МАКЕД. СТОМАТ. ПРЕГЛЕД, VI, 409-416, 1983 г.

Клиника за максилофацијалну
и оралну хирургију
Војномедицинске академије – Београд

МЕЛАНОМСКА БОЛЕСТ

Цветиновић М.

Малигни меланом све више привлачи пажњу клиничара и истраживача јер упућује на многе аспекте биологије, морфологије, биохемије, ултраструктуре и имунологије малигних тумора уопште.

Изнети су укратко досадашња сазнања о њиховој учесталости, расној и индивидуалној предиспозицији и раној дијагностици.

Лечење малигних меланома је комбиновано: хируршко, цитостатско, иридијационо и имунолошко.

Приказана су три случаја који су различито третирани, из чега је произашла и различита еволуција болести.

Ефекат лечења у већини случајева није лошији него код других малигних неоплазми, уколико је дијагноза рано постављена, а план лечења базиран на савременим ставовима.

Пигментни тумори деценијама привлаче пажњу лекара и биолога. Њима су посвећене многобројне националне и међународне стручне манифестације. Међу тим туморима свакако је од највећег значаја малигни меланом, који у многим клиничко–лабораторијским центрима служи као модел у истраживању малигних обољења уопште, јер открива многе аспекте биологије, морфологије, биохемије, ултраструктуре и имунологије малигних тумора. То потврђује и чињеница да је при Светској здравственој организацији основан Међународни центар за клиничку процену метода дијагнозе и лечења пигментних тумора.

Малигне пигментне неоплазме први помиње Хипократ у V веку пре нове ере, а затим у I веку пре нове ере старогрчки лекар Руфус пише о малигним пигментним неоформацијама коже. Eiselt (1861 год.) наводи хронологију развоја проблема меланомске болести, који већ од 17–ог века почиње привлачити велику пажњу, почев од Highmor– а (1651) па преко Bartholin–а (1677), Bonnet–а (1679), Henri–а i Nothnagel–а (1757), Huntera (1793), Laeneca (1806), који је малигни меланом описао под називом La melanose, itd, Robert Carswell (цит. 7) је предложио назив меланом 1838 године. Pemberton је први 1858. године извршио дубоку дисекцију меланома све до мишићне фасције са одстрањењем регионалних лимфних жлезда (цит. 7). Pringl је 1908. године предложио en block дисекцију примарног тумора заједно са регионалним лимфним жлездама (цит. 7). Задње две операције се и данас користе у хируршком лечењу малигних меланома.

Подаци о географској распрострањености малигног меланома намећу занимљива питања о његовој етиологији, пре свега о његовој узрочној вези са

интензивном сунчаном инсолацијом, јер је малигни меланом око четири пута чешћи у сунчаној Аустралији него у Канади и знатно се чешће среће на откривеним деловима тела, што такође повлачи питање о уделу у етиологији малигног меланома продуженог излагања неповољним факторима средине, професионалне активности, навика у облачењу и сл. Сви аутори се углавном слажу да, поред интензивног излагања коже сунчаној ирадијацији, постоји и расна предиспозиција, јер на Новом Зеланду инциденца малигног меланома код европских досељеника износи 15,3 а код Маора 4,3. Хормоналне дисрегулације и други мање познати општи фактори такође могу играти одређену улогу у генези малигног меланома, али се углавном сматра да највероватније у различитим географским ширинама претежну улогу играју различити фактори.

Расну и индивидуалну предиспозицију могуће је (према Иконописову) сумирати на следећи начин: а) лица са светлом кожом, која при излагању сунцу тешко потамни, најчешће оболевају од малигног меланома коже; б) лица са нормално пигментисаном кожом, али са многобројним невусима и лентигинозним лезијама по кожи, изложена су могућности вишеструким малигним алтерацијама; ц) лица са тамно пигментисаном кожом (Индуси, Роми, Арапи и црнци) ретко оболевају од меланома коже, већ се у њих малигни меланом знатно чешће среће на слузокожи уста и гениталија, коњунктиви, а затим на непигментисаној кожи дланова и табана.

Малигни меланом се може јавити на тзв. пигментној пренеоплазији, али исто тако и на интактној кожи. Према Иконописову и сарадницима, следећи клинички налаз карактерише синдром активације или малигне дегенерације пигментне кожне преканцерозе: 1. површински раст, 2. инфилтративни раст, 3. промена интензитета пигментације, 4. појава еритемне ареоле, 5. промена у пигментацији околне коже, 6. перутање површине преканцерозне лезије, 7. крвављење на додир и крвни подливи и 8. свраб или печење.

