

# CHIRURGICKÁ LIEČBA MALÍGNEHO MELANÓMU

## SURGICAL TREATMENT OF MALIGNANT MELANOMA

*MUDr. Viktor Rekeň*

*MUDr. Štefan Nemergut*

*MUDr. Luis Miguel Arciniegas Rodriguez*

*prof. MUDr. Štefan Durdík, PhD., MHA*

*Klinika onkologickej chirurgie LFUK a OÚSA, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava*

**ABSTRAKT** Malígny melanóm kože je nádorové ochorenie buniek kože melanocytárneho pôvodu, ktoré síce nepatrí v SR medzi malignity s najvyššou incidenciou, má však pomerne vysokú mortalitu a biologicky málo predvídateľné správanie. Malígny melanóm postihuje predovšetkým bielu rasu v oblastiach Zeme so zvýšenou intenzitou ultrafialového žiarenia. Zásadná je odozva kože na slnečné žiarenie, ktorá je pre jednotlivcov individuálna a najčastejšie sa klasifikuje podľa Fitzpatricka do 6 fototypov. Celosvetovo možno pozorovať vyšší výskyt ochorenia v nižších vekových kategóriách pričom rozdiely medzi pohlaviami nie sú významné. V liečbe má kľúčové postavenie chirurgická liečba, ktorej predchádza starostlivá diagnostika s určením klinického štádia najmä v spádovej lymfatickej oblasti či novej generalizácie ochorenia. Záchyt skorších štádií melanómu predchádza diseminácii, zlepšuje prognózu pacienta a predlžuje melanóm špecifické prežívanie. Indikácia superradikálnych kožných excízií je dnes už prekonaná. Spolupráca s plastickým chirurgom vedie k dobrým výsledkom v chirurgickej liečbe melanómov tváre, kapilícia, resp. akrálnych častiach prstov. Biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny má pri malígnom melanóme dôležitú stagingovú úlohu. Zásah do lymfatického systému sa môže stretnúť s nepochopením pacienta pri laickej bagatelizácii kožných malignít. Vykonanie lymfadenektómie spádovej lymfatickej oblasti môže byť nečakaným a nepriaznivým následkom pre zdravotný stav pacienta pričom najnovšie poznatky svedčia pre možnosť limitovať či vynechať disekciu v niektorých prípadoch pozitIVITY sentinelovej lymfatickej uzliny. V posledných rokoch sú publikované aj výsledky viacerých randomizovaných štúdií analyzujúce prínos nových molekúl určených pre imunoterapiu pokročilejších štádií malígneho melanómu. Rozsah výkonu v spádovej

lymfatickej oblasti má vplyv aj na načasovanie a spôsob rehabilitácie. Aktuálne možnosti komunikácie masmédiami či na sociálnych sieťach predstavujú dobrý podklad pre šírenie osvedčenej prevencie malígneho melanómu.

**Kľúčové slová:** malígny melanóm, resekčný okraj, Breslow, Clark, biopsia sentinelovej uzliny

**ABSTRACT** Malignant melanoma of the skin is a cancer of skin cells of melanocytic origin, which, although not one of the malignancies with the highest incidence in the Slovak Republic, has relatively high mortality and biologically unpredictable behavior. Melanoma mainly affects the white race in areas of the Earth with increased intensity of ultraviolet radiation. The response of the skin to sunlight is crucial, which is individual for people and is most often classified according to Fitzpatrick into 6 phototypes. Globally, a higher incidence of the disease can be observed in lower age groups, and the differences between the sexes are not significant. Surgical treatment has a key role in the treatment, which is preceded by a careful diagnosis with the determination of the clinical stage, especially in the regional lymphatic nodes or possible generalization of the disease. Detection of earlier stages of melanoma prevents dissemination, improves the patients' prognosis, and prolongs melanoma-specific survival. The indication for superradical skin excisions is now obsolete. Cooperation with a plastic surgeon leads to good results in the surgical treatment of facial melanomas, in hairy part of head, resp. acral parts of the fingers. Sentinel lymph node biopsy plays an important staging role in malignant melanoma. Interference with the lymphatic system may be misunderstood by the patient during lay underestimation of skin malignancies. Performing a lymphadenectomy of the regional lymphatic region can be an unexpected and adverse consequence for the patient's health, with recent findings suggesting the possibility of limiting or omitting dissection in some cases of sentinel lymph node positivity. In recent years, the results of several randomized studies analyzing the contribution of new molecules intended for immunotherapy of more advanced stages of malignant melanoma have also been published. The extent of performance in the regional lymphatic area also affects the timing and method of rehabilitation. Current possibilities of communication through the mass media or on social networks represent a good basis for spreading awareness in the prevention of malignant melanoma.

