

Metastatski melanom kože – hirurško lečenje

Ljubomir Panajotović

Vojnomedicinska akademija, Klinika za plastičnu hirurgiju i opekotine, Beograd

K l j u č n e r e č i : koža, neoplazme; melanom; neoplazme, metastaze; hirurgija, operativne procedure; prognoza; preživljavanje.

Key words : skin neoplasms; melanoma; neoplasm metastasis; surgical procedures, operative; prognosis; survival.

Porast incidencije melanoma širom sveta je evidentan (1). Prema epidemiološkim studijama incidencija melanoma se udvostručuje svakih 6–10 godina. U stalnom porastu je i mortalitet zbog ove teške bolesti i sveukupno preživljavanje obolelih. Ova statistička kontradikcija može se objasniti porastom incidence, ali i ranim prepoznavanjem, dijagnostikovanjem i početkom lečenja (2, 3).

Melanom kože je jedan od najagresivnijih solidnih tumora mekih tkiva. On se može diseminovati i limfogeno i hematogeno. I dok limfogeno širenje ima sekvencijalnu postupnost, hematogene metastaze se mogu pojaviti bez reda u bilo kom organu. Melanom može metastazirati skoro u svaki organ i tkivo. Kada bolest postane metastatska, odnosno uđe u IV klinički stadijum (4), prognoza je loša, a preživljavanje vrlo kratko. Većina bolesnika umire sa diseminovanim bolešću koja zahvata multipla organska mesta. Najčešći neposredni uzroci smrti ovih bolesnika su respiratorne ili moždane komplikacije (5).

Manje od 2% bolesnika sa melanomom su inicijalno, pri prvom javljanju lekaru, u četvrtom kliničkom stadijumu bolesti. Blizu 20% bolesnika u stadijumima lokalizovane bolesti i 65% nodus pozitivnih bolesnika ima asimptomatske udaljene metastaze u vreme postavljanja inicijalne dijagnoze. Procenjuje se da između 25% i 50% bolesnika sa melanomom debljim od 1 mm već pri operaciji primarnog tumora ima mikroskopske (okultne) udaljene metastaze (6).

Kod više od 50% (55–67%) bolesnika sa melanomom kože metastatska bolest se razvija u prve dve godine posle operacije primarnog tumora, a kod 65–85% do kraja treće godine (6–9). Iako su regionalne limfne žlezde najčešće mesto prvog rasejanja (u 50–60% slučajeva), kod približno 25% bolesnika sa metastazama prvo mesto metastaziranja

su visceralni organi (9, 10). Sa pojavom sistemske bolesti srednje preživljavanje pada na 5–8 meseci sa petogodišnjim preživljavanjem kod manje od 6% bolesnika. Poznato je da metastatski melanom ima visoko varijabilan i nepredvidiv tok. Retko se oboleli može osloboditi straha od mogućeg metastaziranja u budućnosti. Udaljene metastaze se mogu razviti i posle više od deset godina (6, 10, 11). Faktori koji mogu uticati na incidencu i vreme pojave udaljenih metastaza melanoma su: stadijum primarnog melanoma (debljina i prisustvo ulceracije), status regionalnih limfnih žlezda i vreme limfadenektomije (10). Vreme pojave metastaza kod nodus-negativnih bolesnika je u obrnutoj proporciji sa debljinom primarnog tumora. Kod manje od 7% nodus negativnih bolesnika sa tankim tumorom (do 1 mm) metastaze se mogu javiti i posle 11 godina, dok se 95% metastaza kod bolesnika sa tumorom debljim od 3 mm javlja do 5 godina posle prve operacije. Starost može, takođe, uticati na brzinu pojave metastaza. Kod bolesnika starijih od 50 godina se brže razvijaju metastaze nego kod mlađih. Kod bolesnika sa postojanjem nodalnih metastaza u 80% slučajeva se razvijaju udaljene metastaze u roku od 2 godine posle inicijalne operacije (6).

Kada se ustanovi postojanje udaljenih metastaza, signifikantni prognostički faktori postaju lokalizacija metastaze (nevisceralne ili visceralne) i njihov multiplicitet (jedna ili više u jednom ili više mesta - organa) (12). Prema studiji Balcha i saradnika na prognozu najviše utiče broj metastatskih mesta, trajanje remisije (više ili manje od 12 meseci) i mesto metastaze (13), a prema Barthu i saradnicima najprediktivniji su mesto inicijalne metastaze, trajanje remisije i stadijum bolesti pre udaljenog metastaziranja (14, 15). Starost bolesnika ne utiče na preživljavanje (16). Srednje preži-