Малигни меланом је најчешће локализован на глави, лицу и врату (24,1%), затим на телу (23,2%), доњим екстремитетима (22,0%) и горњим екстремитетима (14,4%). 7.

Малигни меланом се клинички манифестује као површни интраепидермални малигни меланом, нодуларни, који је најчешћа форма малигног меланома коже и има два варијетета – верукозни и фунгозни, и инфилтративно–улцерозна форма малигног меланома, која представља узнапредовали стадиј у развитку нодуларног облика.

Малигни меланом метастазира лимфогено и хематогено, независно од величине примарне лезије. На обдукционом материјалу, Das Gupta, Brasfield (4) и други установили су да малигни меланом најчешће метастазира у кожу и поткожно ткиво (75% случајева), и у тих болесника у 80% случајева пронађене су метастазе у срчаном мишићу. На другом месту по учесталости метастаза су плућа (70%), затим јетра (68%), удаљене лимфне жлезде (60%, кости (49%), мозак (38%) и др. Према Делацретазу (5), клинички је могућно поставити тачну дијагнозу малигног меланома у 50 – 70% случајева. Иконописов (6), међутим, сматра да би тај проценат могао бити знатно већи ако би се имала на уму два важна момента: познавање разноврсности пигментних преканцероза и њихове потенцијалне малигности и добро познавање иницијалног синдрома малигне дегенерације преканцерозне лезије. Међутим, ни у једном случају клинички суспектног малигног меланома не смемо се задовољити само клиничком дијагнозом, већ је у сваком случају треба потврдити патохистолошким прегледом. Разумљиво је да је биопсија, која би у сваком другом случају разрешила дијагнозу, код малигног меланома строго контраиндикована. Због тога се у овим случајевима прибегава искључиво ексцизионој биопсији и патохистолошкој дијагнози ex tempore.

Иако је патохистолошка дијагноза conditio sine qua non при планирању терапеутске методе, постоји читав низ различитих дијагностичких поступака који могу бити од користи при постављању дијагнозе малигног меланома. То су, укратко набројано, ексфолијативна цитодијагностика, одређивање активности

тирозиназе меланомских ћелија посредством тирозина маркираног радиоактивним угљеником, дерматоскопија, фосфорни тест, одређивање електричне псеудорезистентности, инфрацрвена термографија и спектрофотометрија, одређивање ехограма помоћу ултразвука, Thormählen–ov тест, Beierwalters–ov тест са радиоактивним јодхинолином, помоћу кога је могуће установити и клинички неманифестне регионалне метастазе хроматских малигних меланома, сцинтиграфија, лимфографија, одређивање имунолошког статуса оболелог и сл.

Захваљујући савременим имунолошким методама, откривена су многа специфична антитуморска антитела и лимфома, неуробластома, саркома, акутне леукемије, бронхогених тумора и сл. У малигних меланома такође је откривен пораст титра антитуморских антитела са развојем болести, да би се у стадијуму опште дисеминације титар знатно смањио или исчезао.

Са тераписко – прогностичког гледишта, малигни меланоми се могу сврстати у три развојна стадијума: први, у коме постоји само примарни чвор, други, са примарним тумором и метастазама у регионалним лимфним жлездама, и трећи стадијум генерализоване дисеминације. Са истог гледишта од изузетног значаја је коме стадијуму припада малигни меланом према Clark–u (2) или Breslow–u (1).

Лечење малигних меланома може да буде хируршко, радијационо, хемиотерапеутско, имунолошко и комбиновано.

Приказ случајева

У Клиници за максиофацијалну и оралну хирургију ВМА у задњих 10 година лечена су 22 случаја малигног меланома лица. Сви су лечени комбиновано: хируршки и хемиотераписки, а 9 је и зрачено.

Сл. 1

Сл. 2

Сл. 3

Сл. 4

Приказаћемо наша три случаја.

1. Болесник Д. М., стар 21 год., бр. ист. бол. 357/64, шест месеци пре пријема у Клинику напипао је увећану жлезду испред десне ушне шкољке. Учињене су бројне лабораторијске претраге, али је тек пункција упућивала на малигно обољење, вероватно из групе малигних лимфома. Октобра 1964. год. извршена је супрахиоидна дисекција лимфних чворова, тотална паротидектомија, а хистолошки су верификоване метастазе малигног меланома у лимфним жлездама. Болесник је у зигоматикофронталној регији имао сиво пигментован невус величине 0,5 x 0,3 цм, без икаквих клиничких знакова за малигну алтерацију (сл. 1).

