

Maligni melanom kože i sluznica

Ana Glavina, dr.med.dent.¹
dr. sc. Božana Lončar Brzak²

[1] diplomirala u akademskoj godini 2012./2013.

[2] Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Maligni melanom je zloćudni tumor melanocita i ubraja se među najzloćudnije tumore kože i vidljivih sluznica današnjice. Ne posjeduje lokalnu agresivnost, ali ima upadljivu sklonost ranom limfogenom i/ili hematogenom metastaziranju. Osim na koži, može nastati na oku, sluznici dišnog i probavnog sustava te moždanim ovojnicama, odnosno u svim dijelovima tijela gdje su melanociti prisutni (1). S obzirom da je to jedan od tumora s najvećim porastom broja oboljelih, sve više predstavlja javnozdravstveni i medicinski problem (2). Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske, od 1988. do 2008. godine učestalost melanoma kože povećala se za 149% za muškarce i 130% za žene, a smrtnost od melanoma za 50% (3). Prema posljednjim dostupnim podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2012. godine, kod žena na melanom otpada 3% od svih karcinoma, a kod muškaraca 2%. Od 2008. godine kod muškaraca i žena zamjećuje se blagi pad u broju novooboljelih (muškarci: 2008.-286, 2009.-296, 2012.-275; žene: 2008.-275, 2009.-295, 2012.-256). To znači da je u Republici Hrvatskoj u 2012. godini dijagnosticiran 531 novooboljeli od melanoma. U stopama je to 13,3 muškaraca i 11,5 žena na 100 000 ljudi (4). Epidemiološki trendovi ukazuju na izraziti porast incidencije tankih (<1mm) melanoma, što je povezano s poboljšanom prevencijom i dermatoskopskim otkrivanjem ranih promjena unutar samih nevusa (5). Petogodišnje preživljenje bolesnika s metastazama iznosi samo 14% (6).

Razlike u incidenciji melanoma kože i sluznice među spolovima variraju od populacije do populacije. U prosjeku od melanoma kože žene oboljevaju nešto češće od muškaraca, no imaju i bolju stopu preživljavanja. To objašnjavamo činjenicom da žene poklanjaju više pozornosti svome izgledu, ranije zapažaju promjene na koži i ranije se javljaju liječniku (7,8). Žene također češće

oboljevaju od melanoma genitalne sluznice, dok na ostalim lokalizacijama melanoma sluznica nisu uočene razlike u učestalosti među spolovima (9).

Iako najčešće nastaje u pedesetim godina-ma života te je srednja dob dijagnosticiranja 53 godine (10), melanom se sve češće pojavljuje i u mlađoj životnoj dobi, između 25. i 44. godine života. U Republici Hrvatskoj u 2012. godini melanom kože je za muškarce u dobnoj skupini od 30 do 39 godina na trećem mjestu po učestalosti, uz karcinome testisa i štitnjače, a u dobnoj skupini muškaraca od 40 do 49 godina je na petom mjestu (5).

Etiološki čimbenici za nastanak melanoma kože

Etiologija melanoma nije još u potpunosti objašnjena, no poznati su neki čimbenici koji povećavaju rizik za nastanak melanoma. Etiološke čimbenike možemo podijeliti na okolišne i one vezane uz domaćina.

Etiološki čimbenici vezani uz okoliš

Najvažniji okolišni etiološki čimbenik u nastanku melanoma jest UV zračenje. Sunce emitira dva tipa UV svjetla koja mogu dospjeti do površine Zemlje, UVA i UVB. Najonkogeniji dio sunčeva svjetla su UVB zrake čiji fotoni oštećuju deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) u stanicama kože. UVB zrake najvažnije su za nastanak melanoma. UV zračenje ima kumulativni učinak te je izravno povezano s razvojem najčešćih zloćudnih tumora kože, bazocelularnog karcinoma i spinocelularnog karcinoma. Intermitentno sunčanje, povezano s nastajanjem sunčanih opekina u djetinjstvu i adolescenciji ima važnu ulogu u razvoju melanoma. Melanom se može javiti i na predjelima kože koji nisu izloženi sunčevu svjetlu, npr. dlanovima, stopalima, sluznicama, što se objašnjava neizravnim djelovanjem UVB zračenja koje uzrokuje imunosupresiju (11).