vljavanje bolesnika sa jednim metastatskim mestom je 7–8 meseci, sa jednogodišnjim preživljavanjem kod 32–36%, dok je sa dva ili više metastatskih mesta srednje preživljavanje između 5 i 2 meseca, a jednogodišnje između 15% i 0% (11–14). Više od 80% bolesnika sa visceralnim metastazama umire u roku od jedne godine, a skoro svi posle dve godine. Najčešće mesto prvog metastaziranja je koža, potkožno tkivo i udaljeni limfonodusi. Bolesnici sa ovim metastazama imaju „bolju“ prognozu u pogledu preživljavanja u odnosu na one sa metastazama u drugim anatomske regijama (9–12, 14, 17, 18). Njihovo srednje preživljavanje kreće se između 7 i 8 meseci, a jednogodišnje kod oko 40% bez pojave visceralnih metastaza (11, 14, 15). Oboleli sa metastazama u plućima imaju „intermedijarnu“ prognozu u poređenju sa bolesnicima kod kojih su se razvile metastaze u drugim visceralnim organima. Bolesnici sa visceralnim metastazama imaju „nepovoljnu“ prognozu, sa prosečnim srednjim preživljavanjem od 3 meseca i jednogodišnjim kod oko 11%. Bolesnici sa metastazama u jetri imaju srednje preživljavanje 2–4 meseca (14, 15, 19). Za obolele sa metastazama u više organa prognozu diktira prisustvo metastaza u organu sa lošijom prognozom (4, 20). U klasifikacionom sistemu Američkog komiteta za rak (American Joint Committee on Cancer, AJCC) usvojenom maja 2002. g. upravo zato je data prednost prognostičkom značaju mesta metastaziranja. Metastaze su označene sa M1 - udaljene kožne, potkožne i udaljene limfonodalne metastaze, M2 - metastaze u plućima i M3 - ostale visceralne metastaze (4, 21). Visoke vrednosti serumske laktat dehidrogenaze (LDH) se smatraju nepovoljnim prognostičkim pokazateljem kod bolesnika sa visceralnim metastazama, pa je i ovaj parametar uključen u M3 klasifikaciju. Iako je povišena LDH čest nalaz kod bolesnika sa metastazama u jetri, ona može odražavati povećane ćelijske promene i u odsustvu zahvaćenosti jetre (19, 22). Povoljni prognostički pokazatelji mogu biti: dobro inicijalno opšte stanje bolesnika (Karnofski skor viši od 60), trajanje remisije (duži interval bez bolesti - povoljnija prognoza), pol (uočeno je bolje preživljavanje bolesnika ženskog pola) i prethodni stadijum bolesti (12). Vrlo signifikantan indikator preživljavanja bolesnika sa diseminovanom bolešću je hirurška resektabilnost metastatskih lezija. Budući da svaka neregionalna metastaza često pretpostavlja znak šire sistemske zahvaćenosti, hirurgija metastaza se često smatra samo palijativnom. Neki autori, međutim, iznose prolongirano preživljavanje znatnog dela bolesnika oslobođenih metastaza hirurškom ekscizijom (14, 17, 19, 23). Ovi rezultati podržavaju agresivan hirurški pristup kod selektovanih bolesnika sa sistemskim melanomom, posebno u odsustvu zahvaćenosti jetre (24). Imajući u vidu da za sada ne postoji sigurna terapija melanoma u IV stadijumu bolesti, hirurška resekcija metastaza i dalje pruža najveće šanse za poboljšanje kvaliteta i produženje života (17, 24). Napredak imuno, biohemioterapije i radijacione terapije je učinio pomak u turobnoj statistici toka i ishoda lečenja melanoma i nagovestio da napori u lečenju ne moraju biti uzaludni (22–37).

