 8 pulzi, 1300 V/cm, frekvence 1 Hz, dolžine pulza 100 μ s. Ker je razdalja med elektrodami omejena na 7 mm, je potrebno tumorske nodule, večje od 7 mm, zdraviti z več aplikacijami tako, da po elektroporaciji enega dela nadaljujemo z elektroporacijo sosednjega, dokler ne izvedemo elektroporacije na celotnem predelu tumorja.¹³

Drugi način aplikacije električnih pulzov je z igelnimi elektrodami. Te elektrode so konstruirane tako, da je na nosilcu iz izolacijskega materiala vstavljenih 6 igel. Električni

parametri so enaki kot pri prejšnji vrsti elektrod, le da z njimi apliciramo 6 električnih pulzov. Prednost takih elektrod je, da omogočajo boljšo razporeditev električnega polja tudi v globlje ležečem tkivu. Slabost pa je v tem, da s tem vdramo v organizem in je potrebna dosti večja pozornost pri sterilnosti postopka.²²

Stranski pojavi

Večina študij je bila narejenih brez splošne anestezije, le z lokalno anestezijo. Lokalno apliciramo lidokain v spreju ali injiciramo v okolico tkiva, kjer bomo aplicirali električne pulze. Splošna anestezija je potrebna le v primeru, ko imamo velike tumorje, pri katerih je potrebno veliko aplikacij električnih pulzov. Električni pulzi povzročijo nelagodno pekočo bolečino na koži in kontrakcijo spodaj ležečih mišic, ki jo lahko omilimo s predhodno uporabo analgetikov. Tudi kontrakcije mišic so boleče, vendar jih večina bolnikov dobro prenaša. Prednost je v tem, da po aplikaciji bolniki nimajo več bolečin, po krajšem opazovalnem obdobju lahko odidejo domov in ne potrebujejo posebne oskrbe zdravljenega tumorja, saj ne prihaja do nekroz.¹³

Tabela 1. Klinični rezultati elektrokemoterapije z bleomicinom po intravenoznem in intratumorskem načinu injiciranja pri malignem melanomu

Table 1. Summary of electrochemotherapy with intravenous and intratumor bleomycin clinical trials results on malignant melanoma patients

Inštitucija	Število bolnikov	Število nodulov	Način injiciranja bleomicina	Tip elektrod	Klinični odgovor na zdravljenje (%)			
					NC	PR	CR	OR
Intravenozno								
Tampa	3	10	i.v. infuzija	Ploščate	50	20	30	50
Ljubljana	7	30	i.v. bolus	Ploščate	10	10	80	90
Toulouse	4	54	i.v. bolus	Ploščate	4	87	9	96
Skupno	14	94			11	55	34	89
Intratumorsko								
Tampa	2	8	Intratumorsko	Ploščate	0	0	100	100
Tampa	8	63	Intratumorsko	Igelne	2	13	85	98
Skupno	10	71			1.5	11	87.5	99

Elektrokemoterapija z bleomicinom

V primeru zdravljenja malignega melanoma je odgovor na kemoterapijo v območju med 20-45%, od tega je manj kot 5% popolnih odgovorov. V Tabeli 1 so navedeni rezultati študij elektrokemoterapije, ki so bile opravljene na bolnikih z malignim melanomom. Skupno število bolnikov, ki so bili zdravljeni, je bilo 24, skupno število tumorjev je bilo 165. Študije so bile opravljene v treh centrih za zdravljenje raka, med njimi tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana.²² Vsi bolniki, ki so bili vključeni v študije, so bili pred tem zdravljeni z drugimi vrstami standardnih zdravljenj, kirurgijo, radioterapijo ali kemoterapijo. V tabeli so prikazani rezultati tako po intravenoznem kot tudi po intratumorskem načinu injiciranja bleomicina. Elektrokemoterapija po intravenoznem injiciranju bleomicina je bila uspešna pri 89% zdravljenih tumorjev, od tega je bilo 34% popolnih odgovorov. Popolni odgovori so se pojavili po dveh tednih in v daljšem opazovalnem času do enega leta ni bilo ponovne rasti tumorjev na mestu terapije.

Intratumorska aplikacija bleomicina se je pokazal uspešnejša pri zdravljenju melanomskih zasevkov kot intravenozna. Objektivni odgovor je bil dosežen pri 99% tumorjev, zdravljenih z elektrokemoterapijo, od teh je bilo kar 87.5% popolnih odgovorov in tudi po 20 mesecih opazovalnega obdobja ni prišlo do ponovne rasti tumorjev. Niti pri intravenozni niti pri intratumorski aplikaciji ta terapija ni preprečila rasti novih tumorjev na drugih lo-

kalizacijah kljub visoki uspešnosti elektrokemoterapije pri zdravljenju zasevkov.²²

Elektrokemoterapija s cisplatinom

Po uspešnih predkliničnih študijah smo začeli s klinično raziskavo elektrokemoterapije s cisplatinom pri bolnikih s kožnimi zasevki različnih tumorjev. Glavna lokalizacija, pri kateri smo vključili največ bolnikov, je bila maligni melanom, poleg tega pa so opisani tudi primeri zdravljenja ploščato celičnega karcinoma glave in vratu, bazalioma in adenokarcinoma.²³

Intravenozni način injiciranja cisplatina nismo testirali kot samostojni način zdravljenja, temveč kot izboljšanje učinka na dostopnih tumorjih z aplikacijo električnih pulzov ob standardni kemoterapiji z infuzijo cisplatina. Naši še neobjavljeni podatki na šestih bolnikih s kožnimi zasevki malignega melanoma kažejo, da elektroporacija tumorjev poveča učinek cisplatina. Ugotovili smo tudi, da je po elektrokemoterapiji učinek trajnejši, saj je prišlo do ponovne rasti tumorjev kasneje kot pri tumorjih, zdravljenih samo s kemoterapijo.

Intratumorski način injiciranja cisplatina pri elektrokemoterapiji se je pokazal uspešnejši kot intravenozni.²⁴ V študijo je bilo vključenih 10 bolnikov z malignim melanomom, ki so bili pred tem zdravljeni z drugimi vrstami standardnih zdravljenj, kirurgijo, radioterapijo ali kemoterapijo (Tabela 2). Cisplatin smo injicirali intratumorsko, takoj za tem pa aplicirali električne pulze, tako da smo po-

Tabela 2. Klinični rezultati elektrokemoterapijo po intratumorskem načinu injiciranja cisplatina pri 10 bolnikih z malignim melanomom, štiri tedne po terapiji

Table 2. Summary of electrochemotherapy with intratumor cisplatin clinical trial results on 10 malignant melanoma patients, four weeks after therapy

Terapija	Število nodulov	Klinični odgovor na zdravljenje				
		PD Št. (%)	NC Št. (%)	PR Št. (%)	CR Št. (%)	OR Št. (%)
Kontrola	22	14 (64)	8 (36)			0 (0)
Električni pulzi	2	1 (50)	1 (50)			0 (0)
Cisplatin	27	9 (33)	8 (30)	5 (19)	5 (19)	10 (38)
Elektrokemoterapija	82	6 (7)	12 (15)	8 (10)	56 (68)	64 (78)



Slika 2. Učinek elektrokemoterapije s cisplatinom na kožne zasevke malignega melanoma. Po intratumorskem injiciranju cisplatina smo na tumor aplicirali osem električnih pulzov. Aplikator sestavljajo dve ploščati elektrodi vpeti v nosilec, ki je iz izolacijskega materiala. Viden je dober učinek terapije v različnih časovnih intervalih. Leto in pol po terapiji ni prisotnosti tumorja z dobrim kozmetičnim učinkom in le manjšo brazgotino.

Figure 2. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cisplatin on skin metastases of malignant melanoma. After intratumoral cisplatin injection on the cutaneous nodule electric pulses were applied. Applicator consisted of two plate electrodes fixed in insulating holder. Good antitumor effect is demonstrated at various time points after the treatment. Also good cosmetic effect is seen.

krili celotno tumorsko maso. V študijo je bilo vključenih 133 zasevkov različnih velikosti (od 2 do 3000 mm³), od teh je bilo 133 zdravljenih z elektrokemoterapijo, 27 samo s cisplatinom, 2 samo z električnimi pulzi, 22 je bilo kontrolnih. Štiri tedne po zdravljenju smo dosegli objektivni odgovor pri 78% zasevkov, ki so bili zdravljeni z elektrokemoterapijo in pri 38% zasevkov, ki so bili zdravljeni samo s cisplatinom. Aplikacija samo električnih pulzov na tumorje ni vplivala na njihovo rast. Bolniki so dobro prenašali zdravljenje z elektrokemoterapijo, z minimalno brazgotino in depigmentacijo kože. Po daljšem opazovalnem času (124 tednov) smo ugotovili, da je bila elektrokemoterapija s cisplatinom uspešna pri kontroli rasti 77% tumorjev zdravljenje samo s cisplatinom pa v 19%, kar je visoko značilna razlika (Slika 2).

Perspektive zdravljenja z elektrokemoterapijo

Elektrokemoterapija z opisanimi elektrodami je zelo uspešen način zdravljenja površinskih tumorjev. V veliko primerih je takšno zdravljenje potrebno, saj je pogosto treba premagati problem lokalne rasti tumorja in težave, ki jih ta rast povzroča. Prednost take terapije z intratumorskim injiciranjem citostatikov je v uspešnem zdravljenju ponovno zraslih tumorjev, ki se pojavljajo v že obsevanem področju ali v področju kirurške brazgotine. Poseben problem predstavljajo področja, ki so slabo prekravljena in nedostopna za sistemsko terapijo. Elektrokemoterapija z intratumoskim injiciranjem citostatikov je v teh primerih uspešna.

Z razvojem novih elektrod, ki bodo omogočale elektroporacijo obsežnejših tumorskih

mas, bo mogoče enostavneje zdraviti tudi večje tumorje. Igelne elektrode omogočajo tudi zdravljenje tumorjev v notranjih organih. Nekaj kliničnih študij o zdravljenju jetrnih zasevkov že poteka. Prednost elektrokemoterapije je tudi v tem, da aplikacija električnih pulzov začasno ustavi pretok krvi, zato je nevarnost krvavitve tudi dobro prekrvavljenih tumorjev majhna.²⁵

Elektrokemoterapija je bila uspešna na vseh do sedaj zdravljenih tumorjih. Razlog za to sta bleomicin in cisplatin, ki sta zelo citotoksična, ko se vežeta na DNK, z elektroporacijo pa jima omogočimo njuno delovanje. Seveda lahko pričakujemo, da se bodo nekateri tumorji boljše odzivali na eno vrsto citostatikov kot na drugo. Zaenkrat rezultati kažejo, da je odzivnost malignega melanoma nekoliko večja na elektrokemoterapijo z bleomicinom, kot s cisplatinom, za druge vrste tumorjev pa je to še potrebno ugotoviti. Obenem moramo upoštevati, da je cisplatin sam tudi dokaj uspešen pri zdravljenju, predvsem ko ga injiciramo intratumorsko. Zato lahko pričakujemo večjo varnost kombiniranega delovanja elektrokemoterapije s cisplatinom, kot samega cisplatina, saj z elektroporacijo ne uspemo vedno začasno destabilizirati membrane vseh celic v tumorju.^{22,24}

Aplikacija električnih pulzov na tumor, i.e. elektroporacija, ima še vrsto drugih biomedicinskih aplikacij. Če naštejemo samo nekatere: podaljšano zadrževanje zdravil v tumorju zaradi začasne ustavitve pretoka krvi v tumorju, uporaba v kombinaciji z bioreduktivnimi drogami, ki uspešno delujejo v značajni koncentraciji kisika in uporaba v elektrogenski terapiji za vnos genov v celice in vivo ter vnos drugih snovi, ki so se tudi pokazale kot zanimive, npr. BSH pri terapiji z zajetjem nevtronov v boru. Elektrokemoterapija lahko ima tudi pomembno mesto pri dostavljanju radiosenzibilizatorjev v tumorje, med njimi tudi bleomicina in cisplatina.

Zaključek

Na koncu bi radi poudarili, da je elektrokemoterapija v zasnovi lokalni način zdravljenja, ki uvaja fizikalni pristop dostavljanja zdravil, uveljavljenih citostatikov v široki klinični praksi. Elektrokemoterapija je trenutno zelo uspešna pri zdravljenju dostopnih kožnih zasevkov malignega melanoma in tudi drugih vrst tumorjev. Z razvojem in izpopolnitvijo njenega tehničnega postopka lahko pričakujemo, da bo uporabna tudi pri zdravljenju globlje ležečih tumorjev in tumorjev v notranjih organih. Ne smemo pozabiti tudi drugih prednosti, kot so enostavnost postopka, kratek čas, ki je potreben za terapijo, in dejstva, da je izvedljiva tudi kot ambulanten poseg.

Zahvala

Zahvaljujemo se Ministrstvu za znanost in tehnologijo Republike Slovenije, ki je finančno podprlo projekt.

Literatura

1. Serša G. Electrochemotherapy: Animal model work review. In: Jaroszeski MJ, Heller R, Gilbert R, eds. *Methods of molecular medicine. Electrically mediated delivery of molecules to cells*. Totowa: Humana Press;1999; 37: 119-36.
2. Mir LM, Orlowski S. Mechanisms of electrochemotherapy. *Adv Drug Deliver Rev* 1999; 35: 107-18.
3. Maček Lebar A, Serša G, Čemažar M, Miklavčič D. Elektroporacija. *Med Razgl* 1998; 37: 339-54.
4. Orlowski S, Belehradek JrJ, Paoletti C, Mir LM. Transient electroporabilization of cells in culture. Increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 4727-33.
5. Serša G, Čemažar M, Miklavčič D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum(II) in mice. *Cancer Res* 1995; 55: 3450-5.

6. Jaroszeski MJ, Gilbert R; Heller R. Electrochemotherapy: An emerging drug delivery method for the treatment of cancer. *Adv Drug Deliver Rev* 1997; **26**: 185-97.
7. Serša G, Čemažar M, Miklavčič D, Chaplin DJ. Tumor blood flow modifying effect of electrochemotherapy with bleomycin. *Anticancer Res*, 1999; in press.
8. Serša G, Čemažar M, Parkins CS, Chaplin DJ. Tumour blood flow changes induced by application of electric pulses. *Eur J Cancer* 1999; **35**: 672-7.
9. Serša G, Miklavčič D, Čemažar M, Belehradek JrJ, Jarm T, Mir LM. Electrochemotherapy with CDDP on LPB sarcoma: Comparison of the antitumor effectiveness in immunocompetent and immunodeficient mice. *Bioelectroch Bioener* 1997; **43**: 279-83.
10. Mir LM, Roth C, Orlowski S, Quintin-Colonna F, Fradelizi D, Belehradek JrJ, Kourilsky P. Systemic antitumor effects of electrochemotherapy combined with histoincompatible cells secreting interleukin-2. *J Immunother* 1995; **17**: 30-8.
11. Serša G, Čemažar M, Menart V, Gaberc-Čurin V, Miklavčič D. Anti-tumor effectiveness of electrochemotherapy with bleomycin is increase by TNF- α (on SA-1 tumors in mice. *Cancer Letters* 1997; **116**: 85-92.
12. Mir LM, Belehradek M, Domenge C, Orlowski S, Poddevin B, et al. Electrochemotherapy, a novel antitumor treatment: First clinical trial. *CR Acad Sci Paris* 1991; **313**: 613-8.
13. Mir LM, Glass LF, Serša G, Teissie J, Domenge C, Miklavčič D, et al. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumors by electrochemotherapy. *Br J Cancer* 1998; **77**: 2336-42.
14. 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.
15. Domenge C, Orlowski S, Luboinski B, De Baere T, Belehradek JrJ, Mir L M. Antitumor electrochemotherapy. New advances in the clinical protocol. *Cancer* 1996; **77**: 956-63.
16. Heller R, Jaroszeski M, Glass F, Messina JL, Rapaport DP, Fenske NA, et al. Phase I/II trial for the treatment of cutaneous and subcutaneous tumors using electrochemotherapy. *Cancer* 1996; **77**: 964-71.
17. Reintgen DS, Jaroszeski MJ, Heller R. Electrochemotherapy, a novel approach to cancer. *The Skin Cancer Foundation Journal* 1996; **14**: 17-19.
18. Glass L F, Jaroszeski M, Gilbert R, Reintgen DS, Heller R. Intralesional bleomycin-mediated electrochemotherapy in 20 patients with basal cell carcinoma. *J Am Acad Derm* 1997; **37**: 596-9.
19. Panje W R, Hier M P, Garman G R, Harrel E, Goldman A, Bloch I. Electroporation therapy of head and neck cancer. *Am Otol Rhinol Laryngol* 1998; **107**: 779-85.
20. Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS, Puleo CA, DeConti RC, Gilbert RA, Glass LF. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer* 1998; **83**: 148-57.
21. Kubota Y, Mir LM, Nakada T, Sasagawa I, Suzuki H, Aoyama N. Successful treatment of metastatic skin lesions with electrochemotherapy. *J Urol* 1998; **160**: 1426.
22. Heller R, Gilbert R, Jaroszeski MJ. Clinical applications of electrochemotherapy. *Adv Drug Deliver Rev* 1999; **35**: 119-29.
23. Serša G, Štabuc B, Čemažar M, Jančar B, Miklavčič D, Rudolf, Z. Electrochemotherapy with cisplatin: Potentiation of local cisplatin antitumor effectiveness by application of electric pulses in cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 1213-8.
24. Serša G, Štabuc B, Čemažar M, Miklavčič D, Rudolf Z. Electrochemotherapy with cisplatin: Clinical experience in malignant melanoma patients. *Clin Cancer Res* 1999; in press.
25. Ramirez LH, Orlowski S, An DJ, Bindoula G, Djodic R, Ardouin P et al. Electrochemotherapy of liver tumours in rabbits. *Br J Cancer* 1998; **77**: 2104-11.

Ocena rezultatov vakcinacije z dendritičnimi celicami pri zdravljenju raka pri ljudeh

Critical issues regarding dendritic cell vaccination for human cancer

Frank O. Nestle

Department of Dermatology, University of Zurich Medical School, Zurich, Switzerland

Povzetek: Melanom je imunogeni tumor z znanimi tumorskimi antigeni. Pomemben terapevtski cilj je indukcija specifičnih citotoksičnih T limfocitov (CTL) proti melanomu. Dendritične celice (DC) so se v večjih mišjih modelih pokazale kot primerne za indukcijo specifičnih CTL proti melanomu. Razpravljali bomo o trenutnih rezultatih pri uporabi DC za zdravljenje raka pri ljudeh, kot je pridobivanje in uporaba humanih DC, uporaba nadomestnih helperskih antigenov, različnih metodah za odkrivanje za antigen specifičnih imunskih odzivov. Predstavili bomo tudi nekaj naših kliničnih ugotovitev, ki obravnavajo vakcinacijo bolnikov z melanomom v IV stadiju in razpravljali o vzrokih za neodzivnost na zdravljenje.

Ključne besede: melanom - zdravljenje, imunologija; dendritične celice; T-limfociti citotoksični; novotvorbe, vakcine

Abstract: Melanoma is an immunogenic tumor with defined tumor antigens. An important therapeutical aim is the induction of anti-melanoma specific cytotoxic T-lymphocytes (CTL). Dendritic cells (DC) as natural adjuvant have proven to be suitable for the induction of anti-melanoma specific CTL in several murine models. We will discuss current issues in the use of DC for treatment of human cancer such as the generation and application of human DC, use of surrogate helper antigens, various methods to detect antigen-specific immune response and briefly touch on some of our clinical data relating to vaccination of stage IV melanoma patients. Finally, we will propose reasons for missing response to DC therapy.

Key words: melanoma - therapy - immunology; dendritic cells; T-lymphocytes, cytotoxic; cancer vaccines

Uvod

Dendritične celice (DC) ščitijo imunski sistem in predstavljajo antigen perifernih tkiv, kot je koža, sekundarnim limfatičnim organom, kot so bezgavke.¹ So visoko specializirane anti-

gen-prezentirajoče celice (APC) za aktivacijo za antigen specifičnih efektorskih T celic, ki recirkulirajo v sekundarnih limfatičnih organih. V zadnjih desetih letih je porast razumevanja biologije DC odprl nove možnosti za aplikacijo teh celic v imunoterapiji raka. Predstavili bomo zadnje izsledke pridobivanja in aplikacije DC, uporabo nadomestnih helperskih antigenov, različne metode za odkrivanje za antigen specifičnih imunskih odgovorov,

Naslov avtorja: Frank O. Nestle, M.D., Department of Dermatology, University of Zurich Medical School, Gloriastrasse 31, 8091 Zurich, Switzerland. Tel: +41 1 255 2550; Fax: +41 1 225 4403; E-mail: nestle@derm.unizh.ch

na kratko bomo predstavili nekaj naših kliničnih izsledkov o vakcinaciji bolnikov z melanomom v IV stadiju, s pulzom DC, povzročeni z antigenom. Nazadnje bomo predlagali razloge za neodzivnost odgovora na terapijo z DC.

Pridobivanje DC

Še pred nekaj leti je bila izolacija in pridobivanje DC časovno zamudna in komplicirana, kar je uspelo le nekaterim raziskovalnim skupinam. Z možnostjo diferenciacije DC, v prisotnosti nekaterih citokinov, npr. IL-4 in GM-CSF, od plastičnih adherentnih prekursorjev monocitov, se je povečalo število raziskav DC in možne terapevtske aplikacije le teh.^{2,3} Istočasno so prenehali veljati kriteriji, ki so pred tem zadostovali za definicijo DC.

Nekatera ključna vprašanja pri trenutnih raziskav DC so: je plastična adherentna celica, ki je pridobljena iz krvnih monocitov v mediju brez seruma in v prisotnosti IL-4 in GM-CSF, v sedmih dneh, resnična DC? Kako stabilen je fenotip omenjene celice in koliko je zrela? Je potreben dodaten maturacijski stimulus za stabilni fenotip omenjene celice in za bolj potentno T-celično stimulatívno kapaciteto? Kakšna je migratorna kapaciteta različnih tipov DC? Katera DC je bolj primerna za specifični T-celični odgovor *in vivo* proti tumorskemu antigenu, nezrela ali zrela?

Ker dihotomnost nezrele in zrele DC ni zlahka prenosljiva iz človeka na miš, so odgovori na takšna vprašanja težka, pri modelih z glodalci. Obsežne raznolike klinične pilotne študije, s skrbno načrtovanimi in izvedenimi sistemi interpretacije rezultatov, nam bodo dale odgovor za optimalno metodo priprave DC. V času začetka klinične aplikacije DC je bila edina tehnika pridobivanja DC v telečjem serumu (FCS) z IL-4 in z granulocitnim/makrofagnim stimulacijskim faktorjem kolonije (GM-CSF). FCS-DC nosijo veliko količino MHC molekul in kostimulatornih molekul na

svoji površini in so potentni stimulatorji T celic. Od svojih dvojnikov, ki so pridobljeni v mediju brez seruma, se razlikujejo z večjo ekspresijo kostimulatornih molekul in z boljšo T celično stimulatívno kapaciteto. Rajši uporabljamo DC, ki so pridobljene brez seruma. Zadovoljiva maturacijska stimulanta bi bila LPS in CD40L, vendar nista na voljo v zadostni količini za klinično uporabo. Za indukcijo maturacije DC smo pričeli uporabljati monocitni supernatant, ki se je izkazal kot primeren.^{4,5} Kjub temu ima supernatant slabost, namreč induktorji maturacije, citokini, se lahko spreminjajo od pripravka do pripravka. Zaradi tega uporabljamo kot maturacijske stimulse mešanico citokinov IL-1, IL-6, TNF- α +/- PGE2.⁶ Takšna mešanica zagotavlja zanesljivo maturacijo DC in stabilen fenotip s potentno T celično stimulatívno kapaciteto. Za kontrolo kvalitete uporabljamo markerje vezane na funkcijo CD, kot so CD 80, CD 86, CD 40 in HLA-DR. Nadomestni markerji zrelih DC, kot je CD 83, so lahko koristni, vendar korelacija ekspresije CD 83 z imunološko in klinično učinkovitostjo še ni dokazana.

