

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
KLINIČKA BOLNICA "SESTRE MILOSRDNICE"

MELANOM

Urednik
ZVONKO KUSIĆ

ZBORNİK RADOVA



ZAGREB, 2009.

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
KLINIČKA BOLNICA „SESTRE MILOSRDNICE“

Urednik
akademik Zvonko Kusić

Recenzenti
akademik Drago Ikić
akademik Ivan Prpić

Uredništvo
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Razred za medicinske znanosti
Zagreb, Hebrangova 1
Tel.: 48-95-171, fax.: 48-19-979

CIP zapis dostupan u računalnom katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu
pod brojem 696129

ISBN 978-953-154-850-2

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
KLINIČKA BOLNICA „SESTRE MILOSRDNICE“

MELANOM

Zbornik radova znanstvenog simpozija
održanog u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti
u Zagrebu 6. ožujka 2008.

Urednik
Zvonko Kusić



Zagreb 2008.

SADRŽAJ

<i>Zvonko Kusić</i> Predgovor	7
<i>Marija Strnad</i> Epidemiologija melanoma kože	11
<i>Mirna Šitum, Marija Buljan, Sanja Poduje, Klaudija Šebetić</i> Prevenција i klinička obilježja malignog melanoma.....	21
<i>Božo Krušlin, Majda Vučić</i> Patohistološka obilježja melanoma.....	39
<i>Josip Lukač, Ivan Šamija, Mirjana Končar Mubrin, Jasmina Marić Brozić, Mirna Šitum, Zvonko Kusić</i> Molekulska dijagnostika melanoma	55
<i>Sunčica Andreja Rogan</i> Značaj limfoscintigrafije kod melanoma	67
<i>Antonija Balenović</i> Uloga PET/CT-a kod melanoma	75
<i>Zdenko Stanec, Franjo Rudman, Sanda Stanec</i> Melanom – kirurško liječenje	85
<i>Borki Vučetić, Sunčica Andreja Rogan, Mirna Šitum, Hrvoje Čupić, Jasmina Marić Brozić, Zvonko Kusić</i> Biopsija sentinel limfnog čvora u bolesnika s malignim melanomom kože – naša iskustva.....	97
<i>Mirko Ivkić</i> Specifičnosti kirurškog liječenja melanoma glave i vrata	105
<i>Antonio Juretić, Nera Šarić, Vesna Bišof</i> Adjuvantna terapija melanoma.....	117
<i>Nina Dabelić, Zvonko Kusić</i> Sustavno liječenje rezidualnog, recidivirajućeg i metastatskog melanoma	125

<i>Tonko Herceg, Mladen Solarić</i> Primjena teleterapije u liječenju melanoma.....	137
<i>Ana Fröbe, Blanka Jakšić, Tomislav Bokulić, Mirjana Budanec, Iva Mrčela, Ante Bolanča, Zvonko Kusić</i> Primjena brahiterapije u liječenju melanoma oka	141
<i>Jasmina Marić Brozić, Ante Bolanča, Josip Lukač, Zvonko Kusić</i> Istraživanja u liječenju melanoma	147

PREDGOVOR

Prvi znanstveni simpozij „Melanom“ uspješno je održan 6. ožujka 2008. godine u palači Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti u Zagrebu.

Na simpoziju kojega su zajedno organizirali Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti i Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“ vodeći hrvatski stručnjaci različitih specijalnosti prvi put su na jednom mjestu obradili najsuvremenije dijagnostičke i terapijske pristupe melanomu. Na simpoziju je bilo govora o epidemiologiji melanoma, njegovoj kliničkoj slici, prevenciji, dijagnostici, kirurškom i onkološkom liječenju, ulozi PET/CT-a, te o istraživačkim protokolima u liječenju melanoma. Simpozij je bio izrazito multidisciplinarnog karaktera, baš kao i pristup samoj bolesti kojoj je posvećen. Na primjeru melanoma najbolje dolazi do izražaja važnost dobre i stalne suradnje patologa, dijagnostičara i kliničara. Izlaganja su imali biolozi, epidemiolozi, dermatolozi, patolozi, specijalisti nuklearne medicine, kirurzi, otorinolaringolozi te onkolozi.

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti znala je prepoznati i vrednovati važne inicijative koje su dolazile od njezinih članova, a i šire, te im dati potrebnu pozornost. Razred za medicinske znanosti veliku važnost pridaje onkološkim temama, posebno u području tumora dojke, u kojem znanstveni skup „Bolesti dojke“ koji organizira akademik Ivan Prpić ima osamnaestogodišnju tradiciju. Potrebno je zatim istaknuti područje bolesti štitnjače, iz kojeg je 2006. godine organiziran simpozij o Racionalnoj dijagnostici bolesti štitnjače te 2007. godine Kongres o raku štitnjače u Splitu.

Nije slučajno da je ovaj simpozij posvećen melanomu. Naime, istraživanja melanoma i uz to nerazdvojni projekti primjene interferona u toj bolesti imaju u okrilju Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti snažnu tradiciju. Velike zasluge u tom području pripadaju akademiku Dragi Ikiću, koji je još krajem 70-ih godina prošlog stoljeća, među prvim u svijetu, udario temelje imunološke terapije ove bolesti i zatim uspješno vodio projekte adjuvantne primjene interferona. Potom je 80-ih godina prošlog stoljeća akademik Šime Spaventi, utemeljitelj Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu KB „Sestre milosrdnice“ vodio međunarodne projekte vakcinacije oboljelih od melanoma Picibanilom.

Melanom je važan javnozdravstveni problem. To je najzloćudniji tumor kože i jedan od najzloćudnijih tumora u čovjeka te mu je stoga neophodno posvetiti više pažnje stručne medicinske javnosti.

Od melanoma je 2005. godine u Hrvatskoj oboljelo 586 osoba, a 1995. godine 310 osoba, što predstavlja gotovo dvostruki porast učestalosti u posljednjem

desetljeću. Od te su bolesti 2005. godine umrle 192 osobe, što prema broju umrlih 1995. godine (101 osoba) također čini dvostruki porast.

Na simpoziju su sudjelovala 132 sudionika. Predavanja su bila podijeljena u četiri tematske cjeline. Na kraju pojedinih tematskih cjelina razvila se iscrpna rasprava, naročito u svezi sentinel limfoscintigrafije kod melanoma te uloge molekulskih biljega u dijagnostici ove bolesti. Moglo se primijetiti da u nekim područjima još nije postignuto potpuno suglasje.

U uvodnom epidemiološkom dijelu istaknuto je da učestalost melanoma u posljednjem desetljeću dramatično raste, kao i smrtnost zbog te bolesti. Taj trend prisutan je u Hrvatskoj, kao i u mnogim zemljama svijeta, osobito u područjima veće izloženosti sunčevim zrakama. Posebno je zabrinjavajuće što ta maligna bolest često pogađa mlađe osobe, s prosječnom dobi obolijevanja od 45 godina te što se otkrije tek u uznapredovaloj fazi, kad su izgledi za izlječenje manji.

Unatoč velikim globalnim naporima i mnogim pretkliničkim radovima i kliničkim istraživanjima koja se provode u bolesnika s melanomom, mogućnosti liječenja melanoma su ograničene. Vrlo skromne rezultate pokazala su istraživanja adjuvantne imunoterapije, a u metastatskoj bolesti još uvijek ne postoji učinkovito terapijsko sredstvo, tako da su temelji uspješnog liječenja melanoma i nadalje rano otkrivanje i adekvatan kirurški zahvat.

Na kraju simpozija izložen je pregled istraživanja novih kemoterapeutika, ciljane i imunološke terapije u melanoma, no riječ je uglavnom o kliničkim studijama u ranim fazama te je još rano govoriti o rezultatima.

Skup su u suradnji s Hrvatskom akademijom znanosti i umjetnosti organizirali Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu i Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu, koje zajedno čine vrlo aktivni Referentni centar za melanom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ ima dugogodišnje iskustvo u dijagnosticiranju i liječenju malignih bolesti. U toj Klinici učinjena je prva sentinel limfoscintigrafija na našim prostorima te jedina u Hrvatskoj značajno sudjeluje u više velikih međunarodnih studija ispitivanja imunoterapije u melanoma pod pokroviteljstvom European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Rezultati zadnje studije adjuvantne primjene pegiliranog interferona nedavno su objavljeni u Lancetu. Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ svake godine provodi vrlo uspješne akcije ranog otkrivanja melanoma pod nazivom „Dani melanoma“ te navedena djelatnost poprima sve veći značaj.

Plodne rasprave i korisni zaključci s ovog simpozija pokazali su da ima još mnogo otvorenih tema za buduće sastanke te su veliki poticaj da ovo okupljanje

postane tradicionalno. S obzirom na mnoga prijemna područja i na potrebu usuglašavanja zajedničke strategije borbe s ovom teškom bolesti, tijekom 2009. godine planira se Drugi znanstveni simpozij o melanomu, koji će biti posvećen donošenju dijagnostičkih i terapijskih smjernica.

Važnu ulogu u organizaciji ovog simpozija pored članova Organizacijskog odbora (*prof. dr. sc. Mirna Šitum, prof. dr. sc. Ante Bolanča, prof. dr. sc. Nikola Đaković i dr. Jasmina Marić-Brozić*), imali su i sponzori *Schering-Plough, Roche i Pfizer* te moji suradnici *dr. Nina Dabelić, dr. Blanka Jakšić, dr. Antun Koprivanac, dr. Jure Murgić, dr. Marin Prpić, dr. Jasna Radić, dr. Josip Staničić, ing. Željka Špehar te gđa Vesna Sekulić-Očak* kojima se i ovim putem zahvaljujem.

*Predsjednik Organizacijskog odbora
Akademik Zvonko Kusić*

EPIDEMIOLOGIJA MELANOMA KOŽE

Marija Strnad

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

Sažetak

Nagli porast incidencije i smrtnosti od malignog melanoma kože primijećen je u mnogim zemljama svijeta, čak i u onima koje su prije imale niske stope, primjerice u Japanu. Porast incidencije brži je no porast mortaliteta, ali ima zemalja u kojima se bilježi i pad. Visoke su stope incidencije u Australiji, Novom Zelandu, sjevernoj Americi i sjevernoj Europi (ali i nekim dijelovima Švicarske i u Tirolu u Austriji), a najniže su u Aziji. U mortalitetu nema tako velikog raspona između pojedinih zemalja svijeta kao u incidenciji. U Europi je melanom, prosječno po rangu učestalosti, na sedmom mjestu za muškarce i osmom za žene. U sjevernoj, a nešto manje uočljivo i zapadnoj Europi, od sredine 90-tih godina prošlog stoljeća primjećuje se silazni trend incidencije i mortaliteta, posebice u mlađim dobnim skupinama. To se objašnjava ranijim otkrivanjem i češćim uklanjanjem pigmentiranih lezija te većom svjesnošću populacije o opasnostima prekomjernog izlaganja suncu. U južnoj i istočnoj Europi incidencija i mortalitet još uvijek postupno rastu u svim dobnim skupinama. Petogodišnje relativno preživljenje u SAD iznosi 91 %, a u Europi 81 %. U žena je preživljenje dulje, vjerojatno zbog ranijeg postavljanja dijagnoze (pa tako i manje debljine tumora), što je uvjetovano lokalizacijom tumora na vidljivijim dijelovima tijela. Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske maligni melanom kože sudjeluje s ukupno 2,8 % u ukupnoj godišnjoj incidenciji zloćudnih bolesti. Od 1968. do 2005. godine broj novodijagnosticiranih bolesnika porastao je s 92 na 586, a gruba stopa incidencije s 2,1 na 13,2/100 000 stanovnika, što je povećanje od 6,3 puta. Incidencija za 2005. godinu za muškarce je 303 (stopa 14,2/100 000) i 283 za žene (stopa 12,3/100 000). Od malignog melanoma kože umrle su u 2006. godini 154 osobe (3,5/100 000)- 73 muškarca i 81 žena. Porast incidencije malignog melanoma kože prisutan je u Hrvatskoj u svim dobnim skupinama. Prve slučajeve bilježimo već u najmlađim dobnim skupinama, a najviša je stopa u dobi od 80. do 84. godine. Najčešće sijelo je u muškaraca trup, a u žena donji udovi. Postoje razlike u zemljopisnoj raspodjeli malignog melanoma u Hrvatskoj. Najveću učestalost bilježimo u gradu Zagrebu (18/100 000), Varaždinskoj (16,2/100 000) i Splitsko-dalmatinskoj županiji (16,2/100 000). Petogodišnje relativno preživljenje iznosilo je za Hrvatsku 52% za muškarce i 66% za žene (bolesnici dijagnosticirani u razdoblju od 1994. do 1998.). Najznačajniji rizični čimbenici za nastanak melanoma kože su: svijetla put, nekontrolirana i ekcesivna intermitentna izloženost suncu (s nastankom opekline) posebice u najranijem djetinjstvu, ali i u osoba koje se bave sportskim aktivnostima na otvorenom

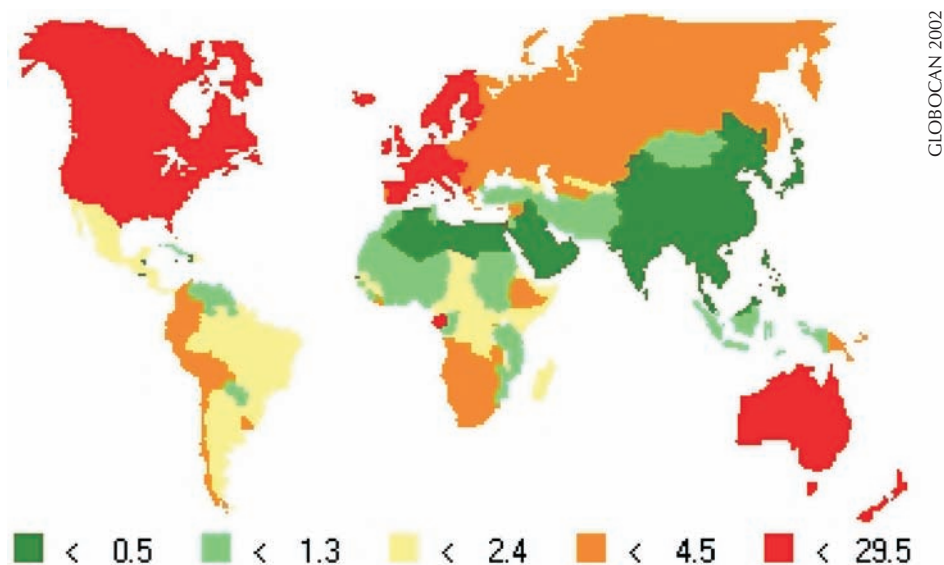
ili zimskim sportovima, zanimanja povezana s boravkom na otvorenom, obiteljska anamneza, nasljedni i atipični madeži, imunosupresijska terapija, Xeroderma pigmentosum. Stoga je od najvećeg značaja primarna prevencija zdravstveno-odgojnim mjerama i informiranost stanovništva, rano otkrivanje promjena, rana dijagnoza i liječenje.

Ključne riječi: maligni melanom kože, incidencija, smrtnost, rizični čimbenici

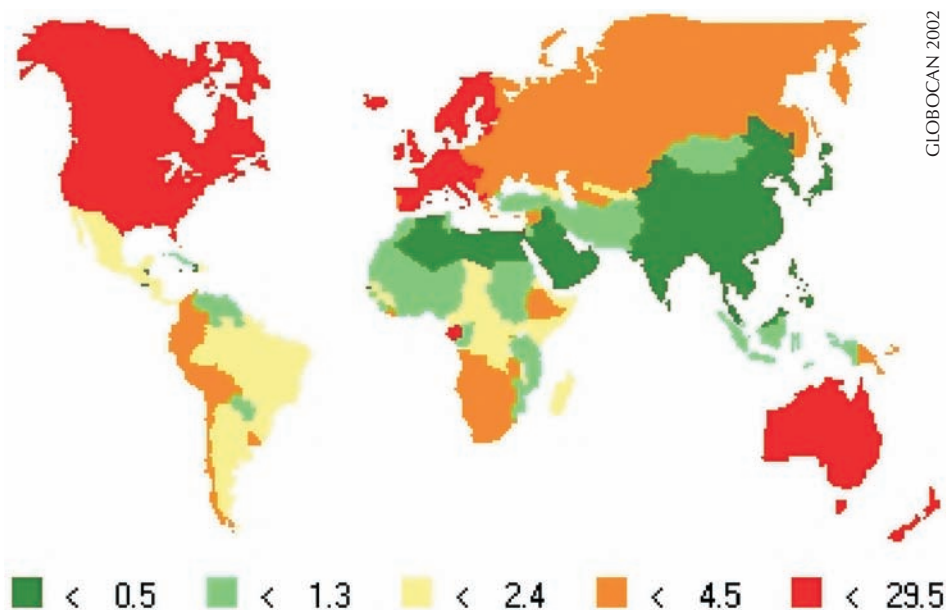
PROŠIRENOST MALIGNOG MELANOMA KOŽE U SVIJETU I EUROPI

Godišnje se u svijetu dijagnosticira oko 160 000 novih bolesnika s malignim melanomom kože, a umire oko 41 000 bolesnika. Incidencija je nešto viša u žena (81 134 žena u odnosu na 79 043 muškarca), a mortalitet u muškaraca (21 952 muškarca u odnosu 18 829 žena). Taj je tumor posebice učestao u bijeloj populaciji koja živi u područjima sa sunčanom klimom. Visoke su stope incidencije u Australiji (dobno-standardizirana stopa na 100 000 čak do 55,8 za muškarce i 41,1 za žene), Novom Zelandu, sjevernoj Americi i sjevernoj Europi (ali i nekim dijelovima Švicarske i Tirolu u Austriji), a najniže su u Aziji (čak 0,0 za muškarce i za žene u nekim područjima Indije). (Slika 1 i 2, Tablica 1).

Stopa incidencije u Hrvatskoj je 6,9 /100000 u muškaraca i 5,8/100 000 u žena. Tamnopute populacije su najmanje ugrožene, a melanom se kod njih pojavljuje uglavnom na nepigmentiranim dijelovima tijela (tabani).



Slika 1. Incidencija melanoma kože u svijetu – muški, dobno-standardizirane stope



Slika 2. Incidencija melanoma kože u svijetu – žene, dobno-standardizirane stope

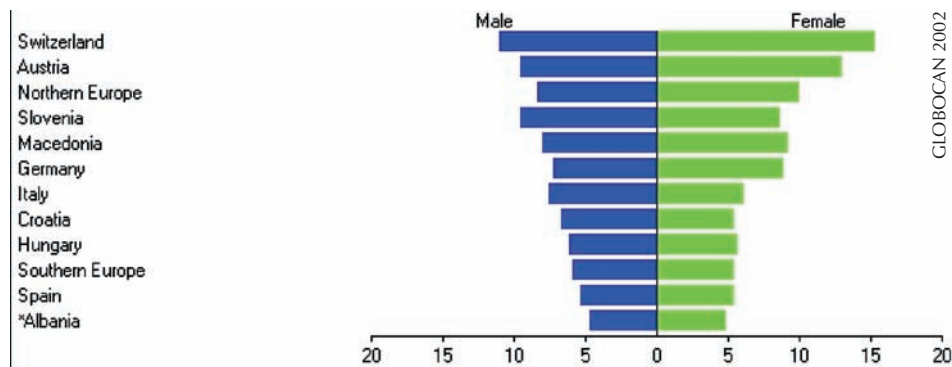
Nagli porast incidencije i mortaliteta od malignog melanoma primijećen je u mnogim zemljama svijeta, čak u onima koje su prije imale niske stope, primjerice u Japanu. Porast incidencije brži je no porast mortaliteta, ali ima zemalja koje

Tablica 1. Incidencija melanoma kože u nekim zemljama svijeta prema spolu, dobno-standardizirane stope (W)/100 000

	Muški	Žene	
Australija, Queensland	55,8	41,1	
Novi Zeland	34,8	31,4	
SAD, SEER (14), bijelci	19,4	14,4	
Švicarska, Neuchatel	18,6	15,4	ali Vaud 19,6
Norveška	14,2	14,6	
Austrija, Tirol	13,0	11,4	ali Voralberg 12,9
Slovenija	9,0	8,7	
Hrvatska	6,9	5,8	
SAD SEER (14), crnci	0,9	0,6	
Alžir	0,2	0,4	
Kina, Jiashan	0,1	0,3	ali neke druge 0,2
Indija, Poona	0,0	0,0	

bilježe i pad. U mortalitetu nema tako velikog raspona između pojedinih zemalja svijeta kao u incidenciji.

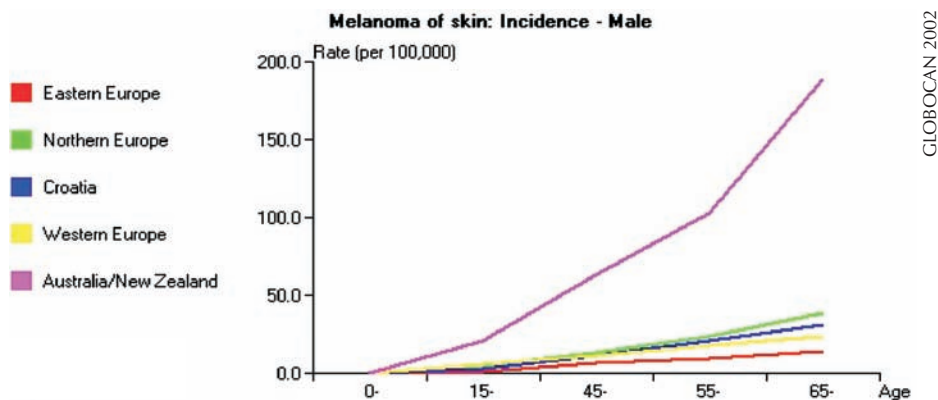
U Europi je melanom, prosječno po rangu učestalosti, na sedmom mjestu za muškarce i osmom za žene. Najviša incidencija je u sjevernoj i zapadnoj Europi, ali i u nekim dijelovima Švicarske i Austrije (Slika 3). Svake se godine u Europi dijagnosticira više od 62 000 bolesnika s malignim melanomom kože, a umre oko 16 000. U sjevernoj, a nešto manje uočljivo i zapadnoj Europi, od sredine devedesetih godina prošlog stoljeća primjećuje se silazni trend incidencije i mortaliteta, posebice u mlađim dobnim skupinama. To se objašnjava ranijim otkrivanjem i češćim uklanjanjem pigmentiranih lezija te većom svjesnošću populacije o opasnostima prekomjernog izlaganja suncu. U južnoj i istočnoj Europi incidencija i mortalitet još uvijek postupno rastu u svim dobnim skupinama.



Slika 3. Incidencija melanoma kože u nekim zemljama Europe, muški i žene, dobno-standardizirane stope

Incidencija melanoma kože raste s dobi, a prisutna je od najmlađih dobnih skupina. U zemljama s visokom incidencijom vidljivo je da je ona visoka u svim dobnim skupinama (Slika 4).

Petogodišnje relativno preživljenje u SAD iznosi 91%, a u Europi 81%. Preživljenje je dulje u žena, vjerojatno zbog ranijeg postavljanja dijagnoze (pa tako i manje debljine tumora), što je uvjetovano lokalizacijom tumora na vidljivijim dijelovima tijela. Postoje značajne razlike u preživljenju između europskih zemalja, pa je tako najviše 5-godišnje relativno preživljenje zabilježeno u Švicarskoj (90%), Švedskoj, Škotskoj i Nizozemskoj, zemljama u kojima je uglavnom visoka incidencija ali i visok postotak rano otkrivenih lezija.

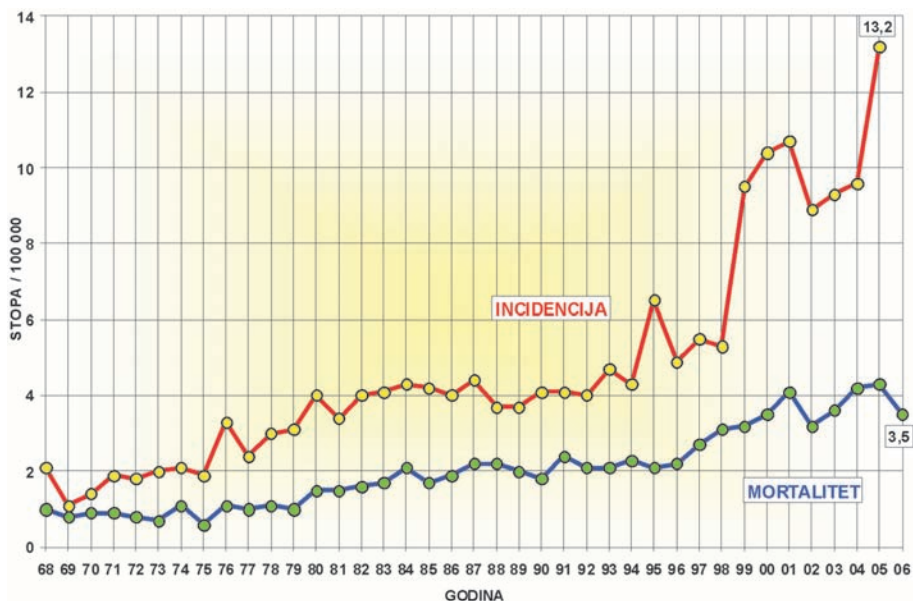


GLOBOCAN 2002

Slika 4. Incidencija melanoma kože u svijetu prema dobi, muškarci

MALIGNI MELANOM KOŽE U HRVATSKOJ

Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske, maligni melanom kože sudjeluje s ukupno 2,8 % u ukupnoj godišnjoj incidenciji malignih bolesti. Od 1968. do 2005. godine broj novodijagnosticiranih bolesnika porastao je s 92 na 586, a gruba stopa incidencije s 2,1 na 13,2/100 000 stanovnika, što je povećanje od 6,3 puta. (Slika 5, Tablica 2).



Slika 5. Incidencija i mortalitet od melanoma u Hrvatskoj od 1968. – 2006.

Tablica 2. Incidencija i mortalitet od melanoma kože u Hrvatskoj od 1968. – 2006.

Apsolutni broj i stopa / 100.000

Godina	Incidencija		Mortalitet	
	Apsolutni broj	Stopa / 100 000	Apsolutni broj	Stopa / 100 000
1968	92	2,1	44	1,0
1969	50	1,1	36	0,8
1970	63	1,4	41	0,9
1971	86	1,9	41	0,9
1972	81	1,8	36	0,8
1973	87	2,0	31	0,7
1974	94	2,1	48	1,1
1975	84	1,9	27	0,6
1976	113	3,3	50	1,1
1977	109	2,4	45	1,0
1978	139	3,0	52	1,1
1979	141	3,1	48	1,0
1980	182	4,0	67	1,5
1981	157	3,4	70	1,5
1982	182	4,0	73	1,6
1983	188	4,1	76	1,7
1984	199	4,3	97	2,1
1985	191	4,2	80	1,7
1986	186	4,0	88	1,9
1987	201	4,4	100	2,2
1988	171	3,7	104	2,2
1989	175	3,7	94	2,0
1990	198	4,1	88	1,8
1991	195	4,1	113	2,4
1992	193	4,0	100	2,1
1993	224	4,7	99	2,1
1994	205	4,3	112	2,3
1995	310	6,5	101	2,1
1996	233	4,9	105	2,2
1997	264	5,5	129	2,7
1998	253	5,3	149	3,1
1999	432	9,5	140	3,2
2000	462	10,4	156	3,5
2001	473	10,7	184	4,1
2002	396	8,9	142	3,2
2003	414	9,3	161	3,6
2004	427	9,6	186	4,2
2005	586	13,2	192	4,3
2006			154	3,5

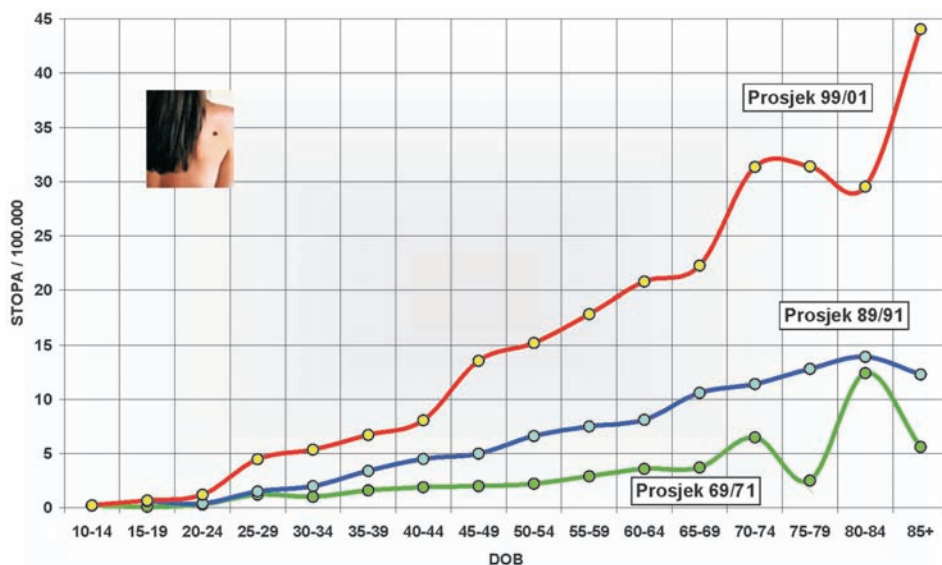
Tablica 3. Incidencija i mortalitet od melanoma kože u Hrvatskoj po spolu od 1968. – 2006.

Apsolutni broj i stopa / 100.000

Godina	Incidencija				Mortalitet			
	Muški		Žene		Muški		Žene	
	Broj	Stopa	Broj	Stopa	Broj	Stopa	Broj	Stopa
1968	47	2,3	45	2,0	26	1,2	18	0,8
1969	29	1,4	21	0,9	20	0,9	16	0,7
1970	24	1,1	39	1,7	22	1,0	19	0,8
1971	45	2,1	41	1,8	20	0,9	21	0,9
1972	40	1,9	41	1,8	21	1,0	15	0,7
1973	40	1,9	47	2,0	18	0,8	13	0,6
1974	40	1,9	54	2,3	21	1,0	27	1,2
1975	36	1,7	48	2,1	17	0,8	10	0,4
1976	50	2,3	63	2,7	24	1,1	26	1,1
1977	36	1,6	73	3,1	23	1,0	22	0,9
1978	66	3,0	73	3,1	26	1,2	26	1,1
1979	56	2,5	85	3,6	23	1,0	25	1,2
1980	71	3,2	111	4,7	29	1,3	38	1,6
1981	70	3,1	87	3,7	39	1,8	31	1,3
1982	86	3,9	96	4,0	42	1,9	31	1,3
1983	90	4,0	98	4,1	39	1,8	37	1,6
1984	87	3,9	112	4,7	49	2,2	48	2,0
1985	80	3,6	111	4,7	40	1,8	40	1,7
1986	83	3,7	103	4,3	47	2,1	41	1,7
1987	91	4,1	110	4,6	55	2,4	45	1,9
1988	81	3,6	90	3,7	51	2,2	53	2,1
1989	81	3,6	94	3,9	50	2,2	44	1,8
1990	90	3,9	108	4,4	38	1,6	50	2,0
1991	86	3,7	109	4,4	55	2,4	58	2,4
1992	92	4,0	101	4,1	60	2,6	40	1,6
1993	116	5,0	108	4,4	56	2,4	43	1,7
1994	100	4,3	105	4,3	67	2,9	45	1,8
1995	149	6,4	161	6,5	38	1,6	63	2,6
1996	126	5,4	107	4,3	61	2,6	44	1,8
1997	130	5,6	134	5,4	70	3,0	59	2,4
1998	136	5,9	117	4,7	84	3,6	65	2,6
1999	217	9,9	215	9,1	86	4,0	54	2,3
2000	238	11,1	224	9,7	91	4,3	65	2,8
2001	237	11,1	236	10,3	106	5,0	78	3,4
2002	187	8,8	209	9,1	71	3,3	71	3,1
2003	192	9,0	222	9,6	96	4,5	65	2,8
2004	190	8,9	237	10,3	92	4,3	94	4,1
2005	303	14,2	283	12,3	98	4,6	94	4,1
2006					73	3,4	81	3,5

Incidencija za 2005. godinu za muškarce je 303 (stopa 14,2/100 000) i 283 za žene (stopa 12,3/100 000). Zbog malignog melanoma kože umrle su u 2006. godini 154 osobe (3,5/100 000)- 73 muškarca i 81 žena (Tablica 3). To je povećanje od 3,5 puta u odnosu na 1968. godinu.

Porast incidencije malignog melanoma kože prisutan je u Hrvatskoj u svim dobnim skupinama (Slika 6). Prve slučajeve bilježimo već u najmlađim dobnim skupinama, a najviša je stopa u dobi od 80. do 84. godine. Najčešće sijelo u muškaraca je trup, a u žena donji udovi.



Slika 6. Incidencija melanoma u Hrvatskoj prema dobi, prosjek 1969./71., 1989./91. i 1999./2001.

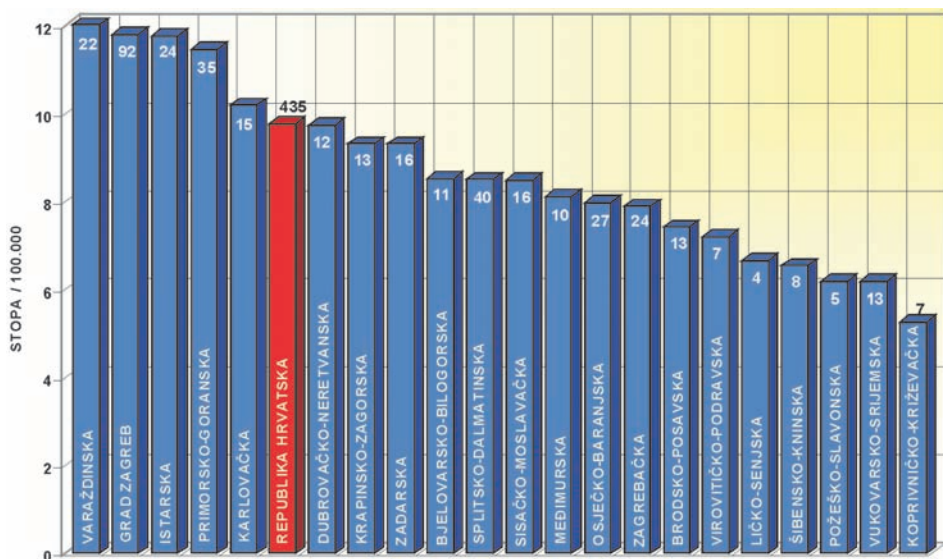
Postoje razlike u zemljopisnoj raspodjeli malignog melanoma u Hrvatskoj. Najveću učestalost bilježimo u Varaždinskoj županiji i Gradu Zagrebu (Slika 7).

Petogodišnje relativno preživljenje iznosilo je za Hrvatsku 52% za muškarce i 66% za žene (dijagnosticirani u razdoblju 1994. – 1998.).

RIZIČNI ČIMBENICI ZA MALIGNI MELANOM KOŽE

Najznačajniji rizični čimbenici za nastanak melanoma kože su: svijetla put, nekontrolirana i ekcesivna intermitentna izloženost suncu (s nastankom opekli-
na) posebice u najranijem djetinjstvu, ali i u osoba koje se bave sportskim aktiv-
nostima na otvorenom ili zimskim sportovima, zanimanja povezana s boravkom

na otvorenom, obiteljska anamneza (nasljedni čimbenici u oko 10% bolesnika), nasljedni i atipični madeži, imunosupresijska terapija, hormonski čimbenici i Xeroderma pigmentosum.



Slika 7. Incidencija melanoma u Hrvatskoj prema županijama, prosjek 1999.-2003. godine

ZAKLJUČAK

Incidencija melanoma kože u Hrvatskoj je u porastu i to u svim dobnim skupinama, dok je u zemljama sjeverne i zapadne Europe primjetan silazni trend incidencije i mortaliteta. Stoga je u našoj zemlji potrebno prije svega intenzivirati mjere primarne prevencije (zdravstveno-odgojne mjere i informiranje stanovništva), ali i poboljšati sekundarnu prevenciju (rano otkrivanje promjena na koži), što će rezultirati i pravodobnim liječenjem te boljom prognozom.

Literatura

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No.5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
2. International Agency for Research on Cancer (homepage on the Internet). Lyon, France: Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX (updated 2007 Dec 19; cited 2008 Feb 21). Available from: http://www-dep.iarc.fr/CI5-IX/summary_table_site1.

3. de Vries E, Jerzy E, Tyczynski E, Parkin M. Cutaneous Malignant Melanoma in Europe. ENCR Cancer Facts Sheets, European Network of Cancer Registries and International Agency for Research on Cancer. No. 4, November 2003.
4. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107(1): 119-26.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju. Bilteni: Incidencija raka u Hrvatskoj br. 1- 30. Zagreb, 1970-2007.
6. Preživljenje oboljelih od raka u Hrvatskoj 1988 - 1998. Ur. Strnad M, Znaor A. Registar za rak Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2006.
7. American Cancer Society (homepage on the Internet). Atlanta, GE: What are the risk factors for melanoma? (cited 2005 Jul 15). Available from: <http://www.cancer.org/docroot/CRI>.
8. de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004;40:2355-66.

PREVENCIJA I KLINIČKA OBILJEŽJA MALIGNOG MELANOMA

Mirna Šitum, Marija Buljan, Sanja Poduje, Klaudija Šebetić

Klinika za spolne i kožne bolesti, Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" Zagreb

Sažetak

Maligni melanom (MM) spada u najzloćudnije tumore kože i sluznica zbog izrazite sklonosti ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju. Incidencija MM-a u stalnom je porastu posljednjih desetljeća. Klinički, ne postoji tipična slika melanoma. Glavna klinička značajka melanoma kože jest pigmentirana lezija na koži, koja pokazuje vidljive promjene tijekom vremena (mjeseci ili godina). Svako kožnoj leziji kod koje se primijeti promjena u boji, obliku, rubovima ili veličini treba posvetiti pozornost. Navedene promjene označavaju se tzv. ABCD pravilom (Asymmetry- nepravilan oblik lezije, Border- nejasni rubovi lezije, Color- prisutnost više od jedne boje unutar lezije ili izrazito crno-sivo-ljubičasta boja, Diameter- promjer veći od 6 mm). Kliničke značajke melanoma variraju ovisno o anatomske lokalizaciji i tipu rasta lezije, tj. ovisno o histopatološkom tipu. Četiri glavna tipa rasta melanoma su površinsko šireći melanom (SMM- superficial spreading melanoma), nodularni melanom (NM), lentigo maligna melanom (LMM) i akralni lentiginozni melanom (ALM). U bolesnika s MM postoji povećani rizik od razvitka drugog primarnog melanoma, koji se prema nekim statističkim podacima kreće od 1% do 8%. Stoga je u bolesnika oboljelih od malignog melanoma iznimno važno provoditi redovite kontrolne kliničko- laboratorijske obrade, a posebice je važan redoviti pregled kože uz dermatoskopski pregled po potrebi kao i preventivne ekscizije klinički displastičnih nevusa. Iznimno je važno provođenje svih oblika fotozaštite - izbjegavanje sunca u vrijeme najžešće insolacije, mehanička zaštita od sunca, šeširi, kreme i ulja s faktorom zaštite od UV A i UV B zračenja.

Cljučne riječi: maligni melanom, klinička slika, prevencija

Maligni melanom (MM) zloćudni je tumor podrijetlom od melanocita i ubraja se među najzloćudnije tumore kože i sluznica. Zloćudnost ovog tumora očituje se u izrazitoj sklonosti ranom limfogenom i hematogenom metastaziranju, dok lokalna agresivnost nije toliko izražena.

Incidencija MM-a u stalnom je porastu posljednjih desetljeća, a učestalost MM-a rasla je brže od one ostalih zloćudnih tumora kože. Učestalost MM-a po-

većava se u različitim dijelovima svijeta od 3% do 8% na godinu. Prema učestalosti pojavljivanja u Australiji, MM je četvrti maligni tumor. Prema podacima registra za rak RH od 1968. do 1995. učestalost MM-a povećala se za 309%, a mortalitet od MM-a za 310%. Melanom je u posljednjih pet godina došao na listu najčešćih malignih bolesti.

Brojne studije pokazuju da žene s MM-om imaju bolju stopu preživljavanja nego muškarci. Razlog tomu je vjerojatno činjenica da žene više pozornosti poklanjaju svom izgledu i da ranije zapažaju promjene na svojoj koži, te se ranije obraćaju liječniku. Dakle, ključan čimbenik bolje prognoze je rano otkrivanje MM-a. MM nastaje najčešće u pedesetim godinama života, osim lentigo maligna melanoma koji se pojavljuje u starijoj životnoj dobi (uglavnom u sedmom desetljeću života). MM se posljednjih godina vrlo često pojavljuje i u mlađoj životnoj dobi, između 25. i 44. godine života, ali se tek u 0,3% –0,4% slučajeva razvija u pubertetu, uglavnom iz gigantskih prirodnih nevusa (Slika 1., 2.), posebno iz velikoga kongenitalnog nevusa na trupu ili u obiteljima koje boluju od sindroma displastičnog nevusa (Slika 3.-7.). MM može nastati bilo gdje na tijelu, ali je zamijećena razlika u lokalizaciji prema spolovima. U muškaraca češće nastaje na trupu, a u žena na nogama. Razlog tomu vjerojatno je u stilu života, kulturi, odijevanju i običajima. Također, trup i noge najčešće su izloženi akutnim intermitentnim izlaganjima UV zraka kada je velik rizik nastajanja sunčanih opekline i kasnije MM-a. Pigmentni nevusi imaju važnu ulogu u nastanku MM-a. Više od tri puta povećan je rizik za nastanak MM-a u bolesnika koji imaju više od 20 pigmentnih nevusa. Navodi se da 40%-50% MM-a nastaje iz pigmentnih nevusa, 10%-20% iz prekanceroze melanosis circumscripta praeblastomatosa, a 10% nastaje na ne-



Slika 1.
Veliki kongenitalni nevus



Slika 2. Gigantski kongenitalni nevus



Slika 3. Sindrom displastičnih nevusa

promijenjenoj koži. Najveći rizik od razvoja MM-a imaju osobe sa sindromom displastičnog nevusa i osobe s obiteljskim displastičnim nevus sindromom koje imaju čak 500 puta veću učestalost MM-a nego ostali.

Oboljeli od MM-a imaju veći rizik od razvoja drugog primarnog MM-a od pojedinaca iz opće populacije. Taj rizik varira od 3%-5% i 900 je puta veći od



Slika 4. Sindrom displastičnih nevusa



Slika 5. Displastični nevus



Slika 6. Displastični nevus

onog u općoj populaciji. Ali, i bolesnici koji su prethodno imali ne-melanomski zloćudni tumor kože imaju veću mogućnost za razvoj MM-a.

Ne postoji tipična klinička slika MM-a. Glavna klinička značajka melanoma kože jest pigmentirana lezija na koži, koja pokazuje vidljive promjene tijekom vremena (mjeseci ili godina). Ponekad se promjena događa tako postupno i dugotrajno da je bolesnici nisu ni svjesni. Promjene koje se dogode u razdoblju od nekoliko dana uglavnom su upalne naravi. Međutim, kao općenito pravilo sma-



Slika 7. Displastični nevus

tra se da svakoj kožnoj leziji kod koje se primijeti promjena u boji, obliku, rubovima ili veličini treba posvetiti pozornost. Navedene promjene označavaju se tzv. ABCD pravilom (Asymmetry-nepravilan oblik lezije, Border-nejasni rubovi lezije, Color-prisutnost više od jedne boje unutar lezije ili izrazito crno-sivo-ljubičasta boja, Diameter-promjer veći od 6 mm). Neki autori naglašavaju komponente E (Elevation), tj. izdizanje lezije iznad razine okolne kože i F (Feeling), tj. dugotrajni osjećaj bolnosti, svrbeža ili peckanja u madežu. Elevaciju, međutim, nikako ne treba uključivati u rane znakove bolesti, jer je kod melanoma izdizanje promjene ukazuje na vertikalni rast, koji je, pak, združen s povećanim rizikom nastanka metastaza.

Kod kliničkog pregleda kože treba misliti i na tzv. „ugly duckling sign“ („Znak ružnog pačeta“), a odnosi se na prepoznavanje promjene koja se po nekim kliničkim značajkama ističe i razlikuje od svih ostalih promjena na koži bolesnika.

