

A MELANOMA MALIGNUMRÓL*

SIMON MIKLÓS, az orvostudományok doktora
és SZEKERES LENKE, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1982. VIII. 2

A bőrdaganatok sokfélesége közül mind biológiai, mind patológiai jelentőségénél fogva kiemelkedő szerepet tölt be a bőr melanin képző sejtjeinek daganata, a melanoma, melynek kutatásában a dermatológusok mellett ott találjuk elsősorban a patológusokat, sebészeket, mikrobiológusokat, genetikusokat és immunológusokat.

A bőr preneoplasztikus és melanomás megbetegedéseinek klinikai kórismézése elsősorban a bőrgyógyász feladatát képezi. Intézetekben dermatohisztológusok, patológusok sokszor együttesen, nagy felelősséget vállalva végzik a kórismézést. A melanoma kezelése a mai modern sebészi, chemo- és immunterápiás követelmények miatt szintén intézethez kötött. Ugyanez vonatkozik a nyálkahártyákon, a szemfenéken és az agyburkokon keletkező melanomára is.

Mivel leggyakrabban a bőrön jelentkezik melanoma, a körzeti orvos után a bőrgyógyász észleli elsőként, ezért a kórisme felállításában ő hivatott számításba venni és jól ismerni azokat a kórképeket, melyektől a melanomát el kell különíteni. Csak a hosszú gyakorlat és konzultatív ténykedés segítheti még a legjobban képzett dermatológust is abban, hogy a klinikailag biztosnak vélt vagy arra gyanúsnak tartott esetekben a felelősséget vállalni tudja. Ami a melanoma klinikai kórismézését illeti, ma még az a helyzet — és ez tűnik ki mások adataiból is —, hogy a klinikus legnagyobb körültekintése és szakértelme ellenére sincs abban a helyzetben, hogy az utólagosan az egyedüli biztos histológiai vizsgálattal melanomának kórismézett esetek több, mint 80%-át előzetesen makromorfológiailag diagnosztizálni tudja. Sajnos, ez az arány speciális intézetekben sem jobb. Ha számba vesszük, hogy a bőrön mintegy 70 pigmentált sejtburjánzás fordulhat elő, érthető, miért nehezebb itt a klinikai kórismét felállítani, mint a bőr többi malignus daganataiban.

Tekintve, hogy a melanoma prognózisa napjainkban a tumorok szöveti szerkezete és biológiai jellegzetességének ismeretén kívül a tumorok korai

* A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya által szervezett, „A daganatos betegségek kezelésének és megelőzésének hazai helyzete” című 1982. május 3-i tudományos ülésen elhangzott előadás alapján.

felismerésének a függvénye, érthető, hogy ez a tétel igen fontos szerephez jut, mert ettől függ az ezekhez igazodó gyógykezelési irányok helyes megválasztása is.

A melanoma az utóbbi évtizedekben egyre gyakrabban kerül észlelésre. A gyakoribb észlelés lehetséges okai között szerepelhet a jobb diagnosztikai készség, a lakosság megnövekedett egészségügyi kultúrája következtében gyakrabban kért orvosi segítség. A gyakoribb előfordulás azonban úgy tűnik, abszolút számbeli szaporodással is összefügg. Ennek okaként elsőnek említik az ózonernyő károsodása miatt nagyobb mennyiségben Földünkre jutó ultra-viola sugárzást. A légköri nukleáris robbantások miatt megnövekedett háttér-sugárzás oki szerepét illetően nincsenek adataink.

Fajtabeli sajátágok (angol-szászok fokozott veszélyeztetettsége, négerek viszonylagos védettsége), genetikus tényezők (familiáris melanoma) szintén szerepet játszhatnak a melanoma fokozott incidenciájában.

A melanoma növekvő gyakoriságát szemlélteti a Föld különböző földrajzi területein az 1. táblázat.

Az átlagos előfordulást: 4—4,5/100 000 alapul véve, regionális statisztikánk ennek megfelelő incidenciaci értéket ad, melyből az a következtetés is levonható, hogy országosan évente mintegy 440 új melanomás megbetegedéssel számolhatunk.