Uporaba DC

Vnos DC v bolnika je pomembnejše vprašanje, kot je pridobivanje DC. Možnih je več načinov, kot so intravenozni, intradermalni, subkutani ali intranodalni. Več raziskovalnih skupin uporablja intravenozni način vnosa. Injicirane DC se sprva transportirajo do pljuč, kar vodi do razpada DC antigenskih kompleksov in to je lahko zaskrbljujoče. Prosti disseminirani antigeni lahko v telesu sprožijo nepačen imunološki odziv, kar lahko privede do tolerance, namesto do imunološke aktivacije. Za pridobivanje zadostnih DC prekursorjev se uporablja intravenska aplikacija velikega števila DC, kar zahteva levkoferezo; slednja je za bolnika naporen in neprijeten postopek. Če ekstrapoliramo podatke, ki so dobljeni iz živalskih modelov, se zdi intradermalna apli-

kacija vnosa DC primerna. Domneva se, da intradermalno vnesene DC migrirajo iz aferentnih limfnih vodov do bezgavk. Dosedanje študije niso z zanesljivostjo potrdile migratorno kapaciteto *in vivo* vnesenih DC. Migratorna kapaciteta in število DC, ki se transportirajo do bezgavk, sta ključni vprašanji nadaljnjih študij.

V času naše raziskave še niso bili na voljo zadovoljujoči podatki o migratorni kapaciteti humanih DC, zato smo se odločili, da bomo injicirali DC v inguinalne bezgavke pod kontrolo ultrazvoka. Kot smo že povedali, je bezgavka primerno mesto, kjer komunicirata DC in T celice in je tako, gledano teoretično, zaželjeno mesto iniciranja z antigeni vezane DC. Injicirali smo 1×10^6 DC v 500 μ l fosfatnega pufra (PBS). Injiciranje je potekalo pod kontrolo z ultrazvokom. Porast hipohogena območja v bezgavki je odgovarjalo injiciranemu mediju z DC. Uspešnost injiciranja je zelo visoka in reproducibilna.

Hemocianin (KLH) kot nadomestni helperski antigeni

Peptidno pulziranje DC bo verjetno generiralo samo nekaj specifičnih kompleksov peptidov z MHC, tako da bodo tekmovali z nizko vezavno afiniteto lastnih peptidov in z označevanjem nekaterih »praznih« MHC površinskih molekul razreda I. Pod temi pogoji obstaja majhna verjetnost za nastanek citotoksičnih T celic (CTL), brez dodatnih signalov. Šibki antigeni, kot so tumorski antigeni, sami po sebi niso učinkoviti za tvorbo učinkovitih specifičnih CTL, kar je bilo dokazano na večih živalskih modelih. Takšen dodaten signal zagotavljajo citokini ali posebni helperski T limfociti. Sklepali smo, da bi nadomestni helperski antigen general zadostne helperske signale. Izbrali smo hemocianin (KLH), neoantigen z visoko potentno imunostimulatorno kapaciteto, ki je pridobljen iz polžev. Takšen antigen nam dopušča

(i) kontrolo indukcije odgovora CD 4 pozitivnih helperskih T celic in (ii) predstavitev potentnega T celičnega odgovora na mestu aktivacije T celic, torej v injicirani bezgavki. KLH je prinešen k DC eksogeno, preko antigenske predstavitve in po intranodalnem injiciranju inducira zelo močen KLH specifični spominski odgovor *in vivo*. Mnogo KLH specifičnih spominskih T celic v injiciranih bezgavkah prispeva k maturaciji in indukciji produkcije DC s pomočjo IL-12, preko CD 40/ CD 40 L signaliziranja in tudi vodi do nastanka »super aktiviranih« DC, ki so sposobne aktivirati ubi- jalske T celice brez prisotnosti pomagalk.^{7,8}

Zaznavanje od antigena specifičnega imunskega odgovora

Zaznavanje od antigena specifičnega imunskega odgovora je pomemben nadomestni marker kon trole za učinkovitost strategije vakcinacije, čeprav bo korelacija s kliničnim odgovorom najpomembnejše vprašanje. Klasična pot detekcije aktivnosti CTL je merjenje litične aktivnosti označenih tarčnih celic s ⁵¹Cr. Ker je pogostotst prekurzorjev nizka, je za zadostno detekcijo CTL s citotoksičnimi analizami potrebna dva do trikratna *in vitro* restimulacija. Takšne tehnike so časovno zamudne in lahko privedejo do artefakta, ki omejuje kvantitativne analize. Ta metoda je navkljub vsemu zlati standard za merjenje litične aktivnosti efektorskih celic, torej tiste funkcionalne aktivnosti, ki jo želimo inducirati *in vivo*. Nedavno so predstavljene metode, ki merijo sproščanje citokinov iz CTL, po stiku z antigenom. Citokine je mogoče izmeriti z ELISA-o (ELISPORT), ali jih intracelularno kvantificirati s pretočno citometrijo, po predhodnem barvanju. Težave z ELISPORT metodo je nizka reproducibilnost, zaradi različne individualne subjektivne ocene rezultatov. Druga težava je v tem, da detekcija sproščanja citokinov ne korelira nujno z citolitično aktivnostjo določene celice. Mi smo

izvedli dodatno metodo testiranja specifičnih imunskih odgovorov na peptid, zakasnele hipersenzitivnosti (DTH). Sam peptid ali DC s peptidom so bili injicirani intradermalno, na mestu katere se je pojavila induracija in eritem po 48 urah. Pri vseh naših bolnikih smo dobili zelo dobro korelacijo med pozitivnim DTH odgovorom in kliničnim odzivom. Ta tehnika je pomembna tako za bolnike kot za zdravnike, ker slednji lahko nemudoma opazujejo morebitno pojavnost ali odsotnost imunoreaktivnosti. DTH testiranje s peptidom je bilo uspešno uporabljeno v različnih mišjih modelih.⁹ Pri ljudeh smo opazili tudi pojav specifičnih T celic proti peptidu, na mestu injiciranja.¹⁰

Trenutno potekajo razprave o uporabi HLA-peptidnih tetramernih kompleksov.¹¹⁻¹³ Po biotilaciji smo pripravili tetramerno strukturo z dodanim streptavidinom, ki je bil fluorescentno označen. Takšni kompleksi se vežejo na specifične T celice, ki se lahko odkrivajo s pretočno citometrijo. Pomanjkljivost je nizka senzitivnost, ki je pogosto potrebna za pri *in vitro* restimulaciji T celic za specifični antigen. S tetrameri ne moremo odkriti T celic s spreminjajočo se ali z nizko afiniteto, ki pa so pomembne predvsem pri vakcinaciji proti lastnim antigenom (diferencijski antigeni pri melanomu).

Stranski učinki

Pri zdravljenju 30 bolnikov z napredovalim melanomom, s peptidom ali z lizatoma pulznih DC, nismo zaznali pomembnih stranskih učinkov. Pri nekaj bolnikih smo zaznali blag porast telesne temperature po vakcinaciji ali boleče bezgavke. Ker smo uporabili peptidne antigene, ki smo jih pridobili iz melanocitnih diferenciacijskih antigenov, se lahko pojavijo avtoimunim podobne reakcije. V času vakcinacije se lahko pojavi progresivni vitiligo ali depigmentacija melanocitnih nevusov. Težjih destruktivnih avtoimunih reakcij nismo zaznali, razen indukcijo protiteles proti ščit-

ničnim receptorjem, proti jedrnih protiteles in revmatoidnega faktorja, pri nekaterih bolnikih.

Klinični rezultati

Čeprav je indukcija specifičnega imunskega odziva proti antigenu pomemben dejavnik kontrole uspešne vakcinacije, je bil naš cilj regresija tumorskih lezij. Za evaluacijo bolnikov, ki so se odzvali na terapijo, smo oblikovali natančen kriterij. Poseben pomen smo pripisali objektivni hitrosti odziva (tako popolnega kot delnega), trajanje odziva, kot tudi lokaciji metastaz, ki so regrediirale. Pri več kot 30 zdravljenih bolnikih so objektivne hitrosti odziva v skladju s predhodno objavljenimi raziskavami. Trenutno potekajo tudi mnoge multicentrične študije, v katerih se obravnavajo različni režimi zdravljenja napredovelega melanoma z DC vakcinacijo in rezultati bi morali pokazati dejansko klinično učinkovitost DC vakcinacije. Obstaja več zanimivih kliničnih opažanj, o katerih lahko razpravljamo. Tako je večkrat opisan popoln odziv na terapijo, ki je trajal 2 leti; to kaže na dolgotrajni anti tumorski učinek. Rezultati neobjavljenih preliminarnih študij kažejo na to, da bi morda bila ponovljena vakcinacija potrebna za vzdrževanje učinka terapije. Tumorska regresija se pojavi v različnih organih, kot so pljuča, žlezi slinavki, bezgavkah in v koži. Obstaja zelo dobra korelacija med odgovorom na terapijo in imunskim odzivom. Ponavljajoča se vakcinacija je morebiti koristna za bolnike in odgovor na vakcinacije korelira z imunskim odzivom. Pri vseh bolnikih, razen pri enem, ki so bili vključeni v naše prejšnje raziskave, je bila s 4h-kromom dokazana indukcija od peptida specifičnih CTL. Ena od dogem imunoterapije je bila, da samo bolniki z majhnim tumorjem lahko odreagirajo na terapijo z DC vakcinacijo. Dokazali smo, da lahko tudi bolniki z obsežnim tumorjem odreagirajo na vakcinacijo z DC; odgovor je v veliki meri odvisen od eks-

presije tarčnih antigenov na tumorskih celicah in ne od velikosti tumorja.

Razlogi za neodzivnost na zdravljenje

Medtem ko obstaja zmerni optimizem in čedalje več dokazov, da lahko DC vakcinacija zelo dobro inducira imunski odziv na specifični antigen in posledično na klinični odziv obolelih za rakom, pa je malo znanega, zakaj se nekateri bolniki na zdravljenje ne odzivajo. Predpogoj za uspešno uničevanje celic je ekspresija peptidov/MHC na površini melanomskih celic, ki jih lahko prepoznavajo ubijalski T limfociti. Najbolj sposobne celice ubijalke, ki so inducirane s super aktiviranimi DC, ne morejo uničevati tarčnih celic, če tarčni kompleksi niso izraženi na tarčni celici. Tumorski antigen se mora izraziti na površini tumorske celice. Večina proteinov se v proteasomih razcepi v manjše peptide. Slednji se transportirajo v endoplazemski retikulum, kjer se vežejo z MHC kompleksi. Kompleksi peptidov/MHC se končno izrazijo na celični površini, kjer jih prepoznavajo T celice ubijalke. Na sveže ekscidiranih metastazah *in situ* smo proučevali ekspresijo različnih proteinov, ki so bili potrebni za antigensko procesiranje in za izražanje na celični površini. Pri vseh bolnikih, ki se na terapijo z DC niso odzivali, smo opazili poškodbe in izgube različnih molekul, ki so potrebne za procesiranje antigenov in za njihovo izražanje na celični površini. Zaključimo lahko, da tudi pri najboljšem režimu vakcinacije bolnikov z napredovalim melanomom ne moremo zaznati kliničnega odgovora v visokem odstotku. Tako bi s pre-screeningom v primerih imunskega pobega lahko zagotovili večji uspeh terapije z vakcinacijo

Literatura

- Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells in the control of immunity. *Nature* 1998; **392**: 245-52.
- Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin-4 and downregulated by tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 1994; **179**: 1109-18.
- Romani N, Gruner S, Kämpgen E, Lenz A, Trockenbacher B, Konwalinka G, et al. Proliferating dendritic cell progenitors in human blood. *J Exp Med* 1994; **180**: 83-93.
- Romani N, Reider D, Heuer M, Ebner S, Kampgen E, Eibl B, et al. Generation of mature dendritic cells from human blood. An improved method with special regard to clinical applicability. *J Immunol Methods* 1996; **196**: 137-51.
- Bender A, Sapp M, Schuler G, Steinmann RM, Bhardwaj N. Improved methods for the generation of dendritic cells from nonproliferating progenitors in human blood. *J Immunol Methods* 1996; **196**: 121-35.
- Jonuleit H, Kuhn U, Muller G, Steinbrink K, Paragnik L, Schmitt E, et al. Pro-inflammatory cytokines and prostaglandins induce maturation of potent immunostimulatory dendritic cells under fetal calf serum-free conditions. *Eur J Immunol* 1997; **27**: 3135-42.
- Lanzavecchia A. License to kill. *Nature* 1998; **393**: 413-4.
- Ridge JP, di Rosa F, Matzinger P. A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4+ t-helper and a T-killer cell. *Nature* 1998; **393**: 474-7.
- Puccetti P, Bianchi R, Fioretti MC, Ayroldi E, Uyttenhove C, Peel AV, et al. Use of a skin test to determine tumor-specific CD8+ T cell reactivity. *Eur J Immunol* 1994; **24**: 1446-52.
- Nestle FO, Lijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide or tumor lysate pulsed dendritic cells. *Nature Med* 1998; **4**: 328-32.
- Ogg GS, McMichael AJ. HLA-peptide tetrameric complex. *Curr Opin Immunol* 1998; **10**: 393-6.
- Dunbar PR, Ogg GS, Chen J, Rust N, van der Bruggen P, Cerundo V. Direct isolation, phenotyping and cloning of low-frequency antigen-specific cytotoxic T lymphocytes from peripheral blood. *Curr Biol* 1998; **8**: 413-6.
- Altman JD, Moss PAH, Goulder PJR, Barouch DH, McHeyzer WMG, et al. Phenotyping analysis of antigen-specific T lymphocytes. *Science* 1996; **274**: 94-6.

Fotokarcinogeneza Photocarcinogenesis

Aleksej Kansky

Dermatološka klinika UKC, Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Fotokarcinogeneza je zapleten in kompleksen proces. Epidemiološke študije in poskusi na živalih, kažejo, da je najpomembnejši činitelj ultravijolična (UV) svetloba z valovno dolžino med 320 in 280 nm. UV žarki lahko okvarjajo neposredno molekule deoksiribonukleinske kisline (DNK) v jedrih celic, pomembnejša pa je aktivacija različnih molekul, ki prehajajo v ekscitirano stanje ter se nato spojijo z DNK v fotoadukte. Ekscitirano stanje traja le delce sekunde, ko preneha, se sproščajo različne oblike energije, pri čemer prihaja do okvare celic in njihovih organel, kakor tudi do nastanka različnih škodljivih spojin kot so n. pr. peroksidi. Za nastanek kožnih karcinomov so pomembni še nekateri drugi procesi: moteno delovanje reparacijskih encimov, imunosupresijski učinek UV svetlobe na limfocite T, kakor tudi aktivnost onkogenov in antionkogenov. Pri vseh naštetih procesih sodeluje tudi dednost, saj vpliva med drugim na občutljivost kože za svetlobo, na reparacijske encime, na občutljivost limfocitov na svetlobo ter na delovanje onkogenov.

Ključne besede: kožne novotvorbe - etiologija; ultravioletni žarki - škodljivi učinki

Abstract: Photocarcinogenesis is a complex and still not fully explored process. Epidemiological studies as well as animal experiments show that wave lengths in the range of 320-280 nm (UV B) are the main pathogenetic factor. Skin complexion and other genetic factors are however also important. The UV B rays are injuring directly the molecules of deoxyribonucleic acids in the nuclei of keratinocytes, fibroblasts and Langerhans' cells, but the inducement of various molecules (chromatophores) into an excited stage is a further pathogenetic mechanism. This situation lasts only fraction of a second and the release of various forms of energy, which follows, is injuring cells and their organel as well as producing noxious products, e.g., peroxides. In the inducement of carcinogenesis further mechanisms are usually coinvolved as an impaired action of reparation enzymes, immunosuppression of T lymphocytes by UV B, expression of oncogenes and antioncogenes and others. A short review of the above mentioned processes is given.

Key words: skin neoplasms- etiology; ultraviolet rays - adverse effects

Najpogostejše okvare kože zaradi ultravijolične svetlobe

Cutis senilis praecox. Zaradi pogoste izpostavljenosti ultravijolični (UV) svetlobi se

Naslov avtorja: Aleksej Kansky dr.med., dr.sc. profesor dermatologije, Dermatološka klinika UKC, Zaloška 2, 1525 Ljubljana, Slovenija.

predčasno pojavijo znaki, ki so sicer značilni za kožo starejših ljudi. Koža postane suha in tanka, površina je nagubana, kožne brazde so močnejše izražene, kapilare so pogosto razširjene in pomnožene, posamezni manjši predeli so rumenkasto obarvani.

Elastosis actinica. Spremembe so pojavljajo praviloma skupno s pravkar opisanimi, locira-

ne so v dermisu. Zaradi prizadetosti fibroblastov prihaja do motenj v sintezi kolagena. V histoloških preparatih, obarvanih s HE, zamenja modrikast amorfen material normalno prisotna rožnata kolagenska vlakna. Izgleda, da je ravno elastoza vzrok že omenjenih rumenkasto obarvanih predelov. V papilarni plasti so kapilare razširjene in pomnožene, zaradi česar postane koža na prizadetih mestih rdečkasta.

Acne actinica. Pri hujših okvarah kože opazujemo razširjena ustja foliklov, v katerih so vidne črne pike (komedoni) ter tudi cistične spremembe (ciste).

Cutis nautae et agricolae. Opisani znaki so pogosto najintenzivneje izraženi pri ljudeh, ki so poklicno izpostavljeni soncu, kot so na primer mornarji in poljedelci.

Keratosis actinica (senilis). Na predelih kože, ki so najbolj izpostavljeni UV svetlobi se sčasoma pojavijo bolj ali manj adherentne luske na pordeli stanjšani koži. Po odstranitvi lusk lahko skozi kožo pronica serum. Nezdravljene spremembe običajno perzistirajo, medtem ko po zdravljenju lahko začasno ali trajno izginejo, razmeroma pogosto pa preidejo v spinocelularni karcinom.

Carcinoma spinocellulare. Najpogosteje se pojavlja v obliki s krasto prekrute erozije ali ulceracije. Koža je na tem mestu zadebeljena, ker so v koži prisotne vnetne celice.

Carcinoma basocellulare. V začetku ima obliko belkaste buncice, ki ima na robu razširjene kapilare (teleangiektazije), kasneje se pojavi ena ali več erozij ali ulceracij.

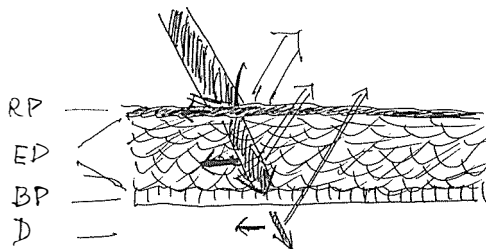
Naevus naevocellularis dysplasticus. Je madež temno rjave ali črne barve, nekoliko nesimetričen in neostrih robov.

Melanoma malignum. Nesimetričen, črn madež premera večjega od 1 cm, robovi so neostri, pigmentacija je neenakomerno razporejena, neredko delno prominira nad sosednjo kožo.

Škodljivo delovanje ultravijoličnih žarkov

Pri UV svetlobi, ki deluje na kožo, razlikujejo fotobiologi tri območja: območje z daljšimi valovi (UV A, 320-400 nm), srednjimi (UV B, 280-320 nm) ter kratkimi valovi (UV C, pod 280 nm). UV A žarki povzročajo rjavo pigmentacijo kože ter so razmeroma neškodljivi. UV B žarki povzročajo akutne okvare (akutni dermatitis, sončne opekline) kakor tudi kronične okvare kot so prezgodnje staranje kože, elastoza, aktinične keratoze in karcinomi. Pri tem je zanimivo, da UV B žarki prodrejo manj globoko v kožo kot UV A.

Fotobiologi ugotavljajo, da se del svetlobe, ki doseže kožo, odbije (reflektira) ob roženi plasti; tudi v epidermisu se del svetlobe odbije, del se resorbira, del pa prodre skozi in doseže dermis.^{1,2} Natančneje je to dogajanje vidno v shematskem prikazu (Slika 1).



Slika 1. Ultravijolična svetloba, ki doseže kožo se delno odbije (reflektira), delno se absorbira ter tako sproži različne biološke procese.

Legenda: RP - rožena plast; EP - epidermis; BP - bazalna plast; UV - ultravijolična svetloba, D - dermis.

Figure 1. Ultraviolet light that irradiates the skin is partially reflected and partially absorbed, inducing various biological processes.

Legend: RP - keratin layer, EP - epidermis, BP - basal layer, UV - ultraviolet light.

V histopatoloških preparatih so v celicah epidermisa pri akutni okvari izraženi edem, spongioza, eozinofilnost celične citoplazme, piknoza jeder ter celo smrt posameznih celic (sunburn cells). V melanocitih se neposredno po obsevanju poveča število melanosomov in dendritičnih izrastkov, večja je aktivnost tiro-

zinaze, tudi transport melanina v keratinocite je pospešen. Nekako po 48 urah se v melancitih ter Langerhansovih celicah zmanjša število mitoz. V dermisu so v ospredju razširjene kapilare polne eritrocitov, njihove endotelialne celice so nabrekle. Mediatorji, ki povzročajo opisane spremembe kože so le delno znani: precejšen pomen pripisujejo zvišani aktivnosti fosfolipaz in posledičnemu sproščanju prostaglandinov. Verjetno ima v začetku določeno vlogo tudi histamin, ki se sprošča zaradi degranulacije mastocitov. Morda so pomembne tudi proteaze, ki se sproščajo iz lizosomov okvarjenih epitelnih celic.

Molekule, ki absorbirajo svetlobno energijo, označujejo z izrazom *kromatofore*.² Potem ko kromatofora absorbira svetlobo, preide v *ekscitirano stanje*, ki traja le delce sekunde, nakar nastane kemična sprememba, *fotoprodukt*. Sledi *fotobiološki odgovor*, v katerega so vključeni kompleksni patogenetski procesi, kot so na primer encimska reparacija, pretok ionov, inaktivacija nekaterih encimov. Celice se na to odzovejo s proliferacijo, spremembo membranskih markerjev, mutagenozo in drugimi procesi. Končni učinek predstavlja lahko eritem, proliferacija, indukcija tumorjev in drugo (Slika 2).^{2,3}

Koža vsebuje k sreči zaščitne mehanizme, ki lahko vsaj delno preprečujejo škodljivo delovanje svetlobe. Dokaj učinkovita zaščita pred UV žarki je intaktna rožena plast. Zaščito predstavlja tudi pigment melanin, razporejen v melancitih in keratinocitih.

Molekularno biološki učinki

Patogenetskih mehanizmov, ki jih sproži delovanje UV svetlobe je več, prizadenejo pa različne biološke sisteme.

