

ŠOLA O MELANOMU

Uredniki

Janja Ocvirk

Marko Snoj

Primož Strojjan

November 2007

Vol. 41 Supplement 1

Ljubljana

Šola o melanomu

Organizatorji Šole o melanomu:



Zveza
slovenskih
društev za
boj proti
raku



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Pokrovitelj Šole o melanomu:

 Schering-Plough

Recenzenti

Janja Ocvirk

Primož Strojani

Marko Snoj

RADIOLOGY AND ONCOLOGY



Editorial office

Radiology and Oncology

Institute of Oncology

Zaloška 2

SI-1000 Ljubljana

Slovenia

Phone: +386 1 5879 369

Phone/Fax: +386 1 5879 434

E-mail: gsera@onko-i.si

November 2007

Vol. 41 Supplement 1

Pages S1-S55

ISSN 1318-2099

UDC 616-006

CODEN: RONCEM

Aims and scope

Radiology and Oncology is a journal devoted to publication of original contributions in diagnostic and interventional radiology, computerized tomography, ultrasound, magnetic resonance, nuclear medicine, radiotherapy, clinical and experimental oncology, radiobiology, radiophysics and radiation protection.

Editor-in-Chief

Gregor Serša

Ljubljana, Slovenia

Executive Editor

Viljem Kovač

Ljubljana, Slovenia

Deputy Editors

Andrej Cör

Ljubljana, Slovenia

Igor Kocijančič

Ljubljana, Slovenia

Editorial Board

Karl H. Bohuslavizki

Hamburg, Germany

Maja Čemažar

Ljubljana, Slovenia

Christian Dittrich

Vienna, Austria

Metka Filipič

Ljubljana, Slovenia

Tullio Giraldi

Trieste, Italy

Maria Gődény

Budapest, Hungary

Vassil Hadjidekov

Sofia, Bulgaria

Marko Hočevar

Ljubljana, Slovenia

Maksimilijan Kadivec

Ljubljana, Slovenia

Miklós Kásler

Budapest, Hungary

Michael Kirschfink

Heidelberg, Germany

Janko Kos

Ljubljana, Slovenia

Tamara Lah Turnšek

Ljubljana, Slovenia

Damijan Miklavčič

Ljubljana, Slovenia

Luka Milas

Houston, USA

Damir Miletić

Rijeka, Croatia

Maja Osmak

Zagreb, Croatia

Branko Palčič

Vancouver, Canada

Dušan Pavčnik

Portland, USA

Geoffrey J Pilkington

Portsmouth, UK

Ervin B. Podgoršak

Montreal, Canada

Uroš Smrdel

Ljubljana, Slovenia

Primož Strojanič

Ljubljana, Slovenia

Borut Štabuc

Ljubljana, Slovenia

Ranka Štern-Padovan

Zagreb, Croatia

Justin Teissié

Toulouse, France

Sándor Tóth

Orosháza, Hungary

Gillian M. Tozer

Sheffield, UK

Andrea Veronesi

Aviano, Italy

Branko Zakotnik

Ljubljana, Slovenia

Advisory Committee

Marija Auersperg Ljubljana, Slovenia; **Tomaž Benulič** Ljubljana, Slovenia; **Jure Fettich** Ljubljana;

Valentin Fidler Ljubljana, Slovenia; **Berta Jereb** Ljubljana, Slovenia; **Vladimir Jevtič** Ljubljana, Slovenia;

Stojan Plesničar Ljubljana, Slovenia; **Živa Zupančič** Ljubljana, Slovenia

Publisher

Association of Radiology and Oncology

Affiliated with

*Slovenian Medical Association – Slovenian Association of Radiology, Nuclear Medicine Society,
Slovenian Society for Radiotherapy and Oncology, and Slovenian Cancer Society
Croatian Medical Association – Croatian Society of Radiology
Societas Radiologorum Hungarorum
Friuli-Venezia Giulia regional groups of S.I.R.M.
(Italian Society of Medical Radiology)*

Copyright © Radiology and Oncology. All rights reserved.

Reader for English

Vida Kološa

Key words

Eva Klemenčič

Secretary

Mira Klemenčič

Design

Monika Fink-Serša

Printed by

Imprint d.o.o., Ljubljana, Slovenia

Published quarterly in 700 copies

Beneficiary name: DRUŠTVO RADIOLOGIJE IN ONKOLOGIJE

*Zaloška cesta 2,
1000 Ljubljana
Slovenia*

Beneficiary bank account number: SI56 02010-0090006751

IBAN: SI56020100090006751

Our bank name: Nova Ljubljanska banka, d.d.,

*Ljubljana, Trg republike 2,
1520 Ljubljana; Slovenia*

SWIFT: LJBAS12X

Subscription fee for institutions EUR 100, individuals EUR 50

The publication of this journal is subsidized by the Slovenian Research Agency.

Indexed and abstracted by:

BIOMEDICINA SLOVENICA

CHEMICAL ABSTRACTS

EMBASE / Excerpta Medica

Sci Base

Scopus

This journal is printed on acid-free paper

Radiology and Oncology is available on the internet at: <http://www.onko-i.si/radioloncol>

ISSN 1581-3207



KAZALO

UVODNIK

Odkrivanje in zdravljenje melanoma <i>Snoj M, Ocvirk J, Strojani P</i>	G
Epidemiologija malignega melanoma <i>Primic Žakelj M, Žagar T, Zadnik V</i>	S1
Patologija malignega melanoma <i>Bračko M</i>	S13
Zgodnje prepoznavanje melanoma kože <i>Barterjev I</i>	S18
Melanom – kirurško zdravljenje <i>Hočevar M</i>	S22
Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma <i>Strojani P</i>	S28
Elektrokemoterapija pri lokalnem zdravljenju napredovalega melanoma <i>Serša G, Rudolf Z, Paulin-Košir S M, Ocvirk J, Čemažar M, Kranjc S, Slekovec-Kolar B, Snoj M</i>	S31
Dopolnilno sistemsko zdravljenje melanoma <i>Ocvirk J</i>	S43
Sistemsko zdravljenje metastatskega melanoma <i>Reberšek M</i>	S46
Melanom – algoritmi diagnostike in zdravljenja <i>Snoj M</i>	S53

Odkrivanje in zdravljenje melanoma

Melanom predstavlja čedalje bolj pogosto obliko kožnega raka v Sloveniji, in zdravniki različnih specialnosti se čedalje pogosteje soočajo s to boleznijo. Ne le ob prvi diagnozi, temveč tudi pri spremljanju bolezni, saj so preživetja čedalje daljša. V sodobnem času so bolniki in njihovi svojci pogosto zasičeni z najrazličnejšimi informacijami, tistimi, ki imajo znanstveno podlago in še pogosteje takimi, ki nimajo nikakršne realne podlage. Pri tako težki bolezni kot je melanom, pa se seveda zlahka zlorablja želja bolnika po ozdravitvi.

Namen Šole o melanomu je podati celovito informacijo o nastanku, odkrivanju in zdravljenju melanoma. Z znanstveno preverjenimi dejstvi želimo seznaniti zdravnike različnih specialnosti, ki odkrivajo, zdravijo in spremljajo to bolezen. Poseben poudarek je na preprečevanju in zgodnjem odkrivanju melanoma. Podatki iz Avstralije kažejo, da prav tak pristop učinkovito zvišuje preživetje in znižuje incidenco melanoma. Nadalje so opisane temeljne oblike zdravljenja, kirurgija, zdravljenje z obsevanjem in sistemsko zdravljenje. Pri kirurškem zdravljenju je podrobneje opisana biopsija varovalne bezgavke, metoda, ki jo v Sloveniji izvajamo okrog deset let in dokazano podaljšuje preživetje pri nekaterih skupinah bolnikov z melanomom. Nadalje je opisano zdravljenje z obsevanjem, saj dandanes ne velja več, da je melanom radioresistentna bolezen; novi načini obsevanja so pripomogli k večji učinkovitosti te metode. Glavna pridobitev sistema zdravljenja v zadnjih letih je adjuvantno zdravljenje z interferonom v visokih odmerkih. Še s posebnim ponosom predstavljamo tudi novo obliko zdravljenja melanoma z elektrokemoterapijo, pri razvoju katere smo strokovnjaki Onkološkega inštituta sodelovali od začetka in je dandanes uveljavljena metoda po svetu.

S Šolo o melanomu skušamo zbrati zdravnike, ki v svoji praksi obravnavajo takšne bolnike in želijo še poglobiti svoje znanje. Posebno dragoceno bo v razpravah slišati njihov odziv na izvajanja predavateljev, saj bodo tako tudi predavatelji dobili pomembno povratno informacijo o najbolj zanimivih in včasih protislovnih vprašanjih.

*Marko Snoj
Janja Ocvirk
Primož Strojan*

Epidemiologija malignega melanoma

Maja Primic Žakelj, Tina Žagar, Vesna Zadnik

Oddelek za epidemiologijo in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Melanom sodi med rake, pri katerih ima incidenca v zadnjih desetletjih najbolj strm naklon rasti. Incidenca je največja v Avstraliji in na Novi Zelandiji, sledita severna Amerika in severna Evropa, najmanjša pa je v Aziji. V Evropi se je incidenca povečevala počasneje kot v Avstraliji; povečevala se je predvsem med prebivalstvom, ki počitnice pogosto preživlja v toplih krajih. V severni Evropi, kjer je incidenca največja, se od sredine devetdesetih let predvsem med mlajšimi od 70 let trend rasti zmanjšuje, medtem ko se v južni in vzhodni Evropi incidenca še vedno strmo veča v vseh starostnih skupinah.

