Хируршки приступ лечењу примарног меланома коже

Љубомир Панајотовић¹, Раде Панајотовић², Марко Панајотовић³

Surgical Access to the Treatment of Primary Skin Melanoma

Ljubomir Panajotović, Rade Panajotović, Marko Panajotović

Сажетак: Меланом је најагресивнији тумор коже. Рано препознавање, дијагностиковање и почетак лечења услов су повољног тока и прогнозе ове потенцијално фаталне болести. Клиничке карактеристике пигментне промене коже, уз анамнестичке и предиспонирајуће факторе, са великом поузданошћу указују на појаву меланома коже (МК). Биопсија суспектне пигментне промене коже најпоузданији је дијагностички поступак на основу кога се доноси одлука о екстензивности даље хирургије. Микроскопски стадијум меланома (класификација по Breslow-у) има и прогностичке карактеристике. Хируршко лечење је најефикаснији модалитет терапије меланома коже. Са проучавањем биолошких карактеристика меланома мењао се хируршки став у погледу радикалности ексцизије примарног тумора. Концепт широке ексцизије и покривање дефекта аутотрансплантатом коже замењен је знатно рационалнијим маргинама и затварањем дефекта кожним режњем, а да то није утицало на појаву рецидива, дисеминацију и преживљавање. Радикалност ексцизије условљена је дебљином примарног тумора. Сви расположиви пластичнохируршки методи могу се применити у затварању дефеката без утицаја на ток болести имајући у виду функционални, естетски и економски критеријум. Могућности реконструктивних поступака чине пластичну хирургију незаменљивом у хирургији примарног меланома коже.

Кључне речи: меланом коже, биопсија, хируршка ексцизија, постексцизиони дефект, реконструктивна хирургија.

Summary: Melanoma is the most aggressive skin cancer. Early recognition, diagnosis and beginning of the treatment are conditions of a favorable course and prognosis of this potentially fatal disease. Clinical characteristics of pigmented skin lesion with characteristic anamnesis and predisposing factors indicate with high reliability the occurrence of skin melanoma. A biopsy of suspected skin pigmented lesion is the most reliable diagnostic procedure by which decision is made on the extensiveness of surgery. A microscopic stage melanoma (Breslow classification by) has a prognostic features. Surgery is still the most effective treatment modality of skin melanoma. The margins of excision are determined by the thickness of primary tumor. The study of biological characteristics of melanoma changed the surgical attitude in terms of excision extensiveness. The concept of wide excision combined with skin graft covering of skin defect, by much more rational excision margins and defect closure with skin flap, with no effect on recurrence, tumor dissemination and patients survival. The radicality of excision is determined by the thickness of the primary tumor. All available plastic surgery method can be applied in closing the defect without affecting the course of the disease, given the functional, aesthetic and economic criteria. The sufficiency of the available reconstructive procedures makes plastic surgery irreplaceable in the surgical treatment of the primary melanoma of the skin.

Key words: skin melanoma, biopsy, surgical excision, post-excision tissue defect, reconstructive surgery.

1 Љубомир Панајотовић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Београд.

2 Раде Панајотовић, Медицински факултет Универзитета у Београду.

3 Марко Панајотовић, Медицински факултет Универзитета у Београду.

Увод

Меланом је најагресивнији тумор коже. Епидемијски пораст инциденце (броја новооткривених случајева) меланом широм света^{1, 2} и нове терапијске могућности ове опаке болести, посебно у њеној раној фази, истичу важност раног препознавања, дијагностиковања и почетка лечења^{3, 4}. И поред чињенице да је меланом коже доступан и „голом оку“ и да се ради о пигментној промени, близу 30% хистолошки дијагностикованих меланом клинички се не препозна и лечење почиње у одмаклој фази болести⁵⁻⁸. Управо ово је довело до погрешног уверења људи да се младеж не сме „дирати“ и да је операција младежа узроковала нечију смрт. У безразложном страху од хирургије људи се обраћају „стручњацима“, који врло често немају баш никаквих додирних тачака са медицином. Ови, уз добру материјалну надокнаду, обећавају безболно уклањање младежа без ожиљка разним лековитим водицама, помадама или травама. Неретко, после оваквих интервенција пацијенти се обраћају лекару, често кад је болест већ узела маха.

Меланом коже (МК) је малигни тумор који настаје малигном трансформацијом меланоцита, ћелија којих нормално има у површном слоју коже, епидерму. Он јесте најчешћи на кожи⁹, али се примарно може срести и на увеалном тракту (хориоида, ирис, цилијарно тело), горњем делу респираторног и дигестивног тракта, у аналном каналу и ректуму, урогениталном тракту и вагини, млечним каналима дојке, лептоменингама⁹⁻¹¹.