Okvare deoksiribonukleinske kisline (DNK) nastanejo lahko v manjši meri zaradi direktnega delovanja UV svetlobe na jedro DNK, pretežno pa v sodelovanju UV B in kromatofor. Pri tem pride do deformacije dvojnih

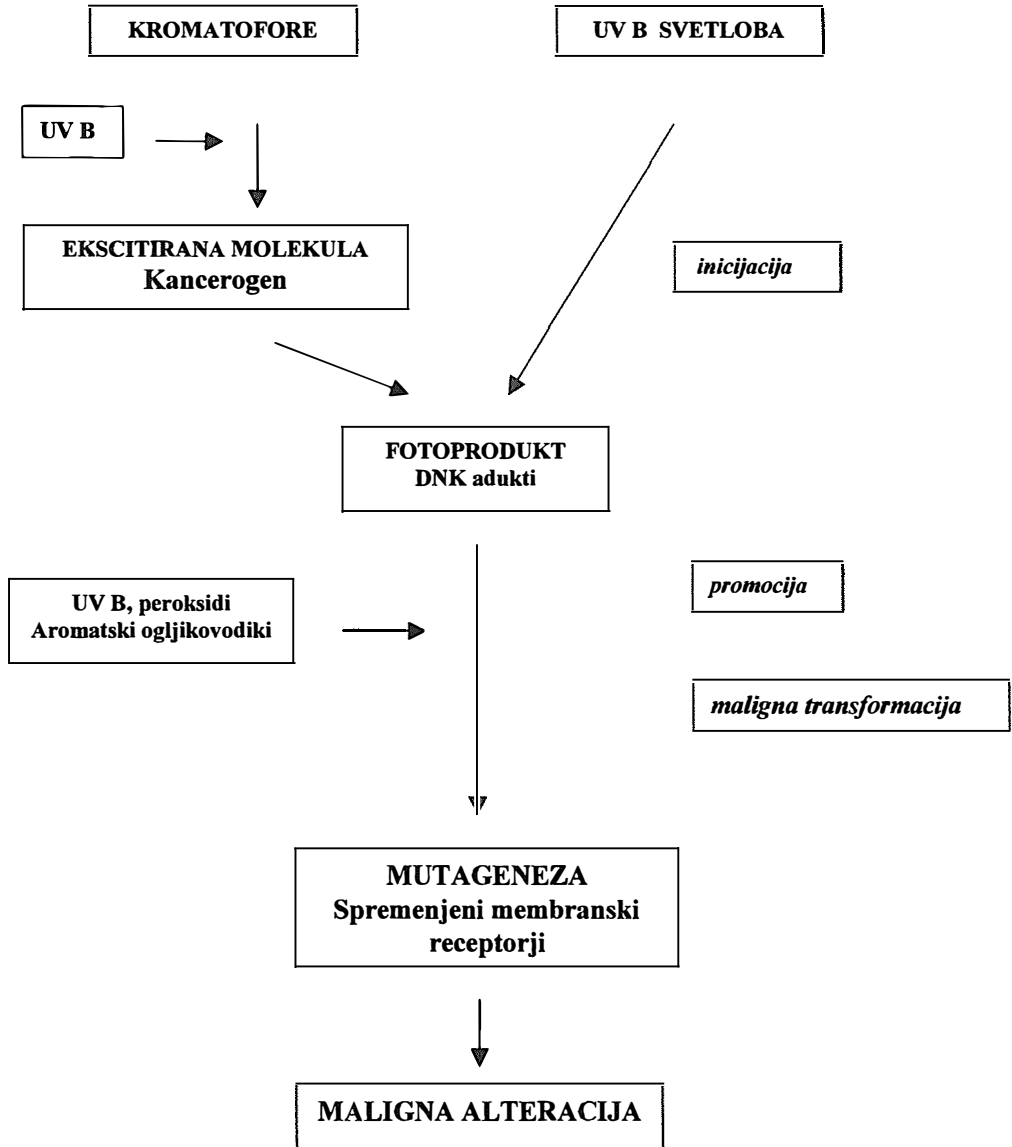
vijačnic DNK v jedru, prizadete so predvsem pirimidinske baze. Najpogostejše okvare so *oksidacija* ali *redukcija*, nastanek dimerov timina med sosednjima molekulama (redkeje med timinom in citozinom) ter *prekinitev verige* DNK. Pri oblikovanju dimerov se vzpostavijo kovalentne vezi v isti verigi (*monoadukti*) ali med komplementarnima verigama (*heteroadukti*). Fotoadukti nastanejo večinoma ob sodelovanju kromatofor, med katerimi je zelo dobro proučeno delovanje psoralenov. Znana je cela vrsta takih kromatofor, po svojem učinku izstopajo aceton dihidroksi aceton ter etil-acetoacetat.²⁻⁴

- **Delovanje na beljakovine.** Najpogosteje so prizadete polipeptidne verige na mestih, kjer so vključene aromatske aminokisliline, ki sodelujejo v disulfidnih vezeh. Pri tem se spremenijo tercijarne strukture, kar vpliva na encimsko aktivnost.
- **Delovanje na nenasičene maščobne kisline.** Fosfolipidi so pomembne sestavine celičnih membran. Pri delovanju UV B na maščobne kisline v prisotnosti kisika nastanejo peroksidi in prosti radikali.
- **Sproščanje proteinaz iz lizosomov** nastane zaradi okvare celic.
- **Adukti med DNK in beljakovinami.** Predvsem nastanek kovalentnih vezi med DNK in beljakovinami je verjetno pomemben v procesu karcinogeneze.

Karcinogeneza

Karcinogeneza je kompliciran večstopenjski proces. Najbolje proučena je eksperimentalna kemična karcinogeneza na koži miši. Pri nastanku malignih tumorjev običajno razlikujejo tri faze: 1. *inicijacijo*, 2. *promocijo* ter 3. *maligno transformacijo*.

Znana je vrsta snovi, ki sprožijo *inicijacijo* (*iniciator, initiating agent*), pri miših uporabljajo predvsem dimetil bencantracen, pri ljudeh UV B svetloba. Iniciator, ki dospe na kožo, je lahko že pravi karcergen ali pa to postane



Slika 2. Pregled pomembnejših dogajanj v poteku fotokancerogeneze.

Figure 2. Summary of photocarcinogenesis.

po metaboličnih spremembah v tkivih, potem ko se kovalentno veže z DNK v *adukt*. Pri taki preobrazbi sodelujejo določeni encimi, njihova prisotnost pa je odvisna od biološkega subjekta in vrste tkiva. Proces je ireverzibilen. Inicijatorji, ki prihajajo v poštev za ljudi, so še

mineralna olja, katrani, saje, poliklorirani fenoli, arzen in še drugi.⁵

Promotorji so zvečinoma nemutagene in nekarcinogene snovi, ki povzročajo vnetje. Najpogosteje uporabljeni *promotorji* v živalskih poskusih so krotonovo olje ali forbolov ester. Fa-

za promocije je dolgotrajnejša ter je reverzibilna. Drugi promotorji, s katerimi prihajajo ljudje v stik so policiklični aromatski ogljikovodiki, tobak, površinsko aktivne snovi, organski peroksidi in še drugi. Pri miših se pojavijo v fazi promocije papilomi.

Za *maligno transformacijo* je značilno, da pride do postopne selekcije in proliferacije določenih variant v subpopulacijah spremenjenega kлона. Verjetno prispeva k omenjeni evoluciji takega kлона povečana genetska nestabilnost tumorskih celic.

Fotobiologi mislijo, da je nastanek kožnih karcinimov možen po dveh poteh: preko mehanizmov, ki delujejo direktno na jedro ali/in po predhodni okvari celične membrane. Pri nastanku malignih tumorjev, imajo pomembno vlogo tudi *onkogeni*, ki pospešujejo njihov nastanek.⁶ Zaviralni vpliv na onkogene imajo *antionkogeni*, precej znana je beljakovina P-53, ki je produkt antionkogene P-53.

Fotokarcinogeneza

Epidemiološke študije kažejo, da je UV svetloba zelo pomemben činitelj pri nastanku kožnih karcinomov in tudi malignega melanoma. *Incidenca spinocelularnih in bazocelularnih karcinomov kože je mnogo višja v zemljepisnih predelih z intenzivno insolacijo, velikim številom sončnih dni in kjer je pomemben del prebivalstva močnejše izpostavljen soncu.* V Teksasu, ki je znan po intenzivni insolaciji, je bila v okolici Dallasa in Fort Wortha ugotovljena sledeča letna incidenca kožnega raka na 100 000 prebivalcev: 539 za moške ter 259 za ženske⁷, nasprotno so bile v Minnesoti z zmerno klimo analogne vrednosti 71,5 ter 37,2.⁸ Zelo visoka incidenca 823 je bila ugotovljena tudi v nekaterih predelih Avstralije.⁹ V Sloveniji je bila v letih 1986-88 incidenca kožnih karcinimov 20,9 za moške in 25,8 za ženske.¹⁰ Tudi na pogostejšo pojavo malignega melanoma vpliva, kot kažejo nekateri podatki, izpostavljanje UV svetlobi, tako je bila v Queenslandu v Av-

straliji ugotovljena incidenca 30,9 za moške in 28,5 za ženske.¹¹ Za Finsko so znašale analogne vrednosti 1,3-3,8 za moške ter 1,5-3,5 za ženske¹², v Sloveniji pa 5,0 za moške in 5,2 za ženske¹⁰. Izgleda, da je na kasnejšo pojavo malignega melanoma zlasti pomembno pretirano izpostavljanje UV svetlobi v zgodnjem otroštvu.

Poskusi na živalih dokazujejo kancerogeno delovanje UVB svetlobe. Na mišjih uhljih in na koži miši brez dlak so ugotovili, da je bila za nastanek tumorjev pomembna skupna doza UV svetlobe, ki je dosegla kožo.¹³ Kasnejše raziskave pa so pokazale, da imajo ob enaki skupni dozi večkratne aplikacije manjših doz večji karcinogeni učinek, kakor enkratna aplikacija velike doze.¹⁴

Načeloma lahko predpostavljamo, da poteka fotokarcinogeneza, podobno kot kemična, v treh fazah, vendar lahko deluje svetloba kot iniciator in kot promotor. Najpomembnejša je vsekakor vloga UV v začetni fazi (*inicijacija*). UV žarki namreč lahko direktno okvarjajo verige DNK in pri tem povzročajo nastanek timidinskih dimerov.³ Velik pomen ima UV svetloba pri pretvarjanju različnih kromatofor (prokancerogenov) v aktivne iniciatorje kancerogeneze, ki se nato vežejo z DNK v *fotoadukte*. Pri aktivaciji kromatofor sodelujejo za različne kromatofore specifični encimi, zato je taka aktivacija možna le v tkivih, ki take encime vsebujejo. Dobro so proučeni fotoadukti med DNK in 8-metoksi psoralenom, kot vse kaže pa njihovo kancerogeno delovanje le ni tako nevarno.

UV žarki sodelujejo tudi v fazi promocije in zelo verjetno v fazi maligne transformacije, vendar je njihova vloga tu manj jasna.

Pogosto izpostavljanje UV žarkom sčasoma oslabi procese reparacije. Znano je, da vsebujejo normalne epidermalne celice posebne encime endonukleaze, ki odstranijo iz verig DNK okvarjene segmente. Z leti delovanje teh encimov oslabi, kar je eden od vzrokov pogostejše pojave kožnega raka pri starejših ljudeh. Takim ugotovitvam v prid govori dej-

stvo, da se pri bolnikih s *xeroderma pigmentosum* kožni rak pojavlja mnogo pogosteje. Pri tej bolezni so dokazali podedovane okvare encimov reparacije.¹⁵

Že nekaj časa je znano, da UVB svetloba lahko sproži imunsko toleranco, kar označujemo z izrazom *fotoimunosupresija*.¹⁶ Pri miših z UV svetlobo izzvana imunosupresija pospešuje nastanek karcinomov in preprečuje zavrnitev transplantiranih tumorjev.¹⁷ Verjetno vpliva fotoimunosupresija tudi na nastanek kožnega raka pri ljudeh, kakor tudi na nastanek malignega melanoma.¹⁸⁻²⁰

Zaključek

Epidemiološke študije kot tudi raziskave na živalih so dokazale, da UV svetloba vpliva na nastanek kožnih karcinomov ter malignega melanoma. Fotobiologi so v precejšnji meri uspeli pojasniti način delovanja UVB svetlobe na epidermalne celice, fibroblaste in limfocite, vlogo kromatofor in fotoaduktov in tudi druga dogajanja. Očitno je, da imajo pomembno vlogo tudi dedni faktorji. Poudariti velja, da so vsi omenjeni procesi subtilni in komplikirani, za dokončno spoznanje tega problema bodo potrebne še nadaljnje raziskave.

Literatura

- Hawk JLM. Cutaneous photobiology. In: Champion RH et al eds. *Textbook of dermatology*. London: Blackwell; 1992, p. 849-66.
- Kočevar I, Pathak MA, Parrish JA. Photophysics, photochemistry, photobiology. photomedicine. In: Fitzpatrick Th et al. eds. *Dermatology in General Medicine*. New York: Mc Graw-Hill; 1987, p. 1475-81.
- Kornhauser A, Wamer W, Glies A Jr, Szabo G. Mechanisms of light induced dermal toxicity. In: Frost Ph, Horwitz S eds. *Principles of cosmetics for dermatologists*. St Louis: Mosby; 1982, p. 244-58.
- Jeanmougin M. *Photodermatoses et photoprotection*. Paris: Deltacom; 1984.
- Mukhtar H, Merk HF, Athar M. Skin chemical carcinogenesis. *Clin Dermatol* 1989; **7**: 1-10.
- Jurin M, Taradi M, Gamulin S. Zločudna preobrazba i rast. Karcinogeneza. In: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S, eds. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 1995, p. 431-43.
- Sotto J, Kopf AW, Urbach F. Non-melanoma skin cancer among Caucasians in four areas of the US. *Cancer* 1974; **34**: 1333-8.
- Lynch FW. Incidence of cutaneous cancer in Minnesota. *Cancer* 1970; **25**: 83-91.
- Giles GG, Marks R, Foley P. Incidence of non-melanotic skin cancer treated in Australia. *Br Med J* 1988; **296**: 13-7.
- Pompe-Kirn V, Kansky A, Planinšič I. Trends in incidence of skin and lip carcinomas and malignant melanoma of the skin in Slovenia. *Acta Dermatoven APA* 1992; **2**: 41-7.
- Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E. Patterns of cancer in five continents. *IARC Scientific Publications* No 102, Lyon, 1990.
- Teppo L, Pekkanen M, Makulinen T. Sunlight as a risk factor for malignant melanoma of the skin. *Cancer* 1978; **41**: 2018-27.
- Urbach F, Forbes PD. Photocarcinogenesis. In: Fitzpatrick et al. eds. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill; 1987, p. 1475-81.
- Forbes PD et al. Experimental ultraviolet photocarcinogenesis: wave-length interactions and time-dose relationship. *Natl Cancer Inst Monogr* 1978; **50**:31.
- Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 1968; **218**: 652-6.
- Morison WL. Effect of UV radiation on the immune system in humans. *Photochem Photobiol* 1989; **50**: 515-24.
- Fisher MS, Kripke ML. Suppressor T lymphocytes control the development of primary skin cancers in UV-irradiated mice. *Science* 1982; **215**: 1133-4.
- Yoshikawa T, Rae V, Bruins-Slot W et al. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer. *J Invest Dermatol* 1990; **95**: 530-6.
- Wolf P, Kripke ML. Photoimmunosuppression and sunscreens. *Acta Dermatovenol APA* 1992; **1**: 103-8.
- Elder DE. Human melanocytic neoplasms and their etiologic relationship with sunlight. *J Invest Dermatol* 1989; **92**: Suppl: 297-303.

Klinične in histološke značilnosti ploščatoceličnega karcinoma kože

Clinical and histopathological characteristics of spindle cell carcinoma

Peter H. Soyer¹, B. Žgavec², Bojan Popovič²

¹Univerzitetna dermatološka klinika Graz, Austrija, ²Dermatovenerološka klinika, Klinični center, Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Ploščatocelični karcinom je druga najpogostejša maligna novotvorba kože. Najpomembnejši etiološki dejavnik je kronična izpostavljenost UV žarkom. Klinična slika je zelo raznovrstna, kar povzroča težave pri ločevanju teh tumorjev od drugih bolezni, predvsem pa bazalioma. Dokončno diagnozo postavimo s histološko, v dvomljivih primerih pa uporabimo še imunohistokemično preiskavo.

Ključne besede: karcinom ploščatocelični - diagnostika - patologija; imunohistokemija

Abstract: The spindle cell carcinoma is the second commonest malignant tumor of the skin. Chronic exposure to UV radiation appears to be the most important aetiological factor. The clinical presentation shows great variability which causes problems to differentiate these tumors from other skin diseases, especially the basalioma. Histological and in uncertain cases immunohistochemical examination are required to make the final diagnosis.

Key words: carcinoma, squamous cell - diagnosis - pathology; immunohistochemistry

Uvod

Ploščatocelični karcinom kože (Epithelioma spinocellulare, karcinom trnastih celic, spinaliom, spinocelularni karcinom, poroženevajoči ploščatocelični rak) je definiran kot maligni tumor keratinocitov in je za bazocelularnim karcinomom (bazaliomom) druga najpogostejša maligna novotvorba kože. Razmerje med spinocelularnim karcinomom in bazaliomom je pribl. 1:10. V Srednji Evropi znaša in-

cidenca 12 (pri moških) oz. 6 (pri ženskah) na 100.000 prebivalcev.¹

Ploščatocelični karcinomi kože se pojavljajo zlasti v drugi polovici življenja (povprečna starost 60-70 let). Pogosteje so prizadeti moški. Kljub temu, da rastejo invazivno in včasih tudi uničujejo okolno tkivo, lahko pride do smrtnega izida ponavadi le pri imunsko oslabeledih bolnikih ali v okviru težke osnovne bolezni. Metastaze prizadenejo najprej regionalne bezgavke, v naslednji stopnji pa se lahko pojavijo tudi v visceralnih organih, zlasti pljučih in jetrih.

Etiopatogeneza

Najpomembnejši etiološki dejavnik za razvoj ploščatoceličnega karcinoma kože je UV sevanje. Na to kaže podatek, da je najvišja incidenca teh novotvorb v Avstraliji (leta 1990 je bilo 250 novih primerov bolezni na 100.000 prebivalcev letno). Poleg tega 90% vseh ploščatoceličnih karcinomov nastane na delih kože, ki so kronično poškodovani zaradi izpostavljenosti sončnemu obsevanju. Gre zlasti za predela glave in vratu, vključno s spodnjo ustnico in neporaščenim lasiščem pri plešastih moških, kot tudi na hrbtiških rok in ekstenzornih delih podlahti.²

Poleg izpostavljenosti UV žarkom igrajo pomembno vlogo pri nastanku ploščatoceličnega karcinoma tudi ionizirajoča sevanja, preparati iz katrana in anorganske arzenove spojine. Med najpomembnejšimi etiopatogenetskimi dejavniki velja omeniti tudi onkogeni potencial humanih papilomavirusov, zlasti tipa 16 in 18.³

Klinična slika

Klinična slika ploščatoceličnega karcinoma je odvisna od trajanja tumorja. Kožna sprememba je lahko različno velika, različne barve (od barve kože do umazano sive, rjavkasto rumene do rdečkaste), površina pa je lahko bradavičasto keratotična, papilomatozna, razpokana pa tudi erozivna. Vzorec rasti ploščatoceličnega karcinoma je lahko vozličasto tumorozen, eksofitičen pa tudi v obliki plakov. Na otip so novotvorbe ponavadi čvrste. Kljub pogostemu razširjenemu ulceroznemu razpadu ploščatocelični karcinomi kože bolnikom praviloma ne povzročajo težav. Parestezije, anestetična področja kot tudi ostre bolečine so lahko znaki, da je prišlo do invazije v okolico živca. Metastatsko prizadete regionalne bezgavke so najprej povečane in nenavadno trde. V nadaljnjem poteku bolezni se razvijejo ulcerirani skupki bezgavk, ki so nepremakljivi od podlage.

Nekateri avtorji povezujejo pojavljanje ploščatoceličnih karcinomov na določenih mestih z neugodnim potekom bolezni. Takšna mesta označujejo kot "negativne" lokalizacije. Omeniti velja karcinome jezika, ustnic, vulve in penisa. Ploščatocelični karcinomi na teh "negativnih" lokalizacijah so po morfologiji enaki tistim na drugih lokalizacijah, klinično pa se kažejo zlasti kot čvrsti, ulcerirajoči plaki ali papilomatozni, ulcerozno vegetirajoči vozlički.

Posebne oblike ploščatoceličnega karcinoma kože

Večine ploščatoceličnih karcinomov kože klinično ne moremo uvrstiti v določen tip. Zaradi tega klinični tipi niti niso definirani, enako kot pri malignem melanomu. Kljub temu pa občasno obravnavamo nekatere oblike zaradi določenih posebnosti ločeno od ostalih oblik ploščatoceličnega karcinoma kože. Tukaj omenjamo verukozni karcinom, keratoakantom, Bowenov karcinom in ploščatocelične karcinome na prekancerozah.

Verukozni karcinom kože predstavlja sicer posebni klinični tip ploščatoceličnega karcinoma, vendar ga danes obravnavamo kot samostojno klinično patološko enoto.⁴

Tudi status *karatoakantoma* še ni nedvoumno pojasnjen. Vedno znova namreč opisujejo recidive in metastaziranje teh novotvorb, resda v glavnem pri imunsko oslabilih bolnikih. Toda vsaj v teh primerih se zdi upravičeno govoriti o ploščatoceličnih karcinomih keratoakantomske vrste. Ostaja nesporno, da predstavlja keratoakantom klinično in histopatološko dobro opredeljeno enoto v spektru poroženevajočih epitelijskih kožnih tumorjev. V biološkem poteku se v večini primerov sam pozdravi, česar pa zaradi predčasne ekscizije večinoma ne opazimo.

T.i. *Bowenov karcinom* je posebne omembe vreden klinično patološki tip ploščatoceličnega karcinoma, ki se razvije iz Bowenove bolezni.¹ Gre za obliko karcinoma in situ, pojavlja pa se zlasti na trupu pa tudi po okončinah.

Posebna lokalizacija Bowenove bolezni so akre. Klinično opazimo eritematozne plake z delno psoriaziformno, delno pa erozivno površino.

Večina ploščatoceličnih karcinomov kože nastane iz prekancerov, od katerih je najpomembnejša aktinična keratoza.⁵ Ploščatocelične karcinome kože različno pogosto opažajo tudi v povezavi s številnimi drugimi kliničnimi ugotovitvami. Najpomembnejše so naslednje:

- kronični radiodermatitis s keratozami zaradi rentgenskih žarkov;
- kronična prizadetost kože zaradi žarkov pri osebah s kožnim tipom I in II, zlasti pri istovremni prisotnosti multiplih aktiničnih keratoz;
- Buschkejeva melanoza (*Erythema ab igne*) s termičnimi keratozami;
- bolniki, ki so bili dolgo obsevani z umetnimi viri ultravijoličnih žarkov, kot tudi bolniki z opeklinškimi brazgotinami;
- arzenske keratoze, ki so pogosto povezane z multiplimi bazaliomi trupa;
- katranske keratoze po dolgoletni kronični izpostavljenosti katranu;
- kronične dermatoze, npr. lupus vulgaris, kronični diskoidni lupus erythematoses, lichen planus mucosae, lichen sclerosus et atrophicus, epidermolysis bullosa dystrophicans in druge;
- nekatere genodermatoze;

- imunsko oslabei bolniki, npr. bolniki po trasplantaciji organov in HIV pozitivni bolniki;

V povezavi z istimi kliničnimi ugotovitvami pogosto nastopajo tudi bazaliomi. Zaradi tega uporablja ameriška literatura širok skupni pojem "nemelanomski karcinomi kože".⁶

Klinična diferencialna diagnoza

Razlikovanje med bazaliomom in spinocelularnim karcinomom na podlagi klinične slike pogosto ni enostavno. Obe vrsti novotvorb se namreč lahko klinično pojavljajo v zelo različnih oblikah. Nekatere značilnosti obeh zaradi lažjega razločevanja predstavljamo v Tabeli 1.

Paleta ostalih kliničnih diferencialnih diagnoz je široka in obsega poleg bazalioma skoraj vse maligne epiteljske in neepiteljske, primarne in sekundarne tumorje .

Dermatoskopska preiskava z oljno imerzijo omogoča boljše vizualizacijo vzorca krvnih žil in s tem v precejšnji meri olajšuje klinično razlikovanje med obema najpogostejšima vrstama malignih epiteljskih tumorjev.⁷

Histologija ploščatoceličnega karcinoma

Za potrditev klinične diagnoze je treba vsekakor opraviti histološko preiskavo, zlasti če na-

Tabela 1. Klinični kriteriji za razlikovanje med ploščatoceličnimi karcinomi in bazaliomi
Table 1. Clinical criteria to differentiate between spindle cell and basal cell carcinoma

	Ploščatocelični karcinom	Vozličasti bazaliom
Prevladujoča lokalizacija Obdajajoča koža	centrofacialna, spodnja ustnica predeli, ki so kronično izpostavljeni soncu, multiple aktinične keratoze	zgornji 2/3 obraza predeli, ki so kronično izpostavljeni soncu, klinično normalna koža
Vzorec rasti	vozličasto-tumorozna rast, eksofitična	pogosto vozlički v obliki biserov na periferiji
Površina	bradavičasto-keratotična, tudi ulcerozna, redko na gladkih površinah	ponavadi na gladkih površinah, pogosto ulcerozna, redko luščeca oz. keratotična
Barva	rjavkasto-rumena do rdečkasta ali umazano modra, redko temnomodro belkasto bleščeča, pogosto pigmentirana	pigmentirana
Žilni vzorec	teleangiektazije so redke, prevladujejo oblike lasnic ali pikčastih žil	številne teleangiektazije

črtujemo še alternativne oblike zdravljenja, kot so rentgensko obsevanje, krioterapija, laserska terapija, lokalno dajanje interferona itd.