Otkrivanje i praćenje metastatske bolesti

Kod bolesnika sa melanomom neophodno je doživotno praćenje (10). Evaluacija se vrši sa ciljem ranog otkrivanja metastatske bolesti. Kod asimptomatskih bolesnika ekstenzivna evaluacija retko otkriva metastaze, te zbog toga nije ni neophodna. Standardna periodična evaluacija uključuje klinički pregled, laboratorijske analize krvi (posebno testove funkcije jetre), radiografiju pluća i ultrasonografske preglede regionalnih limfnih basena, trbuha i male karlice. Svako dalje testiranje vezano je za simptome. Posebna pažnja se pridaje neurološkoj i gastrointestinalnoj simptomatologiji (6). Većina metastaza melanoma se može otkriti na osnovu pojave simptomatologije ili fizičkim pregledom. Edukacija bolesnika je zbog toga integralni deo praćenja. Redovno regularno pregledanje kože i nodalnih basena olakšava detekciju lokoregionalnih recidiva ili udaljenih metastaza u koži i limfnim žlezdama, kao i otkrivanje eventualnih novih primarnih tumora u ranoj fazi. Visceralne metastaze su često u početku „neme“ ili produkuju nespecifične simptome. Zbog toga svaki novi simptom kod bolesnika sa verifikovanim melanomom koji progredira po intenzitetu i učestalosti pobuđuje sumnju na razvoj metastatske bolesti (6). Laboratorijska ispitivanja krvi su od malog značaja u otkrivanju metastaza, osim serumske laktat dehidrogenaze (LDH) čiji se izolovani porast sreće kod bolesnika sa visceralnim metastazama. AJCC ga uzima u obzir za M3 klasifikaciju, ukoliko neko drugo patološko stanje nije uzrok njegovog porasta (22). Drugi laboratorijski testovi (lipidom vezana sijalinska kiselina, neuron-specifična enolaza, serumski S-100 i 5-S-cisteinildopa, hidroksi metoksiindol karboksilna kiselina) su u ranoj fazi testiranja (38). Radiografija grudnog koša, glave i kostiju, ultrasonografski pregled trbuha, karlice i limfnih basena, standardni pregledi gastrointestinalnog trakta i urogenitalnog aparata, kompjuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR) omogućavaju otkrivanje metastaza, ali ne i lociranje malih metastatskih tumorskih depozita (6). Scintigrafija galijumom i imunoscintigrafija korišćenjem monoklonskih antitela protiv antigena koji su u vezi sa melanomom nisu signifikantno poboljšali dijagnostičku osetljivost. Primena fluoro-dezoksiglukoze pozitronske emisije tomografije (FDG-PET) je u ispitivanju i ima potencijal da zameni standardna ispitivanja visokorizičnih bolesnika. Ograničena primenljivost i visoka cena ovog ispitivanja isključuju njegovu primenu u pretraživanju asimptomatskih bolesnika (6, 39). Vrednost otkrivanja tirozinazne informacione RNK (mRNA) u perifernoj krvi RT-PCR reakcijom (reverzna transkriptaza - lančana reakcija polimerazom) za sada ostaje kontroverzna u pogledu otkrivanja postojanja diseminovane metastatske bolesti (40).

Hirurški tretman specifičnih metastatskih mesta

Tretman bolesnika u IV stadijumu bolesti može uključivati hirurgiju, radijacionu terapiju, sistemske terapije i

kombinaciju ovih modaliteta. Bolesnikovo opšte stanje i očekivano vreme preživljavanja utiču na izbor vrste lečenja.

U toku ispitivanja bolesnika mora se razjasniti da li je cilj kurativno ili palijativno lečenje, odnosno da li se želi samo oslobađanje od simptoma ili se uz to ide i na pokušaj produžavanja života. Ukoliko se donese odluka o hirurškom lečenju, a cilj je kurativno lečenje, neophodno je detaljno ispitivanje bolesnika i radikalno hirurško odstranjivanje metastaza (10). Inkompletna resekcija prolongira hospitalizaciju i skraćuje preživljavanje. Oko 10% do 25% bolesnika sa metastazama je pogodno za hiruršku intervenciju (17). Neki slučajevi zahtevaju period opservacije od nekoliko nedelja radi utvrđivanja stepena porasta tumora i hitnosti tretiranja neke nove, prethodno neotkrivene metastaze. Budući da je hirurgija samo lokalna forma terapije ona treba da bude rezervisana za dostupne lezije ograničenog broja i veličine. Resekcija metastaza ne isključuje njihovu pojavu na nekom drugom mestu. Letalni ishod može uslediti od buduće metastatske bolesti na nekom drugom mestu.

Udaljene metastaze u koži, potkožju i udaljenim limfnim žlezdama izvan granice regionalnog limfnog basena

Ovo su najčešća mesta udaljenog metastaziranja (42–69%). Oko 50% ovih metastaza su solitarne (41). Metastaze u koži, potkožju i površnim limfnim žlezdama otkrivaju se fizičkim pregledom i palpacijom. Za otkrivanje metastaza u dubljim limfnim žlezdama, u unutrašnjosti tela, potreban je pregled ultrazvukom, radiografski i CT pregled. Hirurški zahvat mora biti radikaln i što raniji, dok promene nisu postale inoperabilne. Kod nekih bolesnika neophodna je ponovljena ekscizija. Ekscizijom operabilnih ulcerisanih ili krvarećih metastatskih lezija može se postići dugotrajna lokalna kontrola bolesti i bolesnik rešiti mnogih problema. Srednje preživljavanje bolesnika posle metastazektomije je 3–180 meseci. Za nepristupačne lezije ili ekstenzivnu metastatsku bolest ovog tipa razmatraju se i drugi modaliteti lečenja (25, 26, 42–45).