Рано препознавање, дијагностиковање и почетак лечења јесу услов повољног тока и прогнозе ове потенцијално фаталне болести. Иако је заступљен са само 5% кожных канцера, узрок је више од три четвртине смртних исхода због малигнома коже.

Клиничке карактеристике пигментне промене коже, уз анамнестичке и предиспонирајуће факторе, са великом поузданошћу указују на појаву МК¹²⁻¹⁶. За клиничара је битно да зна да препозна ове карактеристике. Промене на невусу, у смислу величине, боје, текстуре, ирегуларности ивица, крвављења, свраба, појаве

улцерације, суспектне су. Иако се већина меланом јавља на већ постојећем меланоцитном невусу, „де ново“ меланом је, такође, могућ. Битно је обратити пажњу на особе са ризиком за развој меланом. То су обично особе светле коже, са више од 120 пигментних невуса дијаметра већег од 1цм. Сунчане пеге, високо интермитентно излагање сунцу током детињства, анамнеза опекотина од сунца, анамнеза претходног или породичног меланом могу сврстати пацијенте у особе са ризиком. Ради повећања тачности клиничке дијагнозе, развијен је метод дермоскопије (дерматоскопија, директна кожна микроскопија, површна микроскопија, епилуминесцентна микроскопија)¹⁷⁻²⁰. Увећањем лезије до педесет пута може се успешно идентификовати преко 80% малигних лезија²¹⁻²³. Компјутеризоване форме епилуминесцентне микроскопије компарацијом површних карактеристика испитиване кожане промене са карактеристикама хистолошки потврђених меланом ускладиштених у бази података компјутера све више добијају практичну примену²⁰. Друга помоћна дијагностичка средства (ултразвук и спектрофотометрија) још увек су у раној фази развоја и њихова примена мора проћи клиничку проверу²³.

Међутим, и поред свега, једина поуздана дијагноза МК јесте хистолошко испитивање препарата добијеног биопсијом лезије. Хистолошка анализа ексцидираног ткива веома је битна, не само због постављања поуздане дијагнозе већ и због одређивања прогнозе и плана лечења.

Биопсија

Циљ биопсије абнормалне кожане лезије јесте узимање адекватног узорка ткива који ће омогућити дефинитивну дијагнозу и микростадијум меланом. Због тога је веома битно ексцидирати промену заједно са пуном дебљином дерма, делом поткожног масног ткива и неколико милиметара клинички здраве околне коже.

Индикације. Биопсија кожане лезије има оправдања када се ради о промени суспектној на меланом или на захтев пацијента који се

плаши неког посебног невуса^{35, 36}. За клиничара је битно да зна да препозна карактеристике које указују на суспектан меланом. Промене на невусу, у смислу величине, боје, текстуре, ирегуларности ивица, крвављења, свраба, појаве улцерације, суспектне су²⁵. Иако се већина меланома јавља на већ постојећем меланоцитном невусу, „де ново“ меланом је такође могућ^{26, 27}. Битно је препознати и особе са ризиком за развој меланома²⁸. То су обично особе светле коже, са више од 120 пигментних невуса већих од 1cm²⁹. Соларни лентиги, високо интермитентно излагање сунцу током детињства, анамнеза опекотина од сунца, анамнеза претходног или породичног меланома могу сврстати пацијенте у особе са повећаним ризиком³⁰. Помоћна дијагностичка средства (епилуминесцентна микроскопија са компјутерском обрадом, или без компјутерске обраде, ултрасонографија или спектрофотометрија) могу помоћи у доношењу одлуке о биопсији. Међутим, ако постоје знакови који указују на развој меланома, биопсија се мора учинити. Хистолошка потврда је неопходна за све суспектне лезије. Мања је грешка ексцидирати и хистолошки обрадити суспектну лезију, макар она била и дефинитивно бенигна, него је опсервирати и чекати њен даљи развој. Биопсијом се, осим потврде дијагнозе, одређује и микростадијум МК (дебљина тумора по Breslow-у и ниво инвазије по Clark-у), као и друге хистолошке карактеристике (улцерација, митотски индекс и друго) неопходне за планирање даљег лечења и прогнозу.

Биопсија се може извршити ексцизијом целе промене (ексцизиона биопсија) или ексцизијом једног њеног дела (инцизиона и пункциона биопсија).

Ексцизиона биопсија је метод избора за лезије суспектне не меланом³¹. Тотална ексцизија промене омогућава патологу потпуну процену карактеристика примарног тумора и адекватности ексцизионих рубова, а хирургу одлуку о неопходности и екстензивности даље хирургије.