Ploščatocelični karcinom kože je maligni tumor epitelijskih celic, ki nastane v epidermisu, se destruktivno in infiltrirajoče razrašča v dermis, v naslednjih stadijih pa prizadene še podkožje in ostala tkiva v okolici. Pomemben znak, ki kaže na kožni ploščatocelični karcinom, je diferenciacija v smeri nefolikularnih struktur epidermisa z možnostjo poroženevanja.

Značilna histološka slika ploščatoceličnega karcinoma kaže razširjene blede eozinofilne skupke tumorskih celic različnih velikosti in oblik, ki imajo v centralnih predelih značilne, navadno parakeratotične rožene bisere. Obseg poroženevanja je v korelaciji s stopnjo diferenciacije, tako da najdemo pri visoko diferenciranih ploščatoceličnih karcinomih številne rožene bisere. Posamično ležeče keratinocite z jasno rdeče obarvano citoplazmo opisujejo kot dikseratotične keratinocite (t.i. poroženevanje posamičnih celic) in jih povezujejo z višjo stopnjo diferenciacije. Citomorfološko sestavljajo skupke tumorskih celic večje celice, ki imajo veliko in pleomorfna, delno hiperkromatična jedra. Za razliko od neprizadetega epidermisa je normalna slojevitost porušena, število keratinocitov pa je občutno povečano. Pri večji povečavi (oljna imerzija) je jasno videti medcelične mostičke med posameznimi keratinociti. Pri anaplastičnih ploščatoceličnih karcinomih tvorbe dezmosomov ponavadi ni. Atipične mitoze so različno pogoste. Zasledimo različno gost infiltrat limfoidnih celic, skoraj vedno pa vidimo tudi vnetni infiltrat iz limfocitov in plazmatk.

Posebnost malignih epitelijskih kožnih tumorjev nasploh, zlasti pa ploščatoceličnih karcinomov, je relativno pogosta prizadetost (5-14%) obživčnega tkiva z nadaljnjo rastjo karcinomske tvorbe vzdolž živca v globino. Perinevralno invazijo, ki jo lahko odkrijemo le s histološko preiskavo, najdemo v predelu lo-

banje pa tudi v centrofacialni regiji. Prizadetost teh predelov kaže na neugodno prognozo.⁸

Poleg klasičnih ploščatoceličnih karcinomov kože z različnimi stopnjami diferenciacije (Broders I-IV) poznamo histološko dobro definirane posebne oblike, kot so akantolitična (psevdoglandularna), bazoskvamozna, bowenoidna (t.i. Bowenov karcinom), dezmo-plastična⁹, keratoakantomska, verukozna in druge.

Med histološkimi diferencialnimi diagnozami ploščatoceličnih karcinomov je treba misliti zlasti na aktinično keratozo, amelanotični melanom, angiosarkom, atipični fibrosantom, bazocelularni karcinom (bazaliom), draženo seboroično veruko, keratoakantom, kožne metastaze karcinoma, leiomiosarkom, karcinom Mercklovih celic, psevdopitelio-matozno hiperplazijo epidermisa in okviru vnetnih procesov in verukozni karcinom.

Imunohistokemična preiskava

Imunohistokemična preiskava ima lahko pri ploščatoceličnem karcinomu kože velik pomen, saj histološka diagnoza zlasti v primeru nediferenciranih anaplastičnih ploščatoceličnih karcinomov pogosto ni mogoča. V teh primerih je prišla imunohistokemična preiskava tudi v rutinsko dermatološko patološko diagnostiko.

Večinoma uporabljamo imunohistokemične metode s citokeratinskimi protitelesi, pri čemer danes večina mono- in poliklonalnih protiteles dobro deluje tudi pri vzorcih, ki jih fiksiramo v formalinu in vklapljammo v parafin. Ploščatocelični karcinomi kože imajo skladno z njihovo morfološko različnostjo zelo raznolik citokeratinski vzorec. Visoko diferencirani ploščatocelični karcinomi so po svojem citokeratinskem vzorcu zelo podobni epidermisu, dodatno pa se pojavljata CK 6 in 16, ki sta povezana s proliferacijo.¹⁰ Pri ploščatoceličnem karcinomu kože ne zasledimo eks-

presije proteina Bcl-2, ki zavira apoptozo, medtem ko je pri bazaliomih ta protein jasno izražen. Pri ploščatoceličnih karcinomih kože in njegovih prekuzorskih spremembah najdemo povečano ekspresijo p53.

Literatura

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie. Maligne epitheliale Tumoren*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer; 1996. p. 1324-44.
2. Marks R. Squamous cell carcinoma. *Lancet* 1996; **347**: 735-8.
3. Moy R, Eliezri YD. Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 235-8.
4. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; **32**: 1-21.
5. Marks R, Rennie G, Selwood TS. malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma in the skin: a prospective study. *Lancet* 1988; **1**: 795-807.
6. Miller DL, Weinstock MA. Non melanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 774-8.
7. Kreusch J, Koch F. Auflichtmikroskopische Charakterisierung von Gefäßmustern in Hauttumoren. *Hautarzt* 1996; **47**: 264-72.
8. Di Gregorio C, Gebbia V, Florena AM, Franco V, Moschella F. Perineural infiltration by cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer Res* 1995; **15**: 1107-15.
9. Breuninger H, Tataschiere U. Das desmoplastische Plattenepithelkarzinom - eine morphologische Entität mit hohem Metastasierungs- und Rezidivrisiko. In: Tilgen W, Petzold D eds. *Fortschritte der operativen und onkologischen Dermatologie*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer; 1995. p 220-5.
10. Moll I. Cytokeratine-Marker epithelialer Differenzierung. *Hautarzt* 1993; **44**: 491-501.

Vloga dermatologa v preventivi malignih tumorjev kože The role of dermatologist in the skin cancer prevention

Ana Benedičič-Pilih¹, Igor Bartenjev²

¹Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, ²Dermatovenerološka klinika, Klinični center Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Preventiva malignih tumorjev kože (MTK) obsega vrsto dejavnosti, ki imajo namen preprečiti razvoj teh bolezni, katerih incidenca v zadnjih desetletjih vztrajno narašča po svetu in pri nas. Dermatolog ima pomembno vlogo ne le pri diagnostiki in zdravljenju različnih vrst MTK, temveč tudi pri individualnem svetovanju glede zaščite kože pred delovanjem različnih kancerogenov v okolju ter pri razvoju zdravstvene politike v smeri razumevanja in sprejemanja za zdravje kože potrebnih sprememb v stališčih in obnašanju do škodljivih vplivov okolja, ki sodelujejo pri razvoju MTK.

Ključne besede: kožne novotvorbe - preprečevanje in nadzor

Abstract: Malignant skin tumor prevention includes various activities which try to prevent development of these diseases. During the last decades the incidence of skin cancer has increased worldwide as well in Slovenia. The role of dermatologist is not only in diagnostics and treatment of skin cancer, but also in counseling about protection of skin against environmental cancerogenous factors. National health policy should be developed with the main strategy of increasing awareness, knowledge and behavioral changes about the risks associated with dangerous environmental factors.

Key words: skin neoplasms prevention and control

Uvod

Incidenca vseh treh najpogostejših oblik kožnega raka (bazocelularni karcinom, spinocelularni karcinom, maligni melanom kože - CMM) narašča po vsem svetu, čeprav ne povsod enako hitro. Tudi v Sloveniji se je CMM leta 1994 uvrstil med najbolj pogoste oblike raka.¹ Rak kože se je po pogostosti povzpел na drugo mesto tudi pri moških, kot je že nekaj časa pri ženskah.² Lahko smo upravičeno za-

skrbljeni, saj smo očitno tudi pri nas priče zstrašujoče rasti življenjskega tveganja za CMM pri belopoltni populaciji, ki jo opisujejo v svetu: 1935 (1:1500), 1960 (1:600), 1980 (1:250), 1990 (1:105), verjetnostni izračun za 2000 napoveduje razmerje (1:75).^{3,4}

Najobsežnejši del preventivnega delovanja dermatologa pri nas v zvezi z MTK je trenutno *sekundarna preventiva* (zgodnja detekcija in diagnoza), v bodoče pa želimo poudariti potrebo po intenzivnem delu na področju *primarne preventive* (odkrivanje in omejevanje dejavnikov tveganja), pri čemer je potrebno usklajeno delovanje različnih plasti družbe.

Naslov avtorice: Ana Benedičič-Pilih, dr. med., Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje, Slovenija. Tel.: 063 441133; Fax: 063 481204

Sekundarna preventiva

Na zgodnjo detekcijo MTK ne vplivajo le znanje in izkušnost, obremenjenost in opremljenost (dobra osvetljenost prostora, dermatoskop, možnost neposrednega ukrepanja - ekscizija in histopatološka preiskava!) posameznih dermatologov, temveč tudi dostopnost dermatološke službe⁵ in pogosto stopnja ozaveščenosti in zaskrbljenosti posameznika, ki ga motivirata, da prične iskati pomoč. Opisujejo, da kar 50 - 60% primerov CMM opazijo bolniki sami^{4,6}, žal pa se dogaja, da odlašajo z iskanjem pomoči in tako zamudijo najugodnejši čas za zdravljenje.

Kako pregledamo kožo pri sumu na MTK, zlasti CMM?

Bolnika moramo vprašati:

- ali je opazil kakršnekoli spremembe na koži, zlasti nova kožna znamenja ali pa spremembe pri že obstoječih (velikost, oblika, barva, občutljivost in druga opažanja in zaznave);
- o osebni ali družinski anamnezi za CMM oziroma MTK (pridobimo dokumentacijo in pregledamo rezultate prejšnjih biopsij,...);
- o pogostosti (številu) sončnih opeklin v preteklosti;
- o splošnem odzivu kože na izpostavljanje sončni svetlobi (ocena tolerance kože na ultravioleto sevanje (UVR) in klasifikacija tipa kože I - IV glede odzivnosti na sončno svetlobo po Fitzpatricku⁷);
- o žariščnih in sistemskih znakih, zatrdinah ali oteklinah pod kožo.

Pregledati moramo celotno kožno površino, ker je pri popolnem pregledu kar 6,4-krat večja verjetnost, da bomo odkrili CMM kot pri le delnem pregledu.⁴

- ob dobri razsvetljavi pregledamo bolnika od glave do peta (lahko si pomagamo s postopnim razkrivanjem delov telesa v haljo ogrnjenega bolnika);
- pregled lasišča olajšamo s postopnim odmi-

kanjem pramenov las ali z uporabo ročnega sušilca za lase;

- pregledamo tudi ustno sluznico, spolovilo, kožo med prsti in nohte.

Oblikujemo splošno oceno kože in skrbno preučimo morebitne posamične neobičajne ali sumljive spremembe ter po možnosti poleg opisa arhiviramo še fotografijo.^{4,6} Ob preiskavi pigmentnih sprememb na koži nam je pri razlikovanju CMM in atipičnih nevusov od benignih pigmentnih nevusov v pomoč lestvica preverjanja ABCD+E (Asymmetry = nesomernost, Border = nepravilnost mej, Color = neenakomerna barva, Diameter = premer nad 6mm, Enlargement/Elevation = sprememba velikosti).^{4,6,8} Začetni CMM je lahko majhen (pod 6mm v premeru), zato je v takem primeru odločilen podatek o večanju oziroma spreminjanju pigmentnega znamenja⁴.

Na podlagi ugotovitev *ocenimo verjetnost MTK oziroma tveganje za njegov razvoj*, kar je osnova za odločitev o ukrepanju in načrtovanju spremljanja. Zlasti smo pozorni na morebitno prisotnost dejavnikov tveganja za razvoj CMM.^{8,9,10} Bolniku obrazložimo potrebnost rednih kontrol in mu svetujemo redno zaščito pred UVR ter izvajanje samopregleda kože enkrat mesečno pred ogledalom (Slika 1).^{8,11,12} Nekateri svetujejo klinične *dermatološke kontrole* na prisotnost MTK na tri leta po 20. letu in na eno leto po 40. letu starosti.¹³

Ocenjujejo, da se CMM v dveh tretjinah razvije "de novo", v eni tretjini pa iz prej obstoječe pigmentne spremembe.³ Ker so pigmentni nevusi prisotni na koži praktično vsakega odraslega človeka (maloštevilni <20, normalno 20 - 40, številni >40), je njihova maligna alteracija pravzaprav redek dogodek in je praviloma vezana na prisotnost atipičnih nevusov ali na veliko število nevusov, čeprav ni vedno tako. CMM se pogosteje (v 5 - 30%) razvije tudi v predelu velikih (premer >20cm) kongenitalnih melanocitnih nevusov³, medtem ko nekatere novejšje raziskave tega ne potrjujejo za male (premer <1,5cm) in srednje velike (premer 1,5 - 19,9cm) kongenitalne melanocitne

nevuse. V teh primerih zato niso potrebne profilaktične odstranitve, v kolikor nimajo neobičajnih lastnosti in jih je mogoče doživljenjsko kontrolirati.¹⁴ Na soncu izpostavljenih mestih, posebno na obrazu starejših oseb, je možen prekursor CMM lentigo maligna, ki maligno alterira navadno šele po 10 do 15 letih.¹⁰ Znano je, da se CMM lahko pojavlja tudi družinsko, zato ob več obolelih v družinski anamnezi svetujemo redne samopreglede in klinične kontrole tudi ostalim članom družine.

Diagnostika in zdravljenje prekancerov ne-melanomskih MTK sta pomembni zaradi njihove pogostnosti (npr. senilne/aktinične keratoze, levkoplakije,...), pa tudi zato, ker jih je včasih z odstranitvijo vzroka (npr. radiacijske keratoze,...) mogoče preprečiti ali jih je lahko zdraviti (npr. Mb. Bowen).¹⁵

Z zgodnjo diagnostiko nekaterih dednih sindromov, ki se povezujejo s pogostejšim pojavljanjem MTK (npr. Basal cell nevus sy., Xeroderma pigmentosum, Bazex sy., Epidermodysplasia verruciformis) lahko omogočimo zgodnjo detekcijo in zdravljenje le-teh.¹⁰

Primarna preventiva

Glede na dosedanja spoznanja o etiopatogenetskih vplivih na posamezne MTK se zdi, da bodo v bodoče vse bolj stopala v ospredje prizadevanja za omejevanje dejavnikov tveganja, če bomo hoteli umiriti rast incidence MTK.

V človekovem *delovnem okolju* je poleg *vpliva različnih sevanj*, zlasti ionizirajočega, znano predvsem *karcinogeno delovanje številnih kemičnih snovi*, ki so lahko iniciatorji (sprožilci) ali promotorji (spodbujevalci) ali oboje hkrati, nekatere pa imajo le kokarcinogeni učinek. Leta 1971 ustanovljena delovna skupina Mednarodne agencije za raziskavo raka v Lyonu (IARC) je izdelala merila za razvrstitev karcinogenov v skupine po stopnji dokazane karcinogenosti za živali in ljudi ter za skupno oceno.¹⁶

- Skupina 1: dejavniki, ki so karcinogeni za ljudi (za kožo npr. arzen in arzenove spojine, katranska smola/katran, mineralna olja, oljni škrljajci, saje, snovi v proizvodnji koksa)
- Skupina 2A: dejavniki, ki so verjetno karcinogeni za ljudi (za kožo npr. kreozoti, poliklorirani bifenili)
- Skupina 2B: dejavniki, ki so lahko karcinogeni za ljudi
- Skupina 3: dejavniki, ki jih ne moremo oceniti po karcinogenosti za ljudi
- Skupina 4: dejavniki, ki verjetno niso karcinogeni za ljudi

Spremljanje izpostavljenosti različnim karcinogenom je urejeno na mednarodni in državni ravni, v okviru zdravstvene službe pa zlasti v okviru medicine dela in onkologije¹⁶, vendar tudi dermatologi lahko, predvsem z opozarjanjem na potrebo upoštevanja zaščitnih ukrepov, izpostavljenim bolnikom skušamo dvigniti stopnjo osveščenosti o karcinogenih dejavnikih v delovnem okolju.

Zdravljenje nekaterih kožnih obolenj včasih zahteva tudi vključevanje fizikalnih metod ali uporabo snovi oziroma njihovih kombinacij s potencialno mutagenim delovanjem. Razvoj stroke sicer omogoča, da se nekateri tvegani postopki zdravljenja opuščajo, vendar se pojavljajo novi, včasih celo agresivnejši ali nezadostno preverjeni, vsaj glede dolgotrajnih posledic za človeka. Z odločanjem za varnejše metode zdravljenja in doslednim upoštevanjem omejitev ter kontraindikacij pri potencialno tveganih metodah lahko znatno zmanjšamo izpostavljenost posameznega bolnika.

S svetovanjem lahko dermatologi ob svojem rednem delu pomagamo tudi pri prepoznavanju in izvajanju zaščitnih ukrepov pred karcinogeni v našem *vsakdanjem okolju*. V zadnjem desetletju so posebne pozornosti deležne *raziskave vpliva sončnih žarkov, zlasti UVR*, na kožo. Zdi se, da so vse vrste MTK povezane z izpostavljanjem soncu, čeprav točni mehanizmi še niso razjasnjeni. Vpliv ima tako ultravioletni B (UVB), kot tudi ultravioletni A (UVA) spekter.¹⁰ V letu 1992 je bila sončna

svetloba uvrščena med kancerogene dejavnike (Skupina 1), sevanja UVA, UVB, UVC in uporaba solarijev pa med verjetno kancerogene dejavnike (Skupina 2A).¹⁷ Glede na raznovrstnost vplivov različnih delov spektra UVR na posamezne vrste MTK in nekatere njihovih predstopenj (npr. aktinične keratoze), na pojav sončnih opeklin, fotostaranja in imunosupresijo kože so v zadnjih dveh desetletjih v najbolj ogroženih predelih sveta razvili več nacionalnih programov, katerih cilj je širjenje spoznanj o kratko- in dolgoročnih učinkih UVR (solarnega in arteficialnega izvora) na kožo in ozaveščanje o možnostih zaščite. Zaradi ocene, da v otroštvu dosežemo kar 80% celotne življenjske izpostavljenosti soncu, so številni programi usmerjeni k otrokom in njihovim staršem ter k osebjem, ki organizira aktivnost otrok na prostem.¹⁸ Med skupine z bolj tveganim vedenjem prištevajo še: moške, ki se izpostavljajo soncu pri opravljanju poklica ali rekreaciji; ženske, ki želijo porjaveti; osebe v starosti od 18 do 25 let; uporabnike solarijev; osebe z višjo izobrazbo oziroma dohodki.¹⁸

Priporočila za zaščito pred akutnimi in kroničnimi posledicami delovanja sončnih žarkov obsegajo^{18,19,20}:

- omejitev časa, ki ga preživimo na soncu;
- izogibanje soncu v času njegove največje moči (cca. 4 ure okrog poldneva po lokalnem času, navadno med 10. in 14. uro oziroma 11. in 15. uro);
- iskanje senčnega okolja za preživljanje časa na prostem (naravna ali umetna senca);
- zaščitno obleko (lahak, a gosto tkan material, dolgi rokavi in hlačnice);
- zaščitno pokrivalo (širina krajev vsaj 7,5 cm);
- redno in pravilno uporabo učinkovitih širokospektralnih zaščitnih sredstev za sončenje (pred vsakim izpostavljanjem soncu, na vsa izpostavljena mesta, v zadostni količini, UVB+UVA, SPF (=sun protection factor) >15, vodoodpornost, fotostabilnost,...);
- preprečevanje sončnih opeklin;
- uporabo varovalnih očal pri vseh opravilih na prostem (UVB+UVA).

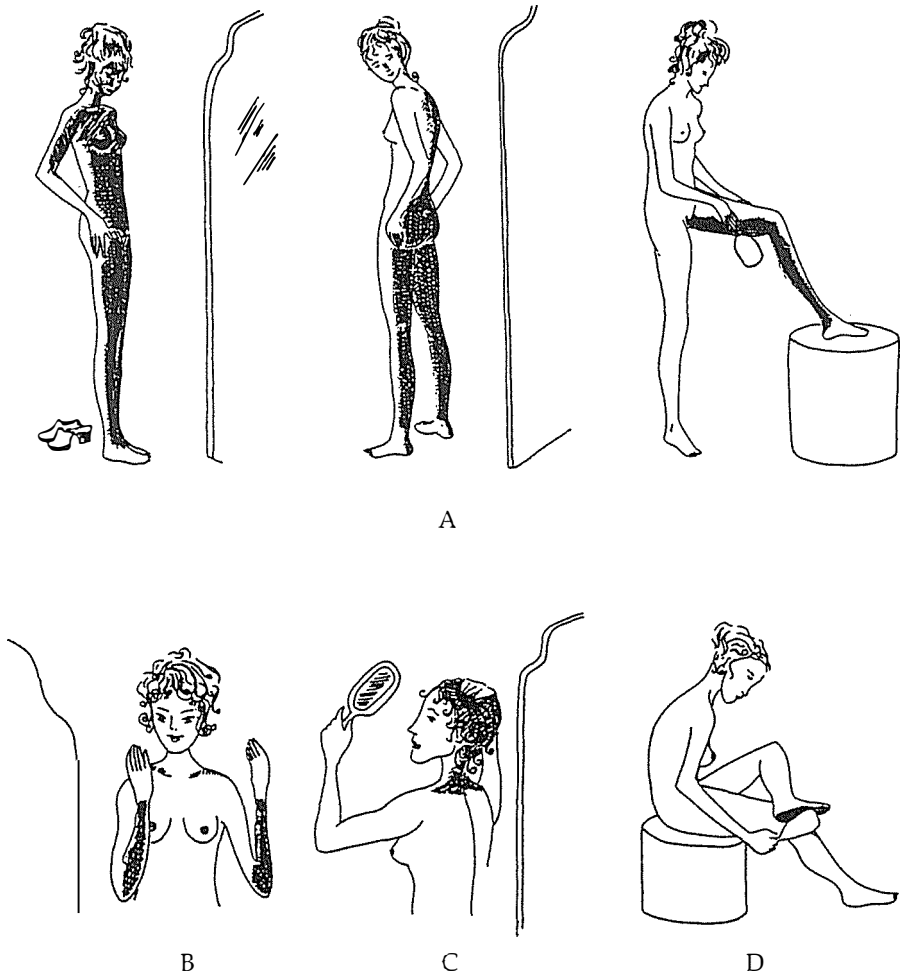
Kljub velikim naporom in vlaganjem v širjenje spoznanj o škodljivih učinkih UVR na kožo, nekatere raziskave kažejo, da se stališča in vedenje ljudi spreminjajo le počasi. Žal še vedno veliko ljudi doživlja porjavlost kože kot atraktivno ali celo "zdravo" in se ni pripravljeno odpovedati sončenju. Čeprav podatki kažejo, da vse več ljudi uporablja zaščitna sredstva za sončenje, število sončnih opeklin ne upada^{19,21}, delež uporabnikov solarijev pa celo raste.¹⁹ Zdi se tudi, da mnogi uporabljajo zaščitna sredstva za podaljševanje časa na soncu, kar pa ob učinkovitem preprečevanju opeklin zelo poveča izpostavljenost UVA in lahko celo poveča tveganje za CMM.^{22,23,24}

Zaključek

Dermatologi z raziskavami etiopatogenetskih vplivov na MTK, ugotavljanjem tveganih vedenjskih vzorcev, predvsem pa s širjenjem novih spoznanj o škodljivih vplivih in možnostih zaščite lahko vplivamo na osveščenost ljudi. Lahko pa smo tudi pobudniki širše zasnovanih programov v sodelovanju s šolstvom, mediji, industrijo, združenji in društvi na področju zdravstva, športa in rekreacije.²⁵ Samo pospešeno spreminjanje stališč in vedenjskih vzorcev v skladu z navedenimi priporočili lahko umiri naglo rast incidence MTK.

Zahvala

Avtorja se zahvaljujeva diplomirani slikarki gdč. Metki Gosar za izdelavo ilustracij.



Slika 1. Samopregled kože.