Metastaze u toraksu – plućima, pleuri, medijastinumu

Druge su po učestalosti klinički detektabilne metastaze (18–36%), najčešće među visceralnim (41). Kod 7–22% bolesnika sa metastazama u plućima one su solitarne, nekalcifikovane i potencijalno kurabilne hirurškom resekcijom. Među svim metastatskim visceralnim mestima hirurgija plućnih lezija, u odsustvu drugih visceralnih metastaza, omogućava statistički najpovoljniju prognozu u pogledu preživljavanja (srednje preživljavanje je 8–20 meseci, petogodišnje u 10–25% slučajeva) (41, 46). U svom ranom toku ove metastaze su asimptomatske i obično se otkrivaju rutinskim radiografskim pregledom. Nalaz pojedinačnih ili multiplih nekalcifikovanih nodula na periferiji pluća je visoko suspektan na metastatsku bolest. Kašalj, dispneja, hemoptizije, bol u grudima označavaju ekstenzivnu invaziju i intratorakalno širenje bolesti. Dopunski se čini dinamičko CT skeniranje kojim se precizno definišu metastaze i medijasti-

nalna limfadenopatija. Bronhoskopija i eventualna medijastinoskopija upotpunjuju nalaz. Kriterijum za selekciju bolesnika obuhvata dobro preoperativno opšte stanje, kompletnu hiruršku resektabilnost i odsustvo druge diseminacije melanoma. Vreme potrebno da se tumor duplo poveća (*tumor-doubling time*, TDT) veće od 40 dana kao indikator dugotrajnog preživljavanja, takođe identifikuje bolesnike koji mogu imati koristi od plućne metastatektomije (7). Neki autori ne koriste ovaj kriterijum i predlažu resekciju pre isteka ovog vremena (47). Hirurški, metastatski čvor se uklanja klinastom ekscizijom, segmentektomijom ili, ređe, pulmektomijom. Nađeno je da broj dijagnostikovanih nodula ne korelira sa preživljavanjem, što nameće zaključak da iz hirurškog razmatranja ne treba eliminisati ni bolesnike sa ograničenim brojem (do četiri) bilateralnih resektabilnih metastaza (7, 42, 46).

Metastaze u jetri i bilijarnom traktu

Hepatičke metastaze sreću se u 5–20% bolesnika sa metastatskim melanomom (48, 49). Izolovane metastaze u jetri su retkost. Obično su deo šire metastatske zahvaćenosti. One su često velike i brojne. Mogu biti praćene gotovo normalnim nalazom transaminaza i bilirubina, a da samo porast LDH i alkalne fosfataze ukazuje na zahvaćenost jetre. Rane metastaze u jetri su obično asimptomatske ili po simptomatologiji mogu ličiti na svaki drugi metastatski proces u jetri. Povišena temperatura i znojenje su česti kod metastaza u jetri. Žutica se može javiti vrlo kasno. Ultrasonografija abdomena i CT pregled potvrđuju postojanje metastaza. Prosečno preživljavanje bolesnika sa metastazama u jetri iznose 2–4 meseca. Resekcija metastaza se ne smatra dobrom palijativnom opcijom. Biohemioterapija ili regionalna perfuzija mogu biti prihvatljivije, ukoliko bolesnikovo opšte stanje to dozvoljava i ako on na to pristaje (7, 13).

Gastrointestinalne metastaze

Metastaze melanoma u gastrointestinalnom traktu (GI) su vrlo „tihe“ i otkrivaju se klinički kod samo 1–7% bolesnika sa četvrtim stadijumom bolesti. Melanom je, međutim, među metastatskim tumorima GI trakta vrlo čest. Između 50 i 70% GI metastaza zauzima melanom. Postoji specijalna predilekcija melanoma za metastaziranje u GI trakt. U 31% slučajeva je to prva metastatska manifestacija, u 21% jedina, a u 6% inicijalna pojava melanoma nepoznate primarne lokalizacije (50). Najčešće mesto GI metastaziranja melanoma je tanko crevo (submukozno na antimezenteričkoj ivici) (51). Simptomatologija je: abdominalni bol, opstrukcija creva, gubitak u težini i anemija ili intususcepcija (52, 53). Ponekad ulcerativne GI lezije predstavljaju metastatske depozite koji dovode do akutnih ili hroničnih krvarenja, najčešće iz želuca ili duodenuma (50). Dijagnoza se potvrđuje radiološkim pregledom sa barijumskim kontrastom, endoskopskim pregledom i CT. Srednje preživljavanje je 2–11 meseci (15). Neki autori iznose prolongirano preživljavanje (2–5 god.) sa ekscizijom solitarnih ili multiplih gastričkih i metastaza tankog creva (50, 51). Ako je opšte

stanje bolesnika takvo da može podneti opsežnu hiruršku intervenciju, treba izvršiti konzervativnu resekciju creva ili palijativno intestinalno premošćavanje (*by pass*). Nijedna terapijska opcija nije tako dobra u pogledu oslobađanja od simptoma i produženju života kao hirurška. Oko 22% GI metastaza su kolonske. Dijagnostikuju se radiološkim pregledom sa barijumom i kolonoskopijom sa biopsijom. Postupak hirurškog lečenja je resekcija zahvaćenog dela kolona ili rektuma (48, 50).