V Sloveniji je melanom do leta 1980 sodil med zelo redke rake; v letih 1970-1979 je bila groba incidenčna stopnja pri moških 2,1/100.000 in pri ženskah 3,5/100.000. Groba incidenčna stopnja se je v letih 1985 do 2004 povečala pri moških za 4-krat (s 4,1 na 17,1/100.000), pri ženskah pa za 3,2-krat (s 5,4 na 17,7/100.000). Tveganje je največje v osrednjem in zahodnem delu države. Incidenčne stopnje se pri obeh spolih večajo s starostjo. V letih 2000-2004 se je incidenca povečala predvsem med mlajšimi ženskami, kjer je že v skupini 30-34 let preseгла vrednost 10/100.000. Pri moških je v tem obdobju večji porast med starejšimi, po 60. letu starosti. Podobno kot drugod po svetu je najpogostejše mesto melanoma pri moških koža trupa, pri ženskah pa spodnjih okončin. Pri ženskah je melanom pogosteje odkrit v omejenem stadiju kot pri moških. Pri obeh spolih se povečuje delež bolnikov s tanjšimi tumorji (manjšimi od 0,75 mm). Relativno petletno preživetje bolnikov se povečuje: od 33,3 % pri moških in 58,3 % pri ženskah, ki so zboleli v letih 1973 do 1977, se je preživetje povečalo na 76,4 % pri moških in 83,7 % pri ženskah, zbolelih v letih 1998-2002.

Zaključki. Za nastanek melanoma je najpomembnejše čezmerno sončenje. Izkušnje po svetu kažejo, da z obširnimi zdravstvenovzgojnimi akcijami lahko vplivamo na vedenje prebivalstva. Zato bi morali tudi pri nas čim prej zastaviti obširne dejavnosti, s katerimi bi prebivalstvo opozarjali na nevarnost čezmernega sončenja. Seveda pa je treba z natančnim pregledom kože bolezen odkriti čim prej, ko so možnosti zdravljenja večje.

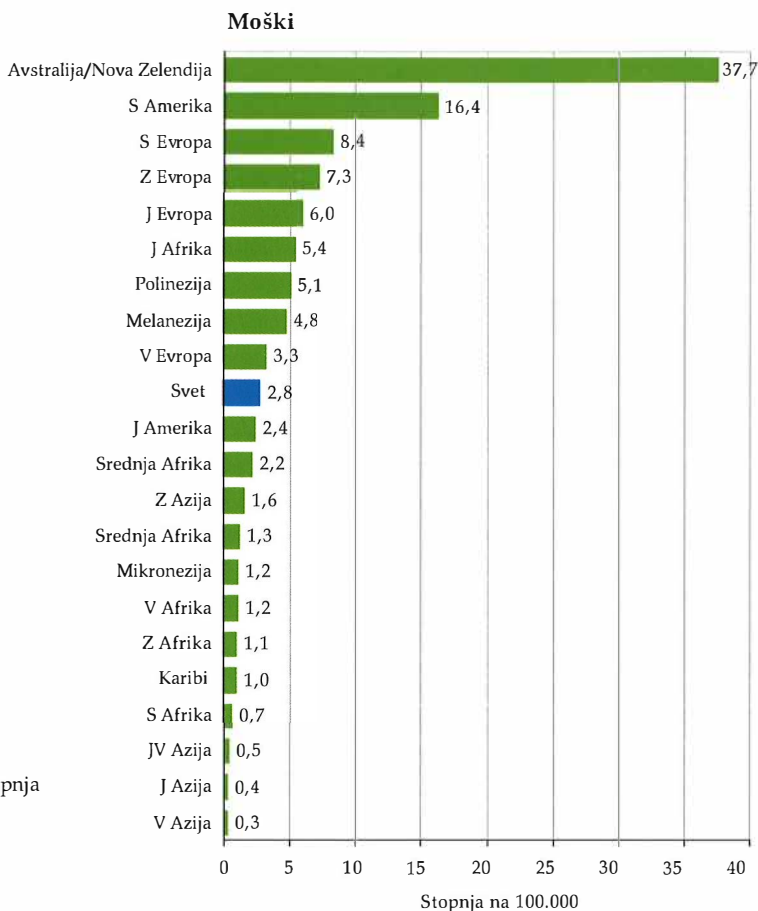
Ključne besede: maligni melanom, epidemiologija, incidenca, umrljivost, dejavniki tveganja

Uvod

Maligni melanom (melanom) nastane iz maligno transformiranih pigmentnih celic, melanocitov, najpogosteje na soncu izpo-

stavljenei koži. Redkeje vznikne iz že poprejšnjih benignih melanocitnih proliferacij, iz prirojenih ali pridobljenih pigmentnih nevusov. Čeprav nastane tudi na drugih organih, npr. na možganskih ovojnicah ali v očesu, je najpogostejši kožni, ki bo obravnavan v nadaljevanju. Bolezen je pogostejša pri ljudeh bele rase, zlasti pri tistih z bolj občutljivim tipom kože, ki na soncu težko porjavi. V zadnjih desetletjih se inci-

Naslov avtorja: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med., Epidemiologija in register raka, vodja, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; Tel.: +386 1 5879 563; Faks: +386 1 5879 400; Elektronska pošta: mzakelj@onko-i.si



Slika 1. Ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja melanoma v raznih svetovnih področjih po spolu, 2002 (vir: GLOBOCAN 2002¹).

denca povsod povečuje; ker ni redek že pri mlajših skupinah prebivalcev, postaja pomemben javnozdravstveni problem, ki mu povsod posvečajo vse več pozornosti tako v primarni kot sekundarni preventivi.

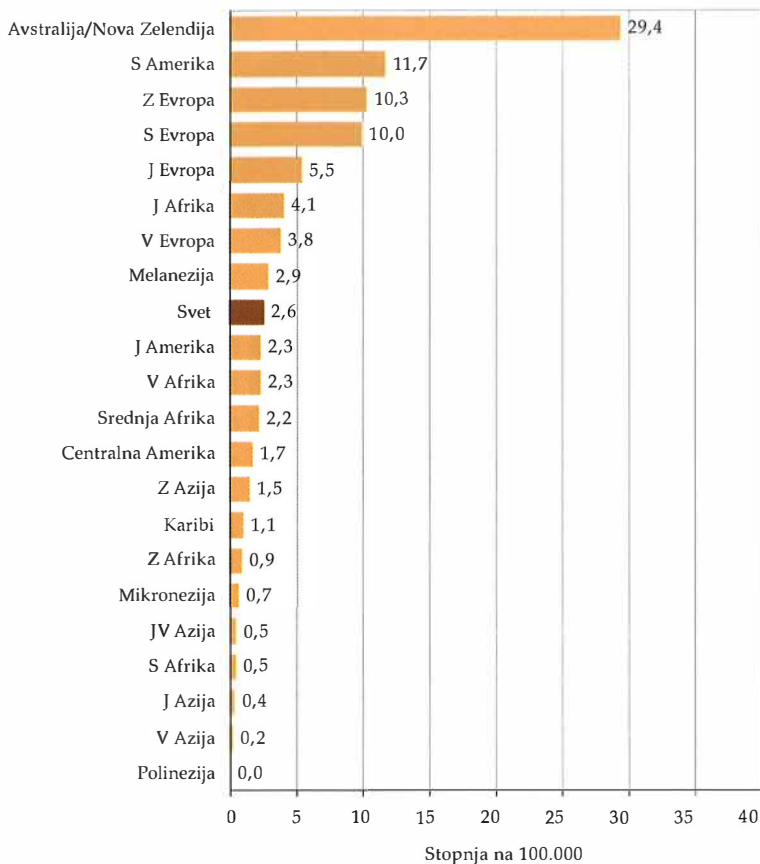
Razširjenost malignega melanoma po svetu in v Evropi

Za leto 2002 je ocenjeno, da je za melanomom po svetu zbolelo 160.116 ljudi, 79.005 moških in 81.111 žensk, umrlo pa 40.731 ljudi, 21.923 moških in 18.808 žensk.¹ Pogostejši je med belci, ki živijo v bližini ekvatorja, kjer je sevanje UV močnejše. Incidenca je največja v Avstraliji in na Novi

Zelandiji, sledita Severna Amerika in severna Evropa, najmanjša pa je v Aziji (Slika 1).¹ Temnopolti ljudje so najmanj ogroženi; v Afriki in Južni Ameriki je pri domorodnih melanom najpogostejši na nepigmentirani koži podplatov.