Figure 1. Skin self-examination.

- A. Pregledamo prednjo in zadnjo stran ter stranske dele telesa v ogledalu. Zadnjo stran nog pregledamo z ročnim ogledalom. - Examine body front and back and both sides in a mirror. Backs of legs examine with hand mirror.
- B. Upognemo komolce in pregledamo podlahti in roke. - Bend elbows and look at forearms and hands.
- C. Pregledamo lasišče, zatilje in zadnjo stran vratu z ročnim ogledalom. - Examine scalp and back of neck with hand mirror.
- D. Pregledamo hrbtišča stopal, nohte ter medprstne prostore in podplate. - Look at back sides of feet, nails, spaces between toes and soles.

Literatura

1. Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J et al. Incidenca raka v Sloveniji 1994, poročilo RR št.36. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1997: 13.
2. Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J et al. Incidenca raka v Sloveniji 1995, poročilo RR št.37. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1998: 11.
3. Sterry W, Paus R. Checkliste Dermatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999. p. 392-461.
4. Whited JD, Grichnik JM. Ali ima bolnik kožno znamenje ali melanom? *JAMA (Slov)* 1998; **5**: 21-9.
5. Owen SA, Maeyens E, Weary PE. Patients' opinions regarding direct access to dermatologic specialty care. *J Am Acad Dermatol* 1997; **36**: 250-6.
6. Drake LA, Ceilley RA, Cornelison RL et al. Guidelines of care for nevi I (nevocellular nevi and seborrheic keratoses). *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 629-31.
7. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through IV. *Arch Dermatol* 1988; **124**: 869-71.
8. Drake LA, Ceilley RA, Cornelison RL et al. Guidelines of care for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 638-41.
9. Richert SM, D'Amico F, Rhodes AR. Cutaneous melanoma: Patient surveillance and tumor progression. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**: 571-7.
10. Arndt KA. *Manual of dermatologic therapeutics*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995. p. 182-91.
11. Drake LA, Ceilley RA, Cornelison RL et al. Guidelines of care for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 628-31.
12. Orfanos CE, Garbe C. *Therapie der Hautkrankheiten*. Berlin: Springer Verlag; 1995. p. 847-9.
13. Friedman LC, Bruce S, Webb JA, Weinberg AD, Cooper HP. Skin self-examination in a population at increased risk for skin cancer. *Am J Prev Med* 1993; **9**: 359-64.
14. Sahin S, Levin L, Kopf AW et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: A follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**: 428-33.
15. Lindtner J, Lukič F, Us J, editors. Zbornik 3. Onkološki vikend; 1993; Šmarješke toplice. Ljubljana: Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; 1993. p. 9-45.
16. Us J, editor. Zbornik 4. Onkološki vikend; 1993; Šmarješke toplice. Ljubljana: Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; 1993. p. 7-56.
17. International Agency for Research on Cancer. Solar and ultraviolet radiation. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: World Health Organization; 1992; **55**: 1-316.
18. Glanz K, Chang L, Song V, Silverio R, Muneoka L. Skin cancer prevention for children, parents, and caregivers: A field test of Hawaii's SunSmart program. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**: 413-7.
19. Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA. Trends in sun exposure knowledge, attitudes, and behaviors: 1986 to 1996. *J Am Acad Dermatol* 1997; **37**: 179-86.
20. Kaminester LH. Zaščita pred sončnimi žarki. *JAMA (Slov)* 1997; **3**: 23-8.
21. Baade PD, Balanda KP, Lowe JB. Changes in skin protection behaviors, attitudes, and sunburn: In a population with the highest incidence of skin cancer in the world. *Cancer Detect Prev* 1996; **20**: 566-75.
22. Stern RS. Sunscreens for Cancer prevention. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 220-1.
23. McGregor JM, Young AR. Sunscreens, suntans, and skin cancer. *BMJ* 1996; **312**: 1621-2.
24. Autier P, Dore JF, Schifflers E et al. Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. *Int J Cancer* 1995; **61**: 749-55.
25. Bergfeld WF, Farris PK, Wyatt SW, Reilley B, Bewerse BA, Koh HK. Executive summary of the national partners in prevention skin cancer conference: American Academy of Dermatology and Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Acad Dermatol* 1997; **36**: 798-801.

Kirurško zdravljenje malignih epiteljskih tumorjev kože Surgical treatment of malignant epithelial skin tumors

Uroš Ahčan in Zoran M. Arnež

Klinični oddelek za plastično kirurgijo in opeklino, Klinični center Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Kožni tumorji spadajo med najpogostejše novotvorbe pri človeku. Delimo jih v tri skupine: benigni, predmaligni in maligni kožni tumorji. Zlasti na obrazu starejših ljudi se pojavijo značilne kožne spremembe, ki so posledica kronološke starosti bolnika in škodljivih zunanjih dejavnikov, zlasti solarno-klimatskih učinkov. Med malignimi tumorji sta najpomembnejša bazalno in spinalno celični karcinom, ki nezdravljena povzročata hudo lokalno uničenje tkiva. Hitra in pravilna diagnoza ter čimprejšnja kirurška odstranitev s histološko preiskavo omogoča učinkovito zdravljenje z dobrim estetskim rezultatom. Rano po eksciziji tumorja neposredno zašijemo s posameznimi ali tekočim intradermalnim šivom. Majhne kožne vrzeli pokrijemo s prostimi presadki kože različne debeline ali lokalnimi transpozicijskimi in rotacijskimi naključnimi kožnimi režnji. Pri velikih tkivnih vrzelih pa je potrebna rekonstrukcija z vezanimi režnji ali prostim prenosom tkiva.

Ključne besede: kožne novotvorbe - diagnostika - kirurgija; karcinom

Abstract: Skin tumors are considered one of the most common neoplasms in humans. They can be benign, premalignant or malignant. Most often they occur on photodamaged skin in elderly population. The most important malignant tumors are the basal and the squamous cell carcinoma. If untreated, they cause large local tissue destruction. Early and accurate diagnosis and early surgical removal of tumor together with histological verification of the tumor and surgical margins ensure efficient treatment and good aesthetic results. Skin tumors should always be excised to healthy margins (tumor-free tissue). When there is no tension in the wound primary wound closure should be performed by interrupted sutures or continuous intradermal suture. When the skin defect after tumor excision is small split or full thickness skin grafts or local rotation and transposition flaps are used for coverage. Large defects are covered by distant or free flaps. The flap transfer usually leaves a secondary defect which is closed either by direct suture or covered by a skin graft.

Key words: skin neoplasms - diagnosis - surgery; carcinoma

Pogostnost kožnih tumorjev

Po podatkih Registra raka iz leta 1992 je v Sloveniji kožni rak po pogostnosti na 5. mestu pri moških (7.6 % vseh malignih tvorb) in na

2. mestu pri ženskah (10.1 % vseh malignih tvorb). Incidenca narašča s starostjo, največ primerov je registriranih pri moških v starosti 70-74 let in ženskah starih več kot 80 let.¹

Na Kliničnem oddelku za plastično kirurgijo in opeklino v letu dni operiramo več kot 1200 bolnikov z različnimi kožnimi tumorji. Glede na anamnestične podatke, klinične znake in simptome ter ugotovitve med opera-

Naslov avtorja: As. Dr.sc. Uroš Ahčan, dr. med, Klinični oddelek za plastično kirurgijo in opeklino, KC Ljubljana, Slovenija. Tel.: 061 323-983; Fax: 061 316-889; E-mail: Uros.Ahcan@guest.arnes.si.

cijo vse sumljive kožne tvorbe pošljemo na histološko preiskavo. V letu dni smo pri 745 bolnikih izrezano kožno tvorbo poslali na histološko preiskavo. Največ sumljivih kožnih tvorbo smo izrezali pri starostnikih na soncu izpostavljeni koži.

Na obrazu starostnika se pojavijo značilne kožne spremembe, ki so posledica kronološke starosti bolnika in starosti na katero vplivajo škodljivi zunanji dejavniki, zlasti solarno-klimatski učinki. Poleg benignih kožnih tvorbo, ki se pojavijo na obrazu neodvisno od starosti: dermatofibromi, histiocitomi, hemangiomi in pigmentna znamenja (nevocitni, melanocitni in organoidni nevusi), se pri starostnikih pogosteje pojavljajo *benigne* starostne bradavice in keratoakantomi, *prekanceroze*: senilne in aktinične keratoze, lentigo maligna in trdi rožiček (cornu cutaneum) ter *maligni epiteljski tumorji*: bazalnocelični in spinocelični karcinom.^{2,3,4}

Maligni kožni tumorji

Nemelanomski kožni rak velja za enega izmed najpogostejših malignih tumorjev, ki se pojavlja pri belcih. Ločimo dve obliki:

- bazalno celični karcinom (BCK)
- spinalno celični karcinom (SCK)

Bazalno celični karcinom (Epithelioma basocellulare)

Je najpogostejši primarni maligni tumor kože.

Biologija tumorja: Izvira iz pluripotentnih epiteljskih celic epidermisa in lasnih foliklov. Raste počasi in ne metastazira, vendar je lokalno invaziven ter povzroča uničenje tkiva.⁵

Etiologija in patogeneza: Pojavlja se skoraj izključno pri belcih. Najpogosteje nastane na glavi in vratu (85%), od tega kar 25-30% na nosu. Večina bazaliomov nastane na koži, ki je bila predhodno izpostavljena soncu. Nikoli se

ne razvije na sluznici, lahko pa nanjo preraste iz kože.⁶

Histologija: Tumor je sestavljen iz atipičnih bazalnih celic, ki so mrežasto in palisadno razporejene. Lahko so ovite v fibrozno stromo.

Ločimo več histoloških tipov BCK:

1. Nodularni (50-54%)
2. Povrhnji (9-11%)
3. Cistični (4-8%)
4. Adenoidni (1-7%)
5. Pigmentirani (6%)
6. Morfeaformni (2%)
7. Atipični (1%)
8. Brazgotinski

Od histološke zgradbe tumorja je odvisna njegova agresivnost in pogostost ponovitev tumorja. Najmanj agresivna sta nodularni in povrhnji tip BCK.⁷

Klinična slika:

1. Nodularni tip: Nastane kot voščeno prosojna, trda, rahlo privzdignjena, gladka papula ali vozlič kožne barve z drobnimi teleangiektazijami. V sredini lahko nastane razjeda.
2. Povrhnji tip: Leži v nivoju kože, je eritematozen in hrapave površine. Pogosto je pigmentiran in se nagiba k ulceraciji.
3. Pigmentirani tip: močno rjavo pigmentirana tvorba.
4. Morfeaformni ali sklerozantni tip: čvrsta, bela ali rumena slabo omejena tvorba.

Tumor pogosto ulcerira. Razjedo prekrije krusta, ki lahko za seboj pusti atrofično brazgotino. Ulceracije postajajo sčasoma vse večje, širijo se vse smeri in lahko povzročijo obsežno uničenje okolnih tkiv.⁸

Diferencialna diagnoza:

1. Nodularni tip: dermalni nevus in drugi tumorji granulomatoznega tipa.
2. Povrhnji tip: psoriza, Mb Bowen, Mb.Paget, ekcem, mikoze.
3. Pigmentirani tip: maligni melanom, dermatofibrom, anigom.

4. Ulcerativni tip: mikoze, lupus vulgaris.
5. Brazgotinski: brazgotine drugega izvora.
6. Morphea: skleroderma
 - spinocelularni karcinom
 - keratoakantom
 - trihoepiteliom
 - mikrocistični adneksalni karcinom.

Spinalno celični karcinom (Carcinoma planocellulare)

Je manj pogost kot bazaliom, a dosti bolj razdiralen in nagnjen k metastaziranju.

Biologija tumorja: Izvira iz celic spinozne plasti epidermisa. Raste hitreje kot bazalno celični karcinom, povzroča uničenje okolnega tkiva in metastazira, najprej v regionalne bezgavke.⁹

Etiologija in patogeneza: Nastane največkrat v starosti 60-70 let, tako na zdravi kot na predhodno spremenjeni koži (solarna keratoza, radiacijska keratoza ali dermatitis, brazgotine, kronične razjede). Nevarnost nastanka SCK je močno povezana z izpostavljenostjo kože soncu. Najpogosteje se pojavijo na obrazu in uhljih (v več kot 90%). Lahko se razvije tudi na sluznicah.¹⁰

Histologija: Značilne so nediferencirane bazalne celice s polimorfijo, hiperkromazijo jeder in številnimi atipičnimi mitozami. Celice so nagnjene k poroženevanju, vidni so posamezni roževinasti biseri.²

Klinična slika: Nastane kot majhen, nekoliko privzdignjen, trd, neboleč infiltrat, ki je na površini pogosto hiperkeratotičen, lahko tudi gladek. Raste eksofitično kot cvetačasti tumor ali endofitično v globino. Značilna je razjeda tumorja. Raste hitro, povzroča lokalno uničenje tkiva in metastazira tako limfogeno kot hematogeno.¹¹ Metastaze se najprej pojavijo v področnih bezgavkah, kasneje lahko zaseva tudi v pljuča, jetra, možgane, kožo in ko-

sti. Pogostost metastaz pri SCK je odvisna od histološke zgradbe tumorja (slabo omejeni tumorji, slaba diferenciranost celic, vraščanje v vezivno tkivo), premera tumorja (>2 cm), njegove debeline (>6 cm) in invazije v okolna tkiva (mišičje, hrustanec, kosti in perinevralna invazija).^{12,13}

Diferencialna diagnoza: Bazaliom, keratoakantom, aktinična keratoza, verruca vulgaris, mikrocistični adneksalni karcinom

Marjolinova razjeda je oblika SCK, ki nastane na predhodno poškodovani koži (opeklina, kronični ulkus, zaceljene fistule), 20-40 let po začetni poškodbi. Sprva raste počasi, metastazira pogosto in hitro. Klinično se kaže kot trda, ploščata, infiltrativna razjeda z dvignjenimi robovi in granulacijskim tkivom v dnu.¹⁴

Zdravljenje kožnih tumorjev

Najpogostejši v literaturi priporočen način zdravljenja bazaliomov je kirurška ekscizija. Njena uspešnost (85-95%) je odvisna od velikosti lezije, histološkega tipa tumorja (najuspešnejša je pri nodularnem in povrhnjem tipu) in lokalizacije tumorja. Večina avtorjev priporoča popolno ekscizijo z varnostnim robom.¹⁵

Rentgensko obsevanje se uporablja redkeje, predvsem pri starejših bolnikih, ki niso primerni za kirurško zdravljenje, in pri obsežnih tumorskih raščah. Pogosto se dopolnjuje s kirurškim zdravljenjem. Elektrodesikacija in kiretaža se zaradi pogostih ponovitev tumorja redkeje uporabljata. Enako velja tudi za kriokirurgijo in kemoterapijo.^{16,17,18}

Za spinalno celični karcinom večina avtorjev svetuje odstranitev s kirurško ekscizijo v zdravo in histološkim pregledom preparata. Pri obsežnejših tumorjih se lahko uporablja tudi adjuvantna terapija z obsevanjem. Prognoza je odvisna od stopnje celične diferenciacije, invazije tumorja v globino in perinevralne invazije. Pravočasna in popolna ekscizija

tumorja zmanjša pogostost ponovitev in nastanka metastaz.

Skupne slabe lastnosti nekirurških načinov zdravljenja: kriokavstike, ekskoleacije, povrhnja elektrodesekacije, elektrokoagulacije, obsevanja in uporabe različnih mazil so, pomanjkljivi histološki podatki o kožnem tumorju (kaj smo odstranili), podatkov ali smo tvorbo v celoti odstranili (robovi in dno - "v zdravo") in počasnejše celjenje iz dna in robov rane z večjo možnostjo okužbe.

V zadnjih letih je vse bolj priljubljeno tudi lasersko zdravljenje, tako v tujini kot tudi pri nas. Poznamo različne vrste laserjev, ki se uporabljajo za različne namene. Laser je najbolj koristen za odstranjevanje nekaterih žilnih tumorjev, nikakor pa ni priporočljiv pri odstranjevanju premalignih ali celo malignih kožnih tvorbo. Tudi za lasersko zdravljenje veljajo vse slabosti naštetih pri nekirurškem zdravljenju (z izjemo če laser uporabljamo le kot laserski nož).

V letu dni smo na Kliničnem oddelku za plastično kirurgijo in opeklino operirali 245 bolnikov s povprečno starostjo 68,2 let s histološko potrjenim bazalnoceličnim (84%) in spinoceličnim (16%) epiteliomom na obrazu. Pri 84% smo rano po eksciziji neposredno zašili, pri 12 % smo uporabili lokalni kožni režnj in pri 4 % prosti kožni presadek. Pri 91% bolnikov je bil maligni epitelijski tumor primarno zadovoljivo izrezan (kirurški robovi in dno rane so potekali v zdravem tkivu). Pri 13 % bolnikov smo si pomagali s histološkim pregledom med operacijo (zmrzli rez).

Zaradi napredovanja bolezni ali nepravočasnega prihoda bolnika v specialistično ambulanto smo na oddelku sprejeli 41 bolnikov starih od 28 do 85 let (povprečna starost 67,5 let). 19 bolnikov je bilo operiranih v splošni anesteziji. Pri 22 bolnikih smo uporabili različne lokalne kožne režnje, pri štirih bolnikih je bil potreben večji rekonstrukcijski poseg in pri dveh sodelovanje z nevrokirurgom, otorinolaringologom in onkologom. Povprečna ležalna doba je bila 6.1 dni.

Doktrina kliničnega oddelka za plastično kirurgijo in opeklino

Uspešnost zdravljenja malignih tumorjev kože je odvisna od zgodnje diagnostike tumorja in pravilne izbire metode zdravljenja. Najprimernejša metoda zdravljenja malignih tumorjev je kirurška ekscizija tumorja z varnostnim robom in histološka preiskava za oceno razširjenosti tumorja in uspešnosti njegove kirurške odstranitve. Med operacijo pa se lahko odločimo tudi za takojšnjo histološko preiskavo (zmrzli rez), ki nam nudi podatke o prisotnosti tumorja v kirurških robovih in dnu.

Glede na velikost in mesto kožnega tumorja se odločimo za ustrezen način kirurškega zdravljenja:

- ekscizija in neposredni šiv rane

Kirurško rano zašijemo po plasteh. Najprej podkožje z resorbilnimi šivi in nato kožo z enostavnimi posameznimi ali povratnimi šivi. Lepši estetski rezultat pa dosežemo s tekočimi intradermalnimi neresorbilnimi šivi.

- ekscizija in kritje kožne vrzeli z lokalnim kožnim režnjem

Lokalni (naključni) kožni režnji imajo naključno preskrbo skozi dermalne in subdermalne kožne pleteže, zato je njihova velikost omejena. Za njihovo preživetje je bistveno razmerje ned širino in dolžino režnja (idealno razmerje je 1:1). Glede na pomik režnja v kožno vrzel jih razdelimo v *rotacijske, transpozicijske in napredujoče lokalne režnje*. Najpogosteje uporabimo Limbergov režnj, sledijo glabelarni in nazolabialni transpozicijski režnj, ličnični napredujoči režnj in številni drugi.

- ekscizija in kritje kožne vrzeli s prostim presadkom kože

Na spodnjih udih ali drugih slabše prekrvljenih delih telesa (sprejemnih mestih) uporabljamo presadka delne debeline kože, ki so sestavljeni iz epidermisa in dela dermisa. Za odvzemno mesto se najpogosteje odločimo za zunanjo stran stegna. Proste presadke vse de-

beline kože uporabljamo najpogosteje na obrazu (ker se manj krčijo in se po barvi ujemajo s kožo obraza) in na prstih, da se izognemo nastanku kontraktur. Odvzemno mesto za obraz je koža nad ključnico ali za uhljem, na druge dele telesa pa uporabimo kožo iz ingvinalnega predela. Odvzemno mesto pri presadkih vse debeline kože neposredno zašijemo.

- ekscizija in kritje kožne vrzeli s prostim režnjem, ki se uporablja pri obsežni razdiralni rasti in veliki kožni vrzeli.

Za vrsto režnja se odločimo glede na velikost, obliko in lokalizacijo tkivne vrzeli. Vezane režnje (kožno-podkožne in mišično-kožne režnje) najpogosteje uporabljamo za pokrivanje tkivnih vrzeli v neposredni bližini kot *lokalne vezane režnje*, manj pogosto pa na oddaljenih krajih kot *oddaljene vezane režnje*. Izgubo tkiv zaradi kirurške ekscizije pa najpogosteje nadomeščamo s prostimi režnji, ki zagotavljajo kožni pokrov, prinašajo boljše prekrvitev v slabo prekrvljena ležišča in s seboj prinašajo drugo tkivo pomembno za rekonstrukcijo. Uporabljamo mišično-kožne in fascio-kožne in druge osne režnje, ki imajo en sam žilni pecelj brez velikih anatomske različic. V zadnjem času pa tudi kožne režnje, ki so prekrvljeni preko žil prebodnic. Za zapolnitev večjih votlin uporabljamo mišične režnje, ki se lahko prilagodijo večjim neravninam votlin. Po principih prostega prenosa tkiv s pomočjo mikrokirurške, drobnožilne operacijske tehnike ob uporabi operacijskega mikroskopa, reženj dvignemo, prekinemo žilni pecelj in žile povežemo s sprejemnima arterijo in veno na oddaljenem sprejemnem mestu. Boljšo občutljivost režnja lahko zagotovimo s povezavo kožnega živca v režnju s sprejemnim živcem.

Zaključek

Za uspešno zdravljenje prekancerov in malignih epitelijskih tumorjev je najboljša metoda

zdravljenja kirurška ekscizija z zadostnim varnostnim robom in histološka preiskava, ki omogoča oceno razširjenosti tumorja v okolnem tkivu. Za vrsto rekonstrukcije se odločimo glede na velikost, obliko in kraj tkivne vrzeli. Če kože po eksciziji ne moremo neposredno zašiti si pomagamo s prostimi presadki kože ali lokalnimi naključnimi kožnimi režnji. Pri velikih tkivnih vrzelih pa je potrebna rekonstrukcija z vezanimi režnji ali prostim prenosom tkiv. Le z dobrim znanjem družinskega zdravnika in pravočasnim prihodom bolnika v specialistično ambulanto se lahko izognemo velikim rekonstrukcijskim posegom, ki zahtevajo dolgotrajno in drago bolnišnično zdravljenje.

Literatura

1. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. *Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992: 38-41.
2. Stevens A, Lowe J. *Pathology*. London: Mosby 1995: 450-470.
3. Burton J.L. *Essentials of Dermatology*. Churchill Livingstone, 1990:105-27.
4. Buxton PK. *ABC of dermatology*. London: BMJ Publishing group 1993: 69-81.
5. Miller SJ. J Biology of basal cell carcinoma (part I). *Am Acad Dermatol* 1991; **24**: 1-13.
6. Cottle WI. Skin tumors I: Basal cell and squamous carcinoma. *Selec Read Plast Surg* 1992; **7**: 1-34.
7. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 1118-26.
8. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; **17**: 713-8.
9. Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 1-26.
10. Marks R, Rennie G. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; **1**: 795-7.

11. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 467-84.
12. Rowe DE, Carrol RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. Implication of treatment modality selection. *Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90.
13. Moller R, Reymann F, Hou-Jensen K. Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1979; **115**: 703-5.
14. Novick M, Gard DA, Hardy SB, Spira M. Burn scar carcinoma: a review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 1977; **17**: 809-17.
15. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; **18**: 471-6.
16. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; **17**: 720-6.
17. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; **18**: 549-54.
18. Barton FE, Cottel WI, Walker B. The principle of chemosurgery and delayed primary reconstruction in the management of difficult basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 1981; **68**: 746-52.

Bazalnocelični karcinom Basal cell carcinoma

Blanka Zagoričnik

Dermatovenerološka klinika UKC, Slovenija

Povzetek: Bazalnocelični karcinom (bazaliom) je najpogostejši tumor kože. Pojavi se predvsem na soncu izpostavljeni koži, običajno po 50.letu starosti. Raste lokalno invazivno in destruktivno, metastaze bazalioma pa so izjemna redkost. Glede na klinično sliko ločimo več oblik bazalnoceličnega karcinoma. Zaradi izjemne pestrosti klinične slike moramo v diferencialni diagnozi pomisliti na številne druge kožne tumorje. Ključne besede: kožne novotvorbe; karcinom bazocelični - diagnostika; diagnostika diferencialna

Abstract: Basal cell carcinoma is the most common type of skin cancer. It usually appears on the sun-exposed skin and affects mainly people over 50 years. It grows with local infiltration and destruction of tissue, but there is a limited capacity to metastasize. On the basis of clinical findings we distinguish various types of basal cell carcinoma. Because of many different faces of basal cell carcinoma in different diagnosis one has to consider many other cutaneous tumors.

