

# Kirurško zdravljenje melanoma

Marko Hočvar

## Izvleček

Kožni melanom je z vidika zdravljenja kirurška bolezen, saj kirurgija predstavlja zelo pomemben način zdravljenja pri vseh stadijih bolezni. Ločimo kirurško zdravljenje primarne lezije, regionalnih, in-transit in oddaljenih zasevkov. Pri primarni leziji ločimo diagnostično in široko (radikalno) ekscizijo. Varnostni rob je pri prvi do 5 mm, pri drugi pa med 1 do 2 cm, odvisno od debeline melanoma. Pri regionalnih zasevkih melanoma govorimo glede na njihovo velikost o klinično okulturnih in klinično prepoznavnih zasevkih. Prve ugotovimo s pomočjo biopsije sentinel bezgavke in jih nato zdravimo tako kot klinično prepoznavne zasevke z radikalno limfadenektomijo regionalne bezgavčne lože. In-transit zasevke lahko zdravimo s preprosto ekscizijo ali pa v primerih, ko jih je več in so locirani na ekstremitetah s pomočjo tehnično zahtevnih izolirane ekstremitetne perfuzije ali infuzije. Pri sistemskem razsoju je kirurško zdravljenje vedno prvi izbor zdravljenja, v kolikor je možno zasevke odstraniti v celoti.

## Uvod

Kožni melanom (KM) je z vidika zdravljenja kirurška bolezen, saj kirurgija predstavlja zelo pomemben način zdravljenja pri vseh stadijih bolezni. Pri bolnikih s stadijem bolezni I do III ima kirurško zdravljenje skoraj ekskluzivno vlogo, saj le majhen del bolnikov dodatno zdravimo z obsevanjem ali sistemsko. Tudi pri bolnikih s sistemskim razsojem (stadij IV) ima kirurgija še vedno pomembno mesto zaradi slabe učinkovitosti sistemskega zdravljenja.

Ločimo štiri različne aspekte kirurškega zdravljenja bolnikov s KM:

1. kirurško zdravljenje primarne lezije;
2. kirurško zdravljenje regionalnih metastaz;
3. kirurško zdravljenje in-transit metastaz;
4. kirurško zdravljenje sistemskih metastaz.

### Ad 1. Kirurško zdravljenje primarne lezije

Ločiti moramo med diagnostično ekscizijo primarne pigmentne lezije in radikalno (široko) ekscizijo.

#### Diagnostična ekscizija primarne pigmentne lezije

Namen diagnostične ekscizije primarne pigmentne lezije je zagotoviti material za histopatološko diagnozo in 'microstaging' primarnega melanoma.

Pri vseh bolnikih s suspektno pigmentno lezijo je indicirana diagnostična ekscizija. Varnostni rob pri tem naj bo 1 do 3 mm, orientacija ekscizije pa mora upoštevati morebitno radikalno reekscizijo v primeru, ko bo histološki izvid melanom.

Varnostni rob naj ne bo nikoli večji kot 5 mm, in sicer:

- pomemben del bolnikov bo imel benigno histološko diagnozo;
- 5 mm rob je priporočen varnostni rob pri radikalni eksciziji pri bolnikih z in-situ melanomom;
- pri bolnikih z invazivnim melanomom lahko rob, ki je večji od 5 mm, vpliva na biopsijo sentinel bezgavke.

Obstajajo le zelo redke izjeme, pri katerih bi ekscizija celotne suspektne pigmentne lezije pomenila nesprejemljiv funkcionalen ali estetski rezultat (zelo velike pigmentne lezije; obraz, uhelj, dlan, podplat, pigmente spremembe pod nohtom). V teh primerih opravimo incizijsko ali redkeje punch biopsijo, pri katerih odstranimo samo najbolj suspekten del pigmentne lezije v njegovi celotni debelini.

#### Radikalna (široka) ekscizija melanoma

Kirurška ekscizija je temeljni kamen zdravljenja primarnega melanoma. Za to, da bi določili, kako široki morajo biti pri tem varnostni robovi, so bile opravljene štiri različne prospektivne randomizirane študije in ena meta analiza (1 do 5). Rezultati so pokazali, da ni statistično signifikantno pomembnih razlik glede na število lokalnih recidivov, preživetje brez bolezni in skupno preživetje med skupinami s širokimi varnostnimi robovi (3 do 5 cm) in skupinami z manj širokimi (1 do 2 cm) varnostnimi robovi. Glede na te rezultate je priporočilo, naj varnostni robovi ne bodo manjši od enega cm in večji od dveh cm. To v večini primerov pomeni, da je ekscizijsko rano možno primarno zašiti.

