

ATYPICKÁ PRIMÁRNA LOKALIZÁCIA A PRIEBEH MALÍGNEHO MELANÓMU

ATYPICAL MELANOMA LOCALISATION AND COURSE

JURGA, E.¹, DIENEROVÁ, M.¹, HARUŠTIAKOVÁ, M.², DEČKOV, I.³, BLÁŠKOVÁ G.³, DRABANT, Š.⁴, ONDRUŠ, I.⁵, DAMMAK, A.¹

¹ ONKOLOGICKÁ KLINIKA FNŠP A FZASP TRNAVSKEJ UNIVERZITY, TRNAVA

² INTERNÁ KLINIKA FNŠP, TRNAVA

³ PATOLOGICKO-ANATOMICKÉ ODDelenIE FNŠP, TRNAVA

⁴ ODDelenIE NUKLEÁRNEJ MEDICÍNY FNŠP, TRNAVA

⁵ ODDelenIE KLINICKEJ BIOCHÉMIE FNŠP, TRNAVA

Súhrn: Táto kazuistika pripomína, že na možnosť zriedkavých primárnych manifestácií malígneho melanómu treba myslieť a v prípade podozrenia po nich pátrať až dovedy, kým sa nedokáže opak. Sivofialovohnedé sfarbenie kože sprevádzané melanúriou sú obvykle príznakmi a nálezmi u pacientov s generalizovaným ochorením. Dostupné proliferatívne antigény/enzýmy (tkanivovo-polypeptidový antigén, tymidín kináza, neurón-špecifická enoláza) sú málo špecifické i senzitivne, sprevádzajú obvykle až diseminované ochorenie.

Kľúčové slová: Extrakutánny malígny melanóm, melanúria, sivofialovohnedé sfarbenie kože, nádorové markery u malígneho melanómu (TPA, TK, NSE)

Summary: This case report calls attention to the possibility of rare primary manifestations of malignant melanoma. In the case of suspicion of such lesions, there is necessity to search for them thoroughly. Grey-violet-light brown coloration of the skin accompanied by melanuria are usually late signs of disseminated disease. Available proliferating antigens/enzymes (tissue polypeptide antigen, thymidine kinase, neuron-specific enolase) have low specificity and sensitivity; they usually accompany disseminated disease.

Key words: Extracutaneous malignant melanoma, melanuria, Grey - violet - light brown coloration of the skin, Tumor markers in malignant melanoma (TPA, TK, NSE)

Úvod

Incidencia malígneho melanómu stúpa sústavne od roku 1930 a miera jej vzostupu je vyššia než u iných zhubných nádorov (3). Malígny melanóm postihuje všetky vekové kategórie (od 20 do 70 rokov) - priemerný vek výskytu je 57 rokov (8).

Je mierne častejší u mužov než u žien (1,2 : 1). U mužov sa najčastejšie vyskytuje na trupe, u žien na končatinách. Prognóza ochorenia je o niečo lepšia u žien než u mužov (3). Viac než 96% melanómov predstavujú kutánne lézie; malígny melanóm však môže vychádzať z pigmentových buniek retiny (choroidálny/okulárny melanóm) a slizníc nazofaryngu, vulvy, análneho kanála, atď. Extrakutánne malígne melanómy sa diagnostikujú obvykle v pokročilejšom štádiu a sú teda horšie kurabilné (5). Ich prognóza je preto obvykle zlá (3,8).

V anamnéze 38-ročného pacienta je údaj o recidivujúcich bronchopneumóniách opakovane liečených v Národnom ústave tuberkulózy a respiračných chorôb - Podunajské Biskupice. Liečba bola komplikovaná toxickou hepatopatiou (etylalkohol) a akútnou pankreatitídou.

V septembri 1997 bol chorý prijatý na Internú kliniku FNŠP za účelom diferenciálnej diagnostiky suspektneho neoplastického procesu. Pacient udával bolesti v epigastriu a pod prvým rebrovým oblúkom. Úbytok na hmotnosti bol 20 kg/2 mesiace. Pridružili sa edémy dolných končatín.

Na Internej klinike bola pri sonografickom vyšetrení zistená hepatosplenomegália s metastázami v pečeni a slezine. Scintigrafia heparu ^{99m}Tc - Sn koloidom potvrdila hepatospleno-

megáliu s ložiskami metastáz, scintigrafia skeletu ^{99m}Tc - MDP ukázala zasa ložisko zvýšenej osteogenézy v 6. rebre vpravo, najpravdepodobnejšie na podklade osseálnej metastázy. Nález bol sprevádzaný vzostupom sérových aktivít ek-rečných hepatálnych enzýmov (γ -glutamyl-transferáza, alkalická fosfatáza), aminotransferáz, laktátdehydrogenázy, sedimentácie erytrocytov a poklesom hladiny sérového albumínu.

