

616.5-006.81.04-083(047.3)

**NAŠE ZKUŠENOSTI S DISPENSARIZACÍ NEMOCNÝCH S MALIGNÍM MELANOMEM KŮŽE**

Mjr. MUDr. Vladislav KUTĚJ, plk. MUDr. Vladimír DBALÝ, CSc.,  
plk. MUDr. Josef VANČUŘÍK, CSc.

Kožní oddělení Ústřední vojenské nemocnice v Praze  
(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.)  
Imunologické oddělení VÚHEM v Praze  
(náčelník: plk. MUDr. Josef Vančuřík, CSc.)

Problematika zhoubných nádorů v medicíně je velmi složitá a mortalita je stále vysoká. Ztráta života nejvíce mrzí zdravotníky tam, kde dobrou osvětou a prevencí je možno letálnímu konci zabránit či život prodloužit. V dermatologii, oboru dobře přístupnému aspekci, je ty-

pickým příkladem maligní melanom (dále MM), jeden z nejzhoubnějších novotvarů vůbec. Jeho incidence stoupá a s postupujícím stadiem nemoci se prognóza pětiletého přežití snižuje. Kromě včasné diagnostiky je důležitá odolnost organismu, kterou je možno monitorovat řadou

biochemických a imunologických metod. V korelaci s nimi lze pak přistupovat k adekvátní terapii a zlepšit tak prognózu MM (1).

### Materiál a metodika

Ve snaze co nejobjektivněji zhodnotit výsledky dispensarizace pacientů s maligním melanomem provedli jsme rozbor incidence, včasnosti diagnostiky, klinického obrazu a průběhu MM. U části nemocných jsme sledovali korelaci klinického vývoje s laboratorními metodami **biochemickými** (FW, KO + dif., moč + sed., jaterní testy, transaminázy, kreatinin, nebílkovinný dusík, močovina, kyselina močová, celková bílkovina, lipidy, cholesterol, alkalické a kyselé fosfatázy, diastázy v séru, Brdičkova reakce) a **imunologickými** (E rozety, blastická transformace lymfocytů po stimulaci PHA, nukleolární test). Kožní testy prováděné intradermální aplikací PHA, tuberkulinu, kandidinu, toxoplasmínu, stafany, manozymu a streptokinázy. Odečítání za 20 min, 24 a 48 h. Stanovení fagocytární aktivity leukocytů po stimulaci sérovými faktory, imunoglobuliny kvantitativně metodou laserové nefelometrie, C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub> složky komplexu, cirkulující imunokomplexy stanovené metodou PEG IKEM, hemopexin, orosomukoid, ceruloplasmin, CRP, Latex]. Laboratorní výsledky jsme porovnali s klinickým efektem léčby chirurgické i adjuvantní a léčbu případně modifikovali.

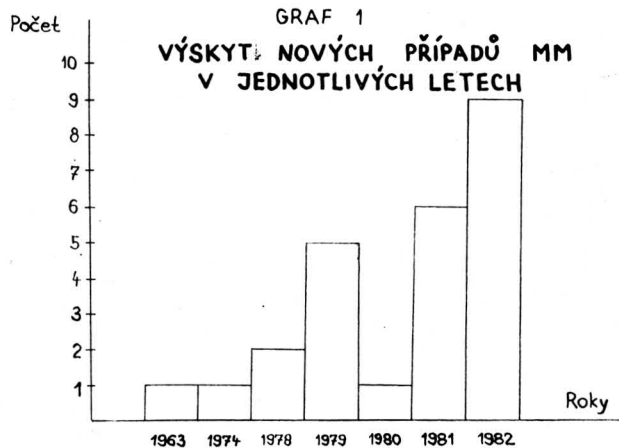
Do rozboru bylo zařazeno 25 vojáků z povolání i základní služby, u nichž se MM vyskytl v letech 1963–1982 a byli ze spádového území ÚVN Praha. Ostatní nemocné s podezřením na MM jsme předali do péče civilních melanomových komisí.

### Výsledky

Výskyt nových onemocnění v jednotlivých letech znázorňuje graf 1. Zvyšující se incidence MM je i v naší malé sestavě evidentní. Z celkového počtu dispensarizovaných nemocných s kožními nádory v r. 1982 u vojáků činí MM 28 %. Dobu záchyty onemocnění v závislosti na věku dokumentuje tabulka 1. Nejvyšší výskyt je ve věkovém rozmezí 45–60 let — 56 %.