Mozak i kičmeni stub

U kliničkim ispitivanjima 20% bolesnika ima prve metastaze u mozgu (13). Prema nekim statistikama melanom i mikrocelularni karcinom pluća su najčešći tumori koji metastaziraju u mozak (10), dok je prema drugim melanom peti po učestalosti metastatski tumor u CNS, iza tumora pluća, dojke, kolorektuma i genitourinarnog trakt (48). Dvadeset i pet posto cerebralnih metastaza melanoma su superficijalne na spoju kortikalne i bele mase, 25–40% su solitarne lezije, a ostale su diseminovane. Skoro polovina cerebralnih metastaza izaziva krvarenje subarahnoidno ili intracerebralno. Najčešći simptomi su: glavobolja, epilepsija, motorna disfunkcija i promene ličnosti. Poremećaji vida mogu nastati povećanjem intrakranijalnog pritiska. Navode se i psihički poremećaji i insipidni dijabetes. Kod ovakvih simptoma kod bolesnika sa melanomom treba učiniti CT pregled sa kontrastom ili NMR (koji ima veću tkivnu senzitivnost od CT). Lumbalna punkcija sa citološkim pregledom može ukazati na zahvaćenost meningi. Srednje preživljavanje je 2–8 meseci (20, 41). Više od polovine smrtnih slučajeva uzrokovanih melanomom je vezano za moždane metastaze. Neurohirurgija je jedina moguća šansa lečenja i produžavanja života, sama ili u kombinaciji sa radioterapijom. Prema nekim saopštenjima kombinovana hirurška i radijaciona terapija značajno poboljšavaju preživljavanje (54). Postoperativno preživljavanje je oko 6 meseci (2–20 meseci), a petogodišnje kod manje od 15% bolesnika. Uloga stereotaksičke radiohirurgije još nije definisana. Radioterapija se preporučuje za multiple ili nepristupačne lezije. Metastatska meningealna bolest (oko 13% bolesnika) nije senzitivna ni na jednu vrstu terapije. Opstruktivne lezije spinalnog kanala treba tretirati pre progresije. Uprkos lečenju većina bolesnika preživljava manje od godine dana.

Metastaze u kostima

Obično su deo šire diseminacije melanoma (sreću se kod manje od 17% obolelih) (49). Ove metastaze su medularne destruktivne lezije sa malom koštanom reakcijom (53). Predominira zahvaćenost kičmenog stuba sa mogućim kompresivnim frakturama i odgovarajućim simptomima: radikularni bol, parestezije, paralize ili retencija urina. Rutinski se ne istražuju i dijagnostikuju se posle pojave simptoma. Dominira bol, koji inicijalno počinje noću i opisuje se kao intenzivan, progresivan i perzistentan. Radionuklidna scintigrafija kostiju ima najveću osetljivost u otkrivanju ovih metastaza. Cilj terapije je smanjenje bola i prolongiranje mogućnosti kretanja. Srednje

preživljavanje iznosi 4–6 meseci. Radijaciona terapija se ograničava na simptomatske metastatske lezije sa palijativnim efektom do 6 meseci. Hemioterapija nema efekta. Vertebralne kompresivne frakture iziskuju urgentni tretman radi izbegavanja paralize (dekompresivna laminektomija, zračenje, kombinovana hirurška i radijaciona terapija). Patološke frakture dugih kostiju (posebno femura) treba stabilizovati. Hirurška ekscizija izolovanih simptomatskih koštanih metastaza može poboljšati preživljavanje.

Metastaze u gornjem delu aerodigestivnog trakta

Metastaze u usnoj šupljini su retke (0,6–9,3% metastaza melanoma). Klinički se manifestuju pojavom pigmentovanih tumorskih masa na sluzokoži koje krvare i bolne su. Kada se pojave znatno narušavaju kvalitet života (bol u ustima, disfagija, opstrukcija vazdušnog puta, epistaksa, promuklost, malokluzija, nezarastanje ekstrakcionih mesta i estetsko unakaženje). Posle dijagnostikovanja oralne metastaze obično je preživljavanje 2 meseca do više od 8 godina. Hirurgija je najefikasniji modalitet lečenja. Kombinovanim hirurškim, radijacionim i medikamentnim lečenjem preživljavanje se može produžiti na 1–2,4 godine posle inicijalne kliničke dijagnostike. Česta mesta metastatske zahvaćenosti su jezik, bukalna mukoza, parotidne žlezde, nosna šupljina. Većina ovih bolesnika (64%) ima diseminovanu bolest i umire nezavisno od načina lečenja. Metastatski mukozni melanom se razlikuje od primarnog histološki po intaktnoj pokrivačkoj mukozi i nedostatku junksionalnih promena.

