

Nodularni melanom

Nodular melanoma

Tina Zupančič,¹ Liljana Mervic²

Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani

Katedra za
dermatovenerologijo,
Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani

Korespondenca/ Correspondence:

Tina Zupančič
e: tina.zupancic89@
gmail.com

Ključne besede:

nodularni melanom;
seboroična keratoza;
prepoznavanje;
zdravljenje; spremljanje

Key words:

nodular melanoma;
seborrheic keratosis;
recognition; therapy;
follow-up

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 248–52

Prispelo: 23. mar. 2014,
Sprejeto: 11. sept. 2014

Izvleček

Nodularni melanom je redek tip kožnega melanoma, ki povzroča visoko umrljivost. Pogosto posnema benigne kožne tumorje in vnetne spremembe. Raste vertikalno in ima ob postavitvi diagnoze večjo debelino, ki je povezana s slabšo napovedjo izida. Zaseva že zgodaj v poteku bolezni, zato so zasevki velikokrat prisotni, še preden bolezen klinično prepoznamo. V članku predstavljamo primer bolnika z nodularnim melanomom, ki je klinično posnemal seboroično keratozo. Opisujemo potek zdravljenja in spremljanje bolnika 36 mesecev po izrezu primarnega tumorja.

Abstract

Nodular melanoma is a rare type of cutaneous melanoma with an increased risk of death. It often mimics benign cutaneous tumors and inflammatory lesions. It has a pronounced vertical-growth phase and greater thickness at the time of diagnosis, which has an ominous prognostic value. Nodular melanoma quickly develops metastases, which are often present before the disease is clinically recognised. We report a case of nodular melanoma clinically mimicking seborrheic keratosis. Therapy and 36-month follow-up after primary excision are also presented.

Uvod

Melanom je maligni tumor melanocitov in predstavlja približno 5 % vseh vrst kožnega raka, odgovoren pa je za več kot 90 % vseh smrti zaradi kožnega raka.¹

Incidenca melanoma vse od šestdesetih let prejšnjega stoletja povsod po svetu strmo narašča. Podoben trend lahko pričakujemo vsaj še dve desetletji. Tveganje za melanom je pri belcih desetkrat večje kot pri ostalih rasah.²

Tudi v Sloveniji opažamo podobno povečevanje incidence, saj se je groba incidenčna stopnja v letih od 1985 do 2004 pri ženskah

povečala za trikrat (s 5,4 na 17,7/10⁵), pri moških pa za štirikrat (s 4,1 na 17,1/10⁵).³

V Sloveniji je leta 2010 na novo zbolelo 469 ljudi. Incidenca tega leta je bila za ženske 23,2/10⁵, moške pa 22,6/10⁵. To pomeni, da je bil tega leta melanom šesta najpogostejša rakava bolezen pri ženskah in osma pri moških.⁴

Nodularni melanom je agresiven, potencialno smrten tumor, ki hkrati zelo otežuje diagnosticiranje, saj ne sledi tipičnemu algoritmu ABCDE (*angl.* asymmetry, border, colour, diameter, evolution), s katerim lahko zgodaj prepoznamo najpogostejši, povrhnje



Slika 1: Črnkasta, keratotična papula s premerom 6 mm.

rastoči tip. Pri slednjem gre za nesimetrično spremembo, nejasnih robov, ki lahko vsebuje različne barve, v premeru je večja od 6 mm in se spreminja. Nodularni melanom lahko zato zamenjamo za benigne kožne tumorje, kot so vaskularni tumorji, dermalni in t. i. blue nevusi, dermatofibromi ter seboroične keratoze.⁵

Nodularni melanom predstavlja le 10–15 % vseh melanomov, vendar kar 70 % tistih, ki so po Breslowu debelejši od 3 mm.⁶ Debelina po Breslowu je najpomembnejši napovedni dejavnik preživetja bolnikov z melanomom.⁷

Najpomembnejši okoljski dejavnik tveganja za razvoj melanoma je intermitentna izpostavljenost ultravijoličnemu sevanju, vendar ta povezava ni značilna za nodularni podtip melanoma.⁸

Predstavitev primera

62-letni moški je bil k dermatologu napoten zaradi pigmentirane spremembe na hrbtnišču levega stopala nad prvim in drugim prstom, ki jo je opazil pred približno pol leta. Sprememba je bila klinično opredeljena kot črnkasta, keratotična papula s premerom 6 mm in je nekoliko spominjala na seboroično keratozo (Slika 1). Melanocitne proliferacije ni bilo mogoče izključiti, zato se je svetovala diagnostična ekscizija in histološka preiskava. Ostali melanocitni nevusi, ki jih je bilo več kot 50, niso bili sumljivi. Med družinskimi člani se je brat zdravil zaradi melanoma.