Изводи се у локалној анестезији (регионални или блок подручја) без инсерирања инјекционе игле кроз лезију или испод лезије. Елиптичном ексцизијом на два до три мили-

метра од ивица промене и кроз масно поткожно ткиво по дубини добија се одговарајући узорак ткива који ће, уз пажљиво руковање препаратом, омогућити хистолошку интерпретацију, а у случају бенигног резултата рексцизију учинити непотребном. Осовина елипсе управља се у правцу евентуалне рексцизије, односно у правцу очекиване лимфатичне дренаже регије коже на којој се налази примарни тумор. Раније препоруке о оријентацији елипсе у правцу линија коже су напуштене³². Критика локалне анестезије и уопште биопсије пре дефинитивне хирургије меланома, са тврдњом да манипулација тумором ослобађа малигне ћелије и утискује их у крвоток и локалне лимфатике доводећи до расејања и бржег метастазирања, одбачена је. Нема адекватних доказа о неповољном ефекту биопсије на преживљавање. Предност метода, у смислу избегавања дијагностичке грешке, као и у одређивању рационалног плана лечења, превазилази изнета теоретска разматрања о њеном неповољном ефекту³³.

Хистолошка „*ex tempore*“ евалуација врши се у установама са одговарајућом опремом и верзираним хистопатологом. И поред потешкоћа у интерпретацији, износи се податак о 98,8% дијагностичке тачности³⁴. Значај одређивања дубине инвазије и других хистолошких параметара не чини је, међутим, рутинским поступком. Она има практичан значај као брза информација, посебно код налаза бенигне лезије.

Ако комплетна ексцизија суспектне промене рационалним хируршким поступком није могућа, због њене величине (гигантски меланоцитни невус) или локализације (лице, зглобови), може се прибећи *инцизионој* или *пункционој* биопсији најсуспектнијег дела промене (нодулус, најдебље или најтамније место, улцерација или део по било чему другом атипичан)³¹. Парцијално одстрањење тумора нема утицаја на прогнозу јер нема података о туморском расејању парцијалном биопсијом. Доказано је, међутим, да клинички најсуспектније промене нису у корелацији са хистолошким најузнапредованијим, тако да може доћи до дијагностичке грешке²⁵. Због тога, хистолошку дијагнозу треба узети са резервом и, ако је

неопходно, биопсију узети и са других места.

Биопсије тангенцијалном ексцизијом, стругањем или киретирањем сасвим су напуштене, јер не дају адекватан узорак ткива за одређивање микростадијума. Пункцију тумора инјекцијом иглом и аспирацију ради цитолошког прегледа не треба вршити у дијагностици меланом³¹.

Биопсија суспектне субунгвалне промене изводи се у дигиталном блоку са турникеом уз атрауматско одизање нокатне плоче. Цела или централни део суспектне пигментне промене се ексцидира лонгитудиналном елиптичном ексцизијом до периоста и упути се на анализу³³.

Мало је телесних регија где је биопсија тако важна и где се тако често примењује као на кожи. Сваки дефинитивни модалитет терапије је завистан од коректне патолошке дијагнозе добијене анализом адекватног и репрезентативног узорка ткива. Због тога је ексцизиона биопсија метод избора за лезије суспектне на меланом. Негативан резултат инцизионе или пункционе биопсије као и неадекватне биопсије клинички изразито суспектне промене представља индикацију за ребиопсију. Такође, за клиничара је обавезујуће да пре дефинитивне хирургије добије потврду налаза.

Ексцизија примарног меланом коже

Задатак хирургије примарног МК јесте радикална ексцизија промене са ивицама хистолошки нормалне коже. Радикалност ексцизије базира се на процени биолошког потенцијала сваког тумора посебно, према информацијама добијеним биопсијом. План хируршког лечења треба да буде довољно флексибилан и да задовољава и функционални и козметски критеријум.

Са проучавањем биолошких карактеристика меланом мењао се и хируршки став у погледу радикалности ексцизије примарног тумора. Концепт широке ексцизије 5цм од ивица промене и у дубину, укључујући мишићну фас-

цију WS Handley-а (1907), више од половине двадесетог века био је доктринарни став подржан теоретским разматрањима више аутора или чак агресивно радикализован³⁵. Главни разлог овако радикалне хирургије јесте сигурно одстрањење целокупног ткива захваћеног малигним процесом. На овај начин би се смањило ризик локалног рецидивирања.