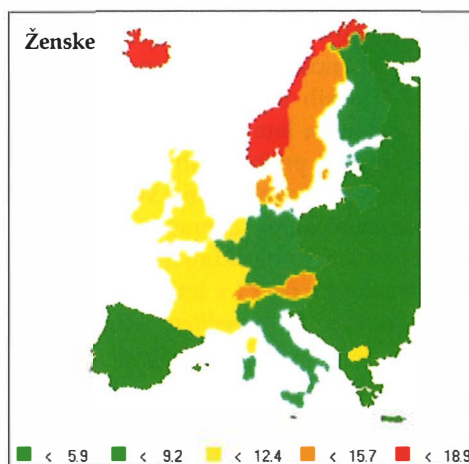
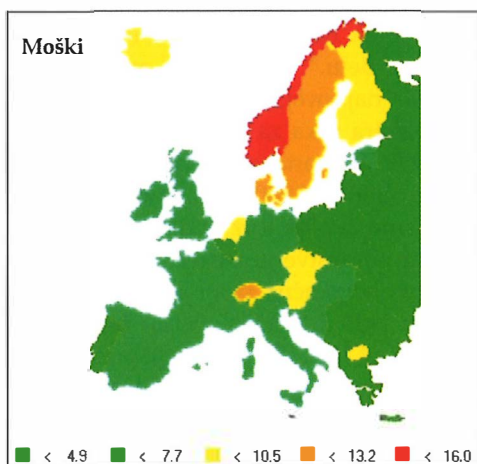
Melanom sodi med rake, pri katerih ima incidenca v zadnjih desetletjih najbolj strm naklon rasti. V Avstraliji so že po letu 1960 začeli z obsežnimi preventivnimi dejavnostmi, katerih uspešnost se je kmalu pokazala; umrljivost za melanomom se je tam začela zmanjševati pri ženskah že po letu 1985, pri moških pa predvsem v mlajših generacijah.² Še vedno pa je melanom po pogostnosti prav pri vrhu, saj je bil leta 2003 pri moških in pri ženskah na tretjem mestu.³

Ženske

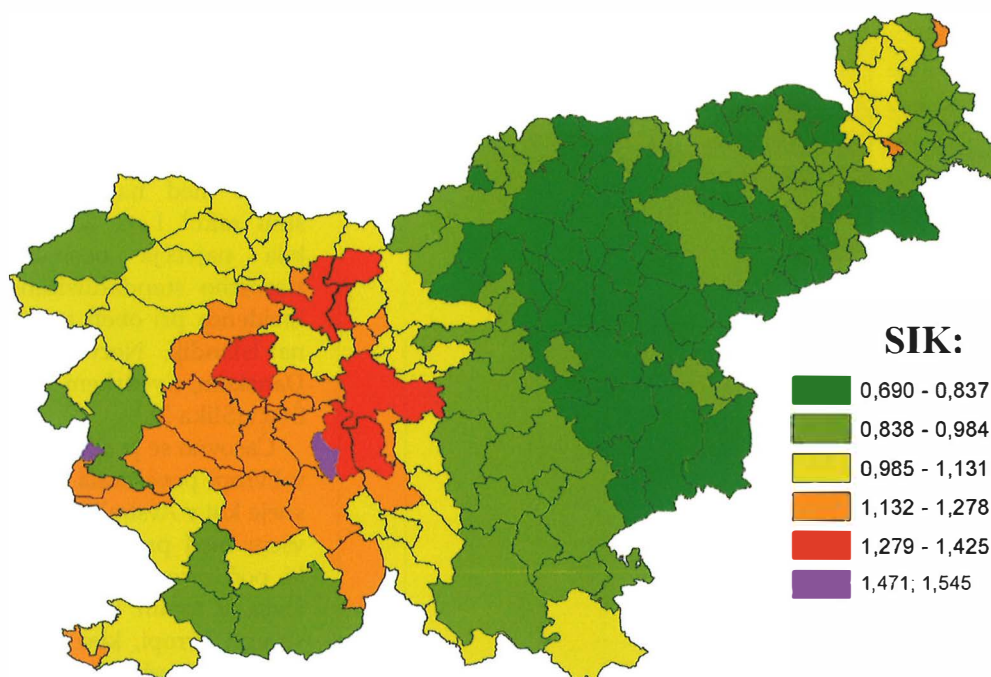


V Evropi je melanom manj pogost kot v Avstraliji, v povprečju je pri ženskah na osmem in pri moških na sedmem mestu med najpogostejšimi raki.¹ Leta 2002 je bila največja ocenjena starostno standardizirana incidenca pri obeh spolih na Islandiji, Norveškem, Danskem, Švedskem in v Švici (Slika 2).¹

Časovno se je incidenca v Evropi povečevala počasneje kot v Avstraliji, predvsem med prebivalstvom, ki počitnice pogosto preživlja v toplih krajih.⁴ V severni Evropi, kjer je incidenca največja, se od sredine devetdesetih let trend rasti zmanjšuje, predvsem med mlajšimi od 70 let, medtem ko se v južni in vzhodni Evropi incidenca še vedno strmo veča v vseh starostnih skupinah.⁵



Slika 2. Ocenjena starostno standardizirana incidenčna stopnja melanoma v Evropi po spolu, 2002 (vir: GLOBOCAN 2002¹).



Slika 3. Relativno tveganje malignega melanoma pri ženskah v Sloveniji, 1995-2002. (Vrednosti standardiziranih incidenčnih količnikov (SIK) so glajene z Bayesovo pristopom).

Maligni melanom v Sloveniji

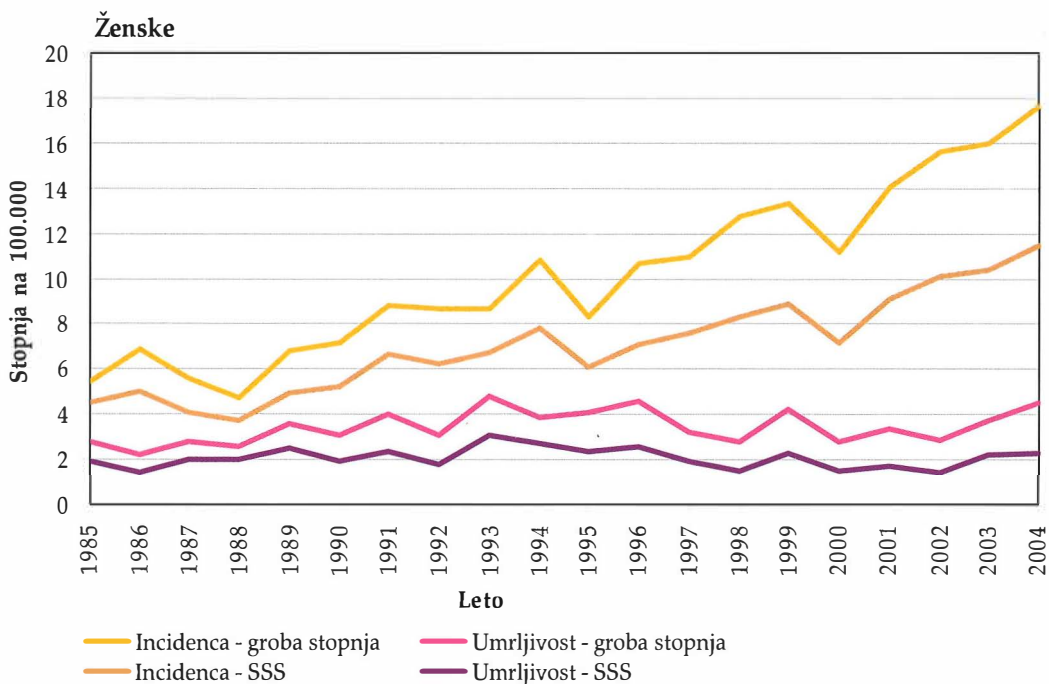
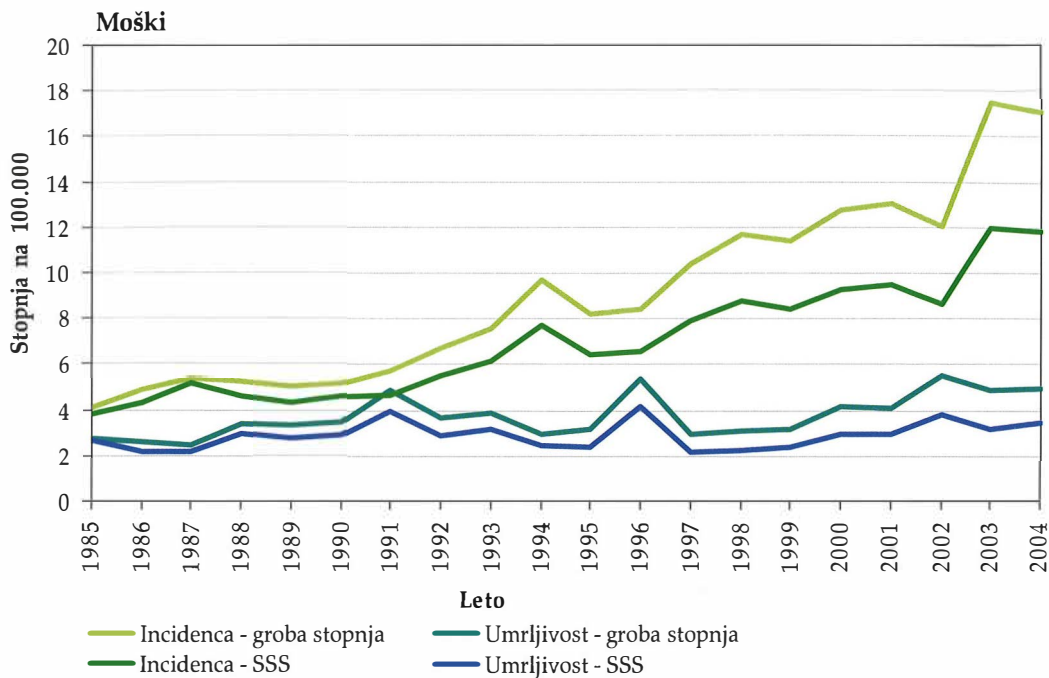
Melanom je v Sloveniji do leta 1980 sodil med zelo redke rake; v letih 1970-1979 je bila groba incidenčna stopnja pri moških 2,1/100.000 in pri ženskah 3,5/100.000. Incidenca se vsa leta povečuje; leta 1985 je zbolelo 38 moških in 53 žensk, leta 2004 pa 167 moških in 180 žensk; pri moških je bil melanom leta 2004 po pogostosti na osmem mestu, pri ženskah pa na sedmem.⁶ V Sloveniji je bilo melanoma vedno nekoliko več med ženskami, čeprav se je razmerje med ženskami in moškimi z 1,3 v letih 1985-1989 zmanjšalo na 1,1 v letih 2000-2004.