Ekscizija tumorja z ozkim robom je bila opravljena dva dni kasneje.

Patohistološki izvid je pokazal, da gre za nodularni melanom z debelino po Breslowu 3 mm in 2 mm široko ulceracijo. Prisotna je bila vertikalna rast epitelooidno celičnega tipa, horizontalna rast pa je bila odsotna. Tumor je bil blago pigmentiran. Znaki regresije in spremljajočega melanocitnega nevusa niso bili prisotni. Ravno tako ni bilo znakov vaskularne invazije in satelitskih infiltratov. Stranski prosti robovi so bili oddaljeni približno 1 mm in niso bili tumorsko infiltrirani. Koža zunaj tumorja je bila brez posebnosti. Število mitoz je bilo 2,6/mm² (Slika 2a in 2b).

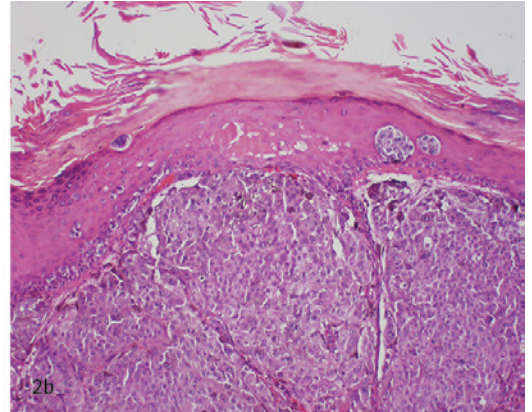
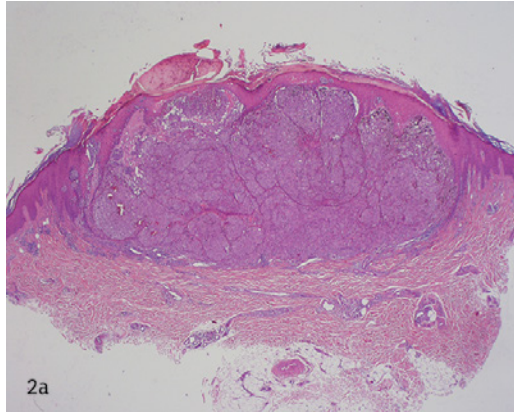
Bolnika je onkolog prvič pregledal šest tednov po izrezu primarnega tumorja. Klinično je bila prisotna nežna brazgotina na hrbtnišču levega stopala. Področne bezgavke niso bile klinično povečane. Bil je v odlični splošni kondiciji. Svetovali so ponovni izrez ležišča primarnega tumorja in biopsijo varovalne (sentinel) bezgavke, kar so opravili čez tri tedne. Izluščili so dve radioaktivni bezgavki. Sledil je še ponovni izrez z varnostnim robom 1 cm. Patohistološki izvid je v obeh bezgavkah pokazal prisotnost mikrozasevkov, ki se niso jasno širili preko bezgavkine kapsule. Imunofenotipska slika je bila značilna (S-100 +++ , melan A +++ in HMB45 ++). Ponovni izrez primarnega ležišča tumorja so naredili v zdravo, v zunanjih robovih in v brazgotinskem tkivu pa ni bilo tumorskih celic.

Čez en mesec je sledila odstranitev bezgavk v ingvinoiliakalnem področju levo, pri kateri so odstranili 31 bezgavk. Vse bezgavke so bile brez zasevkov. Bolnik je bil po klasifikaciji TNM uvrščen v stadij IIIB.

Sledilo je adjuvantno zdravljenje z interferonom alfa-2b v visokih odmerkih po Kiriwoodovi shemi – 40 milijonov enot intravensko, petkrat tedensko prvi mesec, nato pa 20 milijonov enot subkutano trikrat tedensko nadaljnjih 11 mesecev. Neželjeni učinki, kot so glavobol, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepah ter pomanjkanje teka, niso bili močno izraženi. Tudi laboratorijski izvidi so dovoljevali nadaljevanje zdravljenja po začrtani shemi.