Simptomi poput krvarenja, osjećaja svrbeža, napetosti ili nastanak ulceracije u području lezije također mogu ukazivati na nastanak melanoma, no obično se ti simptomi javljaju u lokalno uznapredovanoj bolesti. S druge strane, nije rijetkost da se kod bolesnika s ranim stadijem melanoma javljaju različite neobične senzacije u području lezije. Stoga je iznimno važno saslušati i ozbiljno shvatiti bolesnika, čak i kada nisu prisutne kliničke značajke koje bi upućivale na melanom.

Tumor je obično tamnosmeđe do plavocrne boje, a dio tumora može biti bez pigmenta. MM može biti nepravilne, uzdignute površine ili u razini kože, nepravilna ruba, te s ulceracijom na površini.

Klinički, postoje općenite razlike glede simptoma i znakova bolesti u mlađe i u starije populacije. Mlađi bolesnici češće se javljaju zbog promjene u boji ili rubovima, kao i zbog osjećaja svrbeža u području lezije na koži, dok se u starijih bolesnika češće vidi ulceracija, koja je loš prognostički znak.

Kliničke značajke melanoma variraju ovisno o anatomske lokalizaciji i tipu rasta lezije, tj. ovisno o histopatološkom tipu. Četiri glavna tipa rasta melanoma su površinsko šireći melanom (SMM-superficial spreading melanoma), nodularni melanom (NM), lentigo maligna melanom (LMM) i akralni lentiginozni melanom (ALM).

Površinsko šireći MM-superficial spreading melanoma (SSM) (Slika 8., 9.) - najčešći je oblik MM-a u bjelačkoj populaciji i čini 70% svih MM-a. Uglavnom nastane između 30. i 50. godine života, češće u žena. U 20%-50% SSM nastaje iz melanocitnih ili displastičnih nevusa. Do pojave promjena u nevusu obično prođe 1-5 godina. U početku je SSM ravna lezija svijetlosmeđe do crne boje, nepravilnih, nazubljenih rubova (horizontalna faza rasta). U vertikalnoj fazi rasta

površina SSM-a je neravna i bradavičasta. Taj tip melanoma može se pojaviti na koži bilo kojeg dijela tijela, međutim, postoje mjesta na kojima se javlja nešto češće, kao što su noge u žena te leđa u muškaraca. Kliničko očitovanje SSM najbolje se može opisati pomoću ABCD pravila, iako se navedene promjene mogu susresti i kod displastičnih nevusa, što otežava kliničku procjenu i postavljanje dijagnoze.

Nodularni melanom (NM) (Slika 10) drugi je po redu prema učestalosti i obuhvaća 15%-30% svih MM-a. Epidemiološki postoje neke sličnosti sa SSM po dobi



Slika 8. Površinsko šireći melanom



Slika 9. Površinsko šireći melanom na leđima bolesnice sa sindromom displastičnih nevusa

u kojoj se pojavljuje i anatomske lokalizacijama. Najčešće nastaje između 40. i 50. godine života, podjednako često u oba spola. Najčešće lokalizacije su trup, glava i vrat. Veličina mu je najčešće 1-2 cm, a anamneza o nastanku je kratka, od nekoliko mjeseci do 2 godine. Može nastati iz prethodnog pigmentnog nevusa ili de novo, na prethodno nepromijenjenoj koži, tj. na mjestu na kojem prethodno nije postojala radijalna faza rasta lezije. Agresivniji je od SSM-a i često se razvija brzo. NM tamniji je od SSM-a, dobro ograničen prema okolnoj koži i većinom jednolike obojen. Klinički se razlikuju čvorasti i ravno rastući oblik. Kod čvorastog oblika nastaje crno žarište koje se pretvara u čvor jednolike boje (vertikalna faza rasa), a ravno rastući tip čini crno plosnato žarište (horizontalan rast).

U slučaju nedostatka horizontalne faze rasta, NM se rijetko dijagnostira u stadiju u kojem je moguće potpuno izliječenje. Čak i vrlo male lezije NM imaju



Slika 10. Nodularni melanom

metastatski potencijal. Često se očituje izrazitom pigmentacijom i sjajnom površinom, što ponekad pomaže u kliničkom prepoznavanju ovog tipa melanoma.

Lentigo maligna melanoma (LMM) (Slika 11.) čini oko 5% svih MM-a. Nastaje u starijoj životnoj dobi, nakon 65. godine, podjednako u oba spola. Više od 75% bolesnika s LMM stariji su od 60 godina. Gotovo uvijek se razvija na predjelima kože kronično izloženim suncu, ponajprije na nosu i obrazima, što navodi na zaključak da je kumulativan učinak UV zračenja presudan u nastajanju ovog oblika MM-a. Prekursorska promjena-lentigo maligna (LM) očituje se kao nejednolike smeđa mrlja različita oblika, veličine 3-6 cm, obično neoštro ocrтана, koja traje godinama (i do 30 godina). Navedena promjena obično se razvija kroz horizon-

talnu fazu rasta tijekom 15 ili više godina prije nastanka invazivne faze. Pojava tamnijih čvorića i infiltriranih žarišta na površini LM-a upozorava na prijelaz LM-a u LMM. Učestalost prijelaza LM-a u LMM iznosi 5%-50%.

Ponekad je teško klinički razlučiti lentigo maligna od solarnog lentiga. Zone nježne retikularne crne pigmentacije unutar solarnog lentiga mogu biti rani znak



Slika 11. Lentigo maligni melanom

nastajanja lentigo maligna. LMM koji se ne liječi može prijeći u vertikalnu fazu rasta i metastazirati. Ta faza kod LMM povezana je s dezmozoplastičnom komponentom. Stoga, pojava amelanotične papule ili nodusa u blizini suspektnog ili prethodno liječenog lentigo maligna treba pobuditi sumnju na nastanak dezmozoplastične vertikalne faze rasta.

Melanoma malignum acrolentiginosum (ALM) (Slika 12, 13) obuhvaća 2%-8% svih MM-a. Najčešće nastaje nakon 65. godine života, češće u muškaraca.

Taj histogeni tip melanoma najčešće se susreće u pripadnika tamnijih rasa, iako se kod njih češće mogu vidjeti i dobroćudne pigmentirane lezije na sluznicama, akralnim regijama te u ležištu nokta. Uglavnom je lokaliziran na dlanovima, tabanima, te ispod noktiju. Nastaje u vremenu od nekoliko mjeseci do 3 godine. U početku je svijetlosmeđa makula nepravilnog ruba koja kasnije tamni, veličine najčešće do 3 cm. Subungvalni ALM često je varijanta ALM-a, najčešće u predjelu nožnog palca. Pozornost treba obratiti na smeđe do crne diskoloracije ispod nokta kao znakove ranog subungvalnog melanoma.

Tipično za ALM je da se dijagnosticira uglavnom u uznapredovalom stadiju. Kasno otkrivanje vezano je uz višestruke čimbenike – anatomsku lokalizaciju



Slika 12. Akrolentiginozni melanom interdigitalno na stopalu



Slika 13. Akrolentiginozni melanom subungvalno

na koju se ponekad ne obrati dovoljno pozornosti tijekom kliničkog pregleda, te zbog pogrešnog uvjerenja da se melanom ne razvija na koži u područjima koja nisu fotoekspozirana ili u pripadnika tamnijih rasa te u tamnije pigmentiranih pojedinaca bjelačke rase.

RJEĐI OBLICI MM-A

MM sluznica

Melanom se, iako rijetko, može razviti na površini bilo koje sluznice. Najčešće se javljaju na orofaringealnoj sluznici, zatim na analnoj, odnosno rektalnoj sluznici, genitalnoj sluznici, te na sluznici mokraćnog sustava. Temeljit pregled tijekom posjeta ginekologu ili stomatologu, pomogao bi u ranijem dijagnosticiranju ovakvih lezija, no nažalost, većina melanoma sluznice otkrije se tek kada se očituju svojim uznapredovanim rastom ili krvarenjem, zbog čega je niska stopa preživljenja kod ove bolesti. Diferencijalno dijagnostički kao pigmentacije na sluznici mogu se očitovati i promjene u sklopu melanoze, zatim nevusi i amalgamske tetovaže.

Amelanotični MM (Slika 14). Svaki od navedena četiri glavna tipa MM može se očitovati u amelanotičnom obliku, a polovica dezplastičnih melanoma je



Slika 14. Amelanotični maligni melanom na stopalu

amelanotična. U amelanotičnim melanomima moguća je potpuna odsutnost klinički vidljive pigmentacije, međutim, temeljitim pregledom, nerijetko se nađe diskretna smeđasta pigmentacija u perifernom dijelu lezije. Tipično su ružičaste boje, ponekad boje mesa te se kod akralne lokalizacije ponekad zamijene za ekcematoidnu morfu. Kod nodularnih amelanotičnih melanoma, dijagnoza se često postavi nakon biopsije koja je klinički indicirana zbog sumnje na bazaliom ili piogeni granulom. Budući da se obično kasno prepoznaje i dijagnosticira, ovaj oblik MM-a je prognostički nepovoljniji od pigmentiranog MM-a.

Dezmoplastični MM rijetko se dijagnosticira, a klinički se očituje kao papula, plak ili potkožni nodus, katkad nalik na dermatofibrom. Obilježava ga izrazita lokalna agresivnost i sklonost recidivima.

Verukozni MM. Verukozni melanom, jedan od oblika SSM, često se klinički očituje poput seborejičke keratoze. Najčešća dijagnostička pogreška je zamjena s običnom bradavicom koja se javlja u slučajevima verukoznog oblika ALM.

Spitzoidni MM. Ponekad je teško razlučiti Spitzov nevus od Spitzoidnog melanoma. Klinički, taj tip melanoma može sličiti nodularnom melanomu, a histološki Spitzovom nevusu. Budući da su zabilježeni slučajevi u kojih su se razvile metastaze i smrtni ishod u bolesnika s promjenom koja je prvobitno bila klasificirana kao Spitzov nevus, smatra se da bi svaki Spitzov nevus trebalo u potpunosti ekscidirati, uz redovito praćenje bolesnika.

Collision tumori. Melanom se može razviti u neposrednoj blizini bilo koje dobroćudne lezije na koži. Zabilježen je slučaj gdje se melanom razvio u području seborejičke keratoze. Na tu činjenicu treba misliti kada se susretnemo sa složenom kliničkom slikom.

Metastatski melanom s nepoznatim primarnim sijelom definira se onda kada se MM nalazi u regionalnim limfnim čvorovima ili su u pitanju metastaze MM-a u visceralnim organima bolesnika bez znakova kožnog, sluzničnog ili okularnog MM-a. Dijagnosticira se u 5% bolesnika. U tih bolesnika treba pažljivo pregledati cijelu kožu, ekscidirati i histološki pretražiti sve sumnjive čvoriće, hiperpigmentacije i hipopigmentacije. Također, vrlo pažljivo treba pregledati i sluznice nosa, usne šupljine, anorektalni predio, a važan je i okulistički pregled. U žena je potrebno učiniti detaljan ginekološki pregled.

Maligni „blue nevus“. Radi se o zloćudnoj pretvorbi nevus coeruleusa (blue nevus) koja prema histopatološkim kriterijima odgovara malignom melanomu. Klinička diferencijalna dijagnoza malignog melanoma obuhvaća čitav niz der-

matoloških entiteta; ephelides (pjege), lentigo solarni i lentigo senilni, lentigo maligna, junkcijski nevus, „cafe au lait“ pjege, virusna bradavica, fibrom, dermatofibrom (histiocitom), seborejička keratoza, displastični nevus, pigmentirani bazaliom, blue nevus, veliki izolirani komedon, pigmentirana, aktinička solar-na keratoza, Mb. Bowen, spinaliom, piogeni granulom, Spitzov nevus, senilni hemangiom. U svim kliničkim oblicima MM-a razlikujemo tri klinička stadija MM-a. Prvi stadij je primarni tumor bez regionalnih metastaza, drugi stadij je primarni tumor s metastazama u regionalnim limfnim čvorovima, a u trećem stadiju prisutne su i udaljene metastaze u visceralnim organima.

Za prognozu bolesti, kao i za planiranje opsežnosti kirurškog zahvata iznimno je važna histološka klasifikacija po Clarku i debljina tumora po Breslowu. Clarkova klasifikacija temelji se na dubini invazije kože tumorskim tkivom i ima pet stupnjeva. U prvom stupnju tumorske stanice nalaze se samo u epidermisu, u drugom stupnju tumorske stanice probile su bazalnu membranu, a u trećem stupnju tumorske stanice potpuno ispunjavaju papilarni dermis, u četvrtome ispunjavaju retikularni dermis, a u petome stupnju tumorske stanice su u supkutisu. Klasifikacija prema Breslowu, koja je i najvažniji prognostički čimbenik, temelji se na debljini tumora; prvi stupanj čine tumori debljine do 0,75 mm, drugi stupanj tumori debljine između 0,76 i 1,5 mm, treći stupanj tumori između 1,51 i 4 mm, te četvrti stupanj tumori debljine veće od 4 mm koji imaju nepovoljniju prognozu.

U dijagnostici melanoma važna je anamneza, klinički pregled, patohistološka analiza. Ako se postavi sumnja na bilo koji zloćudni tumor kože, potreban je cjelovit dermatološki pregled, uključujući i limfne čvorove (primarni drenažni, ali i ingvinalni, aksilarni, supraklavikularnih regija, te glave i vrata). U invazivne dijagnostičke metode ubraja se biopsija, u kojoj se uzima dio lezije ili lezija u cijelosti (excisio in toto), koja je ujedno i terapijski postupak, nakon čega slijedi patohistološka pretraga i/ili i imunohistokemijska obrada.

Činjenica da se MM najčešće razvija na organu dostupnom oku usmjerava napore liječnika i bolesnika jedinstvenom cilju: rana dijagnoza i mogućnost liječenja. Taj je izazov važan jer debljina tumora ostaje najkritičniji prognostički pokazatelj kod MM-a. Unatoč važnosti rane dijagnoze MM-a, ima više razloga zbog kojih taj cilj nije potpuno dostignut. Bolesnici katkad odlaze liječniku kasno zbog neznanja, straha ili negiranja. Ni liječnička dijagnoza nije uvijek točna, osjetljivost se kreće od 47% do 97%. Čak i eksperti u području pigmentnih promjena kože klinički dijagnosticiraju MM u 80% do 97% bolesnika, a u preostalom broju bolesnika dijagnoza se postavlja na temelju histološkog nalaza. Svaku leziju suspektu na melanom treba pregledati liječnik, po mogućnosti dermatolog, budući

da je klinička impresija iznimno važna kod postavljanja kliničke diferencijalne dijagnoze suspektne lezije. Pri pregledu, posebna pažnja pridaje se pigmentaciji lezije, te njezinoj građi (rubovi, simetričnost), veličini (promjer), topografiji i lokalizaciji. Iako je ABCD pravilo (Asymmetry, Border, Colour, Diameter) vrlo korisno pri kliničkoj evaluaciji pigmentiranih lezija, treba napomenuti da, služeći se samo tim kriterijima, ponekad može previdjeti rani stadij melanoma. Elevacija, bolnost, svrbež i krvarenje upućuju na uznapredovali MM.

U svrhu rane dijagnoze i ranog liječenja MM-a razvile su se neinvazivne kliničke metode za pregled pigmentnih lezija. Tako se razvila dermatoskopija koja predstavlja pomoćnu dijagnostičku metodu pregleda kožnih promjena. To je neinvazivni dijagnostički postupak kojim se postiže in vivo vizualizacija kožnih morfoloških struktura-epidermisa, epidermo-dermalne granice i papilarnog dermisa.

Kada se posumnja na melanom, potrebno je temeljito pregledati kožu čitavog tijela, kao i vidljive sluznice, uz pregled perifernih limfnih čvorova (limfni čvorovi glave i vrata, supraklavikularni, aksilarni, ingvinalni). Također, treba anamnestički upitati za simptome vezane uz gastrointestinalni sustav, mozak, kosti i opće simptome. Bolesnika treba pitati za umor, gubitak tjelesne težine, glavobolje, osjetne ili motoričke tegobe ili slabost, hematuriju, krvarenje iz gastrointestinalnog sustava, oftalmološke probleme, druge promjene na koži ili potkožno.

Laboratorijske pretrage provode se ovisno o prisutnim simptomima i znakovima bolesti.

Kao što je prethodno navedeno, u bolesnika s malignim melanomom postoji povećani rizik od razvitka drugog primarnog melanoma, koji se prema nekim statističkim podacima kreće od 1% do 8%. Stoga je u bolesnika oboljelih od malignog melanoma iznimno važno provoditi redovite kontrolne kliničko-laboratorijske obrade, a posebice je važan redoviti pregled kože uz dermatoskopski pregled po potrebi.

Također, bolesnici koji u anamnezi imaju ne-melanomski karcinom kože spadaju u skupinu s povećanim rizikom za razvitak melanoma. Prisutnost displastičnih nevusa i/ili pozitivna obiteljska anamneza za melanom povećava navedeni rizik do 71%. Otprilike 1/3 multiplih primarnih melanoma dijagnosticira se istovremeno, dok se u ostale dvije trećine slučajeva nakon dijagnosticiranja prvoga primarnog malignog melanoma, tijekom vremena i praćenjem bolesnika, kasnije dijagnosticiraju drugi primarni melanomi, ponekad i nakon 30 godina.

Bolesnike treba upozoriti na važnost redovite uporabe sredstava sa zaštitnim faktorom od UV zračenja, uz nošenje prikladne odjeće, pokrivala za glavu i sunčanih naočala. Potrebno je također poučiti ih redovitom provođenju samopregle-

da kože, služeći se ABCD pravilom kod promatranja postojećih ili novonastalih pigmentiranih promjena na koži. Jedna retrospektivna studija pokazala je da redoviti samopregled u bolesnika s malignim melanomom smanjuje mortalitet čak do 63%. Kod pojedinaca s mnogobrojnim ili atipičnim (klinički displastičnim) nevusima poželjno je navedene promjene fotografirati, čime se postiže mogućnost kasnije usporedbe kod narednih pregleda. Na taj način ponekad se detektiraju i vrlo diskretne promjene u veličini, boji ili obliku određene lezije dajući nam mogućnost pravovremene intervencije i liječenja.

U bolesnika s invazivnim primarnim melanom redovitim kliničko- laboratorijskim obradama pokušava se na vrijeme dijagnosticirati pojava sekundarnih promjena. U početku je bolesnike potrebno pratiti svaka 2 do 3 mjeseca. Iako je pojava drugog primarnog melanoma u nekih bolesnika zabilježena čak i 10 do 20 godina nakon pojave prvog, smatra se da najveći rizik postoji unutar dvije godine od dijagnosticiranja prvog primarnog melanoma. Zbog toga je iznimno važno redovito praćenje u početnom periodu nakon postavljanja dijagnoze. Nakon prve dvije godine, ako nisu zabilježene nikakve sekundarne promjene, kontrolne obrade mogu se provoditi svakih šest mjeseci do godinu dana, ovisno o individualnim čimbenicima rizika. Vrijeme pojave recidiva u bolesnika s negativnim sentinel čvorom u obrnutom je odnosu s debljinom primarnog tumora. To je važno naglasiti jer se, posljedično tome, u bolesnika s tankim melanomom, sekundarizmi mogu ponekad javiti i godinama nakon postavljanja dijagnoze.

Općenito, svaki bolesniku kojemu je dijagnosticiran melanom mora se kontrolirati barem jednom godišnje.

Smatra se da je u trudnoći rizik za nastanak melanoma ili recidiva melanoma jednak kao i u općoj populaciji. Međutim, neke studije pokazale su da se u trudnica u prosjeku dijagnosticiraju melanomi veće debljine, iako etiologija navedenoga nije još razjašnjena. Stoga je u trudnica preporučljivo promatrati kožu s većim oprezom te svaku suspektu leziju biopsirati u cijelosti i to bez odgađanja.

Također, postoje stavovi prema kojima se bolesnicama, koje su oboljele od melanoma u mlađoj dobi, ne preporuča uzimati oralne kontraceptive. Međutim, ne postoje studije koje bi potvrdile negativan utjecaj hormonske terapije na prognozu takvih bolesnika.

Anamnestički podaci, simptomi i nalaz kliničkog pregleda kože, kao i nalaz sentinel biopsije ključni su u određivanju daljnjih kontrolnih laboratorijskih i eventualno slikovnih pretraga koje će se provoditi u redovitom praćenju pojedinog bolesnika s melanomom.

Najčešće se recidivi otkriju pri fizikalnom pregledu i pretragama koje se vode zbog određenih simptoma koje bolesnik signalizira. Nešto rjeđe sekundariz-

mi se nađu rutinskom rentgenskom snimkom srca i pluća. Najčešće mjesto pojave metastaza je koža i potkožno tkivo, zatim limfni čvorovi, pluća, jetra i mozak.

Vrlo je važno naglasiti važnost psihosocijalne podrške u bolesnika s MM, budući da se radi o ozbiljnoj, potencijalno smrtnoj bolesti. Nerijetko se kod tih bolesnika pa i u članova njihove obitelji očituje strah i anksioznost, ponekad i depresija. Redovite kliničko-laboratorijske kontrole svakako trebaju uključivati i osvrt na psihološki status bolesnika. Takav pristup bolesnicima s MM daje i određeni osjećaj sigurnosti i nadzora nad njihovom bolešću.

ZAKLJUČAK

Maligni melanom jedan je od najzloćudnijih tumora kože i sluznica, no ako se melanom otkrije u ranoj fazi prognoza je dobra. Klinička slika melanoma je vrlo varijabilna, no općenito se smatra da svakoj pigmentiranoj tvorbi koja je naglo nastala ili kod koje se primijeti promjena u boji, rubovima, obliku ili veličini treba pristupiti s oprezom. Kliničari se još uvijek svakodnevno susreću i bore s potpuno pogrešnim stavovima građana da se madeže ne smije dirati i da, ako se diraju, to može rezultirati smrtonosnim ishodom. Treba naglasiti važnost preventivnog uklanjanja svih displastičnih madeža, svih madeža na rizičnim lokalizacijama, kao i redovitih dermatoloških pregleda, uz izradu fotodokumentacije u bolesnika s brojnim rizičnim madežima. Iznimno je važno provođenje svih oblika fotozaštite – izbjegavanje sunca u vrijeme najjače insolacije, mehanička zaštita od sunca, šeširi, kreme i ulja s faktorom zaštite od UV A i UV B zračenja.

Literatura

1. Stam-Posthuma JJ, Van Duinen C, Scheffer E, et al. Multiple primary melanomas. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:22.
2. Marghoob AA, Slade J, Kopf AW, et al. Risk of developing multiple primary cutaneous melanomas in patients with the classic atypical-mole syndrome: A case control study. *Br J dermatol* 1996;135:704.
3. Marghoob AA, Slade J, Kopf AW, et al. The ABCD rule of melanoma: Why change? *J Am Acad Dermatol* 1995;32:682.
4. Clark WH, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Patol* 1986;17:443.
5. Thomas L, Trancand P, Berard F, et al. Semiological value of ABCD criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 1998;197:11.
6. Hazen BP, Bhatia AC, Zaim T, et al. The clinical diagnosis of early malignant melanoma: Expansion of the ABCD criteria to improve diagnostic sensitivity. *Dermatol Online J* 1999;5:3.

7. Grob JJ, Bonerandi JJ. The „ugly duckling“ sign: Identification of the common characteristics in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998;134:103.
8. Saida T. Malignant melanoma on the sole: How to detect the early lesions efficiently. *Pigment Cell Res* 2000;13:135.
9. Rogers RS III, Gibson LE. Mucosal, genital, and unusual clinical variants of melanoma. *Mayo Clin Proc* 1997;72:362.
10. Berwick M, Begg Cb, Fine J, et al. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:17-23.
11. Romero JB, Stefanato CM, Kopf AW, et al. Follow-up recommendations for patients with stage I malignant melanoma. *J Derm Surg Oncol* 1994; 20:175-8.
12. Daryanani D, Plukker JT, Hullu JA De, et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003;97:2248-53.

PATOHISTOLOŠKA OBILJEŽJA MELANOMA

Božo Krušlin, Majda Vučić

Zavod za patologiju Ljudevit Jurak,
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Sažetak

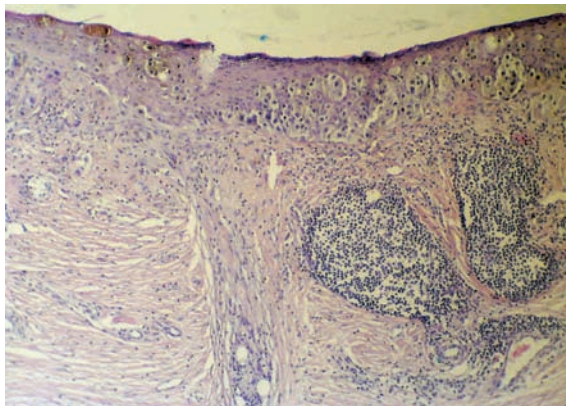
Učestalost melanoma u svijetu u stalnom je porastu. Dijagnoza se temelji na patohistološkoj analizi. Postoje brojne dobroćudne, poglavito pigmentirane promjene te različiti tipovi zloćudnih tumora koji se mogu zamijeniti s melanomom. Također i melanom može imitirati različite druge tipove tumora. Poradi toga dijagnoza se postavlja na temelju različitih patohistoloških obilježja melanoma uz pomoć dodatnih histokemijskih, imunohistokemijskih i drugih metoda. U tekstu su prikazani različiti tipovi melanoma i njihova patohistološka obilježja s naglaskom na pigmentirane promjene koje se ne mogu klasificirati na temelju uobičajenih i općeprihvaćenih kriterija.

Ključne riječi: melanom, patohistološka obilježja, dijagnoza

Melanomi čine oko 5% svih primarnih zloćudnih tumora kože, ali uzrokuju oko 75% svih smrti zbog kožnih tumora. U prošlom stoljeću učestalost melanoma porasla je oko 20 puta, poglavito u Skandinaviji, Australiji, Škotskoj i Njemačkoj te u bijelaca u sjevernoj Americi. U SAD se dijagnosticira otprilike 60000, a u Njemačkoj 10000 novih slučajeva godišnje. U Hrvatskoj se godišnje otkrije oko 6,5/100000 stanovnika (2005. godine oko 600 novih slučajeva). Procjenjuje se da će 1 od 52 muškarca i 1 od 77 žena tijekom života oboljeti od melanoma. Melanom se pojavljuje u mlađoj životnoj dobi znatno češće od brojnih drugih zloćudnih tumora i treći je uzrok smrti u najproduktivnijem životnom razdoblju. Daleko najčešće pojavljuje se na koži ali može nastati i na sluznici usta, jednjaku, anogenitalnom području, moždanim ovojnicama, oku itd. Klinički se obično manifestira kao pigmentirana, neoštro ograničena promjena promjera većeg od 0,5 cm koja može biti u razini ili iznad razine okolne kože. U kliničkoj prosudbi pomažu i tzv. ABCD i E kriteriji (asimetry, borders, color, diameter and elevation). Međutim, konačna dijagnoza se temelji na patohistološkoj analizi. Postoje brojna različita patohistološka obilježja koja pomažu u dijagnostici melanoma, no razlikuju se ovisno o histološkom tipu tumora te ih je najprikladnije opisati u

odgovarajućem kontekstu. Stoga će biti opisana uz pojedine, najčešće histološke tipove melanoma; površinskošireći, nodularni, lentigo maligna i akralni.

Međutim, ponajprije valja opisati način rasta i razvoja melanoma što pomaže u razlikovanju različitih histoloških tipova. Primarni melanomi kože mogu nastati proliferacijom malignih melanocita bez prekursorske promjene ili unutar melanocitnog nevusa. U razvoju melanoma postoje dvije faze rasta, radijalna i vertikalna. Razvijeni melanom najčešće ima mikroskopski vidljive obje faze rasta, a nodularni melanom samo vertikalnu fazu rasta.

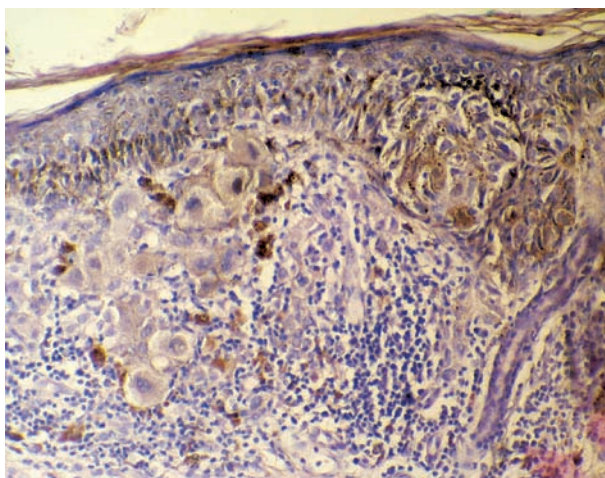


Slika 1. Radijalna faza rasta melanoma s pagetoidnom invazijom i manjih gnijezda tumorskih stanica unutar epidermisa te infiltratom limfocita u dermisu (H-E, X100).

Radijalna ili horizontalna faza rasta karakterizirana je prisutnošću tumorskih stanica unutar epidermisa (melanoma in situ) ili u epidermisu i papilarnom dermisu s pojedinačnim tumorskim stanicama u papilarnom dermisu, eventualno uz prisutnost nakupina tumorskih stanica koje su manje od najveće nakupine u epidermisu i bez formiranja tumorske mase. Melanom in situ i mikroinvazivni melanom koji nema kriterije vertikalnog rasta nemaju metastatski potencijal.

Umnožavanje melanocita počinje u bazalnim slojevima epidermisa što se naziva lentiginoznom proliferacijom. Melanociti postupno konfluiraju i šire se u površnije slojeve epidermisa (tzv. pagetoidno širenje) kao i u bazalne slojeve epidermalnih adneksa. Arhitekturnalne promjene praćene su i citološkim s povećanjem i atipijom melanocita, pleomorfizmom i hiperkromazijom jezgara te prominentnom jezgricom. Citoplazma tih stanica obično je povećana i sadrži različito velika zrnca melaninskog pigmenta. Pored toga često je povećan omjer jezgra/citoplazma. U papilarnom dermisu nalaze se guste nakupine limfocita kao i brojni melanofagi te proliferacija krvnih žila.

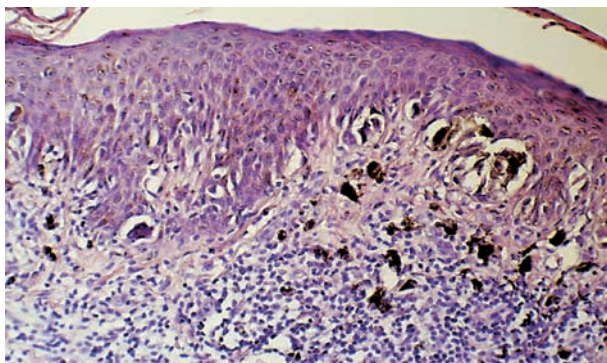
Vertikalna ili tumorska faza rasta karakterizirana je invazijom dermisa sa stvaranjem tumorske mase. Melanom u vertikalnoj fazi mora sadržavati unutar dermisa ili gnijezda koja su veća od najvećih gnijezda u epidermisu ili bez obzira na veličinu gnijezda mitotsku aktivnost u tumorskim stanicama u dermisu. Dermalne tumorske stanice formiraju najčešće nepravilna, manja gnijezda, citološki izrazito atipičnih melanocita koji pokazuju mitotsku aktivnost uz nekrozu pojedinačnih stanica. U načelu je limfocitna infiltracija manje izražena nego kod radijalne faze rasta tumora. Nakon osnovnih podataka o načinu rasta može se lakše razumjeti pojedine tipove melanoma.



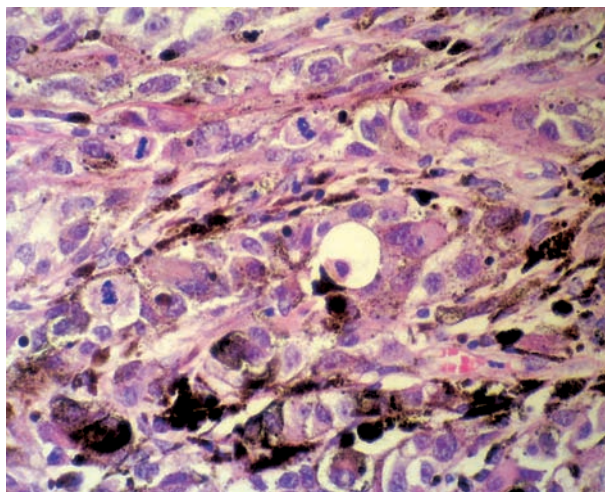
Slika 2. Vertikalna faza melanoma s većim gnijezdom u papilarnom dermisu. Na bazi tumora i između tumorskih stanica nalaze se infiltrati limfocita (H-E, X200).

1. **Površinskošireći melanom** je najčešći oblik i čini oko 75% svih slučajeva. Naziv je predložio Clark 1966., a prvi put ga je opisao Una 1896. godine. Najčešće nastaje na koži vrata u muškaraca te na donjim ekstremitetima u žena. Makroskopski tumor je obično lagano uzdignut iznad razine okolne kože, nepravilna oblika i s varijacijom u boji. Dijagnostički histološki kriteriji temelje se na arhitekturnim i citološkim obilježjima. Arhitekturne karakteristike koje se vide u epidermisu su neoštra ograničenost, predominacija pojedinačnih melanocita u odnosu na nakupine i gnijezda, nasumična i nenormalna raspodjela melanocita, prisutnost melanocita iznad bazalnog sloja i nedostatak kohezije unutar gnijezda melanocita. Manja gnijezda atipičnih melanocita mogu dosegnuti razinu granularnog i rožnatog sloja epidermisa. Epidermis je iregularno zadebljan i stanjen, a epidermalni produljci su obično izravnani. Tumorske stanice nalaze se u naku-

pinama u donjim dijelovima epidermisa te pojedinačno u papilarnom dermisu. Citološki su intraepidermalni melanociti obično veliki, epiteloidnog izgleda s obilnom, eozinofilnom citoplazmom, vezikularnom jezgrom i velikom, eozinofilnom jezgrićom. Nukleoli mogu biti multipli. Stanice su pleomorfne i pokazuju mitotsku aktivnost, a mitoze su obično brojne. U citoplazmi se nalazi različita količina melanina, najčešće u obliku sitnijih zrnaca. Rjeđe su tumorske stanice male i hiperkromatske s oskudnom citoplazmom, a vrlo rijetko su vretenaste.



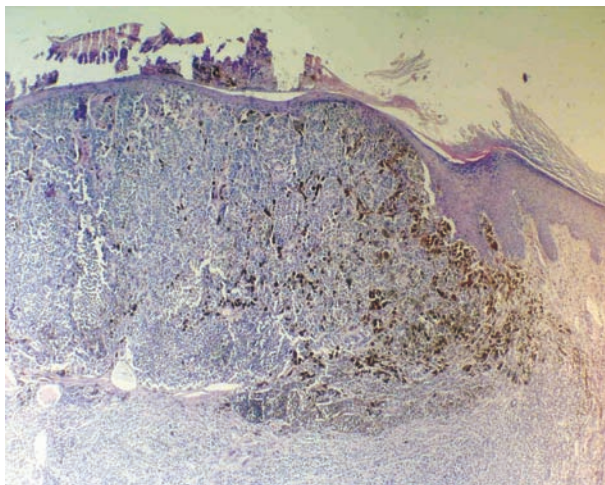
Slika 3. Površinskošireći histološki podtip melanoma, radialna faza rasta na bazi koje je vidljiv gusti infiltrat limfocita te melanofagi, tumorske stanice ispunjavaju epidermalne produljke (H-E nakon depigmentacije, X200).



Slika 4. Vertikalna faza rasta površinskoširećeg melanoma s atipičnim melanocitima u dermisu obilnijih citoplazmi i vidljive mitotske aktivnosti (H-E, X400).

Na bazi tumora te između tumorskih stanica nađe se varijabilno gusti infiltrat limfocita ponekad trakasto raspoređen, a vide se i dermalni melanofagi. Razvojem vertikalne faze tumorske stanice proliferiraju u obliku većih, iregularnih gnijezda slabije kohezivnih stanica koje infiltriraju dermis. Dermalna komponenta površinskoširećeg melanoma pokazuje nedostatak sazrijevanja, mitotsku aktivnost, gustu, asimetričnu upalnu infiltraciju i ponekad žarišta fibroze s dilatiranim krvnim žilama i neovaskularizacijom. Intraepidermalna komponenta tumora šira je nego dermalna. U nekim invazivnim melanomima izražena je regresija što se definira kao djelomični imunološki odgovor domaćina na tumor koji rezultira u žarišnom povlačenju tumora. Mikroskopski su te promjene slične onima koje se vide u ožiljku i karakterizirane su nakupinama limfocita i histiocita te melanofagima koji se nalaze ispod atrofičnog epidermisa s izravnanim papilarnim izdancima. U epidermisu iznad ovakvog procesa ne vide se melanociti, a u dermisu je umnoženo vezivo te prošireni papilarni dio dermisa uz umnožene i dilatirane krvne žile.

Za razlikovanje površinskoširećeg melanoma od nodularnog melanoma intraepidermalna proliferacija mora zahvaćati najmanje tri ili više epidermalna nastavka preko dermalne komponente tumora. Površinskošireći melanom je često povezan sa sindromom displastičnog nevusa, a pojavljuje se u sklopu sindroma obiteljskog melanoma te višestrukog primarnog melanoma.



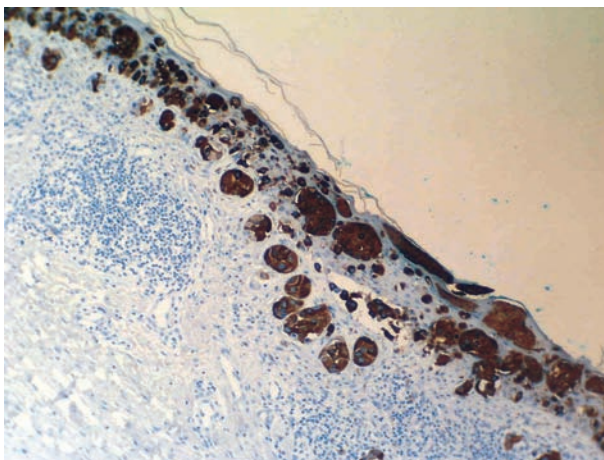
Slika 5. Histološki izgled nodularnog melanoma, na površini je stanjen epidermis pokriven slojem nekroze i leukocita, a u dermisu su vidljiva manja, kohezivna gnijezda atipičnih melanocita sa žarišno grubljim zrcima melaninskog pigmenta u citoplazmi (H-E, X40).

2. **Nodularni melanom** pojavljuje se u nešto starijih osoba u odnosu na površinskošireći tip i češće u muškaraca, poglavito na trupu. Od svih melanoma između 10%-15% otpada na nodularni podtip. Prvi ga je opisao Eiselt 1861. godine. Nodularni melanom ima mnoga histološka obilježja slična površinskoširećem tipu, ali je obično oštro ograničen i epidermalna komponenta se ne širi lateralnije od dermalne. Takva obilježja su u skladu s nodularnim kliničkim izgledom. Makroskopski se vidi nodularni ili polipoidni, asimetrični, tamno pigmentirani tumor koji može biti ulceriran. Mikroskopski je epidermis iznad tumora obično stanjen ili ulceriran. Atipični melanociti tvore gnijezda ili se nalaze pojedinačno u epidermisu, na granici epidermisa i dermisa što odgovara pagetoidnom širenju te se nalaze u papilarnom dermisu i šire se u dublje slojeve dermisa s naglašenom vertikalnom fazom rasta. Dermalna komponenta nodularnog melanoma histološki je identična invazivnoj komponenti površinskoširećeg melanoma i karakterizirana je nakupinama ili manjim gnijezdima koja pokazuju ekspanzivni rast i ne pokazuju znakove sazrijevanja kakvi se vide u nevusima. Tumorske stanice su najčešće epiteloidne, ali mogu biti prisutni i drugi tipovi stanica (vretenaste, velike mononuklearne ili multinuklearne, male epiteloidne nalik nevus stanicama). Atipični melanociti imaju povećanu, hiperkromatsku jezgru s prominentnom jezgričicom i obilnijom citoplazmu uz povećani omjera jezgra/citoplazma i s različitom količinom melanina u citoplazmi obično u obliku različito velikih granula. Na bazi tumora kao i između tumorskih stanica vidi se različito gusti infiltrat limfocita te dermalni melanofagi. Razlikovanje radijarne od vertikalne faze rasta može biti vrlo teško. U ovom tipu melanoma češće se vidi regresija nego u površinskoširećem tipu.

3. **Lentigo maligni melanom**, odnosno melanosis circumscripta praeblistomatosa - Debreuilh ili Hutchinsonova pjega, čini oko 10% svih melanoma. Nastaje skoro isključivo u starijih osoba na koži koja je kronično eksponirana suncu, posebice u području glave i vrata. Na periferiji invazivnog tumora često se nalaze karakteristike lentigo maligna (melanoma in situ). Tumor se polagano razvija tijekom dužeg razdoblja (više od 20 godina) od prekursorskog stadija lentigo maligna koji izgleda kao smeđa makula što postupno raste i periferno ima nepravilne rubove i varijaciju u pigmentaciji. Rizik prelaska lentigo maligna u lentigo maligni melanom se procjenjuje u rasponu od 5%-30 %.

Histološki je tumor u početku karakteriziran melanocitnom lentiginoznom proliferacijom u bazalnim slojevima epidermisa koja postaje s vremenom kontinuirana i u obliku manjih gnijezda tumorskih stanica koje priliježu jedna uz drugu uzduž epidermo-dermalne granice te znatno premašuju broj bazalnih keratinocita. Žarišno se nađe i pagetoidno širenje atipičnih tumorskih stanica u zrnati

sloj epidermisa. Epidermis je stanjen za razliku od površinskoširećeg melanoma kod koga je nepravilno zadebljan i stanjen. Atipični melanociti na epidermalno-dermalnoj granici zadržavaju vretenasti oblik i tvore gnijezda koja zahvaćaju kožna adneksa te se šire u dermis. U gornjem dermisu koji pokazuje jaku solarnu elastoza i stromalnu dezmoplaziju nalazi se trakasti, gusti infiltrat limfocita te melanofagi. Katkada valja analizirati serijske rezove da se utvrdi invazija tumorskih stanica u papilarni dermis kao i vertikalna faza rasta melanoma. Citološki tumorske stanice su pretežno izdužene, vretenaste i često nemaju vezikularnu jezgru niti eozinofilnu jezgricu.. Progresijom melanoma, tumorske stanice postaju više epitelioidne, prominentnih nukleola, a mogu se naći i multinuklearne tumorske stanice. Jezgre tumorskih stanica su polimorfne, hiperkromatske i povećane. U citoplazmama se nađe umjerena količina melaninskog pigmenta koji se nađe i u susjednim keratinocitima.



Slika 6. Pozitivna reakcija na HMB-45 u melanomu (x100)

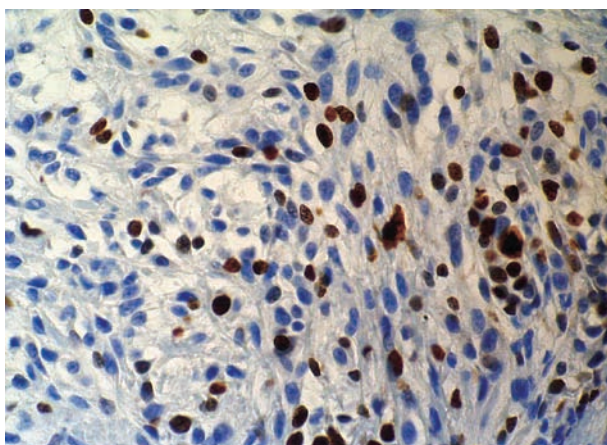
4. **Akralni lentiginozni melanom** pojavljuje se na akralnim površinama, najčešće u ležištu nokta, posebice u starijih osoba. Relativno je rijedak i čini manje od 5% melanoma. Češće se pojavljuje u određenim etničkim skupinama kao npr. u crnaca, američkih Indijanaca i Azijata kod kojih je inače učestalost melanoma niska, a većina tumora pripada akralnom histološkom podtipu. Makroskopski se manifestira kao makula ili čvorić slabo definiranih granica, iregularne tamnije pigmentacije. U ležištu nokta vidi se longitudinalna pigmentirana traka tzv. Hutchinsonov znak.