1. táblázat

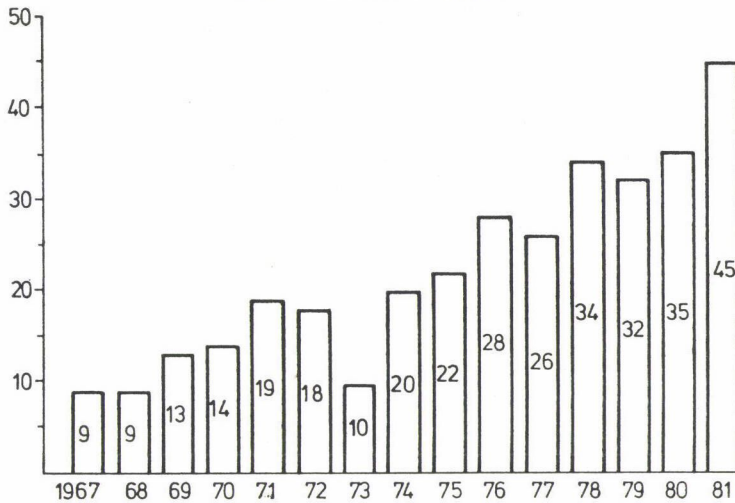
A melanoma incidenciája a Föld különböző területein

	100 000 lakosra számítva			
	1930	1955	1975	
USA, Connecticut	1,2	4,8	7,2	(Elwood és Lee, 1975)
	1970	1980		
USA, Arizona	6,5	28,5		(Schreiber és mtsai, 1981)
	1966	1975	1977	
Ausztrália, Queensland	17,0	27,7	32,7	(Davis, 1980)
	1980			
Hazai becsült adat	4,5			

2. táblázat

Morbiditási adatok
1980

		Új melanomás beteg
Bács-Kiskun megye	568 000 lakos	
Csongrád megye	457 000 „	40
	1,025 000 lakos	~4/100 000
Országosan	~11,000 000 „	~440



1. ábra

Az új melanoma esetek számszerű emelkedését szemlélteti a SZOTE Bőrklinika anyagában az 1. ábra. Ebből leolvasható, hogy 1967 és 1981 között az új megbetegedések száma ötszörösére nőtt. Ebben a bevezetőben említett okokon kívül az is szerepet játszhat, hogy 1981-ben a korábbi két megyéhez még Bács-Kiskun és Szolnok megye melanomás betegei is hozzáadódnak.

A melanoma nemek közötti megoszlását demonstrálja a 3. táblázat. A férfiak és nők aránya kellően nagyszámú beteganyag esetében 1:1.

3. táblázat

A melanoma incidenciája az Amerikai Egyesült Államokban

Third National Cancer Survey 1975:

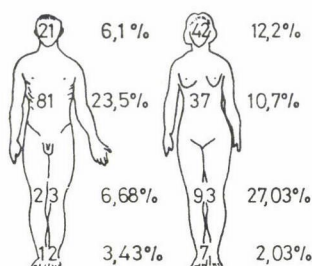
férfi	nő
4,3/100 000	4,1/100 000
Melanoma Clinical Cooperative Group	
1130 beteg	
férfi	nő
51%	49%

4. táblázat

*Melanomás betegek életkori megoszlása
1966–1981*

♂ 344 beteg ♀ 199
145

0–20	20–30	30–40	40–50	50–60	60–70	70–80	80–	Nem értékelt	Összes
6	17	45	58	67	71	39	15	26	334



2. ábra A primer melanomák lokalizációja

Klinikánk anyagában az 1966 és 1981 között észlelt 344 melanomás beteg közül 145 volt férfi és 199 nő. Életkori megoszlásukat szemlélteti az 4. táblázat.

Az 2. ábrán a daganat testtájékok szerinti megoszlása látható anyagunkban. A fej, törzs, végtag és acralis lokalizáció felosztásban az alsó és felső végtagok között nem tettünk különbséget. A melanoma leggyakoribb lokalizációja a törzs (23,5%) nőknél a végtagok (27,03%).