Breslow и *Macht* су 1977. године међу првима приметили да традиционална агресивна ресекција меланом није неопходна у свим случајевима³⁶. Налаз да је микросателитоза ретка око тумора тањих од 3мм (2,8% ових лезија), односно да само код дебљих лезија постоји повећан ризик микросателитозе и рецидива (у око 37% случајева), подржава ову тврдњу. Развој прогностичких метода меланом дефинитивно је навео хирурге да базирају одлуку о екстензивности хируршког лечења на објективним и релевантним критеријумима. Хистопатолошке студије *Clark*-а и сарадника, из 1969. године, показале су да је потенцијал за метастатским ширењем у директној вези са дубином инвазије слојева коже из његовог изворишта у епидерму³⁷. *Clark* категорише примарни тумор у пет нивоа (I – melanoma in situ, II – инвазија папиларног слоја дерма, III – инвазија споја папиларног и ретикуларног слоја дерма, IV – инвазија ретикуларног слоја дерма и V – инвазија субкутаног ткива). *Breslow* је већ 1970. године редеофинисао овај концепт повезујући прогнозу са вертикалном висином, односно дебљином примарне лезије мереном окуларним микрометром од врха гранулозне зоне епидерма до базе неоплазме, односно до нивоа најдубље пенетрације. Постало је јасно да пацијенти са „танким“ лезијама имају бољу прогнозу од оних са „дебљим“. Каснија истраживања и публикације потврдиле су да је дебљина, а не ниво инвазије, много тачнији, квантитативан и репродуцибилан прогностички показатељ, тако да се данас дебљина тумора користи као примарни критеријум у Т класификацији меланом^{38, 39}. *Breslow* је критичне границе дебљине тумора поставио на 0,75мм, 1,5мм и 4мм, нашавши да особе са тумором тањим од 0,75мм преживљавају без рецидива и метастатске болести. *Buttner* 1995. године⁴⁰ на серији од 5.093 болесника

налази да је релативни ризик од смрти због меланом, у функцији дебљине тумора, скоро линеаран до дебљине од 6мм, а да је стратификацију туморске дебљине потребно рангирати на нивоима 1мм, 2мм и 4мм. Сматра се да су ове границе супериорније у одређивању прогностички одвојених група, као и да су једноставније за употребу. Ово истраживање је показало да је *Clark*-ов степен инвазије миноран прогностички показатељ. Овако одређене границе усвојене су у новом класификационом систему меланом^{39, 41}.

Друга важна независна прогностичка карактеристика примарне промене јесте *улцерација*, која се дефинише као одсуство интактног епидерма на делу површине тумора. Хистолошки налаз улцерације наговештава знатно лошију прогнозу и већи ризик за метастазирањем⁴².

Због свега наведеног, сматра се да минимум информација које прихватљива хистопатолошка анализа примарног тумора мора да садржи укључује: дијагнозу, дебљину тумора (и ниво инвазије), присуство (или одсуство) улцерације и захваћеност ресекционих ивица туморским ткивом^{31, 43}.

Маргине ексцизије примарног тумора

Ширина ексцизије

До скоро, рутински хируршки приступ подразумевао је ексцизију примарног меланом са 3-5цм околне нормалне коже и покривање дефекта аутоотрансплантатом коже. Концепт овако широке ексцизије МК заснован је на теорији о центрифугалном лимфатичном ширењу малигних ћелија меланом. У прилог широкој ексцизији ишла је и хипотетска тврдња о неопластичним променама у сектору коже ширем од видљивог дела неоплазме. Тврдња је базирана на налазу абнормалних меланоцита (малигни меланоцити) на извесној дистанци од примарне промене, који су од ње одвојени сектором здраве коже. Сазнање да ризик локалног рецидива корелира више са дебљином тумора и присуством улцерације него са ширином хируршке ексцизије, као и да се у

већини локалних рецидива ради заправо о сателитским метастазама, које не представљају континуирани раст резидуалног тумора, наметнуло је много рационалније одређивање ширине ексцизије⁴³. Удео микроскопских сателита на појаву рецидива и прогнозу корелира сигнификантно са опадањем преживљавања болесника са локализованом болешћу⁴³.

У задњих двадесетак година бројне студије су показале да широка ексцизија, у поређењу са узаном, нема сигнификантног значаја у превенцији морталитета⁴⁴. Међутим, ниједно истраживање није вршено у циљу провере утицаја прогресивног сужавања граница ексцизије на појаву рецидива и преживљавања⁴⁵. *Piepkorn* уочава да чињенични извештаји не подржавају употребу ресекционих граница већих од 1цм за инвазивне меланоме било које дебљине⁴⁶. Доказано је да је потенцијал за рецидивима меланом тањег од 1мм веома низак. Инциденца рецидива меланом дебљине 1мм, и тањих, јесте између 2 и 18% случајева. Рецидиви су код танких тумора могући и после 11 година од почетка лечења⁴⁷. Нађено је, такође, да је микросателитоза ретка за туморе тање од 2мм. Ово наводи на закључак да је за лезије тање од 1мм, па чак и за оне између 1 и 2мм прихватљива конзервативна граница ресекције⁴⁸. Рандомизована студија под патронажом Светске здравствене организације (*WHO*)⁴⁹ на туморима тањим од 2мм није показала статистички значајне разлике у појави рецидива код ресекција на 1цм и 3цм. У рандомизованом истраживању *Balch*-а и сарадника није нађена сигнификантна разлика у преживљавању болесника са меланомом средње дебљине (1–4мм), при ресекционим рубовима на 2цм и 4цм^{50, 51}. На основу овога се закључује да је за ову групу болесника ексцизија на 2цм од ивица тумора сигурна, а да је присуство улцерације сигнификантан прогностички показатељ у смислу појаве рецидива. До сличних закључака дошли су и други испитивачки тимови^{52–55}.