Etiološki čimbenici vezani uz domaćina su:

- obiteljska sklonost melanomu - osobe koje u prvom koljenu imaju oboljelog od melanoma imaju 2,2 puta veći rizik da ga i sami dobiju, a ukoliko je u obitelji bilo 2 ili više oboljelih od melanoma rizik od pojave kod rođaka je čak 100% veći (12)
 - prethodno dijagnosticiran melanom - te osobe imaju čak 900 puta veći rizik za razvoj drugog primarnog melanoma od onog u općoj populaciji (13)
 - prethodno dijagnosticiran nemelanomski zloćudni tumor kože - veći je rizik za razvoj melanoma
 - tip i broj nevusa - gotovo linearno povećava rizik za razvoj melanoma; rizik za razvoj melanoma je trostruko veći u osoba koje imaju više od 20 pigmentnih nevusa (14, 15)
 - tip kože i pigmentacija - veći rizik za razvoj melanoma imaju osobe svjetle kože s malo pigmenta, plave ili crvenkaste kose, s plavim ili zelenim očima (tip kože I i II) (16)
 - imunosupresija-imunodeficientni i imunosuprimirani bolesnici - oboljeli od kroničnih leukemija i limfoma, od AIDS-a, nakon transplantacije organa, na sistemskoj kortikosteroidnoj terapiji imaju izrazito povećan rizik od razvoja zloćudnih tumora kože (17).
- Primarne melanome kože dijelimo u četiri tipa: površinsko šireći, nodularni, lentigo maligna melanom, akralni lentiginozni melanom. Najčešći oblik je površinsko šireći melanom (18).

Melanom sluznica

Melanom sluznica rijedak je klinički oblik malignog melanoma i čini 1,4% svih melanoma (1). Osim sluznice usne i nosne šupljine, može biti zahvaćena i ostala sluznica probav-



Slika 1. Melanom oralne sluznice. Preuzeto iz (22).

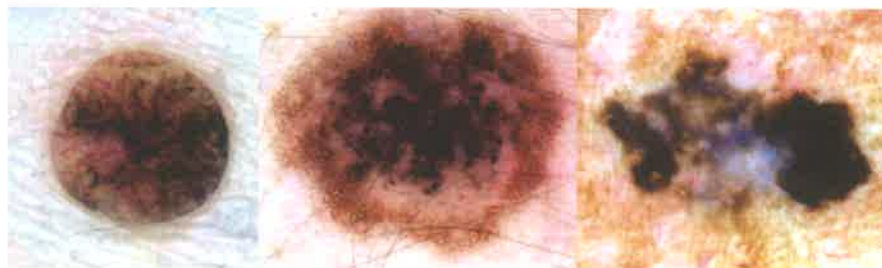
nog trakta, sluznica dišnog i genitalnog sustava i moždanih ovojnica (1). Melanomi sluznice usne šupljine čine od 0,2% do 0,8% svih melanoma (19). Najčešće su lokalizirani na tvrdom nepcu i žvačnoj sluznici gornje čeljusti (20, 21, 22) (Slika 1). U početku su to pigmentirane lezije nepravilnih rubova. Rastom poprimaju čvorasti izgled, sa žarištima hipo- i hiperpigmentacije (23). S obzirom da su u početku asimptomatski, dijagnoza se često postavlja kasno, pojavom ulceracija, krvarenja ili rasta tumora. Sluznica usne šupljine je dobro prokrvljena što olakšava metastaziranje i doprinosi nepovoljnoj prognozi, uz petogodišnje preživljenje od 15% do 38% (24, 25). Tanaka i sur. (26) na temelju kliničkog izgleda dijele maligni melanom sluznice usne šupljine na: pigmentirani nodularni tip, nepigmentirani nodularni tip, pigmentirani makularni tip, pigmentirani mješoviti tip i nepigmentirani mješoviti tip.