Geografsko razporeditev melanoma v Sloveniji je v doktorski nalogi analizirala Vesna Zadnik.⁷ Raziskava je pokazala povprečno tveganje melanoma v Sloveniji. To tveganje je največje v osrednjem in zahodnem delu države. Vzorec je bolj jasen pri ženskah (Slika 3). Podobno kot v svetu⁸

lahko tudi v Sloveniji del teh razlik pojasnimo s socialno-ekonomsko neenakostjo: v področjih z višjim socialno-ekonomskim položajem je tveganje melanoma večje.

Trend incidence in umrljivosti. Trend incidence in preživetja v obdobju 1980 do 1999 je analizirala Ana Benedičič v svojem magistrskem delu.⁹ Za sedanjo analizo smo uporabili najnovejše stanje v podatkovni bazi Registra raka za Slovenijo za obdobje 1985-1999 in v analizi dodali nadaljnjih 5 let, to je obdobje 2000-2004. Podatke o umrljivosti smo pridobili iz podatkovne zbirke Svetovne zdravstvene organizacije.¹⁰

Groba incidenčna stopnja melanoma se je v letih 1985 do 2004 povečala pri moških za 4-krat (s 4,1 na 17,1/100.000), pri ženskah pa za 3,2-krat (s 5,4 na 17,7/100.000) (Slika 4); povečala se je tudi starostno standardizirana incidenca, za 3-krat pri moških (s 3,8 na 11,8 na 100.000) in za 2,5-krat (s 4,6 na 11,5/100.000) pri ženskah (Slika 4). Ta trend



Slika 4. Grobe in starostno standardizirane incidenčne in umrljivostne stopnje (SSS) melanoma v Sloveniji po spolu, 1985-2004.

Tabela 1. Anatonsko mesto melanoma po spolu in obdobju diagnoze v Sloveniji, 1985-2004

Obdobje	1985-1989		1990-1994		1995-1999		2000-2004	
	Moški N=236	Ženske N=295	Moški N=335	Ženske N=450	Moški N=482	Ženske N=567	Moški N=704	Ženske N=763
Lokacija								
Glava in vrat	13,6	14,6	14,0	13,3	11,4	15,2	13,8	14,7
Trup	48,3	27,1	52,5	24,0	58,1	30,3	57,5	43,3
Zg. okončine	14,8	12,2	13,1	17,3	10,2	14,6	13,2	15,1
Sp. okončine	11,0	43,4	12,8	40,0	14,1	36,2	12,2	23,4
Neznana	12,2	2,7	7,5	5,3	6,2	3,7	3,3	3,6

nakazuje, da večanje grobe incidenčne stopnje ni le posledica staranja prebivalstva, ampak dejansko večje ogroženosti zaradi drugih dejavnikov. Groba in starostno standardizirana umrljivost sta se zmerno povečevali pri moških, manj pri ženskah (Slika 4).

Starostno specifična incidenca. Incidenčne stopnje se pri obeh spolih večajo s starostjo. V zadnjem obdobju se je incidenca povečala predvsem med mlajšimi ženskami, kjer je že v skupini 30-34 let preseгла vrednost 10/100.000. Pri moških je v zadnjem obdobju večji porast med starejšimi, po 60. letu starosti (Slika 5).

Anatonsko mesto melanoma. Podobno kot drugod po svetu je najpogostejše mesto melanoma pri moških koža trupa, pri ženskah pa spodnjih okončin. Pri ženskah se

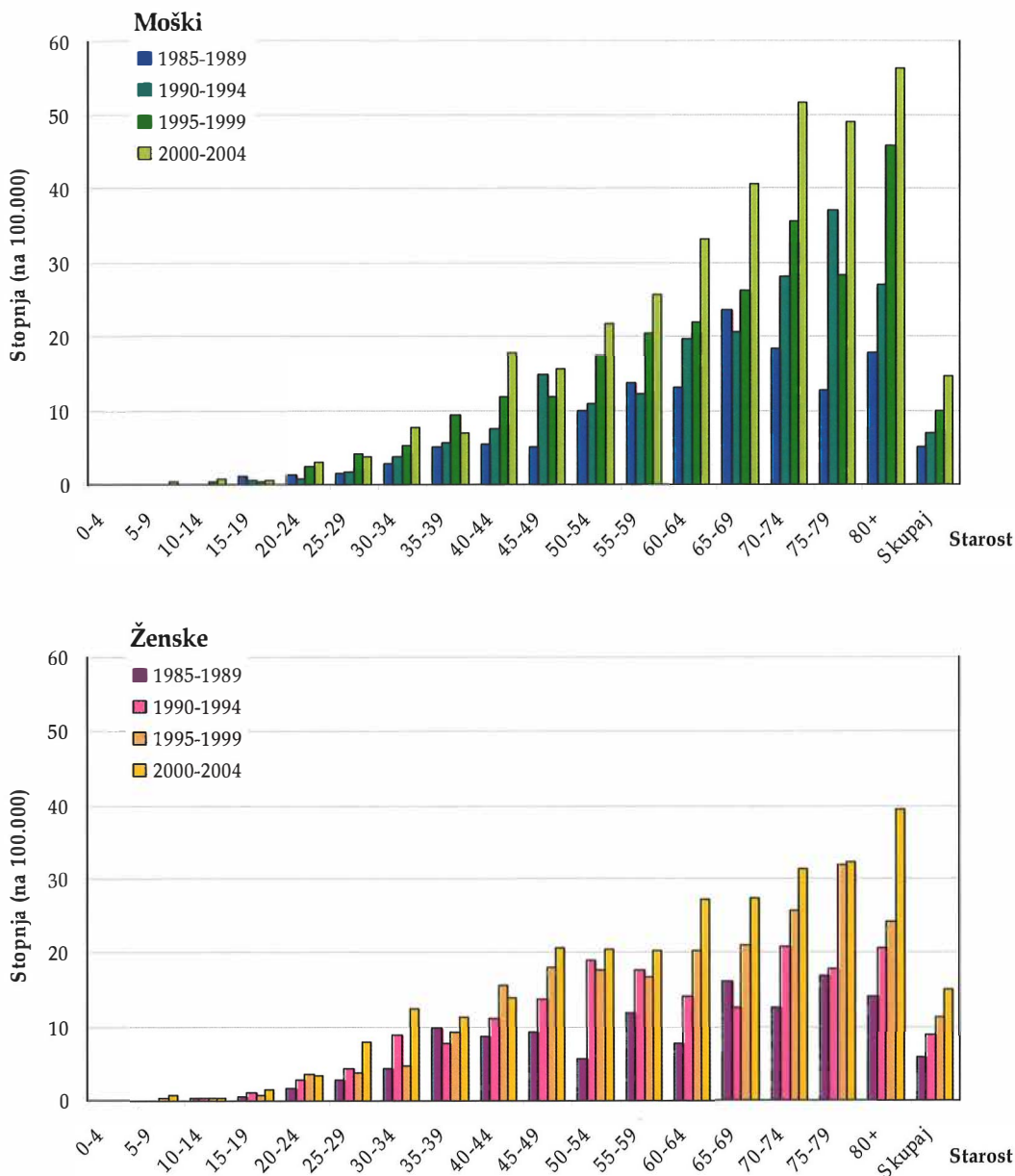
je v zadnjem obdobju povečal delež melanomov na trupu, zmanjšal pa na okončinah (Tabela 1).

Stadij ob diagnozi. Bolnikom je diagnoza najpogosteje postavljena v omejenem stadiju (Slika 6), čeprav je delež omejenega stadija pri slovenskih bolnikih nekoliko manjši v primerjavi z drugimi.⁹ Pri ženskah je melanom pogosteje odkrit v omejenem stadiju kot pri moških, predvsem na račun razširjenega stadija. Pri obeh spolih pa lahko govorimo o rahlo naraščajočem časovnem trendu deleža omejenega stadija. Razen v prvem obdobju (1985-1989) ni razlik med spoloma pri deležu malignomov, odkritih v razsejanem in neznanem stadiju.

V Registru raka za Slovenijo poleg grobe opredelitve stadija beležimo tudi nivo

Tabela 2. Vertikalna debelina melanoma (po Breslowu) po spolu in obdobju diagnoze v Sloveniji, 1985-2004

