

ILEUS IZAZVAN METASTAZOM KOŽNOG MALIGNOG MELANOMA: PRIKAZ BOLESNIKA

JOSIP FAJDIĆ, DRAŽEN ĐUROVIĆ, NIKOLA GOTOVAC,
DAMIR GUGIĆ¹, TOMISLAV STASTNY i FERDINAND SLIŠURIĆ

*Opća županijska bolnica Požega, Požega i Odjel za onkologiju i radioterapiju,
Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska*

Opisana je rijetka pojava metastaze malignog melanoma (MM) u tankom crijevu praćena kliničkom slikom akutnog kirurškog abdomena. Bolesnica u dobi od 42 godine operirana je u našoj ustanovi u travnju 2009. zbog suspektne neovusa u području desne nadlaktice. Patohistološki radilo se o melanomu promjera 1,5 cm. [Breslow 11mm. Clark IV (T4), mikroskopski broj mitoze 1,4 per mm², ulceracija se ne opisuje]. Uputili smo je na nastavak liječenja u Referentni centar za melanome, Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Zagreb. Tamo je bolesnica obrađena te je učinjena široka ekscizija (3 cm slobodnog ruba), a nakon pozitivne sentinel biopsije evakuacija sadržaja desne aksile. U nastavku je primila šest doza kemoterapije. Javlja se u našu ustanovu u svibnju 2010. pod kliničkom slikom ileusa tankog crijeva i akutnog kirurškog abdomena. Nakon kraće pripreme istog je dana operirana. Uzrok ileusa bila je metastaza u tankom crijevu. Učinjena je resekcija uz uspostavu kontinuiteta crijeva. Bolesnica je otpuštena na kućnu njegu deset dana nakon zahvata bez komplikacija. Ovaj prikaz bolesnika opisuje u literaturi rjeđe opisivane slučajeve hematogenog i limfogenog rasapa MM otkrivenog pod kliničkom slikom druge kirurške bolesti.

Ključne riječi: maligni melanom kože, visceralna metastaza, ileus tankog crijeva

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Josip Fajdić, dr. med.
Opća županijska bolnica Požega
Osječka 107
34000 Požega, Hrvatska
E-pošta: josip.fajdic@po.t-com.hr

UVOD

Maligni melanomi kože (u daljnjem tekstu melanom) čine samo 4-5% među malignim lezijama kože, ali su uzrok većine smrti od kožnih maligniteta. Medijan dobi kod otkrivanja je između 45. i 55. godine života. Radi se o najpotentnijem malignitetu kože i sluznice, koji pokazuje izrazitu sklonost metastaziranju hematogenim i limfogenim putem, sa 80%-om smrtnošću (1,2). Petogodišnje preživljenje bolesnika s hematogenim rasapom melanoma je razočaravajuće nisko, svega 5%. To je tumor s izrazito naglim porastom incidencije i smrtnosti u gotovo svim zemljama svijeta, pa čak i u onima koje su imale do sada niske stope incidencije (Japan) (3). Najveće su stope incidencije u Australiji i N. Zelandu, te Americi i Europi (4-5). Iako sudjeluje sa svega 2,8% u ukupnoj godišnjoj incidenciji malignih bolesti, u Hrvatskoj melanom također bilježi porast incidencije u svim dobnim skupinama (6). Prema posljednjim statističkim podacima od ma-

lignog melanoma kože u Republici Hrvatskoj je u 2008. godini umrlo 177 osoba (3,9/100.000) (7). Prema klasifikaciji AJCC važno je i klinički i patološki grupirati melanome uz preporuku sentinel biopsije kod tumora gr. Ib-IV, jer je to terapijski postupak, ali i jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika. U TNM klasifikaciji melanoma za T kategoriju najvažniji čimbenici su debljina melanoma i tumorske ulceracije uz važnost utvrđivanja broja mitoze samo kod T1 stadija melanoma radi podgrupiranja u T1a ili T1b podskupinu. Važni su i prognostički čimbenici vezani za sijelo tumora: izmjerena debljina melanoma, (ne)postojanje ulceracija (je li epidermis iznad melanoma histopatološki intaktan), razina serumske LDH (povišena vrijednost je loš prognostički pokazatelj), broj mitoze, limfocitna infiltracija, razina invazije, vertikalna faza rasta i regresija tumorskih stanica. Za N kategoriju u slučaju pozitivnog nalaza sentinel biopsije utvrđuje se broj limfnih čvorova zauzetih metastazama te se prema tom broju čini stupnjevanje, dok je u M kategoriju