Lentigo maligna predstavlja poseben problem zaradi nepredvidljivega subkliničnega širjenja atipične junkcijske melanocitne hiperplazije. Različni centri zato uporabljajo različne pristope pri takšnih bolnikih, ki lahko vključujejo tudi Mohovo mikrografično kirurgijo z natančno oceno robov (6).

### Ad 2. Kirurško zdravljenje regionalnih metastaz

Regionalne metastaze so najpomembnejši prognostični dejavnik pri bolnikih s KM (7, 8). Odkar je Morton leta 1992 uvedel koncept sentinel bezgavke, ločimo med klinično okulturnimi (nepravilno imenovanimi **mikrometastazami**) in klinično prepoznavnimi (prav tako nepravilno imenovanimi **makrometastazami**) metastazami v regionalnih bezgavkah (9). Razlika je samo v velikosti metastaz. Pri bolnikih z mikrometastazami je velikost metastaz premajhna, da bi jih lahko odkrili klinično (s palpacijo ali ultrazvokom), medtem ko so pri bolnikih z makrometastazami metastaze dovolj velike, da jih lahko zatipamo (bolnik ali zdravnik) ali vidimo z UZ. Tako ločimo v odvisnosti od velikosti metastaz v regionalnih bezgavkah dve vrsti kirurških posegov: **biopsijo sentinel**

## bezgavke (BSB) in regionalno limfadenektomijo (disekcija celotne regionalne bezgavčne lože).

### Biopsija sentinel bezgavke

BSB predlagamo bolnikom s KM, debelejšim od 1 mm, ali pri bolnikih z melanomom, tanjšim od 1 mm, vendar prisotno ulceracijo. BSB v večini primerov opravimo istočasno z radikalno (široko) ekscizijo melanoma (radikalna reekscizija brazgotine po diagnostični eksciziji primarnega melanoma).

Pri BSB se najpogosteje uporablja t. i. trojna tehnika, ki vključuje predoperativno limfoscintigrafijo in intraoperativno uporabo modrila ter ročne gama kamere. Limfoscintigrafijo naredimo zjutraj na dan operacije (2 do 6 ur pred operacijo), zato, da določimo število sentinel bezgavk v regionalni bezgavčni loži in morebitne intervalne bezgavke. Pri tem intradermalno injiciramo nanokolid (doza 40-60MBq <sup>99m</sup>Tc v 0,4 ml fiziološke raztopine) na štiri mesta ob brazgotino, po diagnostični eksciziji. Dinamični scintigram v dveh projekcijah (anteriorni in lateralni) posnamemo v prvih 20 minutah po injiciranju. Po 2 do 6 urah pa nato ponovimo slikanje (statični scintigram) in mesta bezgavk označimo na kožo.

BSB običajno naredimo v splošni narkozi 2 do 6 ur po limfoscintigrafiji. Najprej takoj po indukciji v anestezijo injiciramo 0,5 do 1,0 ml modrila (Patent Blue dye), intradermalno, na ista mesta, kamor smo injicirali nanokolid. Vsa mesta, prikazana na limfoscintigrafiji, kirurško eksploriramo skozi 2 do 3 cm incizije, ki so orientirane tako, da jih lahko pozneje v primeru pozitivne BSB vključimo v incizije za regionalno limfadenektomijo. Pri iskanju bezgavke si pomagamo z ročno gama kamero in modro obarvanimi mezgovnicami. Najdene sentinel bezgavke odstranimo v celoti in ex-vivo izmerimo njihovo radioaktivnost. Dodatne radioaktivne bezgavke odstranjujemo toliko časa, dokler je njihova radioaktivnost vsaj 10 % ex-vivo radioaktivnosti najbolj radioaktivne odstranjene bezgavke.