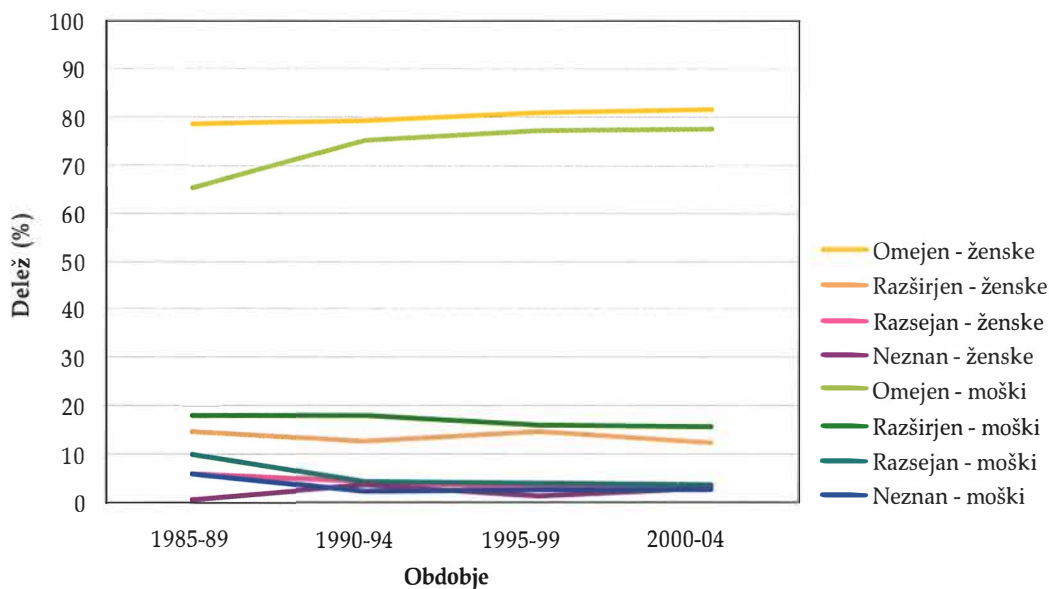
Obdobje	1985-1989		1990-1994		1995-1999		2000-2004	
	Moški N=236	Ženske N=295	Moški N=335	Ženske N=450	Moški N=482	Ženske N=567	Moški N=704	Ženske N=763
Breslow (mm)								
Do 0,75	5,1	12,9	9,6	12,4	14,7	17,3	21,4	28,0
0,76-1,50	11,9	12,9	14,6	16,4	19,3	25,2	21,7	20,7
1,51-4,00	25,8	33,2	26,3	27,8	29,0	24,3	28,1	29,0
Več kot 4,00	15,7	12,2	22,7	18,4	18,7	18,2	18,2	12,3
Neznana	41,5	28,8	26,9	24,9	18,3	15,0	10,5	10,0



Slika 5. Povprečne letne starostno specifične incidenčne stopnje v Sloveniji po spolu, 1985-2004.

invazije primarnega tumorja po Clarku in debelino primarnega tumorja po Breslowu. Podobno kot drugod po svetu¹¹ tudi pri nas ugotavljamo, da se delež bolnikov s tanjšimi tumorji (manjšimi od 0,75 mm) povečuje (Tabela 2).

Preživetje. Podatki Registra raka za Slovenijo kažejo, da se relativno pet-letno preživetje bolnikov z melanomom povečuje; od 33,3 % pri moških in 58,3 % pri ženskah, ki so zboleli v letih 1973 do 1977, se je preživetje povečalo na 76,4 % pri moških



Slika 6. Delež bolnikov z melanomom, odkritih po posameznih stadijih v Sloveniji po spolu, 1985-2004.

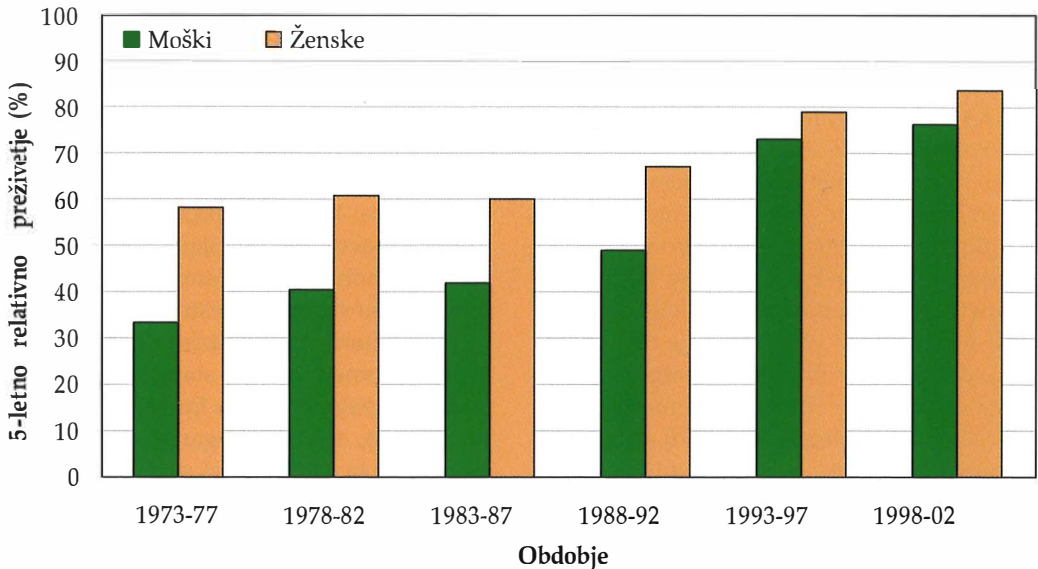
in 83,7 % pri ženskah, zbolelih v letih 1998-2002 (Slika 7).¹²⁻¹⁴

Zadnja raziskava EURO CARE¹⁵ kaže, da se je preživetje slovenskih bolnikov in bolnic z melanomom, zbolelih v letih 1995-1999, od vseh držav relativno najbolj povečalo v primerjavi z zbolelimi v letih 1990-1994, za 13,5 % (s 66,1 % na 79,6 %). Še vedno pa smo v preživetju naših bolnikov v spodnji polovici lestvice držav, vključenih v to raziskavo.¹⁵

Nevarnostni dejavniki

Najpomembnejši nevarnostni dejavnik melanoma je *čezmerno sončenje*. Sončno sevanje je elektromagnetno valovanje več valovnih dolžin. Po njih ga delimo v tri območja, ki imajo različen učinek na človeško telo. Infrardeče sevanje obsega žarke z valovno dolžino nad 780 nm (nanometer je ena milijardinka metra). Tega dela sončnega spektra ne vidimo, pač pa ga čutimo kot toploto, s katero nas sonce ogreva. V

drugem območju, 440–780 nm, je vidna svetloba, v tretjem pa ultravijolični spekter, ki ga prav tako ne vidimo. Tudi ultravijolični spekter delimo na tri območja, A, B in C. Območje A ima najdaljšo valovno dolžino in spodbuja nastanek kožnega barvila. Območje C ima najkrajšo valovno dolžino; zemeljskega površja ne doseže, ker ga 18 do 40 km nad zemljo prestreže ozon. Tudi večino območja B prestreže ozon, tako da do zemeljskega površja pride le manjši del teh žarkov. Ker se je ozonska plast zaradi civilizacijskih dejavnosti (promet, predvsem letalski, pa tudi uporaba freona, plina v hladilnikih in kozmetičnih pršilkah) v zadnjih desetletjih stanjšala, zemeljsko površje doseže več žarkov UVB. Ta del ultravijoličnega spektra lahko okvarja gene v celicah povrhnjice, zavira pa tudi obrambni sistem, s katerim organizem uničuje spremenjene celice. Čeprav je včasih veljalo, da je v nastanek melanoma vpleteno predvsem sevanje UVB, ki pri eksperimentalnih živalih okvarja celično DNK in povzroča benigne in maligne kožne spremembe,



Slika 7. Relativno pet-letno preživetje bolnikov z melanomom v Sloveniji po spolu, 1973-2002.

domnevajo, da je škodljivo tudi sevanje UVA.¹⁶ To sevanje povzroča kožne opekline in pri živalih povzroča melanom. Poleg celokupnega odmerka sevanja, ki vpliva na vznik melanoma pri ljudeh, ki živijo v krajih blizu ekvatorja, je za nastanek melanoma pomembno tudi intenzivno občasno izpostavljanje sončnim žarkom (kar velja predvsem za Skandinavce), pa tudi sončne opekline, predvsem v mladosti.¹⁷

Vse človeške rase niso enako občutljive: na sončno sevanje so bolj občutljivi ljudje, ki imajo svetlo polt, lase in oči, predvsem, če imajo prednike iz severne in srednje Evrope. Ti ljudje na soncu težko porjavijo. Na zbolevanje vplivajo tudi drugi genetski dejavniki; geni, ki večajo ogroženost z melanomom, so heterogeni, saj pri več kot 50 % družin z visoko ogroženostjo ne najdemo nobene od znanih mutacij. Sindrome družinskega melanoma spremlja mutacija treh visoko penetrantnih genskih produktov: p16, ciklin-odvisne kinaze 4 in ARF (alternate reading frame); nosilci teh genov imajo več kot 67-odstotno tveganje melano-

ma.¹⁸ Zaenkrat še ni dokončno potrjeno, ali so tudi pri dednem melanomu pomembne sončne opekline v otroštvu in dolgotrajna izpostavljenost soncu pri odraslih. Bolniki z družinskim melanomom zbolijo mlajši in imajo pogostejše multiple spremembe, potek bolezni pa pri njih ni nič drugačen kot pri sporadičnem melanomu. Nekateri geni z nizko penetranco lahko delujejo kot genetski modifikatorji, npr. MC1R¹⁸; ti lahko vplivajo na individualno občutljivost na sevanje UV.