uz postojanje ili nepostojanje udaljenih metastaza uključena i vrijednost LDH (8).

Melanotične kožne lezije s promjenama u boji označavaju se ABCD i E pravilom (9-12).

Asymmetry - nepravilnost: lezija gubi pravilno simetrični kuglasti oblik, asimetričnost jedne polovice lezije u odnosu na drugu polovicu.

Border - rub: dok su rubovi kod nevusa oštro ograničeni od okolne kože pravilnom kružnom linijom kod melanoma su rubovi lezije često nazubljeni, nepravilni, uz pojavu zrakastog širenja.

Color - boja: više od jedne boje u leziji, neravnomjerna pigmentiranost lezije.

Diameter - promjer: promjer veći od 6 mm, taj kriterij je danas u drugom planu zbog porasta broja melanoma i manjih od 6 mm.

Evolving - evolucija lezije uključuje važnost promjene pigmentirane lezije u procesu progresije melanoma, ukazuje na dinamički karakter kožnog maligniteta, posebno kod nodularnog melanoma.

Poznata su četiri tipa melanoma kože prema načinu rasta (13) i to:

- Površno šireći melanom - *Superficial Spreading Melanoma* (SSM) - najčešći je u populaciji bijelaca i čini 70% svih MM.
- Nodularni melanom (NM) - obuhvaća 15%-30% svih melanoma. Javlja se najčešće u dobi između 40.-50. godine
- Lentigo maligna melanoma (LMM) - je dosta rijedak oblik melanoma koji se javlja u starijoj životnoj dobi (nakon 65. g.) i čini svega oko 5% svih melanoma s podjednakom distribucijom u oba spola.
- Akralni lentiginozni melanom (ALM) - čini samo 2%-8% bolesnika zahvaćenih tom bolešću u dobi iznad 65 g. Ovaj oblik se najčešće susreće u osoba tamnije rase, a lokaliziran je na dlanovima, tabanima i ispod noktiju. Čini se da je ta lokalizacija često puta razlog kasnijeg otkrivanja bolesti.

Potrebno je napomenuti da postoji povećani rizik od razvoja drugog primarnog tumora u bolesnika s melanomom od 1% do 8% i taj je rizik čak 900 puta veći od onoga u općoj populaciji (1). Ne postoji klasična (tipična) slika melanoma, a osnovna klinička značajka je pigmentirana lezija kože koja ima tendenciju mijenjanja mjesecima i godinama. Osnovni način liječenja melanoma je kirurški zahvat, koji uslijedi nakon PH dijagnoze i određivanja stupnja bolesti (*staging*). Obično se nakon ekscizijske biopsi-