Препорука минималних граница ексцизије би била: 1) за лезије дефинисане као меланом *in situ*, довољна је једноставна ексцизија са чистим границама; 2) за лезије 1мм и тање, по општем мишљењу, довољна је удаљеност

ексцизије од 1цм од ивице промене, што омогућава директно затварање дефекта. Меланом *in situ* и танки инвазивни меланом (до 1мм дебљине), Амерички национални институт за здравље назива „рани меланом“. Дуготрајно преживљавање је потенцијално велико код више од 90% болесника са раним меланомом при маргини ресекције од 1цм¹³; 3) за туморе *средње* дебљине (1–4мм) предлаже се граница ексцизије на 2цм; 4) за туморе дебљине преко 4мм потребне су маргине ресекције шире од 2цм у циљу смањења могућности појаве локалних рецидива, посебно ако је доказана сателитоза, или код варијанте као што је дезмопластични меланом. У избору минималних граница ексцизије хирург мора да има у виду хистолошке карактеристике тумора, присуство сателитских метастаза и функционални и козметски значај регије. Препоручене границе ексцизије су изнете у табели 1.

У студији Zitelli-ја и сарадника нађено је да је осим дебљине примарног тумора и дијаметар његове површине важан у одређивању граница ресекције⁵⁶. На основу проспективног истраживања ексцизионих рубова коришћењем

Mohs-ове микрографске хируршке технике закључено је да је за туморе трупа и проксималних делова екстремитета дијаметра мањег од 2цм довољна ексцизија на 1цм од ивице, а за туморе исте локализације веће од 2цм на 1,5цм. За меланоме главе, врата, шаке и стопала минимална је граница од 1,5цм, док се за туморе веће од 3цм предлаже граница ресекције на 2,5цм од ивице. Имајући у виду ово и претходна истраживања дат је сумарни предлог граница ексцизије приказан на табели 2. До сада нема научно поткрепљених података у погледу одговарајућих граница ексцизије за туморе дебље од 4мм⁴³.

Разлог за утврђивање ових, ипак арбитрарних граница ресекције може се тражити у потреби за медикологалним стандардом. Стриктно придржавање ових правила може довести до естетских и функционалних деформитета појединих регија, посебно у рукама хирурга неедуцираног за реконструктивну хирургију. Због тога велике студије искључују меланом лица из својих закључака. Клиничару се препушта одлука о ширини ексцизије када је ова локализација у питању⁵⁷. Сумирајући

Табела 1: Предлог маргина ресекције

ДЕБЉИНА ТУМОРА (у мм)	МАРГИНЕ ЕКСЦИЗИЈЕ (у цм)
ин ситу / неинвазивни	0,3-0,5
<1,0	1
1,0-4,0	2
>4,0	3 и више

(Према: Urist MM. Surgical management of primary cutaneous melanoma. CA Cancer J Clin 1996; 46:;217)

Табела 2: Предлог граница ексцизије примарног меланоме коже базиран на клиничким и хистолошким критеријумима

ДИЈАМЕТАР И ЛОКАЛИЗАЦИЈА МК	ДЕБЉИНА ПО БРЕСЛОВ-У	
мањи од 2мм	2,0-4,0мм	
Труп, проксимални делови екстремитета	Граница ексцизије	
мањи од 2цм	1цм	2цм
већи од 2цм	1,5цм	2цм
Глава, врат, шаке, стопала		
мањи од 3цм	1,5цм	2цм
већи од 3цм	2,5цм	2,5цм

(Адаптирано према: Kanzler MH, Mraz-Gernhard. Treatment of primary cutaneous melanoma. JAMA 2001; 285: 1819-1821)

саопштења светске литературе, Piekorn сматра границу од 1cm једино чињенично поткрепљеном, док избор ширих граница од 1cm није базиран на научно опсервирајућим чињеницама.

У суштини, разлог за шире ексцизије лежи у тражењу могућности локалне контроле болести, а једини пак разлог за изучавање сигурности ужих граница ексцизије јесте тенденција ка што једноставнијем затварању дефекта уз избегавање употребе трансплантата коже.