Kot kažejo številne raziskave, tudi sevanja UV iz umetnih virov, ki so mu ljudje izpostavljeni v solarijih, poveča ogroženost z melanomom.¹⁹ Nasprotujoče izsledke posamičnih raziskav tolmačijo s tem, da je latentna doba dolga in da se danes povsod še ne kažejo posledice škodljive rabe solarijev, saj so se ti začeli širše uporabljati šele nedavno. V Skandinavskih državah so solariji v širši rabi že od poznih sedemdesetih let prejšnjega stoletja. Norveško-švedska prospektivna raziskava je pokazala, da je ogroženost največja pri ženskah, ki so bile

v solariju vsaj enkrat mesečno v starosti 20 do 29 let.²⁰ Domnevajo, da so najbolj občutljivi mlajši odrasli, zato je treba zlasti njim odsvetovati sončenje v solarijih.¹⁹

Kreme za sončenje preprečujejo opekline, zato njihova redna uporaba lahko zmanjša starostne kožne spremembe. Na živalih zavirajo iniciacijo in promocijo tumorjev, ki jih povzroča sevanje UV, ni pa znanstveno potrjeno, da zmanjšujejo nevarnost melanoma.²¹ Ponekod se je celo pokazalo, da se ljudje ob redni uporabi sončnih krem več sončijo.²² Novejše kreme vsebujejo sredstva, ki poleg žarkov UVB absorbirajo tudi žarke UVA, še vedno pa le del tega spektra in morda ne zavrejo globoko prodirajočih fotonov.²¹ Zato danes velja, da je za preprečevanje melanoma pomembnejše, da se ljudje izogibajo soncu in nosijo zaščitno obleko (srajce in klobuke), saj so kreme, čeprav z zaščitnim faktorjem, večjim od 15, verjetno manj učinkovite.²¹

Drugi nevarnostni dejavniki. V številnih raziskavah so ugotavljali, da za melanomom pogosteje zbolevalo ljudi z višjim socialno-ekonomskim položajem. Domnevajo, da gre za posredni kazalnik, ki kaže na večje izpostavljanje soncu med počitnicami in drugimi rekreativnimi dejavnostmi, ki se jih v večji meri udeležujejo premožnejši. Bolj napredovali stadiji in slabše preživetje med ljudmi nižjega socialno-ekonomskega položaja pripisujejo manjši dostopnosti zdravstvenovzgojnih dejavnosti tem skupinam prebivalstva.⁸

V nekaterih epidemioloških raziskavah so se oralni hormonski kontraceptivi izkazali za nevarne tudi za melanom.²³ V koži so estrogenski, progesteronski in androgenski receptorji. Celice reagirajo na hormone signale, ki nadzorujejo celični krog, replikacijo DNK in druge celične dejavnosti, zato bi bila taka povezava možna. Zanimivo je, da se je v znani ameriški študiji medicinskih sester pokazal podoben vzorec ogroženosti kot pri raku dojke: ogroženost je bila

večja samo pri trenutnih uporabnicah in se je povečevala s trajanjem jemanja oralnih hormonskih kontraceptivov, vendar predvsem tistih z visoko vsebnostjo estrogenov, ki danes niso več v splošni rabi.²⁴ Kljub tem ugotovitvam ostaja povezava še ne dokončno potrjena. Vseeno ženskam, ki uporabljajo to kontracepcijo, svetujejo, naj se čim bolj izogibajo soncu in naj jemljejo preparate s čim manjšo vsebnostjo estrogenov.²³

V nekaterih randomiziranih raziskavah o preventivnem učinku statinov in fibratov se je pokazalo, da imajo ljudje, ki so jemali ta zdravila, manjše tveganje melanoma.²⁵ Ker so se ta sredstva izkazala za zaščitna na živalskih modelih in v nekaterih epidemioloških raziskavah, bi bilo mogoče, da dejansko varujejo pred melanomom tudi ljudi. Metaanaliza številnih raziskav pa ni potrdila te podmene, zato ostaja področje kemopreventive melanoma zaenkrat še odprto.²⁵

Nekateri prikazi primerov poročajo o morebitni nevarnosti levodope za melanom pri bolnikih s parkinsonizmom.²⁶ Natančnejše študije ne podpirajo podmene o vzročni povezavi; po vsej verjetnosti je zveza posredna in posledica skupne genetske okvare ali socialnega položaja, saj se obe bolezni pojavljata pri ljudeh iz višjih socialno-ekonomskih slojev.²⁶

Zaključki

Melanom postaja tudi v Sloveniji vse večji javnozdravstveni problem; incidenca boleznih se v zadnjih 20 letih strmo povečuje. Pojavlja se že pri mlajših odraslih, odkrivamo pa ga velikokrat, predvsem med moškimi takrat, ko je že debelejši in so možnosti zdravljenja manjše. Zato je tudi populacijsko preživetje pri nas v primerjavi z drugimi evropskimi državami manjše. Izkušnje po svetu kažejo, da se z obširnimi zdravstvenovzgojnimi akcijami lahko vpliva na obnašanje prebivalstva. Zato bi morali

tudi pri nas čim prej zastaviti obširne dejavnosti, s katerimi bi prebivalstvo opozarjali na nevarnost čezmernega sončenja. Seveda pa je treba z natančnim pregledom kože bolezen odkriti čim prej, ko so možnosti zdravljenja večje.

Literatura

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARCPress, Lyon, 2004 (<http://www-dep.iarc.fr/>).
2. Giles GG, Armstrong BK; Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *Br Med J* 1996; **312**: 1121-5.
3. Australian Institute of Health and Welfare & Australasian Association of Cancer Registries. *Cancer in Australia; an overview, 2006*. Cancer series no. 37. Cat. No. 32. Canberra: AIHW, 2007.
4. Masbaeck A, Westerdahl J, Ingvar C, Olsson H, Jonsson N. Cutaneous malignant melanoma in Southern Sweden 1965, 1975 and 1985. *Cancer* 1997; **79**: 275-83.
5. Dr Vries E, Bray F, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in Western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; **107**: 119-26.
6. *Incidenca raka v Sloveniji 2004*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2007.
7. Zadnik V. *Geografska analiza vpliva socialno-ekonomskih dejavnikov na incidenco raka v Sloveniji v obdobju 1995-2002: doktorsko delo*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2006.
8. Reyes-Ortiz CA, Goodwin JS, Freeman JL. The effect of socioeconomic factors on incidence, stage at diagnosis and survival of cutaneous melanoma. *Med Sci Monit* 2005; **11**: RA163-72.
9. Benedičič-Pilih A. *Trend incidence in preživetja bolnikov s kožnim malignim melanomom v Sloveniji v obdobju 1980-1999 glede na izbrane napovedne dejavnike preživetja: mag. delo*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2003.
10. WHOSIS. WHO Statistical Information System (<http://www.who.int/whosis/en/>).
11. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real. Data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology and end results program registry. *Arch Dermatol* 1999; **134**: 275-80.
12. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Benulič T, Volk N, Škrk J. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 1995.
13. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983-1997*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
14. *Incidenca raka v Sloveniji 2003*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2006.
15. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota mB, Coebergh JW, et al; the EURO CARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 773-83.
16. Drobetsky EA, Turcotte J, Chataeneuf A. A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl AcadSci USA* 1995; **92**: 2350-4.
17. Ivry GB, Ogle C, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg* 2006; **32**: 481-92.
18. Pho L, Grossman D, Leachman S. Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Curr Opin Oncol* 2006; **18**: 173-9.
19. IARC Working group on artificial UV light and skin cancer. *Int J Cancer* 2006; **120**: 1116-22.
20. Veier d MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer I* 2003; **95**: 1530-8.
21. Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, Silverman MA, Leonard AL, Chanmugam A. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 2006; **81**: 500-7.
22. Autier P, Boniol M, Doré JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *Int J Cancer* 2007; **121**: 1-5.
23. Leslie KL, Espery E. Oral contraceptives and skin cancer. Is there a link? *Am J Clin Dermatol* 2005; **6**: 349-55.

24. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. *Br J Cancer* 1999; **81**: 918-23.
25. Freeman SR, Drake AL, Heilig LF, Graber M, McNealy K, Schilling LM, et al. Statins, fibrates, and melanoma risk: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; **98**: 1538-46.
26. Zanetti R, Loria D, Rosso S. Melanoma, Parkinson's disease and levodopa: causal or spurious link? A review of the literature. *Melanoma Res* 2006; **16**: 201-6.

Patologija malignega melanoma

Matej Bračko

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. S kliničnim pregledom je mogoče postaviti le sum na melanom, za dokončno diagnozo pa je potreben histopatološki pregled odstranjene spremembe. Histološko ločimo več podtipov melanoma, ki pa nimajo posebnega napovednega pomena. Najpomembnejši napovedni dejavniki so debelina tumorja po Breslowu, globina invazije po Clarku ter prisotnost ulceracije, satelitskih vozličev in zasevkov v regionalnih bezgavkah.

Zaključki. Patologova vloga ja v diagnostiki malignega melanoma ključna. Histopatološki izvid mora poleg diagnoze vsebovati tudi vse podatke, s katerimi je mogoče oceniti prognozo in natančno določiti stadij bolezni.

Ključne besede: maligni melanom, patologija

Uvod

Maligni melanom je maligni tumor, ki vznikne najpogosteje v intraepidermalnih, redkeje v intradermalnih melanocitih. Pojavi se lahko na novo, neredko pa se razvije iz preeksistentnega melanocitnega nevusa.^{1,2} S kliničnim pregledom – zlasti z uporabo pravila ABCD – je mogoče postaviti sum na melanom, dokončno diagnozo pa lahko postavi le patolog z mikroskopskim pregledom tkiva.

Histološka diagnoza melanoma je pri napredovalih tumorjih razmeroma lahka, razlikovanje med zgodnjim melanomom in nekaterimi benignimi melanocitnimi lezijami pa je pogosto težavno. Pri tem razlikovanju patolog upošteva številne arhitekturne

in citološke lastnosti tako epidermalne kot dermalne komponente. Pomembni arhitekturni kriteriji v epidermisu so simetrija, razmejenost, razmerje med posamičnimi in v skupinah ležečimi celicami ter širjenje melanocitnih celic v povrhnje sloje epidermisa; v dermisu so najpomembnejši simetrija, oblika oz. silhueta lezije, dozorevanje melanocitov v globini in prisotnost mitotske aktivnosti.³

Faze tumorske progresije in klasifikacija malignega melanoma

Maligni melanom je v najzgodnejši fazi razvoja v večini primerov ploščata lezija, ki se širi centrifugalno – to je *radialna faza* rasti. Histološke spremembe so lahko v tej fazi omejene na epidermis, v katerem vidimo pomnožene posamične ali v gnezdih ležeče atipične neoplastične melanocite (*melanom in situ*). Neoplastične celice lahko vdirajo

v dermis, kjer pa ne proliferirajo (*mikro-invazivni melanom*). O naslednji, *vertikalni fazi* rasti govorimo, ko se v dermisu pojavi tumorski vozlič, ki je večji od največjega tumorskega gnezda v epidermisu, oziroma takrat, ko v dermalnih tumorskih celicah najdemo mitoze. Vertikalna faza rasti, katere ključna biološka lastnost je sposobnost tumorskih celic, da v dermisu preživijo in se delijo, se lahko pojavi ob predhodni radialni fazi rasti, lahko pa tudi na novo.