je i PH verifikacije melanoma učini radikalna reekscizija dok se ne postignu potpuno zdravi rubovi kože. (T1 i T2 : 1 cm, T3: 2 cm, T4: 3 cm zdravih rubova kože) (14). Nezaobilazno je provođenje i sentinel biopsije vodećeg limfnog čvora (SLNB) kod svih nepalpabilnih limfnih čvorova uz tumore koji su deblji od 1,0 mm, odnosno kod svih tumora i tanjih od 1 mm ako su prisutne ulceracije i >1 mitozu po velikom vidnom polju (15,16). Kod svih metastatskih promjena u sentinel limfnom čvoru indicirana je limfadenektomija. U nastavku slijedi sistemsko liječenje polikemoterapijom. Kirurško je liječenje indicirano i kod metastatskog melanoma ako su metastaze lokaliziranog tipa (solitarne - na jednom organu), za razliku od diseminacije osnovne bolesti kada je indicirano isključivo sistemsko liječenje (17). Statistika i klinička iskustva su pokazala da bolesnici s udaljenim metastazama u koži i potkožju kao i u udaljenim limfnim čvorovima imaju znatno duže preživljenje u odnosu na one s metastazama u visceralnim organima i s povišenom LDH (18-20). Bolesnici s plućnim metastazama su svrstani u sredinu između tih dviju skupina (2). Bolest se u nižoj frekvenciji pojavnosti (oko 10%) manifestira i kao obiteljski ili porodični melanom (21). Najčešća sijeća udaljenih metastaza su: koža, potkožje, udaljeni limfni čvorovi (nevisceralne metastaze): 40%-60%, zatim pluća u 18%-36%, jetra u 14%-20%, mozak u 12%-20%, kosti u 11%-17%, crijevo u 1%-7%, a svi ostali visceralno organi u 1%.

Ipak danas se smatra da melanom može metastazirati praktički u svaki organ (22). U ovom prikazu želimo prikazati bolesnicu s dosta rijetkom metastazom melanoma u tankom crijevu i omentumu koji je izazvao opstruktivski ileus s kliničkom slikom akutnog abdomena, što je prema statistici prilično rijetka lokalizacija metastaza melanoma, s lošom prognozom.

PRIKAZ BOLESNICE

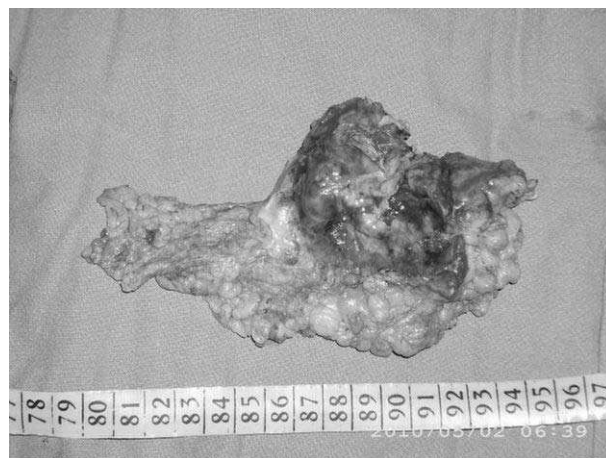
Bolesnica je imala 43 godine. Do sada je uglavnom bila zdrava sve do 4. mj. 2009. godine kada je zbog melanotične kožne eflorescence na desnoj nadlaktici (pT4), prvi puta operirana u našoj ustanovi sa zdravim rubovima kože od 1 cm. Patohistološki se radilo o nodularnom melanomu promjera 1,5 cm., Breslow 11 mm, Clark's level IV (T4). Histološki je građen od ekspanzivnih nodula melanocita smještenih u dermisu, uz agregate nodularne infiltracije u dermisu na bazi tumora uz vertikalnu fazu rasta (nodularni MM), mikroskopski broj mitozu 1,4 po mm², ulceracija se ne opisuje. Kod primarne ekscizije lezije prema navodu operatera, a koji je prvi