Slika 2a in 2b (povečava):

Patohistološka slika, značilna za nodularni melanom. Vertikalna rast, odsotnost radialne rasti. Blaga pigmentacija. Brez spremljajočega melanocitnega nevusa.



Slikovne preiskave med zdravljenjem (ultrazvočna preiskava trebuha, rentgenogram prsnih organov in scintigrafija skeleta) niso kazale znakov za ponovitev bolezni.

20 mesecev po izrezu primarnega tumorja je bil na kontrolnem pregledu prisoten očitni razsoj po levem stegnu do velikega trohantra ter ingvinalno ob brazgotini. Največji zasevek je v premeru meril 1 cm. Bolnik se je kljub temu dobro počutil, ni imel bolečin, imel je redno prebavo in ni kašljal. Citološka verifikacija dveh sprememb na stegnu je potrdila metastaze melanoma. Scintigrafija je pokazala številna majhna področja patološko povečanega kopičenja, predvsem v koži levega narta, levega stegna medialno in lateralno.

Sledilo je zdravljenje z izolirano ekstremitetno hipertermično perfuzijo s TNF-alfa in melfalanom, po kateri je prišlo do regresije zasevkov.

36 mesecev po izrezu primarnega melanoma je bolezen v fazi mirovanja, brez znakov sistemskega razsoja, tumorski označevalci so v mejah normale.

Razpravljanje

Nodularni melanom je tip melanoma z značilno hitro fazo vertikalne rasti ter brez radialne (intraepidermalne) rasti. Zato je ob postavitvi diagnoze navadno debelejši kot ostali tipi. Razlog za to so molekularnobiološke značilnosti tumorja. Pomembna onkogenena BRAF in BRAS ter tumorska rastna faktorja, kot sta vaskularni endotelni rastni faktor (VEGF) in s hipoksijo spodbujeni faktor α_1 (HIF- α_1), so pri nodularnem melanomu drugače izraženi kot pri ostalih tipih.⁹

Nodularni melanom raste štirikrat hitreje kot povrhnje rastoči tip, kar bistveno zmanjša možnost za pravočasno zgodnje odkritje in dober izid bolezni.¹⁰

Debelina ob postavitvi diagnoze pri novo odkritih povrhnje rastočih tipih melanoma se je v zadnjih 30 letih zmanjšala predvsem zaradi ozaveščanja ljudi, uporabe algoritma ABCDE, zgodnjega odkrivanja ter zdravljenja. Tega trenda pri nodularnem melanomu ne opazimo, saj ta pogosto nima značilne in prepoznavne klinične slike.¹¹ Večinoma se predstavi kot simetrična, izbočena, enobarvna ali celo nepigmentirana papula, ki je v premeru velikokrat manjša od 6 mm ter ima pravilne robove. Pojavlja se predvsem pri starejših moških, največkrat na glavi in vratu.^{10,11,12}

Tako lahko nodularni melanom spregledamo in opredelimo kot benigno kožno spremembo, na primer seboroično keratozo, ki je ena najpogostejših benignih neoplazem pri starejši populaciji.⁶ V retrospektivni raziskavi Iziksona in sodelavcev iz leta 2002, v kateri so zajeli 9204 sprememb, opredeljenih kot seboroična keratoza, se jih je ob histološkem pregledu 61 (0,66 %) izkazalo za melanom. Ob tem je imela samo polovica vseh sprememb v diferencialni diagnozi naveden melanom.¹³

Nodularni melanom lahko zamenjamo tudi z drugimi benignimi kožnimi tumorji, kot so vaskularni tumorji, dermalni in t.i. blue nevusi ter dermatofibromi. Prav tako ga lahko zamenjamo z ostalimi malignimi kožnimi tumorji in celo z vnetnimi spremembami, še posebej, če ni pigmentiran.⁵

Ker algoritem ABCDE pri nodularnem melanomu odpoje, so nekateri avtorji

predlagali algoritem EFG (*angl.* elevation, firmnes, growth). Na nodularni melanom moramo torej pomisliti pri spremembi, ki je dvignjena nad raven kože, čvrsta in kaže znake rasti več kot tri mesece. Zaradi kratke klinične rabe algoritma EFG zaenkrat še ni pomembnejših podatkov o njegovem pomenu.⁵

