
Kirurško zdravljenje melanoma

Surgical treatment of melanoma

Marko Hočevar^{1,2}

¹Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana.

Povzetek

Kirurško zdravljenje je najstarejši in še danes osnovni način zdravljenja kožnega melanoma. Pri bolnikih z melanomom tanjšim od 0,8 mm je ekscizija v lokalni anesteziji edino potrebno zdravljenje z več kot 95% ozdravitvijo. Pri bolnikih z melanomo debelejšim od 1 mm napravimo poleg ekscizije primarnega melanoma še biopsijo varovalne bezgavke, ki je najpomembnejši prognostični dejavnik. Bolniki z klinično ugotovljenimi zasevki v regionalnih bezgavkah potrebujejo disekcijo regionalne bezgavčne lože. V bližnji prihodnosti bomo ta poseg najverjetneje opravljali po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju. In transit zasevke omejene na ekstremitete lahko zdravimo glede na breme bolezni z elektrokemoterapijo ali hipertermično izolirano ekstremitetno perfuzijo. Pri oligometastaski bolezni ali pri bolnikih z rezistenco na sistemsko zdravljenje omejeno na posamične zasevke je smiselno opraviti metastazektomijo.

Ključne besede: ekscizija, biopsija varovalne bezgavke, disekcija bezgavčne lože, elektrokemoterapija, hipertermična izolirana ekstremitetna perfuzija, metastazektomija

Abstract

Surgery is the oldest and still the main treatment for cutaneous melanoma. For patients with melanoma thinner than 0.8 mm, excision under local anaesthesia is the only treatment necessary, with a cure rate of more than 95%. In patients with melanoma thicker than 1 mm, in addition to excision of the primary melanoma, a biopsy of the sentinel lymph node is the most important prognostic factor. Patients with clinically diagnosed regional lymph node involvement require dissection of the regional lymph node bed. In the near future, this procedure is likely to be performed after neoadjuvant systemic treatment. In transit, tumours confined to the extremities can be treated with electrochemotherapy or hyperthermic isolated limb perfusion, depending on the burden of disease. In oligometastatic disease or in patients with resistance to systemic therapy limited to single lesions, it is reasonable to perform metastasectomy.

Keywords: excision, sentinel lymph node biopsy, lymph node dissection, electrochemotherapy, hyperthermic isolated limb perfusion, metastasectomy

1. Uvod

Kirurgija predstavlja pri melanomu podobno kot pri ostalih solidnih rakih temelj zdravljenja. Pri bolnikih z zgodnjim melanomom je preprosta ekscizija v lokalni anesteziji edino potrebno zdravljenje in takšnih bolnikov je skoraj 50% vseh bolnikov z melanomom. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo pa predstavlja kirurgija pomemben komplementaren del multimodalnega zdravljenja, ki vključuje še obsevanje in sistemsko zdravljenje.

Shematično lahko delimo kirurgijo melanoma v štiri področja:

1. Kirurgija primarne lezije
2. Kirurgija regionalnih bezgavk
3. Kirurgija in transit zasevkov
4. Kirurgija oddaljenih zasevkov
1. Kirurgija primarne lezije

Pri kirurgiji primarne lezije ločimo biopsijo sumljive pigmentne lezije in definitivno kirurško zdravljenje, ki je odvisno od histopatološke diagnoze. V veliki večini primerov zato najprej napravimo samo biopsijo in histopatološko verifikacijo sumljive pigmentne lezije.

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

Biopsija pigmentne lezije naj bo vretenasta ekscizija (diagnostična ekscizija) celotne lezije z lateralnim varnostnim robom 2-5 mm in v globino do podkožnega maščevja. Večji varnostni rob ni potreben, saj je 2-5 mm dovolj za benigne lezije (in 5 mm tudi za melanoma in situ), hkrati pa ne moti morebitne kasnejše biopsije varovalne bezgavke, ki je indicirana pri melanomu. Vretenasto ekscizijo orientiramo tako, da bo brazgotina omogočala morebitno kasnejšo reekscizijo z razširjenim varnostnim robom in ne bo motila limfne drenaže. Na okončinah jo zato orientiramo vzporedno z limfno drenažo (vzdolžno na okončino).