A melanoma prognózisában fontos meghatározó tényező a daganat mélységi inváziójának ismerete a Clark szerinti beosztásban. Ennek százalékos arányát mutatja be a 5. táblázat.

Összehasonlításként látható a 6. táblázaton a különböző klinikai típusú melanomákban a mélységi invázió százalékos megoszlása a Melanoma Clinical Cooperative Group 1117 melanomát számláló anyagában.

5. táblázat

A daganat mélységi inváziójának foka
n = 344

Clark I.	Clark II.	Clark III.	Clark IV.	Clark V.	Nem oszt.
3,48%	7,84%	34,3%	31,1%	13,3%	9,8%

6. táblázat

A Clark szintek százalékos megoszlása 1117 melanomában
(NM Clinical Cooperative Group 1977)

	LMM	SSM	NM
Clark II	46,2	33,2	0,0
Clark III	25,0	32,9	33,7
Clark IV	17,3	29,6	44,0
Clark V	7,7	3,5	20,6

Anyagunk klinikai stádiumok szerinti megoszlását szemlélteti a 7. táblázat. Látható, hogy klinikai I. stádiumban, amikor még a tájéki nyirokcsomók érintettsége nem áll fenn, a beteganyagnak kevesebb, mint fele jelentkezik. Viszonylag sok azoknak a betegeknek a száma, akik már tapintható vagy a preventív blokkdisszertáció során szövettanilag kimutatható tájéki nyirokcsomó metastasisal, tehát klinikai II. stádiumban jelentkeznek.

A melanoma gyógykezelésének különböző lehetőségeit demonstrálja a 8. táblázat. Ezek a kezelési módok gyakran együttesen, kombinálva kerülnek alkalmazásra.

A tumor sebészi eltávolításánál igen sok szempont mérlegelése kívánatos. Ezeket foglalja össze vázlatosan a 9. táblázat.

7. táblázat

A klinikai stádiumok megoszlása
n = 344

Klinikai I.	Klinikai II.	Klinikai III.	Nem oszt.
48,8%	33,1%	9,8%	8,3%

8. táblázat

Melanoma malignumban alkalmazott terápiás eljárások

Operatív
Irradiatios
Immunterápia
Kemoterápia
Immuno-kemoterápia

9. táblázat

A melanoma malignum sebészeti kezelése

1. Primer tumor
 - próbaexcisio kérdése
 - anaesthesia kérdése
 - technikai kivitelezés
 - a műtét kiterjedése
 - lapszerinti
 - mélységi
 - amputáció
2. Lokális recidiva, satellita és transitmetastasisok sebészi eltávolítása, utókimetszés
3. Regionális nyirokcsomók blokk-disszekció
 - indikációja-profilaktikus
 - kuratív
 - időpontja-egyesülésben
 - késleltetve
 - kiterjedése-continuális
 - diszkontinuális
 - unilaterális
 - bi- vagy ipsilaterális
4. Palliatív sebészi beavatkozások
 - multiplex bőrmestastasisok esetén

10. táblázat

Sebészki kezeléssel elért terápiás eredmények melanoma malignumban

Szerző	Beteganyag	Kezelési mód	5 éves túlélés %	5 éven túl %	5 éves tünetmentesség %
Franklin és mtsai (1973)	291 Std. I—II.	pr. tu. exc. és prev. block dissectio	60	19	—
Goldman (1975)	54 Std. I.	„	—	—	59
	29 Std. II.	„	—	—	28
Bünte (1976)	134 Std. I—II.	„	55	—	—
	80 Std. I.	„	60	—	—
Veronesi és Cascinelli (1979)	267 Std. I.	„	75	68	—
WHO Int. Mel. Group Clin. Trial No 1	286 Std. I.	Pr. tu. exc.	72	65	—

11. táblázat

A műtéti kezelés eredményei
(a primer tu. eltávolítása)