**Key words:** Melanoma, Resection Margin, Breslow, Clark, Sentinel Lymph Node Biopsy

## Úvod

Koža je plochou najväčší orgán ľudského tela, oddeľuje vnútorné prostredie organizmu od okolia, slúži na recepciu podnetov z vonkajšieho prostredia a tvorí ochranný kryt tela. Má mnohé funkcie: metabolickú, termoregulačnú, exkretnú a resorpčnú. Plocha povrchu kože dospelaj osoby závisí od veľkosti tela a priemerne sa pohybuje od 1,8 – 2,0 m<sup>2</sup>. Hrúbka kože sa pohybuje medzi 0,5 mm až 4,0 mm a je lokálne aj individuálne variabilná, závisí od veku, lokalizácie a od výživy. Koža má dve základné vrstvy: epidermis (pokožka) a dermis, corium (zamša), ktoré sú spojené s podkladom pomocou podkožného väziva (tela subcutanea). Epidermis je najpovrchovejšia vrstva kože, ktorú tvorí epitelová vrstva ektodermového pôvodu a je tvorená dlaždicovým, viacvrstvovým, rohovatejúcim epitelom. Epidermis sa skladá z 5 vrstiev. Dermis je vrstva kože uložená pod epidermis. Tvorí ju väzivo mezodermového pôvodu, spleť kolagénnych vlákien s prímiesou elastických vlákien. Dermis je hrubá 0,5 – 3,0 mm a je veľmi dobre zásobená krvnými cievami. Dermis je tvorená vrstvami: stratum papillare a stratum reticulare. Zamša plynule a bez presného ohraničenia prechádza do tela subcutanea. (1) Melanocytárne névy môžu vznikáť jednak proliferáciou jednotlivých melanocytov v oblasti dolnej časti dermoepidermálnej junkcie (tzv. junkčné névy), pričom niektoré melanocyty môžu neskôr rásť hlbšie do štruktúr kória (zmiešaný alebo compound névus), jednak vznikajú proliferáciou melanocytov v kóriu od počiatku (hniezda melanocytov v papilárnej časti kória). (2, 3) Melanocytárne névy sú charakterizované ako benígne proliferácie melanocytov. Malígny melanóm je príkladom jedného z najzhubnejších malígnych nádorov vôbec. Ide o agresívny kožný nádor vychádzajúci z melanocytov – buniek stratum basale epidermis, ktoré tvoria pigment melanín. Koža je orgánom, ktorý je dostupný klinickému vyšetreniu čo by malo viesť k skorej a rýchlej diagnostike. (4) Malígne správanie daného nádoru nespočíva v lokálnej agresivite, ale najmä v jeho silnej a včasnej tendencii lymfogénneho a hematogénneho metastázovania, pričom je známa aj cesta per continuitatem. (5) Základnými histopatologickými charakteristikami melanómu sú: • hrúbka nádoru v milimetroch podľa Breslowa • hĺbka invázie podľa Clarka (6) Hodnotenie podľa Breslowa je významným prognostickým faktorom. Čím nádor hrubší, tým horšia je prognóza ochorenia. (6, 7) Clarkova klasifikácia posudzuje hĺbku invázie melanómu podľa infiltrácie jednotlivých vrstiev kože (Tabuľka 1). (8, 9) Tabuľka 1 Klasifikácia malígneho melanómu podľa Clarka (podľa (8)) Clark I invázia len v epidermis Clark II invázia stratum papillare, bez prieniku do hranice stratum reticulare Clark III invázia až po hranicu stratum reticulare Clark IV invázia do stratum reticulare Clark V invázia do podkožia