Doba od prvních subjektivních obtíží pacienta k návštěvě odborného lékaře byla velmi variabilní. Činila od 1 měsíce do 10 let, průměrně pak 25,5 měsíce. Po odečtení dvou nejdelších dob je průměr 14,5 měsíce. V praxi je doba ještě delší, protože si nemocní či rodinní příslušníci všimnou teprve markantních změn.

Ve 24 případech jsme zachytili nádor ve stadiu I, tedy lokalizovaného tumoru. V jednom případě jsme našli současně postižení spádových lymfatických uzlin. Klinicky jsme diagnostikovali u 6 nemocných povrchně se šířící melanom (superficial spreading melanoma — dále SSM), u 19 pak nodulární typ melanomu (dále NMM).



Tab. 1

Incidence MM podle věkových skupin

| Věk   | Počet | Věk   | Počet |
|-------|-------|-------|-------|
| 20—25 | 3     | 46—50 | 5     |
| 26—30 | 0     | 51—55 | 5     |
| 31—35 | 0     | 56—60 | 4     |
| 36—40 | 4     | 61—65 | 1     |
| 41—45 | 3     |       |       |

V histologickém obrazu mělo podle Breslowovy klasifikace 16 nemocných tloušťku nádoru větší než 1,5 mm, patřící do skupiny vysoce rizikových, ve 3 případech byla tloušťka menší než 0,75 mm a u ostatních nebyla vyjádřena.

Primární nádor byl lokalizován:

|                 | Typ SSM | NMM |
|-----------------|---------|-----|
| Trup            | 2       | 12  |
| Bérec           | 2       | 3   |
| Horní končetiny | 0       | 3   |
| Ruce            | 1       | 0   |
| Planta          | 1       | 0   |
| Boltec          | 0       | 1   |

Z nich tři byly v akirální lokalizaci, lentigo maligna melanoma a slizniční melanom jsme nezachytili.

Vývoj melanomu v organismu byl rozdílný. U povrchně se šířících melanomů pouze v jednom případě došlo za 3 roky k opakovaným lokálním metastázám do kůže, poté k postižení spádových uzlin a v současné době je nemocný hospitalizován s diseminací MM. Ostatní případy jsou bez známek klinické recidivy. U nodulárních typů nádor během 4–12 měsíců metastázoval do regionálních lymfatických uzlin v 6 případech a bylo nutno provést jejich exenteraci. U nemocného zachyceného ve II. stadiu byl vývoj nádoru velmi rychlý, za dva roky od diagnózy zemřel na generalizaci one-

mocnění. V současné době (duben 1983) je přežívání následující:

| Roky   | SSM | NMM |
|--------|-----|-----|
| 1—3    | 4   | 11  |
| 3—5    | 2   | 5   |
| 5—10   | 0   | 1   |
| nad 10 | 0   | 1   |

Je však třeba dodat, že nyní jsou dva nemocní ze skupiny 1—3 roky (z nich 1 SSM a 1 NMM) hospitalizováni s generalizací nádorového onemocnění.

Biochemickými a imunologickými vyšetřovacími metodami monitorováno 11 nemocných před excizí či do 2 měsíců po ní a dále průměrně v půlročních intervalech. Tam, kde došlo k progresi klinického obrazu (lokální recidivy kožní, metastázy do lymfatických uzlin), byly intervaly kratší.

Ve skupině biochemických vyšetření jsme našli odchylky v FW — ve 3 případech středně zvýšené hodnoty s úpravou po excizi. V KO + dif. 2krát relativní lymfocytóza, 1krát leukopenie, 1krát monocytóza, 1krát polymorfie lymfocytů a 1krát eosinofilie. Transamináza GPT byla v 6 případech zvýšená na hodnoty 0,63 až 1,84  $\mu$ kat/l s poklesem k normě po léčbě. Ve dvou případech zvýšená hodnota Brdičkovy reakce. Ostatní vyšetření byla ve fyziologických mezích.