Постоперативно је лечен цитостатицима (алкеран) који су обустављени тек на знатну супресију коштане сржи.

Септембра месеца 1966. год., због увећаних лимфних жлезда на врату и егзулцерисаног тумора субмандибуларног предела, извршена му је радикална дисекција врата уз идентичан хистолошки налаз. Овога пута постојали су јасни знаци за малигну алтерацију примарне лезије, која је широко ексцидирана и хистолошки верификована као малигни меланом (сл. 2).

Седам месеци касније екстирпирано му је неколико нових метастаза латералног тригонума врата десно, а затим је зрачен у укупној дози од 80 Gy.

Непосредно после зрачења због увећаних лимфних жлезда на врату са супротне стране извршена му је јуна месеца 1967. год. радикална дисекција врата лево, а хистолошки је потврђен метастатични малигни меланом (сл. 3). Третиран је постоперативно алкераном и 5,5 година од појаве прве метастазе егзитирао је услед генерализоване дисеминације.

2. Болесник К. Ф., стар 37 година, бр. ист. бол. 160/65, средином 1963. године приметио је да га младеж испод десног мастоида сврби и пече и да се брзо увећава. Без хистолошке верификације примио је 48 Gy, а три месеца касније,

Сл. 5

Сл. 6

због увећаних жлезда у каротидном пределу врата примио је још 70 Gy. И примарна лезија и жлезде су нестале после зрачења (сл. 4). Међутим, почетком 1965. године поново су се у каротидном пределу појавиле увећане жлезде, због чега му је маја месеца исте године извршена радикална дисекција врата (сл. 5). Хистолошки налаз је говорио у прилог метастаза малигног меланома. Октобра месеца исте године егзитирао је са знацима генерализованих метастаза.

3. Болесник А. М., стар 40 година, бр. ист. бол. 2684/77 приметио је априла 1976. године да му се мали сиви невус мастоидног предела лево лагано увећава. Уз ex tempore хистолошки преглед извршена му је широка ексцизија. Патохистолошки је утврђено да је у питању малигни меланом III ступња по Clark–u. Упућен је, затим, на консултацију у Париз где је започета полихемио терапија (ДТИЦ) и неспецифична имунизација скарификацијом (БСЖ вакцина) који су настављени још годину дана по повратку у Београду.

Годину дана по првој операцији сам је напипао неколико ситних лимфогландула супраклавикуларно. Иако клинички нису биле суспектне на метастазе, на упорна инсистирања болесника, фебруара 1977. године извршена му је радикална дисекција врата, али је хистолошки налаз био негативан (сл. 6).

Болесник се редовно контролише и скоро 5 година после појаве обољења нема метастаза и рецидива.

Дискусија

Хируршко лечење малигних меланома подразумева радикално одстрањење примарног тумора и, ако постоје, регионалних метастаза, тзв. en block дисекција. Неки аутори, ако су регионалне метастазе удаљене од примарне лезије, уклањају их 2 – 6 седмица касније, јер у том раздобљу могу малигне ћелије, које су заостале после примарне ексцизије, доспети до регионалних лимфних жлезда,

чијим ће накнадним одстрањењем бити побољшана радикалност хируршке интервенције. При операцији малигног меланома треба максимално користити електронож и оперисати у здравом ткиву, најмање пет сантиметара далеко од тумора, уклањајући кожу и поткожно ткиво, а према већини аутора и фасцију мишића. Операција мора да почне периферно, лигирањем и пресецањем дренажног лимфног и венског система.

Опште је прихваћено гледише да је малигни меланом радиорезистентан. Радиоотпорност је зависна од степена диференцијације меланомских ћелија, њених физичко-хемиских својства, количине меланомских зрнаца и цитоплазми, реакције строме ткива око тумора, као израз имуносног одговора организма и сл. Срећу се, међутим, малигни меланоми који су радиосензитивни (слузокожни, епибулбарни). Радиотераписки резултат може да се побољша повећањем дозе зрачења (од 80 чак до 400 Gy),[7]) правилном техником и ритмом зрачења или подстицањем имуносног одбранбеног механизма.

Недостатак радијационих метода је што зрачена лезија није хистолошки верификована, те и постигнути резултати не могу бити адекватно процењени.

Данас се може прихватити становиште да зрачење као метод лечења малигног меланома може доћи у обзир само ако болесник изричито одбија радикални хируршки захват, или је овај из било којих разлога контраиндикован.