Key words: skin neoplasms; carcinoma basal cell - diagnosis; diagnosis differential

Uvod

Bazalnocelični karcinom (bazaliom) izvira iz bazalnih celic epidermisa in iz lasnih foliklov, raste lokalno infiltrativno in destruktivno. Kljub lokalno infiltrativni in destruktivni rasti bazaliom izjemno redko metastazira in tako nima ene od značilnosti pravega malignega tumorja.^{1,2} Da bi ga ločili od benignih in pravih malignih tumorjev, ga nekateri uvrščajo med semimaligne tumorje ali tumorje z lokalno malignostjo.²

Bazalnocelični karcinom se pojavlja predvsem na soncu izpostavljeni in predhodno neokvarjeni koži, v nasprotju s spinocelularnim karcinomom, ki se pojavi na kronično

okvarjeni koži in na sluznicah iz prekancerov. Na mukoznih membranah se kot primaren tumor bazaliom ne pojavlja, lahko pa preraste nanje.³ Predilekcijski mesti za nastanek sta zgornji dve tretjini obraza s padajočo pogostostjo: nazolabialni gubi, nos, notranja očesna kota, lici, zgornja ustnica, čelo in veke.³

Bazaliom se pojavi najpogosteje med 50. in 80.letom starosti, izjemno redek je pri mladih, razlik med spoloma ni.²

Histološko je bazaliom sestavljen iz celic z bazofilnimi jedri, ki so podobne celicam bazalne plasti epidermisa. Značilna je palisadna ureditev celic na periferiji tumorja.⁴

V registru raka za Slovenijo 1996 je glede skupnega števila rakavih bolezni na prvem mestu rak dojke pri ženskah in pljučni rak pri moških, na drugem mestu pa je pri obeh spo-

lih kožni rak (brez malignega melanoma), njegova incidenca narašča.⁵

Patogeneza

Genetika. Bazaliom se pogosteje razvije pri ljudeh z na sonce občutljivejšo kožo (tip I in II), posebej, če so še dodatno izpostavljeni sončnim žarkom.

Aktinične okvare kože. Izpostavljenost sončnim žarkom, predvsem UVB žarkom, je pomemben patogenetski dejavnik v razvoju bazalioma. Dodatno lahko njegov nastanek pospeši tudi obsevanje z UV žarki iz umetnih virov (solarij, fototerapija, fotokemoterapija).⁶ Predhodne poškodbe kože z rentgenskimi žarki lahko delujejo kot kofaktor pri nastanku bazalioma.

Kancerogeneza. Jemanje arzena (npr. v Tct. Arsenicalis Fowleri) v preteklosti zaradi zdravljenja različnih bolezni (psoriza), danes sicer opuščeno, je lahko vzrok za nastanek množičnih karcinomov čez 10-30 let.⁷

Brazgotine in kronične okvare kože. Bazaliom lahko nastane na predhodno okvarjeni koži zaradi kroničnega radiodermatitisa, na mestu atrofičnih brazgotin (kronični diskoidni eritematodes) ali na mestu mehansko povzročenih brazgotin (opekline, mesto draženja proteze).⁸

Od vseh omenjenih patogenetskih dejavnikov je pri nastanku bazalioma zagotovo najpomembnejša aktinična okvara kože. Bazaliom nastane na soncu izpostavljeni koži (obraz, vrat ušesa, ramena, dekolte, goleni), kjer gre za direkten vpliv UV žarkov.

Klinična slika

Glede na klinično sliko ločimo različne oblike bazalioma:

1. Basalioma solidum (nodosum)
2. Basalioma exulcerans
3. Basalioma terebrans (ulcus terebrans)

4. Basalioma pigmentosum
5. Basalioma sclerodermiformis
6. Basalioma pagetoides (superficialis)
7. Sindrom bazalnoceličnega nevusa (Syndroma Goltz-Gorlin)
8. Trichotillobasalioma
9. Metatipični bazaliom tipa Mixte
10. Metatipični bazaliom intermediarnega tipa

Basalioma solidum (nodosum) in Basalioma exulcerans

V začetku je bazaliom voščeno prosojna, rahlo elevirana, blede rožnata, gladka papula ali nodus s posameznimi teleangiektazijami na površini, na otip čvrste konsistence (**Basalioma solidum ali nodosum**). Nodus se postopno veča in v sredini razpade (**Basalioma exulcerans**). Širi se v obliki infiltrata z nekoliko privzdignjenim robom, ki je mestoma voščeno prosojen z voščeni »biseri«, mestoma z drobnimi ulceracijami. Dokler je majhen, se vedno znova pokrije s krusto. Za seboj včasih pušča atrofično brazgotino (**Basalioma planum cicatrisans**).

Basalioma terebrans (ulcus terebrans)

Včasih se bazaliom že začne kot manjša ulceracija, ki se širi na periferijo, kot da bi glodala okolico (**ulcus rodens**). Raste lahko infiltrativno in destruktivno v okolico ter povzroči uničenje fascij, hrustanca in kosti (**ulcus terebrans**). Najpogosteje nastane v predelu lasišča ali v sredini obraza. Pogosto so tako obsežni tumorji posledica bolnikovega odklanjanja pravočasnega zdravljenja bazalioma. Tako obsežen tumor je lahko življenjsko ogrožujoč zaradi možnosti krvavitve in infekcije. Kljub obsežni lokalni destruktiji pa je možnost metastaziranja minimalna.

Basalioma pigmentosum

Bazaliom je včasih lahko neenakomerno pigmentiran. Pomembno ga je ločiti od mali-

gnega melanoma, pigmentnega nevusa, blue nevusa, angiokeratoma in seboroične veruke. Kadar ga ni mogoče zanesljivo ločiti od malignega melanoma, se moramo v terapiji odločiti enako, kot da bi šlo za maligni melanom.²

Basalioma sclerodermiformis

Sklerodermiformen bazaliom se pogosto pojavlja na nosu, čelu in na licih. Gre za sklerodermii oz. morfeji podobno spremembo, rumenkaste ali belkaste barve s posameznimi teleangiektazijami, ki le redko ulcerira.

Basalioma pagetoides (superficialis)

Bazaliomi se običajno pojavijo na soncu izpostavljeni koži, v primeru povrhnjega bazalioma pa se pojavijo multipli bazaliomi po trupu (pogosto več kot 50). Rastejo po površini, veliki so od nohta do dlani, rdečerjave barve, z ostrim robom in z drobnim luščenjem ali manjšimi krustami na površini. Mestoma, zlasti na robovih, so včasih vidni voščeni »biseri«. Rastejo počasi in ne ulcerirajo, prognoza je ugodna.

Sindrom bazalnoceličnega nevusa (Syndroma Goltz-Gorlin)

Gre za avtosomno dominantno dedno bolezen, ki jo nekateri prištevajo k fakomatozam. Ločimo nevoidno in onkogeno fazo.² V nevoidni fazi se tekom otroštva in pubertete pojavijo številni tumorji barve kože, rjavkasti ali cistični, na trupu, obrazu in vratu, periaurikularno in perianalno ter na proksimalnih delih ekstremitet. Postopoma preidejo v onkogeno fazo, običajno okrog 20. leta starosti, ko bazaliomi postanejo klinično in histološko tipični. Nove spremembe se ves čas pojavljajo in jih je pri odraslih na koži lahko več kot 100. Običajno so bazaliomom pridružene tudi druge tvorbe in anomalije (ciste, papilomi, lipomi, keratoze, spina bifida, spremembe na kosteh, zobeh in očeh ter duševne motnje).

Trichotillobasalioma

Bazaliom nastane lahko zaradi kroničnega mehanskega draženja, npr. puljenja dlak na bradi. Ti bazaliomi nastanejo iz epitelnih celic dlačnih foliklov in so nodularni.

Metatipični bazaliom tipa Mixte

Metatipični bazaliom tipa Mixte se po lokalizaciji in morfologiji ne loči od tipičnega bazalioma, je pa izjemno redek. Histološko gre za mešanico različno diferenciranih bazaliomskih celic in celic izvodil znojnic, redko se prepleta bazaliom s spinoceličnim karcinomom.

Metatipični bazaliom intermediarnega tipa

Tumor sestavljajo celice, ki niso niti celice bazalioma niti celice spinalioma, ampak so neke med tema dvema tipoma. Tumor raste destruktivno in **lahko metastazira**.

Diferencialna diagnoza

Netipične oblike bazalioma je mogoče zanesljivo ločiti od spinalioma le s histološkim pregledom. Bazaliom je včasih lahko podoben seboroični veruki, keratoakantomu, aktinični keratozi, benigni cisti ali tumorju žlez znojnic. Povrhnjemu bazaliomu je včasih podoben Mb. Bowen, pigmentiranemu pa maligni melanom. Infiltrativno rastočim ali sklerodermiformnim bazaliomom so lahko podobne spremembe pri lupozni tuberkulozi, guma in tubero-ulcero-serpiginozni sifilid.^{2,3}

Zaključek

Bazalnocelični karcinom se pojavlja v različnih kliničnih oblikah, podoben pa je lahko tudi številnim drugim dermatozam. Čeprav lahko lokalno povzroči huda uničenja tkiva, pa k sreči redko metastazira in je zato njegovo

va prognoza dobra. Pomembno pa je, da ga kljub različnim oblikam dovolj zgodaj spoznamo in pričnemo zdraviti.

Literatura

1. Blewitt RW. Why does basal cell carcinoma metastasize so rarely? *Internat J Dermatol* 1980; **19**: 144-6.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1984. P. 1018-31.
3. Betetto M, Fettich J. *Mala dermatovenerologija*. Ljubljana: Mihelač, 1993. P. 257-9.
4. Lever WF. *Histopatologija kože*. Sarajevo: Svjetlost izdavačko preduzeće; 1974. p. 476-92.
5. *Incidenca raka v Sloveniji 1996*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1998.
6. Henseler T, Christophers E, Honigsmann H et al. Skin tumors in European PUVA study. Eight-year follow-up of 1643 patients treated with PUVA for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987; **16**: 108-16.
7. Yeh S, How SW, Lin CS. Arsenical cancers of skin. *Cancer* 1968; **21**: 312-39.
8. Margolis MH. Superficial multicentric basal cell epithelioma arising in termal burn scar. *Arch Dermatol* 1970; **102**: 474-6.

Ploščatocelični karcinom ustne votline in ustnic Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the lip

Andrej A. Kansky, Borut Sotošek

Univerzitetni klinični center, Klinika za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Rak ustne votline predstavlja približno 6% vseh rakavih obolenj in okoli 30% vseh tumorjev glave in vratu. Pomembni etiološki dejavniki so uporaba tobaka, uživanje alkoholnih pijač in slaba ustna higijena. Tveganje za nastanek bolezni je odvisno od trajanja in intenzitete škodljivih dražljajev. Prognoza je odvisna od ocene kliničnega štajdija in histoloških značilnosti tumorja in regionalnih bezgavk. Na izbiro zdravljenja vplivajo različni dejavniki, v poštev pa pride kirurško zdravljenje, radioterapija in kombinacija kirurškega zdravljenja in radioterapije. Rak ustnic je najpogostejši tumor v zgornjem aerodigestivnem traktu. Največkrat se pojavi na spodnji ustnici pri moških. glavni etiološki dejavnik je izpostavljenost sončni svetlobi in kajenje. Prognoza je na splošno boljša kot pri ostalih karcinomih ustne votline. Kirurgija je glavni način zdravljenja.

Ključne besede: ustne novotvorbe; karcinom, ploščatocelični - diagnostika - zdravljenje

Abstract: Squamous cell carcinomas of the oral cavity and the lip present about 6% of all cancers diagnosed each year and about 30% of all head and neck cancers. The relationship between tobacco exposure, alcohol abuse and poor dental hygiene and disease development has been clearly demonstrated. A clear dose-response relationship has been identified with a greater risk being directly proportional to intensity and duration of exposure. Other possible etiologic agents are being investigated. Prognostic evaluation is based on clinical staging of the tumor, on histologic characteristic of the primary tumor and the lymph nodes. Selection of the therapy depends on multiple factors; Three major types of therapeutic modalities are available: surgery, radiation and a combination of both surgery and radiation. The lip is the most common site in the cancer of the head and neck. The majority of these lesions occur on the lower lip and in males. A principal etiologic factor is sun exposure and use of tobacco. The prognosis is better, compared to other forms of oral carcinoma. Surgery is the mainstay of therapy.

Key words: mouth neoplasms; carcinoma; squamous cell - diagnosis - therapy

Epidemiologija ploščatoceličnega karcinoma v ustni votlini

Ploščatocelični karcinom v ustni votlini (PKUV) je po svetovni statistiki na šestem mestu malignih obolenj in v deželah v razvoju predstavlja 5% vseh malignih obolenj. V deželah južne vzhodne Azije in v Indiji je incidenca PKUV celo 50% vseh malignih bolezni.¹ Po podatkih Registra raka Slovenije v obdobju med leti 1990-1998, rak v ustni votlini predstavlja do 2% vseh malignih tumorjev oziroma 16% tumorjev glave in vratu. Ploščatocelični karcinomi ustne votline predstavljajo preko 90% vseh malignih tumorjev ustne votline.

Etiološki dejavniki za nastanek ploščatoceličnega karcinoma ustne votline

Vzrok za nastanek PKUV ni razjasnjen, vemo pa, da je škodljiva izpostavljenost določenim mutagenim substancam, zlasti v povezavi s kajenjem in uživanjem alkoholnih pijač, žvečenjem betlovih listov, slabimi higijenskiimi navadami.² Za najbolj ogrožene poklice veljajo tisti, ki imajo opraviti z predelavo nikljevih spojin, delavci v lesni in tekstilni industriji. Prehrana ima lahko vpliv, epidemiološki podatki kažejo na zaščitno vlogo karotenoidov. Obstaja tudi obratna vzročna povezava med uživanjem sadja in zelenjave in pojavom PKUV. Infekcija keratinocitov z humanimi papiloma virusi je možen kofaktor pri razvoju PKUV.³ Takšno hipotezo podpira več raziskav, katere so pokazale prisotnost HPV pri PKUV.⁴ Infekcija z Epstein-Barrovim virusom je povezana z karcinomom nasofaringsa, ki je redek v Evropi in ZDA, pogost pa v severni Afriki in v Aziji. DNA iz Epstein-Barr virusa je bila prisotna pri vseh patohistoloških tipih nazofaringealnega karcinoma. Skoraj pri vseh bolnikih s to obliko raka so bili dokazani povišani titri IgG in IgA protiteles proti virusnemu antigenu.

Obstaja tudi možnost genetske predispozicije za nastanek PKUV, ker se bolezen občasno pojavi pri mladih, ki ne uživajo tobaka in alkohola. Mutageno inducirana kromosomska fragilnost je neodvisen dejavnik tveganja in sovпада z prospektivnim pojavom drugega primarnega tumorja.

Le majhen odstotek ljudi med vsemi kadilci in uživalci alkohola zbolijo za PKUV, zato raziskave kažejo na to, da morajo biti še drugi vzročni dejavniki za nastanek onkocitne transformacije epiteljskih celic.

Diagnostika

PKUV je bolezen moških starih nad 50 let. Znaki in simptomi se razlikujejo od lokalizacije in stopnje razširjenosti tumorja. Tumorje v začetnji stopnji je težko videti in povzročajo zelo malo težav ali pa jih sploh ne povzročajo. Zato je pomembna pozornost zdravnikov in zobozdravnikov predvsem pri bolnikih, ki imajo v anamnezi alkohol in tobak. Tipični znaki napredovale bolezni so neprestana in enostranska bolečina, rana v ustni votlini, ki se ne zaceli, smrad iz ust, proteza nenadoma ne ustreza več. Karcinomi orofaringsa, hipofaringsa in supraglotični tumorji redko povzročajo zgodnje težave in so običajno odkriti pozno. Pozne težave so bolečina, otalgija, zaprtje dihalnih poti, kranialne nevropatije, trismus, disfagija, odinofagija, zmanjšana mobilnost jezika, fistule otekline in deformacije, povečane vratne bezgavke.

Odločilna je vsekakor histopatološka analiza izrezanega koščka tkiva iz rane, zato je biopsija obvezna že pri vsakem sumu na karcinom.

Čeprav se ploščatocelični karcinom glave in vratu pogosto obravnava kot celota, anatomsko ločimo več podenot, ki imajo skupne značilnosti kot so jezik (brez baze), ustno dno, lice, dlesni spodnje čeljusti, dlesni zgornje čeljusti, retromolarni trigonum in nebo, do neke mere pa tudi baza jezika, orofarings,

hipofarings, esofagus in supraglotični larings. Po drugi strani so ustnice, slinavke, nosna votlina, nazofarings, paranasalni sinusi, tiroidea podvrženi drugim etiološkimi dejavnikom in zahtevajo povsem ločeno obravnavo.⁵

TNM in klinični štadiji

TNM klasifikacija predstavlja določitev klinične stopnje obolenja, ki zdravniku olajša načrtovanje zdravljenja, in omogoča primerjavo rezultatov pri rakavih bolnikih. T predstavlja velikost tumorja, N stanje bezgavk, M prisotnost oddaljenih metastaz. Čeprav navedena klinična klasifikacija ni popolna, predstavlja danes nepogrešljive informacije o bolezni (Tabela 1).^{6,7}

Tabela 1. Klasifikacija tumorjev po TNM sistemu 8
Table 1. TNM classification

Simbol	Pomen
TX	primarni tumor ni odkrit
T0	ni znakov za primarni tumor
Tis	carcinoma in situ
T1	tumor ≤2cm
T2	tumor >2cm, ≤4cm
T3	tumor >4cm
T4	tumor vrašča v okolne strukture
NX	regionalne bezgavke niso tipne
N1	meta. v posamezni istostr. bezgavki ≤3cm
N2	meta. v pos. istostr. bezg. >3cm, ≤6cm multiple istostr. bezg. <6cm bilat. ali kontra lat bezg. <6cm
A	meta v pos. istostr. bezg. >3cm, ≤6cm
B	meta. multiple istostr. ≤6cm
C	meta. bilat. ali kontra lat. <6cm
N3	meta. >6 cm
MX	prisotnosti odd. meta.ni moč potrditi
M0	ni odd. meta.
M1	odd. meta.
Klinični stadij	
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-3, N0-1, M0
IV	T4, N0-1, M0 -T, N2-3, M0 -T, -N, M1

Zdravljenje

Rezultati zdravljenja tumorjev glave in vratu, še posebej ploščatoceličnega karcinoma ustne votline so dobri, če gre za majhne, še ne napredovale tumorje. Rast in širjenje je sprva predvidljivo, zato moramo ponovno poudariti pomen zgodnje diagnoze in preventivnih pregledov. Regionalne metastaze se pojavijo navadno homolateralno in šele zelo pozno pride do oddaljenih metastaz. Velik problem pri zdravljenju predstavljajo napredovali tumorji. Zdravljenje je kirurško, z radioterapijo, ali kombinirano. Kemoterapija te vrste raka ne ozdravi, lahko pa se uporablja kot dodatno zdravljenje, če bolnikovo splošno stanje to dopušča.⁹

Prednosti kirurškega zdravljenja:

1. Samo omejena količina (zdravega) tkiva je izpostavljena zdravljenju
2. Krajši čas zdravljenja
3. Ni neprijetnih posledic obsevalnega zdravljenja
4. Prihrani se obsevanje za nadaljnje zdravljenje v primeru recidiva ali 2. primarnega tumorja, če ni več možno operirati.
5. Možen je natančen patohistološki pregled tkiv, z oceno napredovalosti bolezni.

Prednosti radioterapije (RT):

1. Izognemo se veliki operaciji.
2. Ni odsranitve tkiva, ki povzroča mutilacijo.
3. Elektivno obsevanje se lahko doda z samo malo povečano morbiditeto.
4. Kirurško reševanje neuspešne RT je bolj uspešno kot obratno- reševanje kirurške nape z obsevanjem.

Kirurško zdravljenje, kot zdravljenje z radioterapijo mora zajemati zdravljenje tumorske lezije in zdravljenje regionalnih bezgavk na vratu, pri tem ima kirurško zdravljenje zaradi večje selektivnosti prednost. Poznati mora-

mo verjetnost za pojav regionalnih metastaz, glede na velikost tumorja, lokalizacijo tumorja in histološko obliko (Tabela 2).¹⁰

Posebno poglavje kirurškega zdravljenja tumorjev glave in vratu je rekonstrukcija, katere

Verjetnost pojava metastaz je od 12% pri T1, do 53% pri T4. Najpogosteje so prizadete submandibularne in submentalne bezgavke (reg. I), redkeje reg. II in III.

Pričakovano petletno preživetje je pri S I 85-

Tabela 2. Klasifikacija operacij na vratu pri karcinomu ustne votline 11

Table 2. Classification of neck dissections in oral carcinoma 11

	Klasifikacija	Odstranjen nivo bezgavk
I	Standardna radikalna disekcija	I, II, III, IV, V
II	Modificirana radikalna disekcija	I, II, III, IV, V
III	Modificirana disekcija	
A	Funkcionalna vratna disekcija	II, III, IV, V (+1)
B	Selektivna vratna disekcija	
	1. Disekcija submandibularnega trikotnika	IB
	2. Suprahoidna vratna disekcija	IA, IB
	3. Prednja vratna disekcija	IIA, III, IVA
	4. Zadnja vratna disekcija	IIB, V
IV	Razširjena disekcija	

obseg je odvisen od količine odstranjenega tkiva. Manjše defekte lahko rekonstruiramo z lokalnimi tkivi, večje pa z lokalnimi režnji, vezanimi režnji in mikrovaskularnimi režnji.¹²

Retromolarni trigonum, alveolarni odrastek

Tumorji na tem mestu predstavljajo 10% oralnih karcinomov. Moški so 4x pogosteje prizadeti kot ženske. Raste lahko eksofitično ali infiltrativno, kost je prizadeta v 58%.

Simptomi: bolečina najprej pri žvečenju, kasneje stalna, intermitentna krvavitev, majavi zobje, proteza se ne prilega.

Verjetnost za pojav regionalnih metastaz je 30%, pri T4 -70%. Metastaze so najpogostejše v regiji I in II, verjetnost za pojav v regiji V je 5%. Pričakovano petletno preživetje je pri T1 85%, pri T2 in T4 60-80% in pri T4 20%.

Ustno dno

10-15% oralnih karcinomov predstavljajo karcinomi ustnega dna. Raste infiltrativno v kost, muskulaturo ustnega dna, v jezik. Diferencialno diagnostično lahko pride v poštev še verukozna oblika, sarkomatoidna oblika, karcinomi malih žlez slinavk.

90% do 32% pri S IV. Prognoza je slabša pri tumorjih s perinevralno invazijo, pri slabo diferenciranih tumorjih in pri globoki infiltraciji.

Jezik (brez baze)

Najpogostejša lokalizacija v ustni votlini. Moški 3x pogosteje obolevajo kot ženske. Rast je lahko eksofitična ali infiltrativna.

Simptomi so bolečina, otežen govor, oteženo požiranje. Zanj je značilna hitrejša rast kot za druge oralne karcinome, hitreje se pojavijo metastaze. Verjetnost pojava regionalnih metastaz je pri T1 14%, pri T2 30%, pri T3 47%, pri T4 76%. Bilateralne metastaze se pojavijo v 25%.

Metastaze se največkrat pojavijo v regiji II, verjetnost za pojav v regiji I,III,IV je enaka. Pričakovano petletno preživetje varira od 75% - 30%. Na verjetnost preživetja vpliva prisotnost regionalnih metastaz.

Bukalna sluznica

Predstavlja 8% vseh oralnih karcinomov. Razmerje moški: ženske je 57:43. Diferencialno diagnostično pride v poštev verukozna oblika in karcinomi malih žlez slinavk. Pogosta je

eksofitična rast. Simptomi so težave pri žvečenju, krvavitve, trismus.