Etiološki čimbenici za nastanak melanoma sluznica

Etiološki čimbenici za nastanak melanoma sluznica, zbog svog sporadičnog pojavljivanja, još nisu razjašnjeni. Pojedine studije isključile su povezanost melanoma sluznica s humanim papilloma virusima, humanim herpes virusima ili polioma virusima (27-29). Izloženost formaldehidu moguća je rizični čimbenik za melanom sinusne sluznice, s obzirom da je nešto češći u osoba koje su profesionalno izložene formaldehidu (30, 31). Za melanom sluznice usne šupljine smatra se da bi moguća rizični čimbenik moglo biti pušenje cigareta, s obzirom na veću učestalost pigmentiranih lezija na sluznici pušača (32).

Rani znakovi

U svrhu lakše i ranije dijagnostike ranog melanoma prije 30 godina ustanovljeni su



Slika 2. S lijeva na desno: obični nevus, displastičan nevus, melanom. Preuzeto iz (32).

ABCD kriteriji za prepoznavanje melanoma: A (eng. assymetry) odnosi se na asimetriju, nepravilan oblik lezije; B (eng. borders) na nepravilne rubove, nejasni rubovi lezije; C (eng. colour) na nejednoličnu obojenost, prisutnost više od jedne boje unutar lezije; D (eng. diameter) na promjer veći od 6 mm (33). Naknadno su dodani i E i F kriteriji: E (eng. elevation, evolution) za uzdignutost prema okolnoj koži, odnosno ukupna promjena koja ukazuje da je melanom već ušao u vertikalnu fazu rasta; F (eng. feeling) za osjećaj tj. određene senzacije u području promjene, poput osjećaja svrbeža, boli, peckanja i sl. (34).

Dijagnoza

Budući da su koža i sluznica usne šupljine lako dostupne vizualnom pregledu, važno je postaviti dijagnozu u što ranijem stadiju kako bi se omogućilo izlječenje. Prvi važan korak u dijagnostici je samopregled kože i/ili oralne sluznice što će potaknuti pojedinca na dolazak na liječnički pregled.

Prilikom sumnje na melanom kože, najvažniji znakovi koji upućuju na zloćudnu preobrazbu nevusa izraženi su u poznatom ABCD(EF) pravilu (33, 34). Morfološki znakovi koje treba promatrati kod pigmentnih promjena su veličina, boja, rubovi, površina (Slika 2). Osobitu pozornost valja posvetiti simetričnosti i boji pigmentne promjene koja odmah privlači pozornost bolesnika. Ne samo promjena boje u smislu pojave tamnijih dijelova, nego i gubitak pigmenta kao i pojava bijeloga areala u okolici pigmentne promjene također mogu upućivati na melanom.

Melanomi sluznica obično nisu dostupni svakodnevnom pregledu te se otkrivaju u uznapredovalim stadijima. Melanom sluznice usne šupljine najčešće nastaje *de novo*, no otprilike u trećine pacijenata prethodno

je postojala pigmentirana lezija (35-37). Mogući su i amelanotični tumori s nedostatkom pigmenta što još više otežava dijagnozu (38). Kod vidljivih oralnih pigmentacija, s obzirom na nisku učestalost oralnog melanoma, najprije treba isključiti druge moguće uzroke pigmentacija, kao što su amalgamske tetovaže, rasne pigmentacije, melanotičke makule, nevuse, pigmentacije uslijed djelovanja hormona, lijekova ili pušenja, Peutz-Jeghersov sindrom, Addisonovu bolest i Kaposijev sarkom (23, 35, 37). Svaku pigmentiranu leziju nepravilnih rubova koja raste potrebno je biopsirati (23).

Klinička dijagnostika melanoma potvrđuje se patohistološkim nalazom.