Histološki u početnoj fazi se na dermoepidermalnoj granici nalaze veliki atipični melanociti s dendritičkim obilježjima. U kasnijim fazama rasta gnijezda

tumorskih stanica nalaze se na vrhovima dermalnih papila, te prelaze u vertikalnu fazu rasta s vretenastim stanicama uz izraženu dezmozoplaziju. Uz to se nalazi opsežno pagetoidno širenje tumorskih stanica kroz epidermis, poglavito u centralnim dijelovima lezije. Intraepidermalni melanociti nalikuju onima u lentigo maligna. Dermalna komponenta je obično građena od vretenastih, hiperkromatskih melanocita, ali se žarišno nalaze i izrazito polimorfne stanice. Jezgre tumorskih stanica su povećane, hiperkromatske, jako polimorfne dok citoplazma sadrži različitu količinu melanina. Obično se ovi tumori dijagnosticiraju u uznapredovalom stadiju kao ulcerirani tumorski čvorići koji se šire uzduž ekri-nih struktura i perivaskularno te infiltriraju duboko u potkožno masno odnosno mišićno tkivo ili kost.

Mukozalni lentiginozni melanom ima slična obilježja kao i akralni, a razlikuju se ponajviše po mjestu pojavljivanja. Na površini je često ulceriran.

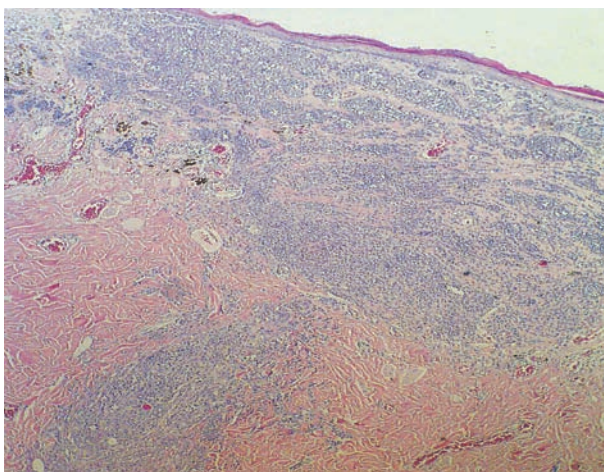
Uz ove osnovne histološke podtipove melanoma postoje i brojni drugi tipovi koji se rjeđe pojavljuju.



Slika 7. Pozitivna reakcija na Ki-67 u melanomu (x200)

Dezmoplastični melanom opisao je Conley sa sur. 1971. g., a radi se o vrlo rijetkom histološkom podtipu melanoma koji se pojavljuje poglavito u 7. i 8. desetljeću, češće kod muškaraca, ali je opisan i u dječjoj dobi te nakon radioterapije i u dugotrajnim ožiljcima. Često je povezan s lentigo maligna melanomom. Makroskopski izgleda kao eritematozni plak ili čvor, različite pigmentacije na koži oštećenoj suncem. Pored toga može se vidjeti pigmentacija kože ili sluznice iznad palpabilnog potkožnog ili submukoznog čvora. Takva se pigmentacija vidi

u otprilike 50% slučajeva. U prvoj biopsiji često se postavi pogrešna dijagnoza što rezultira neadekvatnim liječenjem i pojavom lokalnog recidiva. Može se zamijeniti s ožiljkom, fibromom, bazeocelularnim karcinomom ili fibromatozom. Mikroskopski se radi o vertikalnoj fazi melanoma u kojem su stanice vretenaste, amelanotične uz jako izraženu stromalnu reakciju. Prosječna dubina invazije u inicijalnoj biopsiji je oko 4 mm. U dermisu je vidljiva jaka solarna elastoza te različito gusti upalni infiltrat limfocita, perivaskularno raspoređen unutar tumora. Patohistološki je diferencijacija ovakvih amelanotičnih lezija od fibrohistiocitnih i neuralnih tumora vrlo teška.



Slika 8. Nevoidni melanom (H&E x 40)

Neurotropični melanom je varijanta melanoma koja uz dezmozplaziju pokazuje i neuroidnu diferencijaciju i neurotropizam. Većina, iako ne i svi dezmozplastični melanomi su i neurotropični. Makroskopski se manifestira kao i dezmozplastični melanom poput eritematoznog plaka ili različito pigmentiranog čvora. Histološki je neurotropični melanom građen od vretenastih, atipičnih melanocita koji pokazuju povećanje jezgara te hiperkromaziju i pleomorfizam. Tračci tumorskih stanica šire se duboko u dermis i potkožje te infiltriraju perineurijum i endoneurijum kožnih živaca.

Nevoidni melanom najčešće se klinički manifestira kao asimetrična, verukozna ili različito pigmentirana nodularna tvorba odnosno papula promjera većeg od 1 cm. Pojavljuje se češće u muškaraca u dobi oko 40 godina. Naziv je predložio Schmoechel 1985. Mikroskopski ga se pod manjim povećanjima lako zamijeni

za banalni nevus, ali pažljivo mikroskopiranje pokazuje nedostatak sazrijevanja tumorskih stanica, blago izraženi pleomorfizam i citološke atipije te prisutnost mitoze u dermalnoj komponenti.

Polipoidni ili pedunkularni melanom naziv je koji označava makroskopski izgled tumora jer se radi o čvoru koji ima peteljku ili je na širokoj bazi pa se čitavi ili oko polovice tumora nalazi iznad okolne kože. Histološki je često ulcerirane površine i sastoji se od atipičnih melanocita koji u kasnijim fazama infiltriraju i bazu čvora te se šire u podležeci dermis. Većina ovih melanoma pripada nodularnom histološkom podtipu. U klasifikaciji postoji veće razmimoilaženje u Breslow i Clark stadiju ovih tipova melanoma.

„Balloon“ stanični melanom je karakteriziran nakupinama i tračcima atipičnih epiteloidnih stanica koje imaju obilnu, svijetlu ili fino vakuoliziranu citoplazmu i pokazuju lagano izraženu nuklearnu citološku atipiju uz vrlo nisku mitotsku aktivnost. Smatra se da obilna citoplazma sadrži citoplazmatski glikogen, lipide ili degenerativno promijenjene melanosome.

Miksoidna varijanta malignog melanoma je rijetka, karakterizirana rahlim vezivnim matriksom koji je bogat kiselim mukopolisaharidima, a tumorske stanice su obično amelanotične. Najčešće se manifestira kao metastatski tumor pri čemu primarni melanom obično nema miksoidni izgled.

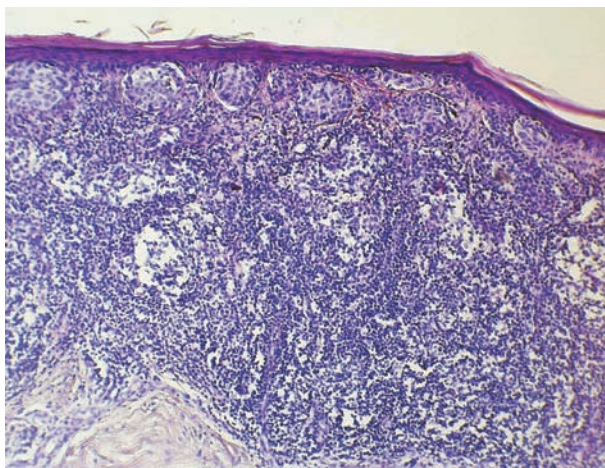
„Signet ring“ melanom sadrži prominentne stanice tipa prstena pečatnjaka s intracitoplazmatskom vakuolom neutralnih mucina i jezgrom potisnutom u stranu. To je izuzetno rijetka varijanta melanoma i još nije do kraja jasno kako se neutralni mucini akumuliraju u citoplazmama melanocita. Također se takva promjena najčešće vidi u metastatskom ili recidivirajućem melanomu.

Verukozni melanom je histološki građen od atipičnih melanocita. Na površini tumora je debeli sloj roževine i papilomatozni, a katkad izrazito zadebljani epidermis. Verukozni melanom je obično veći od benignih, papilomatoznih složenih nevusa i pokazuje iregularno distribuirane atipične melanocite na dermoepidermalnoj granici uz mitoze u dermalnoj komponenti koje su obično prisutne na bazi tumora.

Postoje i druge vrlo rijetke histološke varijante melanoma uključujući melanom malih stanica, Spitzoidni, angiotropni, maligni blue nevus, rabdoidni, svijetlih stanica, metaplastični, tzv. Animal-type, epidermotropni metastatski melanom i dermalni skvamomelanotički tumor koji neće biti detaljnije opisivani. Za sada se smatra da ovi podtipovi nemaju prognostičko značenje već su, pogotovo

oni rjeđi, važni u diferencijalnoj dijagnostici melanoma od drugih benignih i malignih tumora kože.

Najveće prognostičko značenje ima veličina odnosno proširenost tumora što se određuje prema Clarku i Breslowu što je općepoznato i prihvaćeno te se kratko spominje u ovom tekstu kako slijedi. Prema Clarku gleda se odnos melanoma prema strukturama kože te se klasificira kao I ograničen na epidermis, II infiltrira papilarni, ali ne dosiže retikularni dermis, III ispunjava papilarni i dopire do retikularnog dermisa, IV invazija retikularnog dermisa te V invazija potkožne masti. Po Breslowu klasificira se tako da se mjeri okularnim mikrometrom i također dijeli u 5 skupina: I do 0,75 mm, II 0,76-1,50 mm, III 1,51-2,25 mm, IV 2,26-3,00 mm te V > 3,00 mm. Navedeni su podaci prema originalnim radovima, a postoje i neke modifikacije koje ovdje nećemo spominjati.



Slika 9. Halo nevus (HE x 40)

Pogrešna dijagnoza melanocitnih promjena je drugi uzrok sudskih tužbi protiv patologa u SAD. Takav podatak ne iznenađuje jer je već na temelju gore navedenog očigledno da melanom može oponašati brojne druge tumore te s druge strane da različiti nemelanocitni tumori mogu izgledati poput melanoma; ovisno o lokalizaciji, histološkom izgledu tumora, prisutnosti odnosno odsutnosti pigmenta i patološkom stadiju. Tako melanoma in situ mogu imitirati brojne dobroćudne melanocitne promjene uključujući lentigo simplex, nevuse u male djece, akralni i vulvarne nevuse, pagetoidni Spitz nevus odnosno obični Spitz nevus, rekurentni melanocitni nevus, i displastični junkcionalni nevus. Invazivni melanom mogu oponašati druge melanocitne promjene kao što su Clarkov

nevus (displastični nevus), Suttonov nevus (halo nevus), Reedov nevus (pigmentirani nevus vretenastih stanica), tzv. „deep penetrating nevus“ koji ima obilježja kombiniranog, blue i Spitz nevusa te celularni blue nevus.

Nemelanocitni tumori odnosno promjene koji mogu imitirati melanom jesu seboroična keratoza, melanoakantom, pigmentirani bazeocelularni karcinom, tumori kožnih adneksa (ekrini porom, nodularni hidradenom, pilomatrikom, porokarcinom), epiteloidni histiocitom, atipični fibroksantom, ksantogranulom, neurogeni sarkom, epiteloidni sarkom, pigmentirani dermatofibrosarcoma protuberans (Bednarov tumor), spindle cell planocelularni karcinom i drugi.

U dvojbenim slučajevima mogu se primijeniti dodatne metode bojenja uključujući histokemiju i imunohistokemiju odnosno PCR te ostale genetičke mogućnosti. Postoje brojni markeri koji se mogu primijeniti kao što su S-100 kao najosjetljiviji, zatim HMB-45 (gp100) koji otkriva protein u ranim melanosomima, periferin-intermedijarni filament uključen u rast i razvoj perifernog živčanog sustava, Melan A (MART-1), tirozinaza, NKI-C3 kao marker za melanocite, celularne neurotekomne i makrofage, Ki-67 koji u displastičnom nevusu i Spitz nevusu pokazuje nisku aktivnost <6%, TGF-beta, tvar P, Ciklin A, ciklin B i mnogi drugi koji zapravo ne mogu sa sigurnošću potvrditi dijagnozu melanoma nego mogu pomoći u dvojbenim slučajevima.

Postoje i slučajevi pigmentiranih promjena koji se nakon svih gore spomenutih analiza i primjene dodatnih metoda ne mogu pouzdano klasificirati niti u jednu od navedenih skupina pa se takvi slučajevi mogu označiti graničnim i preporučiti pažljivo kliničko praćenje. Za takve slučajeve predloženi su različiti nazivi koji su dolje opisani.

MELTUMP od engl. *“Melanocytic tumor of uncertain malignant potential”* je opisni naziv za heterogenu skupinu melanocitinih tumora koji pokazuju neka obilježja što sugeriraju zloćudnu tvorbu uključujući nuklearnu atipiju, makronukleole, mitotsku aktivnost, nekrozu, ali koja nisu dostatna za dijagnozu melanoma bilo brojem bilo stupnjem. Takvi tumori mogu biti nekoliko mm u promjeru i debljine i sastavljeni od pigmentiranih, često vretenastih stanica. Celularnost je obično manja u usporedbi s očiglednim melanomom. Mogu se vidjeti pojedinačne mitoze, ali obično tek nekoliko na jednom rezu. Ako se vide abnormalne mitoze onda se obično radi o melanomu. Mogu se vidjeti manja žarišta nekroze pojedinačnih stanica međutim prisutnost konfluirajućih žarišta geografske nekroze ili ulceracije govori da se radi o jasno malignom tumoru. Može se naći nekoliko većih melanocita u epidermisu, ali ako se nalazi intraepidermalna komponenta koja izgleda kao radialna faza rasta treba postaviti dijagnozu melanoma.

Nadalje se poradi poteškoća u apsolutno sigurnom razlikovanju od melanoma preporučuje da se promjene dijagnosticirane kao Spitz nevus odstrane u potpunosti, poglavito u osoba nakon puberteta. Izuzetno se ne preporučuje odstranjenje takvih tvorbi koje izgledaju poput Spitz nevus ako to zahtijevaju kozmetički razlozi ili druge kontraindikacije, a dijagnoza je pouzdana. Ni u kojem slučaju ne valja isključiti unaprijed dijagnozu melanoma zbog dobi jer premda rijetko, melanomi mogu nastati i u djece prije puberteta.

Slučajeve koji su dijagnosticirani kao MELTUMP treba tretirati misleći u diferencijalnoj dijagnostici na melanom. Valja razmotriti pitanje resekcijskih rubova i eventualno biopsiju limfnih čvorova čuvara. Opseg eventualne reekscizije treba pomno razmotriti s bolesnikom pri čemu valja uzeti u obzir diferencijalnu dijagnozu melanoma. Bilo kakav ponovni zahvat treba obuhvatiti mjesto prethodne biopsije s rubovima zdravog tkiva okolo ožiljka. Ako se u materijalu reekscizije vidi ožiljak koji seže do ruba to se svakako mora navesti u nalazu biopsije. Prednosti i mane postupka odstranjivanja sentinel limfnog čvorova treba raspraviti s pacijentom. Taj se postupak upotrebljavao za određivanje stadija tumora nesigurnog malignog potencijala i za određivanje daljnjeg liječenja. Premda prisutnost melanocita u čvoru čuvaru nije definitivni znak malignosti, daje informaciju koja može korisiti u identificiranju skupine tumora s povećanim rizikom. Trenutno još uvijek nije jasan potencijalni učinak takvog postupka, poglavito u bolesnika s tumorom nesigurnog malignog potencijala čije ponašanje može biti različito od melanoma.

SAMPUS od engl. „Superfital atypical proliferations of unknown significance“ je naziv koji se upotrebljava za problematične, predominantno intraepidermalne netumorigenične i nemitogenične proliferacije koje mogu sadržavati nekoliko stanica u dermisu, ali ne pokazuju proliferaciju niti mitotsku aktivnost u samom dermisu. Neke od tih promjena nemoguće je interpretirati i stoga je bolje dati opisanu odnosno opisnu dijagnozu. Prognoza ovih promjena je odlična ako su kompletno ekscidirane.

Postoje neki tipovi tumora neodređenog ponašanja koji su slični već opisanim u literaturi poput tzv. anamal-type melanoma i epiteloidnog blue nevusa koji se pojavljuje u sklopu Carneyevog kompleksa. Takve se promjene smatraju melanocitnim tumorom niskog malignog potencijala, a nazvane su i engleskim nazivom „Metastatic melanocytic tumor of uncertain malignant potential“ odnosno pigmentiranim epiteloidnim melanocitomom. Pojavljuju se u oba spola i svih rasnih skupina u prosječnoj dobi od 27 godina i to najčešće na ekstremitetima. Obično su veće debljine oko 3 mm u vrijeme postavljanja dijagnoze, a mikroskopski su sastavljeni od jako pigmentiranih vretenastih stanica. Metastaze

u regionalne limfne čvorove nalaze se u oko 60% slučajeva, a udaljene metastaze u pojedinačnim slučajevima. U većini objavljenih slučajeva tumor nije uzrokovao smrt bolesnika, međutim radi se o relativno kratkom razdoblju praćenja.

Neki nevusi na dlanovima i tabanima pokazuju izdužene papilarne nastavke epidermisa, kontinuiranu proliferaciju melanocita na dermoepidermalnoj granici, pojedinačne melanocyte raspršene po epidermisu i neoštru ograničenost na lateralnim rubovima. Takvi se nevusi nazivaju MANIAC od engl. „melanocytic acral naevus with intraepidermal ascent of cells“. Češće se vide u mlađih bolesnika nego akralni melanomi s kojima se mogu zamijeniti.

ZAKLJUČAK

Naposljetku se može zaključiti da se u većini slučajeva melanoma u vertikalnoj fazi može postaviti dijagnoza temeljem analize rezova bojenih rutinskim metodama, odnosno u nekim slučajevima pomoću dodatnih histokemijskih metoda kojima se dokazuje melanin te imunohistokemijskih analiza upotrebom različitih markera, poglavito HMB-45, Melan A, S-100 i drugih. U nekim slučajevima dijagnoza je vrlo teška, a ponekad i nemoguća, poglavito kad se radi o metastatskom melanomu bez poznatog sjela primarnog tumora. U takvim, ali i drugim problematičnim slučajevima kad se radi o rijetkim podtipovima, nužna je dobra suradnja kliničara i patologa. Ponekad se ne može procijeniti ponašanje tumora temeljem svega navedenoga i u takvim situacijama vjerojatno je najbolje upotrijebiti opisnu dijagnozu ili neki od naziva koji se upotrebljavaju u svjetskoj literaturi poput MELTUMP, SAMPUS ili pak MANIAC.

Literatura

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figure's 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2006.
2. Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol* 2006;19:S34-S40.
3. Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. Unusual variants of malignant melanoma. *Mod Pathol* 2006;19:S41-S70.
4. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
5. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-27.
6. Rudolph P. The dysplastic nevus. An Ariadne's thread through a conceptual labyrinth. *Pathologie* 2002;23:128-34.

7. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, Synnestvedt M, Halpern AC. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-904.
8. Day CI Jr, Lew RA, Mihm MC Jr, et al. A multivariate analysis of prognostic factors for melanoma patients with lesions greater than or equal to 3.65 mm in thickness. The importance of revealing alternative Cox models. *Ann Surg* 1982;195:30-4.
9. Li N, Mangini J, Bhawan J. New prognostic factors of cutaneous melanoma: a review of the literature. *J Cutan Pathol* 2002;29:324-36.
10. Zendman AJW, Ruiter DJ, Van Muijen GN. Cancer/testis-associated genes: identification, expression profile, and putative function. *J Cell Physiol* 2003;194:272-88.
11. Troxel DB. Pitfalls in the diagnosis of malignant melanoma: findings of a risk management panel study. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1278-83.
12. Cook MG. Benign melanocytic lesions mimicking melanomas. *Pathology* 2004;36:414-8.
13. Xu X, Elder DE. A practical approach to selected problematic melanocytic lesions. *Am J Clin Pathol* 2004;121(Suppl 1):S3-S32.
14. Elder DE, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. *Pathology*. 2004; 36: 428-34.
15. Vučić M, Čupić H, Tomić K, Krušlin B. An unusual pattern of pseudoepitheliomatous hyperplasia associated with cutaneous primary melanoma; report of two cases with analysis of p53 and bcl-2 immunoreactivity. *Acta Dermatovenerol Croat* 2007;15:72-5.
16. Nola I, Krušlin B, Müller D, Oremović L, Belicza M. The rise in melanoma incidence in Croatia. *Acta Dermatovenerol Croat* 2002;10:3-7.
17. Ulamec M, Soldo-Belić A, Vučić M, Buljan M, Krušlin B, Tomas D. Melanoma with second myxoid stromal changes after personally applied prolonged phototherapy. *Am J Dermatopathol* 2008;30:185-7.
18. Zembowicz A, Carney JA, Mihm JC. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol* 2004;28:31-40.
19. Lazova R, Lester B, Glusac EJ, Handerson T, McNiff J. The characteristic histopathologic features of nevi on and around the ear. *J Cutan Pathol* 2005;32:40-4.

MOLEKULSKA DIJAGNOSTIKA MELANOMA

Josip Lukač¹, Ivan Šamija¹, Mirjana Končar Mubrin¹,
Jasmina Marić-Brozić¹, Mirna Šitum², Zvonko Kusić¹

¹Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu,
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

²Klinika za kožne i spolne bolesti,
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Sažetak

Molekulska laboratorijska dijagnostika obuhvaća analizu DNA/RNA i njihovih produkata, koja bi trebala pomoći u otkrivanju, klasifikaciji, prognozi, odabiru načina liječenja i praćenju odgovora na liječenje. Suvremene tehnike izdvajanja, kvantifikacije, hibridizacije, amplifikacije i sekvencioniranja nukleinskih kiselina nalaze svoju primjenu i u nastojanjima da se pristup zbrinjavanju bolesnika s melanomom, kao i pristup bolesnicima s ostalim zloćudnim tumorima, što više individualizira/personalizira, uvažavajući koncept da je stupanj progresije bolesti karakterističan za svaku pojedinu osobu, kao što je to i njen odgovor na liječenje. To podrazumijeva personalizirani pristup otkrivanju sklonosti ka pojavi bolesti, probiru, ranoj dijagnostici, procjeni prognoze, otkrivanju minimalne ostatne bolesti, procjeni učinkovitosti liječenja i rizika od nuspojava, te otkrivanju recidiva. U korištenju suvremenih molekulskih tehnika u kliničkom zbrinjavanju bolesnika s melanomom zasad najviše obećava primjena metode lančane reakcije polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR), u otkrivanju cirkulirajućih melanomskih stanica kao prognostičkog čimbenika i u otkrivanju metastaza u limfnim čvorovima, kao pomoći pri određivanju stadija bolesti. Obećavajući su i rezultati određivanja cirkulirajućih melanomskih stanica u praćenju odgovora na liječenje. Kao specifični biljeg najčešće se koristi ekspresija gena za tirozinazu, koja je pokazala visoku specifičnost i nizak prag detekcije melanomskih stanica.

Ključne riječi: melanom, tumorski biljezi, cirkulirajuće tumorske stanice, tirozinaza

UVOD

Molekulska laboratorijska dijagnostika u onkologiji podrazumijeva analizu DNA/RNA i njihovih produkata radi otkrivanja bolesti i određivanja njezina stadija, određivanja prognoze i odabira načina liječenja, te praćenja odgovora na

liječenje. Suvremene tehnike izdvajanja, kvantifikacije, hibridizacije, amplifikacije i sekvencioniranja nukleinskih kiselina koriste se i u bolesnika s melanomom, u skladu s konceptom individualiziranog pristupa zbrinjavanju bolesnika. To podrazumijeva individualizirani pristup otkrivanju sklonosti ka pojavi bolesti, probiru, ranoj dijagnostici, procjeni prognoze, otkrivanju minimalne ostatne bolesti, procjeni učinkovitosti liječenja i rizika od nuspojava, te otkrivanju recidiva.

PREGLED NAJVAŽNIJIH MOLEKULSKIH METODA

Hibridizacija DNA

Detekcija nukleinskih kiselina zasniva se na načelu komplementarnosti sparivanja lanaca DNA ili RNA. Ti se lanci mogu razdvojiti pri visokoj temperaturi, što se naziva denaturacijom nukleinske kiseline. Pri nižoj temperaturi nastupa renaturacija u ponovno dvolančane molekule, uz poštovanje načela komplementarnog sparivanja nukleinskih baza, što se naziva hibridizacijom nukleinskih kiselina. To omogućava detekciju bilo koje DNA ili RNA koja je komplementarna poznatoj, umjetno sintetiziranoj/kloniranoj sondi, obilježenoj radionuklidom ili fluorokromom, karakterističnoj za DNA (gen) koji želimo detektirati. Jedna od široko korištenih metoda hibridizacije je Southern blot (nazvana po autoru E.M. Southernu), kojom se detektira DNA. RNA se pak dokazuje metodom Northern blot (nazvana prema analogiji s engleskim nazivom za sjever, nasuprot jugu-south).

Hibridizacija DNA in situ

Tom se inačicom hibridizacije DNA otkriva i lokalizacija tražene DNA u stanici/tkivu jer se hibridizacija izvodi na citološkom ili histološkom preparatu. Često se izvodi i fluorescencijska hibridizacija in situ (engl. fluorescence hybridization in situ, FISH), koja se koristi fluorokromom obilježenim sondama, te se ciljani gen/dio kromosoma ili cijeli kromosom detektira fluorescentnim mikroskopom.

DNA mikročipovi

DNA mikročipovi koriste se za analizu sveukupne ekspresije gena u stanici. Istodobno se može analizirati ekspresija desetaka tisuća gena. Mikročip je zapravo predmetno stakalce ili membrana na koju se utiskuju fragmenti cDNA u obliku sitnih točaka velike gustoće, pri čemu svaka točka sadržava jedan poznati oligonukleotid ili cDNA. Glasnička (m)RNA izdvojena iz stanica koje se želi analizirati posluži kao kalup za sintezu komplementarnih (c)DNA koje se obilježavaju fluorokromom i posluže kao sonde za hibridizaciju DNA mikročipa,

te se analiziraju laserskim čitačem visoke razlučivosti. Na primjer, komplementarne DNA sonde zdravih stanica obilježavaju se jednim (npr. zelenim) a one tumorskih stanica drugim (npr. crvenim) fluorokromom. Relativna ekspresija svakog gena u tumorskoj stanici, u odnosu na zdravu, ogleda se u omjeru zelene i crvene fluorescencije na svakoj točki mikročipa. To je osnova za molekulsku klasifikaciju tumora na temelju profila ekspresije njihovih gena.

Lančana reakcija polimerazom

Glavni nedostatak metoda hibridizacije razmjerno je velika količina uzorka DNA (npr. za hibridizaciju na blotu treba oko 100.000 kopija DNA). Taj je nedostatak prevladan uvođenjem nove, vrlo osjetljive enzimске metode kojom se in vitro može eksponencijalno umnožiti određeni dio molekule DNA. Tom se metodom može umnožiti i jedna jedina kopija DNA i analizirati i neizmjereno mali uzorci. DNA se umnaža tako da, nakon razdvajanja njezinih lanaca, stanični enzim polimeraza DNA na svakom od razdvojenih lanaca koji služe kao kalupi (engl. templat) sintetizira novi, komplementarni lanac, služeći se oligonukleotidnim početnicama (engl. primer). Tako se iz vrlo male količine DNA izdvojene iz testiranog uzorka može sintetizirati mnoštvo kopija određenog gena ili dijelova gena čijim početnicama raspoložemo.

Lančana reakcija polimerazom uz reverznu transkripciju

Još jedna inačica metode PCR, kojom se dalje povećava osjetljivost određivanja genske ekspresije neke molekule je lančana reakcija polimerazom uz reverznu transkripciju (engl. reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR). Njome se iz uzorka koji se analizira izdvoji RNA, potom se reverznom transkripcijom uz pomoć enzima reverzne transkriptaze izvede sinteza komplementarne DNA, nakon čega se cDNA umnoži na gore opisani način.

Molekulske metode u probiru za rano otkrivanje bolesti

Zasad nema pouzdanog molekulskog, ali ni drugog tumorskog biljega koji bi se preporučivao za probir pri ranom otkrivanju bolesti/za procjenu povećanog rizika od bolesti. Dosad je kao biljeg za probir najtemeljitije istražena mutacija gena za CDKN2A (engl. cycline-dependent kinase inhibitor 2A) ili gena p16, no ni njeno rutinsko provođenje još se ne preporučuje.

Molekulske metode u postavljanju dijagnoze

Zasad nema dovoljno osjetljivog ni pouzdanog biljega određivanog molekulskim metodama, koji bi mogao nadomjestiti dijagnostiku zasnovanu na rutin-

skoj histološkoj analizi. Istražuje se čitav niz topljivih, staničnih i tkivnih biljega različitim, pa i molekulskim metodama. Tumorski se biljezi definiraju kao tvari

Tablica 1. Dosad istraživani biljezi u melanoma – topljivi, stanični i tkivni

Skupina biljega	Naziv	Kratice
Topljivi proteini	Tumoru pridruženi glikoproteinski antigen	TA-90
	Protein koji veže kalcij	S-100
	Melanomska inhibicijska aktivnost	MIA
	Laktat-dehidrogenaza	LDH
Metaboliti melanina	5-S-cisteinildopa	5-SCD
	5(6)-hidroksi-6(5)-metoksiindol-2-karboksilna kiselina	6H5MI2C
Čimbenici angiogeneze	Čimbenik rasta vaskularnog epitela	VEGF
	Bazični fibroblastni čimbenik rasta	bFGF
Adhezijske molekule	Adhezijska molekula za „homing“	HCAM
	Melanomska adhezijska molekula	MCAM
	Intercelularna adhezijska molekula	ICAM
Citokini	Interleukin-2	IL-2
	Interleukin-6	IL-6
	Interleukin-8	IL-8
	Interleukin-10	IL-10
	Interleukin-15	IL-15
Čimbenici rasta	Aktivacijski protein 2	AP-2
	Mikroftalmijski transkripcijski čimbenik	MITF
	Nm-23	
	c-myc	
	Ki-67	
Imunoregulacijski čimbenici	Regulatori staničnog ciklusa	
	MART-1	MART-1
Čimbenici apoptoze	Tirozinaza	Tyr
	Fas	
	Bcl-2	
	S TNF-om povezani ligand koji inducira apoptozu/inhibicijski protein kaspaze	TRAIL/FLIP
Izvanstanične molekule	Matriksna metaloproteinaza 2	MMP-2
	Matriksna metaloproteinaza 9	MMP-9
	Inhibitor aktivatora plazminogena	PAI-1
Ostali	Glikoprotein 100	Gp100,
	Neuron- specifična enolaza	HMB45
	Sijalična kiselina povezana s lipidom	NSE
	C-reaktivni protein	LASA
	Ploidija, faza staničnog ciklusa	CRP

Tablica 2. Snaga dokaza (engl. level of evidence, LOE) za stupnjevanje kliničke korisnosti određivanja tumorskih biljega

Snaga dokaza	Utemeljenost
I	Dokazi dobiveni nadziranim prospektivnim istraživanjem velike snage, posebno dizajniranim za provjeru biljega, ili dokazi dobiveni meta-analizom, kombiniranom analizom ili pregledom istraživanja sa snagom dokaza II ili III
II	Dokazi dobiveni prospektivnim istraživanjem dizajniranim za provjeru hipoteze o učinkovitosti terapije, kojim se testira određeni biljeg
III	Dokazi dobiveni velikim prospektivnim istraživanjima
IV	Dokazi dobiveni malim retrospektivnim istraživanjima
V	Dokazi dobiveni malim pilotskim istraživanjima

koje proizvode tumorske stanice, ili zdrave stanice organizma kao odgovor na prisutnost tumorskih stanica. Mogu se dokazivati kao topljive molekule u krvi i drugim tjelesnim tekućinama (npr. u urinu), kao molekule na površini ili u unutrašnjosti stanice ili u izvanstaničnoj tvari, ili se, na razini DNA ili RNA, dokazuje prisutnost gena koji kodira sintezu dotične molekule. Kratak pregled pojedinih skupina dosad istraživanih biljega u bolesnika s melanomom iznesen je u tablici 1. Dosad se nijednim od njih nije uspjelo posve jasno razlučiti benigne melanocite nevusa od malignih melanocita melanoma i ni za jedan biljeg još nisu prikupljeni dokazi snage I (Tablica 2). Ipak, Nacionalna akademija za kliničku biokemiju (National Academy of Clinical Biochemistry, NACB) kao službena akademija Američkog društva kliničke kemije (American Association for Clinical Chemistry, AACC) preporučuje određivanje nekih biljega kao pomoć i pri dijagnostici melanoma (Tablica 3).

Tablica 3. Preporuke Nacionalne akademije za kliničku biokemiju (National Academy of Clinical Biochemistry, NACB) o korištenju topljivih melanomskih biljega

Biljeg	Probir	Dijagnoza	Stupnjevanje/ prognoza	Otkrivanje recidiva	Praćenje liječenja
LDH	Ne	Da	Ne	Ne	Ne
TA90-IC	Ne	Da	Da	Da	Da
S-100	Ne	Ne	Da	Ne	Bez preporuke
MIA	Ne	Bez preporuke	Da	Da	Bez preporuke

Molekulske metode u određivanju stadija bolesti

Nalaz okultnih tumorskih stanica najznačajniji je prognostički čimbenik u bolesnika s melanomom u ranom stadiju. Loš ishod, uočen u oko 12 % bolesnika u I. stadiju, te oko 20 % onih u II. stadiju, tumačio se podcijenjenim početnim određivanjem stadija zbog nemogućnosti otkrivanja okultnih regionalnih metastaza. Radi povećanja osjetljivosti i točnosti evaluacije limfnih čvorova, uvedena je tehnika obilježavanja prvog limfnog čvora-stražara (engl. sentinel lymph node, SLN), za koji postoji najveća vjerojatnost da bude sjelo regionalne metastaze i koji se nakon vađenja analizira osjetljivim imunohistokemijskim i molekulskim tehnikama. Standardnom histokemijom (bojenje hemalaun-eozi-nom) otkrije se jedna na 104-105 tumorskih stanica, imunohistokemijskim se me-todama otkrije jedna na 105-106 tumorskih stanica, a metodom RT-PCR jedna na 106-107 netumorskih stanica. Kombinacijom standardne histokemije i imuno-histokemije okultne se metastaze otkriju u oko 20% bolesnika, dok se metodom RT-PCR pozitivan nalaz dobije u oko 50% tih bolesnika. Recidiv se razvije u do 9% bolesnika s patološki i RT-PCR-negativnim nalazom, u 12%-25% bolesnika s patološki negativnim a RT-PCR-pozitivnim nalazom, te u značajno više (31% – 67%) bolesnika s patološki i RT-PCR-pozitivnim nalazom u SLN. Kako se re-cidiv razvije u oko 30% bolesnika s primarnim melanomom, a pozitivan nalaz u SLN metodom RT-PCR dobije u oko 50% bolesnika, znači da oko 20% nalaza dobivenih metodom RT-PCR može biti lažno pozitivno. Razlog tome mogla bi biti prisutnost stanica melanocitnih nevusa, melanofaga i Schwannovih stanica koje eksprimiraju gen za tirozinazu, a upravo je mRNA za tirozinazu u većini ovih istraživanja korištena kao melanomski biljeg. To je jedan od razloga zašto se istražuje primjena drugih melanomskih biljega povrh onih uključenih u mel-anogenezu (npr. *MAGE-3*) za otkrivanje melanomskih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima metodom RT-PCR. Danas prevladava stajalište da bi metoda RT-PCR, zahvaljujući većoj osjetljivosti, brzini i isplativosti trebala imati veću ulogu u rutinskom stupnjevanju melanoma. No optimizaciju i standardizaciju metode znatno otežavaju problem dijeljenja uzorka (analizirati cijeli ili samo dio), razgradnja RNA, priprava kriopreparata itd. Kao najbolje rješenje za patološki negativne SLN predlaže se izdvajanje RNA iz parafinskog bloka i analiza ne jed-nog već više biljega. Stoga AJCC još ne prihvaća metodu RT-PCR kao rutinsku za otkrivanje okultnih tumorskih stanica.

Molekulske metode u procjeni prognoze

Čak i najpouzdaniji klinički prognostički čimbenici, poput zahvaćenosti re-gionalnih limfnih čvorova, imaju nedostataka; i u bolesnika u I. stadiju prema

AJCC, koji bi trebali biti izliječeni nakon kirurškog uklanjanja tumora, stopa neuspjeha pri liječenju iznosi oko 12%, u bolesnika u II. stadiju povećava se na 25%-30 %, a u onih u IV. stadiju iznosi 85%-90 %. Budući da na napredovanje bolesti utječu brojni čimbenici, a stopa izlječenja je 85%-90 % ako se bolest dijagnosticira prije negoli se proširi u regionalne limfne čvorove ili udaljena mjesta, bilo bi iznimno važno otkriti biljeg(e) kojima bi se bolest mogla otkriti u ranim stadijima razvoja i/ili pri ponovnoj pojavi. Kliničko se stupnjevanje zasniva na proširenosti bolesti u regionalne limfne čvorove i na udaljena mjesta. Ako je bolest ograničena na primarno sijelo, što je debljina tumora veća i što tumor više prodiere u dubinu, to je veća mogućnost da budu zahvaćeni limfni čvorovi ili da postoje udaljene metastaze, a prognoza je to lošija. Prvenstveni način liječenja lokaliziranog tumora je kirurški zahvat. U bolesnika s regionalnim i udaljenim metastazama često se nakon operacije provodi imunoterapija, bioterapija, radioterapija ili kemoterapija. No budući da se primarni melanom, koji se nije proširio u druge dijelove tijela može izliječiti i samo potpunim kirurškim uklanjanjem tumora, postoji prijetnja potreba za otkrivanjem krvnog biološkog biljega koji bi uputio na to je li primarni tumor metastazirao na regionalna ili udaljena mjesta čak i ako je nalaz u limfnom čvoru-stražaru negativan. Određivanje takvog biljega nakon kirurškog zahvata i tijekom praćenja bolesnika uputilo bi na postojanje mikrometastaza, a time i na potrebu za agresivnijim liječenjem.

Među potencijalnim prognostičkim čimbenicima određivanim molekulskim metodama zasad se čini da najviše obećava određivanje cirkulirajućih tumorskih stanica. Melanomske se stanice mogu naći u perifernoj krvi bolesnika s melanomom svih stadija. Njihovo dokazivanje, ili tzv. molekularno stupnjevanje bolesti (engl. molecular staging) čini se, ima najveći potencijal za procjenu individualnog rizika od rasapa tumora, i u konačnici za donošenje odluke o adjuvantnom liječenju. Prije uvođenja metode RT-PCR, prisutnost cirkulirajućih tumorskih stanica pokušavala se određivati citološkim i imunocitokemijskim metodama. No one nisu pokazale dovoljno nizak prag detekcije. Tek se primjenom metode RT-PCR dosegao prag detekcije dovoljno nizak za određivanje malog broja cirkulirajućih melanomskih stanica. Godine 1991. prvi se put pokazalo da se cirkulirajuće melanomske stanice mogu otkriti metodom RT-PCR, uz primjenu glasnike RNA (mRNA) za tirozinazu kao biljega specifičnog za cirkulirajuće melanomske stanice. Tirozinaza (monofenol – monoooksigenaza) je enzim koji katalizira prva dva koraka u biosintezi melanina: pretvorbu tirozina u dihidroksifenilalanin (DOPA) i pretvorbu dihidroksifenilalanina u dopakinon. Geni koji kodiraju sintezu proteina uključenih u proizvodnju melanina vrlo su prikladno sredstvo za dokazivanje cirkulirajućih melanomskih stanica metodom

RT-PCR jer gen za tirozinazu eksprimiraju samo melanociti, Schwannove stanice i melanomske stanice koje potječu od melanocita. Budući da u krvi normalno nema melanocita ni Schwannovih stanica, nalaz mRNA za tirozinazu u perifernoj krvi bolesnika s melanomom upućuje na prisutnost melanomskih stanica. Brojna istraživanja potvrdila su nizak prag detekcije i visoku specifičnost ove metode. Prag detekcije je u većini istraživanja bio dovoljno nizak da omogućiti otkrivanje 1-10 melanomskih stanica među 107 leukocita u perifernoj krvi, odnosno 1-10 melanomskih stanica u 10 mL periferne krvi. U većini su istraživanja svi uzorci krvi davatelja koji nisu imali melanom bili negativni na tirozinazu (2 pozitivna nalaza u 512 kontrolnih ispitanika u 32 istraživanja), što pokazuje visoku specifičnost ove metode. U mnogim je istraživanjima uočena povezanost između nalaza melanomskih stanica u perifernoj krvi i stadija bolesti, tj. što je stadij bolesti bio viši, veći je bio udio bolesnika pozitivnih na tirozinazu (Tablica 4). Istražuje se i prognostička vrijednost određivanja cirkulirajućih melanomskih stanica. U većini su ovih istraživanja bolesnici s pozitivnim nalazom tirozinaze u perifernoj krvi imali značajno povećan rizik od recidiva bolesti i kraće preživljenje, no objavljeni su i rezultati istraživanja u kojima određivanje cirkulirajućih melanomskih stanica nije pokazalo prognostičku vrijednost. Stvarnu kliničku vrijednost određivanja cirkulirajućih melanomskih stanica umanjuje činjenica da je u gotovo svim istraživanjima određeni udio bolesnika s klinički potvrđenim udaljenim metastazama bio negativan na tirozinazu. Rezultati jedne od novijih meta-analiza određivanja tirozinaze kao biljega cirkulirajućih melanomskih stanica pokazuju opći trend porasta broja pozitivnih nalaza s porastom stadija bolesti, no negativan je nalaz dobiven i u oko polovice bolesnika s udaljenim metastazama (Tablica 4). Osjetljivost testa pokušava se povećati istodobnim određivanjem više biljega istodobno, te su u tom smislu neki biljezi pokazali zadovoljavajuću specifičnost, a neki ne (Tablica 5). Istodobnim određivanjem više biljega doista se povećava i postotak bolesnika s pozitivnim nalazom, no nedo-

Tablica 4. Postotak bolesnika s melanomom i pozitivnim nalazom tirozinaze u perifernoj krvi metodom RT-PCR

Stadij bolesti (AJCC)	% pozitivnih nalaza (raspon)
I	18 (3-22)
II	28 (23-34)
III	30 (26-34)
IV	45 (41-50)

AJCC = American Joint Committee on Cancer; prilagođeno prema (7)

voljna osjetljivost ne mora biti jedini razlog negativnog nalaza. Neki istraživači drže da se tumorske stanice otpuštaju u cirkulaciju nasumično i diskontinuirano. To mišljenje potvrđuju rezultati istraživanja u kojem su među uzorcima krvi istog bolesnika s melanomom uzimanima u vremenskim razmacima po dva sata neki bili pozitivni a neki negativni na tirozinazu. Ponuđeno je i objašnjenje da su melanomske stanice prisutne u cirkulaciji gotovo svih bolesnika, ali je njihov broj manji od praga detekcije metode. Naime, iako se metodom RT-PCR može otkriti i samo jedna melanomska stanica u uzorku krvi od 5 mL, moguće je da u uzorku krvi ne bude prisutna niti jedna melanomska stanica ako je njihov broj u cijelom krvotoku dovoljno malen. U prilog ovoj pretpostavci govori istraživanje koje je pokazalo da se vjerojatnost pozitivnog nalaza tirozinaze u perifernoj krvi bolesnika s melanomom povećava razmjerno s brojem analiziranih uzoraka krvi pojedinog bolesnika. Sve u svemu, još nema suglasnosti o stvarnom kliničkom značaju određivanja cirkulirajućih melanomskih stanica, pa stoga ni preporuka stručnih udruga o njihovu rutinskom praćenju, premda su brojna istraživanja pokazala korelaciju pozitivnog nalaza sa stadijem bolesti, rizikom od recidiva i lošijom prognozom.