Skupinu imunologických vyšetření uvádíme podle jejich jednotlivých složek:

#### a) Buněčná imunita

Stanovením počtu T lymfocytů pomocí E rozetového testu (norma 55—70) jsme zjistili v 8 případech snížené hodnoty v rozmezí 45—55, při progresi onemocnění pak ze 6 případů u 5 další pokles hodnoty 38—46.

Blastická transformace lymfocytů po stimulaci PHA (norma 52—70) byla snížena v 7 případech, v rozmezí 40—47 s dalším poklesem u progredujícího nádoru až na hodnoty 29.

Nukleolární test podle Smetany byl ve všech případech v mezích normy.

Kožní testy prokázaly v jednom případě snížené hodnoty, jež se upravily. V ostatních případech ukazovaly dobrou funkci buněčné imunity.

#### b) Humorální imunita

Stanovením imunoglobulinů kvantitativně jsme prokázali snížení IgM ve 4 případech, ne vždy v korelaci s klinickým vývojem. U 2 nemocných pak snížení IgA. Cirkulující imunokomplexy byly ve všech případech negativní.

#### c) Nespecifická imunita

Fagocytární aktivita leukocytů ve 4 případech kolísala od mírně zvýšených po mírně snížené hodnoty oproti kontrolním vyšetřením. Zato po stimulaci sérovými faktory stoupla fagocytární aktivita u 6 nemocných v rozmezí 30 až 56 oproti kontrole 20. Hodnoty korelovaly se snížením počtu T lymfocytů a poruchou jejich funkce. Klinicky také došlo k progresi onemocnění. Hodnoty C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub> složek komplementu

s výjimkou dvou přechodně zvýšených hodnot byly v mezích normy.

Z sérových bílkovin pouze ve dvou případech zjištěna pozitivita CRP, ostatní nálezy u orosomukoidu, ceruloplasminu, hemopexinu, Latex byly negativní.

Základním léčebným postupem byla excize primárního nádoru. V jednom případě byla provedena úzká excize s následnou reexcizí, ve dvou případech středně široká a u ostatních široká excize 5 cm ke každé straně s následným krytím volným kožním štěpem. U jednoho nemocného provedena současně exenterace spádových lymfatických uzlin a u pěti nemocných při metastázování odloženě. Dvakrát byla provedena reexcize lokálních kožních metastáz.

Z adjuvantní terapie jsme především aplikovali chemoterapii, zprvu DTIC v 5denní kůře celkem 2,0 g. Takto byli léčeni tři nemocní celkem v 4—6 kūrách v šesti týdenních intervalech. Nověji jsme podávali cisplatinu 80 mg ve třech týdenních intervalech celkem 3krát za současně aplikace Vinblastinu 10 mg. Z imunoterapie jsme podali v jednom případě Decaris (levamisol) při výrazně snížených hodnotách buněčné imunity.

### Diskuse

Maligní melanom patří mezi nádory, jehož incidence podle dlouhodobých statistik stoupá každých 5 let o 10—15 %. Při rozboru našich nemocných docházíme ke stejnému závěru a procento v poměru k ostatním kožním nádorům je vyšší, než udává Fadrhonicová (3). Nárůst počtu je absolutní, vyšší procento výskytu v armádě jde zřejmě na vrub malých čísel.

Maximum výskytu jsme prokázali ve věkovém rozmezí 45—60 let, což dobře koreluje s epidemiologickými studiemi u mužů (5). Musíme však mít na paměti, že se MM vyskytuje i v mladém věku, o čemž svědčí naše tři případy onemocnění vojáků základní služby.

K překvapivému závěru jsme dospěli při hodnocení doby trvání projevů u nemocných před návštěvou odborného lékaře. Vezmeme-li v úvahu, že dynamika růstu nádoru je poměrně rychlá, pak i nejnižší průměrná doba 14,5 měsíce je značně dlouhá. Proto považujeme za nutné využít k aktivnímu vyhledávání roční lékařské prohlídky. V naší sestavě nemocní s prognosticky nejhorší nodulární formou tvoří 76 % oproti 15 % běžně uváděných v literatuře (3, 5). Proto také bylo 16 našich nemocných z 19 histologicky zařazeno do skupiny vysoce rizikové. Lokalizace MM našich nemocných odpovídá literárním údajům (3, 4, 5). Slizniční MM častěji zachytí stomatologové, lentigo maligna melanoma je častý u starších žen.