Liječenje


Liječenje malignog melanoma ovisi o kliničkom stadiju bolesti. U prvom kliničkom stadiju bolesti najvažnija je široka kirurška ekscizija čiji rub ovisi o debljini melanoma (1 cm od vidljivog ruba tumora za melanome tanje od 0,76 mm po Breslowu i 3 cm od vidljivog ruba tumora za melanome deblje od 0,76 mm) (39). U drugome kliničkom stadiju bolesti gdje su dijagnosticirane metastaze u regionalnim limfnim čvorovima radi se cjelovita disekcija regionalnih limfnih čvorova. Uz kirurški pristup može se primjenjivati adjuvantna kemoterapija (40) ili radioterapija. Melanomi oralne sluznice u pravilu su slabo radiosenzitivni te radioterapija može pomoći u lokalnoj kontroli bolesti, no ne urječe na preživljenje (41, 42).

Danas se primjenjuje i adjuvantna terapija s modifikatorima biološkog odgovora kao što je interferon, različiti oblici imunoterapije, ali i genska terapija kao noviji pristup liječenju. Sve navedene terapije mogu se primjenjivati kombinirano (43).

Zaključak

Unatoč napretku u terapijskoj domeni, najvažniji trenutak kod malignog melanoma jest rano postavljanje dijagnoze što uvelike

pridonosi ekonomičnom liječenju i izliječenju bolesnika. U općoj populaciji stoga je bitno podizanje svijesti o važnosti samopregleda kože i dostupnih sluznica. Doktori dentalne

medicine rutinskim pregledom cjelokupne oralne sluznice u svakodnevnom radu imaju ključnu ulogu u ranoj dijagnozi i pravovremenoj terapiji pigmentiranih promjena. 

LITERATURA

1. Fernandez-Flores A. Prognostic factors for melanoma progression and metastasis: from Hematoxylin-Eosin to genetics. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(3):449-459.
2. Rubin KM, Lawrence DP. Your patient with melanoma: staging, prognosis, and treatment. *Oncology (Williston Park).* 2009; 23: 13-21.
3. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 1998; 83: 1664-1678.
4. Euromelanoma [Internet]. Brussels; 2013 [cited 2013 Jan 20]. Available from: <http://www.euromelanoma.org/croatia/home-1>
5. Argenziano G, Kittler H, Ferrara G i sur. Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 267-74.
6. Hrvatsko farmaceutsko društvo [Internet]. Zagreb; 2016 [cited 2016 Jan 20]. Available from: <http://www.farmaceut.org/novosti/hrvatska/euromelanoma-day-2015-edu-cirajmo-pacijente-o-vaznosti-samopregleda-koze>
7. Miller AJ, Mihm MC. Mechanisms of Disease Melanoma. *NEJM.* 2006; 355: 51-65.
8. Pašić A. Maligni melanom. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Naklada Zadro, 1999; p. 321-5.
9. Šitum M, Poje G. Malignant melanoma I. Epidemiology, etiopathogenesis, clinical picture, staging, and diagnosis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2000; 8: 11-9.
10. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of non-cutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005; 103:1000-7.
11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M i sur. (urednici). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
12. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41:45-60.
13. Roesch A, Volkenandt M. Melanoma. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (Eds), Braun-Falco O (Edt emeritus). *Braun-Falco's Dermatology.* 3rd, completely rev. ed. Heidelberg; Springer Medizin Verlag; 2009; p. 1416-32.
14. 13. Pašić A. Maligni melanom. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Naklada Zadro, 1999; p. 321-5.
15. Slade J, Marghoo AA, Salopek TG, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS. Atypical mole syndrome: Risk factor for cutaneous malignant melanoma and implications for management. *J*