Tablica 5. Biljezi korišteni za dokazivanje cirkulirajućih melanomskih stanica

Biljeg	Zadovoljavajuća specifičnost
Tirozinaza	Da
Mart1/MelanA	Da
TRP2	Da
TyrP1/2	Da
MAGE	Da
MUC 18	Ne
P97	Ne
Gp100	Ne

Prilagođeno prema (13)

Molekulske metode u praćenju odgovora na liječenje

U bolesnika s kliničkim stadijima III i IV dokazivanje cirkulirajućih melanomskih stanica moglo bi, čini se, imati važnu ulogu i kao prognostički pokazatelj i u praćenju odgovora na liječenje. Pokazalo se da se adjuvantnim liječenjem može postići negativan nalaz tirozinaze u bolesnika s ranije pozitivnim nalazom, što bi upućivalo na smanjenje metastatskog potencijala novotvorine. I obrnuto, ustraj-

no pozitivan nalaz prisutan tijekom određenog vremena, vodi u konačnici k otkrivanju metastaze. Umjesto jednokratnog određivanja pri postavljanju kliničke dijagnoze ili na kraju liječenja, pouzdanijim se pokazalo višekratno dokazivanje melanomskih stanica ekspresijom gena za tirozinazu, napose u bolesnika III. stadija. Pozitivni nalaz tirozinaze u brojnim je radovima jasno povezan s povećanim rizikom od recidiva u tih bolesnika. Dokazivanje genske ekspresije tirozinaze u tih bolesnika omogućava izdvajanje onih bolesnika kojima trebaju temeljitiji i češći pregledi i obrada vizualizacijskim tehnikama. Stoga neki autori preporučuju određivanje ekspresije gena za tirozinazu (RT-PCR) kao rutinsku metodu, zajedno s kliničkom obradom i radiološkim metodama pri praćenju tih bolesnika, čak i u onih asimptomatskih.

ZAKLJUČAK

Mogućnosti otkrivanja i finijeg stupnjevanja melanoma stalno se povećavaju, dijelom zahvaljujući i molekulskim metodama poput onih za određivanje genske ekspresije određenog tumorskog biljega (npr. RT-PCR), za određivanje genskog profila tumora (DNA čipovi) i za otkrivanje genskih mutacija koje bi mogle uputiti na sklonost k pojavi melanoma, premda zasad nijedan od biljega otkrivenih tim metodama stručne udruge poput NCAB i AJCC ne preporučuju za rutinsku kliničku primjenu. Za očekivati je da će konvencionalna mikroskopija ostati ključni oslonac u dijagnostici i procjeni prognoze bolesti, no u odabranim slučajevima moći će se nadopunjavati dodatnim određivanjem molekulskih biljega tehnikama poput imunohistokemije, hibridizacijskih tehnika, lančane reakcije polimerazom (PCR) i lančane reakcije polimerazom uz reverznu transkripciju (RT-PCR), čija će se pouzdanost potvrditi kliničkim istraživanjima. Za očekivati je i da će istraživanja koja su u tijeku rezultirati nalaženjem specifičnih kombinacija tumorskih biljega za predviđanje individualnog rizika od pojave metastaza. Imajući u vidu i skućene domete kemoterapije melanoma, biljezi otkriveni tim metodama mogli bi poslužiti i pri odabiru bolesnika prikladnih za liječenje specifičnijim agensima („pametni“ lijekovi) namijenjenima određenim populacijama bolesnika u kojih se može očekivati povoljan odgovor na liječenje (poput npr. određivanja ekspresije c-erbB-2 pri odabiru bolesnica s karcinomom dojke prikladnih za liječenje anti-c-erbB-2 antitijelima).

Literatura

1. Hansen CB, Wadge LM, Lowstuter K, Boucher K, Leachman SA. Clinical germline genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol* 2004;5:314-319.

2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-399.
3. Davids V, Kidson SH, Hanekom GS. Melanoma patient staging: histopathological versus molecular evaluation of the sentinel node. *Melanoma Res* 2003;13:313-324.
4. Takeuchi H, Morton DL, Kuo C, Turner RR, Elashoff D, Elashoff R. Prognostic significance of molecular upstaging of paraffin-embedded sentinel lymph nodes in melanoma patients. *J Clin Oncol* 2004;22:2671-2680.
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz ID, Balch CM, Haller DG, et al (eds): *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*. Sixth Edition. New York: Springer-Verlag, 2002.
6. Veronesi U, Cascinelli N: Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Ach Surgery* 1991;126:438-441.
7. Tsao H, Nadiminti U, Sober AJ, Bigby M. A meta-analysis of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for tyrosinase mRNA as a marker for circulating tumor cells in cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2001;137:325-330.
8. Hoon DS, Bostick P, Kuo C, Okamoto T, Wang HJ, Elashoff R, Morton DL. Molecular markers in blood as surrogate prognostic indicators of melanoma recurrence. *Cancer Res* 2000;60:2253-2257.
9. Brownbridge GG, Gold J, Edward M, MacKie RM. Evaluation of the use of tyrosinase-specific and melanA/MART-1-specific reverse transcriptase-coupled-polymerase chain reaction to detect melanoma cells in peripheral blood samples from 299 patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2001;144:279-287.
10. Mellado B, Del Carmen Vela M, Colomer D, et al. Tyrosinase mRNA in blood of patients with melanoma treated with adjuvant interferon. *J Clin Oncol* 2002;20:4032-4039.
11. Gogas H, Kefala G, Bafaloukos D, et al. Prognostic significance of the sequential detection of circulating melanoma cells by RT-PCR in high-risk melanoma patients receiving adjuvant interferon. *Br J Cancer* 2002;87:181-186.
12. Ranieri JM, Wagner JD, Wiebke EA, et al. Lack of prognostic importance of reverse-transcriptase polymerase chain reaction detection of circulating messenger RNA in patients with melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:1058-1063.
13. Carlson JA, Ross JS, Slominski A, Linette G, Mysliborski J, Hill J, Mihm M. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:743-775.
14. Reinhold U, Ludtke-Handjery HC, Schnautz S, Kreysel HW, Abken H. The analysis of tyrosinase-specific mRNA in blood samples of melanoma patients by RT-PCR is not a useful test for metastatic tumor progression. *J Invest Dermatol* 1997;108:166-169.
15. Szenajch J, Jasinski B, Kozak A, et al. Multiple RT-PCR tyrosinase testing reveals that melanoma cells circulate in the blood of melanoma patients at the frequency more than 10 times below the detection threshold. *Melanoma Res* 2002;12:399-401.
16. Mellado B, Del Carmen Vela M, Colomer D, Gutierrez L, Castel T, Quinto L. Tyrosinase mRNA in blood of patients with melanoma treated with adjuvant interferon. *J Clin Oncol* 2002;20:4032-4039.
17. Osella-Abate S, Savoia P, Quaglino P, Fierro MT, Leporati C, Ortoncelli M. Tyrosinase expression in the peripheral blood of stage III melanoma patients is associ-

ated with a poor prognosis: a clinical follow-up study of 110 patients. *Br J Cancer* 2003;89:1457-62.

18. American Association for Clinical Chemistry (homepage on the Internet). Washington, DC: National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Malignant Melanoma (cited 2008 Feb 29). Available from: <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG>.

ZNAČAJ LIMFOSCINTIGRAFIJE KOD MELANOMA

Sunčica Andreja Rogan

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu,
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Sažetak

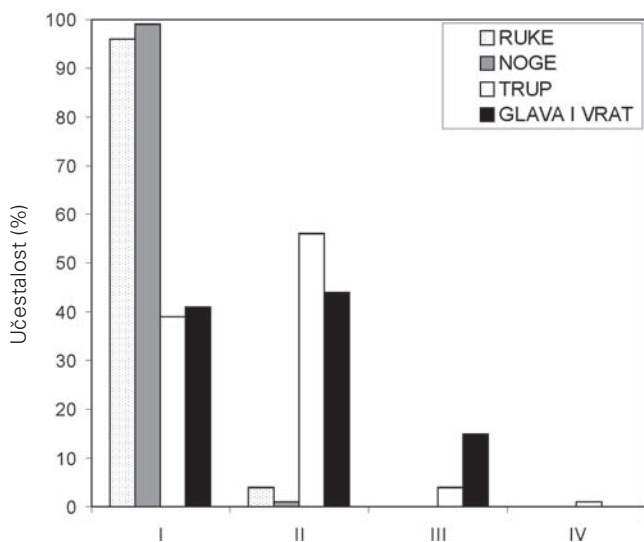
Povijest melanoma i njegovog liječenja zadire u 18. stoljeće, no tek je u 20. stoljeću primijenjena limfoscintigrafija, kao sofisticirana metoda u selektivnom odstranjenju limfnih čvorova rizičnih za razvoj metastatke bolesti. Desetljeće je bilo potrebno kako bi se limfoscintigrafija s prikazom sentinel čvora uvrstila u klasifikaciju bolesnika s melanomom. Danas se koristi algoritam izvođenja limfoscintigrafije kojim se postiže preoperativni prikaz sentinel čvora u više od 97% bolesnika, uz visoku reproducibilnost metode. Klinička istraživanja u posljednjih pet godina pokazala su kako prosječno u 3% bolesnika dodatnu korisnost planarnoj limfoscintigrafiji pružaju i novi hibridni sistemi snimanja (SPECT/CT) koji istodobno koriste funkcionalnu akumulaciju radiofarmaka u limfnim čvorovima i anatomske predložak učinjen transmisijom kompjutoriziranom tomografijom, s ciljem postizanja točne anatomske lokalizacije sentinela. Budućnost razvoja primjene nuklearne medicine u bolesnika s diseminiranom bolešću usmjerena je prema pozitronskoj emisijskoj tomografiji, iako zbog niske osjetljivosti prikaza metastaza u sentinel čvoru (prosječno 17%) ova metoda nije uključena u primarnu klasifikaciju bolesti kod stadija I i II. Zaključak: u klasifikaciji ranog melanoma (stadij I i II) planarna limfoscintigrafija ostaje metoda izbora u prikazu sentinel čvora. Primjena uređaja za fuzioniranje anatomske predloška s izotopnim prikazom sentinela (SPECT/CT) korisna je za prikaz točne lokalizacije sentinela kao i utvrđivanja dodatnih mjesta limfne drenaže, čime se u određenih bolesnika postiže točnija kirurška navigacija i preciznija klasifikacija bolesti. Samo kod visokorizičnih bolesnika uz konvencionalni prikaz sentinela može se dodatno učiniti i PET/CT radi istodobnog otkrivanja i mogućih udaljenih metastaza.

Ključne riječi: melanom, sentinel, limfoscintigrafija, SPECT, PET

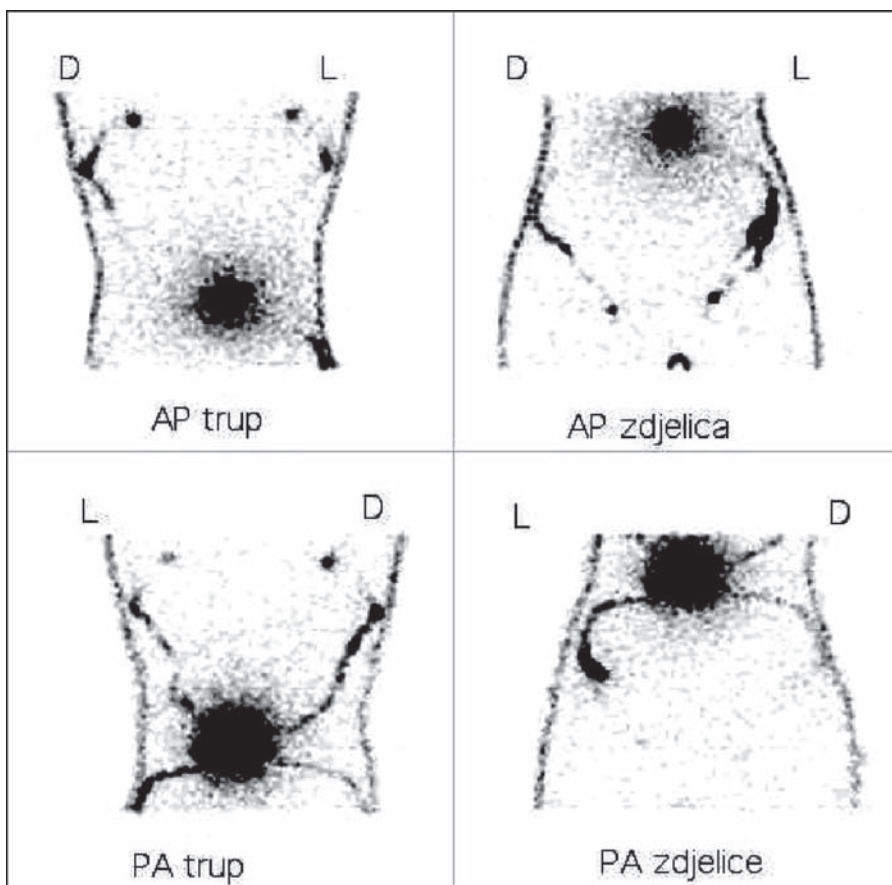
Iako povijest melanoma započinje u 18. stoljeću opisom Johna Huntera i nastavlja se preko Wiliama Handleya koji je postavio temelje kirurškog liječenja melanoma, povijest limfoscintigrafije kao metode prikaza sentinel limfnog čvora započela je prije 40-tak godina, Cabanasovim razmišljanjem o prvoj obrambenoj liniji širenja metastaza limfnim putevima, zatim otkrićem koloidnih čestica koje

migriraju limfnim putevima, a potom D. Morton sa suradnicima uvodi intraoperativni prikaz sentinela kao i kiruršku koncepciju operativnog odstranjenja samog melanoma i sentinel limfnih čvorova u određenom limfnom bazenu. Uvođenjem intraoperativne sonde za detekciju gama zračenja od strane kirurga Alexa i Kraga, limfoscintigrafija je postala metodom izbora u klasifikaciji bolesnika s melanomom, iako tek prihvaćenom nakon jednog desetljeća dokazivanja učinkovitosti metode.

Zbog čega je preoperativna limfoscintigrafija uvrštena u koncept sentinel limfnog čvora i selektivne limfadenektomije? Temeljni ciljevi preoperativne limfoscintigrafije kod kožnog melanoma zbog nepredvidivosti limfne drenaže su: određivanje svih limfnih bazena s rizikom od metastatske bolesti, prikaz točnog broja sentinel čvorova i njihova lokalizacija, razlikovanje prvog limfnog čvora od sekundarnih limfnih čvorova, otkrivanje sentinela u neočekivanom limfnom bazenu, prikaz aberantnih limfnih čvorova ili onih „prolaznih“, te konačno obilježavanje sentinela na koži bolesnika radi što preciznije intraoperativne kirurške navigacije. Metodologija optimalnog prikaza sentinel limfnog čvora standardizirana je i obuhvaća pravilan odabir radioaktivnog koloida, adekvatnu dozu primijenjenog izotopa, pravilnu intradermalnu aplikaciju radiokoloida, dinamičku, te potom statičku snimku propagacije radiokoloida konvencional-



Slika 1. Učestalost prikaza broja drenažnih limfnih bazena u odnosu na mjesto primarnog tumora (n=564).



Slika 2. Preoperativna limfoscintigrafija melanoma (Clark III, Breslow III) lumbalne regije. Prikaz drenažnih limfnih puteva i četiri sentinela u četiri regije: u obje pazušne jame, te obostrano ingvinalno u anteriornoj (AP) i posteriornoj (PA) projekciji.

nom ili sofisticiranom gamakamerom, a naposljetku markiranje sentinela na koži bolesnika.

U Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice „Sestara milosrdnica“, od 1999. do konca 2007. preoperativna limfoscintigrafija učinjena je u 564 bolesnika, te je utvrđen broj drenažnih limfnih bazena u odnosu na primarno sijelo melanoma (Slika 1). Od 564 bolesnika samo u dva limfoscintigrafski nije prikazan sentinel čvor. Dvojnju drenažu pokazali su najviše tumori smješteni u području trupa (56% svih melanoma trupa – Slika 2), te u području glave i vrata (44% svih melanoma glave i vrata), odnosno prosječno 31% svih melanoma. Upravo ovaj podatak koji je i u skladu sa studijama s velikim brojem

bolesnika, govori o značajnosti primjene preoperativne limfoscintigrafije u bolesnika s kožnim melanomom.

Pregled literature u posljednjih 15 godina o primjeni ove metodologije u prikazu sentinel čvora bez obzira na lokalizaciju pokazao je osjetljivost ovako standardizirane metode veću i od 97%. Posebno se učinkovitim kod sentinel prikaza pokazala primjena novih hibridnih sustava jednofotonske emisijske tomografije i kompjutorizirane tomografije (SPECT/CT). Takvi uređaji omogućuju istodoban izotopni prikaz sentinela na anatomskom predlošku. Osim što je moguća još preciznija kirurška navigacija, ovom metodom se i u do 5% bolesnika (prosječno 3%) može utvrditi postojanje dodatnih mjesta limfne drenaže, a time je moguća i promjena klasifikacije (eng. staging) bolesti. Ova tehnologija koja ujedno i poskupljuje, te produžuje vrijeme prikaza sentinela, za sada se primjenjuje samo u bolesnika s melanom u području glave i vrata, te leđa. Kod ostalih lokaliteta melanoma, vrijednost primjene SPECT/CT još je u fazi dokazivanja.

Posljednjih godina ispitivana je i vrijednost pozitronske emisijske tomografije (PET) u prikazu metastaza u sentinel čvoru u stadiju bolesti I ili II (Tablica 1), te je utvrđena niska prosječna osjetljivost metode od 17,3% (0-40%). Sve kliničke studije pokazale su da osjetljivost 18F FDG PET značajno ovisi o veličini sentinel čvora, pa je tako za limfne čvorove manje od 5 mm osjetljivost metode do 23%, dok za one veličine od 7-10 mm i veće od 10 mm može biti od 80-100%. Naime, danas i najbolje PET kamere imaju najveću rezoluciju oko 4-6 mm. Dodatni čimbenik koji utječe na rezoluciju PET kamera je i količina metastaza prisutna u metastatski promijenjenom sentinel čvoru, što indirektno utječe i na veličinu samog čvora. Stoga, bez obzira na primjenu PET protokola i kvalitetu

Tablica 1. 18F-FDG PET detekcija metastaza u regionalnim limfnim čvorovima u odnosu na limfoscintigrafiju i sentinel biopsiju.

Autori	Godina	Broj bolesnika	Prosječna debljina tumora po Breslow-u (AJCC staging)	Osjetljivost (%)*	Referenca
Wagner	1999	70	> 1 mm (I,II ili III)	16.7	12
Acland	2001	50	2.41 mm	0.0	13
Fink	2004	48	> 1 mm (I ili II)	13.0	14
Kokoska	2001	18	> 1 mm (I ili II)	40.0	15

Prosječno u odnosu na LS/SB* = 17.3%

*LS/SB – limfoscintigrafija i sentinel biopsija

PET uređaja, metabolički prikaz metastaza nije moguć ako čvor ne sadrži najmanje od 106 do 107 mikrometastaza.

Primjena PET/CT snimanja cijelog tijela smatra se korisnom jedino kao dodatna metoda limfoscintigrafiji i sentinel limfadenektomiji u inicijalnoj klasifikaciji bolesti samo u onih bolesnika koji su visokorizični za razvoj udaljenih metastaza. Visokorizičnim bolesnicima smatraju se bolesnici s primarnim tumorom trupa, te melanomom glave i vrata, čija je debljina po Breslowu najmanje 4 mm, zatim kod melanoma s prisustnim ulceracijama ili s prisutnim brojnim mitozama. Kod takvih bolesnika u 3-7% uočene su udaljene metastaze već u inicijalnoj fazi bolesti nastale uslijed zaobilaženja ili „preskakanja“ (eng. skip metastases) sentinel čvora.

Posljednji korak koji vodi što točnijoj kirurškoj navigaciji u intraoperativnom prikazu sentinela je i izvanjsko markiranje mjesta sentinela na koži bolesnika pomoću izotopne olovke i gama sonde. Kako bi se smanjila ili izbjegla mogućnost lažno negativnog prikaza sentinela, što je moguće ako je limfni čvor u potpunosti zauzet s metastatskim stanicama ili postoje regionalne tzv. „preskočene“ metastaze, pojedini centri koriste i ultrazvučni preoperativni prikaz limfoscintigrafski utvrđenog sentinela i pripadajućeg limfnog bazena.

Brojni skeptici i oni suzdržani koji su uvijek postavljali pitanja o učinkovitosti preoperativne limfoscintigrafije i primjene selektivne limfadenektomije u liječenju kožnog melanoma nakon jednog i pol desetljeća primjene metode i objavljenih oko 1700 znanstvenih članaka koji obrađuju sentinel koncept i primjenu metodologije, napokon su dobili jasan odgovor treba li i hoće li ovaj koncept ostati metodom izbora u liječenju ove nepredvidive bolesti.

ZAKLJUČAK

Kod kožnog malignog melanoma u stadiju bolesti I i II pravilno učinjena planarna limfoscintigrafija ostaje metodom izbora u inicijalnoj klasifikaciji bolesti, jer omogućuje prikaz sentinel čvorova u više od 97% bolesnika, uz visoku reproducibilnost metode. SPECT/CT prikaz sentinela udružen s konvencionalnom limfoscintigrafijom dodatno se preporuča učiniti u bolesnika s melanomom glave i vrata, odnosno melanomom leđa. 18F-FDG PET (ili PET/CT) preporuča se u ranom stadiju bolesti samo kao dodatna metoda planarnoj limfoscintigrafiji i utvrđenim sentinelom u bolesnika s visokim rizikom razvoja metastatske bolesti, a radi utvrđivanja mogućih udaljenih metastaza uz negativan sentinel čvor već u ranoj fazi. Ujedno, ujednačavanje osnovnih aspekata limfoscintigrafije čini temelje razvoja i primjene drugih visokosofisticiranih metodologija u kirurškom liječenju melanoma, kao npr. primjena ultrazvuka, stereotaksije ili endoskopije.

Literatura

1. Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet* 1907;1:927-33, 996-1003.
2. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1997; 39:456-466.
3. Morton DL, wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-399.
4. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma probe guided lymph node localisation in malignant melanoma. *Surg Onkol* 1993; 2:303-308.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on cancer staging for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3635-3648.
6. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma. Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-313.
7. Rogan SA, Kovačić K, Kusić Z. Sentinel lymph node concept and its role in the management of melanoma patients. *Acta Clin Croat* 2007; 46:175-185.
8. Vučetić B, Rogan SA, Balenović A, Ivkić M, Šitum M, Hudorović N, Kusić Z. The role of preoperative lymphoscintigraphy in surgery planning for sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(9-10):286-93.
9. Van de Ploeg IMC, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Rutgers EJ, Kroon BBR, Hoefnagel CA. The additional value of SPECT/CT in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma. *J Nucl Med* 2007; 48:1756-1760.
10. Mar MV, Miller SA, kim EE, Macapinlac HA. Evaluation and localization of lymphatic drainage and sentinel nodes in patients with head and neck melanomas by hybrid SPECT/CT lymphoscintigraphic imaging. *J Nucl Med Technol* 2007; 35:10-16.
11. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med* 2003; 44:1413-1420.
12. Wagner JD, Schauwecker D, dawidson D, et al. Prospective study of FDG PET imaging of lymph node basins in melanoma undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999; 17:1508-1515.
13. Acland KM, Healy S, Calonje E, et al. Comparison of PET scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:2674-2678.
14. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, et al. Positron emission tomography is not useful in the detecting metastases in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 2004; 14:141-145.
15. Kokoska MS, Olson G, kelemen PR, et al. The use of lymphoscintigraphy and PET in the management of head and neck melanoma. *Otolaryngol head Neck Surg* 2001;125:213-220.
16. Fischer BM, Olsen MW, Ley CD, Klausen TL, Mortensen J, Højgaard L, Kristjansen PE. How few cancer cells can be detected by positron emission tomography? A frequent question addressed by an in vitro study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Jun;33(6):697-702.

17. Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Perez Lago M, Hany TF, Steinert HC. High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology* 2007; 2:566-574.
18. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Esner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Nucl Med* 2006; 47:957-967.

ULOGA PET/CT-a KOD MELANOMA

Antonija Balenović

PET/CT Centar, Poliklinika Medikol, Zagreb

Sažetak

Pozitronska emisijska tomografija (PET) sa 18F –fluorodeoksiglukozom (FDG) je standardna metoda u praćenju bolesnika s melanomom. Koristi se za dijagnozu, inicijalni „staging“ bolesnika, te tijekom praćenja za „restaging“. Najčešće već postoji histološka dijagnoza mealanoma, pa se FDG-PET/CT koristi za određivanje stupnja proširenosti bolesti ili kod metastatskog melanoma nepoznata porijekla za lokalizaciju primarnog sijela bolesti, te inicijalni „staging“. Osobito je korisna u procjeni uznapredovalosti bolesti jer je visoko osjetljiva i specifična za detekciju metastatske bolesti u različitim tkivima (osim regije mozga), a koristi se i nakon završenog liječenja radi detekcije ostatne bolesti, te tijekom praćenja za detekciju suspektnog recidiva bolesti i njegova opsega, radi odluke o daljnjem liječenju bolesnika. U oko 25%-65% bolesnika s melanomom mijenja se plan liječenja temeljem nalaza FDG-PET/CT-a. Nedovoljno je pouzdana u detekciji primarnih tumora male veličine (manje od 1 cm), ali u dijagnostičkoj obradi može koristiti za određivanje optimalnog mjesta za invazivni dijagnostički postupak, iako se za samo utvrđivanje dijagnoze melanoma rijetko primjenjuje. Nije pouzdana za procjenu proširenosti bolesti u regionalnim limfnim čvorovima. Nalaz FDG-PET/CT-a predstavlja i značajan prognostički faktor.

Ključne riječi: melanom, PET/CT, fluorodeoksiglukoza, uloga metode

UVOD

Pozitronska emisijska tomografija (PET) sa 18F –fluorodeoksiglukozom (FDG) je gotovo 10 godina standardna metoda u praćenju bolesnika s melanomom. Ranije se koristila samo u bolesnika s uznapredovalom bolesti za procjenu stupnja proširenosti bolesti, a radi odluke o operativnom liječenju. Od 2001.g. indikacije su proširene pa se metoda koristi i za dijagnozu, inicijalni „staging“, te tijekom praćenja za „restaging“ bolesnika.

Pozitronski emiter koji se upotrebljava u dijagnostici je 18F, izotop kratkog poluvremena raspada ($t/2=109.7$ min), a proizvodi se nuklearnom reakcijom u ciklotronu. Izotopi se mogu vezati za različite kemijske spojeve i tako tvore radio-

farmake (RF), koji služe za prikaz određene metaboličke funkcije, a najčešće primjenjivani radiofarmak je ^{18}F -fluorodeoksiglukoza (FDG), analog koji služi za prikaz metabolizma glukoze. Mnoge tumorske stanice su se prilagodile glukozi kao izvoru energije, a stanice melanoma imaju sposobnost visoke intracelularne koncentracije FDG-a, zbog čega pretraga ima visoku osjetljivost za detekciju upravo ovog tumora.

^{18}F -FDG se injicira intravenski nakon 10-minutnog mirovanja, a preduvjeti su razina glukoze u krvi niža od 10 mmol/l i dobra hidracija. Snimanje se vrši 60 minuta nakon davanja RF, a trajanje snimanja ovisi o uređaju na kojem se pretraga vrši (na konkidentnim kamerama i starijim PET sistemima i do 60 min, a kod novijih PET/CT kamera oko 15 minuta za cijelo tijelo). Analiza digitalnih podataka, dobivenih snimanjem zahtijeva računalnu jedinicu, povezanu s PET- skenerom. Osim slikovnog prikaza raspodjele RF u organizmu, računalnim matematičkim modelima može se točno kvantificirati potrošnja glukoze u određenoj regiji, te usporediti sa ostalim dijelovima organizma. Uzimajući u obzir težinu, visinu i površinu tijela pacijenta, uz određene (fizikalne) faktore korekcije dobivamo tzv. SUV vrijednosti („Standardised Uptake Values“), značajne za procjenu metaboličke aktivnosti regije.

FDG-PET/CT cijelog tijela daje mogućnost prikaza metastatskih lezija u svim tkivima, što je upravo kod melanoma važno jer može metastazirati u različite organske sustave, osim u pluća, jetru, kosti i mozak, često i supkutano, u mišiće, gastrointestinalni trakt, omentum, mezenterij, te limfne čvorove različitih regija. Protokol za snimanje u bolesnika s melanomom odstupa od standardnog onkološkog, jer se u rutinskoj dijagnostici u onkoloških bolesnika snima tijelo od baze lubanje do proksimalnih dijelova natkoljenica, dok se kod melanoma preporuča snimanje cijelog tijela (uključujući i glavu i ekstremitete). Iako je korist uključivanja regije mozga vrlo mala (manje od 1% dodatnih metastatskih lezija registrira se u mozgu, obzirom na fiziološku akumulaciju FDG-a, te time malu osjetljivosti za detekciju metastaza u toj regiji, zbog čega mozak nije ni u standardnom onkološkom protokolu), a kod ekstremiteta tek nešto veća (oko 3% novih metastatskih lezija), ipak se u bolesnika s melanomom preporuča snimanje cijelog tijela.

Poznato je da je FDG-PET vrlo osjetljiva metoda za detekciju metastaza u različitim regijama i tkivima, dok specifičnost pretrage ovisi o mogućnosti korelacije nalaza s morfološkim studijama. Nove PET kamere su ujedinjene s CT uređajima, tako da se uz PET studiju standardno izvodi i tzv. „low-dose“ CT, koji služi za korekciju atenuacije dobivenih PET podataka (čime se omogućava kvantifikacija i dobivanje SUV vrijednosti), a služi i za morfološku usporedbu o kojem se organu/tkivu radi. Upravo radi bolje prostorne rezolucije novijih sistema i

mogućnosti morfološke korelacije može se točnije odrediti lokalizacija nakupina FDG-a. Kako se FDG može fiziološki akumulirati u različitim tkivima (mozak, srce, gastrointestinalni trakt, mišići) i u benignim promjenama, studije učinjene na PET/CT uređajima imaju višu specifičnost, nego učinjene na PET kamerama ili „koincidentnim“ gama-kamerama. Osim toga novije PET/CT kamere imaju i bržu elektroničku obradu podataka, te bolju osjetljivost materijala od kojih su građene, što rezultira većim brojem detektiranih lezija, dakle većom osjetljivosti sistema. Također je vrijeme snimanja po bolesniku (pretrazi) značajno skraćeno, čime je postignut veći komfor za bolesnike („compliance“), mogućnost izbjegavanja anestezije i sedacije (kod djece), planiranja radioterapije, te davanja nižih doza radiofarmaka (FDG-a).

Stoga je kod novijih PET/CT sistema radijacijsko opterećenje za bolesnike značajno manje, a pouzdanost veća, pa prilikom usporedbe podataka različitih kliničkih studija treba znati i kojom tehnikom su navedne studije rađene.

KLINIČKA PRIMJENA

Kliničke indikacije za FDG-PET/CT kod melanoma su:

1. Dijagnoza

U dijagnostičkoj obradi FDG-PET/CT može koristiti radi izbjegavanja invazivne dijagnostičke pretrage u području anatomske nepovoljne lokalizacije, odnosno za određivanje optimalnog mjesta za invazivni dijagnostički postupak. Općenito, i za većinu ostalih solidnih tumora (limfomi, kolorektalni tumori, karcinom jednjaka itd.) histološka dijagnoza prethodi FDG-PET-u, stoga se takav PET-sken (učinjen nakon poznate histološke dijagnoze) ne smatra da je rađen radi utvrđivanja dijagnoze, nego radi procjene proširenosti bolesti u trenutku dijagnoze (tzv. inicijalni „staging“). FDG-PET se ne preporuča kao skrining metoda u onkoloških bolesnika, pa je upotreba PET-a samo za dijagnostičke svrhe zapravo vrlo rijetka klinička okolnost.

2. Inicijalni „staging“

Najvažniji doprinos FDG-PET-a je mogućnost procjene metaboličke aktivnosti lezije, uz slikovni prikaz cijelog tijela, te trodimenzionalno snimanje sa slojevnim analizom u sva tri smjera (sagitalni, transverzalni i koronalni tomogrami), što omogućava visoku osjetljivost metode. Nadalje, izraziti kontrast između normalnog i patološkog, te visoka rezolucija novijih PET/CT skenera (manje od 5 mm) dodatno doprinosi visokoj osjetljivosti i specifičnosti metode. Obzirom

da se odjednom može prikazati primarni tumor i registrirati metastatska bolest u različitim tkivima (limfni čvorovi, kosti, mozak, pluća, jetra, mišići, potkožno tkivo, gastrointestinalni trakt), FDG-PET je postao nezaobilazna metoda u procjeni stupnja proširenosti bolesti. Upotrebljava se komplementarno s drugim slikovnim metodama (UZV, CT, MR). Ako je nakon učinjene dijagnostičke obrade konvencionalnim metodama (uključujući MR, CT i UZV) stupanj proširenosti bolesti nejasan preporuča se FDG-PET. To se najčešće odnosi na karakterizaciju nespecifičnih lezija detektiranih morfološkim metodama, da se izbjegne multipliranje dijagnostičkih postupaka, a također da se isključi veća proširenost bolesti nego je registrirano učinjenom obradom, osobito ako bi to utjecalo na terapijski pristup u bolesnika. Ne preporuča se u bolesnika kod kojih je rizik za proširenu bolest mali, nego u bolesnika s višim stadijem bolesti. Također, inicijalni FDG-PET ne isključuje limfoscintigrafiju i „sentinel“ biopsiju, koja je i nadalje metoda izbora za utvrđivanje statusa lokalnih limfnih čvorova.

3. Praćenje bolesnika („restaging“)

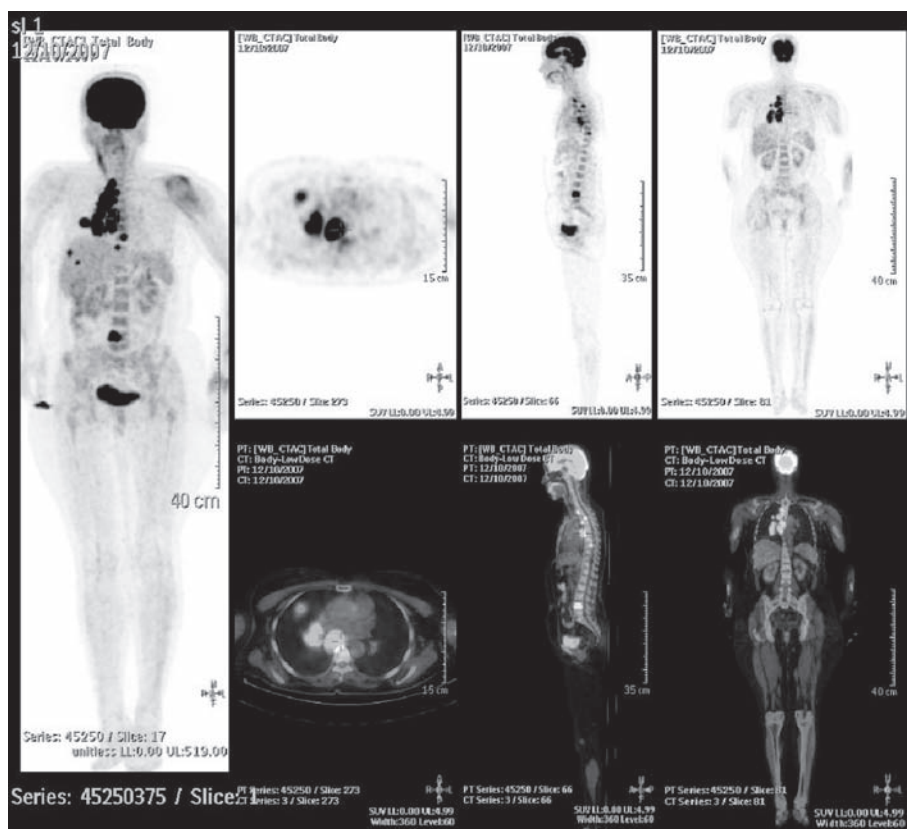
Nakon provedenog kirurškog i ostalih oblika liječenja FDG-PET preporuča se za detekciju rezidualne bolesti, te tijekom praćenja za utvrđivanje ev. recidiva bolesti kao i opsega recidiva detektiranog drugim metodama radi procjene operabilnosti lezije. Preporuča se i za kontrolu visokorizičnih bolesnika nakon završenog planiranog liječenja, osobito tijekom prvih 2-5 godina, kada je rizik za pojavu metastaza najveći (Slika 1). Rana detekcija metastatske bolesti daje mogućnost kirurškog liječenja, što značajno produljuje preživljenje u ovih bolesnika. Ako se planira operativni zahvat preporuča se PET-sken radi svoje bolje osjetljivosti za detekciju okultnih metastaza, a također i obrnuto, radi mogućnosti registracije metabolički aktivnog tumorskog tkiva PET-skenom se ponekad može utvrditi da je lezija ranije smatrana inoperabilna ipak operabilna.

Temeljem informacija dobivenih PET scintigramima u oko 25% bolesnika (a novijim studijama i do 65% njih) mijenjana je odluka o daljnjem liječenju, npr. odustajanje od planiranog operativnog zahvata solitarne metastaze. Osim koristi za pacijenta (izbjegnuto neučinkovit operativni zahvat), promjena plana liječenja predstavlja i značajnu uštedu u zdravstvenom sustavu.

Poseban klinički problem su asimptomatski bolesnici s registriranim povišenim serumskim vrijednostima tumorskog biljega S-100B u kojih konvencionalnim metodama nije utvrđeno sijelo metastatske bolesti. FDG-PET-om je u 97% njih točno potvrđena diseminacija bolesti (lažno negativan nalaz bila je diseminacija u limfne čvorove vrata), dok je u svih bolesnika bez metastaza (s lažno

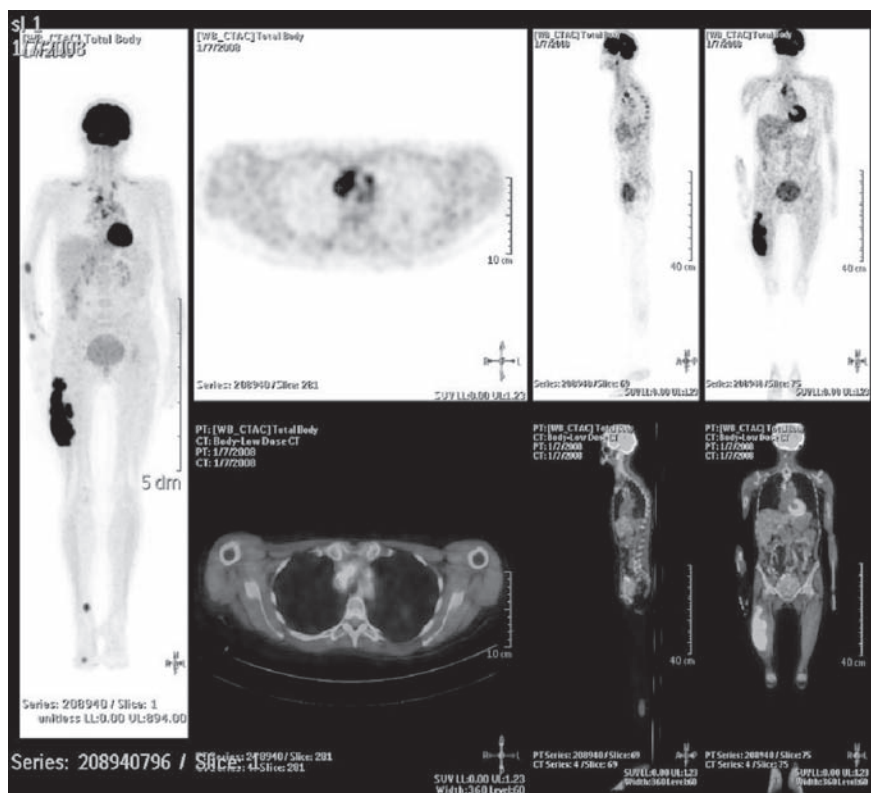
povišenim vrijednostima tumorskog biljega, kojih je bilo 17%) FDG-PET točno isključio bolest (osjetljivost 97%, specifičnost 100%, pouzdanost 98%). Bolesnici s lažno pozitivnim nalazom tumorskog biljega uglavnom su imali tek diskretno povišenu vrijednost biljega (iznad gornje granice normale). Budući da se gornja granica normale često razlikuje između različitih laboratorija, te da blago povišena vrijednost S-100B pouzdano ne potvrđuje metastatsku bolest, preporuča se najprije ponoviti serumsko mjerenje, pa ukoliko povišene vrijednosti perzistiraju učiniti FDG-PET.

4. Praćenje učinka liječenja



Slika 1. Prikaz PET/CT-a 57-godišnje bolesnice s primarnim melanomom operiranim na lijevoj nozi koji je nakon provedene biopsije limfnog čvora čuvara, disekcije lijevog ingvinuma i terapije interferonom metastazirao u limfne čvorove medijastinuma, u pluća, jetru i kosti. Temeljem navedenog indicirana je kemoterapija.

Nakon završenog liječenja morfološkim metodama nije uvijek moguće razlikovati ožiljno tkivo od recidiva ili ostatne bolesti, osobito nakon plastičnih rekonstruktivnih zahvata, radioterapije, ali i sistemske terapije (imuno i kemoterapije). U bolesnika u kojih se provodi radio ili kemoterapija moguće je kontrolnim PET-om utvrditi učinak terapije prije nego je redukcija tumorske mase mjerljiva morfološkim metodama, a osim toga obzirom da se PET-om prikazuje cijelo tijelo, uvid u terapijski odgovor je točniji jer se mogu procijeniti sve lezije, a ne samo pojedinačne koje mogu pokazivati dobar terapijski odgovor, a da istovremeno u drugim regijama postoji progresija bolesti. Stoga se i u bolesnika s opsežnom diseminiranom bolesti preporuča FDG-PET za utvrđivanje terapijskog odgovora



Slika 2. Prikaz PET/CT-a učinjenog u 45-godišnje bolesnice s primarnim melanomom desnog stopala radi procjene operabilnosti novih kožnih metastaza nakon višestrukih operacija i provedene kemoterapije. Bolest je metastazirala u područje limfnih čvorova medijastinuma i abdomena, mekih česti toraksa, mišića desne natkoljenice, u desnu tibiju i kosti desnog stopala te daljnje operacije nisu indicirane.

kako bi se izbjegao nepotrební rizik od nuspojava, te davanje neučinkovite (a često i skupe) terapije (Slika 2).

Rađene su i studije o korelaciji nalaza FDG-PET-a i serumskih vrijednosti tumorskog biljega S-100B u praćenju učinka liječenja bolesnika s metastatskim melanomom. U 85% njih postojala je pozitivna korelacija između vrijednosti biljega i SUV indeksa, dok su u preostalih 15% bolesnika nalazi također pozitivno korelirali, ali s vremenskim odmakom. Poznato je da u dijela bolesnika s metastazama vrijednosti tumorskog biljega mogu biti uredne, te se stoga ne mogu koristiti za praćenje učinka liječenja, tako da PET može koristiti u ovoj skupini bolesnika.

Metoda koristi i za planiranje radioterapije u onkoloških bolesnika. Poznavanje informacije o metaboličkom centru tumora, dakle onom koji se najjače množi, omogućava i preciznije planiranje, te veću efikasnost u pogađanju cilnog volumena, uz redukciju okolnog štetnog zračenja, pa su PET/CT skeneri, stoga idealni za planiranje radioterapije.

POUZDANOST METODE ZA DETEKCIJU METASTAZA

Detekcija regionalnih limfnih čvorova

FDG-PET je vrlo osjetljiva metoda za detekciju metastaza u limfnim čvorovima, te pouzdanija od CT-a za detekciju metastaza u pojedinim regijama (mediastinum, supraklavikularno, abdominalno) i za limfne čvorove koji se CT-om ne prikazuju značajno uvećani (manji od 1 cm).

Ipak FDG-PET nije pouzdaniji za detekciju metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, te se za lokalni „staging“ i nadalje preporuča limfoscintigrafija i sentinel biopsija, koja je osjetljivija i pouzdanija metoda. Osjetljivost PET-a za limfne čvorove male veličine (klinički nepalpabilne metastatske čvorove, manje od 5 mm) je oko 25%, što je nedovoljno pouzdano da bi nadomjestio limfoscintigrafiju u tih bolesnika. Osjetljivost za detekciju čvorova 6-10 mm kreće se oko 85%, dok je za čvorove veće od 1 cm iznad 99%, a specifičnost u većini studija 96%-100%.

Detekcija udaljenih metastaza

Osjetljivost FDG-PET-a za detekciju udaljenih metastaza kreće se od 85%-98% i ovisi o veličini metastaze, kao i regiji. U odnosu na konvencionalne metode FDG-PET je bolja metoda za sve regije osim za mozak (gdje je MR osjetljivija metoda) i za promjene u plućima manje od 5 mm (jasno vidljive CT-om, a obično FDG-negativne). Osobito je koristan za detekciju muskulokutanih metastaza i

intraabdominalnih lokalizacija, te za detekciju osteolitičkih promjena u kostima i za infiltraciju koštane srži, ali ne i za manje osteoblastične lezije u skeletu.