Klinický obraz není vždy jednoznačný, diferenciální diagnóza je široká (5). Proto je vhodné každou barevnou změnu posoudit odborným lékařem či komisí pro posuzování barevných afekcí („melanomové komise“), a i zde je sporná diagnóza MM uváděna až v 15 % (9).

Laboratorních vyšetření se provádí velké množství podle možností jednotlivých pracovišť. Z biochemických jsme našli odchylky pouze u KO + dif. a GPT. U imunologických vyšetření jsme ověřovali literární údaje o citlivosti jednotlivých testů a jejich použitelnosti v prognostice a terapii. V souhlase s literaturou jsme prokázali snížení počtu T lymfocytů a jejich funkce (4), u protilátkové imunity byly nejčastější změny v IgM, i když ne vždy v korelaci s klinickým obrazem. V oblasti nespecifické imunity se nejvíce osvědčilo stanovení fagocytární aktivity leukocytů po stimulaci sérovými faktory, které dobře korelovalo s klinickým obrazem a výsledky buněčné imunity.

Naopak proti literatuře se neosvědčilo stanovení nukleolárního testu (6), také kožní testy byly v mezích normy (2). Ani stanovení sérových bílkovin se nám neosvědčilo. Malou výtežnost některých vyšetření lze snad zdůvodnit tím, že naši nemocní byli většinou v I. klinickém stadiu onemocnění či v počínajícím II.

Podmínkou úspěchu v terapii je excize tumoru. Dosavadní trend její šíře 5 cm na každou stranu je již diskutován a Hasman je zastáncem jen středně velké, což prokazuje statisticky (8). Z adjuvantní terapie DTIC ve dvou případech neovlivnilo průběh nádoru, v jednom je nemocný 3 roky bez klinické progresy. Cisplatina u jednoho nemocného vedla k dočasné klinické remisi, jeví se jako lék perspektivnější, i když i zde je léčebný efekt udáván různě (7). Z imunoterapie jsme vyzkoušeli pouze levamizol v jediném případě bez efektu.

### Souhrn

Autoři referují o 25 dispensarizovaných nemocných maligním kožním melanomem. Podí-

lejí se o zkušenosti v incidenci, diagnostice, klinickém průběhu a terapii. Diskutují možnosti a metody monitorování nemocných, v kterém se nejvíce osvědčilo stanovení FW, KO + dif. a GPT z biochemických metod a stanovení počtu T-lymfocytů, blastické transformace po stimulaci PHA a fagocytární aktivity leukocytů po stimulaci sérovými faktory z metod imunologických. Zvláště apelují na zdravotnickou osvětu a včasnou diagnostiku jako základní předpoklad úspěšné terapie.

### Literatura

1. Dbalý, V., Kutěj, V.: Diagnostika, prognóza a terapie maligního melanomu kůže. Voj. zdrav. Listy, 53, 1984, č. 1.
2. Duchková, H. - Peška, J. - Richter, J. - Kubíková, M. - Vohrazková, E.: Kožní testy a maligní melanom. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 267—270.
3. Fadrhonicová, A.: Epidemiologie a prognóza maligního melanoblastomu. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 219 až 223.
4. Hůla, M.: Zkušenosti z dlouhodobého pozorování melanoblastomů v Západočeském kraji. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 229—237.
5. Kolektiv autorů: Maligní melanom. Novinky v medicíně (20). Praha, Avicenum 1980.
6. Král, V. - Richter, J. - Moróc, A. - Duchková, H. - Bicanová, J. - Landová, D.: Nukleolární test u maligního melanoblastomu. Souhrn přednášek. Ústí nad Labem, 18.—19. 11. 1982.
7. Mechl, Z.: Chemoterapie maligního melanomu. Souhrn přednášek. Ústí nad Labem, 18.—19. 11. 1982.
8. Németh, T.: K chirurgické léčbě maligního melanomu kůže. Voj. zdrav. Listy, 52, 1983, č. 5, s. 119—200.
9. Trapl, J.: Úvod do problematiky melanoblastomu. Čs. Derm., 55, 1980, č. 4, s. 217—218.

Klíčová slova: Maligní melanom kůže; Dispensarizace.