Дубина ексцизије

Дубина ексцизије примарног меланом такође је котраверзна. Hendley-ева препорука о додатних 5cm одстрањивања фасције преко граница ексцидиране коже је напуштена. Међутим, ни оригинални рад *Grete Olsen* из 1966. године који говори о бржем метастазирању у лимфне жлезде уколико се у операцији примарног меланом одстрили дубока фасција није имао каснију потврду⁵⁸. Студија *Kenady*-а и сарадника из 1982. године не налази разлику у локалним рецидивима и свеукупном преживљавању код болесника са и без ексцизије фасције⁵⁹. *Narayan* и *Aryan* (2000) верују да ексцизија тумора треба да укључи и поткожно ткиво, али не и фасцију³³. Фасција може бити ексцидирана из практичних разлога, а то су: сигурност да је сво поткожно ткиво испод тумора одстрањено⁵⁰, као и то да је хируршки једноставније вршити аблацију тумора у слоју испод фасције, а и кожни аутоотрансплантат се, уколико се користи, боље прихвата аплициран директно на мишић.

Затварање дефекта

Са редукцијом ексцизионих граница затварање постексцизионног дефекта постало је много једноставније. Елиптична ексцизија, са или без подмињавања рубова дефекта, омогућава директно затварање ране у већини случајева. У циљу примарног затварања ране могу се користити ослобађање фасције, акутна пери-

оперативна експанзија коже, и друге варијанте које користе пластичност коже⁴⁶. Уколико ово ипак није могуће, може се употребити кожни аутоотрансплантат у свим варијантама (делимичне или пуне дебљине, меширан и други). Такође, сви модалитети локалних (клизајући, ротациони, ромбоидни и други) и регионалних режњева (једноставни, сложени) скраћују трајање лечења и дају повољан козметски и функционални резултат. Треба напоменути да затварање дефекта овим режњевима не повећава ризик од рецидива⁶⁰. У специјалним ситуацијама могу се користити и софистицираније технике као што су удаљени и слободни режњеви^{61, 62}. Јављање локалног рецидива независно је од метода затварања примарног дефекта⁶³.

Деструктивни методи лечења

Код неких пацијената, посебно оних код којих хируршка терапија није изводљива због старости, тешких обољења виталних органа и система, или због величине или локализације лезије, користе се нехируршки модалитети уклањања примарне промене. Чести су ови методи и код непрепознавања меланом, као и у рукама лекара или других особа (нпр. козметичара) неедуцираних у лечењу пигментних тумора. Понекад се неки од ових захвата изводе и из чистог егзибиционизма или комерцијалних разлога („уклањање без ожиљака“). Обично се ради о деструктивним методима: киретажа, криотерапија, радијациона терапија, електродесикација или ласерска терапија (рубин или аргон ласер), као и употреба каустичних хемијских средстава као што су: дикарбоксилна киселина, третионин, хидрохинон, 5-флуороурацил, фенол и др. Осим што имају системски токсичан ефект, ова средства могу довести до инфекција, ожиљавања, хипопигментације. Главни недостаци ових поступака су: 1) неуспешност третирања дубоких периаднексалних меланом, 2) немогућност откривања атипичних меланочита ван граница лезије, и 3) недостатак узорка за хистолошку дијагнозу и одређивање микростадијума тумора.

Mohs-ова микрографска хирургија (ММХ)

Фундаментални принцип *Mohs*-ове хирургије, развијен још 1932. године, јесте серијска ексцизија и микроскопска студија ексцидираног ткива које садржи малигне ћелије⁶⁴. Овом техником се постиже тотална аблација малигног тумора уз најмање могуће жртвовање незахваћене коже. Овај метод је посебно ефикасан у третирању рецидивних базоцелуларних карцинома, тумора са субкутаном екстензијом, тумора тешких за ерадикацију хируршким путем, мултицентричних тумора и тумора у регијама где здраво ткиво треба конзервативно одстрањивати (очни капци, унутрашњи кантус, носно крило, аурикула). Од 1950. године овај хируршки поступак се предлаже и за третирање меланом. Предности ММХ су очување здравог ткива у козметски важнијим регијама, висок степен излечења и могућност откривања субклиничке болести преко клиничких граница тумора^{64, 65}. *Zitelli* 1997. године износи да је 83% тумора комплетно ексцидирано са границама од 6мм, а чак 97% са границама 1,2цм. Постотак рецидива је био 0,5–1,2%⁶⁵.

ММХ ипак није примарни начин ексцизије већине меланом. Индикације за ММХ укључују рецидивне меланоме и лезије на глави и

врату, акралне регије и аногениталну кожу где је битно максимално очување здраве коже. Велике лезије (>2цм) и лоше дефинисане лезије су такође индикација за ММХ.