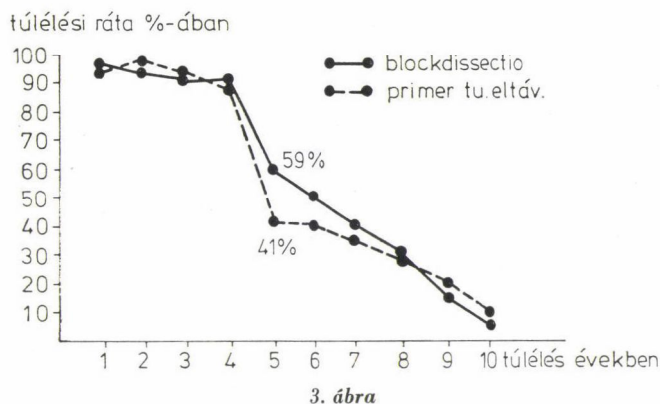
„Queensland Melanoma Project” Brisbane, Australia

	5 éves túlélés %
Level Clark I.	96,7
Clark II.	90,2
Clark III.	78,3
Clark IV	36,4
Clark V.	átlagos 5 éves túlélés 80,2

A műtéti kezelés eredményességét, a tumor mélységi inváziójától való függőségét kívánja szemléltetni a 10. és 11. táblázat.

A primer daganat eltávolításával és ezen kívül még preventív blokkdisszekcióval is kezelt betegeink túlélési rátájának összehasonlítását tartalmazza a 3. ábra. Látható, hogy a klinikai I. és II. stádiumban levő melanomás betegek 5 éves túlélése a csak primer tumor eltávolításával kezelt betegeknél 41%, míg azoknál a betegeknél, ahol a preventív blokkdisszekció is megtörtént, az 5 éves túlélés 59%.

A preventív blokkdisszekció hasznosságát kívánja szemléltetni a következő ábra, melyen a preventíve elvégzett blokkdisszekciós anyagban szövettanilag pozitívnek bizonyult esetek számát dokumentáljuk.



A melanomában alkalmazott egyéb terápiás eljárásokat foglalja össze röviden a 12. és 13. táblázat.

A melanoma eredményes kezelésének feltétele a minél korábbi felismerés. További lehetőségeket kínál azoknak a preexistáló lezióknak a megfigyelése, preventív eltávolítása, melyekből nagy valószínűséggel melanoma alakul ki. A megelőzés lehetőségeit tünteti fel a 14. táblázat.

Különös figyelmet igényelnek azok a folyamatok, melyekben a melanocyták atípusos hyperplasiája, esetleg dysplasiája fordul elő. Ezeket az állapotokat foglalja össze a 15. táblázat.

A felvilágosítás fontos szerepét tükrözi a korai ellátásban az a néhány adat, mely a Queensland Melanoma Project (Ausztrália) kapcsán látott napvilágot. 1977-ben a melanomás betegeknek több, mint fele jelentkezett olyan

12. táblázat

*A melanoma malignum cytostaticus kezelésben leggyakrabban alkalmazott készítmények és kombinációk, illetve a velük elérhető eredmények**

1. Monoterápia DTIC (Dacarbacin) 17–33% (25%)
2. Kombinált kezelési eljárások
 - DTIC/Vincistrin 22% *Ahman és mtsai*
 - DTIC/Actinomycin 20% *Gerner és mtsai*
 - DTIC/BCNU 19,5% *Constanza és mtsai*
 - BCNU/Vincistrin/DTIC 19% *Einhorn és mtsai*
 - 62,5% *Cohen és mtsai*
 - 63% *Luce*
 - BCNU/DTIC/Hydroxyurea 27% *Constanzi és mtsai*
 - 20–30% *Veronesi és Cascinelli*
 - CCNU/Vincistrin/BLM 20–30% *Veronesi és Cascinelli*
 - BLM/Platinex/Holoxan (kipróbálás alatt)
 - BCNU/Hydroxyurea/DTIC/Vincistrin 30% *Constanzi és mtsai*
3. Extracorporális regionális citosztatikus perfúzió (Creech 1958)

* *Kopf és mtsai, Kokoschka és Micksche, Veronesi és Cascinelli, valamint Fachklinik Hornheide adatai alapján.*