Ефекат ласерског зрачења је више пута експериментално доказан. Због његовог селективног деловања на пигментне ћелије уведен је и у терапију малигног меланома у човека. Досадашњи резултати су охрабрујући, али увођење ласера у масовну употребу је питање не само набавке скупе апаратуре, већ и припреме специјално обученог кадра, предузимања мера за заштиту особља и сл.

До данас су предложена многобројна фармаколошка средства за системску и регионалну хемиотерапију малигног меланома. На жалост, још не располажемо специфичним хемиотераписким средством за лечење пигментних малигних тумора. Од полифункционалних алкилирајућих агенаса најпознатији је ендоксан који се даје у укупној дози од 8.000 мг., од чега половина у свакодневним интравенским ињекцијама по 400 мг, а друга половина после тога per os пута по 50 мг дневно.

Најпознатији антитуморски антиметаболит је метотрексат, који се примењује у комбинацији са фолном киселином (леуковорином), као и 5-флуороурацил. Оба се обично дају регионално, инфузионо или перфузионо.

Доста су у употреби и антитуморски антибиотици (актиномицин, Д-актиномицин), којима неки аутори оспоравају цитотоксични ефекат. Биљни алкалоиди и екстракти (онцовин, велба, SP-G, SP-I) самостално употребљени изразито су токсични, те им је и тераписки ефекат ограничен. Бољи резултати су постигнути употребом круцина, а у онколошким центрима Француске, САД и Италије широко се примењује са релативно задовољавајућим резултатима имидазолкарбоксамид. (11,8)

Важно место међу хемиотерапеутицима заузима алкеран (L-aspariginaza), енцим који се данас добија синтетски. Тумори in vitro у трећини случајева показују изразиту осетљивост на овај препарат, док клинички резултати нису сасвим у складу са експерименталним и умањени су знатним супресивним дејством алкерана на коштану срж.

Незадовољавајући клинички резултати са монохемиотерапијом подстакли су истраживања у правцу примене полихемиотерапије, на основу комбинације више цитотоксичних средстава са различитим механизмом дејства, допуњеном хормонотерапијом андрогенима. Постоје многобројне предложене комбинације, а за правилан избор хемиотераписког средства од великог је значаја познавање фармакокинетичких, стереохемиских и функционалних особина сваког изабраног средства. Комбинацијом више средстава постигнути су знатно бољи резултати, али ни те комбинације не испуњавају три основна захтева, који се пред таква средства постављају: селективно антимеланомско дејство, да не изазива супресију имунитета и да подстиче имуносни одбранбени механизам.

Данас постоје средства која селективно делују на меланомске ћелије in vitro и у експерименту, као што је хлорохин обележен радиоактивним^{125} J и синтетска рибонуклеинска киселина поли I: поли C, која сузбија раст ахроматских меланомских ћелија у мишева. Сматра се да ова рибонуклеинска киселина има непосредно цитотоксично дејство и да мобилише имуну заштиту стимулисањем продукције интерферона.

Системска терапија малигних меланома цитостатицима има знатних недостатака, који су покушани да се ублаже и ефекат цитостатске терапије побољша применом регионалне хемиотерапије у виду артериских перфузија помоћу апарата за екстракорпорални крвоток, чиме се у области тумора може постићи вишеструко већа доза цитостатика. Ова техника је истовремено разрађена у Њу Орелансу и Хјустону (3,10). На основу великог броја овако лечених болесника закључено је да у раној фази развоја малигног меланома перфузиона техника не треба да се примењује самостално, а да у одмаклим фазама успорава раст тумора и одлаже појаву метастаза. Шире могућности даје инфузиона интраартериска хемиотерапија. Овом техником се цитостатик даје фракционирано или продужено, чиме се постиже знатно већа општа доза цитостатика. Задњих година се комбинују обе методе, с тим што се започиње са перфузијом и на њеном крају се постави канила за интраартериску инфузиону технику. Најбољи резултати су постигнути са фенилаланин мустардом.