Verjetnost pojave metastaz na vratu je pri T1 30% pri T3 60%. Najpogosteje se pojavijo v regiji I in II. Pričakovano petletno preživetje je med 42% in 58%. Preživetje pri statusu N0 je 72% pri statusu N+ je 38%. Na prognozo vpliva tudi debelina tumorja. Tumorji z manj kot 6mm debeline imajo bistveno boljšo prognozo.

Orofarings

Anatomsko zajema sledeče regije: bazo jezika, tonzili s tonzilarno jamo, mehko nebo, zadnjo faringealno steno. Najpogosteje obolevajo moški nad 60 let. V 95% gre za ploščatocelični karcinom, ostalo so tumorji malih žlez slinavk. Simptomi so: bolečine, disfagija, povečane bezgavke na vratu, izguba telesne teže, otalgija. Regionalne metastaze se pojavijo v 70% - 80%, bilateralno v 30%.⁵

Rak ustnic

Rak ustnic je zmerno pogosto predilekcijsko področje pri karcinomih glave in vratu, in z onkološkega stališča izvorno predstavlja povsem drugačen tumor, kot so tumorji ustne votline. Med vsemi ostalimi malignomi glave in vratu je rak ustnic najlažje diagnosticirati. Kljub temu, pa ima približno 15% teh bolnikov neugoden kliničen potek z nastankom metastaz in lokalnim recidivom.¹³

Anatomija

Zgornja in spodnja ustnica sta izstopajoči strukturi spodnje tretjine obraza. Embriološko nastaneta z združitvijo petih obraznih nastavkov: dva lateralna maksilarna nastavka se združita z centralno postavljenim frontomedianim nastavkom in naredita zgornjo ustnico.

Dva mandibularna nastavka se združita v sredini in tvorita spodnjo ustnico. Stranska meja zgornje ustnice je nasolabialna guba,

zgornja meja pa je nos. Spodnja meja spodnje ustnice je mentolabialna guba.

Najbolj karakteristična struktura ustnice je meja ustnične rdečine in kože. To je začetek aerodigestivnega trakta. Obliko ustnici daje mišica obrbikularis oris, ki je derivat drugega škržnega loka. Ta skeletna mišica deluje kot sfinkter, ki omogoča zapiranje in odpiranje vhoda v ustno votlino. Mišica ni navaden sfinkter, iz periferije dobiva veliko različnih mišičnih viter, to mu omogoča da lahko oblikuje različne oblike pri smejanju, zvižganju, poljubljanju, pihanju, pri artikulaciji govora in pri zapori ustne votline. Senzorna inervacija prihaja s strani od III. veje n. trigeminusa, motorično inervacijo ustnici daje n. facialis, zgornjo vejo oživčuje bukalna veja, spodnjo pa marginalna veja. Arterijsko prekrvavitvev ustnici dajeta na vsaki strani veji facialne arterije in sicer za zgornjo ustnico zgornja labialna arterija in za spodnjo spodnja labialna arterija. Obe potekata vzdolžno v submukozni ravnini blizu meje ustnične rdečila in kože. Venska drenaža se vrši po manjših žilah, ki tečejo lateralno in se zlivajo v facialno veno. Limfatična drenaža spodnje ustnice se iz centralne tretine drenira v glavnem submentalno in submandibularno, iz lateralne tretine se skoraj vedno drenira v istostranske submandibularne bezgavke. Limfatična drenaža iz zgornje ustnice se prav tako v glavnem drenira submandibularno. Lateralni del zgornje ustnice se drenira še v parotidno področje. Submentalne, submandibularne in parotidne bezgavke predstavljajo prvi ešalon limfatične obrambe, odkoder se naprej limfa drenira v zgornje jugularne bezgavke, srednje jugularne bezgavke in spodnje jugularne bezgavke.

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) definira ustnico kot začetek meje med sluznico in kožo in delom, kjer se zgornja in spodnja ustnica dotikata. Tumorji, ki se nahajajo pred mejo rdečila in kože so tumorji kože, tumorji, ki se nahajajo za stikom obeh ustnic pa so tumorji ustne votline.¹⁴

Etiologija

Veliko faktorjev je preiskovanih v povezavi z nastankom raka spodnje ustnice, eden je nesporen in to je kumulativna izpostavljenost ultravijolični svetlobi. Zelo značilna za bolezen je generalizirana atrofija meje ustničnega rdečila in postopna izguba elastičnih vlaken ter celične spremembe kot so hiperkeratoza, atipija. Napredovala kronična sončna poškodba ustnice ima za posledico bledenje ostrega kontrasta med kožo in rdečino sluznice.

Uživanje raznih oblik tobaka prav tako spada med rizične dejavnosti pri nastanku karcinoma ustne votline, predvsem se smatra za nevarno kajenje pipe, pri čemer poleg vpliva tobaka poškoduje ustnice tudi opekline. Pomemben vpliv predstavljata pitje alkohola in slaba ustna higiena. Pri imunosuprimiranih bolnikih je odstotek obolenosti bistveno višji, kot pri zdravi populaciji. Med promocijske faktorje spada še kronična infekcija z HPV, nekateri avtorji smatrajo tudi okužbo s sifilisom za promocijski dejavnik.¹⁵

Epidemiologija

25 do 30% vseh oralnih karcinomov pripada področju ustnic. Visoka incidenca je objavljena v Avstraliji -13 primerov na 100.000 prebivalcev, najvišjo pa imajo ribiči v področju Nove Fudlandije -50 primerov na 100.000 prebivalcev. Čeprav na določenih področjih opisujejo povišanje incidence na splošno velja, da incidenca raka v ustnic upada. V ZDA navajajo 1.8 primera na 100.000 prebivalcev.¹⁶

To je bolezen moških, razmerje moški ženske varira od 20:1 do 50:1 pri spodnji ustnici in 5:1 za zgornjo ustnico. Najpogosteje obolevajo beli moški, med 50. in 70. letom starosti. Veliko pogosteje je prizadeta spodnja ustnica, zgornja je prizadeta v 2 do 7%. Ploščatocelični karcinom je najpogostejša oblika maligne bolezni na ustnici, druge oblike pa so še verukozni karcinom, spindle cell karcinom, adeno-

dni skvamozno celični karcinom, bazaliom, melanom in različne oblike tumorjev malih žlez slinavk.¹⁷

Spremembe so najpogostejše na spodnji ustnici, veliko redkejša na zgornji ustnici in še redkejša na komisuri.

Rak ustnic nima vedno agresivne oblike, lahko raste počasi in pozno dela metastaze (v 2-10%). Pri mlajših ljudeh je potek praviloma potek bolj agresiven.

Velikost tumorja

- T1 tumorji so manjši kot 2 cm. Petletno preživetje je preko 90%, ne glede na to ali so zdravljeni kirurško ali z obsevanjem.
- T2 tumorji so veliki od 2 do 4 cm. Pretletno preživetje velja od 71% do 83%.
- T3 tumorji so večji od 4 cm. Petletno preživetje je med 40 in 60%.
- T4 tumorji vraščajajo v okolne strukture- kost, ustno dno in jezik, kožo na vratu; pri njih je petletno preživetje 40 do 50% (18).

Zdravljenje

Kirurško zdravljenje tumorjev ustnic je najpopularnejše, ker omogoča hitro ozdravitev z široko ekscizijo v zdravo tkivo. Tumorski preparat je mogoče natančno pregledati in oceniti področje kirurških robov. Ob takojšnji rekonstrukciji je rehabilitacija bolnikov neproblematična, funkcionalni in estetski rezultati so dobri.

Bistvo kirurškega posega je kompletna en bloc resekcija obolele ustnice. Pri spremembah velikosti do 8 mm naredimo ekscizijsko biopsijo, pri večjih spremembah pa najprej postavimo diagnozo z incizijsko biopsijo in šele po dognani patohistološki diagnozi ustnico operiramo.

Ekscizija brez rekonstrukcije- Pri eksciziji do 1/3 tkiva spodnje ustnice naredimo V ekscizijo in robove preprosto sešijemo.

Ekscizija z rekonstrukcijo 1/3 do 1/2 spodnje ustnice -Dvojna W ekscizija, rekonstruk-

cija po Bernardu, po Johansonu. Za resekcijo 2/3 spodnje ustnice je zelo primerna rekonstrukcija po Karapanūišu.^{19,20}

Kako daleč mora segati ekscizija v zdravo tkivo? Večina kirurgov, ki se ukvarja s to problematiko je mnenja, da mora biti resekcija narejena 5mm- 10mm v zdravo tkivo.^{21,22}

Literatura

1. Pindborg JJ. Control of oral cancer in developing countries. *Bull WHO* 1984; **62**: 817-24.
2. Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R et al. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 1992; **52**: 530-3.
3. Boyle P, Macfarlane GJ, Maisonneuve P et al. Epidemiology of mouth cancer in 1989: A review. *J Royal Soc Med* 1990; **83**: 724-30.
4. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papilloma virus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983; **12**: 418-24.
5. Aryan S, Cuono CB. Etiology, pathophysiology, diagnosis, workup, and staging of head and neck cancer. In: S Aryan, editor. *Cancer of the head and neck*. St. Luis: Mosby; 1987.
6. Hermanek P, Sobin LH. *TNM classification of malignant tumors*. Berlin: Springer-Verlag; 1987.
7. Kaufman S, Lore JM. TNM classification and disease description in head and neck cancer. *Am J Surg* 1978; **136**: 469-73.
8. Spiessl B, Hermanek P, Schiebe O. et al: *TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM-Classification of malignant tumors*, ed 4. New York: Springer-Verlag; 1993.
9. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; **29**: 1446-9.
10. Lippman SM, Hong WK. Second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma: The overshadowing threat for patients with early stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; **17**: 691-4.
11. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT et al. Standardizing neck dissection terminology: official report of the academy Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; **117**: 601.
12. McGregor IA. Reconstructive techniques. In: McGregor IA, McGregor FM, editors. *Cancer of the face and mouth*. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986; p. 5-54.
13. Baker SR. Cancer of the lip. In Myers EN, Suen JY, editors. *Cancer of the head and neck*, ed 2. New York: Churchill Livingstone; 1989.
14. Heller KS, Shah JP. Carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1979; **138**: 600-3.
15. Keller AC. Cellular types, survival, race, nativity, occupations, habits, and associated diseases in the pathogenesis of lip cancer. *Am J Epiderm* 1969; **91**: 486-99.
16. Lore JM, Kaufman S, Graban JC, et al: Surgical management and epidemiology of lip cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1979; **12**: 81-95.
17. Baker SR, Krause CJ. Carcinoma of the lip. *Laryngoscope* 1980; **90**: 19-27.
18. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90.
19. Bailey BJ. Management of carcinoma of the lip. *Laryngoscope* 1977; **87**: 250-60.
20. Karapandzic M. Reconstruction of lip defects by local arterial flap. *Br J Plast Surg* 1974; **27**: 93-7.
21. Byres RM, O'Brien J, Waxler J. The therapeutic and prognostic implication of nerve invasion in cancer of the lower lip. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; **4**: 215-7.
22. McGregor GI, Davis NL, Hay JH. Impact of cervical lymph node metastases from squamous cell cancer of the lip. *Am J Surg* 1992; **163**: 469-71.

Verukozni karcinom Verrucous carcinoma

Stephan Hodl

Dermatologische klinik, Graz, Austria

Povzetek: Verukozni karcinom je redka oblika kožnega raka. Gre za nizko maligno obolenje, ki se pojavlja na koži, na sluznici ustne votline in v genitoanalnem področju. Bolezen je kronična in kasno metastazira v regionalne bezgavke. Diferencilano dignostično moramo upoštevati kronične piodermije, plantarne bradavice, keratoakantom in amelanotični maligni melanom. Pravočasno, najbolje kirurško zdravljenje pomeni bolnikovo popolno ozdravitev.

Ključne besede: kožne novotvorbe; karcinom verukozni - kirurgija; prognoza

Abstract: Verrucous carcinoma is a rare clinical picture of the skin cancer. It is a disease of low malignancy. Usual locations are on the skin, in the oropharyngeal mucosa and in the genitoanal region. Verrucous carcinoma is a chronic disease, with a late progression in the regional lymph nodes. In the differential diagnostics, plantar warts, keratoacanthoma, amelanotic malignant melanoma as well as different pyodermias have to be excluded. Early surgical treatment usually means a total recovery for the patient.

Key words: skin neoplasms; carcinoma verrucous - surgery; prognosis

Uvod

Verukozni karcinom je zelo redka oblika visokodiferenciranega ploščatoceličnega karcinoma nizke stopnje malignosti.¹ Pojavlja se na koži in sluznicah v srednjem in poznem življenjskem obdobju. Klinično ga določajo značilnosti kot so eksofitična, papilomatозна in bradavičasta površina, počasna rast, s kasnejšo destrukcijo mehkih tkiv in kosti. Kljub pogostim lokalnim recidivom je prognoza dobra.

Razvije se največkrat na mestih brazgotin, na amputiranih okončinah in v predelih, kjer je koža spremenjena spričo kronična venske

insuficiencie. V lokalne bezgavke metastazira samo izjemoma. Odaljene metastaze so prava redkost.²

V etiopatogenezi se omenja kot pomembne dejavnike humane papilomaviruse, ki so jih našli tako v primarnih tumorjih kot tudi v metastazah.³

Z ozirom na klinično sliko so opisali različne oblike verukoznega karcinoma.

- Kožni verukozni karcinom:
 - papillomatosis cutis carcinoides
 - epitheloma cuniculatum
- Orofaringealni verukozni karcinom:
 - floridna oralna papilomatoza

- Genitoanalni verukozni karcinom:
- condilomata acuminata Buschke - Loewenstein

Papilomatosis cutis carcinoides

Gre za posebno obliko verukoznega karcinoma, ki jo opažamo ponavadi unilateralno, ponavadi v pretibialnem področju.⁴ Vidne so obsežne vegetacije, ki so keratotične ali pa ulcerativne, porasle z bakterijami in obložene s tkivnim detritusom. Klinična slika je v takšnih primerih podobna piodermi vegetans. Bolezen se lahko razvije prav tako na predhodno nespremenjeni koži, kot tudi na venskih razjedah ali na brazgotinah. Potek je kroničen. Našlo so humane papiloma viruse tipa 11 in tipa 18.³

Epithelioma cuniculatum

Ta karcinom se največkrat pojavi na stopalu ali na dlaneh, redkeje pa na krnu amputiranega uda.⁵ Klinično ga spoznamo kot ostro omejeno žarišče, ki je na površini bradavičastega izgleda. Razpad, ki po določenem času praviloma sledi, je posledica okužbe z bakterijami. Ob pritisku na obolelo mesto se izceja gnojav ali belkast maščobni sekret. Sprememba je ponavadi precej boleča. Potek je počasen in kroničen. •

Floridna oralna papuloza

Gre za posbno, dokaj redko obliko verukoznega karcinoma, ki se pojavi pri starejših brezobnih pacientih moškega spola.⁶ Bolezen spodbujajo; slaba ustna higijena, alkoholizem in kajenje. Karcinom se ponavadi pojavi na bukalni ali retromaleolarni sluznici ustne votline, redkeje pa na sluznici grla. Bolezen začne kot belkaste širokobazne papilomatozne ali bradavičaste vegetacije, na vnetni podlagi. Tumor se lahko razvije na predhodno nespremenjeni sluznici ali pa iz verukozne levkoplakije.

Condilomata acuminata, Busche - Loewenstein

Značilna za to obliko verukoznega karcinoma, ki se razvije iz kondilomov, je agresivna, destruktivna rast, nagnjenje k recidivom in majhno nagnjenje k metastaziranju.⁷ Najpogostejša lokalizacija te oblike karcinoma je penis⁵, redkeje vulva, perianalno področje, vagina ali maternični vrat. V tumorju so določili humane papiloma viruse tipov 6, 11, 16 in 18. Klinično opažamo širokobazne, sivkasto-rožnate ali belkaste eksofitične vegetacije. Vodi lahko do perforacije prepucija, redkeje pa vdrejo v kaverno tkivo penisa. Infekcija, ki je pravilo, vodi do bolečin in regionalnega limfadenitisa, ki ga moramo ločiti od limfatičnih metastaz, ki so redke, vendar možne.

Histologija verukoznega karcinoma

Diagnostične značilnosti je mogoče določiti na podlagi arhitekture tumorja in na podlagi morfologije celic.⁸

- asimetrična proliferacija epidermisa
- globoke, široke z roževino izpolnjene kripte in sinusna ostija
- tanke žilice neposredno pod lezijo
- veliki, svetli, poligonalni keratinociti z značilnimi medceličnimi mostiči in vezikuloznimi jedri
- koilocitom podobne celice
- atipični keratinociti v globljih predelih tumorja
- posamične mikoze
- diskeratotične celice

Prognoza

Praviloma je prognoza ugodna, posebno kadar je tumor pravočasno popolnoma operativno odstranjen. Metastaziranje v regionalne bezgavke je redko in nastopi po dolgem času.

Diagnostika

V diagnostiki so pomembni tako anamneza in klinična slika kot histološka preiskava tkiva. Pogosto je potrebnih več biopsij, da bi prišli do zanesljiva histološke diagnoze.

Diferencialna diagnoza

Ponavadi moramo v diferencialni diagnozi upoštevati počasi rastoče, združujoče se bradavice, posebno v plantarnem predelu. Kronični vegetirajoči procesi na koži, kot so pyodermia vegetans in nekateri vnetni reaktivni procesi, prav tako lahko klinično povzročajo sliko psevdopiteliomatozne hiperplazije epidermisa. Zelo težko je tudi ločiti verukozni karcinom od nekaterih dobro diferenciranih ploščatoceličnih karcinomov. Upoštevati moramo še keratoakanto, ekrini siringofibroadenom in verukoidni amelanotični melanom.⁸

Zdravljenje

Terapija izbora je kirurška. Operirati je potrebno radikalno, v globino do mišične fascije in na periferiji v zdravo. Kot alternativne metode zdravljenja se omenjajo CO₂ laserska evaporacija, in krioterapija, samo izjemoma pa rtg obsevanje, Mohs ova kirurgija in Interferon alfa. Poskušali so še z elektrodesekacijo in z lokalno aplikacijo podofilotoksina.⁹

Literatura

1. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1938; **23**: 670-8.
2. Sonck CE. Condylomata acuminata mit Uebergang in Karzinom. *Z Hautkr* 1971; **46**: 283-8.
3. Garven TC, Thelmo WL, Victor J et al. Verrucous carcinoma of the leg positive for human papillomavirus DNA 11 and 18. A case report. *Hum Pathol* 1991; **22**: 1180-73.
4. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; **32**: 1-21.
5. Kao Gf, Graham JH, Helwig EB. Carcinoma cuniculatum (verrucous carcinoma of the skin). *Cancer* 1982; **49**: 2395-403.
6. Rock JA, Fisher ER. Florid papillomatosis of the oral cavity and larinx. *Arch Otolaryngol* 1960; **73**: 393-6.
7. Kerl H, Pickel H. Maligne Umwandlung von Condylomata acuminata der vulva. *Z Hautkr* 1971; **46**: 155-62.
8. Ackerman AB, Troy JL, Rosen LB et al. Differential diagnosis in dermatopathology II. Lea & Febiger, Philadelphia; 1988, p.86-9.
9. Risse L, Negrier P, Dang Pm et al. Treatment of verrucous carcinoma with recombinant alpha-interferon. *Dermatology* 1995; **190**: 142-4.

Predlog nove klasifikacije kožnih limfomov Cutaneous lymphomas: proposal for new classification

Sergio Chimenti

Clinica Dermatologica, Universita degli Studi - L'Aquila, Italy

Povzetek: Dosedanje klasifikacije kožnih limfomov (npr. Kielska) so temeljile na njihovih histoloških značilnostih in niso razlikovale med primarnimi in sekundarnimi kožnimi limfomi, zaradi česar imajo majhno praktično vrednost. Nova klasifikacija kožnih limfomov zato temelji na kombinaciji kliničnih, histoloških, imunohistokemičnih in genetskih kriterijev in daje smernice za zdravljenje vsakega posameznega bolnika. Limfome razvršča najprej na T- in B-celične, nato pa glede na potek in prognozo na indolentno, intermedijarno, agresivno ter provizorično skupino.

Ključne besede: limfom - klasifikacija; kožne novotvorbe

Abstract: The currently used classifications of cutaneous lymphomas, such as that of Kiel, are based on their histologic characteristics, not distinguishing between primary and secondary cutaneous lymphomas. Therefore, their practical value is limited. The new classification combines clinical, histologic, immunohistochemical and genetic criteria which instruct the treatment of the individual patient. Lymphomas are divided into T and B-cell types, and to the respect of their evolution and prognosis the indolent, intermediate, aggressive and provisory group are defined.

Key words: lymphoma - classification; skin neoplasms

Uvod

Primarni kožni limfomi so raznovrstna skupina T in B-celičnih limfomov, ki se med seboj močno razlikujejo po klinični sliki, histološkem izvidu, imunofenotipu in prognozi. Včasih niso razlikovali med primarnimi in sekundarnimi limfomi, pač pa so jih delili glede na histološke značilnosti, enako kot ne-Hodgkinove limfome bezgavk po posodobljeni Kielski klasifikaciji¹, Working Formulation² ali novejši klasifikaciji REAL. Novejše študije pa

so pokazale, da se primarni kožni limfomi po klinični in histološki sliki, poteku in prognozi razlikujejo od primarnih limfomov bezgavk istega histološkega podtipa, ki prizadenejo kožo sekundarno.³⁻⁵ Poleg tega so dokazali razlike v prisotnosti translokacij, ekspresivnosti onkogenov, identifikaciji virusnih zaporedij in adhezijskih molekul, kar vse kaže, da so kožni limfomi klinično in biološko posebna skupina.⁶ Dosedanje klasifikacije imajo majhno izrazno vrednost pri kožnih limfomih, poleg tega pa teh limfomov ne moremo pravilno razvrščati le po histoloških kriterijih. Nekateri oblike kožnega limfoma velikih celic, ki se klinično obnašajo malo agresivno, ne moremo uvrstiti v isto skupino kot visoko ma-

Naslov avtorja: Prof. Sergio Chimenti, M.D., Ph.D., Dipartimento S.T.B., Via Vetorio/Loc. Coppito 2, I-67100 L'Aquila, Italia. Tel: 0862/433558-778213; Fax: 0862/433433; E-mail: chimenti@univaq.it

ligne limfome. Zato sedanjih klasifikacij ne-Hodgkinovih limfomov bezgavk ne moremo uporabiti tudi za kožne limfome.

Študijska skupina za kožne limfome pri Evropski organizaciji za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC) je pred kratkim predlagala novo klasifikacijo primarnih kožnih limfomov, ki temelji na kombinaciji kliničnih, histoloških, imunohistokemičnih in genetskih kriterijev. Klasifikacija je predvsem klinično uporabna, saj ponuja smernice za pravilno zdravljenje vsakega bolnika (Tabela 1).⁷ Primarni kožni limfomi so definirani kot ne-Hodgkinovi limfomi, ki se kažejo s spremembami na koži, brez znakov bolezni v drugih organih v trenutku postavitve diagnoze in v naslednjih šestih mesecih po skrbno opravljeni določitvi stadija. Klasifikacija EORTC ne vključuje limfomov, ki prizadenejo kožo sekundarno, in tistih, ki nastanejo pri bolnikih z oslabiljenim imunskim mehanizmom. Za razliko od Kielske in predhodnih klasifikacij, ki razvrščajo limfome na podlagi histološkega podtipa, klasifikacija EORTC definira različne skupine z natančno definiranimi kliničnimi in histološkimi značilnostmi, ki predstavljajo klinični potek, odgovor na terapijo in pričakovano prognozo. Zaradi tega klasifikacija EORTC deli limfome glede na klinično obnašanje na indolentne, intermediarne in agresivne. Poleg tega klasifikacija upošteva tudi nekatere »provizorične skupine«, ki predstavljajo skupino kožnih limfomov z značilnimi histološkimi lastnostmi (morfologija, histološki vzorec, imunofenotip), vendar s slabo definirano klinično sliko (Tabela 1).