Základom klinickej diagnostiky a súčasne aj primárnej prevencie je vizuálne vyšetrenie névov. Celosvetovo je uznávané pravidlo ABCDE: • A (asymetry): asymetrický tvar ložiska, ktorý sa výrazne líši od ostatných pigmentových névov. • B (border): nejasné ohraničenie oproti okoliu, rozpité okraje, početné zárezy a výbežky. • C (color): rôzne tóny hnedej farby, v ložisku sa nachádzajú okrsy čiernej, červenej, ružovej, šedomodrej ale aj bielej farby. • D (diameter): aspoň jeden rozmer ložiska presahuje 6 mm. Ide o relatívne kritérium, pretože nodulárny melanóm nemá veľké rozmery. • E (enlarging): rizikové lézie sú tiež také, ktoré menia svoju veľkosť, keď rastú, objavuje sa nodularita, ale tiež keď dochádza k ich regresii. (4, 6, 8)

Štádium malígneho melanómu kože je výsledkom klinického vyšetrenia a histologického potvrdenia. Medzi základné tzv. stagingové vyšetrenia patrí celotelová pozitronová emisná tomografia (PET). (10, 11) V rámci určenia štádia sa hodnotí hĺbka invázie podľa Breslowa (T) a prítomnosť ulcerácie, stav lymfatických uzlín (N) a vzdialených metastáz

(M). Ako včasné štádiá možno označiť štádiá I. a II., pri ktorých nie sú postihnuté lymfatické uzliny. (8) Najdôležitejšie histologické prognostické faktory pre primárny melanóm bez metastáz, ako odzrkadľujú súčasné štúdie, sú: • Hrúbka melanómu podľa Breslowa. • Prítomnosť histologicky dokázanej ulcerácie. • Mitotický stupeň (počet mitóz/mm<sup>2</sup>). • Úroveň invázie (Clark) je samostatne významná pre tenké tumory ( $\leq 1$  mm hrúbky). (12, 13) Regionálne metastázy sa môžu prejaviť ako: • Mikrometastázy alebo makrometastázy v sentinelových lymfatických uzlinách (SLU). • Satelitné metastázy - drobné kožné ložiská v bezprostrednom okolí primárneho tumoru vo vzdialenosti do 2 cm. • In-tranzitné metastázy. American Joint Committee on Cancer (AJCC) definuje intranzitné metastázy ako akékoľvek kožné alebo subkutánne metastázy, ktoré sú viac ako 2 cm od primárnej lézie, ale nepresahujú regionálnu uzlinovú drenáž. Satelitné lézie a intranzitné metastázy sú zoskupene považované za intralymfatické v stagingovom systéme AJCC. • Klinicky rozpoznateľné metastázy regionálnych lymfatických uzlín (12, 13, 14). Udáva sa 10-ročné prežitie u pacientov s mikrometastázou v SLU v rozmedzí 30 - 70%, u pacientov so satelitnými a in-tranzitnými metastázami 30 - 50% a u pacientov s klinicky zjavnými metastázami malígneho melanómu v regionálnych lymfatických uzlinách 20 - 40%. Ochorenie so vzdialenými metastázami má veľmi zlú prognózu s mediánom prežitia iba 6 - 9 mesiacov. (12, 13, 14)

Záver Včasná chirurgická excízia primárneho tumoru s dostatočne širokým lemom zdravej kože a zasahujúca podkožie až po príľahlú svalovú fasciu en bloc je zatiaľ jediná kuratívna liečba kožného malígneho melanómu. Šírka excízie závisí od hrúbky nádoru podľa Breslowa

(Tabuľka 2). (15, 16) Tabuľka 2 Šírka resekčných okrajov pre melanóm lokalizovaný na trupe a končatinách (podľa (17)) Hĺbka / Hrúbka melanómu Okraj

pTis melanóm in situ 5 mm – 1 cm pT1 melanóm  $\leq 1,0$  mm 1 cm pT2 melanóm 1,01-2,0 mm 1 – 2 cm pT3 melanóm 2,01-4,0 mm 2 cm pT4 melanóm  $> 4,01$  mm 2 cm