13. táblázat

*Immunterápiás eljárások melanoma malignumban**

I. Aktív immunterápia

1. Specifikus (autológ tumorantigennel)
 - a) Irradiációval inaktivált tumorsejtek
 - b) Neuroaminidaseval kezelt tumorsejtvaccina
 - c) Izolált tumorasszociált melanomaantigen
2. Aspecifikus (immunadjuvans terápia)
 - a) Komplet Freud-adjuvans
 - b) BCG (Pasteur, TICE, Behring-Werke, Glaxo)
 - c) *Corynebacterium parvum*
 - d) Vakcinia-vírus
 - e) Növényi kivonatok (Echinacin, Iscador)
 - f) Szintetikus vegyületek (Levamisol, DNCB)

II. Passzív immunterápia

Reconvalescens szérum (deblockoló antitestek, cytotoxicus aktivitás)

III. Adoptív immunterápia

1. Specifikus cytotoxicus allogen lymphocytakultúra
2. Immun RNS
3. Transfer factor

* Bickhardt (1975) és Kokoschka (1979) közl. alapján.

14. táblázat

A melanoma megelőzésének lehetőségei

exponált naevusok eltávolítása
 familiáris melanoma szűrése
 A „megmozdult anyajegy” eltávolítása
 az eü. felvilágosítás fokozása
 a diagnosztikus készség növelése

15. táblázat

Atípusos melanocytahyperplasia

naevoid elváltozásokban,	külső behatásokra,
mint:	mint:
lentigo	fényexpozíció
connatalis naevus	corticosteroidok
Spitz-naevus	fogamzásgátlók
haló naevus	terhesség
dysplasticus naevus	inadequat eltávolítás
szindromák	utáni recidiva
(familiáris, sporadicus)	

hamar, hogy a tumor egészen felszínes volt, csak a Clark I–II. szintekig infiltrált. Maximálisan 10 mm-es daganat átmérővel a melanomás betegek csaknem 60%-a kereste fel orvosát. Ennek tulajdonítható, hogy míg a morbiditás ugrásszerűen emelkedett, a mortalitás számottevően nem nőtt (16. és 17. táblázat).

16. táblázat

Infiltratio mélysége „Queensland Melanoma Project” N. C. Davis

	Clark I–II. %	Max. átmérő 10 mm %
1963–1969	27,5	48
1977	52,1	59,9

17. táblázat

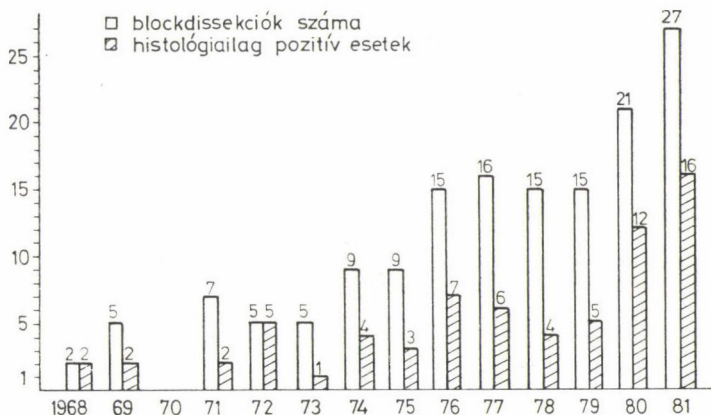
*A morbiditás és mortalitás alakulása melanomás betegeknél
„Queensland Melanoma Project” N. C. Davis*

	Morbiditás	Mortalitás
1966	17 /100 000	4,1/100 000
1975	27,7/100 000	3,4/100 000
1976	32,1/100 000	4,1/100 000
1977	32,7/100 000	4,4/100 000