Maligni melanom razvrščamo v posamezne histološke podtipе predvsem glede na prisotnost in značilnosti radialne faze rasti, upoštevamo pa tudi klinične značilnosti.¹⁻³

Povrhnje rastoči melanom

Je najpogostejši podtip melanoma pri belcih (pri katerih predstavlja okrog dve tretjini vseh melanomov) in se pojavlja predvsem na soncu neizpostavljeni koži. Zanj je značilna radialna faza rasti, ki jo tvorijo veliki neoplastični melanociti, ki se pagetoidno širijo med keratinociti. Vertikalno fazo tvorijo običajno epiteloidne celice, ki – za razliko od benignega nevusa – v globini ne dozorevajo, obrisi intradermalne komponente pa so praviloma izrazito asimetrični.

Lentigo maligna

Je oblika *melanoma in situ*, ki se pojavlja pri starejših ljudeh na soncu izpostavljeni koži, najpogosteje na licu. Zanj je značilna pretežno junksijska intraepitelijska proliferacija izrazito pleomorfnih melanocitov, ki se iz epidermisa širijo v epitel lasnih foliklov in znojničnih izvodil, epidermis je atrofičen, v dermisu pa je praviloma izražena huda solarna elastoza. Če je ob opisani radialni fazi rasti prisotna tudi invazivna komponenta, ki je pri tem tipu pogosto vretenastocelična, govorimo o *lentigo maligna melanomu*.

Akralno-lentiginozni melanom

Se pojavlja na dlaneh in podplatih ter pod nohti in je najpogostejša oblika melanoma pri temnopoltih ljudeh. V radialni fazi rasti je značilna lentiginozna proliferacija atipičnih, pogosto močno pigmentiranih melanocitov v bazalnem epidermisu, ki jo spremljata izrazita akantoza in hiperkeratoza. Vertikalno fazo običajno tvorijo vretenaste tumorske celice.

Nodularni melanom

Je oblika melanoma, pri kateri je prisotna le vertikalna faza rasti, kar pomeni, da v epidermisu lateralno od dermalne komponente tumorja ne najdemo melanomskih celic. Je drugi najpogostejši podtip melanoma in pri belcih predstavlja 10 do 15% vseh melanomov.

Dezmoplastični melanom

Sodi med redkejše podtipе melanoma. Zanj je značilna proliferacija vretenastih, običajno nepigmentiranih in fibroblastom podobnih neoplastičnih melanocitov v fibrozirani stromi dermisa. Pogosto (v približno 30%) je izražena tudi perinevralna invazija – v teh primerih govorimo o *dezmoplastičnem nevrotropnem melanomu*.

Drugi redki melanomi

Izjemno redki so *melanomi*, ki vzniknejo v *modrem nevusu*. Redki so tudi *melanomi*, ki se razvijajo v *orjaških kongenitalnih nevusih*. Omeniti je treba tudi t.i. *nevroidni melanom*, ki ga je zaradi simetrične konfiguracije in pičlega intraepidermalnega širjenja včasih težko razlikovati od običajnega dermalnega ali sestavljenega nevusa.

Tabela 1. Globina invazije po Clarku

I	tumorske celice zgolj v epidermisu (melanom <i>in situ</i>)
II	mikroinvazija v papilarni dermis
III	ekspanzija papilarnega dermisa zaradi kohezivnega tumorskega vozliča
IV	invazija v retikularni dermis
V	invazija v podkožno maščevje

Globina invazije po Clarku in debelina tumorja po Breslowu

Globina invazije, ki jo je leta 1967 Clark razvrstil v pet nivojev (Tabela 1) in ki jo oceni patolog ob mikroskopskem pregledu kirurško odstranjenega tumorja, je pri malignem melanomu pomemben napovedni dejavnik. Njegova slaba stran pa je, da je ocena nivojev dokaj subjektivna. Objektivnejša je debelina tumorja, ki jo je leta 1969 Breslow definiriral kot v milimetrih izraženo razdaljo med vrhom granularnega sloja epidermisa in tumorsko celico, ki leži najgloblje v dermisu. Debelina tumorja je

pri melanomu najpomembnejši napovedni dejavnik in predstavlja glavni kriterij, po katerem določimo kategorijo T v sklopu TNM klasifikacije malignega melanoma (Tabela 2).⁴

Ulceracija in drugi morfološki napovedni dejavniki

Novejše raziskave so pokazale, da je pri določeni debelini tumorja prisotnost ulceracije povezana s slabšo prognozo. Ta spoznanja upošteva tudi zadnja izdaja TNM klasifikacije iz leta 2002 (Tabela 2).⁴

Tabela 2. Kategorije pT pri malignem melanomu

pTX	nedoločljiv (npr. pri "shave" biopsiji ali pri popolni regresiji tumorja)
pT0	ni primarnega tumorja
pTis	melanom <i>in situ</i> (Clark I)
pT1	tumor debeline 1 mm ali manj
	pT1a: Clark II ali III, brez ulceracije
	pT1b: Clark IV ali V ali z ulceracijo
pT2	tumor debeline > 1 mm in ≤ 2 mm
	pT2a: brez ulceracije
	pT2b: z ulceracijo
pT3	tumor debeline > 2 mm in ≤ 4 mm
	pT3a: brez ulceracije
	pT3b: z ulceracijo
pT4	Tumor debeline > 4 mm
	pT4a: brez ulceracije
	pT4b: z ulceracijo

Tabela 3. Kategorije N pri malignem melanomu

NX	prizadetosti bezgavk ni mogoče določiti
N0	bezgavke brez zasevkov
N1	zasevek v eni bezgavki N1a: mikroskopski (klinično okultni) zasevek v bezgavki N1b: makroskopski (klinično manifestni) zasevek v bezgavki
N2	zasevki v 2 ali 3 bezgavkah <i>ali</i> intralimfatični regionalni zasevki N2a: samo mikroskopski zasevki v bezgavkah N2b: makroskopski zasevki v bezgavkah N2c: satelitski zasevki ali zasevki v prehodu ("in-transit") brez prizadetih bezgavk
N3	zasevki v 4 ali več bezgavkah <i>ali</i> medsebojno zraščene bezgavke z zasevki <i>ali</i> satelitski/"in-transit" zasevki s prizadetimi bezgavkami

Med morfološke lastnosti primarnega tumorja, ki so se v posameznih – a ne vseh – raziskavah malignega melanoma izkazale za prognostično pomembne, sodijo mitotška aktivnost, infiltracija tumorja z limfociti, prisotnost limfovaskularne invazije in prisotnost regresije.^{2,3}

Regionalni zasevki

Maligni melanom se, podobno kot karcinom, širi predvsem limfogeno, zato se zasevki običajno najprej pojavijo v regionalnih bezgavkah. Za razliko od karcinoma pa najdemo pri melanomu razmeroma pogosto makroskopske ali mikroskopske tumorske vozličke tudi v koži ali podkožju med primarnim tumorjem in bezgavkami. Če so ti infiltrati od primarnega tumorja oddaljeni manj kot 2 cm, govorimo o satelitskih, če pa je razdalja večja, so to zasevki v prehodu ("*in-transit*" metastaze). Prisotnost teh vozličev je prognostično pomembna, upošteva pa jih tudi TNM klasifikacija v kategoriji N (Tabela 3).⁴

Prizadetost regionalnih bezgavk, ki poleg prej opisanih satelitskih sprememb določa kategorijo N, je pri melanomu tesno povezana z debelino primarnega tumorja.

Morebitno mikroskopsko prizadetost klinično nesumljivih bezgavk določimo z biopsijo varovalne bezgavke. To bezgavko natančno pregleda patolog, ki bezgavko serijsko nareže, ob negativnem izvidu pa uporabi še imunohistokemične preiskave. S

Tabela 4. Stadiji malignega melanoma

0	pTis	N0	M0
I	pT1	N0	M0
IA	pT1a	N0	M0
IB	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
IIC	pT4b	N0	M0
III	katerikoli	N1, N2, N3	M0
IIIA	pT1a-4a	N1a, 2a	M0
IIIB	pT1a-4a	N1b, 2b, 2c	M0
	pT1b-4b	N1a, 2a, 2c	M0
IIIC	pT1b-4b	N1b, 2b	M0
	katerikoli	N3	M0
IV	katerikoli	katerikoli	M1

takšno obdelavo včasih v bezgavki najdemo le posamezne tumorske celice ali skupine celic velikosti do 0,2 mm – v tem primeru govorimo o izoliranih tumorskih celicah (ITC). Biološki pomen ITC ni jasen, zato jih zaenkrat klasificiramo kot pN0(i+).

Zaključki

Patologova vloga je v diagnostiki malignega melanoma ključna. Histopatološki izvid mora poleg diagnoze vsebovati vse podatke, s katerimi je mogoče oceniti prognozo in natančno določiti razširjenost oziroma stadij bolezni (Tabela 4) ter na tej osnovi izbrati najprimernejši način zdravljenja.