Закључак

Меланом је најагресивнији тумор коже. Рано препознавање, дијагностиковање и почетак лечења услов су повољног тока и прогнозе болести. Биопсија суспектне промене пружа информације у погледу дијагнозе и карактеристика тумора неопходне за планирање лечења. Хирургија је још увек најефикаснији модалитет третмана. О радикалности ексцизије одлучује се на основу хистолошких карактеристика тумора, у првом реду дебљине и присуства улцерације. Ексцизија примарне лезије је једини начин лечења и излечења за преко 90% болесника са раним меланомом. Границе ексцизије примарног меланом су знатно рационализоване, без утицаја на појаву рецидива, дисеминацију и преживљавање. Сви расположиви пластичнохируршки методи могу се применити у затварању дефеката без утицаја на ток болести, имајући у виду функционални, естетски и економски критеријум.

Литература

1. Lipsker D. Growth rate, early detection, and prevention of melanoma: melanoma epidemiology revisited and future challenges. *Arch Dermatol*. 2006; 142(12): 1638–1640.
2. Schäfer T, Merkl J, Klemm E, Wichmann HE, Ring J. The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(7): 1490-1496.
3. Clinical practice guideline for melanoma: NCCN Medical Practice Guidelines and Oncology: V.2. 2009. Accessed July 15, 2009.
4. Markovick SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Prockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 364-380.
5. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 719-735.
6. Grant-Kels JM, Bason ET, Grin CM. The misdiagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 539-44.
7. Panajotović Lj, Djordjević B, Pavlović M. A Giant Primary Cutaneous Melanoma of the Scalp – May it be That Big? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov ; 21 (10):1417-1418.
8. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005; 365(9460): 687-701.
9. Keller JM, Maize JC. The clinical and histological differential diagnosis of malignant melanoma. *Semin Oncol* 1996; 23: 693-702
10. Sagebiel RW. Unusual variants of melanoma: Fact or fiction? *Semin Oncol* 1996; 23: 703-708.
11. Swetter SM. Malignant melanoma from the dermatologic perspective. *Surg Clin North Am* 1996; 76(6): 1287-98.
12. Schaffer JV, Bolognia JL. The Clinical spectrum of pigmented lesions. *Clin Plast Surg* 2000; 27: 391-408.

13. Koch SE, Henneberry JM. Clinically subtle primary cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 252-6.
14. Su WPD. Malignant melanoma: Basic approach to clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 267-273.
15. Grob JJ. The „ugly duckling” sign: Identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998; 134: 103-9.
16. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H. Diagnostic Reliability of Dermoscopic Criteria for Detecting Malignant Melanoma. *Dermatology* 1995; 190: 25-30.
17. Nilles M, Boedeker RH, Schill NB. Surface microscopy of naevi and melanomas – clues to melanoma. *Br J Dermatol* 1994; 130: 349-355.
18. Saida T, Oguchi S, Ishihara Y. In vivo observation of magnified features of pigmented lesions on volar skin using video microscope. *Arch Dermatol* 1995; 131: 298-304.
19. Green A, Martin N, McKenzie G, Pfitzner J, O'Rourke M, Knight N. Computer image analysis of pigmented skin lesions. *Melanoma Res* 1991; 1: 231-236.
20. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K. Reevaluation of the ABCD rule for epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 171-6.
21. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, DeGiorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions: comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1563-70.
22. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 260-76.
23. Lazova R, McNiff JM, Glusac EJ. Cutaneous melanoma. Under the microscope. *Clin Plast Surg* 2000; 27(3): 323-329.
24. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D. ABCDE: an evolving concept in the early detection of melanoma. *Arch Dermatol*. 2005; 141(8): 1032-1034.
25. Swerdlow AJ, English JSC, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 595-9.
26. Sahin S, Levine L, Kopf AW, Rao BK, Traiola M, Koenig K, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: a follow up study. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 428-33.
27. Cannon-Albright LA, Kamb A, Skolnick M. A review of inherited predisposition to melanoma. *Semin Oncol* 1996; 23: 667-672.
28. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffith SK, et al. Risks of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types, and sites of nevi: a case-control study. *Br J Cancer* 1996; 73: 1605-11.
29. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997; 73(2): 198-203.
30. Sober AJ, Chuang TV, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-86.
31. Stevens G, Cockerell CJ. Avoiding sampling error in the biopsy of pigmented lesions. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1380-1381.
32. Narayan D, Ariyan S. Surgical management of the primary melanoma. *Clin Plast Surg* 2000; 27: 409-419.
33. Zitelli JA, Moy RL, Abell E. The reliability of frozen sections in the evaluation of surgical margins for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 102-6.
34. Baron PL. The surgical management of Melanoma. From diagnosis to local treatment. *Semin Oncol* 1996; 23: 714-718.
35. Breslow A, Macht SD. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 691-692.
36. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biological behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29: 705-727.
37. Abbasi NR, et al. Utility of Lesion Diameter in the Clinical Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *Arch Dermatol*. 2008; 144(4): 469-474.
38. Panajotović Lj. Classification and stages of skin melanoma. *Vojnosanitetski pregled. Military-medical and pharmaceutical review*. 2003 Mar-Apr; 60(2): 211-7.
39. Markovick SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Prockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 490-513.
40. Gershenwald JE, Soong S, Balch CM, MD, 2010 TNM Staging System for Cutaneous Melanoma and Beyond (150K PDF), *Annals of Surgical Oncology* 2010.
41. 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: 3622-34.
42. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Treatment of primary cutaneous melanoma. *JAMA* 2001; 285: 1819-1821.