Имунотерапија малигних тумора већ више година изазива изузетан интерес. Клиничка имунологија данас располаже са клиничко-лабораторијским методама за одређивање имуносног статуса оболелог пре и у току тераписких поступака. У извесним стадијумима развоја малигног меланома откривен је висок титар анти-меланомских антитела, која in vitro имају изразит имуносупресиван ефекат на раст меланомских ћелија. Запажено је, такође, да се имуносни одговор организма може на различите начине стимулисати. С тим у вези, имуностимулација може бити активна и пасивна. Специфична активна стимулација се постиже иницирањем суспензије озрачених хомологних меланомских ћелија у количини од 500 x 10^6) ћелија, или ћелиских екстрахата, нарочито у терминалним стадијумима болести при исцрпеном ретикулоендотелном апарату.[7])

Активна неспецифична имунизација се врши бактеријским, полисахаридним или ендотоксичним продуктима, као што су BCG вакцина, Corynebacterium parvum, Proteus vulgaris, мешани бактериски токсини и сл., а заснива се на клиничком опажању регресије и успореног раста тумора у болесника са истовременим бактериским или вирусним инфекцијама. На најширу клиничку примену је наишла BCG вакцина (9) и Zymozan.

Такозвана адоптивна имунотерапија се спроводи давањем оболелом нормалних или имунокопетентних лимфоцита и од малог је клиничког интереса.

Превентива имунотерапија се врши избегавањем давања средстава са наглашеним имуносупресивним ефектима.

На крају се може закључити да је, поред осталог, од изузетног значаја у којој је фази развоја болести започето лечење, а суштински тераписки постулат је да се у свакој фази болести примени најцелисходнији метод лечења. С тим у вези, може се начелно прихватити следећа шема у лечењу малигног меланома:

$T_1 - T_3H_0M_0$	– електроексцизија примарног тумора
$T_1 - T_3H_{1-3}M_0$	– оперативно одстрањење примарног тумора и регионалних метастаза en block; полихемиотерапија и аутоимунизација озраченим меланомским ћелијама.
$T_1 - T_3H_{1-3}M_1$	– редукција туморске масе улцеронекротичног тумора; поновљена аутоимунизација са озраченим меланомским ћелијама; фракционирана и протрахована полихемиотерапија.

У свим фазама развоја меланомске болести резултати се могу побољшати активном неспецифичном имунизацијом, првенствено BCG вакцином.

Прогноза малигног меланома је у зависности од типа пигментне преканцерозе на којој се меланом развио, пола, локализације, старости оболелог, брзине појаве метастаза, степена диференцијације меланомских ћелија, времена почетка и начина лечења. Може се сматрати да у већини случајева није горе него у осталих малигних неоплазми.

MALIGNANT MELANOMA

Summary

Malignant melanomas have been the more and more attracting attention of clinicians and investigators beacuse they include numerous aspects of biology, morphology, biochemistry, ultrastructure and immunology of malignant tumors in general.

Recent knowlege on their incidence, racial and individual predisposition and early diagnosis are briefly reviwed.

Treatment of malignant melanomas is combined consisitng of surgical, cytostatic, airradiation and immunologic therapy.

Three cases treated in different ways are presented which caused different evolution of the disease.

Therapeutical effects in the majority of cases was not worse than in other malignant neoplasms, if the diagnosis was early established and the plan of treatment based on the modern concepts.

Литература

1. Breslow A.: Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous malignant melanoma, Ann Surg. 172, 902, 1970.
2. Clark W. H. and al.: The histogenesis and biologic behaviour of primary human melanomas of the skin, Cancer Res. 29, 705, 1969.
3. Creech O. I. and al.: Chemotherapy of cancer: Regional perfusion utilizing and extracorporeal circuif. Ann. of Surg. 148, 616, 1958.
4. Das Gupta T. and R. Brasfield: Metastatic melanoma. A clinico–pathological study, Cancer 17, 1323, 1964.
5. Delacretaz J.: Melanome juvenile (Melanome de Spitz) e evolution maligne, Dermatologica 139, 79, 1969.
6. Ikonopisov R.: Nonbiopsy Diagnosis in Malignant Melanoma In: Melanoma and skin cancer, Proc. of International Cancer Cont., Sydney, 223–233, 1972.
7. Иконописов Р., Р. Рајчев, С. Киров, Ј. Черноземски: Пигментни тумори, Медицина и физкултура, Софија, 1973.
8. Krementz E. T. and al.: Immunologic Approaches in the Menagement of Malignant Melanoma. Melanoma and skin cancer. Proc. of Intenu Cancer Cont. Sydney, 473, 1972.
9. Mathé G.: Approaches to the immunological treatment of cancer in man. Brit. Med. I. 4, 7, 1969.
10. Stehlin I. and al.: Malignant melanoma of extremities: Experiences with conventional therapy. A new surgical and chemotherapeutic approach with regional perfusion, Cancer, 13, 55, 1960.
11. Veronesi U.: Therapeutic programming and prognosis in malignat melanoma. Schw. Med. Wschr. 23, 975, 1970.