### Regionalna limfadenektomija (disekcija celotne regionalne bezgavčne lože)

To je standardna onkološka operacija, pri kateri naredimo anatomsko popolno odstranitev limfatičnega tkiva v regionalni bezgavčni loži. Glede na anatomsko lego ločimo tri vrste operacij: vratna, aksilarna in ingvinalna disekcija. Regionalno limfadenektomijo opravimo pri bolnikih po pozitivni BSB (okultne regionalne metastaze) in pri bolnikih s klinično ugotovljenimi regionalnimi metastazami.

Žal ne obstaja način, s katerim bi lahko ocenili adekvatnost posega (ali so bile res odstranjene vse regionalne bezgavke). Tako kot pri ostalih vrstah raka zato o adekvatnosti sklepamo samo posredno iz števila odstranjenih bezgavk, ki jih opiše patolog. Število odstranjenih bezgavk se uporablja kot kazalec kakovosti, s katerim lahko primerjamo med seboj različne kirurge in različne ustanove (10).

### Ad 3. Kirurško zdravljenje in-transit metastaz

Zdravljenje bolnikov z in-transit metastazami (stadija IIIb in IIIc) je odvisno od velikosti, števila in lege metastaz. Pri omejenem številu (< 5) majhnih metastaz opravimo samo ekscizijo z minimalnim varnostnim robom v lokalni anesteziji. Če gre za solitarno in-transit metastazo, lahko istočasno

opravimo še BSB, zaradi velike možnosti okultnih regionalnih metastaz.

Pri bolnikih z večjim številom in-transit metastaz (> 5), omejenih na ekstremitete, lahko opravimo izolirano ekstremitetno infuzijo (ILI) ali izolirano ekstremitetno perfuzijo (ILP) in pri tem dosežemo dobro lokalno kontrolo bolezni.

ILP je kot oblika regionalne kemoterapije leta 1958 uvedel Creech. Poseg vključuje kirurško izolacijo velikih žil za ekstremitete, njihovo kanulacijo in začasno ekstrakorporealno cirkulacijo s pomočjo posebne črpalke in oksigenatorja. Izolacija uda nam omogoči uporabo zelo visokih doz citostatikov (11). Najpogosteje uporabljamo melfalan v kombinaciji s TNF $\alpha$ .

ILI je tehnično enostavnejša modifikacija ILP, ki jo je v kasnih devetdesetih letih prejšnjega stoletja uvedel in populariziral Thompson (12). Pri ILI ne potrebujemo ekstrakorporealne cirkulacije, žilne katetre pa vstavi interventni radiolog. Kot citostatik uporabljamo melfalan v kombinaciji z aktinomycinom D.

### Ad 4. Kirurško zdravljenje sistemskih metastaz

Zdravljenje sistemskih metastaz je odvisno od razširjenosti bolezni. V primeru omejenega števila metastaz, ki jih je možno odstraniti v celoti, je kirurško zdravljenje indicirano kot zdravljenje izbora, saj je še vedno možna tudi ozdravitev pri določenih podskupinah bolnikov. Pri ostalih bolnikih, kjer ni možno odstraniti vse metastatske bolezni, pa ima kirurško zdravljenje vlogo kot zelo dobra paliacija (možganske in črevesne metastaze).

### Literatura:

1. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med.* 1988 May 5; 318(18): 1159-62.
2. Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2001 Mar; 8(2): 101-8.
3. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Glaumann B, Hafström L, Jacobsson S, et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer.* 1996 May 1; 77(9): 1809-14.
4. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 2004 Feb 19; 350(8): 757-66.
5. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2003 Dec; 46(6): 419-26.
6. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for the treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Aug; 37: 236-45.
7. Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann Surg* 1982; 196(6): 677-684.
8. Kim SH, Garcia C, Rodriguez J, Coit DG. Prognosis of thick cutaneous melanoma. *J Am Coll Surg* 1999; 188(3): 241-247.

9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392-399.
10. Spillane AJ, Cheung BL, Stretch JR, Scolyer RA, Shannon KF, Quinn MJ, et al. Proposed quality standards for regional lymph node dissections in patients with melanoma. *Ann Surg.* 2009 Mar;249(3): 473-80.
11. Creech O Jr, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg.* 1958 Oct;148(4): 616-32.
12. Thompson JF, Kam PC, Waugh RC, Harman CR. Isolated limb infusion with cytotoxic agents: a simple alternative to isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol.* 1998 Apr-May;14(3): 238-47.