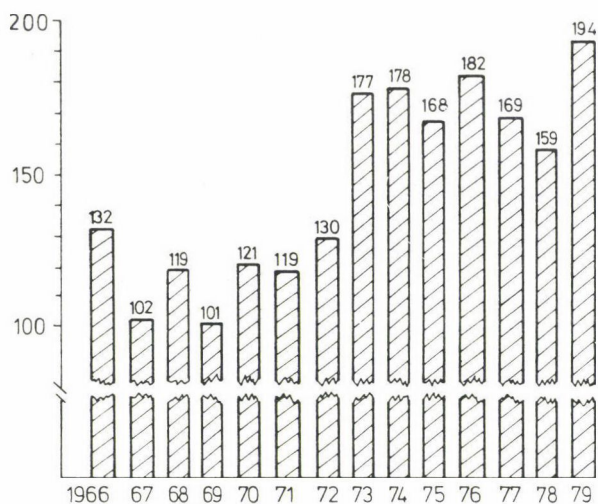
A hazai mortalitás alakulását dokumentálja a 5. ábra 1966 és 1979 között.

A 6. ábra azt kívánja szemléltetni, hogy klinikánk beteganyagában 150 vizsgált esetben mennyi idő telt el a daganat valószínű jelentkezése és annak műtéti eltávolítása között. A betegek háromnegyed részénél volt ez az időtartam 1 év vagy ezen belüli idő, a betegek negyede 1–5 év közötti várakozás után fordult orvoshoz és került műtetre.

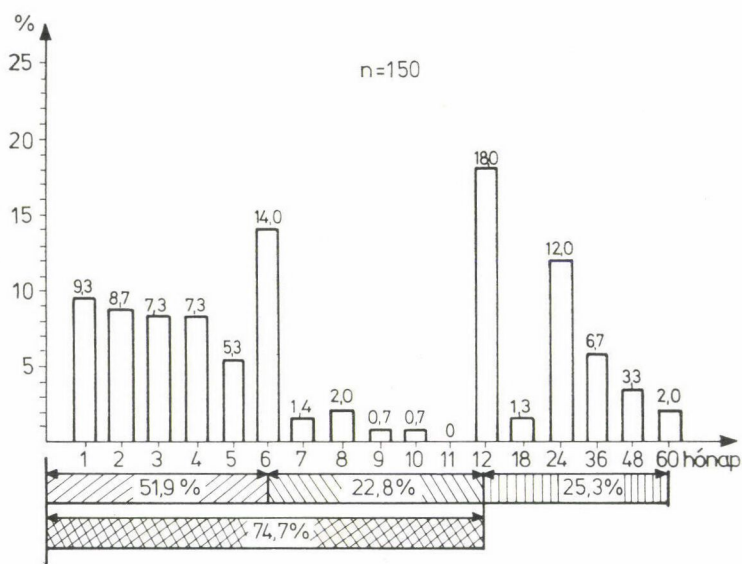
A melanoma eredményes leküzdése érdekében kifejtendő tevékenységet, illetve a tiltott beavatkozásokat foglalja össze a 18. és a 19. táblázat.



4. ábra



5. ábra



6. ábra

18. táblázat

Mit kell tenni?

szakorvossal konzultálni
 a beteget megfelelő intézetbe beküldeni, gondozni
 megfelelő adatszolgáltatást adni
 az eü. felvilágosítást kiterjeszteni
 laikusokra
 szakképzettek

19. táblázat

Mit nem szabad?

a festékes anyajegyeket excochleálni
 kauterizálni
 electrodessicálni

az incipiens melanomát hideg késsel excidálni

A melanoma, amennyiben a kültakaró daganata, szemünk előtt növekvő, könnyen észrevehető tumor. Költséges diagnosztikai eljárások nélkül is megállapítható fennállása. Megfelelő módon és kellő időben történő ellátásához mégis széles körű egészségügyi felvilágosító munkára van szükség nemcsak a laikusok, hanem a szakképzettek között is. Utóbbiak körében ugyanis eléggé elterjedt, hogy a festékes daganatokhoz — jó- vagy rosszindulatúak — egyáltalán nem tanácsos hozzá nyúlni. Egyik melanomás betegünk amiatt vesztett hónapokat a daganat műtéti eltávolításáig, mert kezelő orvosa lebeszélte a szemlátomást növekvő daganat eltávolításáról. A korai stádiumban megfelelő kautélák között végzett elektroexcisió teljes gyógyulást eredményez. Míg a késve végzett műtétek után — minden heroikus beavatkozás és adjuváns eljárás ellenére — a betegeknek fele sem éri meg a műtét utáni 5. évet. Rajtunk áll, hogy ez az arány az ausztráliai jó tapasztalatok igénybevételével nálunk is javuljon.