Štandardnou súčasťou chirurgického výkonu pri melanómoch hrubších ako 1 mm je biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny. V Austrálii je tento výkon indikovaný aj pri melanómoch tenších ako 1 mm. Biopsia SLU bola vyvinutá ako technika na stanovenie postihnutia regionálnych lymfatických uzlín za účelom ušetrzenia „uzlinovo-negatívnych“ pacientov kompletnej lymfadenektómie (CLND). (18) Na pracovisku autorov sa využíva kombinovaná metóda zobrazenia SLU, a to pomocou rádioizotopu technécia (Tc-99) podávaného v deň operácie ráno a Patentnej modrej, ktorá sa injekčne podáva subdermálne do okolia lézie v čase operácie. Viaceré štúdie preukázali, že u pacientov s vykonanou biopsiou SLU je hrúbka melanómu podľa Breslowa spojená s pravdepodobnosťou pozitívneho výsledku v zmysle metastázy. U pacientov s hrúbkou Breslow 0,75 mm alebo menej bola miera pozitívnej SLU 1% až 3%. Pre porovnanie, u tých s Breslow hrúbkou 0,75 až 1,0 mm to bolo 6% a u pacientov s Breslow hrúbkou od 0,75 do 1,5 mm je to 8%. Miera falošne negatívnych SLU v tenkých melanómoch bola v nedávnej metaanalýze zaznamenaná na 12,5 %. (10, 19) Kompletná lymfadenektómia spádovej lymfatickej oblasti je preferovanou liečbou u pacientov s klinicky manifestným postihnutím uzlín. Je tiež indikovaná pri makrometastatickom postihnutí SLU. Ak ide o resekabilné ochorenie bez vzdialených metastáz, CLND je stále zlatým štandardom, avšak zbierajú sa dáta pre vyhodnotenie vplyvu neoadjuvantnej liečby. Najnovšie údaje prezentujú názor, že pre prakticky všetkých pacientov s mikrometastatickou pozitivitou SLU je preferovaná prísna observácia s použitím zobrazovacích metód (nie sú však dostupné dáta k tomu aká z metód je najlepšia) než okamžitá CLND. Môže existovať veľmi malá podskupina pacientov, ktorá ešte nie je definovaná a má prínos z okamžitej CLND. Pacienti majú byť informovaní a majú akceptovať, že ak sa vynechá CLND, je vyššie riziko vzniku uzlinovej rekurencie pričom však okamžitá CLND neovplyvní ich celkové prežívanie. Vo vzťahu k adjuvantnej liečbe neprináša vykonanie CLND ďalšiu informáciu, preto CLND nie je dôležitá pre smerovanie adjuvantnej liečby. Bezpečne je možné aplikovať závery štúdií MSLT II a DeCOG-SLT a teda uviesť, že CLND nie je potrebná pri melanóme v štádiu IIIA (20). Lymfadenektómia spádovej oblasti má značnú morbiditu s vysokou mierou akútnych aj chronických komplikácií. Tieto komplikácie negatívne ovplyvňujú celkovú funkciu a kvalitu života pacientov a tiež predstavujú výrazné finančné

zaťaženie pre zdravotnícky systém. Rozsah výkonu v spádovej lymfatickej oblasti (podpazušie a slabina) pri končatinových melanómoch (biopsia SLU versus CLND) je jedným z určujúcich faktorov pre zachovanie pooperačnej hybnosti a citlivosti končatiny. Trend smerujúci k vynechaniu CLND pri mikrometastatickom postihnutí SLU umožňuje vytvorenie priaznivejších podmienok pre zahájenie a realizáciu pooperačnej fyzioterapie a liečebnej telesnej výchovy. V prvom rade je potrebné pacientov inštruovať o druhu cvikov, cievnej ako aj lymfodrenážnej gymnastike nevynímajúc polohovanie končatiny. Dôležitá je edukácia o možných komplikáciách v zmysle dysestézií, obmedzenia rozsahu pohybu v kĺbe, vytvorenia serómovej dutiny či lymfedému končatiny. Individualizácia postupov v pooperačnej starostlivosti o pacienta z pohľadu liečebnej rehabilitácie tak plynule nadväzuje na proces na mieru ušitej liečby z hľadiska onkologickej chirurgie a onkológie.