Lažno pozitivni nalazi FDG-PET mogu biti posljedica različitih upalnih bolesti, benignih tumora, te nakupljanja u području nedavno izvršenog operativnog zahvata. Lažno pozitivni nalaz može biti i posljedica provedene radioterapije, osobito unutar mjesec dana od navedenih postupaka, ali i nakon sistemskog liječenja (imuno i kemoterapije), radi aktivacije koštane srži i akumulacije u slezeni.

Stoga je za interpretaciju nalaza FDG-PET-a potrebno poznavati kliničke podatke o bolesniku, kao i o provedenoj terapiji.

ZAKLJUČAK

Pozitronska emisijska tomografija s ^{18}F –fluorodeoksiglukozom (FDG-PET/CT), danas je najkorisnija metoda u praćenju bolesnika s melanomom. Osobito je korisna u procjeni uznapredovalosti bolesti, detekciji lokalnog recidiva i udaljenih metastaza, kao i za praćenje učinka provedene terapije, može koristiti za utvrđivanje dijagnoze bolesti, a informacija o metaboličkoj aktivnosti lezije predstavlja i značajan prognostički faktor. Vrlo je pozdana za procjenu stupnja proširenosti bolesti, te je neizostavan dijagnostički postupak prije odluke o operativnom liječenju metastatske bolesti. Obzirom na nemogućnost točne procjene veličine tumora (akumulacija FDG-a ovisi o metabolizmu lezije, a ne veličini promjene), te na nedovoljnu osjetljivost za metastaze u limfnim čvorovima manjim od 5 mm, FDG-PET nije pouzdan dijagnostički postupak za detekciju metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, pa se za to preporuča limfoscintigrafija i „sentinel“ biopsija. Također, nije dovoljno pouzdana metoda za detekciju metastaza u mozgu i malih lezija u plućnom parenhimu.

Literatura

1. Oher P, Biersack HJ, Coleman RE. PET and PET-CT in Oncology. Springer-Verlag, Berlin, 2004.
2. Humm J.L, Rozenfeld A, Del Guerra A. From PET detectors to PET scanners. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:1574-94.
3. Pleiss C, Risse JH, Biersack HJ, Bender H. Role of FDG-PET in the Assessment of Survival Prognosis in Melanoma. Cancer Biother Radiopharm 2007;22:740-7.
4. Nguyen NC, Chaar BT, Osman MM. Prevalence and patterns of soft tissue metastasis: detection with true whole-body F-18-FDG PET/CT. BMC Med Imaging 2007;12:7-8.
5. Costantinidou A, Hofman M, O'Doherty M, Ackland KM, et al. Routine PET and PET/CT in melanoma staging with positive sentinel node biopsy is of limited benefit. Melanoma Res 2008;18:56-60.

6. Strobel K, Skalsky J, Steinert HC et. al. S-100B and FDG-PET/CT in therapy response assessment of melanoma patients. *Dermatology* 2007;215:192-201.
7. Niederkohr RD, Rosenberg J, Shabo G, et al. Clinical value of including the head and lower extremities in 18F-FDG PET/CT imaging for patients with malignant melanoma. *Nucl Med Commun* 2007;28:688-95.
8. Strobel K, Dummer R, Husarik DB, et al. High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology* 2007;244:566-74.
9. Strobel K, Skalsky J, Kalff V, et al. Tumour assessment in advanced melanoma: value of FDG-PET/CT in patients with elevated serum S-100B. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1366-75.
10. Kell MR, Ridge JA, Joseph N, et al. PET CT imaging in patients undergoing sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:911-13.
11. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, et al. Diagnostic performance of WB dual modality FDG-PET/CT imaging for N- and M-staging malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol* 2006;24:1178-87.
12. Ide M, Suzuki Y, Weckesser M, Schober O. Is whole-body FDG-PET valuable for health screening? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:339-341.

MELANOM – KIRURŠKO LIJEČENJE

Zdenko Stanec, Franjo Rudman, Sanda Stanec

Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju,
KB „Dubrava“, Zagreb

Sažetak

Osnovni način liječenja melanoma je kirurški zahvat. Liječenje melanoma provodi se nakon patohistološke verifikacije melanoma i određivanja stadija bolesti. Provode se reekscizije ožiljaka nakon biopsije melanoma s dovoljnim rubovima zdravog tkiva (T1 i T2- 1 cm, T3- 2cm, T4- 3 cm zdravih rubova kože). Uvođenjem biopsije sentinel limfnog čvora Morton 1992. godine započinje novu eru dijagnostike i liječenja mogućih mikrometastaza. Sentinel limfni čvor je prvi limfni čvor koji drenira područje tumora. Biopsija sentinel limfnog čvora ubrzo je zauzela važno mjesto u stupnjevanju melanoma kože. Biopsija sentinel čvora indicirana je kod nepalpabilnih limfnih čvorova u svih tumora debljih od 1,0 mm, a tumora tanjih od 1 mm ako postoji ulceracija ili su IV ili V stupnja po Clarku. Sentinel limfni čvor se patohistološki ne pregledava na zamrznutim rezovima zbog mogućnosti previda mikrometastaza do 15%, te se mora imunohistokemijski pregledati. Kod prisutnih metastaza u sentinel limfnom čvoru indicirana je limfadenektomija. Kirurško liječenje metastatske bolesti indicirano je kod lokaliziranih, solitarnih metastaza na jednom organu, dok je kod diseminirane bolesti indicirano sustavno liječenje.

Ključne riječi: kirurško liječenje melanoma, biopsija sentinel limfnog čvora

UVOD

Incidencija melanoma kože tijekom posljednjih desetljeća raste u cijelom svijetu. U Hrvatskoj je u proteklih 40 godina zapažen porast incidencije i mortaliteta melanoma kože. Melanom je tumor visokog malignog potencijala, stoga je rano otkrivanje najvažniji preduvjet uspješnog liječenja. Brojnim je studijama dokazano da su rano otkrivanje i adekvatno kirurško liječenje odgovorni za porast preživljenja bolesnika s melanomom koji je zabilježen u proteklih desetljeća.

Predilekcijsko mjesto za stvaranje melanoma u muškaraca je trup, dok su u žena donji ekstremiteti. Većina melanoma (70%-80%) nastaje „de novo“, a najraniji simptom je svrbež. Asimetrija, krvarenje, promjena boje, promjer iznad 6

milimetara i eleviranost klinički su znakovi na temelju kojih se postavlja klinička dijagnoza melanoma.

Nakon postavljene sumnje na melanom potrebno je u dijagnostičke svrhe učiniti ekscizijsku biopsiju tumora kako bi se patohistološki odredila debljina tumora, te planiralo daljnje liječenje. Kod velikih lezija kod kojih nije moguće ekscizijsku biopsiju primarno zatvoriti, moguće je učiniti incizijsku biopsiju, tj. izrezati dio tumora radi postavljanja dijagnoze.

Protokol kirurškog liječenja melanoma u Hrvatskoj donesen je 2002. godine nakon usvajanja nove TNM klasifikacije AJCC-a, na prvom simpoziju „Melanom“ u organizaciji Hrvatskog društva za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju i Hrvatskog društva za dermatovenerologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora.

KIRURŠKO LIJEČENJE MELANOMA – EKSCIZIJA

Operacija mora biti dovoljno radikalna da bi se postiglo potpuno uklanjanje zloćudnih stanica, ali i poštena da se smanje nepotrebna funkcionalna i estetska oštećenja zahvaćenog dijela tijela. Veličina izrezivanja okolnoga zdravoga tkiva uzrok je mnogih kontroverznih mišljenja koja plastični kirurzi, onkolozi, patolozi i drugi rješavaju već dugi niz godina. Veličina ekscizije ovisi o veličini primarnoga melanoma, o njegovoj debljini, ulcerativnim promjenama njegove površine, o histološkoj građi tumora, ali i o lokalizaciji.

Prihvaćeno kirurško liječenje primarnih kožnih melanoma tijekom 20. stoljeća sastojalo se je od radikalnog izrezivanja tumorskoga tkiva s rubom zdravoga tkiva promjera od 5 cm. Nastali defekti pokrivali su se transplantatom djelomične debljine kože. Uporaba presatka bila je opravdavana mogućnošću boljšeg poslijeoperacijskog nadzora mjesta primarne lokalizacije tumora i ranijeg otkrivanja recidiva nego kad je defekt pokriven lokalnim režnjem koji u sebi sadržava punu debljinu kože i potkožno tkivo. Uporaba vrlo širokih margina od 3 do 5 cm povijesno se pripisuje Handleyju na osnovi rada objavljenog godine 1907. u kojem opisuje liječenje i obdukcijski nalaz jednog bolesnika oboljelog od melanoma s lokalno uznapredovanom bolešću i centripetalno širenje tumorskih stanica limfatičnim putovima. Dodatnu potporu širokoj eksciziji dao je Olsen šezdesetih godina dvadesetoga stoljeća opisujući regionalne patološke promjene u okolici tumora, s nalazom melanomskih stanica i do 5 cm u zdravom tkivu. Wong i Cochran sedamdesetih godina prošlog stoljeća uvelike su racionalniji, no i oni podupiru teoriju o potrebi široke ekscizije zdravoga tkiva u okolici melanoma, ponajprije zbog straha od mogućnosti razvoja lokalnih recidiva i širenja meta-

staza u slučaju užih margina ekscizije. Ovu teoriju širokoga isječka zdravoga tkiva oko tumora dugi je niz godina podržavao strah od lokalnoga recidiva, regionalnih i udaljenih metastaza, a podupirale su je i patohistološke studije koje su dokazivale prisutnost malih skupina ili pojedinačnih melanomskih stanica (mikrosateliti) u zdravome tkivu oko primarnoga tumora u širini i do 5 cm. Teorija radikalnoga kirurškoga liječenja primarnih melanoma održala se sve do 1970. godine, kada se pojavljuju dokazi o izravnoj povezanosti debljine primarnoga tumora s lokalnim, regionalnim i udaljenim metastazama, a samim time i s preživljenjem. Ohrabreni ovim spoznajama kirurzi su tanje melanome izrezivali s manjim marginama normalne kože s jednako uspješnim ishodima.

No neke retrospektivne analize prognoze bolesnika s debljim melanomima liječenih tim, manje opsežnim ekscizijama pokazale su veći broj lokalnih recidiva i metastaziranje primarnoga tumora. To je dovelo do zaključka da samo širokom ekscizijom zdravoga tkiva u okolici debljega primarnoga melanoma smanjujemo visoki rizik razvoja lokalnih recidiva i udaljenih metastaza. Unatoč svim spoznajama i do danas nisu jasno određeni kriteriji za određivanje širine zdravoga tkiva koje je potrebno ekscidirati u liječenju melanoma. Biološke značajke tumora, debljina tumora, njegove površinske ulceracije, kao pokazatelj zloćudnosti, lokalizacija i drugi čimbenici nisu bili dovoljni za postavljanje jasnih kriterija. Posljednjih godina više je prospektivnih studija pokušalo naći odgovor na spomenuta neriješena pitanja. U istraživanja je bio uključen velik broj bolesnika, a analizirane su osim različitih debljina tumora i različite histološke osobine tumora.

Zaključena su ili su u tijeku brojna istraživanja primarnoga melanoma. Prva objavljena prospektivna studija o rubovima ekscizije kod melanoma jest studija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) u kojoj je praćena veličina isječka zdravoga tkiva, utjecaj na lokalno, regionalno i udaljeno metastaziranje, te preživljenje. U studiju je uključeno 612 bolesnika s primarnim melanomom tanjim od 2 mm. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine s ekscizijom rubova od 1 ili 3 cm. Skupina bolesnika izabrana je zbog maloga rizika od razvoja lokalnoga recidiva, pa odabir dviju ekscizija širine 1 ili 3 cm nije ugrožavao život bolesnika i smatrao se je relativno sigurnim, unatoč znatnom smanjenju veličine isječka. Ishodi studije nisu pokazali statistički značajnih razlika u pojavi lokalnih recidiva i duljini preživljenja bolesnika sa širinom isječka 1 cm, odnosno 3 cm. Lokalni recidiv nije zabilježen u promatranom vremenskome intervalu. Rezultati praćenja bolesnika uključenih u studiju objavljeni su godine 1988. i 1991., a zadnji rezultati istraživanja ove istraživačke skupine objavljeni su 1998. godine. Lokalni recidiv melanoma dokazan je u samo jednoga bolesnika s debljinom primarnoga melanoma do

1 mm, a veličina je isječka bila 3 cm. U skupini bolesnika s debljinom melanoma od 1 do 2 mm lokalni se recidiv pojavio u pet bolesnika liječenih uskom ekscizijom (1 cm). Godine 2001. Cascinelli iznosi podatke o 4,5%-tnoj incidenciji recidiva u bolesnika s melanomom debljine 1,2–2,0 mm i širinom ekscizije rubova od 1 cm. Izvješća navedenih radova govore o relativno maloj učestalosti lokalnoga recidiva. Ona je uvjetovana debljinom primarnoga tumora, ali i veličinom isječka zdravoga tkiva oko primarnoga tumora. Na osnovi navedenih ishoda istraživanja zaključeno je kako ekscizija sa širinom zdravih rubova od 1 cm u primarnih melanoma debljine do 1 mm prognostički sigurna i može služiti kao kirurški standard. Kod melanoma debljine 1–2 mm rub resekcije od 1 cm ne može se preporučiti s obzirom na nešto učestaliju pojavu recidiva nego u skupini s rubom od 3 cm. U međunarodnoj multicentričnoj kliničkoj studiji ispitivala se veličina sigurnog zdravog ruba za melanome debljine od 1 do 4 mm. Studija je započeta godine 1983. godine, a istraživači su željeli izdvojiti prognostičke čimbenike i skupine bolesnika visokoga rizika za nastanak lokalnih recidiva. Ispitivanja su provedena na 740 bolesnika različitih debljina melanoma (1–4 mm). Bolesnici su razvrstani u skupine prema debljini tumora (1–2 mm, 2–3 mm i 3–4 mm), prema anatomske lokalizaciji melanoma (trup, glava, vrat, i udovi) i prema primarnoj ulceraciji tumora. U zaključcima navedene studije utvrđeno je: da su lokalni recidivi rijetkost nakon isječka zdravih rubova širine 2 i 4 cm u tumora debljine od 1 do 4 mm. Nadalje, recidivi ovise ponajprije o svojstvima primarnog tumora, kao što su debljina tumora, prisutnost ulceracije i o anatomske lokalizacije melanoma, a preživljenje bolesnika nakon pojave lokalnih recidiva skraćeno je neovisno o širini ekscizije. Lokalni recidivi nakon formalne ekscizije tumora jesu metastaze primarnoga tumora, a nisu posljedica neodgovarajućeg kirurškoga liječenja. Širina ekscizije ne utječe ni na pojavu lokalnih recidiva ni na preživljenje bolesnika kod melanoma debljine do 4 mm.

Moderna doktrina kirurškoga liječenja primarnih melanoma usmjerena je produljenju života oboljelih, dobroj lokalnoj kontroli bolesti, smanjenju funkcionalnog i estetskog deficita i poboljšanju kvalitete života oboljelih. Širina ekscizije primarnog melanoma ovisi ponajprije o debljini tumora. Melanomi *in situ* (Tis) liječe se ekscizijom tumora i okolnoga, zdravoga tkiva širine 0,5 do 1 cm uz histološku kontrolu. U pojedinim slučajevima lokalni recidiv nakon ekscizije *in situ* melanoma može biti invazivni melanom sa sposobnošću metastaziranja. Zahvat se najčešće može izvesti u lokalnoj anesteziji, a rana se primarno zatvara. Iznimka može biti lentigo maligna tip melanoma kod kojeg se usprkos uklanjanju cijelog pigmentiranog dijela u rubu zdrave kože mogu naći stanice melanoma, te stoga zahtijevaju dodatne kirurške zahvate dok se ne postignu histološki čisti

rubovi. Defekti nastali nakon uklanjanja lentigo maligna melanoma potrebno je rekonstruirati transplantatima pune ili djelomične debljine kože ili lokalnim režnjevima. Ekscizija invazivnoga melanoma tanjega od 1 mm ili debljine 1 mm (T1) i okolnih zdravih rubova kože i potkožja širine 1 cm dovoljna je za uspješno kirurško liječenje, a i dobre funkcijske i estetske rezultate. Zahvat se izvodi u lokalnoj anesteziji, najčešće ambulantno, a rana se primarno zatvara. Ishodi studije Svjetske zdravstvene organizacije podupiru takav terapijski pristup. Nijednom dosadašnjom studijom nije jasno određena veličina rubnoga isječka u melanoma debljine od 1 do 2 mm (T2). Podaci variraju od 1 do 2 cm. Komparativne studije koje bi jasno odredile granice isječka do sada nisu provedene. Ishodi istraživačke skupine WHO-a ne pokazuju statistički značajno povećanje broja lokalnih recidiva (4,5%) u bolesnika s uskim rubovima ekscizije. Opće je prihvaćeno mišljenje da se melanomi debljine od 1 do 2 mm uspješno liječe s marginom zdrave kože širine do 2 cm, ako je to moguće zbog lokalizacije tumora. Rane se obično mogu zatvoriti primarno na trupu i u proksimalnim dijelovima udova, dok defekti na glavi i vratu te distalnim dijelovima okrajina obično zahtijevaju rekonstrukcijske postupke (slobodne kožne presatke, uporaba lokalnih, regionalnih ili udaljenih režnjeva). Neke prospektivne kliničke studije upućuju na mogućnost smanjenja rubnoga isječka u ovoj skupini melanoma, a navodi se da je rub zdrave kože od 1 cm u okolini melanoma debljine do 2 mm siguran. Njihovi ishodi preživljavanja isti su kao i u širih rubova zdrave kože pa se stoga u područjima koja su funkcionalno ili estetski važna ekscizija sa sigurnošću može napraviti i s rubom od 1 cm. Širina rubnoga isječka od 2 cm u liječenju melanoma debljine od 2 do 4 mm (T3) smatra se zadovoljavajućom. Istraživači svjetske multicentrične skupine smatraju da je širina rubnoga isječka od 2 cm odgovarajuća i ne daju prednost širini od 3 ili 4 centimetra. Na temelju navedenih studija prihvaćena je širina rubnoga isječka od 2 centimetra za melanome ove debljine. Bolesnici s primarnim melanomom debljine veće od 4 mm (T4) ubrajaju se u visokorizičnu skupinu za nastanak lokalnih recidiva (10–15%), kao i udaljenih metastaza (60%). Prognostički čimbenici i širina rubnoga isječka u tih bolesnika određeni su retrospektivnom studijom bolesnika s primarnom debljinom melanoma većom od 4 mm, u kojoj su analizirani povezanost lokalnih recidiva i vrijeme preživljenja, u odnosu na veličinu rubne ekscizije, ali i na druge čimbenike. Čini se da je lokalni recidiv funkcija primarnih tumorskih čimbenika, a manje veličine ekscizije. Ishodi istraživanja brojnih skupina i pojedinaca dokazuju kako ishodi liječenja i preživljenje ovise o značajkama primarnoga melanoma prije svega o izraženosti i opsegu ulceracije, o zahvaćenosti limfnih čvorova i o debljini tumora (> 4 mm). Veličina rubnoga isječka prognostički ne utječe na ishode liječenja. Usporedbom ishoda M. D. An-

dersen/Lakeland retrospektivne studije, u koju su uključeni bolesnici najvećega rizika s ishodima došlo se do zaključka kako se ekscizija melanoma debljine veće od 4 mm uspješno kirurški liječi rubnim isječkom okolnoga zdravoga tkiva u promjeru od 2 do 3 cm. Čimbenici lokalnoga recidiva i metastatske diseminacije primarnoga melanoma jesu biološke značajke tumora i njegova lokalizacija. U svjetlu ovih spoznaja prihvaćena je uža rubna ekscizija, ali ne manja od 2 cm. U tumora T3, T4, lokaliziranih na obrazu, nosu i očima velike su ekscizije teško izvodive, a posljedično nastaju teška funkcijska i estetska oštećenja pa se stoga, ovisno o pojedinom bolesniku na tim područjima rubovi ekscizije mogu i smanjiti. Kirurški pristup bolesniku s melanomom mora se temeljiti na spoznajama o karakteristikama tumora, lokalizaciji tumora, te upotrijebiti optimalno kirurško liječenje kako bi se minimalizirala pojava lokalnog ili regionalnog recidiva. Potrebno je poboljšati preživljenje bolesnika, ali i smanjiti na minimum funkcionalne i estetske deficite, kako bi u konačnici kvaliteta života bila nepromijenjena.

KIRURŠKO LIJEČENJE MELANOMA – POSTUPAK S LIMFNIM ČVOROVIMA

Prisutnost metastaza u limfnim čvorovima najbolji je prognostički pokazatelj za predviđanje preživljenja u bolesnika s melanomom. Kirurgija je najučinkovitija u liječenju metastaza u limfnim čvorovima, dok su adjuvantne metode najčešće manje učinkovite. U odabiru kirurškog postupka pri liječenju regionalnih limfnih čvorova dugo se je dvojilo o vrijednosti terapijske elektivne limfadenektomije. Zagovornici jedne i druge metode imali su svoje argumente. U prilog elektivne limfadenektomije (ELND) najčešće su navodili prisutnost okultnih metastaza u I i II stadiju bolesti, mogućnost odabira bolesnika na osnovi debljine tumora i ulceracije kože, a i mali morbiditet vezanih uz taj kirurški postupak. Rezultati randomiziranih studija pokazali su poboljšanje preživljenja u bolesnika s ELND-om. Protivnici ELND-a naveli su kao protuargumente: nedostatak dokaza o sekvencionalnom širenju melanoma, mali broj nađenih okultnih metastaza u bolesnika I i II stadija i znatni poslijeoperacijski morbiditet. Do danas nema sigurnih dokaza o poboljšanju preživljenja u bolesnika podvrgnutih ELND-a. Nasuprot tomu, terapijska limfadenektomija (TLND) ostala je metodom izbora u liječenju bolesnika s metastazama u limfnim čvorovima. Kako je limfadenektomija ipak značajan kirurški postupak s morbiditetom, a bolest se dijagnosticira u ranijim stadijima, postavilo se je pitanje kako definirati skupinu bolesnika koji nemaju klinički manifestne metastaze u limfnim čvorovima, a u kojih je opravdano izvršiti limfadenektomiju.

Odgovor na to pitanje dao je Donald L. Morton, koji je godine 1992. opisao postupak intraoperacijskog limfatičnog obilježivanja, koje omogućuje preciznije stupnjevanje i donošenja odluke o ekstenzivnijem kirurškom zahvatu. Opisanim postupkom u bolesnika se mogu utvrditi okultne metastaze u regionalnim limfnim čvorovima te je u tih bolesnika indicirana radikalna limfadenektomija koja je u usporedbi s prije primjenjivanim ELND-om i TLND-om, selektivna. Morton je definirao pojam čvora čuvara (engl. sentinel lymph node) kao prvog čvora u limfnom bazenu određenoga drenažnog područja, koji prvi prima limfu. Identifikacijom i histološkom verifikacijom sentinel limfnog čvora dobiva se uvid u stanje preostalih limfnih čvorova tog bazena. Princip biopsije sentinel-čvora (SNB) razvijao se je duže od 20 godina. Holmes je sa suradnicima 1977. godine opisao studiju o bolesniku s melanomom u kojoj je radioaktivni koloidni gel zlata upotrijebljen u prikazivanju regionalnoga limfnog bazena. Cabanas je primijenio postupak u bolesnika s karcinomom penisa radi prikaza zahvaćenoga regionalnog limfnog područja te uveo pojam sentinel-čvora, kao prvoga čvora koji prima limfu. Princip označivanja čvora čuvara u bolesnika s melanomom u izvornom Mortonovu radu bio je označivanje čvora prijeoperacijskim intradermalnim injiciranjem boje „patent blue dye“ (limfazurin) u područje oko tumora, odnosno ožiljka nakon ekscizije melanoma. U današnje vrijeme uz navedenu tehniku rabi se i detekcija prijeoperacijski injiciranog radiokoloida ^{99}Tc s pomoću intraoperacijske sonde γ -probe, tzv. trostruka tehnika lokalizacije sentinel limfnog čvora. Budući da su regionalni limfni čvorovi najčešće sjelo metastaza, spoznaja o prisutnosti, odnosno odsutnosti okultnih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima ima posebno značenje u određivanju stadija bolesti te u odabiru optimalnog načina liječenja. Također, utvrđeno je da su u bolesnika s melanomom udaljene metastaze najčešće podrijetlom iz regionalnih metastaza, a rjeđe potječu iz primarnog tumora. Mogućnost utvrđivanja regionalnih metastaza u najranijoj mogućoj fazi može prekinuti njihovo širenje i spriječiti nastanak udaljenih metastaza i time pridonijeti poboljšanju rezultata liječenja. Poznato je da je potrebno 18–24 mjeseca da metastatski limfni čvor naraste do klinički palpabilne veličine, što može biti značajno vrijeme u smislu palijativnog ili kurativnog liječenja. Zbog svega toga, primjena intraoperacijskog označivanja i biopsije sentinel-limfnoga čvora ima mnoge prednosti u zbrinjavanju bolesnika s melanomom s klinički nemanifestnim regionalnim limfnim čvorovima, ali koji bi mogli imati okultne metastaze. Jedna od prednosti svakako je mogućnost ranijeg definiranja statusa regionalnih limfnih čvorova negoli je to moguće kliničkim ili radiološkim pregledom. Nadalje, olakšava kirurški postupak s regionalnim limfnim čvorovima jer se operacija provodi u okolnostima bez velikih tumorskih masa, a postupak

može biti istodoban s liječenjem primarnoga tumora. Osim toga, definira se skupina bolesnika s negativnim regionalnim limfnim čvorovima, čime se svrstavaju u bolesnike s povoljnijom prognozom, a pošteđeni su provođenja radikalnoga kirurškog postupka, tj. limfadenektomije. Rano utvrđivanje okultnih metastaza može u nekih bolesnika rezultirati poboljšanjem rezultata liječenja.

Najvjerojatnije je da se mikrometastaze, ako postoje, nalaze upravo u sentinel limfnom čvoru. Ako postupak intraoperacijskog označivanja i biopsije nije izveden pravilno, pravi sentinel-čvor može ostati neprepoznat, što dovodi do lažno negativnog rezultata i kliničkog povrata bolesti nekoliko mjeseci poslije. Postupak biopsije sentinel-čvora zahtijeva multidisciplinarni pristup, odnosno usku suradnju liječnika specijalista nuklearne medicine, kirurga te patologa. Sam postupak započinje na odjelu nuklearne medicine gdje se, radi definiranja drenažnog područja, odnosno označivanja čvora čuvara, u područje oko tumora, odnosno ožiljka, intradermalno injicira 0,2 mL radiokoloida tehnećij-99m nanokoloida veličine od 10–200 nm. Slijedi statičko i dinamičko praćenje gama-kamerom u razmaku od 15 minuta, a u najvećem broju slučajeva unutar 1,5 do 2 sata prikaže se drenažno područje, a prvi prikazani limfni čvor označava se kao čvor čuvar. Važno je da od limfoscintigrafije do operacije ne protekne više od 24 sata. Nakon uvođenja bolesnika u anesteziju, 10 minuta prije kirurškog postupka biopsije čvora čuvara intradermalno se injicira najviše do 2 mL 2,5%-tne otopine limfazurina u područje oko primarnog tumora, odnosno poslijeoperacijskog ožiljka. Prije incizije kože limfno drenažno područje ispita se uporabom gama-sonde radi utvrđivanja tzv. vruće točke koja je mjesto najjačeg signala radiokoloida, a označava lokalizaciju čvora čuvara. Navedeno mjesto bi se trebalo podudarati s kožnom markacijom postavljenom na odjelu nuklearne medicine. Kao „vrući čvor“ definira se svaki limfni čvor koji ima triput veću radioaktivnost od okolnog tkiva. Mala incizija kože i potkožja (2–3 cm) učini se preko „vruće točke“, odnosno preko područja kožne markacije te identificira plavkasto obojeni limfni put čijim se praćenjem dođe do plavo obojenoga limfnog čvora. Tada se uporabom gama-sonde ispita i utvrdi intenzitet signala radiokoloida. Ako je taj intenzitet najjači s obzirom na okolicu, možemo sa sigurnošću navedeni limfni čvor smatrati čvorom čuvarom te ga odstraniti. Slijedi provjera okolnoga tkiva gama-probom te provjera izuzetoga limfnog čvora. Ako limfni čvor nije plavo obojen, ali ima visoku radioaktivnost, mora biti uklonjen. Isto tako, ako je riječ o plavo obojenom čvoru koji ne daje znakove radioaktivnosti ili su oni niskih vrijednosti, takav se čvor također ekstirpira. U nastavku kirurškog postupka slijedi reekscizija poslijeoperacijskog ožiljka ako je tumor uklonjen, odnosno učinjena ekscizija primarnog tumora. Pouzdanost ove tehnike danas je dokazana brojnim

studijama. Ako u čvoru čuvaru nisu dokazane metastaze, postoji mala mogućnost prisutnosti metastaza u preostalim limfnim čvorovima tog bazena, pa stoga nije potrebna limfadenektomija. Time se izbjegavaju eventualne poslijeoperacijske mutilacije. Budući da mnogi adjuvantni protokoli liječenja bolesnika status regionalnih limfnih čvorova uzimaju kao uključujući kriterij, primjena biopsije čvora čuvara i selektivne limfadenektomije omogućuje bolesnicima primjenu adjuvantnog liječenja u mnogo ranijoj fazi bolesti negoli je to bio slučaj do sada.

Sentinel limfni čvorovi mogu biti analizirani imprint citologijom za vrijeme operacije i patohistološkim pregledom, ali ne na smrznutim rezovima, jer je potrebna imunohistokemijska obrada. U slučaju utvrđivanja prisutnosti metastaze (veće od 0,2 mm) potrebno je učiniti limfadenektomiju limfnog bazena iz kojeg je limfni čvor čuvar uklonjen. Kod prisutnosti metastaze u više sentinel limfnih čvorova iz više limfnih bazena potrebno je učiniti limfadenektomiju svih limfnih bazena iz kojih je izoliran metastatski sentinel limfni čvor.

Prema većini studija incidencija lažno negativnog nalaza sentinel limfnog čvora je manja od 3%. Stoga je biopsija sentinel limfnog čvora postao zlatni standard određivanja zahvaćenosti limfnih čvorova u liječenju melanoma.

KIRURŠKO LIJEČENJE MELANOMA – POSTUPAK S UDALJENIM METASTAZAMA

Uvriježeno mišljenje da je nemoguće postići lokoregionalnu kontrolu kod metastatske bolesti zbog postojanja multiplih metastaza na brojnim lokalizacijama točno je samo za bolesnike koji umiru zbog metastatskog melanoma. Većina bolesnika (86%) isprva ima jednu lokalizaciju metastatskog melanoma. Najčešće su metastaze lokalizirane u koži, limfnim čvorovima, a potom u plućima, mozgu, jetri i u gastrointestinalnom traktu. Kirurška je resekcija tehnički izvodiva u bolesnika s metastazama na jednoj do dvjema lokalizacijama, kirurški je cilj samo katkad usmjeren na kompletnu resekciju metastaza, dok se većinom rade palijativne resekcije simptomatskih metastaza. Proteklih 15-ak godina objavljene su brojne studije o dugoročnom preživljenju nakon resekcije multiplih udaljenih metastaza. Prognostički čimbenici bitni za metastatsku bolest jesu: lokalizacija metastaza, broj metastaza, trajanje remisije (disease free interval).

Sustavno liječenje nema utjecaj na preživljenje bolesnika s udaljenim metastazama. U najboljem slučaju, sustavno će liječenje uzrokovati smrt 90% tumorskih stanica, dok će se preostalih 10% stanica koje su rezistentne na sustavno liječenje dijeliti dok volumen metastaza ne uzrokuje bolesnikovu smrt. Najčešće su prisutne 1–3 metastaze u bolesnika s udaljenim metastazama, a najveći broj tih metastaza može se uspješno resekirati.

Postoji nekoliko razloga zbog kojih kirurško liječenje može postići veliki uspjeh u liječenju bolesnika u IV. stadiju melanoma: sofisticirana dijagnostika, u većine bolesnika (86%) pojavljuju se metastaze na jednoj lokalizaciji, dramatičan pad morbiditeta i mortaliteta nakon velikih kirurških zahvata, ako se sve metastaze kirurški uklone, bolesnici imaju velik izgled za preživljenje (do 50%) i s dobrom kvalitetom života, ako kirurška terapija nije uspješna, može se primijeniti sustavno liječenje.

Kirurškom citoredukcijom omogućuje se oporavak imunološkog sustava i adekvatan odgovor prema preostalom tumoru. Iako se nakon resekcija metastaza mogu dokazati tumorske stanice u krvi i u tkivnim tekućinama, katkad ne dolazi do razvoja drugih udaljenih metastaza, što upućuje na kompetenciju imunološkog sustava. Kako je dokazano da je kirurška citoredukcija imunostimulant, pojavili su se i protokoli liječenja u kojima se na kirurške resekcije metastaza daje polivalentno melanomsko cjepivo (Canvaxin) sa značajnim dugoročnim preživljenjem. Kada metastatska bolest zahvaća jedan organ, može se očekivati najbolji odgovor nakon kirurškoga liječenja. Kirurška resekcija solitarnih metastaza, uz vrlo dobru palijaciju, može ponuditi i dugoročno preživljenje. Ako je u bolesnika postignut dobar odgovor sustavnom terapijom, može se očekivati i dobar odgovor na kirurško liječenje. U slučaju postojanja značajnog komorbiditeta, bolesnici teško podnose veće resekcijske kirurške zahvate. Bolesnici s multiorganskom zahvaćenošću metastazama smatraju se inoperabilnima, dok bolesnici s 2–3 metastaze na jednom organu trebaju biti kirurški liječeni, jer se time postižu najbolji izgledi za dugoročno preživljenje. Kod palijativnih resekcija važno je imati na umu da morbiditet od takvih zahvata ne smije biti veći od morbiditeta zbog same metastatske bolesti, a mortaliteta nakon palijativnih zahvata ne bi smjelo biti.

Dijagnostička obrada u bolesnika s metastatskom bolešću mora biti sveobuhvatna kako bi se mogla procijeniti zahvaćenost organa i broj metastaza u pojedinim organima.

Najčešće su metastaze lokalizirane u koži, limfnim čvorovima, a potom u plućima, mozgu, jetri i gastrointestinalnom traktu. Metastaze u koži i potkožju te u udaljenim limfnim čvorovima treba ekscidirati s kurativnom namjerom. Do tri unilobarne metastaze u plućima mogu se resecirati s mogućim dugoročnim preživljenjem. Kirurška resekcija solitarnih metastaza mozga većih od 3,5 centimetra treba biti provedena s palijativnom namjerom, dok se multiple metastaze iznimno liječe kirurški. Solitarne metastaze u gastrointestinalnom traktu treba resecirati s kurativnom namjerom, dok pri postojanju multiplih metastaza kirurški treba intervenirati u slučaju postojanja komplikacija (krvarenje, opstrukcija). Resekcije su jetrenih metastaza palijativne uz znatno produljenje života, a cilj je liječenja koštanih metastaza ublaženje boli i omogućavanje hoda.

Petogodišnje preživljenje bolesnika s udaljenim metastazama iznosi oko 2,3%. Unatoč golemom napretku medicine unatrag 30-ak godina, nije se znatnije promijenilo preživljenje bolesnika s udaljenim metastazama melanoma. Do sada se nije pronašlo uspješno sustavno liječenje metastatskog melanoma.

ZAKLJUČAK

Kirurško liječenje melanoma sastoji se od dijagnostičke, tj. ekscizijske biopsije, kojom dobivamo podatke o tumoru, debljini tumora i drugim histološkim karakteristikama. Nakon patohistološke dijagnostike melanoma potrebno je provesti kirurško liječenje primarnog melanoma kao i postupak s limfnim čvorovima. Širina ekscizije primarnog melanoma ovisna je o debljini tumora, a kod tumora debljih od 1 mm potrebno je učiniti biopsiju sentinel limfnog čvora. U slučaju postojanja metastaske bolesti u sentinel limfnom čvoru potrebno je učiniti limfadenektomiju. U liječenju metastatske bolesti, kirurški zahvat ima važnu ulogu u odstranjenju solitarnih metastaza ne samo u smislu palijativnog liječenja, već i s kurativnom namjerom.

Literatura

1. Bono A, Bartoli C, Clemente C, et al. Ambulatory narrow excision for thin melanoma (< or = 2 mm): results of a prospective study. *Eur J Cancer* 1997;33(8):1330-2.
2. Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet* 927;1907,1907.
3. Wong CK. A study of melanocytes in the normal skin surrounding malignant melanomata. *Dermatologica*. 1970;141(3):215-25.
4. Cochran AJ. Studies of the melanocytes of the epidermis adjacent to tumors. *J Invest Dermatol* 1971 Jul;57(1):38-43.
5. Benzet P, Thomas A, Vuillemin E. Wide versus narrow surgical excision in thin (<2 mm) stage I primary cutaneous malignant melanoma: Long term results of a French multicentric perspective randomised trial on 319 patients. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1993;12:387-95.
6. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126(4):438-41.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318(18):1159-62.
8. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;14(4):272-5.
9. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5(4):322-8.

10. Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM. AJCC Melanoma Staging Committee. The new melanoma staging system. *Cancer Control*. 2002 Jan-Feb;9(1):9-15.
11. Comprehensive Cancer Network (homepage on the Internet). Fort Washington, FL: National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology, Melanoma, Version 1. 2002. Available from: <http://www.nccn.org>.
12. Shivers SC, Wang X, Li W, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA*. 1998;280:1410-15.
13. Li W, Stall A, Shivers SC, et al. Clinical relevance of molecular staging for melanoma: comparison of RT-PCR and immunohistochemistry staining in sentinel lymph nodes of patients with melanoma. *Ann Surg*. 2000;231:795-803.
14. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
15. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995;181(3):193-201.
16. Tafra L, Dale PS, Wanek LA, et al. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(1):119–28.
17. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996;131(9):975-80.
18. Wong JH, Skinner KA, Kim KA, et al. The role of surgery in the treatment of nonregionally recurrent melanoma. *Surgery* 1993;113(4):389-94.
19. Wornom IL 3rd, Smith JW, Soong SJ, et al. Surgery as palliative treatment for distant metastases of melanoma. *Ann Surg* 1986;204(2):181-5.
20. Hsueh EC, Gupta RK, Qi K, Morton DL. Correlation of specific immune responses with survival in melanoma patients with distant metastases receiving polyvalent melanoma cell vaccine. *J Clin Oncol* 1998;16(9):2913-20.
21. Stanec S, Šitum M, ur. *Melanom protokol liječenja*. Zagreb: Znanje; 2003.
22. Stanec S, Stanec Z, ur. *Melanom*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.

BIOPSIJA SENTINEL LIMFNOG ČVORA U BOLESNIKA S MALIGNIM MELANOMOM KOŽE – NAŠA ISKUSTVA

Borki Vučetić¹, Sunčica Andreja Rogan², Mirna Šitum³, Hrvoje Čupić⁴, Jasmina
Marić Brozić², Zvonko Kusić²

¹Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

²Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu,
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

³Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

⁴Zavod za patologiju Ljudevit Jurak,
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Sažetak

Sentinel limfni čvor prvi je drenažni limfni čvor u koji se tumor drenira. Njegova biopsija je važan faktor u donošenju odluke o daljnjem kirurškom liječenju malignog melanoma. Sentinel čvor prijeoperacijski određuje se korištenjem boje i radioizotopa. U našem centru za prijeoperacijsko određivanje sentinel čvora koristili smo samo radioizotop. U šestogodišnjem razdoblju operirano je 310 bolesnika, a sentinel čvor je uspješno detektiran gama kamerom u 309 bolesnika (točnost 99.9%). Detektirano je ukupno 476 sentinel čvorova, te su svi podvrgnuti hitnoj biopsiji koja se pokazala preciznom u 469 čvorova. Na temelju ovih nalaza donesena je odluka o daljnjem kirurškom tretmanu bolesnika, kao i o eventualnom provođenju adjuvantne kemoterapije. Biopsija sentinel limfnog čvora označuje tehnički napredak kojim se otklanja nepotrebna limfonodna disekcija.

Ključne riječi: sentinel čvor, melanom

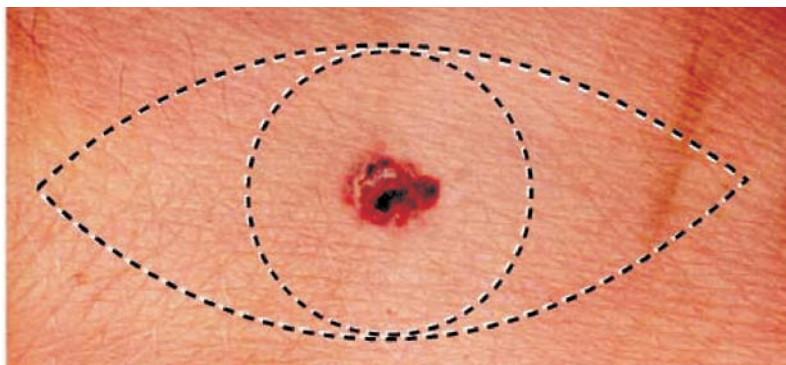
Pojam „sentinel čvor“ ili čvor stražar prvi je uveo Gould 1960. godine, koji ga je temeljio na anatomskej poziciji pri radikalnoj disekciji vrata tijekom parotidektomije. Cabanas ga, nakon sto limfografija dorzuma penisa 1977. godine, opisuje kao specifični drenažni čvor i povezuje ga s poštedom ili radikalnom disekcijom limfnih čvorova kod karcinoma penisa.

Određivanje čvora stražara u bolesnika s malignim melanomom (engl. sentinel lymph node) prvi je definirao Morton 1992. godine uporabom metilenskog plavila kao prvi drenažni čvor u limfnom bazenu određenoga drenažnog po-

dručja koji prima limfu te se kao takav smatra reprezentantom tog drenažnog područja. Njegovom identifikacijom i histološkom potvrdom dobiva se uvid u stanje preostalih limfnih čvorova tog bazena.

Osborne i suradnici su prikazali povezanost drenaže sentinel čvora i korelacije sa statusom aksilarnih limfnih čvorova u bolesnika sa karcinomom dojke.

Krag i suradnici su 1993. godine upotrijebili radionuklidno obilježavanje čvorova u detekciji aksilarnih limfnih čvorova u mačaka. Upotrijebili su tehnicij-99m SC intradermalno te prikazali sentinel čvor što se pokazalo kao visoko senzitivna metoda. Ova metoda je poslužila u određivanju veličine kirurškog zahvata (manja incizija) i sigurnost da je pravi limfni čvor odstranjen.



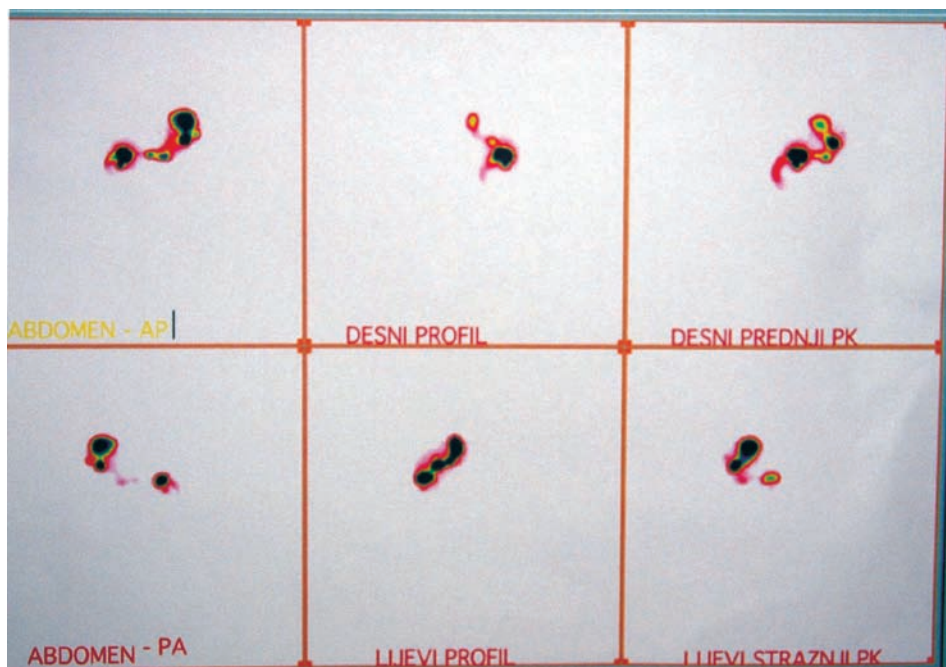
Slika 1. Ekscizija melanoma

Giuliano i suradnici su 1994. godine modificirali Mortonovu tehniku i osim što su intraoperativno injicirali isosulfan blue dye u tumor dojke i u okolno tkivo, pratili su prisutnost boje u aksilarnoj regiji. Identifikacija pozitivnih čvorova je iznosila samo 66% uz senzitivnost od 88 %.