Metastaze u srcu

Melanom ima najveću incidenciju srčanih metastaza, ali one kod većine bolesnika za života ostaju asimptomatske. Obično su udružene sa drugim metastazama i u svega 1–2% slučajeva uzrokuju srčanu disfunkciju. Često je zahvaćen miokard. Mogu se otkriti ehokardiografski. Ne postoji mogućnost njihovog tretmana. Prosečno preživljavanje je do 3 meseca. Kod perikardijalnih metastaza može se učiniti perikardiocenteza, perikardiektomija ili radioterapija (10).

Metastaze u pankreasu

Retko daju kliničke manifestacije. Samo simptomatske metastatske lezije podležu terapijskom razmatranju. Hemio i radijaciona terapija imaju kratkotrajan i palijativni efekt. Hirurški zahvati, *by pass* operacije i pankreatikoduodenektomija dolaze u obzir. Međutim, osim u retkim slučajevima, ovi zahvati se ne preporučuju (7, 10).

Metastaze u slezini

Sreću se kod diseminovanih melanoma. Retko daju krvarenje iz rupturiranih metastaza. U retkim slučajevima izolovanih simptomatskih metastaza može se učiniti splenektomija (10).

Metastaze u urinarnom traktu

Metastaze u bubregu i bešici sreću se u vidu multiplih depozita. Retko su simptomatske, osim u terminalnoj fazi.

U smislu lečenja razmatraju se samo simptomatske solitarne metastaze, i to u pogledu ekstenzivnosti simptomatologije koja utiče na kvalitet života. Uprkos hirurškoj resekciji prosek preživljavanja je 4 meseca. Radijaciona i hemioterapija nemaju efekta u lečenju (55).

Metastaze u endokrinim žlezdama

Od svih endokrinih organa nadbubrežna žlezda je najčešće zahvaćena metastatskim melanomom (56). Osim nje, moguće je metastaziranje melanoma i u tiroidnu, paratiroidnu i pituitarnu žlezdu. Operacija solitarnih simptomatskih metastaza u ovim žlezdama može imati efekta. Može se sprovesti palijativna radijaciona i hemioterapija u oslobađanju od simptoma (10, 55).

Metastaze u reproduktivnom sistemu

Melanom je jedan od najčešćih metastatskih tumora u dojci. Na autopsijama se sreće u oko 6% slučajeva (41). Klinički otkrivene metastaze u dojci iziskuju radikalnu eksciziju. Kod bolesnica sa melanomom treba ih već klinički razlikovati od primarnih karcinoma dojke. Posle otkrivanja srednje preživljavanje je oko 6 meseci. Metastaze u vagini, uterusu i ovarijumima su pristupačne za hirurški zahvat. Preživljavanje je oko 2,5 godine posle resekcije. Metastaze u penisu, prostati i testisima mogu se klinički naći, premda retko. I one su hirurški dostupne (10, 55).

Metastaze melanoma nepoznate primarne lokalizacije

Definišu se kao pojava melanoma u potkožju, limfnim žlezdama ili visceralnim organima bez poznatog primarnog kožnog tumora u prošlosti ili u vreme postavljanja dijagnoze, kao i bez anamnestičkog podatka o kožnoj promeni koja je spontano regredirala ili na bilo koji način tretirana bez histološke evaluacije (57).

Između 1% i 16% svih melanoma sa nepoznatim primarnim mestom ima regionalnu limfnu zahvaćenost ili distalne metastaze (58, 59). Kod dva od tri bolesnika sa nepoznatim primarnim mestom tumor se prvo manifestuje regionalnim metastazama (najčešće su zahvaćene aksilarne limfne žlezde). Kod ostalih se postojanje maligne bole-

sti prvi put dijagnostikuje otkrivanjem udaljenih metastaza. Objašnjenje za pojavu metastaza melanoma nepoznate primarne lokalizacije je dvojako: 1. kompletna regresija primarnog melanoma posle metastaziranja – parcijalno spontano rasturanje ćelija melanoma primarnog mesta je prilično često, mnogo ređe je spontano nestajanje pigmentnog tumora; 2. primarna lokalizacija melanoma je u limfonodusu ili potkožnom tkivu, ili u visceralnom organu. U prilog ovom govore nalazi ektopičkih benignih nevusnih ćelija u limfnim žlezdama ili drugim tkivima. U traženju primarnog melanoma savetuje se inspekcija cele kože i mukoza i detaljno ispitivanje regija koje se limfno dreniraju u zahvaćeni limfni basen. Ekstenzivnija ispitivanja se obavljaju u slučaju visceralnih metastaza (58, 59). Nema razlike u preživljavanju među bolesnicima sa melanomima poznatog i nepoznatog primarnog mesta. Tretman metastatske bolesti je isti kao kada je poznato mesto primarnog tumora.