43. Lejeune FJ. The impact of surgery on the course of melanoma. Recent Results Cancer Res 2002; 160: 151-7. Related Articles, Books, LinkOut
44. Piepkorn M, Barnhill RL. A factual, not arbitrary basis for choice of resection margins in melanoma. Arch Dermatol 1996; 132: 811-814.
45. Piepkorn M. Melanoma resection margin recommendations, unconventionally based on available facts. Semin Diagn Pathol 1998; 15: 230-234.
46. Fearfield LA, Rowe A, Francis N, Fisher C, Gore ME, Bunker CB. Clinico-pathological features of relapsing very thin melanoma. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 686-95.
47. Kopf AW, Welkovich BA, Frankel RF. Thickness of malignant melanoma: global analysis of related factors. J Dermatol Surg Oncol 1987; 13: 345-419.
48. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 1991; 126: 438-41.
49. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2cm surgical margins for intermediate thickness melanoma (1-4mm): results of multiinstitutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993; 218: 262-9.
50. Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2cm vs. 4cm excision margins for 740 patients with 1-4mm melanomas. Ann Surg Oncol 2001; 8: 101-8.
51. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Afzelius LE, Lagerlof B. Resection margins of 2 versus 5cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0,8 to 2,0mm a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. Cancer 1996; 77: 1809-1814.
52. Urist MM. Surgical management of primary cutaneous melanoma. Ca Cancer J Clin 1996; 46: 217-224.
53. Karakousis CP. Surgical treatment of malignant melanoma. Surg Clin North Am. 1996; 77: 1299-1312.
54. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, Lee JE, Reintgen DS, Mansfield PF, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma. Ann Surg Oncol 1998; 5: 322-8.
55. Zitelli JA, Braun CD, Hanusa BH. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanomas. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 422-9.
56. Moloney DM, Rose V, Powell BW. A conservative surgical approach to the treatment of locally invasive lentigo maligna melanoma of the face. Br J Plast Surg 2001; 54: 539-42.
57. Olsen G. The malignant melanoma of the skin: new theories based on a study of 500 cases. Acta Chir Scand 1966; 365: 1-222 (suppl).
58. Kenady DE, Brown BW, McBride CM. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: Effect on recurrence and survival rates. Surgery 1982; 92: 615.
59. Ariyan S. Reconstructive surgery in melanoma patients. Surg Oncol Clin N Am 1996; 5: 785-807.
60. Panajotović Lj, Kozarski J, Krtinić S, Stanojević B. Plastic surgery in the treatment of primary cutaneous melanoma. Vojnosanitetski pregled. Military-medical and pharmaceutical review. 2003 Jul-Aug; 60(4): 427-33.
61. Djordjevic B, Panajotovic Lj, Pavlovic M. The role of plastic surgery in treatment of primary skin melanoma. Archive of oncology, 2006 october; vol.14: 105-107.
62. Fusi S, Ariyan S, Sternlicht A. Data on first recurrence after treatment for malignant melanoma in a large patient population. Plast Rec Surg 1993; 91: 94-98.
63. Robins P. Mohs micrographic surgery. In: McCarthy (eds), Plastic Surgery, vol 5, WB Saunders comp, Philadelphia, 1990; 3652-62.
64. Gross EA, Andersen WK, Rogers GS. Mohs micrographic excision of lentigo maligna using Mel 5 for margin control. Arch Dermatol 1999; 135: 15-17.
65. Zalla MJ, Lim KK, Dicaudo DJ. Mohs micrographic excision of melanoma using imunostatus. Dermatol Surg 2000; 26: 771-784.
66. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for the treatment of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 236-45.

Контакт адреса: Љубомир Панајотовић, 11000 Београд, Милоша Поцерца 34, 063656238, panajotovic@gmail.com