V izoenzymograme alkalickej fosfatázy prevládal cholestatický izoenzým (50,2%), kým aktivity pečeneového a kostného izoenzýmu boli vnútri referenčných hodnôt.

Z nádorových markerov sa zistila vysoká hladina neurón-špecifickej enolázy (NSE = 150 ng/ml), zvýšená hladina β_2 -mikroglobulínu (β_{2m} = 3,7 mg/ml) a tymidín-kinázy (TK = 8,6 U/l). Naše onkologické konziliárne vyšetrenie počas diagnostickej hospitalizácie chorého na Internej klinike na základe vyšetrenia nádorových markerov odporúčalo pátrať po nádore neuroektodermového pôvodu, malobunkovom karcinóme pľúc, resp. malígnom lymfóme.

Skiagrafia, konvenčná tomografia hrudníka a bronchokopia boli negatívne. Uzlinový syndróm sa nezistil. Pridružilo sa sivofialovohnedé sfarbenie pokožky hornej polovice tela a tmavé sfarbenie moča. Vyšetrenie moča na žltové farbivá a porfyríny bolo negatívne. Indikovali sme preto vyšetrenie melanínu v moči. Zistila sa výrazná melanúria, ktorá mala vzostupnú tendenciu (306 μ mol/l, 1169 μ mol/l, 1755 μ mol/l). Referenčná hodnota je 0-85 μ mol/l. Očné vyšetrenie s pod-

zrením na okulárny melanóm, ktorý predilekčne metastazuje do pečene, bolo negatívne.

Pacient bol vyšetrený na Oddelení včasnej diagnostiky a onkodermatologickej ambulancii Národného onkologického ústavu v Bratislave. Zistilo sa primárne sivofialové ložisko malígneho melanómu s depigmentáciou v strede lokalizované v cavum conchae a v ústí vonkajšieho zvukovodu so známami regresie. Vzhľadom ku generalizácii ochorenia sa biopsia tumoru nevykonala. V priebehu ochorenia sa manifestovali kožné a podkožné metastázy na čele („in – tranzitné“ MTS). Išlo teda o klinické štádium IV (M_{1a} a M_{1b}).

Pacient bol preložený na Onkologickú kliniku FNŠP, kde bol začiatkom októbra 1997 vykonaný pokus o paliatívnu chemohormonoterapiu „DVP“ plus Tamofixén 2 x 10 mg p. o. (11). „DVP“ Dakarbazín 800 mg/m² i. v. 1. deň
Vinblastín 1,6 mg/m² i. v. 1. až 5. deň
Cisplatina 20 mg/m² i. v. 2. až 5. deň
každé 3 týždne.

Po 1. cykle chemoterapie sme zaznamenali čiastočný ústup klinickej symptomatológie (ústup bolesti, edémov, palpačné zmenšenie heparu a lienu). Začiatkom novembra 1997 sme preto aplikovali 2. cyklus chemoterapie s cytoprotektorom amifostinom (Ethyol^R 340 mg/m² v 15 min. infúzii 30 minút pred podaním cisplatinu).

Krátko nato sa klinická symptomatológia opäť zväzrasnila (difúzne bolesti v abdomene, edémy dolných končatín, dýchavičnosť). Na rtg hrudníka sme zistili vysoký stav bránic spôsobený extrémnou hepatosplenomegáliou. Napriek použitiu cytoprotektíva sme zaznamenali známky hematologickej a metabolickej toxicity, osobitne cisplatinu (trombocytopenia, 13 x 10⁹/l, leukopénia 2,7 x 10⁹/l, anémia 2,43 x 10⁹/l, hypokalciémia 1,67 μmol/l, hyponatriémia 123 μmol/l).

Napriek intenzívnej supportívnej terapii chorý dňa 15.11. 1997 za príznakov pľúcneho edému zomiera.

Pri nekropsii bol potvrdený malígny melanóm vonkajšieho zvukovodu s mnohopočetnými metastázami do rebier, do heparu a sleziny s extrémnou hepatomegáliou (hmotnosť 6840 g), splenomegáliou (hmotnosť 1350 g) a ascitom (1000 ml). Potvrdili sa tiež ťažké edémy dolných končatín a bilaterálny pľúcny edém.