Zaključak

Bolesnici sa metastatskom diseminacijom bolesti imaju srednje preživljavanje od oko 6 meseci. Bolesnici sa malim brojem metastatskih lezija i produženim intervalom bez bolesti mogu imati korist od hirurške ekscizije. Ukoliko je izvodljiva, hirurgija udaljenih metastaza ima značaja u palijativnom smislu radi redukcije simptomatologije koju njihova pojava daje, kao i radi poboljšanja kvaliteta i produžavanja života. Samo se operacijom metastaza, ukoliko je to izvodljivo, može značajno produžiti život bolesnika sa metastatskim melanomom. Oko 25% bolesnika u IV kliničkom stadijumu mogu biti kandidati za operaciju, bilo samu ili u sklopu kombinovanog lečenja koje uključuje još i sistemsku imuno, biohemijsku i radijacijsku terapiju. Napredak u imunoterapiji, biohemioterapiji i radioterapiji nije doneo značajnije poboljšanje u lečenju bolesnika sa metastatskim melanomom. Hirurško je, za sada, jedino standardno lečenje ovih bolesnika, dok se svi ostali modaliteti terapije primenjuju kroz kontrolisane kliničke studije.

L I T E R A T U R A

1. *Petrizzuoli M, Lang PG, Glass LF.* Management of melanoma. Available at URL: <http://www.id.medscape.com/Medscape/CNO/2000/AD/AAD-04.html>
2. *Liu T, Soong SJ.* Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 1996; 76(6): 1205–22.
3. *Ernstoff MS.* Melanoma. Screening and education. *Clin Plast Surg* 2000; 27(3): 317–22.
4. *Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3635–48.
5. *Balch CM, Ross MI.* Clinical management of cutaneous melanoma. In: *McKenna RJ, Murphy GP*, editors. *Cancer surgery*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 551–76.
6. *Olson JA Jr, Jaques DP, Coit DG, Hwu WJ.* Staging work-up and post-treatment surveillance of patients with melanoma. *Clin Plast Surg* 2000; 27(3): 377–90.
7. *Yeung RS.* Recurrent cutaneous melanoma: a surgical perspective. *Semin Oncol* 1993; 20(5): 400–18.
8. *Crowley NJ, Seigler HF.* Relationship between disease-free interval and survival in patients with recurrent melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(11): 1303–8.

9. *Gadd MA, Coit DG.* Recurrence patterns and outcome in 1019 patients undergoing axillary or inguinal lymphadenectomy for melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(12): 1412–6.
10. *Sharpless SM, Das Gupta TK.* Surgery for metastatic melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(4): 311–8.
11. *Ryan L, Kramar A, Borden E.* Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer* 1993; 71(10): 2995–3005.
12. *Buzzell RA, Zitelli JA.* Favorable prognostic factors in recurrent and metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(5 Pt 1): 798–803.
13. *Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR.* A multifactorial analysis of melanoma. IV. prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastase (stage III). *J Clin Oncol* 1983; 1(2): 126–34.
14. *Balch CM.* Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol* 1992; 8(6): 400–14.
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. *Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauß B, Rassner G, et al.* Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. *Cancer* 1997; 79(12): 2345–53.
17. *Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, Takita H.* Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 1994; 115(3): 295–302.
18. *Crowley NJ, Seigler HF.* Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990; 212(2): 173–7.
19. *Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al.* Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993; 72(10): 3091–8.
20. *Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al.* Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3622–34.
21. *Greene FL, editor.* AJCC Staging Manual. 6th ed. New York: Springer -Verlag Inc.; 2002.
22. *Deichmann M, Benner A, Bock M, Jackel A, Uhl K, Waldmann V, et al.* S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(6): 1891–6.
23. *Lejeune FJ.* The impact of surgery on the course of melanoma. *Recen Results Cancer Res* 2002; 160: 151–7.
24. *Fisher B, Knop J, Enk AH.* Experiences with therapy of stage IV metastatic malignant melanoma with „Legha Protocol“ polychemoimmunotherapy. *Hautarzt* 2002; 53(6): 393–9. (in German)
25. *Mota A, Deisseroth A.* Systemic treatment of malignant melanoma. *Clin Plast Surg* 2000; 27(3): 463–74.
26. *Weber J.* Closing the ring. Available at URL: http://www.medscape.com/Medscape/CNO/1999/ASCO/story.cfm?story_id=597
27. *Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH.* Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 7–17.
28. *Keilholz U, Konradt C, Legha SS, Khayat D, Scheibenbogen C, Thacher N, et al.* Results of interleukin-2 based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(9): 2921–9.
29. *Baigent G.* Recombinant Interleukin – 2 (rIL-2), aldesleukin. *J Biotechnol* 2002; 95(3): 277–80.
30. *Klimek VM, Wolchok JD, Chapman PB, Houghton AN, Hwu WJ.* Systemic chemotherapy. *Clin Plast Surg* 2000; 27(3): 451–61.
31. *Schuler-Thurner B, Schultz ES, Berger TG, Weinlich G, Ebner S, Woerl P, et al.* Rapid induction of tumor-specific type 1 T helper cells in metastatic melanoma patients by vaccination with mature, cryopreserved, peptide-loaded monocyte-derived dendritic cells. *J Exp Med* 2002; 195(10): 1279–88.
32. *McNulty SE, Tohidian NB, Meyskens FL Jr.* RelA, p50 and inhibitor of kappa B alpha are elevated in human metastatic melanoma cells and respond aberrantly to ultraviolet light B. *Pigment Cell Res* 2001; 14(6): 456–65.
33. *Guvén K, Kittler H, Wolff K, Pehamberger H.* Cisplatin and carboplatin combination as second-line chemotherapy in dacarbazine-resistant melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; 11(4): 411–5.
34. *Heinzerling LM, Feige K, Rieder S, Akens MK, Dummer R, Stranzinger G, et al.* Tumor regression induced by intratumoral injection of DNA coding for human interleukin 12 into melanoma metastases in gray horses. *J Mol Med* 2001; 78(12): 692–702.
35. *Yi M, Ruoslahti E.* A fibronectin fragment inhibits tumor growth, angiogenesis and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(2): 620–4.
36. *Jackel A, Bock M, Deichmann M, Waldmann V, Naher H.* Therapy of metastatic malignant uveal melanoma. *Hautarzt* 2001; 52: 98–103. (in German)
37. *Thompson LW, Brinckerhoff L, Slingluff CL Jr.* Vaccination for melanoma. *Curr Oncol Rep* 2000; 2(4): 292–9.