Različite velike studije pokazali su da zajedničko korištenje boje i radioizotopa odlično otkriva sentinel čvor u više od 90 % slučajeva uz lažno negativne rezultate u manje od 5%.

U Kliničkoj bolnici „Sestre Milosrdnice“ u Zagrebu, koristimo samo tehniku prijeoperacijskog injiciranja radioizotopa u označavanju sentinel čvora u bolesnika s malignim melanomom kože. Tehnika intraoperacijskog limfatičkog prikaza čvorova i biopsija sentinel čvora predstavljaju značajan napredak u stagingu i liječenju malignog melanoma.

Prisutnost metastaza u limfnim čvorovima najbolji je pokazatelj za predviđanje relapsa i preživljenja bolesnika s malignim melanomom kože. Kirurgija je najučinkovitija u liječenju metastaza u limfnim čvorovima u bolesnika s malignim



Slika 2. Limfoscintigrafija sentinel – limfnog čvora

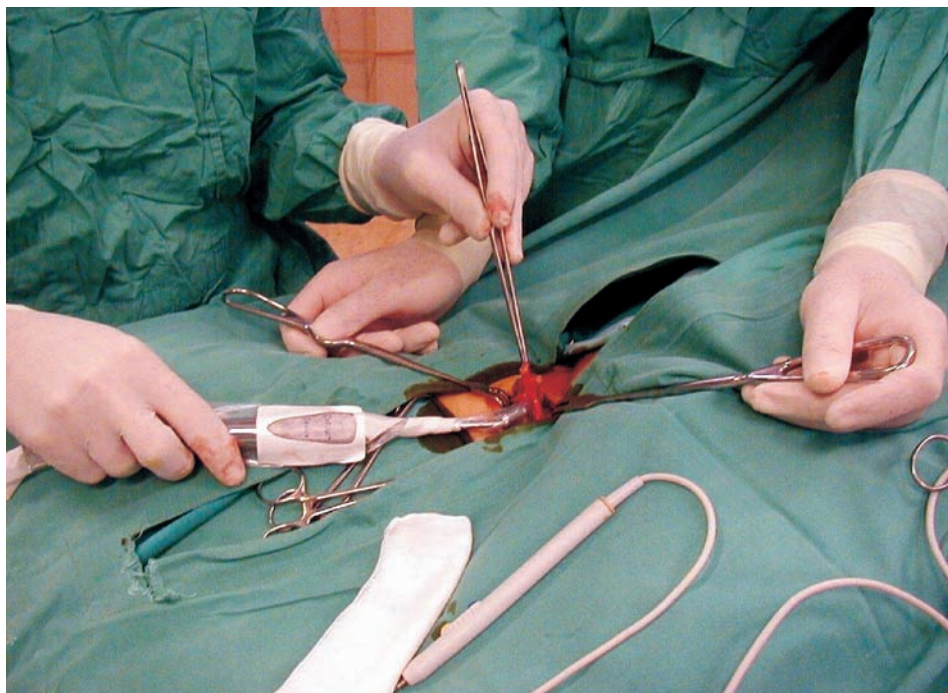


Slika 3. Sentinel limfni čvor na koži

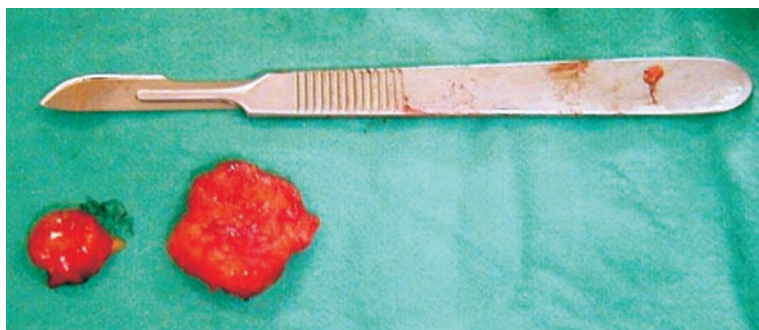
melanomom kože. U odabiru kirurškog postupka u liječenju regionalnih limfnih čvorova dugo se dvojilo o vrijednosti radikalne disekcije regionalnih limfnih čvorova. Do danas nema sigurnih dokaza o poboljšanom preživljenju bolesnika podvrgnutim elektivnoj limfadenektomiji. Ona ostaje metoda izbora u bolesnika s klinički palpabilnim i pozitivnim limfnim čvorovima određene regije.

Kirurško liječenje regionalnih metastaza obuhvaća odstranjenje negativnog ili pozitivnog sentinel čvora (stražara) ili elektivnu evakuaciju svih čvorova regije. O tome postoje oprečna stajališta među kirurzima koji se bave melanomom. Jedni su stajališta da treba odmah učiniti elektivnu evakuaciju regije (ELND) jer se 60% melanoma širi u istu i to bi ujedno bilo i terapijsko liječenje melanoma. Drugi tvrde da ELND nije uvijek indicirana kod nepalpabilnih limfnih čvorova u bolesnika s melanomom debljine 1,5-4,0 mm i zbog nejasnog puta širenja i jer kao svaka operacija nosi određen rizik po bolesniku.

Neke retrospektivne i prospektivne studije ukazuju da nema značajne statističke razlike u preživljavanju između ove dvije grupe bolesnika.



Slika 4. Utvrđivanje sentinel limfnog čvora gama kamerom



Slika 5. Sentinel limfni čvor

Limfoscintigrafija (korišten tehnecij – ^{99} antimon sumpor koloid) koristi se za određivanje drenaže primarnog tumora u određenu regiju što određuje opseg operacijskog zahvata.

Za razliku od klasične ELND, ista omogućuje točno određivanje drenažne regije ne ostavljajući mogućnost pogreške kod odstranjenja drenažnih čvorova i regija ili ostavljanja okultnih metastaza pri klasičnoj ELND. (Tablica 1)

Tablica 1. Slivne drenažne regije prema lokalizaciji primarne lezije

Lokalizacija primarnog melanoma drenaža (L. Č.)	Primarna slivna	Sekundarna slivna drenaža (L. Č.)
Gornji ekstremiteti	Aksilarna regija	Subpektoralna Supraskapularna regija
Donji ekstremiteti	Ingvinalna regija	Ilijačna regija
Glava i vrat	Cervikalna regija	Supravikularno područje
Toraks i gornja polovica leđa	Aksilarna supraklavikularna regija	Subpektoralna cervikalna regija
Abdomen i donja polovica leđa	Ingvinalna i aksilarna regija	Ilijačna regija

KIRURGIJA ČVORA STRAŽARA

Noviji pristup u radikalnoj disekciji regije je utvrđivanje prvog čvora drenažne regije u koji se drenira primarni tumor (sentinel čvor). To je omogućeno intraoperacijskim praćenjem plavilom ili s nanokoloidom i tehnecijem ^{99} , ovisno o mogućnosti centra u kojem se zahvat izvodi. Ova metoda omogućila je poštediti operacijski zahvat i manji morbiditet bolesnika, a s istim postotkom petogo-

dišnjeg preživljenja. Do sada utvrđivanje čvora stražara nije bilo indicirano u bolesnika sa tumorom debljine manje od 1,0 mm, međutim više retrospektivnih studija dokazuje da i tako tanak tumor može razviti rasap u regionalne limfne čvorove čak u 7%-10% slučajeva. Stoga smo se odlučili indikaciju za sentinel biopsiju proširiti na bolesnike s debljinom melanoma već od 0,76 mm. Operacijski zahvat može se izvoditi u lokalnoj ili općoj anesteziji.

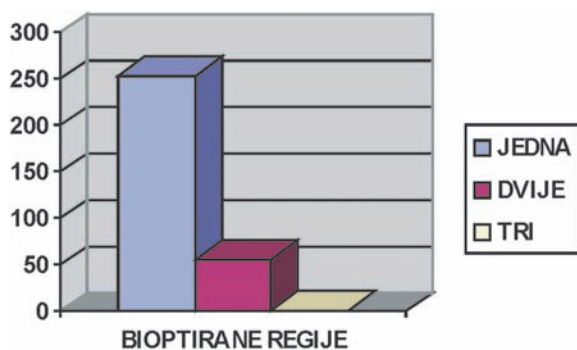
U razdoblju od 1. 1. 2002. godine do 31. 12. 2007. godine u Kliničkoj bolnici „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu, učinjena je preoperativna scintigrafija limfnog čvora u 310 bolesnika (170 ili 46,7% muškaraca i 140 ili 53,3 % žena), u dobi od 17 do 77 godina (prosječno 54,0 g). Preoperativno je injicirano od 15 do 37 MBq ^{99m}Tc nanokoloida intradermalno oko primarne lezije (N=82) ili oko operativnog ožiljka (N=228). Po injiciranju radiokoloida (RI) učinjene su dinamičke snimke do detekcije sentinela, a potom i statičke snimke. Položaj sentinela na koži bolesnika označen je markerom. Dva do tri sata nakon injiciranja RI pristupilo se intraoperativnom utvrđivanju i biopsiji sentinela uz pomoć gama sonde (Navigator, GPS). Nakon ekstirpacije sentinel čvora i ex tempore histološke analize, a na temelju eventualno pozitivnog nalaza, pristupalo se daljnjoj disekciji drenažnog limfnog bazena.

Rezultati: Sentinel čvor uspješno je detektiran gama sondom u 309 bolesnika (točnost 99,9%). Veličina sentinel čvorova prosječno je iznosila 1,4 cm (od 0,4-3,2 cm). Limfna drenaža u bazenu utvrđena je u 254 bolesnika, a njih 45 imalo je drenažu u dva limfna bazena, te jedan bolesnik u tri limfna bazena. 51 bolesnik (16%) imao je pozitivan sentinel čvor. Dva sentinel-negativna bolesnika (0,06%), u praćenju od 2 do 60 mjeseci, razvili su metastatsku bolest.

Tablica 2.

		N	SLN+	SLN-	DIS. REG.
1	Trup	171	41	130	41
2	Ruke	65	5	60	5
3	Noge	74	9	65	9
4	Ukupno	310	55	255	55

U naših 310 bolesnika, gama kamerom detektirano je ukupno 476 sentinel čvorova, te su svi bili podvrgnuti hitnoj intraoperacijskoj biopsiji, koja se pokazala preciznom u 469 čvorova, dok je sedam čvorova bilo lažno negativno što je potvrđeno naknadnom imunohistokemijskom metodom, odnosno u tih sedam čvorova naknadnom su analizom nađene tumorske stanice koje nisu bile detektirane hitnom biopsijom. U tih bolesnika izvršena je naknadna disekcija limfnih čvorova određene regije.



Slika 6. Bioptirane regije

ZAKLJUČAK

Biopsija sentinel čvora vođena gama sondom uz preoperativnu limfoscintigrafiju vrlo je precizna metoda za točno utvrđivanje sentinel čvora u bolesnika s malignim melanomom. Omogućuje sigurnije i preciznije određivanje patohistološkog i kliničkog stadija bolesti, te omogućuje bolesnicima primjenu adjuvantnog liječenja u ranijoj fazi bolesti.

Literatura

1. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma. Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302-313.
2. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1997;39:456-66.
3. Kalady MF, White RR, Johnson JL, Tyler DS, Steigler HF. Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience. *Ann Surg* 2003;238:528-537.
4. Haid A, Knauer M, Koberle-Wuhrer R, Wenzel E. Sentinel node biopsy in breast cancer: techniques and indications *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(4):212-128.
5. Vučetić B, Rogan SA, Balenović A, et al. The role of preoperative lymphoscintigraphy in surgery planning for sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118 (9-10); 286-293
6. Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide local excision of primary melanoma. *J Am Coll Surg* 1999;189:247-52.
7. Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, Busam KJ, Coit DG. Value of frozen-section analyses of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2002;235: 92-98.
8. Krušlin B, Muller D, Nola I, Vučić M, et al. Metastatic melanoma in biopsy material in the 1995-2000 period. *Acta Clin Croat* 2001;40:203-7.

SPECIFIČNOSTI KIRURŠKOG LIJEČENJA MELANOMA GLAVE I VRATA

Mirko Ivkić

Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata,
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"

Sažetak

Specifičnosti melanoma glave i vrata uvjetovane su mnogobrojnim čimbenicima. Najvažniji su složena anatomija područja, kvaliteta kože, iznimno bogata limfna drenaža kao i velika estetska izloženost. Nabrojani čimbenici postavljaju pred kirurga posebne zahtjeve što se tiče kirurške tehnike, opsega resekcije i kirurškog liječenja evidentne ili okultne regionalne metastatske bolesti. Velika pozornost posvećuje se plastično rekonstruktivnim tehnikama nakon resekcije primarnog tumora i metastatske bolesti.

Ključne riječi: maligni melanom, glava i vrat, kirurško liječenje

UVOD

Maligni melanomi glave i vrata čine od 15% do 20% ukupnog broja melanoma, što je s obzirom na površinu tijela značajna zastupljenost. Iako se primarno radi o tumorima kože, melanomi se u području glave i vrata javljaju i na sluznicama. Dosadašnjim istraživanjima dokazano je da melanomi glave i vrata imaju bitno lošiju prognozu u odnosu na melanome drugih lokalizacija.

Na glavi i vratu se nalazi najveći broj limfnih čvorova i najgušća mreža limfnih žila koje dreniraju ovo područje. Područje je osim toga estetski vrlo osjetljivo i izloženo, bez mogućnosti maskiranja i skrivanja nakaznosti. I najmanji kirurški zahvati u ovom području mogu izazvati ozbiljne funkcionalne smetnje i trajne estetske posljedice.

EPIDEMIOLOGIJA

Slično povećanoj incidenciji malignih melanoma cijelog tijela, zadnjih desetljeća dramatično raste incidencija malignih melanoma glave i vrata.

Lice je nešto češće sjelo primarnih tumora od vlasišta i vrata, a 75% malignih melanoma smješteno je na prednjem dijelu lica i skalpa. Od ukupnog broja mela-

noma glave i vrata, skoro kod 1 nađena je srednja debljina melanoma (od 0,76 do 4 mm). Međutim, na skalpu je gotovo polovica melanoma deblja od 4 mm. Razumljiv je stoga podatak da melanomi koji se otkriju u vlasištu imaju lošiju prognozu i ukupno preživljenje. Otprilike istu prognozu imaju i melanomi ušne školjke.

TIPOVI MALIGNIH MELANOMA GLAVE I VRATA

U području glave i vrata, više od polovice svih melanoma čini površnošireći melanom. Nodularni tip vrlo brzo razvija agresivan vertikalni rast zbog čega se svrstava u visokorizične melanome, s lošijom prognozom u odnosu na druge histološke tipove. Nodularni tip čine oko 30% svih melanoma glave i vrata. Lentigo maligna melanomi čine oko 20% ukupnog broja melanoma glave i vrata, najbenignija su i najmanje invazivna forma malignog melanoma. Karakteristični su upravo za otkrivene dijelove tijela, na prvom mjestu lice i vrat te ekstremitete. Sluznični melanom čini svega oko 4% melanoma glave i vrata. Ima izrazito lošu prognozu, brže se razvija od kožnog melanoma, a prognoza mu ne ovisi o debljini tumora. Otkriva se kasno, kad su već izražene regionalne ili/i udaljene metastaze. Akralni lentigni melanom javlja se istom učestalošću kod tamnoputih i osoba svijetle puti. Vrlo rijetko se nalazi u području glave i vrata. Izuzetno je agresivan.

KLASIFIKACIJA MALIGNIH MELANOMA GLAVE I VRATA

Klasifikacija malignih melanoma u TNM sustavu ima svoje specifičnosti, a stalno se i kontinuirano nadopunjuje i modificira kao i cijeli sustav. Osim kliničke procjene N i M stadija, važno je napomenuti da je klinički T stadij poistovjećen s patološkim T stadijem (pT). Na taj način, osim TNM kategorija sustav uzima u obzir i debljinu tumora (klasifikacija po Breslowu) i razinu invazije (Clark stadij).

Kao rezultat pokušaja stvaranja prognostički značajnije klasifikacije malignih melanoma, postoje mnogobrojni drugi klasifikacijski sustavi.

PROGNOSTIČKI FAKTORI

Na prognozu malignih melanoma glave i vrata, slično kao i kod drugih lokalizacija, utječu mnogobrojni čimbenici. Utvrđeno je da su debljina tumora, postojanje ulceracija i regionalnih metastaza najvažniji pokazatelji prognoze. Prognoza bolesti ne ovisi samo o tumoru, nego i o organizmu u kojem se tumor nalazi, odnosno „domaćinu“, ali i o okruženju u kojem oboljeli živi.

Međutim, najvažniji prognostički faktori kod melanoma uopće, a tako i kod melanoma glave i vrata su anatomska proširenost bolesti, osobito postojanje metastaza. Polovica pacijenata u kojih je u trenutku postavljanja dijagnoze otkriveno postojanje regionalnih metastaza razviju i udaljene metastaze. U toj se skupini ukupno 10 godišnje preživljenje kreće oko 10% do 15%. U pacijenata koji su u trenutku dijagnosticiranja bolesti bez razvijenih metastaza, mjerenje debljine tumora Breslow-ovom metodom je najvažniji prognostički pokazatelj. Dokazana je izravna korelacija debljine tumora (Breslow stadij) i postotka recidiva bolesti. Ulceracije se nalaze u oko 20% pacijenata s melanomima glave i vrata. Nije zabilježena veća učestalost javljanja regionalnih metastaza kod ovih pacijenata, ali se udaljene metastaze dvostruko češće javljaju u slučajevima kad postoji ulceracija.

LIMFOGENO METASTAZIRANJE MALIGNIH MELANOMA GLAVE I VRATA

Postojanje regionalnih limfogenih metastaza predstavlja najjači pojedinačni pokazatelj prognoze, odnosno preživljenja. Specifičnost glave i vrata je u vrlo izraženoj i razgranatoj mreži limfnih žila i čvorova. Od više od 500 limfnih čvorova koji se nalaze u tijelu čovjeka, otprilike trećina se nalazi iznad ključne kosti. Limfna drenaža vrata izuzetno je varijabilna. Istraživanja o načinu i putovima limfne drenaže, a na temelju limfografije pokazala su da maligni tumori u većini slučajeva metastaziraju u ipsilateralne limfne čvorove. (Larson et al. 1965., Lindberg 1972., Molinari 1977.) Tumori koji rastu blizu medijalne linije mogu imati kontralateralne metastaze. Učestalost kontralateralnog metastaziranja je kod melanoma glave i vrata više od 10%, a što su tumori bliži medijalnoj liniji ta je učestalost veća. To je svakako potrebno imati na umu kod planiranja dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Ukoliko je normalan tok limfe prekinut iz bilo kojeg razloga, može doći do kontralateralnog metastaziranja, čak i kod jasno lateraliziranih tumora. U nekim istraživanjima registrirana je skoro u 30% slučajeva pojava diskontinuiranih ili „skip“ metastaza u disektatima vrata. (Toker, 1963.).

Učestalost metastaziranja malignog melanoma u limfne čvorove vrata ovisi o tipu i stadiju melanoma. Limfogeno metastaziranje je najrjeđe kod malignog lentiga (1%), kod lentigo maligna melanoma je 10%, kod površnoširećeg melanoma do 30%, kod nodularnog melanoma 30% do 50%, a najčešće je kod melanoma sluznica nosa, paranazalnih sinusa i usne šupljine, više od 50%.

KIRURŠKO LIJEČENJE PRIMARNIH MALIGNIH MELANOMA GLAVE I VRATA

Nedvojbeno je da kirurško liječenje predstavlja najvažniji postupak i metodu izbora za liječenje stadija I i II malignog melanoma. Ono ima za cilj ukloniti primarni tumor i spriječiti lokoregionalno metastaziranje. Povijesno su postojala različita gledišta po pitanju radikalnosti operativnog zahvata. Zadnjih se desetljeća pokušavaju naći metode koje su u biti konzervativne, a mogu dati iste rezultate kao i vrlo radikalni zahvati. Kirurg prije zahvata treba izabrati terapijski pristup vodeći računa o primarnom sijelu melanoma, dubini invazije, stadiju melanoma i dodatnim čimbenicima rizika. Da bi se postigao najbolji rezultat u liječenju malignih melanoma potrebno ga je što ranije otkriti i što prije početi liječiti.

Kirurške se mjere mogu primijeniti na više razina. Na prvom mjestu potrebno je (nakon biopsije) odstraniti primarni tumor. Ako se pokaže potrebnim učinit će se biopsija limfnog čvora stražara (sentinel lymph node), elektivna ili kurativna disekcija vrata. Kod pojave udaljenih metastaza operativno liječenje se primjenjuje iznimno.

BIOPSIJA

Biopsija mora osigurati reprezentativan materijal za kvalitetnu histološku analizu, zahvaćajući uz sumnjivu promjenu i dio zdrave kože, odnosno sluznice.

Patohistološka analiza bioptičkog uzorka je nepotpuna ako ne može procijeniti debljinu tumora. To je osobito važno za stadije I i II malignog melanoma kože, gdje je određivanje debljine tumora važno ne samo za određivanje prognoze, nego i za postavljanje indikacija za biopsiju sentinel limfnog čvora i/ili adjuvantne terapije. Cilj biopsije je uzimanje tkiva za patohistološku analizu i postavljanje točne dijagnoze, a ne odstranjenje tumora u širokim, sigurnim granicama. Primarni melanomi su najčešće male, dobro ograničene pigmentirane promjene. Za sve sumnjive promjene promjera manjeg od 1,5 cm, uzak rub oko promjene (1-2 mm) omogućit će dobivanje dobrog uzorka, a da pri tom neće ostaviti velik estetski nedostatak. Pri uzimanju biopsije treba paziti da nastali ožiljci ne otežaju konačnu eksciziju histološki potvrđene lezije. Veliki ožiljci i veći rekonstrukcijski zahvati reznjevima mogu poremetiti normalnu limfnu drenažu tog područja i na taj način učiniti kasnije primijenjenu detekciju limfnog čvora stražara nesigurnom.

Kod površinom velikih sumnjivih promjena, osobito u kozmetički osjetljivom području lica i vrata nisu uvijek moguće ekscizijske biopsije. Lentigo maligna

lezije kao i sluznični melanomi su zbog veličine i lokalizacije nepogodni za ekscizijske biopsije. Incizijske biopsije mogu biti eliptičnog oblika ili ubodne, tzv. punch biopsije. Izabrana mjesta biopsije su mjesta s najizraženijim promjenama, najčešće na najtamnijem, najizbočenijem ili na najdebljem dijelu sumnjive promjene. Ako se na pigmentiranoj leziji nalazi više sumnjivih područja, potrebno ih je, ukoliko je moguće, jednom dužom i užom incizijom obuhvatiti. Isto se može učiniti ako se na pigmentiranoj promjeni ne može odabrati reprezentativan uzorak. Alternativa ovakvoj incizijskoj biopsiji, u svim ovim slučajevima su višestruke punch-biopsije. Glavni prigovor incizijskim biopsijama je vezan za činjenicu da one često ne obuhvaćaju najdublji dio tumora.

EKSCIZIJA PRIMARNOG MELANOMA

Cilj kirurškog liječenja je potpuno odstranjenje tumora zajedno s potkožnim tkivom i rubom zdrave kože. Tom cilju treba težiti uvijek, u svih bolesnika, čak i u situacijama kad postoji visok rizik lokalnog recidiva ili okultne metastatske bolesti. Kako se najčešće radi o relativno malim promjenama kože, odstranjenje primarnog malignog melanoma je vrlo često mali kirurški zahvat. Ipak se i kod ovakvih, relativno lakih kirurških zahvata ponekad kalkulira i resekira uski rub oko tumora. Nakon uske resekcije jednostavno je i lako zatvaranje rane, međutim to često ima za posljedicu lošu lokalnu kontrolu, pojavu recidiva ili kasnije regionalnih metastaza. Široke ekscizije su ponekad povezane s potrebom opće anestezijske, zatvaranje rane je složenije i zahtijeva dodatne plastično-rekonstruktivne zahvate, a unatoč tome, estetski rezultati često su često ispod očekivanih.

Danas su konačno široko prihvaćene sigurne, znanstveno i klinički utemeljene smjernice u operativnom liječenju primarnih malignih melanoma koje trebaju olakšati donošenje ispravne odluke o širini ekscizije. Poštivanje tih smjernica treba osigurati dobre onkološke rezultate uz minimalan i prihvatljiv postoperativni morbiditet.

ŠIRINA RUBOVA

Na temelju istraživanja triju velikih studija koje su istraživale upravo utjecaj širine rubova ekscizije na rezultate kirurškog liječenja donesene su preporuke koje će ovdje biti predstavljene. Tri najznačajnija istraživačka projekta su World Health Organization Melanoma Program Trial, Intergroup Melanoma Surgical Trial i UK Melanoma Study Group Trial. U ovim je randomiziranim istraživanjima obrađen veliki broj pacijenata (ukupno 2252), od T1 do T4 stadija primar-

nog tumora. U pitanju su bolesnici s melanomima različitih debljina, a istraživane skupine nisu izravno usporedive. Poznato je da debljina tumora (Breslow stadij) predstavlja najvažniji prognostički znak vezan za primarni tumor, isto tako je i velika prognostička vrijednost ulceracija. WHO studija je istraživanjem obuhvatila pacijente s melanomima stadija T1 i T2, debljine do 2 mm. Preporuka je da je kod ovih tumora dovoljna širina ekscizije 1 cm oko tumora. Intergroup studija je istraživala pacijente s malignim melanomom, stadija T2, T3, debljine od 1 do 4 mm.

Iako su različite skupine ispitanika u istraživanjima, postavke ovih istraživanja su bile slične, a sastojale su se u sljedećem:

- Lokalni recidivi su rezultat opsega ekscizije ali i biologije primarnog tumora.
- Tanki melanomi rijetko recidiviraju, a rubovi od 1 cm su kod njih sigurni.
- Deblji ili/i ulcerirani melanomi nose visok rizik od lokalnog recidiviranja i okultnog metastaziranja zbog čega su kod njih potrebne široke ekscizije.
- Lokalni ili regionalni recidivi mogu ali ne moraju imati utjecaja na preživljenje.

Ove se tri najznačajnije studije međusobno nadopunjuju, tako da se na njihovim rezultatima mogu postaviti pravila i preporuke za kirurško liječenje primarnih malignih melanoma koje će ispuniti dva najvažnija cilja, sigurno odstraniti tumor, a pri tom smanjiti operativni morbiditet na najmanju moguću mjeru. Može se činiti da razlika u širini ekscizije (1 cm, 2 cm ili 3 cm) ne mora značajno utjecati na operativno liječenje melanoma na tijelu i ekstremitetima, međutim na glavi i vratu je to jako važno.

U velikom broju zemalja Europe je prihvaćen stav da je za sve primarne melanome dovoljna širina ruba od 1 cm. U Americi je prihvaćen nešto agresivniji stav. Rub od 1 cm je uzet kao dovoljno siguran samo za promjene tanje od 2 mm. Za sve ostale promjene potrebno je ekscidirati 2 cm oko melanoma. Ovakve upute su potvrđene i usuglašene na skupu WHO u Sidneyu 1997. godine. Ovakav selektivan stav čini se najprihvatljivijim. Međutim, postoje slučajevi kad se može odstupiti od ovih preporuka. Odstupanje od pravila je moguće i u situacijama kad smo svjesni da širi rub nema nikakvu prognostičku važnost.

DUBINA EKSCIZIJE

Najvažniji element koji utječe na prognozu bolesti, a vezan je za primarno sijelo melanoma je njegova vertikalna faza rasta. Bazalna membrana epidermisa je ključna granica stupnja invazije tumora. Ukoliko je nakon uzimanja biopsije patohistološki dokazana dijagnoza malignog melanoma, potrebno je konačnim operativnim zahvatom odstraniti zajedno s kožom i kompletno potkožno tkivo

sve do podložeće fascije. Pri tome se sama fascija mišića ostavlja intaktna. I u slučajevima malignih melanoma vlasišta, fascija se ostavlja netaknuta. Izuzetak su slučajevi kad je očigledna tumorska invazija ili je prethodnim biopsijama potvrđena infiltracija fascije.

PREPORUKE

Na temelju spomenutih istraživanja mogu se sustavno razvrstati trenutno važeće, opće preporuke za opseg kirurške resekcije melanoma ovisno o debljini tumora.

Melanoma *in situ* – za ove rane lezije je dovoljan rub zdrave kože oko tumora u širini 5 – 10 mm, zajedno s dijelom podležućeg potkožnog tkiva. Dokazano je da ovaj rub kod ovakvih promjena osigurava dobru lokalnu kontrolu, a rana se može lako primarno zatvoriti.

Melanom debljine do 1 mm – širina ruba od 10 mm je sasvim dovoljna za ovaj stadij melanoma, rana se lako primarno zatvara uz odličan estetski rezultat.

Melanom debljine 1 do 2 mm – zbog dokazanog visokog rizika od lokalnih recidiva koji se javljaju kod uskih ekscizijskih rubova, preporuka je da za ovu skupinu melanoma širina ekscizijskog ruba oko tumora treba biti najmanje 20 mm. Izuzetno se dopuštaju odstupanje i uži rub, ukoliko bi rub od 20 mm izazvao veliki funkcionalni ili estetski deformitet. Najčešće je to slučaj s dijelovima lica u blizini oka, uha, vjeđa ili usta.

Melanomi debljine od 2 do 4 mm – i za ove je melanome procijenjeno da je dovoljna širina ekscizije od 20 mm. Istraživanja nisu potvrdila bolju lokalnu i regionalnu kontrolu kod ekscizija koje su širine 30 ili 40 mm.

Svakako valja napomenuti da se ove opće preporuke ipak trebaju prilagoditi svakom pojedinom pacijentu. Pri tome utjecaj na odluku o širini ekscizije treba imati lokalizacija tumora, opće stanje pacijenta, cijeljenje rana i dr.

TEMELJNI PRINCIPI ZATVARANJA OPERATIVNIH RANA

Iako su moderne smjernice znatno smanjile radikalnost kirurškog liječenja primarnih melanoma, ipak je ta radikalnost ostala velika u odnosu na radikalnost kod većine drugih malignih tumora kože. Operacije mogu biti male ali i vrlo opsežne i složene ovisno o veličini tumora i njegove lokalizacije. Područje glave i vrata je vrlo zahtjevno i najčešće povezano s primjenom kompleksnijih kirurških tehnika. Zbog toga planiranje zahvata treba biti temeljito, a kirurg koji se bavi ovom kirurgijom osim poznavanja anatomije i osnovnih kirurških tehnika, mora

poznavati i biti spreman primijeniti različite suvremene plastično-rekonstrukcijske tehnike. To podrazumijeva lokalni i regionalni prijenos tkiva, primjenu složenih tkivnih reznjeva, a u nekim situacijama i primjenu mikrovaskularne kirurgije i slobodnih tkivnih transplantata.

Područje glave i vrata je izuzetno uočljivo pa je neophodno voditi računa o konturama, debljini i teksturi kože. Koža na glavi i vratu je u usporedbi s drugim dijelovima tijela tanja, dobro vaskularizirana, inervirana, vrlo često naliježe izravno na hrskavične i koštane strukture. Nakon kirurškog zahvata izgled i funkcija područja trebaju biti što manje narušeni.

Područje lica i vrata pokriva relativno tanka koža. Zbog dobre vaskularizacije kože glave i vrata, cijeljenje rana je brže od cijeljenja u drugim dijelovima tijela pa se i šavi mogu odstraniti nakon 5 do 7 dana, uz uvjet da je tenzija kontrolirana potkožnim šavima.

U osjetljivom i složenom području glave i vrata, ponekad nije moguće osigurati optimalnu širinu ili dubinu ekscizije jer bi to izazvalo velike funkcionalne smetnje. Postoperativno zračenje bi u tim slučajevima trebalo smanjiti rizik od lokalnih recidiva. Zbog poznate ograničene učinkovitosti radioterapije u liječenju melanoma, ovakav postupak se može smatrati nesigurnim i treba ga se koristiti samo u krajnjoj nuždi.

REKONSTRUKCIJSKI KIRURŠKI POSTUPCI NA POJEDINIM ANATOMSKIM PODRUČJIMA GLAVE I VRATA

Na koži cijelog tijela postoje linije napetosti kože, tzv. Relaxed Skin Tension Lines - RSTL. One su osobito izražene na licu i vratu, a u njima se ogleda pomičnost i dinamika pojedinih dijelova lica. Pri kirurškim zahvatima treba nastojati da ekscizije budu, kad god je to moguće, usklađene s tim linijama. Time će se izbjeći neprirodna iskrivljenost kože i bolji kozmetički rezultat. Ovo je jedan od temeljnih postulata plastično-rekonstrukcijske kirurgije, ne samo kirurgije tumora kože.

Pri odabiru adekvatnog rekonstrukcijskog kirurškog postupka mora se voditi računa i području koje treba rekonstruirati. Postizanju optimalnog funkcionalnog i estetskog rezultata svakako će pomoći poznavanje principa podjedinica (The subunit principle). Njime je lice podijeljeno na više podjedinica. Kad god je moguće, treba nastojati da se incizije učine po granicama kozmetičkih jedinica i da se ekscizije i rekonstrukcije poklapaju s tim rubovima.

Pojedine regije glave i vrata se razlikuju ne samo anatomskim osobinama, nego i kvalitetom, debljinom, bojom i teksturom kože. Tome se treba prilagoditi i plastično-rekonstruktivni postupak kojim se defekt rješava.

KIRURŠKO LIJEČENJE REGIONALNIH METASTAZA MELANOMA GLAVE I VRATA

Melanomi kože i sluznica glave i vrata vrlo često metastaziraju u limfne čvorove vrata i parotidne žlijezde. Metastaze primarnih melanoma ramena i gornjeg dijela trupa, također se mogu otkriti na vratu. Poznavanje limfogenog metastaziranja primarnih melanoma tih područja i poznavanje kirurških tehnika disekcija vrata i parotidektomija, uvjet su bez kojih se liječenje tumora ovog područja ne može zamisliti. Kao i za sve solidne tumore tako je i za maligne melanome proširenost bolesti u regionalne limfne čvorove najjači prognostički znak. Postojanje limfnih metastaza pokazatelj je recidiva bolesti i preživljenja. U bolesnika kod kojih postoje limfne metastaze preživljenje je za 40% do 50% lošije nego u pacijenata koji ih nemaju.

Regionalno metastaziranje je važan pokazatelj udaljenog metastaziranja. U bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima udaljene metastaze se javljaju u prosjeku za oko 8 mjeseci, dok je u bolesnika koji ih nemaju to vrijeme skoro tri puta duže.

U slučajevima kad su regionalne metastaze jasno klinički izražene, neupitna je potreba za kurativnim disekcijama vrata.

Međutim, u bolesnika koji nemaju klinički izražene metastaze, a zbog debljine tumora (od 1 do 4 mm) i/ili postojanja ulceracije svrstani su u skupinu gdje je rizik od metastaziranja značajan, izuzetno je važno utvrđivanje postojanja okultnih metastaza. Postojanje okultnih metastaza pogoršava petogodišnje preživljenje za 25%. Njihovo je otkrivanje stoga značajno s terapijskog i prognostičkog stajališta. Za ovakve slučajeve moguća su tri osnovna pristupa. Prvi pristup je praćenje i čekanje dok se ne pojave klinički i histološki dokazane metastaze. Kad se pojave učini se kurativna disekcija vrata, najčešće radikalna. Drugi pristup zagovara elektivnu disekciju vrata, odnosno preventivno odstranjivanje limfnih čvorova u koje tumor određenog područja najčešće metastazira. Biopsija limfnog čvora stražara (sentinel lymph node biopsy) je treća mogućnost.

Dosadašnjim je istraživanjima dokazano bolje preživljenje u bolesnika kojima je uz široku eksciziju primarnog melanoma učinjena profilaktička disekcija regionalnih limfnih čvorova, u odnosu na skupinu gdje je učinjena samo ekscizija. Multicentričnom, prospektivnom studijom (World Health Organisation Melanoma Program) bolesnici kojima je je patohistološki identificirana metastaza u limfnom čvoru i učinjena disekcija limfnih čvorova imaju skoro dvostruko bolje petogodišnje preživljenje od bolesnika kod kojih se čekalo na pojavu klinički izraženih metastaza.

SPECIFIČNOSTI BIOPSIJE SLN KOD MELANOMA GLAVE I VRATA

Iako se sama tehnika limfoscintigrafije i biopsije limfnog čvora stražara na tijelu, ekstremitetima i glavi i vratu u biti ne razlikuje, ipak postoje neke specifičnosti koje mogu biti važne.

U području vrata vrlo često se javlja atipična limfna drenaža, nije rijetko ni kontralateralno metastaziranje, a broj limfnih čvorova stražara nerijetko je veći od jednog. Dok se za područje trupa prikaže u prosjeku 1,3 sentinel limfna čvora, a glavi i vratu prosječno se prikaže 2,7 čvorova stražara, odnosno u 85% pacijenata postoje multipli SLN.

Druga posebnost se odnosi na anesteziju u kojoj se zahvat radi. Dok se za biopsiju SLN iz pazuha ili prepona zahvat može relativno jednostavno učiniti u lokalnoj anesteziji, na vratu se zbog limfne drenaže u različite regije, zahvat treba učiniti u općoj endotrahealnoj anesteziji.

Ubrizgavanje plave boje na mjesta na koja je ubrizgan i radionuklid može ostaviti plavu pigmentaciju koja na glavi i vratu može biti nakon operacije vrlo uočljiva. Intraoperativna upotreba samo prijenosne gama kamere za detekciju čvora neće smanjiti uspješnost detekcije, jedino će uočljivost limfnog čvora u operativnom polju za kirurga biti nešto manja.

MALIGNI MELANOMI SLUZNICA

Epidemiologija

Od ukupnog broja melanoma sluznica u području glave i vrata ih se javlja u više od 50% slučajeva. Iako sluznice nisu pigmentirane, one ipak sadrže melanocite. Za razliku od melanoma kože, čiji je nastanak povezan s izloženošću sunčevoj svjetlosti, za melanome sluznica nije poznat predisponirajući čimbenik. Kao i na koži, melanomi sluznica se češće javljaju kod bijelaca, iako za razliku od kožnih melanoma, nisu tako rijetki u crnaca i orijentalnih rasa. Izuzetak je česta pojava primarnih melanom usne šupljine u Japanaca. U toj populaciji oni čine više od 10% od ukupnog broja, odnosno trećinu svih sluzničnih melanoma.

Klinička slika

Primarni su tumori rijetko veći od 10 mm. Obično nastaju na mjestu gdje je ranije postojala pigmentirana promjena sluznice, boja im je od tamno smeđe do plavo-crne. Skoro trećina je amelanotična što je često dijagnostički problem. Najčešće primarno sjelo je nosna šupljina (55%), a oko 40% od ukupnog broja melanoma sluznica glave i vrata je smještena u usnoj šupljini. Nešto rjeđe se jav-

ljaju na sluznicama maksilarnih sinusa, nosa i nazofarinksa. U oko 80% slučajeva oralnih lokalizacija, tumor se javlja na nepcu i gingivi gornje čeljusti, a nisu rijetka primarna sijela na sluznici obraza, mandibularnoj gingivi ili jeziku.

Zbog slabih i nespecifičnih tegoba bolesnici se kasno javljaju liječniku, u prosjeku oko 9 mjeseci nakon pojave prvih simptoma.

Prognoza

Samo 8% do 10% liječenih bolesnika preživi pet godina bez bolesti, a kod dodatnih 12% postoje znakovi lokalne, regionalne ili sistemske bolesti. Ukupno prosječno preživljenje je manje od 2 godine.

U trećine oboljelih u trenutku otkrivanja bolesti mogu se naći regionalne metastaze, što bitno pogoršava prognozu. Kod ovog tipa melanoma vrlo se rano javljaju i udaljene metastaze, što je još snažniji pokazatelj loše prognoze.

Liječenje

Kirurško liječenje je u većini slučajeva metoda izbora za tretman malignih melanoma sluznica glave i vrata.

Primjena limfoscintigrafije i biopsije sentinel limfnog čvora nije uobičajena u liječenju malignih melanoma sluznica. Limfna drenaža svih sijela na kojima se javljaju sluznični melanomi je višestruka, a u većini slučajeva mikrometastaze već postoje. Elektivne disekcije vrata nemaju značajne terapijske vrijednosti kod ovih melanoma, odnosno minimalno utječu na ukupno preživljenje. Operativno liječenje klinički izražene regionalne bolesti, odnosno metastatskih čvorova na vrata istovjetno je onome koje se koristi kod metastatske bolesti vrata primarnog melanoma kože.

Literatura

1. Gershenwald JE, Buzaid AC, Ross MI. Classification and staging of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12(4): 737-65.
2. Hall HI, Miller DR, Rogers JD, Bewerse B. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1): 35-42.
3. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ. Cutaneous melanoma. 4th ed. St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc.; 2003.
4. De Wilt JH, Thompson JF, Uren RF, et al. Correlation between preoperative lymphoscintigraphy and metastatic nodal disease sites in 362 patients with cutaneous melanomas of the head and neck. *Ann Surg* 2004;239(4):544-52.
5. Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2003;83(2):116-22.

6. Shibuya H, Takeda M, Matsumoto S, et al. The efficacy of radiation therapy for a malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(1): 35-9.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318(18):1159-62.
8. Wells KE, Rapaport DP, Cruse CW, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(3):591-4.
9. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH: Mohs micrographic surgery for the treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(2 Pt 1): 236-45.

ADJUVANTNA TERAPIJA MELANOMA

Antonio Juretić, Nera Šarić, Vesna Bišof

Zavod za radijacijsku onkologiju, Klinika za onkologiju KBC „Zagreb“

Sažetak

Liječenje bolesnika s nemetastatskim melanomom kože uobičajeno započinje radikalnim operativnim zahvatom. Unatoč korektnom operativnom zahvatu u dijela bolesnika i dalje postoji povećani rizik povrata bolesti, najčešće u vidu udaljenih metastaza. S aspekta rizika, indikacija za sistemno adjuvantno liječenje postoji u N+ bolesnika, a u N0 bolesnika već kod tumora pT $\geq$ 1mm. S druge strane, s aspekta učinkovitosti, u adjuvantnoj primjeni je donekle djelotvoran, i to samo u dijela bolesnika, rekombinantni interferon-alfa (rIFN- α). Neke prospektivne randomizirane kliničke studije faze III ukazuju na produljenje preživljenja bez povrata bolesti u bolesnika koji su adjuvantno primali rIFN- α . Manji broj studija dokazao je učinak na ukupno preživljenje. Drugi terapijski pristupi s citostaticima, imunomodulatorima i vakcinama se za sada još uvijek nisu pokazali djelotvornima u adjuvantnoj primjeni. Posljedično, još uvijek nema jedinstvenog stava o načinu i vrsti adjuvantnog liječenja u bolesnika s melanomom kože, odnosno i dalje treba provoditi odgovarajuće kvalitetne kontrolirane kliničke studije. Adjuvantno zračenje indicirano je u bolesnika s rizikom povrata bolesti u regionalni limfo-nodalni bazen ili kod neradikalne operacije primarnog tumora.

Ključne riječi: melanom, adjuvantna kemoterapija, interferon-alfa, vaccine, adjuvantno zračenje

UVOD

U onkoloških bolesnika, adjuvantno liječenje se primjenjuje u bolesnika s povećanim rizikom povrata bolesti, a nakon kirurškog radikalnog zahvata koji je primijenjen u bolesnika bez znakova metastatske bolesti. Naime, u dijelu bolesnika unatoč korektnom operativnom zahvatu može doći do povrata bolesti, bilo lokalnoga, lokoregionalnog ili udaljenog. Povrat bolesti uvjetovan je ili zaostalim tumorskim stanicama u području tumorskog ležišta ili zbog postojanja regionalnih i/ili udaljenih „mikroskopskih“ metastaza te se one zbog toga nisu mogle otkriti prethodnom dijagnostičkom obradom. Ovisno o vrsti tumora i mogućim prognostičkim parametrima, operirani bolesnici mogu imati razmjerno manji ili veći rizik povrata bolesti zbog čega postoji racionalna indikacija za primjenu po-

stoperativnog ili adjuvantnog onkološkog liječenja. Onkološko liječenje kao takvo nije bezopasno i može izazvati razne nuspojave. Stoga se adjuvantno liječenje nastoji primijeniti samo u bolesnika s razmjerno većim rizikom povrata bolesti. Ipak, i u takve skupine bolesnika određeni postotak bolesnika imat će povrat bolesti, što ukazuje da adjuvantno liječenje nema očekivanu učinkovitost. Nadalje, zna se da i dio, zbog raznih razloga, adjuvantno neliječenih bolesnika može biti bez povrata bolesti što ukazuje na nesavršenost prognostičkih parametara i na nepoznavanje individualnih varijacija u smislu tijeka bolesti, biologije autoloznog tumora i posljedično povrata bolesti.