Fungoidna mikoza (FM) je najpogostejša oblika primarnega kožnega limfoma. V začetku se klinično kaže z makulami, ki se pozneje razvijejo v plake in tumorje.⁸ Klinične oblike (verrucosa, palmoplantare, poikilodermica, dishydrotica, hipopigmentata, bulosa in pilotropica) so klinično in histološko podobne klasični FM. Histološko jo potrdimo s prisotnostjo neoplastičnega infiltrata, ki ga sestavljajo majhni in/ali srednje veliki limfociti T s

cerebriformnim jedrom. Limfociti so razporejeni trakasto v zgornjem delu dermisa in težijo k epidermotropizmu.⁹ Neoplastični limfociti imajo samo en imunofenotip CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- in CD30-, v redkih primerih imajo celice fenotip T zaviralnik.¹⁰ Po klasifikaciji EORTC je FM uvrščena v indolentno skupino limfomov, t.j. skupino z neagresivnim kliničnim potekom. Napredovanje limfoma je zelo počasno in le poredko ga lahko v napredovalih stadijih spremlja prizadetost bezgavk in notranjih organov. Petletno preživetje bolnikov s FM je 97%. FM lahko napreduje v smeri limfoma T velikih celic CD30+ ali CD30-, s čimer se prognoza poslabša.¹¹

FM, povezana s folikularno mucinozo, ki so jo včasih obravnavali kot obliko FM, predstavlja danes posebno skupino zaradi drugačnega napredovanja in slabše prognoze. Klinično se kaže s papulami in/ali tumorji, ki so pogosto povezani z močnim srbenjem in bakterijskimi superinfekcijami. Lokalizirana je predvsem na vratu in lasišču, kjer pogosto povzroči kvadrat sekundarne alopecije. Histološko opazimo infiltrate ob adneksih in žilah z opaznim folikulotropizmom. Imunofenotipska slika je nadrejena klasični FM.^{7,8,12}

Med neagresivnimi T-celičnimi limfomi se pagetoidna retikuloza kaže z makulami in hiperkeratotičnimi plaki, ki prizadenejo samo okončine, histološko pa gre za proliferacijo neoplastičnih intraepidermalnih T-limfocitov. Čeprav v literaturi opisujejo dve obliki pagetoidne retikuloze, lokalizirano tipa Woringer-Kolopp in generalizirano tipa Kotron-Goodman, je izraz pagetoidna retikuloza primeren le za prvo. Ta oblika ima dobro prognozo, medtem ko se generalizirana oblika klinično obnaša kot FM.

Primarne kožne limfoproliferativne motnje CD30+ predstavljajo spekter prizadetosti, ki jih razmejujejo na eni strani limfomi z velikimi T-celicami CD30+, na drugi pa limfomatoidna papuloza in obsegajo mejne primere, ki kažejo neujemanje med kliničnimi in histo-

Tabela 1. EORTC klasifikacija primitivnih kožnih limfomov**Table 1.** EORTC classification of primitive cutaneous lymphomas

T-celični limfomi	B-celični limfomi
<u>Indolentni</u>	<u>Indolentni</u>
- Fungoidna mikoza	Centrofolikularni limfom
- Fungoidna mikoza s folikularno mucinozo	Imunocitom (mejni B celični limfom)
- Pagetoidna retikuloza	
- Limfom velikih T limfocitov CD30 ⁺	
anaplastični	
immunoblastni	
pleomorfni	<u>Intermediarni</u>
- Limfomatoidna papuloza	Limfom B velikih celic spodnje okončine
<u>Agresivni</u>	
Sézaryjev sindrom	
Limfom z velikimi celicami T CD30-	
immunoblastni	
pleomorfni	
<u>Provizorična skupina</u>	<u>Provizorična skupina</u>
Postarana granulomatozna koža	Intravaskularni limfom B velikih celic
Pleomorfni limfom z majhnimi/srednjimi celicami	Plazmocitom
Podkožni T celični limfom panikulitičnega tipa	

loškmi značilnostmi. Limfomi velikih T-celic CD30⁺ se kažejo z nodularnimi in/ali tumorskimi spremembami, ki so solitarne ali lokalizirane, brez kliničnih znakov ali anamnestičnih podatkov o FM, limfomatoidne papuloze ali druge oblike kožnega limfoma. Histološko opažamo difuzen neepidermotropni infiltrat velikih neoplastičnih T limfocitov, katerih morfologija je v večini primerov anaplastična, lahko pa je tudi pleomorfna ali imunoblastna. Imunofenotipski vzorec označuje ekspresija antigena CD30 na več kot 75% tumorskih celic, ki imajo le fenotip CD4⁺ brez antigenov pan-T (CD2, CD3, CD5). Primarni kožni limfomi z velikimi T-celicami CD30⁺ imajo zelo ugodno prognozo s petletnim preživetjem 90%, za razliko od ustreznih primarnih oblik v bezgavkah. Nimajo pa tako ugodnega kliničnega poteka oblike, ki se razvijajo iz nekega drugega primarnega kožnega limfoma, ki ima agresivnejši potek.^{3,7,14}

Za limfomatoidno papulozo je značilno pojavljanje papuloznih in/ali nodularnih spre-

memb, ki se ponavljajo. Razvijajo se nekrotično-hemoragično in se spontano resorbirajo v 3 do 6 tednih. Pri histološki obliki »variante A« se pojavlja reaktivni neepidermotropni infiltrat, ki ga sestavljajo majhni limfociti, histiociti, nevtrofilci in eozinofilci z velikimi večjedrnimi celicami ali celicami tipa Reed-Sternberg CD30⁺. »Varianta B« pa je histološko in imunohistokemično podobna klasični FM z epidermotropnim infiltratom, ki ga sestavljajo atipični elementi majhnih in/ali srednje velikih dimenzij s cerebriformnim jedrom. »Tip C« histološko spominja na limfom velikih celic CD30⁺ z monomorfno populacijo neoplastičnih celic s tem antigenom. Petletno preživetje bolnikov z limfomatoidno papulozo je 100%, čeprav se v 10 do 20% lahko razvije v drugo obliko kožnega limfoma, praviloma v FM, limfom CD30⁺ ali Hodgkinovo bolezen.^{3,14,15}

Sézaryjev sindrom (SS), vključen med oblike kožnega T-celičnega limfoma, ima agresiven klinični potek, v anamnezi pa zasledimo

trias eritrodermija, generalizirana limfadenopatija in prisotnost neoplastičnih celic v koži, bezgavkah in periferni krvi. Spremljajo ga lahko tudi alopecija, onihodistrofija, palmo-plantarna hiperkeratoza in močno srbenje. Četudi kaže histološke in imunohistokemične značilnosti FM, je lahko neoplastični infiltrat bolj monomorfen in ne kaže epidermotropizma. Diagnostični kriteriji za SS še vedno niso enotni: čeprav nekateri avtorji menijo, da je prisotnost najmanj 1000 neoplastičnih celic na mm³ ustrezen parameter, se zdita trenutno najpomembnejša kriterija kloniranost neoplastičnih T celic in značilno povišano razmerje CD4/CD8 (>10) v periferni krvi.^{8,16,17}

Limfomi velikih celic CD30- za razliko od tistih z antigenom CD30 hitro napredujejo in imajo slabo prognozo. Kažejo se z nodularno-tumorskimi spremembami, ki se hitro razširijo na vso površino kože. Po definiciji ne smejo biti povezani ali se razviti iz FM, histološko pa jih označuje infiltrat, ki ga sestavljajo predvsem velike celice T CD4+ pleomorfne oblike s cerebriformnim jedrom in imunoblasti. Prisotnost več kot 30% atipičnih limfocitov velikih dimenzij je razlikovalni kriterij nasproti pleomornim limfomom CD30- majhnih in/ali srednjih dimenzij, ki so samostojna bolezen in so uvrščeni v provizorično skupino s slabo prognozo.^{18,19}

V provizorično skupino uvrščajo tudi postarano granulomatozno kožo, redko obliko limfoma, za katero je značilen počasen razvoj eritematoznih sprememb. Te so lokalizirane v pazdušnih in dimeljskih pregibih, postopno pa postajajo viseče in dajejo videz zbrzdane in drobno luščice površine. Histološko najdemo v dermisu in subkutisu značilne granulome, ki jih sestavljajo večjedrne celice velikanke ki imajo v citoplazmi elastično tkivo. Imunofenotipski vzorec neoplastičnega infiltrata je analogen tistemu pri FM, prognoza pa je, sodeč po sicer majhnem številu opisanih primerov v literaturi, vedno ugodna.²⁰

Posebno skupino tvori podkožni T-celični limfom, ki ga v Evropi opisujejo precej redko,

pogosteje pa v ZDA. Ta se kaže z nodularnimi spremembami ali plaki v nivoju podkožnega tkiva zlasti po spodnjih okončinah. Neoplastični infiltrat je sestavljen iz pleomornih limfocitov fenotipa T pomagalk ali T zaviralk majhnih, srednjih ali velikih dimenzij in makrofagov. Klinični potek je agresiven, še zlasti če ga spremlja hemofagocitni sindrom.²¹

Centrofolikularni limfomi B predstavljajo limfome primitivnih kožnih B limfocitov, ki jih klinično srečujemo najpogosteje (Tabela 1). Kažejo se s papulami, plaki in/ali noduli, ki se pojavljajo samo na glavi, vratu ali trupu. Klinično napredovanje je počasno in redko zajamejo izvenkožne predele. Histološko zasledimo neoplastični infiltrat, ki ga sestavljajo centroцитi, centroblasti in reaktivni T limfociti v različnem odstotku, odvisnem od stadija preučevane spremembe. Na neoplastičnih celicah najdemo označevalce, ki so vezani na B limfocite (CD19, CD20, CD22, CD79a) in imajo monoklonsko razporeditev genov za imunoglobuline. Za razliko od oblike, ki se pojavlja v bezgavkah, limfomi B s centrofolikularnimi primitivnimi kožnimi celicami nimajo proteina t,^{14,18} redko pa najdemo protein bcl-2. Pet-letno preživetje bolnikov s centrofolikularnim limfomom je 97%.^{22,23}

Centrofolikularni limfomi, ki se pri starejših bolnikih kažejo z nodularnimi in/ali tumorskimi spremembami rdečkaste ali modrikaste barve na predelih spodnjih okončin, predstavljajo samostojno skupino. Na histološkem nivoju prevladujejo veliki limfociti B, centroцитi in imunoblasti, prognoza pa je slabša kot pri tistih, pri katerih so spremembe po glavi in trupu.²⁴

Primarni kožni imunocitomi, ki jih imenujejo tudi limfome B mejnega področja, se kažejo s posameznimi ali številnimi nodulo-tumorskimi spremembami, ki se pojavljajo le na okončinah. Sestavljajo jih celice B-monocitoidi, limfoplazmocitoidi, plazmatke, mali neoplastični B limfociti in T reaktivne celice. Etiopatogenetsko včasih te limfome povezujejo z okužbo z Borelijo burgdorferi. Praviloma se

klinično razvijajo počasi, prognoza pa je zelo ugodna.⁵

Intravaskularni B limfomi in plazmocitomi sestavljajo provizorično skupino v skupini primarnih kožnih B limfomov in jih le redko srečamo v literaturi.

B-celični intravaskularni limfomi imajo v histološki sliki skupke neoplastičnih B limfocitov v razširjenih žilah usnjice in podkožja. Kažejo se s prizadetostjo centralnega živčnega sistema in kože, prognoza pa je slaba.²⁵

Plazmocitom kože je zelo redek in predstavlja 4% ekstramedularnih plazmocitomov. Lezije so sestavljene iz bogatega infiltrata zrelih plazmatk, na katerih najdemo citoplazemske monoklonske imunoglobuline in antigen CD38.²⁶

Skratka, EORTC klasifikacija ima precejšnjo praktično vrednost, saj daje možnosti pravilnega pristopa k zdravljenju primitivnih kožnih limfomov, bolniku pa prihrani nepotrebne agresivne postopke.

Zahvala

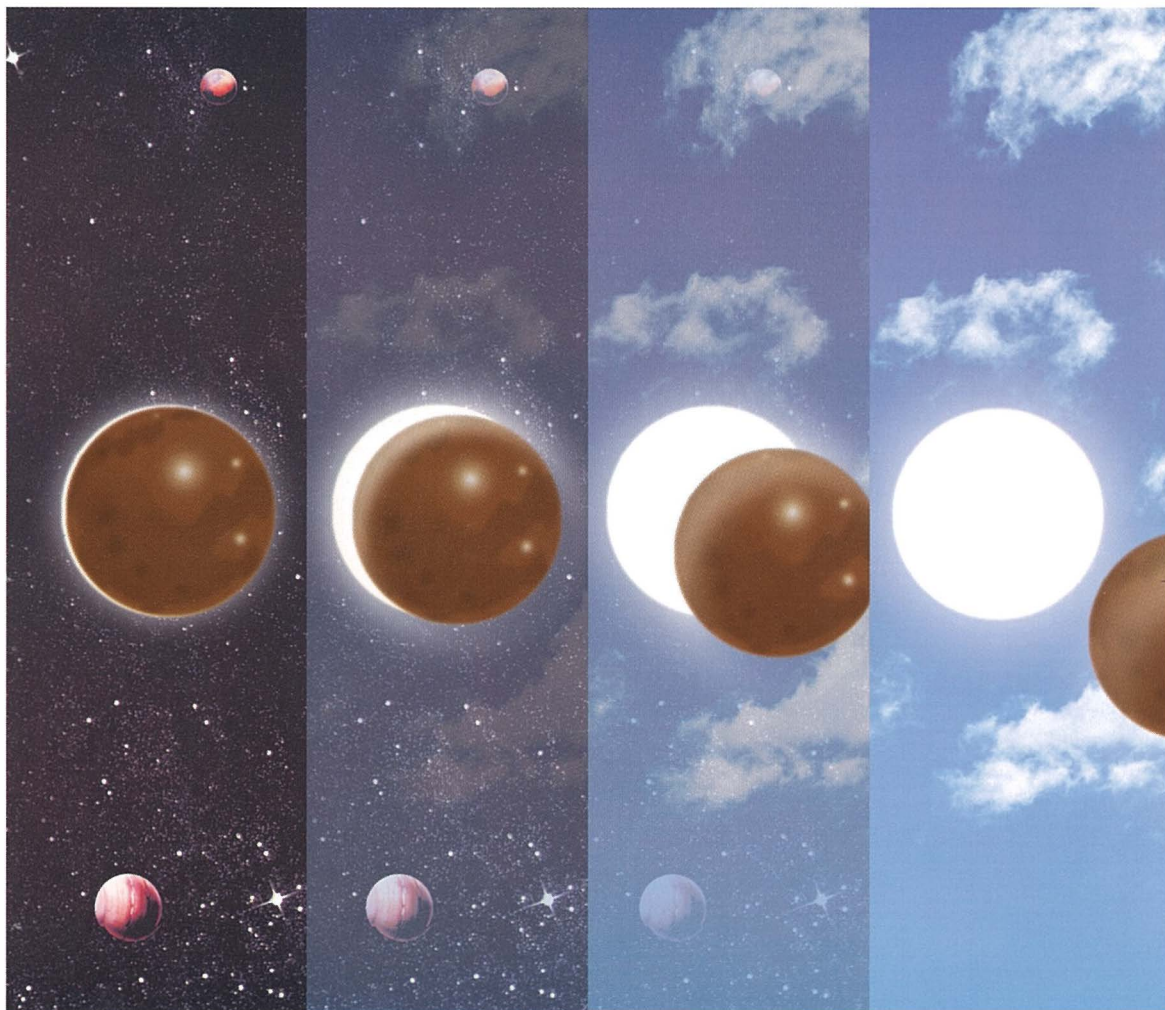
Zahvaljujemo se Bojanu Popoviču, dr. med., Klinični center Ljubljana, Dermatovenerološka klinika za prevod prispevka v Slovenščino.

Literatura

1. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1998; **1**: 292.
2. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; **49**: 2112.
3. Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E et al. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. A European multicentric study on 47 cases. *Cancer* 1993; **71**: 2097.
4. Willemze R, Meijer CJLM, Scheffer E et al. Diffuse large cell lymphomas of follicular center cell origin presenting in the skin. A clinicopathologic and immunologic study of 16 patients. *Am J Pathol* 1987; **126**: 325.
5. Rijlaarsdam JU, Van der Putte SCJ, Berti E et al. Cutaneous immunocytomas: a clinicopathologic study of 26 cases. *Histopathology* 1993; **23**: 117.
6. Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJLM. Classification of primary cutaneous T-cell lymphoma. *Histopathology* 1994; **24**: 405.
7. Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; **90**: 354.
8. Chimenti S, Fargnoli MC, Peris K. La micosi fungoide. Dalla clinica alla biologia molecolare. *G Ital Dermatol Venereol* 1997; **132**: 413.
9. Smoller Br, Bishop K, Glusac E, Warnke R. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**: 1423.
10. Ralfkiaer E. Immunohistochemical markers for the diagnosis of mycosis fungoides. *Semin Diagnost Pathol* 1991; **8**: 62.
11. Cerroni L, Rieger E, HÜD S, Kerl H. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992; **16**: 543.
12. Nickloff BJ, Wood C. Benign idiopathic versus mycosis fungoides-associated follicular mucinosis. *Pediatr Dermatol* 1985; **2**: 201.
13. Mielke V, Wolff HH, Winzer M, Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis. *Arch Dermatol* 1989; **125**: 402.
14. Willemze R, Beljaards RC. The spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1) positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 973.
15. MacCaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968; **97**: 23.
16. Sézary A, Bouvraïn Y. Erythrodermie avec presence de cellules monstreuseuses dans le derme et dans le sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1983; **45**: 254.

17. Willemze R, van Vloten WA, Hermans J, Damsteg WJM, Meijer CJLM. Diagnostic criteria in Sézary's syndrome. A multiparameter study of peripheral blood lymphocytes in 32 patients with erythroderma. *J Invest Dermatol* 1983; **81**: 392.
18. Beljaards RC, Meijer CJLM, van der Putte SCJ et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas. Clinicopathologic features and prognostic parameters of 35 cases of mycosis fungoides other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol* 1994; **172**: 53.
19. Friedmann D, Wechsler J, Delfau Mh et al. Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 1009.
20. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin* 1994; **12**: 375.
21. Gonzales CL, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 199; **5**: 17.
22. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma: clinicopathologic and immunologic study of 83 cases. *Cancer* 1991; **67**: 2311.
23. Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, Soyer P, Kerl H. bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *J Invest Dermatol* 1994; **102**: 231.
24. Vermeer MH, Geelen FAMJ, van Haselen CW et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. *Arch Dermatol* 1996; **132**: 1304.
25. Perniciaro C, Winkelmann RK, Daoud MS, Su WPD. Malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic intravascular lymphoma. *Am J Dermatopathol* 1995; **17**: 242.
26. Chang Yt, Wong CK. Primary cutaneous plasmocytomas: *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**: 177.

Mi mislimo na človeka...



GlaxoWellcome

Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana

Cesta v Mestni log 55, p.p. 4261, SI-1001 Ljubljana, Slovenija,

Telefon: (061) 33 10 70, 33 44 34, 33 33 44,

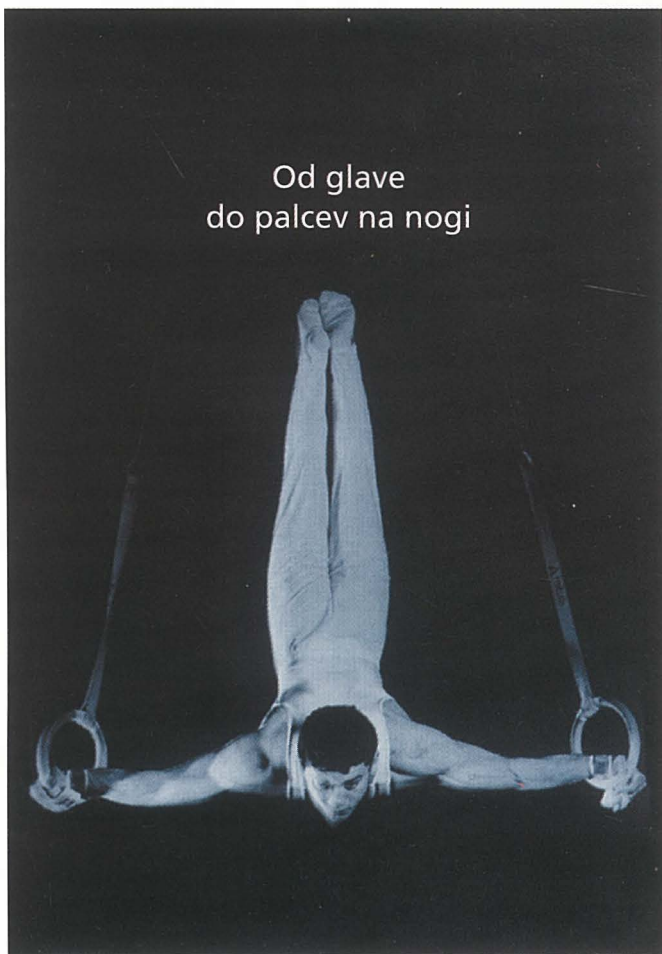
Telefax: (061) 33 36 00, www.glaxowellcome.si

Razred zase

Lamisil
terbinafin
tablete, krema

**Zdravilo prve izbire za
zdravljenje glivičnih infekcij
kože, nohtov in lasišča**

Od glave
do palcev na nogi



**Neprekosljiv nastop
v dermatologiji**

 **NOVARTIS**

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC.,
Podružnica v Sloveniji,
Dunajska 22, 1511 Ljubljana

Advantan®

zelo učinkovit
nehalogeniran kortikoid
koža ga odlično prenaša

► izjemno primeren za magistralne pripravke

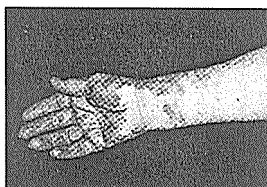
Advantan lahko pri raznih vrstah in stanjih dermatitisov kombiniramo tudi z drugimi učinkovinami in mazilnimi podlagami. Scheringove priporočene recepture so testirane!

Primeren pri
vlažnih, akutnih
boleznih kože



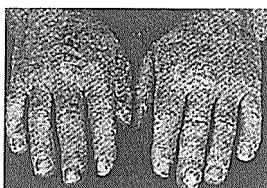
Priporočamo:
kremo Advantan
(emulzija O/V;
visoka vsebnost
vode)

Primeren pri skoraj
vseh vnetnih ali
alergijskih boleznih
kože



Priporočamo:
mazilo Advantan
(emulzija V/O;
uravnotežena
vsebnost maščob in
vode)

Primeren pri
suhih in kroničnih
boleznih kože



Priporočamo:
brezvodno mazilo Advantan
(brezvodna mazilna
podlaga)



Šoočanje z izgubo las je resna skrb za mnoge moške

Predstavljamo edino tableto, ki lahko prepreči nadaljnjo izgubo las in pospeši rast las pri moških

Znanstvene študije so dokazale, da ima DHT (dihidrotosteron) pri moških z androgenetično alopecijo pomembno vlogo pri izgubi las. Novo zdravilo PROPECIA ovira nastajanje DHT in s tem prepreči nadaljnjo izgubo las in poveča rast las pri nekaterih moških. PROPECIA nudi novo možnost zdravljenja moške plešavosti.

PROPECIA ni indicirana za uporabo pri ženskah ali otrocih in je kontraindicirana za ženske, ki so ali bi lahko bile noseče, ker lahko finasterid, kot inhibitor 5- α -reduktaze, povzroči nepravilnosti zunanjega spolovila moškega zarodka.

Preden predpišete zdravilo PROPECIA vas prosimo, da preberete priložene temeljne značilnosti zdravila.

novi Propecia®
(finasterid, MSD)



MSD MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.,
Podružnica Ljubljana, Dunajska 58,
1000 Ljubljana, Slovenija,
Tel.: 061 17 55 201,
Fax.: 061 17 55 249, 17 55 250.

* Družba povezana z MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., ZDA
† Zaščitena blagovna znamka MERCK&CO., INC., Whitehouse Station, ZDA
Tiskano v Sloveniji

07-00-PPC-97-W-6080-J
11-00-PPC-99-SLO-001-†