Samo izjemoma lahko napravimo incizijsko ali "punch" biopsijo pri velikih suspektih pigmentnih lezijah, kjer bi ekscizija povzročila nepotrebno mutilacijo (npr. na obrazu, stopalo, dlan). Pri tem moramo biti pozorni, da napravimo biopsijo najbolj sumljivega predela in da zajema biopsija celotno debelino kože in pigmentne lezije.

Po pridobljenem histopatološkem izvidu načrtujemo definitivno kirurško zdravljenje, ki je v največji meri odvisno od debeline primarnega melanoma po Breslowu. Minimalni varnostni rob je pri vseh invazivnih melanomih vsaj 1 cm. Maksimalni varnostni rob ni določen tako natančno, saj o tem nimamo zanesljivih podatkov randomiziranih raziskav, vendar naj ne bi bil večji kot 2 cm. Na ta način pri veliki večini bolnikov zagotovimo primarno zašitje rane. Tabela 1 prikazuje priporočene lateralne varnostne robove v odvisnosti od debeline primarnega melanoma.

T	Debelina	Varnostni rob
pTis	melanoma in situ	5 mm (<i>Kategorija 2A</i>)
pT1	0 - 1 mm	1 cm (<i>Kategorija 1</i>)
pT2	1 - 2 mm	1-2 cm (<i>Kategorija 1</i>)
pT3-4	> 2 mm	2 cm (<i>Kategorija 2A</i>)

Tabela 1: Varnostni rob pri eksciziji melanoma

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

2. Kirurgija regionalnih bezgavk

Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstaja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Debelejši ko je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov. Zasevke delimo v klinično odkrite in klinično okultne.

Klinično odkrijemo zasevke v bezgavkah s pomočjo palpacije ali ultrazvoka (UZ) regionalne bezgavčne lože in potrdimo s pomočjo aspiracijske biopsije s tanko iglo, katero lahko opravimo prosto ali UZ vodeno. Klinično okultne zasevke odkrijemo s pomočjo biopsije varovalne bezgavke.

Pri bolnikih z melanomom, ki nimajo klinično očitnih zasevkov v bezgavkah, je nadaljevanje obravnave odvisno od verjetnosti zasevkov v bezgavkah. Pri bolnikih stadija 0 in IA (T1a tumorji) je ta verjetnost nižja od 5% zato biopsija varovalne bezgavke ni potrebna. Bolnikom stadija IB (T1b tumorji), pri katerih

je verjetnost za zasevek v varovalni bezgavki 5- 10%, predstavimo možnost biopsije varovalne bezgavke ter pretehtamo prednosti in slabosti posega ob sicer zelo dobri prognozi bolezni.

Bolnikom, ki imajo melanom debelejši kot 1 mm predlagamo biopsijo varovalne bezgavke. Bolnik mora pri tem dobiti jasno informacijo o prednostih (najpomembnejša prognostična informacija in s tem najnatančnejša zamejitev bolezni) in neželenih posledicah (5-10% možnost infekta, seroma, limfedema, krvavitve, tromboze, zapleti splošne anestezije) takšnega posega.

Pri biopsiji varovalne bezgavke sodelujejo kirurg onkolog, specialist nuklearne medicine in patolog, usmerjen v patologijo melanoma.

Najprej napravimo limfoscintigrafijo, da določimo bezgavčne lože v katere se drenira limfa iz področja primarnega melanoma ter število drenažnih (varovalnih) bezgavk v posamezni loži . V ta namen uporabljamo s Tc99m markiran nanokoloid, ki ga injiciramo ob primarni melanom ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji označimo na kožo. Tik pred samo operacijo lahko nato na ista mesta, kamor smo pred tem injicirali Tc99m nanokoloid, injiciramo še Patent Blue modrilo. Varovalna bezgavka je tako radioaktivna in modro obarvana. Od preostalih bezgavk in maščevja jo ločimo zaradi obarvanosti ter s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost. Modrila praviloma ne uporabljamo v področju glave in vratu, ker lahko pušča dolgotrajno/stalno modro obarvanost kože.