Kod melanoma kože klinička opažanja i studije ukazuju da i razmjerno „tanki“ melanomi imaju metastatski potencijal. Tako, iako se kirurškom resekcijom i prema potrebi još i adjuvantnim zračenjem postiže zadovoljavajuća lokalna i regionalna kontrola bolesti postoji rizik kasnije pojave udaljenih presadnica ili metastaza. Kliničko iskustvo i krivulje preživljavanja operiranih bolesnika od melanoma kože ukazuju da su u riziku povrata bolesti i to udaljenih metastaza prvenstveno bolesnici s razmjerno debljim primarnim tumorom kao i oni u kojih postoje klinički sumnjivi regionalni limfni čvorovi (N+) ili s patološki dokazanim tumorskim presadnicama u regionanim limfnim čvorovima (pN+, stadij bolesti III). Za debljinu tumora (dubina invazije – „Breslow“) i ulceraciju je nađeno da su najsnažniji prediktori preživljenja. Kožni sloj invazije (klasifikacija po „Clark-u“) ima značenje kod „tankih“ (≤ 1.0 mm) melanoma, odnosno u područjima s tankom kožom. Pregledom literature može se naći da postoje razlike u primjeni adjuvantnog liječenja a u ovisnosti o debljini primarnog tumora. Tako kod N0 bolesnika postoje studije gdje je adjuvantno liječenje primijenjeno tek kod tumora debljine pT > 4 mm (stadij bolesti IIB i IIC). Postoje i studije gdje je adjuvantno liječenje primijenjeno i kod razmjerno tanjih primarnih tumora (pT ≥ 1.5 mm, stadij bolesti IB i IIA). Prevladava mišljenje da su N0 bolesnici stadija bolesti IA (T1aN0M0; pT ≤ 1 mm, bez ulceracije, Clark II do III) niskog rizika i da kod njih ne treba primijeniti adjuvantnu terapiju. Primjerice, petogodišnje, odnosno desetgodišnje preživljenje bolesnika stadija bolesti IA je oko 95%, odnosno oko 88%. Ako postoji ulceracija (stadij bolesti IB) petogodišnje i desetgodišnje preživljenje takvih bolesnika je dodatno umanjeno za cca 5%. Postotak preživljenja u N0 bolesnika dalje pada, kao što je već spomenuto, u ovisnosti o debljini tumora i/ili nalazu ulceracije.

Zbog takvog razmjerno visokog metastatskog potencijala melanoma sa smrtnim ishodom, u adjuvantnom liječenju bolesnika primjenjuje se i testira sustavno liječenje koje se može podijeliti na kemoterapiju, na nespecifičnu imunostimulaciju, iz koje se može izdvojiti adjuvantno liječenje s interferonom alfa (IFN- α), te na vakcinaciju.

Adjuvatno zračenje ima racionalno mjesto u određenim kliničkim situacijama ali nedostaju prospektivne studije. Adjuvantno zračenje regionalnog limfododalnog bazena može se razmotriti i primijeniti nakon resekcije lokoregionalno uznapredovalog melanoma. Primjerice, kod nalaza: ekstrakapsularne ekstenzije melanoma, zahvaćenosti ≥ 4 limfna čvora, promjera limfnog čvora ili čvorova ≥ 3 cm, pozitivnih limfnih čvorova za vrijeme terapijske disekcije te kod melanoma kože područja glave i vrata sa zahvaćenim regionalnim limfnim čvorovima. Druge indikacije su neradikalni operativni zahvat (R1 ili R2 rubovi) te moguće u bolesnika u kojih postoji rizik i/ili sumnja u zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova a u kojih se zbog medicinskih kontraindikacija nije mogla provesti biopsija stražarskog limfnog čvora $\pm$ elektivna disekcija.

ADJUVANTNO SUSTAVNO LIJEČENJE MELANOMA

Adjuvantna kemoterapija

Rezultati retrospektivnih studija adjuvantne kemoterapije gdje su oni uspoređivani s podacima preživljavanja tzv. „povijesnih kontrola“ upućivali su na učinkovitost adjuvantne kemoterapije. Kasnije randomizirane prospektivne kliničke studije nisu uspjele dokazati razliku između kemoterapijom liječenih i neličenih bolesnika. Primjer jedne takve kvalitetne kliničke studije je studija U. Veronesija i suradnika iz 1982. godine. Studija je provedena na 570 bolesnika podijeljenih prema liječenju u četiri skupine: liječeni s citostatikom dakarbazinom (DTIC), s bacilom Calmette-Guerin (BCG), s DTIC + BCG i zadnja kontrolna skupina bez adjuvantnog liječenja. Nakon 36 mjeseci praćenja između skupina nije nađena razlika u preživljenju bez znakova bolesti niti u ukupnom preživljenju.

Tako se za razliku od tumora drugih sijela, npr. raka dojke, raka kolorektuma, raka nemalih stanica pluća, adjuvantna kemoterapija u melanoma kože nije uspjela dokazati i uvesti. Stoga se za melanom kože u svakodnevnoj praksi nema indikacije za primjenu adjuvantne kemoterapije osim u slučaju postojanja kontrolirane kliničke studije.

Adjuvantna imunostimulacija

Klinička opažanja da u pojedinim bolesnika može doći, iako vrlo rijetko, do spontane regresije tumora, zatim patohistološki nalazi infiltracije melanoma s limfocitima, otkrića tumorskih antigena u stanica melanoma koji mogu in vitro i in vivo izazvati imunološku reakciju upućuju da se protiv melanoma može djelovati i autolognim imunim sustavom bolesnika.

Jedan od pristupa izazivanja imunološke reakcije u bolesnika protiv melanoma jesu razni postupci nespecifične imunostimulacije (modifikacija biološkog odgovora). Literaturnim pregledom mogu se naći broje studije, retrospektivne i prospektivne, raznih kliničkih stadija i s razlikama u broju bolesnika. Za izdvojiti su možda one s uporabom bacila Calmette-Guerin (BCG) i *Corynebacterium parvum* te citokina interferona-gama (IFN- γ), IFN- β , interleukina-2 (IL-2) i granulocitno-makrofagno kolonija stimulirajućeg faktora (GM-CSF). Za sada, iako postoje anegdotalna priopćenja uspješnog djelovanja u pojedinim bolesnika, ti se agensi ne mogu upotrijebiti u adjuvantnom liječenju osim u kontroliranim kliničkim studijama.

Adjuvantna primjena interferona-alfa (IFN- α)

U kliničkim studijama faze II s primjenom IFN- α u bolesnika s metastatskim melanomom zabilježeni su postoci kliničkog odgovora u rasponu od 10 do 20%. Iako su takvi klinički odgovori nedostadni za primjenu IFN- α u metastatskoj bolesti uslijedilo je ipak provođenje kliničkih studija s rekombinantnim IFN- α (rIFN- α) u adjuvantnoj primjeni. Nisu poznati mehanizmi djelovanja IFN- α u bolesnika s melanomom. Moguće je da djeluje na više načina: antiproliferativno, povećava aktivnost prirođeno ubilačkih limfocita (NK cells), djeluje antiangiogenetski i povećava ekspresiju molekula 1. razreda glavnog kompleksa tkivne snosljivosti (HLA; učinkovitija prezentacija antigena).

Prva klinička studija koja je pokazala učinkovitost rIFN- α u adjuvantnom liječenju bolesnika s melanomom kože je objavljena 1996 godine (ECOG studija E1684). U studiji E1684 je pokazano da tzv. viskodozni rIFN- α primjenjen kroz godinu dana u adjuvantnoj primjeni, a u usporedbi s adjuvantno neliječenim bolesnicima, statistički značajno poboljšava vrijeme do povrata bolesti i ukupno preživljenje bolesnika. Po broju bolesnika studija E1684 je razmjerno mala (ukupno 287 bolesnika, medijan praćenja 6.9 godina). Bolesnici su imali nalaz melanoma T4 i/ili N+. Podijeljeni su u dvije skupine: opservacijska i ona gdje su bolesnici primali IFN- α . Na temelju tih podataka Američka regulatorna agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je primjenu IFN- α u adjuvantnom liječenju. U kasnijim publiciranim podacima te iste studije s 12.6 godina praćenja više nema statički značajne razlike u sveukupnom preživljenju već samo u vremenu preživljavanja bez povrata bolesti. Slijedile su i druge studije iste skupine autora i drugih autora. U provedenim kliničkim studijama tako postoje razlike u dozi rIFN- α (tzv. visokodozni (20 x 10⁶ i.j.); srednjedozni (~10 x 10⁶ i.j.); niskodozni (od 3 do 5 x 10⁶ i.j.), načinu primjene (i.v. i/ili s.c.), tjednom vremenu ordiniranja (od 3 do 5 puta na tjedan) i sveukupnom vremenu primjene (obično kroz 1 do 2 godine ili do

progresije). Više doze IFN („visokodozni IFN“) imaju izraženije nuspojave, što može dovesti do prekida liječenja u dijelu bolesnika. Između provedenih studija, odnosno kriterija uključivanja bolesnika u studije postoje i razlike u smislu debljine primarnog tumora i dokazivanja ili utvrđivanja N-pozitivnosti (klinička sumnja, elektivna disekcija, biopsija limfnog čvora stražara), a što opet otežava usporedbe tih raznih studija. Neke od studija su upućivale na učinkovitost adjuvantne primjene rIFN- α barem u smanjivanju rizika povrata bolesti (bez poboljšanja preživljenja). S druge strane, rezultati dijela studija nisu upućivali na učinkovitost adjuvantne primjene rIFN- α (nije bilo smanjenja rizika relapsa i vremena preživljavanja). Postoji i više metaanaliza tih raznih studija. Jedna nedavna metaanaliza koja je objavljena 2007. godine u obliku sažetka na kongresu Američkog društva za kliničku onkologiju (ASCO) upućuje da adjuvantni rIFN značajno smanjuje rizik povrata bolesti. Poboljšava i preživljenje iako je apsolutna korist razmjerno mala. Navedeni učinci adjuvantne primjene rIFN- α se ne mogu povezati s dozom (visoka, srednja, niska). Zadnja studija koja je netom objavljena je ona od C. Garbea i suradnika i upućuje na djelotvornost adjuvantne primjene rIFN- α u N+ bolesnika. Ukupno 444 bolesnika bila su randomizirana u tri skupine: opservacijska, oni koji primaju rIFN- α primijenjen u dozi od 3 x 106 s.c. tri puta tjedno kroz dvije godine te oni koji primaju rIFN- α s citostatikom DTIC. Bolesnici koji su primali samo rIFN- α imaju statistički značajno bolje sveukupno četverogodišnje preživljenje i preživljenje bez znakova bolesti. U toj studiji kombinacija rIFN- α s citostatikom dakarbazinom (DTIC) bila je nedjelotvorna; ukida se učinak rIFN- α .

Postoje i kliničke studije s tzv. pegiliranim rIFN- α . Prednost takvog pripravka rIFN- α je u tome da je njegova koncentracija u serumu bolesnika duža tako da je dostatna njegova primjena samo 1 x tjedno. Preliminarni rezultati jedne takve europske kliničke studije (EORTC 18991) koji su također objavljeni u obliku sažetka na kongresu ASCO 2007 upućuju da adjuvantni rIFN značajno smanjuje rizik povrata bolesti ali ne i vrijeme do pojave udaljenih metastaza i sveukupno preživljenje (više od 600 bolesnika u svakoj grani, primjena pegiliranog rIFN- α kroz 5 godina).

Potrebno je navesti da je u Republici Hrvatskoj rIFN- α registriran, ali nije na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO-a) za liječenje melanoma.

Adjuvantna vakcinacija

Vakcinacijom ili imunizacijom želi se izazvati specifična imunološka reakcija. Kada se vakcinacija primjenjuje u onkologiji polazi se od pretpostavke da tumorske stanice imaju molekule – antigene koje imunološki sustav domaćina

(bolesnika) može prepoznati kao organizmu strane te da pokrenuta specifična imunološka reakcija može dovesti do uništenja autolognih tumorskih stanica. Vakcinacija se može primijeniti u metastatskoj bolesti ili s preventivnom namjerom; u zdravih osoba u riziku pojave tumora ili u adjuvantnoj primjeni (moguća mikroskopska bolest). Kao vakcina mogu se upotrijebiti mrtve autologne tumorske stanice, mrtve alogenične tumorske stanice (tumorske linije uzgajane in vitro), genetski modificirane tumorske stanice npr. s genima za imunostimulirajuće citokine, lizati tumorskih stanica, rekombinantni proteini – antigeni, njihovi manji fragmenti – peptidi (antigenske determinante), glikolipidi, itd. Nadalje, „antigeni“ za vakcinaciju se obično miješaju s raznim adjuvansima i/ili s citokinima. Najveći broj studija vakcinacije primijenjen je u bolesnika s metastatskom bolesti. Najčešće se radi o bolesnicima koji su imali više linija sustavne terapije tako da su nažalost posljedično „pretretirani“. Takvi bolesnici vrlo često, imaju s jedne strane, moguće kompromitirani imunološki sustav ili imunološke rezerve, a s druge strane veliki tumorsku masu (tumorski volumen, brojne metastaze i slično). U takvoj nepovoljnoj primjeni, uspijeva se postići imunološki antitumorski učinak u zanemarivom broju bolesnika (nedjelotvornost vakcinacijskih modaliteta). Također se zna da tumorske stanice izvrgnute napadu imunološkog sustava prolaze kroz fazu „imunoselekcije“, tako da varijante tumorskih stanica bez odgovarajućih antigena ili one koje mogu djelovati „imunosupresivno“ prežive specifičnu imunološku reakciju i svojim diobama i metastaziranjem „nadmjesto“ uništene tumorske stanice u organizmu bolesnika.

U bolesnika s melanomom bilo je više kliničkih studija i u adjuvantnoj primjeni, barem 7 studija faze III u posljednjih 12 godina. Nisu se pokazale učinkovitim osim možda u dijelu bolesnika (podskupine) iz dvije studije: „Melacine“ i „GM2/BCG“. Izdvojio bih kliničku studiju poznatog onkološkog kirurga D. Mortona i suradnika koja se nažalost u prospektivnoj primjeni pokazala nedjelotvornom (vakcina „Canvaxin“). Prethodni rezultati retrospektivnih studija s vakcinacijom, gdje je rađena kontrolirana usporedba vakciniranih bolesnika s „povijesnim podacima“ (više od 700 bolesnika u svakoj grani), ukazivala je da vakcinirani bolesnici imaju statistički značajno ukupno preživljenje. Prospektivna kontrolirana klinička studija faze III uključila je više od 1600 bolesnika stadija bolesti III i operiranih bolesnika stadija bolesti IV. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine: eksperimentalna skupina koja je primala „Canvaxin“ (alogenične tumorske stanice + BCG) i kontrolna skupina (placebo + BCG). Vakcinacija je trajala sveukupno kroz pet godina, najučestalije u prvoj godini, a u trećoj, četvrtoj petoj godini svaka tri mjeseca; BCG je apliciran samo u početne dvije vakcinacije. Rezultati su objavljeni u vidu sažetka na kongresu ASCO 2007 i kako nije bilo razlike u preživljenju studija je prekinuta.

ZAKLJUČAK

Postoji racionalna indikacija za adjuvantno liječenje melanoma. Dosadašnje kliničke studije s kemoterapijom i vakcinacijom ne potvrđuju učinkovitost tih dvaju modaliteta u adjuvantnoj primjeni. Stoga ih i dalje treba testirati u odgovarajućim kvalitetnim kontroliranim kliničkim studijama. Studije adjuvantne primjene rIFN- α su raznolike i teško usporedive. Moguće je da rIFN- α ima indikacije za adjuvantno liječenje (poboljšanje vremena preživljavanja a moguće i ukupnog preživljenja).

Literatura

1. Shah GD, Chapman PB. Adjuvant therapy of melanoma. *Cancer J* 2007;13:217-22.
2. Ballo MT, Kian Ang K. Malignant melanoma. U: Gunderson LL, Tepper JE, ur. *Clinical radiation oncology*, 2ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Churchill Livinstone; 2007, str. 865-77.
3. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2007;82:490-513.
4. Comprehensive Cancer Network (homepage on the Internet). Fort Washington, FL: National Comprehensive Cancer Network. Melanoma. V.1.2008. (cited 2008 March 24). Available from: <http://www.nccn.org>.
5. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54:131-49.
6. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res* 2008;18:152-160.
7. Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res* 2007;17:117-27.
8. Pawlik TM, Sondak VK. Malignant melanoma: current state of primary and adjuvant treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:245-64.
9. Šarić N, Juretić A, Pleština S. Radioterapija. U: Stanec S, Stanec Z, ur. *Melanom*. Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada; 2006, str. 237-58.
10. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982;307:913-6.
11. Pleština S, Juretić A, Šarić N. Kemoterapija i biokemoterapija. U: Stanec S, Stanec Z, ur. *Melanom*. Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada; 2006, str. 270-6.
12. Terando AM, Faries MB, Morton DL. Vaccine therapy for melanoma: current status and future directions. *Vaccine* 2007;25 Suppl 2:B4-16.
13. Rosenberg SA. Shedding light on immunotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1461-3.
14. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8:299-308.

15. Juretić A, Šarić N, Pleština S. Imunoterapija, genska i hormonska terapija. U: Stanec S, Stanec Z, ur. *Melanom*. Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada; 2006, str. 277-93.
16. Agarwala SS, Neuberg D, Park Y, Kirkwood JM. Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group. *Cancer* 2004;100:1692-8.
17. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. 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.
18. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-7.
19. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, et al. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol* 25(18S):478s, 2007 (suppl; abstr 8526).
20. Wheatley K, Ives NJ, Lorigan P. Does adjuvant vaccine therapy really have activity in malignant melanoma? *J Clin Oncol* 2007;25:4693; author reply 4693-5.
21. Garbe C, Radny P, Linse R, et al. Adjuvant low-dose interferon alpha2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol* 2008; in press.
22. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. EORTC 18991. Long-term adjuvant pegylated interferon-alpha2b (PEG-IFN) compared to observation in resected stage III melanoma, final results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 25(18S), 2007 (suppl; abstr 8504).
23. Morton DL, Mozzillo N, Thompson JF, et al. An international randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *J Clin Oncol* 25(18S):474s, 2007 (suppl, abstr 8508).

SUSTAVNO LIJEČENJE REZIDUALNOG, RECIDIVIRAJUĆEG I METASTATSKOG MELANOMA

Nina Dabelić, Zvonko Kusić

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu
Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Sažetak

Melanom, premda čini manje od 10% zloćudnih kožnih tumora, uzrokuje oko 80% smrti od istih. S većim stadijem primarnog tumora raste i opasnost od limfogene i hematogene diseminacije bolesti. Bolesnici s udaljenim metastazama u koži i potkožju te u udaljenim limfnim čvorovima imaju znatno dulje preživljenje u odnosu na bolesnike s metastazama u visceralnim organima, kostima ili bolesnike s povišenom vrijednošću LDH. Bolesnici s plućnim metastazama po prognozi se nalaze između ove dvije skupine. Medijan preživljenja kod hematogene diseminacije iznosi oko 6 – 9 mjeseci (prosječno 7,5 mjeseci), premda su zabilježena i dulja preživljenja. Prirodni tijek bolesti i osobine bolesnika važniji su za ishod u slučaju proširenog melanoma od provedenog liječenja, uslijed relativne rezistentnosti melanoma na sustavno liječenje. Stope odgovora na sustavnu terapiju su nezadovoljavajuće niske (prosječno 10%-20%). Neka sijela udaljenih metastaza bolje reagiraju na sustavno liječenje od drugih – koža, potkožje i udaljeni limfni čvorovi, te plućne metastaze. Međutim, odgovor je najčešće parcijalan i kratkotrajan. Petogodišnje preživljenje u bolesnika s hematogenim rasapom melanoma prosječno je manje od 5% (najviše 10% - 15%). Glavna indikacija za sustavno liječenje melanoma kod uznapredovale bolesti jest prisutnost hematogene diseminacije. Oblici sustavnog liječenja melanoma su imunoterapija, kemoterapija (mono- ili poli-), te u manjoj mjeri i manje značajno – hormonska terapija. Kombinacija imunoterapije i kemoterapije naziva se biokemoterapija (imunokemoterapija). Imunoterapijom se pokušava modificirati imunološki odgovor primjenom interleukina 2 (IL-2) ili/i interferona alfa-2 (IFN α -2). Dozno ovisna toksičnost imunoterapije predstavlja najveći ograničavajući čimbenik njezine primjene. Kombinacija se nije pokazala učinkovitijom od primjene pojedinačnog lijeka. Nekoliko skupina citostatika pokazuje određenu učinkovitost u liječenju melanoma (alkilirajuća sredstva: dakarbazin-DTIC i temozolomid, derivati nitrozoureje, soli platine, vinka-alkaloidi te taksani). Za sada nema sigurnih i konzistentnih dokaza da liječenje kemoterapijom dovodi do znatnijeg produljenja preživljenja u bolesnika s metastatskim melanomom, neovisno o primijenjenom protokolu. Biokemoterapijom se postiže veća stopa terapijskog odgovora, ali uglavnom kratkog učinka, uz isto ili čak kraće ukupno preživ-

ljenje u odnosu na kemoterapiju samu, uvelike zbog češćih i težih nuspojava. Temeljem svega navedenog, monokemoterapija dakarbazinom se još uvijek smatra standardnim liječenjem većine bolesnika s uznapredovalim melanomom. Primjenom polikemoterapije ili biokemoterapije nije postignuta dobit u ukupnom preživljenju.

Ključne riječi: melanom, imunoterapija, kemoterapija, biokemoterapija

Melanom je najzloćudniji tumor kože i jedan od najzloćudnijih tumora uopće. Čini manje od 10% svih zloćudnih tumora kože, ali odgovoran je za oko 80% smrti uzrokovanih zloćudnim kožnim tumorima.

Njegova učestalost posljednjih je desetljeća višestruko porasla. Najvažniji način liječenja lokoregionalno ograničene bolesti je operacija. Što je veći stadij primarnog tumora po Clarku i Breslowu, odnosno što je veći njegov T-stadij prema TNM-klasifikaciji, raste i opasnost od limfogene, a potom i hematogene diseminacije bolesti.

Bolesnici s dijagnosticiranom hematogenom diseminacijom klasificiraju se prema **TNM-klasifikaciji** ovisno o lokalizaciji metastaza i vrijednosti serumske laktat-dehidrogenaze (LDH). Uzimanje u obzir vrijednosti LDH kao parametra u klasifikaciji iznimka je u odnosu na ostale zloćudne tumore, a ukazuje na njezinu iznimnu važnost za prognozu bolesnika. Naime, bolesnici s povišenim razinama LDH imaju statistički značajno lošije preživljenje u odnosu na one s urednim vrijednostima (medijan preživljenja kod povišenog LDH iznosi 6 mjeseci, u usporedbi s 11,5 mjeseci u bolesnika s normalnim vrijednostima LDH). Isto tako, obrada AJCC-ove (American Joint Committee on Cancer) baze podataka pokazala je da bolesnici s udaljenim metastazama u koži i potkožju, te u udaljenim limfnim čvorovima (tzv. nevisceralne metastaze), imaju znatno dulje preživljenje u odnosu na bolesnike s metastazama u visceralnim organima ili u bolesnika s povišenom vrijednošću LDH. Bolesnici s plućnim metastazama po prognozi se nalaze između ove dvije skupine.

S obzirom na navedeno, TNM-klasifikacija za udaljeni rasap bolesti kod bolesnika s melanomom je sljedeća:

- M0 – nema udaljenih metastaza
- Mx – prisutnost udaljenih metastaza ne može se odrediti
- M1a – udaljene kožne i potkožne metastaze, te metastaze u udaljenim limfnim čvorovima
- M1b – metastaze u plućima
- M1c – metastaze u ostalim organima, ili povišena vrijednost LDH (bez obzira na sijelo udaljenih metastaza)

Najčešća **sijela** udaljenih metastaza su: koža, potkožje, udaljeni limfni čvorovi (tzv. nevisceralne metastaze) – u 40% - 60%, pluća – u 18% - 36%, jetra – u 14% - 20%, mozak – u 12% - 20%, kosti – u 11% - 17%, crijevo – u 1% - 7%, te u po <1% ostali organi (srce, gušterača, nadbubrežne žlijezde, bubreg, štitnjača...). Smatra se da melanom može metastazirati u praktički svaki organ.

Nažalost, kad se pojave udaljene metastaze, prognoza bolesnika se drastično pogoršava – medijan preživljenja ovih bolesnika iznosi oko 6 – 9 mjeseci (prosječno 7,5 mjeseci), premda su zabilježena i dulja preživljenja – do 18 mjeseci, što ovisi o više čimbenika.

Prognostički čimbenici u bolesnika s hematogenom diseminacijom bolesti su sljedeći – već spomenuti sijelo metastaza i razina LDH, broj metastaza, broj zahvaćenih različitih metastatskih sijela, spol (prema većini istraživanja, premda ne svima, žene imaju bolju prognozu), vrijeme do pojave udaljenih metastaza, stadij bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze, eventualna operabilnost metastaza, opće stanje bolesnika itd.

Ishod bolesti, općenito gledajući, pa tako i u liječenju melanoma, ovisi o više čimbenika čiji se utjecaj međusobno isprepliće – o osobinama bolesnika (općem stanju, koji se može izraziti tzv. ECOG ili Karnofsky – performance statusom, laboratorijskim nalazima kao posrednim pokazateljima funkcije vitalnih organa, osobito jetre i bubrega, te koštane srži, tj. hematopoeze, čije funkcije moraju biti zadovoljavajuće za provođenje sustavnog liječenja, funkciji imunološkog sustava bolesnika...), o prirodnom tijeku bolesti, jer nisu svi melanomi jednakog zloćudnog potencijala, čak i kad već nastupi metastatska bolest, te o provedenom liječenju. Nažalost, kad je riječ o melanomu, prirodni tijek bolesti i osobine bolesnika važniji su za ishod u slučaju proširene bolesti od provedenog liječenja. Razlog tome je relativna rezistentnost melanoma na sustavno liječenje. Stope odgovora (RR od engl. response rates) na sustavnu terapiju su nezadovoljavajuće niske – u prosjeku se kreću između 10% i 20%. Treba istaknuti da neka sijela udaljenih metastaza u prosjeku bolje reagiraju na sustavno liječenje od drugih – riječ je o takozvanim nevisceralnim metastazama, gdje ubrajamo kožu, potkožje i udaljene limfne čvorove, te o plućnim metastazama, kada stope odgovora po nekim studijama mogu doseći od 30% do čak 50%. Međutim, čak i u bolesnika koji odgovore na neki od oblika sustavnog liječenja, odgovor je najčešće samo parcijalan, a ne kompletan, te relativno kratkotrajan.

Petogodišnje **preživljenje** u bolesnika s hematogenih rasapom melanoma u prosjeku je manje od 5% (najviše 10% - 15%). U iznimnim slučajevima, bolesnici, premda s udaljenim metastazama, tj. u stadiju IV. bolesti, mogu imati indolentan klinički tijek, potpuno biološki različit od ogromne većine bolesnika s uznapredovalom bolesti.

U današnje vrijeme, za procjenu učinkovitosti pojedinog načina liječenja, ravnamo se principom *medicine bazirane na dokazima* (engl. evidence based medicine) umjesto prethodnog čestog oslanjanja na empiriju, „intuiciju“ i slično. Tijekom odluke o provođenju određenog liječenja, osim njegove učinkovitosti, ne smije se zanemariti niti kvaliteta života bolesnika tijekom primanja određene terapije, te njezina potencijalna, čak i životno ugrožavajuća toksičnost, osobito imajući na umu vrlo skromne rezultate sustavnog liječenja u terapiji melanoma. S praktične strane, moramo imati na umu i činjenicu da neki od lijekova koji se već relativno dugo rabe u terapiji melanoma, poput npr. temozolomida, ili taksana, još uvijek nisu registrirani za njegovo liječenje, ne samo od strane HZZO-a, nego niti od strane američke (FDA) ili europske (EMA) agencije za lijekove, a mnogi od njih su teško dostupni.

U slučaju lokoregionalne rezidualne ili recidivirajuće bolesti koja se ne može uspješno izliječiti operacijom i / ili radioterapijom, dolazi u obzir sustavno liječenje melanoma. Međutim, glavna indikacija za sustavno liječenje melanoma u slučaju dokazano prisutne bolesti u organizmu (za razliku od adjuvantne sustavne terapije) jest prisutnost hematogene diseminacije bolesti.

Oblici sustavnog liječenja dokazano prisutnog melanoma u organizmu su **imunoterapija, kemoterapija** – pojedinačno ili u različitim kombinacijama, te u manjoj mjeri i manje značajno – **hormonska terapija**, koja se u pravilu ne daje sama, već najčešće u kombinaciji s kemoterapijom, ili u nekim kliničkim studijama, u kombinaciji s kemoterapijom i s imunoterapijom. Kombinacija imunoterapije i kemoterapije (sa ili bez eventualnog dodatka hormonske terapije) naziva se **biokemoterapija (imunokemoterapija)**.

Za razliku od uvriježenih i općeprihvaćenih algoritama u sistemskom liječenju mnogih zloćudnih bolesti, u liječenju bolesnika s metastatskim melanomom, zbog relativne rezistentnosti na postojeće citostatske i imunološke agense, nema jasno definiranog i općeprihvaćenog standarda sustavnog liječenja, niti kemoterapijskog niti imunoterapijskog ili biokemoterapijskog, tako da pristup liječenju često ovisi o drugim čimbenicima, koji, osim objektivnih parametara koji uključuju bolesnikovo opće stanje i laboratorijske nalaze, sijelu (sijelima) metastatske bolesti, uključuju i čimbenike kao što je kliničko iskustvo i tradicija te opremljenost ustanove.

Kad je riječ o primjeni **imunoterapije** u sustavnom liječenju dokazano prisutnog melanoma u organizmu, riječ je o pokušajima modifikacije imunološkog odgovora.

Može se primijeniti terapija interleukinom 2 (IL-2) ili / i interferonom alfa-2 (IFN α -2).

Načini provođenja imunoterapije (protokoli, doze) vrlo su slični onima koji se rabe u adjuvantnoj primjeni. Općenito gledajući, toksičnost imunoterapije, koja je dozno ovisna, predstavlja čimbenik koji nas najviše ograničava u njezinoj primjeni.

Interleukin 2 (IL-2, aldesleukin) možda je najučinkovitiji pojedinačni lijek u bolesnika s visceralnim metastazama. Najčešće se koristi tzv. visokodozni protokol interleukina 2, kada se primjenjuje 600 000 IU/kg u 15-minutnim intravenskim infuzijama svakih 8 sati, ukupno 14 doza. Ovim protokolom postiže se stopa odgovora u 15% do 20% bolesnika, koja je u mnogih dugotrajna. Analiza američkog Nacionalnog instituta za rak (NCI) pokazala je čak i 50%-tnu stopu odgovora u bolesnika s metastazama ograničenim na kožu i potkožje. Veliki nedostatak interleukina 2, koji značajno ograničava njegovu primjenu je njegova velika toksičnost. Njegova primjena povezuje se s tzv. sindromom curenja iz kapilara (engl. capillary leak syndrome), što može prouzročiti hipotenziju, retenciju tekućine, hipoperfuziju bubrega i jetre, plućni edem, te može rezultirati čak i smrtnim ishodom. Stoga visokodozni protokol obavezno zahtijeva hospitalizaciju, vrlo pažljivo praćenje bolesnika i njegovu primjenu samo u visokospecijaliziranim ustanovama s posebno obučanim i iskusnim osobljem i svom potrebnom opremom za zbrinjavanje bolesnika u slučaju ozbiljnih nuspojava. Mogu se primjenjivati i neki drugi protokoli – npr. kontinuirana infuzija (18 MIU/m² tijekom 24 sata tijekom pet uzastopnih dana), također obvezno u sklopu bolničkog liječenja uz pažljivo praćenje bolesnika.

Srednja doza interleukina 2 (22 MIU/m² tijekom 15-minutne infuzije kroz pet uzastopnih dana tijekom dva uzastopna tjedna) može se davati uz niske doze ciklofosfamida, moguće ju je aplicirati ambulantno, ali uz adekvatnu premedikaciju i svakodnevne preglede bolesnika.

Uloga niskih doza interleukina 2 supkutanom primjenom je nejasna; neki istraživači smatraju da niskodozni protokoli rijetko dovode do trajnijih terapijskih odgovora. Potrebno je napomenuti da se u starijoj literaturi doze interleukina 2 nisu izražavale jedinicama SI-sustava, te o tome treba voditi računa kako ne bi došlo do zabune.

Interferon alfa-2, IFN α -2 (alfa-2b ili alfa-2a) ispitivao se u širokom rasponu doza, protokola i načina primjene. Najčešće se preporuča visokodozni protokol identičan onom koji se koristi u adjuvantnoj primjeni (tzv. induksijska doza tijekom prva četiri tjedna – i.v. primjena interferona alfa-2 u dozi od 20 MIU/m²/dan kroz 5 dana u tjednu – od ponedjeljka do petka; potom tzv. doza održavanja tijekom narednih 48 tjedana ili dulje – s. c. primjena interferona alfa-2 u dozi

od 10 MIU/m²/dan triput tjedno – svaki drugi dan). Stope odgovora kreću se od 10% do 15% u različitim studijama. Neki bolesnici imaju stabilnu bolest tijekom više mjeseci, pa čak i dulje. Neki istraživači smatraju da visokodozni protokoli primjene interferona alfa-2 djeluju prvenstveno inhibirajući proliferaciju tumorskih stanica, dok niže doze (≤ 5 MIU/m² supkutano) mogu imati imunostimulacijski učinak na organizam. Primjena visokih doza interferona alfa-2 ograničena je pojavom ozbiljnih nuspojava – najčešće tzv. sindroma poput gripe (engl. flu like syndrome), koji se očituje općom malaksalošću, visokom vrućicom, jakim glavoboljama, bolovima u mišićima, kostima i zglobovima, gubitkom apetita..., potom jak psihički depresivni poremećaj, koji može dovesti do suicidalnih ideja i posljedičnog samoubojstva, porast jetrenih transaminaza...

S obzirom da je riječ o dozno-ovisnim nuspojavama, primjenom tzv. intermedijarnih ili čak niskih doza interferona alfa-2, ili pak privremenim prekidom njegove primjene, nuspojave se smanjuju, no postavlja se pitanje učinkovitosti takvog liječenja.

Unatoč kliničkim studijama faze II., koje su upućivale da bi *kombinacija primjene interleukina 2 i interferona alfa-2* mogla biti učinkovitija od njihove pojedinačne primjene, kliničke studije faze III. nisu to potvrdile, tako da se u ovom trenutku smatra da kombinacije interleukina 2 i interferona alfa-2 nemaju prednosti pred njihovom pojedinačnom primjenom glede ishoda bolesti, uz značajno veću toksičnost primjenom kombinacije ovih dvaju lijekova.

Kemoterapija je druga mogućnost sustavnog liječenja melanoma, bilo da se primjenjuje kao monokemoterapija ili kao polikemoterapija, kombinacijom više citostatika. Nekoliko je skupina lijekova pokazalo određenu, premda skromnu učinkovitost u liječenju melanoma. To su alkilirajuća sredstva dakarbazin (DTIC) i u novije vrijeme, njegov peroralni derivat temozolomid, derivati nitrozoureje, soli platine, vinka-alkaloidi te taksani.

Nažalost, još uvijek nema sigurnih i konzistentnih dokaza da sustavno liječenje kemoterapijom dovodi do znatnijeg produljenja preživljenja u bolesnika s metastatskim melanomom, neovisno o primijenjenom kemoterapijskom protokolu.

Tijekom više od 30 godina kliničke primjene, **dakarbazin** (DTIC = dietil-triazeno-imidazol karboksamid), ostao je do današnjeg dana tzv. „zlatni standard“ u liječenju bolesnika s uznapređovalim melanomom. Riječ je o alkilirajućem sredstvu. Objektivni odgovor na primjenu dakarbazina postiže se najčešće u svega 10% - 20% bolesnika, a i tada je odgovor na liječenje uglavnom ograničena trajanja, uz tek iznimne potpune i trajne remisije bolesti. Standardni kemoterapijski protokol primjene dakarbazina može biti petodnevni, kad se primjenjuje 250 mg/

m²/dan 1.-5. dan u kratkotrajnim infuzijama svaka četiri tjedna ili jednodnevni, kad se aplicira 800 – 1000 mg/m² u infuziji jednodnevno svaka četiri tjedna. Ova dva protokola ne razlikuju se niti po terapijskom odgovoru niti po učestalosti nuspojava. Nakon intravenske primjene, dolazi do biotransformacije dakarbazina u spoj mitozolomid, što je proces koji se odvija u jetri. Mitozolomid je zapravo aktivni derivat dakarbazina koji posjeduje antitumorski učinak.

Primjena dakarbazina ne povećava medijan preživljenja bolesnika s metastatskom bolešću, uz i nadalje vrlo nisko (ispod 5%) petogodišnje preživljenje. Najčešća nuspojava dakarbazina je mijelotoksičnost, no ona je umjerena i nema kumulacijski učinak. Također se često javljaju mučnina i povraćanje, što se može uspješno suzbijati odgovarajućom premedikacijom.

Temozolomid je noviji alkilirajući pripravak, derivat je dakarbazina, no u njega se pretvorba u aktivni metabolit mitozolomid, za razliku od dakarbazina, kada je potrebna metabolička aktivacija, odvija spontanom hidrolizom *in vivo*. Ima nekoliko prednosti – primjenjuje se peroralno uz 100%-tnu bioraspoloživost, sposobnost značajnog prodora u CNS kroz hematoencefalnu barijeru (30% – 40% vrijednosti koncentracije u plazmi), njegov farmakokinetički profil neovisan je o dobi, funkciji bubrega i jetre, a klirens neovisan o eventualnoj istovremenoj uporabi lijekova koji se često popratno primjenjuju kao simptomatska terapija, osobito u bolesnika s moždanim metastazama – kortikosteroida, antikonvulziva, antiemetika. Posjeduje širok spektar antitumorske aktivnosti te pokazuje relativno nisku toksičnost (najčešća je blaga do umjerena, reverzibilna mijelotoksičnost). Protokol primjene sastoji se od peroralne aplikacije 150-200 mg/m²/dan 1. – 5. dan svaka četiri tjedna, no istražuju se drugi, produljeni načini primjene, za koje se pretpostavlja da bi se mogli pokazati učinkovitiji zbog farmakokinetike temozolomida – tjedan dana uzimanja pa tjedan dana stanke i tako naizmjenično (studija EORTC-a Melanoma Group) ili kontinuirano uzimanje tijekom 6 tjedana u dvostruko nižoj dozi uz dodatak talidomida, uz ponavljanje ciklusa svakih 10 tjedana. Unatoč tome što se u svijetu relativno često primjenjuje u bolesnika s melanomom, te se čak spominje u mnogim smjernicama, bitno je napomenuti da za sada temozolomid nije u svijetu ni u nas registriran za ovu indikaciju, tj. u bolesnika s melanomom!

Derivati nitrozoureje, koji se također primjenjuju u liječenju melanoma su: karmustin (BCNU), lomustin (CCNU) te fotemustin. Izgleda da fotemustin ima nešto veću učinkovitost u usporedbi s drugim derivatima nitrozoureje, no ne značajno. Ovi se lijekovi najčešće primjenjuju u sklopu polikemoterapijskih protokola u bolesnika s melanomom, no mogu se aplicirati i kao monokemoterapija.

Terapijski odgovor ne razlikuje se od onoga primjenom monokemoterapije dakarbazinom, uz izraženiju i kumulacijsku mijelotoksičnost. Važno je napomenuti da je riječ o citostaticima koji su topljivi u lipidima, te posjeduju određenu sposobnost prodora kroz hematoencefalnu barijeru, stoga mogu polučiti terapijski učinak i u bolesnika s metastazama u CNS-u (tumorski odgovor postiže se u do 25% bolesnika).

Soli (analozi) platine također pokazuju određenu antitumorsku aktivnost u liječenju bolesnika s melanomom; to su cisplatin i karboplatin. Njihova učinkovitost, međutim, niža je no nakon primjene dakarbazina te se u pravilu primjenjuju u sklopu polikemoterapijskih protokola. Najozbiljnije nuspojave soli platine su kardiotoksičnost te nefrotoksičnost, koje su izraženije kod cisplatine nego kod karboplatine, uz već uobičajenu mijelotoksičnost, gastrointestinalne nuspojave poput mučnine i povraćanja, pojave alopecije itd.

Vinka-alkaloidi (vinblastin, vinkristin, vindesin) također se mogu primjenjivati u bolesnika s melanomom, uz slabiji antitumorski učinak u usporedbi s dakarbazinom, u pravilu u sklopu polikemoterapijskih protokola. Objektivni terapijski odgovor može se očekivati u najviše 15% bolesnika.

Taksani – paklitaksel i docetaksel, lijekovi čiji se mehanizam djelovanja temelji na učinku na mikrotubule, a spadaju u skupinu biljnih alkaloida, pokazuju skromnu antitumorsku aktivnost u liječenju bolesnika s melanomom, nisu registrirani za ovu indikaciju, a kada se primjenjuju, to je uglavnom u sklopu polikemoterapijskih protokola.

Skromni i razočaravajući rezultati primjene monokemoterapije naveli su istraživače još sredinom 1970-ih godina, a osobito 1980-ih, na razvoj **polikemoterapijskih protokola** za koje se očekivalo da će polučiti bolji terapijski odgovor i dulje preživljenje u usporedbi s monokemoterapijom dakarbazinom. Dva najčešća polikemoterapijska protokola u primjeni su tzv. Dartmouth-protokol (CBD(T)) te CVD-protokol. Nažalost, unatoč obećavajućim rezultatima ranih kliničkih studija faze II., koje su pokazivale poboljšanje objektivnog odgovora na terapiju čak na 30% - 50%, to se nije potvrdilo u kliničkim studijama faze III., te je odgovor na terapiju ostao i dalje nezadovoljavajuće nizak (10% - 30%) i kratkog trajanja, učestalost potpunog odgovora i nadalje niska, a medijan preživljenja, u usporedbi s monokemoterapijom dakarbazinom, ostao je isti, uz prisutnu veću toksičnost primjenom polikemoterapije.

Dartmouth-protokol – CBD(T) – obuhvaća primjenu cisplatine (25 mg/m² 1.-3. dan), karmustina tj. BCNU (150 mg/m² 1. dan svaki drugi ciklus), dakarba-

zina (220 mg/m^2 1. – 3. dan), bez ili s dodatkom tamoksifena (započinje se davati tjedan dana prije početka kemoterapije i uzima tijekom njezina cjelokupnog trajanja u dozi od 20 – 40 mg/dan peroralno), uz ponavljanje ciklusa svaka tri tjedna.

Dva su vjerojatna i moguća objašnjenja za primjenu tamoksifena kao dodatne **hormonske** (antiestrogenske) **terapije**, u pravilu u sklopu Dartmouth-protokola. U dijela melanomskih stanica dokazana je, naime, prisutnost estrogenskih receptora, međutim, za razliku od karcinoma dojke, upitna je njihova aktivnost u stanicama melanoma.

Osim toga, smatra se da tamoksifen može djelovati kao inhibitor p-glikoproteinske pumpe (koja je jedan od mehanizama razvoja rezistencije na kemoterapiju). Unatoč obećavajućim rezultatima ranih i malih studija faze II., većim randomiziranim studijama nije potvrđena opravdanost primjene tamoksifena niti u jednoj kombinaciji niti samostalno, već samo povećana toksičnost.

CVD-protokol – obuhvaća primjenu cisplatine (20 mg/m^2), vinblastina (2 mg/m^2) i dakarbazina (800 mg/m^2) 1. – 4. dan svaka tri do četiri tjedna.