Összefoglalás

A szerzők a SZOTE Bőr- és Nemikórtani Klinika melanomás beteganyagának elemzését végezték el az 1967—1981. időszakra vonatkozóan. Saját adataikat külföldi irodalmi adatokkal összevetve megállapítják, hogy az új melanomás megbetegedések száma emelkedik. A betegek életkorszerűtípusosításából kiderült, hogy az utóbbi években a fiatalabb, munkaképes korcsoportok is fokozottan érintetteké váltak. Viszonylag nagyszámú beteg jelentkezik előrehaladott, mélybe infiltráló daganattal vagy már tapintható nyirokesomó áttétellel.

A klinika által követett műtéti eljárások: primer tumor elektroexcisiója és preventív blokkdisszekció, az ötéves túlélési rátát 69%-ra emelte.

Nagy fontosságot tulajdonítanak a korai felismerést követő műtéti eltávolítás mellett a daganat megelőzésének. A megelőzést elősegítendő, fokozott figyelmet javasolnak mindazon állapotokban, amelyek a melanocyták atípusos hyperplasiájával és dysplasiájával járnak. Javasolják az egészségügyi felvilágosítás kiterjesztését, valamint a szakképzettek megfelelő továbbképzését.

IRODALOM

- Ahmann, D. L., Hahn, R. G. és Bisel, H. F.: *Cancer Res.* **32**, 2432 (1972).
 Bickhardt, R.: *Akt. Derm.* **1**, 55 (1975).
 Bünte, H.: *Klinikarzt*, **5**, 107 (1976).
 Clark, W. H., Heimer, R. R., Green, M., Ainsworth, A. M. és Mastrangelo, M. J.: *Cancer Res.* **29**, 705 (1969).
 Cohen, S. M., Greenspan, E. M., Weiner, N. J. és Kabakow, B.: *Cancer* **29**, 1489 (1972).
 Constanza, M.: *Cancer* **37**, 1654 (1976).
 Costanzi, J. J.: *Cancer Chemother. Rep.* **57**, 90 (1973).
 Creech, O. Jr., Krementz, E. T. és Ryan, R. F.: *Ann. Surg.* **148**, 616 (1958).
 Davis, N. C.: *Int. Sympos. Erlangen*, (1980).
 Davis, N. C.: *Curr. Probl. Surg.* **13**, 1 (1978).
 Döbrössy L. és Sugár J.: A melanoma malignum. Előadás a Magyar Pathol. Nagygyűlésen, Szeged, (1978).
 Einhorn, L. H., Burgess, M. A., Vellejos, C., Bodey, G. P. Sr., Gutterman, J., Mavligit, G., Hersh, E. M. és Luce, J. K.: *Cancer* **34**, 1995 (1974).
 Elwood, J. M. és Lee, J. A. H.: *Semin. Oncol.* **2**, 149 (1975).
 Franklin, J. D.: *Plast. Reconstr. Surg.* **56**, 277 (1975).
 Gerner, R. E., Moore, G. E. és Didolkhar, M. S.: *Cancer* **32**, 756 (1973).
 Goldman, L. I.: *Semin. Oncol.* **2**, 175 (1975).
 Kokoschka, E. és Miksche, M.: *Wien. klin. Wschr.* **88**, 696 (1976).
 Kokoschka, E. M.: *Hautarzt*, **30**, 656 (1979).
 Kopf, A. W., Bart, R. S. és Rodriguez-Sains, R. S.: *J. Derm. Surg. Oncol.* **3**, 41 (1977).
 Luce, J. K.: *Semin. Oncol.* **2**, 179 (1975).
 Schreiber, M. M., Bozzo, P. D. és Moon, T. E.: *Arch. Derm.* **117**, 6 (1981).
 Veronesi, U. és Cascinelli, N.: *Das Melanom der Haut. Schweizerische Krebsliga Bern*, (1979).
 s. 36.