Vsako varovalno bezgavko po posebnem protokolu natančno preišče patolog. Intraoperativna histološka preiskava varovalne bezgavke po metodi zaledenelega reza je premalo natančna in jo zato ne izvajamo. Biopsija varovane bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože. Manj kot 5% je lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in klinično okultni zasevek v drugih bezgavkah iste lože) .

Zaradi dobre prognoze in nizkega tveganja za ponovitev bolezni bolniki z negativno varovalno bezgavko s tem posegom zdravljenje zaključijo in nadaljujejo samo z rednim sledenjem.

Pri bolnikih z zasevkom v varovalni bezgavki se o nadaljevanju zdravljenja odločimo na podlagi ocene tveganja za ponovitev oz. progres bolezni.

Bolniki z zasevkom < 0.3 mm imajo enako prognozo kot bolniki brez zasevkov v varovalni bezgavki zato je tudi pri njih zdravljenje končano in nadaljujejo z rednim sledenjem. Pri ostalih bolnikih z zasevki v varovalni bezgavki/bezgavkah najprej s slikovno diagnostiko izključimo oddaljene zasevke. Nato dokumentacijo predstavimo na multidisciplinarnem konziliju. Na odločitev o nadaljevanju zdravljenja vplivajo velikost in število zasevka/ov, lastnosti primarnega tumorja, v kateri loži se nahaja obolela bezgavka, starost bolnika in morebitne kontraindikacije za sistemsko adjuvantno zdravljenje, možnost sledenja z UZ.

Pri bolnikih z zasevkom 0.3 – 1.0 mm je možnost sistemskega progressa bolezni za 10-25% višja kot pri tistih brez zasevkov ali z zasevki < 0.3 mm. Ti bolniki imajo dobrobit tako od dokončanja disekcije bezgavčne lože ali od adjuvantnega sistemskega zdravljenja. Bolnik mora biti natančno informiran o prednostih in slabostih obeh metod. Če bolnik zaradi spremljajočih bolezni nima kontraindikacij za adjuvantno sistemsko zdravljenje ima le-ta prednost pred dokončanjem disekcije bezgavčne lože. Pri bolnikih z kontraindikacijami za adjuvantno sistemsko zdravljenje pa predstavimo možnost dokončanja disekcije bezgavčne lože (zlasti na vratu) ali aktivnega sledenja z UZ (zlasti ingvinalno).

Pri bolnikih z zasevkom velikosti > 1.0 mm svetujemo v prvi vrsti adjuvantno sistemsko zdravljenje, predstavimo pa tudi možnost dokončanja disekcije bezgavčne lože ali aktivnega sledenja. To predstavlja UZ regionalne bezgavčne lože na 3-12 mesecev.

Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za dodatne zasevke v ne-varovalnih bezgavkah, so tisti z ekstrakapsularno invazijo, ulceracijo in/ali mikrosateliti primarnega tumorja, >3 prizadete bezgavke, >2 bezgavčne lože.

Pri bolnikih z klinično ugotovljenimi in citološko potrjenimi regionalnimi zasevki je indicirana disekcija področnih bezgavčnih lož. Pred tem moramo s pomočjo slikovnih preiskav vedno najprej izključiti sistemski razsoj bolezni. Z disekcijo odstranimo celotno bezgavčno ložo, ki vsebuje bezgavke z zasevki melanoma (vratna, pazdušna, dimeljska loža). Pri tem moramo upoštevati anatomske meje lože in načela onkološke kirurgije.

Vedno odstranimo tkivo celotne bezgavčne lože v bloku. Ekstirpacija posameznih povečanih bezgavk ni dopustna. Ustreznost posega lahko približno ocenimo iz števila odstranjenih bezgavk v končnem histopatološkem izvidu. Tako število odstranjenih bezgavk ne sme biti manjše od 15 pri vratnih disekcijah, 10 pri disekciji pazduhe in 5 pri ingvinalni disekciji.