Diskusia a záver

Očný melanóm, na ktorý sme po zistení melaninúrie pri náleze hepatálnych metastáz mysleli, sa nepotvrdil. Je vzácny a tvorí 1 % malígnych melanómov (3,8). Rovnako vzácne sú tiež melanómy slizníc a CNS (11). Kurabilita kutánných a subunguálnych malígnych melanómov môže byť za predpokladu včasnej detekcie a následnej chirurgickej exerézy ako definitívnej liečby, vysoká (9). V prípade vysokého rizika recidívy je vhodná adjuvantná liečba modifikátormi biologickej odpovede (interferón -α). Kurabilita pokročilých štádií ochorenia je naopak veľmi nízka (3,8,10).

Je známe, že u 10 % chorých sa nepodarí zistiť primárna lézia (4). Týka sa to najčastejšie subunguálnych malígnych melanómov a melanómov v oblasti hlavy a krku (fossa nasalis, paranazálne sínusy, atď.).

Relatívne dobré výsledky poskytuje systémová chemoterapia u kožných, podkožných a uzlinových metastáz, čiastočne tiež u metastáz pľúcnych (2,7,8). Kostné i pečeneové a mozgové metastázy odpovedajú málo alebo vôbec (1,4). Potvrdilo sa to v plnom rozsahu i u pacienta, ktorý je predmetom kazuistiky.

Naša kazuistika poukazuje na neobyčajnú záľudnosť primárneho malígneho melanómu, ktorý často rastie veľmi pomaly. Primárny malígny melanóm nášho chorého vykazoval dokonalú klinickú známku regresie. Plošný rast bez metastazovania môže trvať i niekoľko rokov, stačí však krátke obdobie vertikálneho rastu a z vcelku benígnej lézie sa stane vysoko malígny nádor (6).

Naša kazuistika pripomína, že na možnosť zriedkavých primárnych manifestácií malígneho melanómu treba myslieť a v prípade podozrenia po nich pátrať až dotedy, kým sa nedokáže opak. Postrádame žiaľ dostatočne senzitívny a špecifický nádorový marker. Univerzálne proliferáčny antigén/enzým (tkanivovo-polypeptidový antigén - TPA/tymidín kináza - TK) sú málo špecifické a sú zvýšené obvykle až u diseminovaného ochorenia. To isté platí pre neurón-špecifickú enolázu (NSE).

Sivofialovohnedé sfarbenie kože sprevádzané melaninúriou sú obvykle prejavmi generalizovaného ochorenia.

Literatúra

1. Cohen, G.L., Falkson, C.I.: Current treatment options for malignant melanoma. *Drugs*, 55,6, 1998, 791-799.
2. Falkson, C.I., Ibrahim, J., Kirkwood, J. et al.: A randomized phase III trial of dacarbazine (DTIC) versus DTIC - interferon alfa - 2b (IFN) versus DTIC - tamoxifen (TMX) versus DTIC + IFN + TMX in metastatic malignant melanoma: An ECOG trial (abstract no. 1350). *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 15, 1996, 435.
3. Gill, P. G.: Malignant melanoma: A clinical perspective. In: Olweny, G. M. (ed) *Cancer: Changing concept in management*. *Med. J. Austral.*, 155, 11, 1991, 54-61.
4. Kirkwood, J.M.: Preclinical studies, experimental therapeutics and clinical management of advanced melanoma (review). *Curr. Opin. Oncol.*, 4, 1992, 368-379.
5. Kirkwood, J. M.: Systemic therapy of melanoma. *Curr. Opin. Oncol.*, 6, 1994, 204-211.
6. Legha, S.S.: Current therapy for malignant melanoma. *Semin. Oncol.*, 16, Suppl. 1, 1989, 34-44.
7. Legha, S.S., Ring, S., Bedikian, A. et al.: Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin - 2 and interferon - alpha. *Ann. Oncol.*, 7, 1996, 827-835.
8. Mc Carthy, W. A., Shaw, H. M.: Progress symposium - malignant melanoma. *Wld. J. Surg.*, 1, 1992, 155-286.
9. McClay, E. F., Mastrangelo M. J., Berd, D. et al: Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma. *Int. J. Cancer*, 50, 1992, 553-556.
10. Retsas, S., Quigley, M., Pectasides, D. et al.: Clinical and histologic involvement of regional lymph nodes in malignant melanoma: adjuvant vindesine improves survival. *Cancer*, 73, 1994, 2119-2130.
11. Rusthoven, J.J., Quirt, I.C., Iscoe, N.A. et al.: Randomized, double-blind placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine and cisplatin with or without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 14, 1996, 2083-2090.