Retrospektivna študija Lina in sodelavcev je pokazala, da je pravilno diagnosticiranih samo 41 % nodularnih melanomov ter da so specialisti dermatologi, v primerjavi s specialisti družinske medicine, statistično pomembno boljši pri njihovem prepoznavanju.¹⁴

Nodularni melanom zaseva že zgodaj v poteku bolezni. Zasevki so velikokrat prisotni še preden bolezen klinično prepoznamo.⁹ Tudi predstavljeni bolnik je imel ob postavitvi diagnoze mikrozasevke v varovalnih bezgavkah. Nodularni melanom zaseva tako limfogeno kot hematogeno.⁹

Patohistološka ulceracija, ki je bila prisotna tudi v predstavljenem primeru, zelo pogosto spremlja prav nodularni tip melanoma. Za napoved izida je neugodna in predstavlja neodvisni dejavnik tveganja za ponovitev bolezni ter krajše celokupno preživetje.⁹

Študija Mara in sodelavcev je pokazala, da nodularni tip predstavlja samo 14 % melanoma, nosi pa kar 43 % smrtnosti zaradi melanoma, kar je posledica agresivne rasti in hitrega zasevanja.¹⁰

Osnovno zdravljenje primarnega melanoma je kirurško: izrez tumorja z varnostnim robom, ki v širino meri največ 2 cm, v globino pa do prve mišične fascije.¹⁵ Pri predstavljenem bolniku se je zaradi neugodnega mesta primarnega tumorja na hrbtnišču stopala nad 1. in 2. prstom opravil ponovni izrez z varnostnim robom 1 cm. Tako se je ohranila funkcija stopala, saj ni bilo potrebno amputirati obeh prstov, obenem pa so bile upošteevane tudi priporočene smernice glede ponovnega izreza.

Pri bolnikih, ki imajo melanom debelejši od 1 mm ter klinično neprizadete bezgavke, se opravi biopsija varovalne bezgavke. V primeru odkritja mikrozasevka sledi področna odstranitev vseh bezgavk iz bezgavčne lože (limfadenektomija).¹⁵

Trenutno za melanom še ni standardnega dopolnilnega zdravljenja. Pri bolnikih s stadiji IIB, IIC in III je priporočljivo zdravljenje z visokimi odmerki interferona alfa po Kirwoodovi shemi. Zdravljenje ima veliko neželenih učinkov, predvsem gripi podobno stanje, mielosupresijo in hepatotoksičnost, zaradi katerih je včasih potrebno prilagoditi odmerke ali zdravljenje celo ukiniti.

Nedavno opravljena metaanaliza je pokazala, da zdravljenje z interferonom alfa zmanjša verjetnost ponovitve bolezni za 17 % ter izboljša celokupno preživetje za 9 %.^{15,16}

V primeru lokoregionalne ponovitve se pri posameznih metastazah opravi metastazektomija. Če je metastaz veliko in so omejene na posamezen ud, je uspešno zdravljenje z izolirano ekstremitetno hipertermično perfuzijo. To je tehnično zelo zahtevna metoda, pri kateri se ud začasno izključi iz krvnega obtoka in uporabi od deset do dvajsetkrat večje koncentracije citostatika, kot jih organizem sistemsko prenese. Popoln odgovor se doseže v 58 %.²

Zadnja tri leta sta bolnikom z metastatskim melanomom na voljo zdravili vemurafenib in ipilimumab, s katerima lahko pomembno podaljšamo preživetje.¹⁵

Vemurafenib je tarčno zdravilo, namenjeno bolnikom z inoperabilnim ali metastatskim melanomom, pri katerem je ugotovljena mutacija BRAFV^{600E}. Čeprav pride do regresije tumorja, se ta pri večini bolnikov ponovi in postane odporen na zdravljenje.¹⁷

Ipilimumab je monoklonsko protitelo, ki spodbuja imunski odziv proti tumorskim celicam. Preko zaviranja receptorja CTLA-4 aktivira delovanje citotoksičnih limfocitov T. Namenjen je bolnikom z inoperabilno ali metastatsko boleznijo.¹⁷

Spremljanje bolnikov z melanomom je doživljenjsko in zelo pomembno. Namen je zgodnje odkrivanje morebitnega razvoja bolezni, ko je ozdravitev teoretično še možna, in odkrivanje novih primarnih melanomov, saj imajo bolniki povečano verjetnost za pojav novega primarnega melanoma. Ravno tako imajo povečano verjetnost za razvoj drugih primarnih malignomov.^{15,18}