koautor ovog prikaza bolesnice, nije bilo vidljivih satelitskih lezija oko melanoma. Nakon primarne ekscizije i PHD verifikacije nalaza upućena je na nastavak obrade i liječenje u Referentni centar Ministarstva zdravstva u Kliniku za kožne i spolne bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" u Zagrebu te je tamo obrađena a na Klinici za kirurgiju iste bolnice učinjena je reekscizija sa 3 cm zdravog ruba te nakon pozitivnog nalaza sentinel biopsije evakuacija sadržaja desne aksile. Uslijedio je protokol onkološkog liječenja, te je u pacijentice provedeno ukupno šest ciklusa polikemoterapije. Nemamo točnih podataka po kojem je protokolu provedena kemoterapija jer je provedena u drugoj ustanovi. Pacijentica je čitavo vrijeme pod nadzorom onkologa i dermatologa, a posljednju je kontrolu obavila samo deset dana prije javljanja zbog bolova u abdomenu. Svi hematološko-biokemijski nalazi bili su uredni. Tijekom obrade na Klinici učinjen je i PET/CT sken te su uočene promjene na plućima, uterusu i lijevoj suprarenalnoj žlijezdi, vrlo suspektne na sekundarizam! Pet dana prije dolaska u bolnicu pacijentica ima grčevite bolove u trbuhu tipa kolika s učestalim i rijetkim stolicama bez primjesa sluzi i krvi. Na dan prijma u našu bolnicu 01. 05. 2010. osjetila je pojačane bolove, nije povraćala. Kod prijma klinički nalaz upućuje na akutni kirurški abdomen sa kliničkom i radiološkom slikom ileusa tankog crijeva, uz najjaču bolnost i peritonealni podražaj u desnom hemi-abdomenu. Osim ostalih nalaza u bolesnice je upadljiva vrlo niska crvena krvna slika i povišeni upalni parametri: (E: 2,84 Hgb: 68 HTC: 0,225 MCV:70,3, MCHC: 302, L: 9,3, K: 3,7, GUK: 6,6, CRP: 186,8). Rtg pluća bez jasno vidljivih nodalnih sekundarizama, a nativna rentgenska slika abdomena u stojećem stavu pokazuje nekoliko aerolikvidnih razina u vijugama tankog crijeva. Nakon korekcije elektrolita (K) i crvene krvne slike transfuzijama svježe krvi, u pacijentice je učinjena eksploracijska laparotomija. Nađe se egzulcerirani metastatski tumorski proces na jejunumu s metastatskim čvorovima u mezenteriju i dijelu velikog omentuma. Učinjena je resekcija tankog crijeva s tumorom s termino-terminalnom anastomozom, te resekcija dijela mezenterija i velikog omentuma zahvaćenih nodalnim promjenama. U opisu patohistologa navedeno je da je tumor crne boje, veličine 6 cm u promjeru i da prožima sve slojeve crijeva. Isto tako opisuju se spomenuti čvorovi u mezenteriju i omentumu. Tumorsko je tkivo građeno od mase malignih melanocita s obiljem pigmenta melanina intracelularno i ekstracelularno. PHD dijagnoza: *Melanoma metastaticum intestini, mesenterii et omenti*. Poslijeoperacijski tijek bolesnice protječe uredno, četvrtog dana premještena iz JIL-a na odjel, te se uz urednu crijevnu peristaltiku prelazi na laganu peroralnu prehranu. Uz uredne laboratorijske nalaze, 10. dana nakon kirurškog za-

hvata, otpuštena je na kućnu njegu. Preporučeno je onkološko praćenje. Zbog pogoršanja općeg stanja hospitalizirana je na Odjelu interne medicine u našoj ustanovi u kolovozu 2010., a umrla je tri dana nakon prijma. Obdukcija na zahtjev obitelji nije učinjena.



Sl.1. Metastaza tankog crijeva



Sl. 2. Metastaza omentuma

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Melanom je tumor sačinjen od maligno transformiranih stanica melanocita. Melanociti su stanice podrijetlom iz neuralne cijevi koje tijekom fetalnog razvitka migriraju u različite dijelove tijela, najviše u kožu. Smještene su na epidermno-dermalnom prijelazu uzduž bazalne membrane. Zbog raznih kancerogenih poticaja (danas se najviše ističe UV-zračenje) te se stanice maligno transformiraju u melanom. Najčešća klinička prezentacija melanoma je pigmentirana kožna lezija – maligni melanom kože.