Zoznam tabuliek:

Tabuľka 1 Klasifikácia malígneho melanómu podľa Clarka (podľa (8))

Tabuľka 2 Šírka resekčných okrajov pre melanóm lokalizovaný na trupe a končatinách (podľa (17))

## LITERATÚRA:

1. MRÁZ, P. et al. 2006. *Anatómia ľudského tela 2*. Bratislava: Slovak Academic Press, 2006. 496 s. ISBN 80-89104-96-7.
2. DANILLA, T., TEREKOVÁ, V. 2015. *Névy kože u detí I. Pigmentové névy*. SOLEN, 2015. roč. 16, č. 4, 159-165. ISSN 1339-4231.
3. PIZINGER, K. 2003. *Kožní pigmentové projevy*. Praha: Grada, 2003. 1. vydanie. ISBN 978-80-247-6383-5.
4. BREZA, J. 2016. *Princípy chirurgie IV*. Bratislava: Slovak Academic Press, 2016. roč. 4, 1926 s. ISBN: 858-80-0653-426-9.
5. MURÁROVÁ, Z., BORECKÁ, D. 2016. *Malígný melanóm – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a manažment pacienta*. Onkológia. 2016. roč. 11, č. 6, 342-347. ISSN 1336-8176.
6. KRŠKA, Z. 2014. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, 2014. 1. vydání. ISBN 97880-2474-284-2.
7. RCDPA, The Royal College of Pathologist of Australasia. Breslow thickness. The Royal College of Pathologist of Australasia.

[https://www.rcpa.edu.au/Library/PractisingPathology/ICCR/docs/ICCR\\_Melanoma\\_Breslow](https://www.rcpa.edu.au/Library/PractisingPathology/ICCR/docs/ICCR_Melanoma_Breslow) (dostupné online, 28.4.2020).

8. HOCH, J., LEFFLER, J. 2011. Speciální chirurgie. Praha: Maxdorf, 2011. 590 s. ISBN 978-80-7345-253-7.
9. MINÁRIKOVÁ, E. LAŠČEKOVÁ, M. 2016. Malígný melanóm sprievodca ochorením. Rakovina Kože. <http://rakovinakoze.org/wpcontent/uploads/2017/05/maligny-melanom-final.pdf>. (dostupné online, 28.4.2020).
10. NICE, National Collaborating Centre for Cancer. 2015. Melanoma: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence (UK), Jul 2015.
11. WARD, W.H., LAMBRETON, F., GOEL, N., et al. 2017. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. Brisbane: Codon Publications, 2017. ISBN 978-0-9944381-4-0.
12. GARBE, C., PERIS, K., HAUSCHILD, A., et al. 2016. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016.
13. GARBE, C., PERIS, K., HAUSCHILD, A., et al. 2012. European Dermatology Forum. June 2012.
14. BICHAKJIAN, CK., HALPERN, AC., JOHNSON, TM., et al. 2011. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. November 2011.
15. BENCA, J., HAVRÁNKOVÁ, M., HLAVATÁ, Z., et al. 2012. Štandardný diagnostický a terapeutický postup 51. metodický list racionálnej farmakoterapie, manažment pacientov s malígnym melanómom kože. Herba, 2012. roč. 15, č. 3-4. ISSN 1339-8415/4.
16. MURÁROVÁ, Z., BORECKÁ, D. 2016. Malígný melanóm – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a manažment pacienta. Onkológia. 2016. roč. 11, č. 6, s. 342347. ISSN 1336-8176.
17. WRIGHT, F., SOUTER, L.H., KELLETT, S., et al. 2017. Primary Excision Margins and Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma. Cancer Care Ontario. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/51116>. (dostupné online, 28.4.2020)
18. PHAN, G.O., MESSINA, J.L., SONDAK, V.K., et al. 2009. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. PubMed.
19. JOYCE, K.M. 2017. Surgical Management of Melanoma. PubMed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481850/#chapter7>. (dostupné online, 28.4.2020)

20. RAND JG, FARIES MB. Omitting Completion Dissection in Melanoma? Help is Available for Surgeons Coping Without Routine Dissection, But More Work is Needed. Ann Surg Oncol. 2018; 25(12): 3416-3418. doi:10.1245/s10434-018-6744-7.

**Kontaktné údaje:**

MUDr Viktor Rekeň

Klinika onkologickej chirurgie LF UK a OÚSA

Onkologický ústav Sv. Alžbety

Heydukova 2157/10

812 50 Bratislava

E-mail: viktor.reken@gmail.com

**Recenzované:** 30. 04.2020

**Prijaté do tlače:** 30. 04.2020