Polikemoterapijski protokoli često se primjenjuju nakon neuspjeha, tj. progresije bolesti na monokemoterapiju dakarbazinom, no navedeno varira od ustanove do ustanove.

Bolji terapijski odgovor na kemoterapiju postiže se u bolesnika s tzv. nevisceralnim metastazama (koža, potkožje, limfni čvorovi), nešto manji u bolesnika s plućnim metastazama, dok se u prosjeku, najslabiji odgovor na kemoterapiju može očekivati u bolesnika s jetrenim i koštanim metastazama. Učinak, barem djelomičan, na metastaze u mozgu, može se očekivati samo u onih citostatika koji posjeduju sposobnost prodora kroz hematoencefalnu barijeru, kao što je to slučaj kod temozolomida, te u mnogo manjoj mjeri vinka-alkaloida.

Biokemoterapija (imunokemoterapija), obuhvaća različite kombinacije imunološke terapije i kemoterapije, kojom se nastojalo poboljšati učinak liječenja, koji je kod pojedinačne primjene navedenih oblika terapije bio skroman.

Meta-analiza 20 randomiziranih kliničkih studija, koja je uključila 3273 bolesnika, a uspoređivala je monokemoterapiju dakarbazinom s polikemoterapijom, oboje sa ili bez dodatka imunoterapije, pokazala je da kombinacija dakarbazina i interferona alfa-2 dovodi do 53% bolje tumorske stope odgovora, nego primjenom samo dakarbazina, no bez statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju.

U prosincu 2007. objavljeni su rezultati velike meta-analize koja je analizirala rezultate studija provedenih tijekom 40 godina (rujan 1966. – rujan 2006.), a koje su uspoređivale određeni kemoterapijski protokol, te isti kemoterapijski

protokol uz dodatak nekog od imunoloških načina liječenja. Nakon postavljenih ulaznih kriterija, u meta-analizu uključeno je 18 kliničkih studija s ukupno 2621 bolesnika koje su zadovoljile postavljene kriterije. Praćen je parcijalni odgovor na terapiju, kompletni odgovor, odnosno ukupni odgovor. Rezultati su, za sve gore navedene parametre, ukazali na statistički značajno bolji odgovor na terapiju primjenom biokemoterapije, premda bez sigurne razlike u medijanu trajanja odgovora. Statistički značajno bolji odgovor na terapiju, nije se međutim, odrazio na najbitniji parametar koji ukazuje na prednost jedne vrste liječenja pred drugom, a to je ukupno preživljenje bolesnika, koje je ostalo praktički isto ($p=0.9$), uz povećanu toksičnost primjenom biokemoterapije.

Spomenuta meta-analiza zapravo je s većom snagom dokaza potvrdila rezultate prethodnih pojedinačnih istraživanja, kojima se uočilo da kombinacije različitih oblika kemoterapije (mono- ili poli-) dodatkom interferona alfa-2 i/ili interleukina 2, primjenjivanih u različitim dozama, postižu veći postotak terapijskog odgovora, ali uz uglavnom kratko trajanje odgovora, te isto ili čak kraće ukupno preživljenje u odnosu na kemoterapiju samu, što se u velikoj mjeri pripisuje povećanoj učestalosti težih nuspojava.

Temeljem navedenog, u zaključku spomenute meta-analize, navodi se, kako u nedostatku dokaza o dobiti u preživljenju primjenom biokemoterapije, monokemoterapija se trenutno smatra standardnim liječenjem većine bolesnika s uznapredovalim melanomom, osim ako je bolesnik uključen u kliničku studiju!

ZAKLJUČAK

U današnje vrijeme, kada smo svjedoci značajnih napredaka u sustavnoj terapiji mnogih zloćudnih tumora, moramo prihvatiti činjenicu da su mogućnosti standardnoga sustavnog onkološkog liječenja melanoma i nadalje nezadovoljavajuće i vrlo skromne, uz niske stope terapijskog odgovora, te najčešće parcijalni i kratkotrajni učinak terapije. Monokemoterapija dakarbazinom još se uvijek smatra standardnim liječenjem većine bolesnika s uznapredovalim melanomom. Primjenom polikemoterapije ili biokemoterapije nije postignuta dobit u ukupnom preživljenju.

Stoga se ne može dovoljno istaknuti značaj i važnost uključivanja prikladnih bolesnika u kliničke studije, kad god je to moguće, osobito bolesnika s metastatskim melanomom.

Literatura

1. Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN. Chemotherapy and biochemotherapy. In: Cutaneous melanoma, Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-J. (eds.) Quality Medical Publishing, Inc. St. Louis, Missouri 2003;Part VI:589-604.
2. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-16.
3. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6(Suppl 1):S11-4.
4. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
5. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-51.
6. Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma; what have we learnt in 30 years. *Eur J Cancer* 2004;40:1825-36.
7. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomized clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748-59.
8. National Comprehensive Cancer Network (homepage on the Internet). Fort Washington, FL: National Comprehensive Cancer Network (updated 2007 April 30; cited 2008 Jan 15). Available from: <http://www.nccn.org>.
9. U.S. National Institutes of Health. National Cancer Institute (homepage on the Internet). Bethesda, FL: National Cancer Institute (updated 2007 May 22, cited 2008 Jan 15). Available from: <http://www.cancer.gov>.
10. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001;11:75-81.
11. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: A meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5426-34.
12. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin and IFN-alpha-2b with or without IL-2 in metastatic melanoma: A randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-55.
13. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-7.
14. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Res* 2000;10:81-92.

15. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-66.
16. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106:375-82.
17. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2083-90.
18. Sasse A, Sasse E, Clark L, et al. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
19. Schwartzentruer DJ, Rosenberg SA. Interleukins. In: Cutaneous melanoma, Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-J. (eds.) Quality Medical Publishing, Inc. St. Louis, Missouri 2003;Part VI:623-43.
20. Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1969-77.

PRIMJENA TELETERAPIJE U LIJEČENJU MELANOMA

Tonko Herceg, Mladen Solarić

Služba za radioterapijsku onkologiju, Klinika za tumore, Zagreb

Sažetak

Zračenje melanoma koristi se u združenom pristupu liječenja melanoma. Primarna radioterapija u smislu liječenja melanoma nije našla mjesto u standardnim protokolima liječenja. Kad god je moguće, prednost se daje radikalnom kirurškom tretmanu. Ang i suradnici uveli su adjuvantnu radioterapiju kao standard liječenja melanoma glave i vrata uz pozitivne limfne čvorove, a nakon disekcije vrata. Dokazana je je bolja kontrola bolesti, ali bez utjecaja na ukupno preživljenje. U kliničkoj praksi najveća je uloga zračenja u pali-jativnom liječenju metastatskog melanoma u mozgu, kostima, paketa pozitivnih limfnih čvorova te kožnih i potkožnih depozita. Često dobar odgovor na zračenje znatno poboljšava kvalitetu života bolesnika s diseminiranim melanomom. Nakon eksperimentalnih radova Trotta i suradnika predlažu se veće pojedinačne doze u zračenju melanoma. Jedna od preporučenih shema je 5 Gy dva puta tjedno u šest frakcija, što se pokazalo učinkovito kako u adjuvantnom, tako i u pali-jativnom tretmanu. Zbog bioloških osobnosti melanoma uvode se i novi pokušaji u liječenju melanoma kao što je kombinacija zračenja i hipertermije, osobito u slučajevima uznapredovale bolesti. Pri sadašnjim mogućnostima liječenja ove bolesti potrebno je koristiti sva raspoloživa sredstva u združenom pristupu protiv melanoma.

Ključne riječi: melanom, radioterapija

Tema ovog članka je primjena teleterapije u liječenju melanoma. Teleradioterapija podrazumijeva izvor zračenja koji je udaljen od mjesta aplikacije. Danas se koriste linearni akceleratori različitih energija elektrona i fotonskih snopova.

U primarnom liječenju melanoma na prvom je mjestu kirurška ekscizija sa adekvatnim sigurnosnim rubom. Primarna radioterapija dolazi u obzir kada kirurški zahvat nije moguć iz bilo kojeg razloga, bilo lošeg općeg stanja bolesnika, nepovoljnog smještaja ili veličine tumora koji ne dopušta radikalni kirurški tretman. Povijesna je zablude da je melanom radiorezistentan tumor. Dobra se lokalna kontrola postiže aplikacijom radikalne doze zračenja. U radikalnom tretmanu apliciraju se doze do 70 Gy. Mnoge su kontroverze o načinu aplikacije doze zbog biologije tumora te rezultata postignutih hipofrakcioniranjem s većim pojed-

načnim dozama. Brojne studije nisu pokazale razlike u odgovoru na standardno frakcioniranje u odnosu na hipofrakcioniranje. U praksi se danas koristi i jedan i drugi način frakcioniranja. Bolja kontrola aplikacije doze zračenja u odnosu na ciljni volumen te zaštitu organa od rizika postiže se 3-D konformalnom radioterapijom koja se u Hrvatskoj za sada prakticira jedino u Klinici za tumore.

Adjuvantna radioterapija u liječenju melanoma pomaže u lokalnoj kontroli bolesti. Brojne studije opravdavaju adjuvantnu radioterapiju u bolesnika s melanomom visokog rizika za lokoregionalni relaps bolesti. U skupinu visokog rizika za lokalni relaps ulaze obilježja: pozitivan mikroskopski rub preparata, debela primarna lezija sa ulceracijama i satelitozama, ekstrakapsularno širenje, zahvaćenost četiri ili više limfnih čvorova, zahvaćeni limfni čvor veći od 3 cm, povratna bolest te zahvaćeni limfni čvorovi vrata. Provođenje adjuvantnog zračenja standardnim frakcioniranjem ili hipofrakcioniranjem omogućava bolju lokalnu kontrolu te smanjenje lokalnih recidiva što znatno doprinosi kvaliteti života bolesnika, a pošteđuje ga izlaganju opetovanim kirurškim zahvatima. Treba pritom reći da je upitan utjecaj adjuvantne iradijacije na ukupno preživljenje radi pojave udaljenih metastaza.

Palijativna iradijacija melanomskih metastaza danas se vrlo učinkovito koristi za različita sijela. Incidencija metastaza u mozgu kod bolesnika s melanomom kreće se od 10% do 40 % prema kliničkim studijama dok je u obdukcijским serijama i znatno viša. Razvoj tehnologije omogućuje bolji multimodalni pristup za rješavanje metastaza melanoma. Kod pojedinačnih površinski smještenih metastaza u mozgu preporuča se neurokirurški tretman nakon kojeg slijedi radioterapija. Ovisno o stanju bolesnika može se provoditi stereotaksijsko zračenje pojedinih lezija ili radiokirurgija manjih lezija. Ovim se načinom postiže bolja lokalna kontrola uz maksimalnu poštedu zdravih moždanih struktura. Time se postiže i bolje preživljenje. Ako postoji diseminacija bolesti ili multiple moždane metastaze ili loše opće stanje bolesnika provodi se iradijacija cijelog mozga uobičajenim dozama zračenja 5×4 Gy ili 10×3 Gy. Medijan preživljenja ovih bolesnika kreće se između 3,6 i 4,1 mjesec.

Palijativna radioterapija je vrlo učinkovita kod različitih melanomskih metastaza u kosti a koristi se prvenstveno za smanjenje boli te prevenciju nastanka patoloških fraktura. Za antidolorozni učinak zračenja učinkovite su i jednokratne iradijacije dozom od 8 Gy što je posebno pogodno za nepokretne i teško mobilne bolesnike u općoj diseminaciji bolesti. U slučaju lošeg antidoloroznog učinka ili progresije iradijacija se može ponoviti u istoj jednokratnoj dozi od 8 Gy. Velika skandinavska studija pokazala je da nema razlike u postizanju antidoloroznog učinka ovim načinom ili standardnim frakcioniranjem.

Palijativna se radioterapija često koristi i radi različitih sijela u mekim tkivima te paketa limfnih čvorova u aksilama ili preponama koji znaju biti vrlo bolni radi kompresije na okolne strukture. Ovisno o veličini metastatskih depozita zračimo ili direktnim elektronskim poljima različitih energija ili nasuprotnim fotonskom snopovima. Način frakcioniranja i ukupna doza zračenja se individu- alno prilagođavaju.

U eksperimentalnim studijama sve se više iskušava i hipertermija, često u kombinaciji sa zračenjem. Hipertermija ima pritom dvostruki učinak i kao radio- senzibilizator i direktno na tumorsku stanicu.

ZAKLJUČAK

Teleterapija ima važnu ulogu u multimodalnom pristupu liječenja melanoma. Primjenom radikalne doze zračenja postiže se dobra lokalna kontrola u liječenju melanoma. Adjuvantno zračenje ima svoje mjesto u određenim indikacijama. Pa- lijativnim zračenjem postiže se bolja kvaliteta života bolesnika s metastatskom bolesti. U tijeku su studije združenog tretmana radioterapije i hipertermije koje će tek pokazati svoje mjesto u liječenju melanoma.

Literatura

1. Clifford Chao KS, Perez CA, Brady LW. Radiation oncology: Managment decisions. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1999.
2. Koh HK. Cutaneous melanoma. N Engl J Med 1992; 325:171.
3. Ballo MT, Ang KK. Radioterapy for cutaneus malignant melanoma. Oncology (Willi- son Park) 2004; 18(1): 99-107.
4. Chang DT, Amdur RJ, Moris CG, Medenhall WM. Adjuvant radiotherapy for cutaneo- us melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66 (4) : 1051-5.
5. Bafaloukos D, Gogas H: The treatment of brain metastases in melanoma patient. Can- cer Treat Rev 2004; 30(6):515-20.
6. Samlowski WE, Jansen RL, Shrieve DC: Multimodality managment of brain metastases in metastatic melanoma patients. Expert Rev Anticancer Ther 2007; 7(12):1699-705.
7. Kron BB, Bergman W, Coebergh JW, Ruiter DJ: Consensus on the management of ma- lignant melanoma of the skin in The Netherlands. Melanoma Res 1999; 9(3):207-12.
8. Overgaard J: The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy: Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16:535-549.
9. Šamija M, Krajina Z, Purišić A: Radioterapija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1996, 329-347.
10. Salman SM, Rogers GS: Prognostic factors in thin cutaneus malignant melanoma. J Dermatol Surg Oncol 1990; 16: 413.

PRIMJENA BRAHITERAPIJE U LIJEČENJU MELANOMA OKA

Ana Fröbe, Blanka Jakšić, Tomislav Bokulić, Mirjana Budanec,
Iva Mrčela, Ante Bolanča, Zvonko Kusić

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu,
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Sažetak

Melanom oka je rijetka bolest oka s vrlo velikom vjerojatnošću stvaranja udaljenih metastaza. Cilj liječenja je zaustaviti napredovanje bolesti i ograničiti bolest samo na oko. Standardni način liječenja je unazad stotinjak godina bio kirurško odstranjenje očne jabučice, enukleacija. U novije vrijeme, primjenom radioterapijskih metode liječenja postignuto je preživljenje jednako dobro kao i nakon enukleacije. Primjenom radioterapijske metode, brahiterapije oka episklernalnom pločicom, postiže se u 88%-98% bolesnika petogodišnja kontrola bolesti. Danas je najčešće u primjeni episklernalna pločica s jodom 125, J-125. Takav način liječenja ima prednosti pred enukleacijom jer je vid, premda reduciran, očuvan, i konačan gubitak vida nastaje postepeno tijekom godina, a ima i zadovoljavajući kozmetički učinak.

Ključne riječi: brahiterapija, melanom oka, episklernalna pločica, jod 125, I-125

UVOD

Brahiterapija je oblik radioterapije koji se primjenjuje u liječenju melanoma oka.

Tom metodom se radioaktivni izvor uvodi u tumor ili u neposrednu blizinu tumora te je tako moguće postići optimalan terapijski učinak, tj. primijeniti veliku dozu u tumoru uz poštedu okolnog zdravog tkiva.

Melanom oka se najčešće javlja u srednjoj očnoj ovojnici i to naročito u njenom stražnjem dijelu, žilnici – melanoma malignum chorioideae, a nešto rjeđe u zrakastom tijelu – melanoma malignum corporis ciliaris i u šarenici – melanoma malignum iridis.

Melanomi srednje očne ovojnice su nešto češći u muškaraca negoli u žena i prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u 2005. godini u Hrvatskoj je bilo 29 novootkrivenih slučajeva s incidencijom pojavljivanja od 0,7 na 100 000 stanovnika za oba spola.

U ranom stadiju bolesti bolesnici primjećuju skotom u vidnom polju i smanjenu vidnu oštrinu. Oftalmoskopski se na žilnici vidi kao oštro ograničena mrlja bez vidljive prominencije, a u uznapredovalom stadiju jasno prominira tumorsna tvorba preko koje prelaze mrežnične krvne žile i izgleda kao solidna mrežnična ablacija. Vrlo rijetko se može javiti u blizini papile i tada vrlo rano dolazi do znatnog smanjenja oštrine vida.

Povećani tumor uzrokuje i povišenje očnog tlaka, tj. sekundarni glaukom, i nastaju jaki bolovi. Do pojave sekundarnog glaukoma dolazi zbog povećanja sadržaja očne jabučice izazvanog naglim rastom tumora. U sljedećem stadiju melanom žilnice probija bjeloočnicu i prodire u orbitalno tkivo. Očni se tlak snižava, a bolovi se smiruju. .

Ako se melanom oka ne liječi, s vremenom metastazira u udaljene organe (mozak, jetra i koštana srž). Smisao terapije je pokušaj da se bolest zadrži samo na oku i tako spriječi udaljeno širenje.

LIJEČENJE MELANOMA OKA

Idealan način liječenja melanoma oka bi trebao biti takav da uništi tumor, očuva vid, bez nuspojava i omogućući dugo preživljenje.

Skupone koje preporučuju kirurško odstranjenje očne jabučice kao učinkovito liječenje ističu kako će nakon radioterapije, bez obzira na primijenjenu tehniku, biti određeni broj bolesnika s tumorom koji ne samo da imaju potencijalnu opasnost od ponovnog rasta tumora već i od nastanka metastaza.

U bolesnika s malim melanomom, T1 (< 2,5 mm visina, < 10 mm bazalni promjer) ne provodi se liječenje nego se oni prate. Većini bolesnika sa srednje velikim melanomom, T2 (2,5-10 mm visina, < 16 mm bazalni promjer) potreban je neki od oblika liječenja.

U posljednjih stotinjak godina standardni način liječenja bila je kirurška terapija, enukleacija, ili u proširenoj bolesti, orbitalna egzenteracija. Enukleacija rezultira eliminacijom vidljivog tumora i velikom vjerojatnošću lokalne kontrole bolesti. Ukoliko se tumor proširio kroz očnu jabučicu u orbitu, primjenjuje se ekstenzivnija resekcija i postoperativna radioterapija vanjskim snopom. Primjenom modernih tehnika radioterapije melanoma oka postiže se preživljenje jednako dobro kao i enukleacijom za isti stadij bolesti.

Brahiterapija je, kao oblik radioterapijske tehnike, učinkovit način liječenja melanoma stražnjeg dijela žilnice.

Primjenjuje se u obliku episklernalnog plaka s različitim radionuklidima (ru-tenij Ru-106, paladij Pd 103, iridij Ir-192, kobalt Co-60, jod I-125).

Tablica 1. Radionuklidi u brahiterapiji episklernalnom pločicom (Co-60=kobalt, Ir-192=iridij, I-125=jod, Ru-106=rutenij, Sr-90=stroncij)

Simbol	Poluvrijeme raspada	Sred. energ. (MeV)	Maks. energ. (MeV)
Co-60	5,26 god	1,250	–
Ir-192	74,2 dana	0,380	–
I-125	59,6 dana	0,028	–
Ru-106	367 dana	–	3,50 (beta)
Sr-90	28,7 god	–	0,54 (beta)

Povijesno gledano, do unazad 15-tak godina najčešće je bila u upotrebi episklernalna pločica s radionuklidom kobalt-60. S tim radionuklidom se postizala dobra lokalna kontrola bolesti ali se, zbog velike energije zračenja, oština vida tijekom vremena pogoršavala.

Zbog toga se u 80-tim godinama započelo s primjenom episklernalne pločice s jodom, I-125, jer ima manju energiju zračenja, pa su na taj način zaštićene zdrave strukture u oku (npr.leća).

Skupine koje zastupaju primjenu brahiterapije su suočene s mogućnošću da postoji povećan rizik od smrti zbog metastatske bolesti neposredno nakon zahvata (8% u dvije godine), međutim podaci pojedinačnih institucija izvještavaju o očuvanju vida s malom vjerojatnošću metastaziranja.

Indikacije za primjenu episklernalne pločice I-125:

1. vjerojatnost dobrog vida nakon terapije, što ovisi o veličini i smještaju tumora- a) tumor srednje veličine, tj. manje od 16 mm u najvećem promjeru i manje od 10 mm u visinu i b) udaljen najmanje 1-2 mm od optičkog živca ili makule.
2. bolesnici koji nemaju opisane uvjete mogu se liječiti brahiterapijom ukoliko a) nemaju dobro očuvan vid na suprotnom oku i b) ako bolesnik odbija enukleaciju.

Izrada episklernalne pločice I-125

Veličinu i smještaj tumora utvrđuju oftalmolozi te se primjenjuju različiti tipovi pločice. Jedan od tipova koji se primjenjuju u SAD-u je komercijalno izrađena „Nag“ očna pločica 0,6 mm debela od 18 karatnog zlata dostupna u različitim oblicima i veličinama. Promjer zakrivljenog dijela pločice je 12 mm kako bi se mogla prilagoditi očnoj jabučici. Unutarnja površina pločice je izdignuta 2 mm od površine jabučice kako bi se smanjila doza zračenja na skleru. U pločicu se umeću zrnca I-125, periferna doza na apeks tumora je 85-100 Gy.

Ugradnja episkleralne pločice

Oftalmolog i radioterapeut pregledaju bolesnika u općoj ili lokalnoj anesteziji primjenom direktne i indirektne oftalmoskopije. Nakon peritomije obilježe se rubovi tumora i postavi se tzv. dummy (neradioaktivna pločica) koja je veličinom i oblikom identična radioaktivnoj pločici I-125, na skleru preko tumora kako bi se utvrdila točna lokalizacija. Postave se šavi na skleri kako bi se osiguralo da pločica pokriva tumor i rub oko tumora 1-2 mm. Nakon toga se uklanja dummy i nadomješta sa steriliziranom radioaktivnom pločicom. Kada se željena doza isporučiti na tumor, pločica se uklanja u općoj ili lokalnoj anesteziji.

Propisivanje doze

Preporuke primjene doze koje je propisao COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study Group) za I-125 su u primjeni zadnjih petnaestak godina i predstavljaju standardne preporuke u liječenju melanoma oka episklernalnom pločicom. Propisivanje doze ovisi o točki u koju se doza propisuje, metodi propisivanja doze i o dozimetriji. COMS preporučuje dozu od 85 Gy na vrh tumora s brzinom doze od 0,43-1,05 Gy/sat. Međutim, pokazalo se da ukoliko se primjeni brzina doze manja od 0,6 Gy/sat ne postiže se dobra kontrola bolesti. Zbog toga je Američko društvo za brahiterapiju (American Brachytherapy Society – ABS) preporučilo da se u liječenju s I-125 primjeni brzina doze 0.60 – 1,05 Gy/sat i da se cijela doza isporučiti u 3-7 uzastopnih dana. Radioterapijski onkolog evaluira svakog bolesnika individualno i provjerava jesu li propisana doza i brzina doze odgovarajuće.

Rezultati randomizirane multicentrične studije

U pokušaju pronalaženja optimalnog načina liječenja melanoma oka, i usporedbe rezultata liječenja enukleacijom i brahiterapijom, provedena je klinička, prospektivna, randomizirana, multi-institucionalna studija, Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), koja uspoređuje učinak enukleacije i liječenje brahiterapijskom episklernalnom pločicom I-125. U studiju je bilo uključeno 1317 bolesnika u razdoblju od 12 godina s melanomom oka srednje veličine (bazalni promjer manje od 16 mm i visina 2,5 -10,0 mm) u kojih je provedena: grupa A - brahiterapija s I-125 i grupa B – enukleacija. Praćenje je provedeno svakih šest mjeseci prvih pet godina , a nakon toga jednom godišnje. Utvrđivano je vrijeme do pojave recidiva, metastaza i smrti (od melanoma i od drugih uzroka). U bolesnika s enukleacijom praćeni su simptomi i razvoj lokalnog recidiva i metastaza.

Za bolesnike u obje grupe, smrtnost je nakon 5 godina bila 19% i nakon 10 godina 35%.

Kumulativno je nakon 12 godina smrtnost bila 43% u bolesnika liječenih brahiterapijom i 41% u bolesnika s učinjenom enukleacijom. Dugogodišnje vrijeme praćenja bolesnika potvrdilo je rezultate ranijih nerandomiziranih studija da nema razlike u preživljenju između dvije grupe bolesnika s melanomom oka srednje veličine.

Komplikacije radioterapije

Komplikacije nakon liječenja episklernalnom pločicom ovise o radioterapijskim specifičnim čimbenicima (ukupna doza, brzina doze i volumen doze) i o tumor specifičnim čimbenicima (veličina tumora, smještaj tumora i biološki odgovor na radioterapiju). Komplikacije radioterapije se mijenjaju s vremenom. Najčešće kasne komplikacije su suho oko, neovaskularizacija irisa, sekundarni glaukom i katarakta. Rjeđe se javljaju strabizam, skleralna atrofija i optička neuropatija.

ZAKLJUČAK

Brahiterapija melanoma oka primjenom episklernalne pločice predstavlja učinkovit način liječenja bolesnika s melanomom stražnjeg dijela žilnice. Rezultati velike randomizirane studije pokazali su da ne postoje razlike u preživljenju između grupe bolesnika sa srednje velikim melanomom liječene kirurškim zahvatom i grupe u kojoj je provedena brahiterapija. Stoga su uspostavljene smjernice za primjenu brahiterapije u liječenju srednje velikog melanoma oka.

Literatura

1. Fontanesi J, Nag S. Brachytherapy for ocular disease. U: Principles and practice of brachytherapy, ur. Nag S. Futura Publishing Company, New York, 1997, 291-304
2. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Fullowill D, Fontanesi J, Finger T. The american brachytherapy society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2003; 56:544-555
3. Jensen AW, Petersen IA, Kline RW, Stafford SL, Schomberg PJ, Robertson DM. Radiation complications and tumor control after I-125 plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2005; 63:101-108
4. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol*, 2006; 124:1684-1693.
5. Nag S, Wang D, Wu H, Bauer C, Chambers RB, Davidorf FH. Custom made „nag“ eye plaques for I-125 brachytherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2003; 56: 1373-1380

ISTRAŽIVANJA U LIJEČENJU MELANOMA

Jasmina Marić Brozić, Ante Bolanča, Josip Lukač, Zvonko Kusić

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu,
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Zagreb

Sažetak

Melanom je maligni tumor kože čija incidencija posljednjih desetljeća rapidno raste. U adjuvantnom liječenju koristi se interferon alfa koji su za tu indikciju odobrile američka i europska agencija za lijekove (FDA i EMEA). U metastatskoj bolesti već desetljećima se primjenjuje dakarbazin sam ili u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Drugi kemoterapeutici do sada nisu pokazali bolji učinak na preživljenje. Stoga postoji potreba istraživanja novih terapijskih protokola kako bi se poboljšalo preživljenje bolesnika s melanomom.

Cljučne riječi: melanom, interferon alfa, adjuvantna terapija, ciljana terapija

Melanom je maligni tumor kože čija incidencija u svijetu raste najbrže u odnosu na sve malignome, a mortalitet je i nadalje visok. Incidencija u Hrvatskoj 1995. godine iznosila je ukupno: 6,5/100.000 stanovnika (muškarci: 6,4/100.000; žene: 6,5/100.000 stanovnika) dok deset godina kasnije (2005.) iznosi ukupno 13,2/100.000 stanovnika (muškarci: 14,2 /100.000; žene: 12,3/100.000 stanovnika), što predstavlja dvostruki porast.

Melanom klasificiramo temeljem AJCC (American Joint Committee on Cancer) klasifikacije iz 2005. godine. To je „evidence based“ sustav napravljen na temelju analize podataka 17.600 bolesnika s melanomom koji je izdvojio najvažnije prognostičke čimbenike za ponovnu pojavu bolesti. Kod lokaliziranog melanoma (stadij I-II) to su debljina tumora i ulceracija, dok je broj pozitivnih limfnih čvorova najvažniji prognostički čimbenik kod melanoma s regionalnim metastazama (stadij III). Gledajući petogodišnje preživljenje bolesnika po stadijima bolesnici se svrstavaju u skupine niskoga, srednjeg i visokog rizika za povrat i širenje bolesti. Upravo adjuvantna terapija bolesnika visokog rizika predstavlja velik izazov onkolozima.

Tijekom godina istraživani su različiti imunoterapijski postupci u liječenju melanoma: corynebacterium parvum, BCG, interleukini, interferoni. Interferon

alpha pokazao se kao djelotvorno adjuvantno terapijsko sredstvo u liječenju melanoma.

Interferoni su identificirani 1950. godine. U pretkliničkim istraživanjima interferon alpha pokazao je 16% ukupnog odgovora u bolesnika s metastatskim melanomom što je potaknulo otvaranje brojnih studija koje su ispitivale učinak terapije u visokorizičnih bolesnika nakon kirurške resekcije. Interferon alpha spada u skupinu citokina, tj. glikoproteina koje izlučuju senzibilizirani T limfociti u dodiru s antigenima. Interferon pospješuje aktivnost NK stanica i makrofaga, tj. pospješuje prijelaz precitotoksičnih u citotoksične NK stanice, povećava ekspresiju tumorskih antigena, djeluje imunomodulatorno tako što pojačava aktivnost NK stanica i makrofaga te citotoksičnih T limfocita, djeluje direktno antitumorski, ima antiproliferativni učinak – inhibira sintezu DNA te ekspresiju onkogena i sprječava angiogenezu.

Randomizirane kliničke studije ispitivale su učinkovitost različitih doza interferona alpha: visokih doza (10-20 MU), niskih doza (3 MU) te intermedijarnih doza (5-10 MU). Cilj je bio utvrditi učinak terapije interferonom na produljenje perioda do ponovne pojave bolesti kao i na ukupno preživljenje uz prihvatljivu toksičnost.

Prva studija koja je pokazala statistički značajno produljenje ukupnog preživljenja (s 36% na 47%) te produljenje perioda do pojave udaljenih metastaza (s 26% na 37%) je randomizirana studija **ECOG 1684** (Eastern Cooperative Oncology Group). Sukladno rezultatima te studije FDA (Food And Drug Administration) odobrila je primjenu visokih doza interferona alpha 2b u adjuvantnom liječenju melanoma. U toj studiji Interferon alpha 2 b primjenjivan je u dozi od 10 MU s.c. 3x tjedno kroz godinu dana, nakon indukcijske faze koja je trajala mjesec dana kada se interferon primjenjivao 20 MU i.v. kroz 5 dana u tjednu.

Takva terapija visokim dozama povezana je s visokom učestalošću ozbiljnih nuspojava i potrebom za smanjenjem doze. U većini studija s visokim dozama interferona alpha nuspojave gradusa 3 i 4 zabilježene su u trećine bolesnika. Iste promptno nestaju po prestanku uzimanja lijeka ili smanjenju doze. Najčešće zabilježene akutne nuspojave su simptomi slični gripi, groznica, vrućica, glavobolja, bol u mišićima. Kronične nuspojave uključuju anoreksiju, slabost, depresiju i poremećaj jetrenih enzima.

U želji da se pronađe terapija duljeg djelovanja s manje nuspojava provedene su brojne studije u kojima su primjenjivane niske doze interferona (3MU 3x tjedno): EORTC 1881, WHO 16, ECOG 1690. Niti u jednoj nije zabilježena statistički značajna razlika u preživljenju u odnosu na kontrolnu skupinu.

Studija EORTC 18952 uspoređivala je djelovanje intermedijarnih doza 10 MU interferona α -2b, 5dana u tjednu, primijenjenih supkutano (s.c.) kroz 4 tjed-

na (indukcijska doza), te potom 10 MU 3x tjedno s.c. kroz godinu dana (skupina A), 5MU 3x tjedno s.c. kroz dvije godine (skupina B) i komparirano s kontrolnom skupinom (C). Primarni cilj studije bio je utvrditi produljenje perioda do pojave udaljenih metastaza (DMFI= distant metastases free interval). Uključeno je 1388 bolesnika. Nakon srednjeg vremena praćenja od 4.5 godina, skupina B (25 mjeseca interferona) pokazala je 7.2% porast u DMFI (HR 0.83, 97.5% CI 0.66-1.03) i 5.4% poboljšanje u ukupnom preživljenju. Skupina A (13-mjeseci interferona) pokazala je 3.2% porast u DMFI nakon perioda od 4.5 godina (0.93, 0.75-1.16) bez učinka na ukupno preživljenje. Toksičnost terapije bila je prihvatljiva; 18% (195 od 1076) bolesnika odustalo je od studije zbog toksičnosti. Rezultati EORTC 18952 studije pokazali su da interferon alpha 2b primijenjen na ovaj način ne utječe na preživljenje te da su potrebne daljnje studije da se utvrdi nije li duljina trajanja terapije važnija u postizanju odgovora od visine primijenjene doze.

EORTC studija 18991 je studija koja je do sada uključila najveći broj bolesnika s melanomom stadija III. U studiji se ispituje učinak pegiliranog interferona alpha-2b u liječenju bolesnika nakon kirurške resekcije metastaza u regionalnim limfnim čvorovima (stadij III). Svrha vezanja interferona alpha-2b i Peg-a je da se poboljša otpuštanje proteina čime se značajno produljuje vrijeme poluživota u plazmi i time produljuje aktivnost interferona alfa-2b. Uspoređujući karakteristike PEG-IFN α -2b u odnosu na nepegilirani IFN α -2b, utvrđena je koncentracija PEG-IFN α -2b mjerljiva u serumu i do 144 sati nakon aplikacije, nasuprot 20 sati kod interferona α 2b. Isto tako, poluvrijeme eliminacije je sedam puta dulje kod PEG-IFN α -2b. Maksimalna koncentracija u serumu zadržava se od 48 do 72 sata nakon primjene PEG-IFN α -2b u odnosu na interferon α -2b, što omogućuje njegovu aplikaciju jednom tjedno za razliku od potrebne tri tjedne aplikacije interferona. Takav način primjene osigurava zadovoljavajuću koncentraciju lijeka u plazmi uz pogodniju primjenu za bolesnika jednom tjedno. Cilj studije bio je produljiti trajanje terapije, olakšati primjenu bolesniku, utvrditi utjecaj na period do pojave udaljenih metastaza, period do pojave prve lokalne i udaljene diseminacije bolesti. Bolesnici su randomizirani u dvije skupine: jedna je primala PEG-IFN (indukcija 6 μ g/kg/tj, sc, 8 tjedana, te potom 3 μ g/kg/tj, sc) do ukupno 5 godina, druga skupina bila je kontrolna. Bolesnici su razvrstani u odnosu na zahvaćenost limfnih čvorova N1 (mikroskopski) i N2 (makroskopski), debljini primarnog tumora prema Breslowu te prisutnosti ili odsutnosti ulceracije primarnog tumora.

Rezultati studije u periodu praćenja od 3,8 godina pokazali su da je učinak PEG-IFN –a izraženiji u skupini N1: RFS (HR 0.73 p=0.02 i HR 0.86 p=0.12 za N1 i N2), DMFS (HR 0.75 p=0.03 i HR 0.94 p=0.53) i OS (HR 0.88 p=0.43 i HR 1.01

$p=0.91$). 251 bolesnik prekinuo je terapiju zbog toksičnosti. Nuspojave gradusa 3 i 4 prijavilo je 4% bolesnika skupine koja primala PEG-IFN, a u kontrolnoj skupini prijavljeno je 12% takvih nuspojava. Najčešće nuspojave gradusa 3 i 4 bile su umor (15%), hepatotoksičnost (10%) i depresija (6%). U zaključku se može reći da je dugotrajna terapija PEG IFN u bolesnika sa stadijem III melanoma ima značajan utjecaj na produljenje perioda do pojave bolesti, ali bez učinka na produljenje perioda do pojave udaljenih metastaza kao ni na ukupno preživljenje. Učinak je izraženiji u bolesnika s mikroskopski zahvaćenim limfnim čvorovima.

Studija ECOG 1684 komparirala je učinak interferona alpha naspram gangliozidne vakcine GM 2 i pokazala statistički značajno produljenje perioda bez bolesti kao i produljenje ukupnog preživljenja kod primjene visokih doza INF alpha 2b u odnosu na gangliozidnu vakcinu GM 2, u bolesnika stadija II B i III. Bolesnici su bili randomizirani u dvije skupine: A: 1 ml GMK vakcine injiciralo se putem dubokih supkutanih injekcija 1., 8. i 22. dan svakih 12 tjedana kroz 2 godine. Skupina B: IFN alpha 2b davan je u visokim dozama: 20 MU/m i.v. 5 x tjedno kroz 4 tjedna te potom doza održavanja 10 MU/m s.c. 3x tjedno kroz 11 mjeseci. Uključeno je 880 bolesnika, a prosječno vrijeme praćenja bilo je 16 mjeseci.

Razvitkom molekularne biologije i boljim upoznavanjem genetike i biologije tumora identificirane su molekule na površini tumorskih stanica koje predstavljaju cilj onkološkog liječenja. Novi lijekovi koji djeluju na receptore tumorskih stanica predstavljaju tzv. ciljanu terapiju i doveli su do značajnog pomaka u liječenju mnogih malignih bolesti. Za razliku od kemoterapije čija primjena djeluje na bolesne ali i na zdrave stanice, ciljana odnosno biološka terapija je selektivna jer djeluje na specifične biljege tumorskih stanica. Takva terapija uzrokuje značajno manje nuspojave i postiže bolje rezultate u liječenju. Najvažniji molekularni cilj su kinaze: enzimi i receptori odgovorni za prijenos signala u stanicu. Naime, stanice primaju signale preko molekula na svojoj površini koje pak te iste signale putem malih proteinskih molekula prenose unutar stanice do DNK. Novi lijekovi tzv. male molekule imaju zadatak blokirati tirozin kinazu i na taj način spriječiti fosforilaciju i aktivaciju signalnih putova. Lijekovi koji se danas koriste usmjereni su na EGFR (receptor za epidermalni čimbenik rasta) ili za VEGFR (vaskularni endotelni čimbenik rasta) ili se koriste za blokadu angiogeneze.

Sorafenib je prvi oralni višestruki inhibitor kinaza koji blokira tirozin kinazu te serin/treonin kinazu u stanicama tumora i u tumorskim krvnim žilama. Rezultati faze II na 35 bolesnika bili su obećavajući jer je u 40% bolesnika postignuto smanjenje tumora za >50% kroz 6 mjeseci Sorafenib se u liječenju melanoma istražuje u studiji faze III (ECOG E2603) gdje se primjenjuje u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom. Studija je u tijeku i njeni rezultati se očekuju.

U liječenju melanoma istražuje se i bevacizumab. Bevacizumab se selektivno veže na protein humani vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) koji uzrokuje rast krvnih žila u tumoru. Vezanjem s VEGF-om, bevacizumab onemogućuje normalan rad VEGF-a, blokira rast krvnih žila čime je rast tumora onemogućen. Trenutno je u tijeku studija u bolesnika s metastatskim melanomom u kojoj su bolesnici randomizirani tako da jedni uz kemoterapiju (karboplatin i paklitaksel) primaju i bevacizumab, a drugi uz kemoterapiju placebo. Rezultati se očekuju.

Genesense (oblimersen sodium) je lijek koji inhibira produkciju proteina Bcl-2. Bcl-2 se normalno nalazi na membrani intracelularnih organela – mitohondrija. Prisutnost Bcl-2 na površini mitohondrija sprječava otpuštanje citokroma c u stanicu. Otpuštanje citokroma c aktivira čitav niz enzima (kaspaza) koje stanicu vode u programiranu smrt (apoptoza). Pretjerana ekspresija Bcl-2 na površini stanica blokira aktivaciju citokroma c i time onemogućava signale za aktivaciju apoptoze. Bcl-2 je prekomjerno izražen na površini tumorskih stanica, a uloga Genesense-a je da inhibira ekspresiju proteina Bcl-2. U studiju su nasumično randomizirani bolesnici s metastatskim melanomom koji prethodno nisu primali kemoterapiju. Jedna skupina primala je samo dakarbazin (1000 mg/2m i.v.) a druga je uz dakarbazin primala i 5-dnevnu i.v. infuziju oblimersen sodium-a (7 mg/kg/d) svaka 3 tjedna, ukupno 8 ciklusa. Uključen je 771 bolesnik. U periodu praćenja od 24 mjeseca rezultati pokazuju da je dodatak oblimersena dakarbazinu znakovito utjecao na period do pojave bolesti PFS (medijan, 2.6 vs 1.6 mjeseci; $P < .001$), ukupni odgovor OR (13.5% vs 7.5%; $P = .007$) te potpuni odgovor CR (2.8% vs 0.8%). U studiji je također vidljivo da su bolesnici s početnim normalnim vrijednostima LDH imali bolje preživljenje u odnosu na one čija je početna vrijednost LDH bila povišena (srednje ukupno preživljenje, 11.4 vs 9.7 mjeseci; $P = .02$). Rezultati studije su pokazali da je dodatak oblimersena dakarbazinu znakovito utjecao na kliničko poboljšanje bolesnika s uznapredovalim melanom, te poboljšao ukupno preživljenje u bolesnika s normalnim bazalnim vrijednostima LDH.

U liječenju melanoma ispituje se još jedna skupina lijekova. To su humana monoklonska antitijela usmjerena na CTL4 antigene citotoksičnih T limfocita. Citotoksični T limfocitni antigen CTL4 je ključni negativni regulator T staničnog odgovora i može spriječiti antitumorski imuni odgovor. Ipilimumab i Ticalimumab su humana monoklonska antitijela koja vežući se na CTL 4 inaktiviraju supresiju T limfocita i omogućuju antitumorski odgovor. Pretkliničke i kliničke studije u bolesnika s melanomom pokazale su da ipilimumab pospješuje antitumorsku aktivnost bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima (kemoterapija, vaccine). U dosadašnjim istraživanjima zabilježene su kratkotraj-

ne progresije bolesti te potom odgođene regresije tumora i dugotrajni objektivni odgovori. U tijeku su studije koje trebaju utvrditi mjesto ipilimumaba u liječenju melanoma.

ZAKLJUČAK

U zaključku možemo reći da se trenutno u svijetu istražuju brojni novi lijekovi, ciljani lijekovi koji su se pokazali djelotvorni u liječenju drugih malignih bolesti i dodali mjesec života bolesnicima. Kod melanoma za sada interferon alfa ostaje i nadalje jedino odobreno sredstvo u adjuvantnom liječenju. Obzirom da se još uvijek traga za novim učinkovitim lijekom preporučuje se uključivati bolesnike što je moguće više u randomizirane prospektivne studije.

Literatura

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (stranica na Internetu). Zagreb: Registar za rak. Bilten 2005. (ažurirano 22.1.2008.) Dostupno na: <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm>.
2. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3635-3648.
3. Girnotty PA, Elder DE, Fraker DL, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1129-1134.
4. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. 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.
5. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alpha-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM-2KLH.QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of integroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-2380.
6. Lens MB, Dawes M. Interferon alpha therapy for malignant melanoma: A systematic review of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818-1825.
7. Gray RJ, Pockaj BA, Kirkwood JM. An Update on Adjuvant Interferon for Melanoma. *Cancer Control* 2002;9(1):16-21.
8. Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, et al. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25(18-suppl):8510.
9. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial.; *Lancet* 2005;366(9492):1189-96.
10. Weber J. Review: anti-CTLA-4 antibody ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events. *Oncologist* 2007;12(7):864-72.
11. Eggermont M, Suci S, Santinami M, et al. EORTC Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8504.

12. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al. Antisense (oblimersen sodium) Plus Dacarbazine in Patients With Advanced Melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4738-4745.

Nakladnik

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zrinski trg 11, 10000 Zagreb

Za nakladnika

Akademik Slavko Cvetnić, glavni tajnik

Tehnički urednici

Ranko Muhek

Korektura i lektura

Maja Silov Tovernić

Naklada

500 primjeraka

Tisak

Intergrafika TTŽ d.o.o.

Zagreb, svibanj 2009.

ISBN 978-953-154-850-2



9 789531 548502

100,00 kn