Najčešća sijela udaljenih metastaza su mozak, pluća, jetra, kost. Primjer ove bolesnice potvrđuje pravilo da se metastaza kožnog malignog melanoma može naći u bilo kojem organu (2). Ipak, intestinalna lokalizacija metastaza je među najrjeđima, pogotovo kada se prezentira pod slikom mehaničkog ileusa tankog crijeva. Ova bolesnica je imala melanom IV. stadija uz suspektne visceralne metastaze. Od postavljanja dijagnoze prognoza je bila skromna. Treba napomenuti da je upravo ileus, odnosno klinička slika akutnog abdomena, bila razlogom kirurške intervencije koju smo poduzeli u naše bolesnice. Samo bez slike ileusa bilo bi provedeno sistematsko liječenje. Prema klasifikaciji temeljenoj na načinu rasta, melanom u ove bolesnice spada u nodularne melanome koji prema statistici čine oko 15%. Karakterizira ih vertikalna faza rasta a zbog velikog udjela tumora veće debljine imaju najnepovoljniju prognozu među melanomima (13). Kako je bolesnica završila letalno samo tri mjeseci nakon posljednje operacije, potvrdilo se pravilo iz literature, o znatno lošijoj prognozi onih bolesnika u kojih su metastatske promjene bile lokalizirane u visceralnim organima (23). Ovdje se također potvrdilo „pravilo zdravih rubova“ (o čemu postoje jasni stavovi u literaturi), prema kojem je kod T4 tumora potreban zdravi rub od barem 3 cm (24).

Među drugim prognostičkim čimbenicima osim karakteristika primarnog tumora (njegove debljine, ulceracija, broja mitoze i stupnja invazije) ključni su za procjenu i status regionalnih limfnih čvorova te eventualno postojanje udaljenih metastaza (25). Zaključno, melanom je kompleksna bolest čiji je nastanak ovisan ponajviše o genskim, odnosno konstitucijskim čimbenicima, uz znatan utjecaj okoline (26). U trećine oboljelih razvijaju se udaljene metastaze, a u 86% bolesnika metastaze su lokalizirane u jednom organu. Pet-godišnje preživljenje bolesnika s udaljenim metastazama iznosi svega oko 2,3%! Debljina tumora još je uvijek najvažniji primarni prognostički pokazatelj u stadiju lokaliziranog melanoma (27).

Melanom je malignitet u porastu. Prevencija je poznata, liječenje u ranim stadijima vrlo učinkovito uz visoke stope 5- i 10-godišnjeg preživljavanja (desetogodišnje preživljavanje između 87% i 97% kod T1 melanoma) (8). Postojanje jednog Referentnog centra za melanome u RH iz kojeg se definiraju modaliteti i daju smjernice za prevenciju, dijagnozu, stupnjevanje i liječenje oboljelih od melanoma dobar je korak prema naprijed koji i nama izvan velikih središta olakšava tretman oboljelih. Tinski rad stručnjaka različitih specijalnosti (dermatologa, kirurga, patologa, onkologa, radiologa, citologa, internista i dr.) je nužan u dijagnostici, stupnjevanju i liječenju oboljelih od melanoma (28).

L I T E R A T U R A

1. Šitum M i sur. Prevencija i klinička obilježja malignog melanoma. Melanom - Znanstveni simpozij HAZU. Zagreb: Zagreb, 2008, 21-37.
2. Dabelić N, Kusić Z. Sustavno liječenje rezidualnog, recidivirajućeg i metastatskog melanoma. Melanom - Znanstveni simpozij HAZU. Zagreb: HAZU, 2008, 125-37.
3. Strnad M. Epidemiologija melanoma kože. Melanom - Znanstveni simpozij HAZU. Zagreb: HAZU, 2008, 11-21.
4. Marks R. Epidemiology of melanoma. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 459-63.
5. De Vries E, Jerzy E, Tyczynski E, Parkin M. Cutaneous Malignant Melanoma in Europe. ENCR Cancer Facts Sheets, European Network of Cancer Registries and International Agency for Research on Cancer. No. 4, November 2003.
6. Strnad M, Lipozenčić J. Epidemiologija kožnih tumora u svijetu i u nas. U: Dermatološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2009, 5-11.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HR). Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2008. godini. Zagreb: HZJZ;2009.
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC i sur, ur.. AJCC cancer staging manual. 7th ed. NewYork: Springer, 2010.
9. Marghoob AA, Slade J, Kopf AW i sur. The ABCD rule of melanoma: Why change? J Am Acad Dermatol 1995; 32: 682-4.
10. Thomas L, Trancand P, Berard F i sur. Semiological value of ABCD criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. Dermatology 1998; 197: 11-17.
11. Soong S, Zhang SJ, Desmond RA. Models for predicting outcome, U: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, ur. Cutaneous Melanoma. 4. ed. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing Inc, 2003, 77-90.
12. Darell S, Rigel DS. Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D. ABCDE - An evolvong concept in the early detection of melanoma. Arch Dermatol 2005; 141: 1032-4.
13. Anderson R. Skin tumors II: melanoma. Selected Readings in Plastic Surgery 2004; 10: 19-33.
14. Stanec Z, Rudman F, Stanec S. Melanom - kirurško liječenje. U: Melanom - Znanstveni simpozij HAZU. Zagreb: HAZU, 2008, 85-97.
15. Morton DL, Wanek L, Nizze JA i sur. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. Ann Surg 1991; 214: 491-9.