38. Hara H, Walsh N, Yamada K, Jimbow K. High plasma level of a eumelanin precursor, 6-hidroxy-5-methoxyindole-2-carboxylic acid as a prognostic marker for malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 1994; 102(4): 501–5.
39. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Coleman JJ 3rd, Saxman S, Hutchins G, et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1508–15.
40. Goydos JS, Reintgen DS. A molecular technique useful in the detection of occult metastases in patients with melanoma. RT-PCR analysis of sentinel lymph nodes and peripheral blood. In: Nickoloff BJ, editor. *Melanoma techniques and protocols*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2001. p. 301–19.
41. Coit DG. Role of surgery for metastatic malignant melanoma: a review. *Semin Surg Oncol* 1993; 9(3): 239–45.
42. Karakousis CP. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 1996; 76(6): 1299–312.
43. Ma D, Ariyan S. The use of isolated limb perfusion to manage recurrent malignant melanoma. *Clin Plast Surg* 2000; 27(3): 441–50.
44. Ho RC. Medical management of stage IV malignant melanoma. Medical issues. *Cancer* 1995; 75(2 Suppl): 735–41.
45. Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management. *Cancer* 1995; 75(2 Suppl): 726–34.
46. Robert JH, Ambrogi V, Mermillod B, Dahabreh D, Goldstraw P. Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(3): 777–84.
47. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Tatsuta M, Iwanaga T. Surgical management of lung metastases. Usefulness of resection with the neodymium: yttrium-aluminium-garnet laser with median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101(5): 901–8.
48. Boddie AW, Das Gupta TK. Surgery for recurrent malignancy. In: McKenna RJ, Murphy GP, editors. *Cancer surgery*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 735–60.
49. Ross M, Balch CM. The current management of cutaneous melanoma. *Adv Surg* 1991; 24: 139–200.
50. Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(4): 336–44.
51. Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, Karakousis CP. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Surg Oncol* 1995; 4(2): 105–10.
52. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996; 131(9): 975–80.
53. DeBoer DK, Schwartz HS, Thelman S, Reynolds VH. Heterogeneous survival rates for isolated skeletal metastases from melanoma. *Clin Orthop* 1996; (323): 277–83.
54. Ewend MG, Carey LA, Brem H. Treatment of melanoma metastases in the brain. *Semin Surg Oncol* 1996; 12(6): 429–35.
55. Mansfield PF, Lee JE, Balch CM. Cutaneous melanoma: current practice and surgical controversies. *Curr Prob Surg* 1994; 31(4): 253–384.
56. Branum GD, Epstein RE, Leight GS, Seigler HF. The role of resection in the management of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Surgery* 1991; 109(2): 127–31.
57. Karakousis CP. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 1996; 76(6): 1299–312.
58. Schlagenhauff B, Stroebe W, Ellwanger U, Meier F, Zimmermann C, Breininger H, et al. Metastatic melanoma of unknown primary origin shows prognostic similarities to regional metastatic melanoma: recommendations for initial staging examinations. *Cancer* 1997; 80(1): 60–5.
59. Rush BF. Cancers of an unknown primary. In: McKenna RJ, Murphy GP, editors. *Cancer Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 719–24.

Rad je primljen 17. V 2002. god.