

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 izmalčenje, 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 večja 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.