Če se kožni melanom nahaja v predelu skalpa, je potrebno disekcijo vratnih bezgavk v odvisnosti od lege melanoma kombinirati s superficialno parotidektomijo ali disekcijo okcipitalnih bezgavk. Ingvinalno disekcijo kombiniramo z disekcijo iliakalnih in obturatornih bezgavk v primeru, ko PET CT ali CT medenice pokažeta razsoj v iliakalne/obturatorne bezgavke. Ustrezno opravljena disekcija bezgavčne lože ne izključuje povsem možnosti ponovitve bolezni v regionalni loži. Te so pogostejše v predelu vratu. Možnost ponovitve zmanjša adjuvantno obsevanje ter adjuvantno sistemsko zdravljenje.

V bližnji prihodnosti lahko pričakujemo pri klinično odkritih regionalnih zasevkih brez systemskega razsoja bolezni najprej neoadjuvantno sistemsko zdravljenje in šele nato disekcijo področnih bezgavk. Takšno zdravljenje trenutno poteka samo v sklopu kliničnih raziskav katerih preliminarni rezultati se zelo optimistični.

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

3. Kirurgija in transit zasevkov

In transit zasevki melanoma so multifokalni kožni ali podkožni zasevki, ki se širijo po limfatičnem sistemu med mestom primarnega tumorja in regionalno bezgavčno ložo. Diagnozo vedno potrdimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Z zamejitvenimi preiskavami (PET CT, CT prsnega koša/abdomna) izključimo sistemski razsoj. Dokumentacijo bolnika predstavimo na multidisciplinarnem konziliju. Če obseg bolezni to dopušča, zdravljenje lokoregionalne ponovitve pričnemo s kirurškim posegom. Napredovalo, neresektabilno lokoregionalno bolezen zdravimo sprva s sistemsko terapijo, po oceni uspeha zdravljenja pa ponovno razmislimo o kirurški odstranitvi.

Kirurško zdravljenje in transit zasevkov je odvisno od obsega bolezni. Pri majhnem tumorskem bremenu (manj kot 3-5 zasevkov, ki so manjši od 1-2 cm) in transit zasevek izrežemo v zdravo z minimalnim varnostnim robom, tako da je rano možno primarno zašiti. V primeru solitarnega in- transit zasevka lahko predlagamo tudi biopsijo varovalne bezgavke. Če je večje tumorsko breme je najbolj učinkovit način kirurškega zdravljenja hipertermična izolirana ekstremitetna perfuzija (HILP) uda s TNF α in Melfalanom, ki pa je velik operativni poseg in zato zahteva primerno splošno stanje. Učinkovit kirurški način zdravljenja omejenega obsega in transit zasevkov je tudi elektrokemoterapija.

4. Kirurgija oddaljenih zasevkov

Pri oddaljenih zasevkih je zdravljenje izbora sistemsko zdravljenje s tarčnimi zdravili ali imunoterapijo. Vloga kirurgije je omejena na oligometastatsko bolezn, kjer je možno zasevk/e v celoti izrezati ali v primerih, ko samo določeni zasevki ne odgovorijo na sistemsko zdravljenje, ki je sicer uspešno.

5. Zaključek

Kirurgija je osnovno in najpomembnejše zdravljenje melanoma, ki tudi edino omogoča ozdravitev. V izbranih primerih (HILP) omogoči uporabo specifičnih zdravil, ki so sistemsko preveč toksična za klinično uporabo.

Viri

- Priporočila za obravnavo bolnikov z melanomom. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_melanomom_2020.pdf
- Smernice za določanje stadija kožnega melanoma. <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html>
- NCCN smernice za obrvnavo bolnikov s kožnim melanomom. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
- ESMO smernice za zdravljenje bolnikov s kožnim melanomom. <https://www.esmo.org/guidelines/melanoma>