- Am Acad Dermatol, 1995; 32: 479-94.
16. Šitum M. Madeži (Pigmentni nevusi). U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Naklada Zadro, 1999; p. 293-7.
17. Tsao H, Sober AJ. Atypical Melanocytic Nevi. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, ur. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6. izdanje. New York: McGraw – Hill, 2003; p. 906-916.
18. Šitum M, Buljan M, Bulić SO, Šimić D. The mechanisms of UV radiation in the development of malignant melanoma. *Coll Antropol.* 2007; 1:13-6.
19. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Di Spirito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma: A review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:383-8.
20. Pliskin ME. Malignant melanoma of the oral cavity, In: Clark Jr. WH Goldman L, Mastrangelo MJ (Eds.), *Human Malignant Melanoma, Grame and Stratton,* New York, 1979; p.125-37.
21. Shafer WG, Hine MK, Levy BM: A Textbook of Oral Pathology, (4th Ed.) Philadelphia: WB Saunders, 1983; p.133-5.
22. Regetzi JA, Scuibba JJ: Oral Pathology: Clinical-pathological correlations (2nd Ed.), Philadelphia: WB Saunders, 1993; p.167-71.
23. Gupta S, Tandon A, Ram H, Gupta OP. Oral malignant melanoma: Report of three cases with literature review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015; 6(1): 103-109.
24. Eversole LR. Pigmentirane lezije sluznice usne šupljine. U: Burketova oralna medicina-dijagnoza i liječenje. Greenberg MS, Glick M, ur. *Medicinska naklada.* Zagreb, 2006; p.131.
25. Batsakis JG: Tumors of the head and neck, Clinical and pathological considerations, (2'Ed.), Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1979; p. 431-47.
26. Green TL, Greenspan D, Hansen LS: Oral melanoma report of a case. *J Am Dent Assoc.* 1986; 113:627-9.
27. Tanaka N, Amagasa T, Iwaki H, Shioda S, Takeda M, Ohashi K, et al. Oral malignant melanoma in Japan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:81.
28. Dahlgren L, Schedvins K, Kanter-Lewensohn L, Dalianis T, Ragnarsson-Olding BK. Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. *Acta Oncol.* 2005; 44: 694-9.
29. Lundberg R, Brytting M, Dahlgren L, Kanter-Lewensohn L, Schloss L, Dalianis T, Ragnarsson-Olding B. Human herpes virus DNA is rarely detected in non-UV light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *Anticancer Res.* 2006; 26: 3627-31.
30. Giraud G, Ramqvist T, Ragnarsson-Olding B, Dalianis T. DNA from BK virus and JC virus and from KI, WU, and MC polyomaviruses

- as well as from simian virus 40 is not detected in non- UV-light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *J Clin Microbiol.* 2008; 46: 3595-8.
31. Holmstrom M, Lund VJ. Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *Br J Ind Med.* 1991; 48: 9-11.
32. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 594-611.
33. Axell T, Hedin CA. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Scand J Dental Res.* 1982; 90: 434-42.
34. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin.* 1985;35:130-151. 13. Rigel DS, Friedman RJ. The rationale of the ABCDs of early melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:1060-1061.
35. Hazen BP, Bhatia AC, Zaim T, Brodell RT. The clinical diagnosis of early malignant melanoma: expansion of the ABCD criteria to improve diagnostic sensitivity. *Dermatol Online J.* 1999;5(2):3.
36. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol.* 2000; 36: 152-69.
37. Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With Special Reference to Mucosal Melanosis. *Cancer* 1974; 34: 358-370.
38. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 828-34.
39. Notani K, Shindoh M, Yamazaki Y, Nakamura H, Watanabe M, Kogoh T, Ferguson MM, Fukuda H. Amelanotic malignant melanomas of the oral mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 40: 195-200.
40. Pašić A, Šitum M. Maligni melanom. *Medix.* 1999; 25/26: 29-39.
41. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS i sur. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005; 41: 2040-59.
42. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129: 864-8.
43. Meleti M, Leemans CR, Mooi WJ, Vescovi P, van der Waal I. Oral malignant melanoma: A review of the literature. *Oral Oncol.* 2007;43:116-21.
44. Jazvić M, Pape E, Lukač J, Ikić D, Kusić Z. Trends in chemotherapy and immunotherapy of malignant melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2000; 8(1): 3-9.