16. Balch CM, Cascinelli N. Sentinel-node biopsy in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1370-1.
17. Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM i sur. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 658-62.
18. Finck SJ, Giuliano AE, Morton DL. LDH and melanoma. *Cancer* 1983; 51: 840-3.
19. Deichmann M, Benner A, Bock M i sur. S100-beta, melanoma-inhibiting activity and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive AJCC stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1891-6.
20. Eton O, Legha SS, Morton TE i sur. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1103-11.
21. Shennan MG, Badin AC, Walsh S i sur. Lack of germline mutations in familial melanoma. *Oncogene* 2000; 19: 1849-52.
22. Budi S. Melanom sluznica ostalih organa. U: Stanec S, Stanec Z i sur. *Melanom*. Zagreb: Medicinska naklada, 2006, 343-9.
23. Ross M, Stern SJ. Mucosal melanomas. U: Balch CM, Milton GW, ur. *Clinical Management and Treatment Results Worldwide*. Philadelphia: JB Lipincott, 2003, 297-308.
24. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE i sur. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 322-8.
25. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE i sur. 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.
26. Levanat S. Biologija melanoma i obiteljski melanom. U: Stanec S, Stanec Z i sur. *Melanom*. Zagreb: Medicinska naklada, 2006, 29-46.
27. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanomas. *Ann Surg* 1970; 172: 902-8.
28. Anderson RG. Skin tumors II: Melanoma. *Selected Readings in Plastic Surgery* 2004; 10: 1-48.

S U M M A R Y

ILEUS CAUSED BY METASTASIS OF CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA : CASE REPORT

J. FAJDIĆ, D. ĐUROVIĆ, N. GOTOVAC, D. GUGIĆ¹, T. STASTNY and F. SLIŠURIĆ

Department of General Surgery, Požega General County Hospital, Požega and

¹Department of Oncology and Radiology, Osijek University Hospital Center, Osijek, Croatia

In this case report we describe rare metastatic appearance of cutaneous malignant melanoma (MM) in small intestine followed by clinical appearance of acute surgical abdomen. A 42-year old women operated in our hospital in April 2009. due to unusual naevus on her right arm. Pathologically it was MM grossly 1.5 cm, microscopically Breslow 11 mm, Clark's level IV (T4), number of mitosis 1.4 per mm², without ulcerations. She was sent to continue treatment at the National Referral Center for Melanoma in KB "S. milosrdnice" Zagreb, Croatia. A month later wider excision (3 cm free margin) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) was made there followed by axillary lymphadenectomy due to positive axillary finding. She received six cycles of chemotherapy. She arrived in our hospital in May 2010, under clinical picture of small intestine ileus and acute surgical abdomen. After preparation she was operated the same day. The cause of ileus was metastasis of MM in the small intestine. We made intestinal resection with termino-terminal anastomosis. The patient was released to home care ten days after operation without any complication. This case report demonstrates rarely described case of MM metastasis in the small intestine found causing ileus.

Key words: skin malignant melanoma (MM), visceral metastasis, small intestine ileus