Zaključek

Nodularni melanom je redek tip melanoma, ki ima neznačilno klinično sliko in ne sledi algoritmu ABCDE. Hitra rast in zasevanje zmanjšata možnost zgodnjega odkrivanja ter uspešnega zdravljenja. Klinično lahko posnema različne benigne in maligne kožne tumorje ter tudi vnetne spremembe,

kar nas lahko zavede pri obravnavi bolnika. Zelo pomembno je, da na nodularni melanom pomislimo, ko imamo pred seboj bolnika z nespecifično, čvrsto, od podlage dvignjeno pigmentirano ali nepigmentirano spremembo na koži, ki se hitro povečuje.

Opomba: Bolnik je bil obravnavan in zdravljen na Dermatovenerološki kliniki in Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Literatura:

1. Kožni rak. Dosegljivo 11.1. 2014 s spletne strani: http://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/vrste_raka/kozni_rak/.
2. Rastrelli M, Alaibac M, Stramare R, Chiarion Sileni V, Montesco MC, Vecchiato A, et al. Melanoma M (Zero): Diagnosis and Therapy. *ISRN Dermatol* 2013; 2013: 616170
3. Primic Žakelj M, Žagar T, Zadnik V. Epidemiologija malignega melanoma. *Radiol Oncol* 2007; 41(Suppl 1): S1–12.
4. Rak v Sloveniji 2010=Cancer in Slovenia. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2010. Dosegljivo 11.1.2014 s spletne strani: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2010.pdf.
5. Lallas A, Apalla Z, Chaidemenos G. New Trends in Dermoscopy to Minimize the Risk of Missing Melanoma. *J Skin Cancer* 2012; 2012: 820474.
6. Kelly JW, Chamberlain AJ, Staples MP, et al. Nodular melanoma. No longer as simple as ABC. *Aust Fam Physician* 2003; 32: 706–9.
7. Bergenmar M: Nodular histogenetic type — the most significant factor for thick melanoma: implications for prevention. *Melanoma Res* 1998; 8: 403–11.
8. Naldi L, Altieri A, Imberti GL, Gallus S, Bosetti C, La Vecchia C. Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinico-pathological variants and anatomic locations (Italy). *Cancer Causes and Control* 2005; 16: 893–99.
9. Egger ME, Dunki-Jacobs EM, Callender GG, Quillo AR, Scoggins CR, Martin RC 2nd, et al. Outcomes and prognostic factors in nodular melanoma. *Surg* 2012; Vol 152; 652–60.
10. Mar V, Roberts H, Wolfe R, English DR, Kelly JW. Nodular melanoma: A distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma deaths in Victoria, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2012; 68: 568–75.
11. Geller AC, Elwood M, Swetter SM, Brooks DR, Aitken J, Youl PH, et al. Factors Related to the Presentation of Thin and Thick Nodular Melanoma From a Population – based Cancer Registry in Queensland Australia. *Cancer* 2009; 15: 1318–26.
12. Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Darvishian F, Shapiro RL, Berman RS, et al. Changes in the Presentation of Nodular and Superficial Spreading Melanoma Over 35 Years. *Cancer* 2008; Vol 113; 3341–48.
13. Izkison L, Sober AJ, Mihm MC Jr, Zembowicz A. Prevalence of Melanoma Clinically Resembling Seborrheic Keratosis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1562–66.
14. Lin MJ, Mar V, McLean C, Wolfe R, Kelly JW. Diagnostic accuracy of malignant melanoma according to subtype. *Australasian Journal of Dermatology* 2014; 55: 35–42
15. Osnove zdravljenja in spremljanje bolnikov po zaključenem zdravljenju. Dosegljivo 11.1.2014 s spletne strani: http://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/vrste_raka/kozni_rak/osnove_zdravljenja_in_spremljanje_bolnikov_po_zaključenem_zdravljenju/.
16. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD008955.
17. Pretto T, Neri D. Pharmacotherapy for metastatic melanoma: Emerging trends and opportunities for a cure. *Pharmacol Ther* 2013; 139: 405–11.
18. Jung GW, Dover DC and Samopek TG. Risk of second primary malignancies following a diagnosis of cutaneous malignant melanoma or nonmelanoma skin cancer in Alberta, Canada from 1979 to 2009. *Br J Dermatol* 2014; 170: 136–43.