Literatura

1. Elder DE, Murphy GF. *Melanocytic tumors of the skin. Atlas of tumor pathology, 3rd series, fascicle 2.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1990.
2. Barnhill RL, Piepkorn M, Busam KJ. *Pathology of melanocytic nevi and malignant melanoma.* 2nd edition. New York: Springer-Verlag; 2004.
3. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A, editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of skin tumors.* Lyon: IARC Press; 2006.
4. Sobin LH, Wittekind C, editors. *UICC TNM classification of malignant tumors.* 6th edition. New York: Wiley-Liss; 2002.

Zgodnje prepoznavanje melanoma kože

Igor Bartenjev

Dermatologija Bartenje v-Rogl d.o.o., Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Melanom je tumor, ki se največkrat pojavi na koži. Je zelo malignen tumor, katerega incidenca povsod po svetu hitro narašča. Možnosti za ozdravitev so zelo odvisne od pravočasnega ustreznega zdravljenja. Zgodnje odkritje maligne kožne spremembe je odločilnega pomena. K temu pripomore pravilna klinična diagnoza pigmentne spremembe kože in poglobljena dermoskopska preiskava, sodobna tehnologija pa omogoča tudi teledermoskopsko konzultacijo strokovnjakov.

Zaključki. Velik napredek pri zgodnjem odkrivanju melanoma kože je mogoče doseči tudi z izobraževanjem prebivalstva in zdravnikov družinske medicine. Nujno je obdobjno spremljanje ogroženih skupin prebivalstva.

Ključne besede: melanom, zgodnje odkrivanje, dermoskopija, teledermoskopija, preventiva

Uvod

Melanom (maligni melanom) je rak, ki nastane zaradi maligne alteracije pigmentnih celic (melanocitov). Večinoma se pojavlja na koži. Navadno se pojavi na zdravi koži, neredko pa zaradi maligne alteracije melanocitnih nevusov (pridobljenih in prirojenih) ali malignega lentiga. Izjemoma se lahko maligno spremeni *Spitz nevus* ali *naevus coeruleus* (plavi nevus).¹

Vzrokov za nastanek melanoma je verjetno več, tako kakor tudi za večino rakastih obolenj. Podatki o genetičnih in bioloških pomanjkljivostih, ki privedejo

do transformacije melanocitov v melanomske celice, so še vedno nepopolni. Med glavne dejavnike tveganja za razvoj melanoma prištevamo poleg genske dispozicije še pigmentne nevuse, ultraviolečno sevanje in tip polti.¹

Incidenca melanoma zadnja desetletja povsod po svetu hitro narašča. Število novo odkritih melanomov se podvoji na 6-10 let, oziroma za 5-7% letno.² Kljub tem zaskrbljujočim navedbam pa se smrtnost zaradi melanoma ne povečuje skladno z incidenco, kar je posledica večje osveščenosti ljudi in boljše diagnostike.

Za preživetje bolnikov z melanomom je odločilnega pomena zgodnje odkritje tumorja in pravočasna operativna terapija. Pričakovano so se torej razvile tehnike in metode pregledovanja in analiziranja pigmentnih sprememb kože, ki ob večji splošni osveščenosti ljudi omogočajo zgodnje in pravočasno odkritje sumljive spremembe ter njeno odstranitev.

Naslov avtorja: prof. dr. Igor Bartenjev, dr. med., Dermatologija Bartenjev-Rogl d.o.o., Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Pod kostanji 4, SI-1000 Ljubljana; Tel.: +386 1 514 17 00, +386 41 662 000; Fax: +386 1 514 17 01; Elektronska pošta: igor.bartenjev@siol.net; Igor.bartenjev@dermatologija.eu

Metode

Klinični pregled na osnovi ABCDE kriterijev^{3,4}

Koža je organ, ki je najbolj dostopen našemu pregledu. Klinični pregled pigmentnih sprememb kože, kljub razvoju dodatnih metod, še vedno ostaja osnovna preiskava pigmentnega znamenja. Vse ostale metode so samo dopolnitev kliničnega pregleda, s katerim je mogoče odkriti večino sumljivih pigmentacij.

Leta 1984 in 1986 so na konferenci National Institute of Health izdelali t.i. ABCDE kriterije, ki strokovnjaku omogočajo precej zanesljivo diagnozo, predvsem pa sugerirajo odločitev za odstranitev pigmentnega tumorja.

- **A (asimetry):** znamenje je nepravilne, nesimetrične oblike
- **B (border):** znamenje je neostro ali policklično omejeno
- **C (colour):** znamenje je nehomogeno pigmentirano, vsebuje več barv, vsaj na enem mestu je navadno črno.
- **D (diameter):** premer pigmentnega tumorja je večji od 5-6 mm
- **E (elevation):** znamenje je na nekaterih delih dvignjeno nad nivo ostale kože

Na univerzitetni kliniki v Tübingenu v Nemčiji so izrezali 331 pigmentnih znamenj, ki so klinično kazala vsaj enega od navedenih kriterijev, naknadna histopatološka preiskava je v 80% potrdila ekscizijo kot umestno. V primeru, da so pri znamenjih ugotovili vsaj dva klinična kriterija, je bilo umestno izrezati znamenje v 97%, kar so potrdili histološko.

Dermatoskopski pregled pigmentne spremembe^{4,5,6}

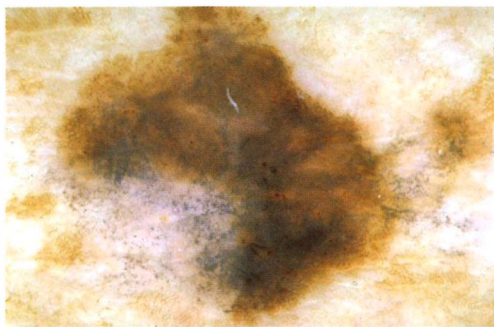
Dermoskopija je sodobna, neinvazivna preiskovalna tehnika, s katero lahko dokaj natančno diagnosticiramo pigmentirane



Slika 1. Sumljivo pigmentno znamenje, ki je večje od 5 mm, nehomogeno pigmentirano, nepravilno oblikovano. Takšen nevus je potrebno izrezati.

spremembe kože. S sistemom leč in vpadno svetlobo presvetimo spremembo in jo močno povečamo ovrednotimo. Z dermoskopijo je mogoče povečati zanesljivost klinične diagnoze, predvsem pri razlikovanju med benignimi in malignimi pigmentiranimi novotvorbami z 60% na 90-92%. Omogoča nam tudi dokumentiranje sprememb in njihovo objektivno spremljanje. Omenjeno zanesljivost ni mogoče doseči s samo analizo dermoskopske slike, ampak le ob sočasnem kliničnem pregledu. Metoda omogoča razlikovanje melanocitnih in nemelanocitnih pigmentiranih tumorjev kože in odkrije sumljive nepravilnosti v pigmentaciji melanocitnih sprememb že v fazi, ko so prostemu očesu nevidne. Ena od slabosti dermoskopije je v tem, da so preiskavi dostopne le kožne strukture, ki so blizu površine (epidermis, dermoepidermalna meja, zgornji - papilarni dermis). Druga slabost je, da se tehnike dokaj težko naučimo. Tako je bila metoda v pomoč le izkušenemu pregledovalcu, ki je pogledal zelo veliko pigmentnih sprememb in dobil povratne informacije histopatologa.

V želji po standardizaciji dermoskopskih kriterijev ter po približanju tehnike večjemu številu zdravnikov, ki se srečujejo s pigmentnimi spremembami kože, so v zadnjem desetletju razvili vrednotenja, ki se jih preprosteje naučimo in ki tudi manj izkušenemu pregledovalcu omogočijo ugotoviti suspek-



Slika 2. Dermoskopsko sumljiva pigmentacija, ki je nesimetrična, nehomogeno pigmentirana in z nepravilno pigmentno mrežo. Videti je regresijo, »peppering«, več kot tri barvne odtenke, nepravilno omejitve, predele z zabrisano pigmentno strukturo.

tno lezijo (ABCD pravilo dermoskopije, 3-točkovni algoritem, 7-točkovna lista).⁷

S temi algoritmi je mogoče diagnosticirati večino melanomov, kot sumljive pa ocenimo tudi številne spremembe, ki se histološko izkažejo kot nenevarne. Torej dobra dermoskopska diagnostika ne more temeljiti le na uporabi enega algoritma.

*Teledermatoskopska konzultacija prek elektronskih medijev*⁸

Vsi bolniki nimajo enakih možnosti priti do strokovnjaka, ki bo postavil diagnozo in ugotovil stopnjo nujnosti zdravljenja. Sodobna tehnologija (internet, digitalne kamere...) danes omogoča hitro in kvalitetno diagnostiko v primarni zdravstveni ustanovi, ob možnosti konzultacije strokovnjaka. Zdravnik poslika spremembe in jih pošlje strokovnjaku v oceno. Pigmentni tumorji kože so spremembe, kjer analiza klinične slike (dermoskopske slike) ob nekaterih anamnestičnih podatkih omogoča strokovnjaku postavitev pravilne diagnoze. Rezultati raziskave v Veliki Britaniji so pokazali v primeru pigmentnih znamenj 79% zanesljivost teledermatoloških diagnoz. Ugotovili so, da se je dermatološka oskrba bolnikov v nekaterih odročnih krajih v ZDA izboljšala

po vpeljavi teledermatološke diagnostike, znanje splošnih zdravnikov in dermatologov v teh predelih pa se je povečalo.⁹

Vrednost anamnestičnih podatkov za zgodnje odkrivanje melanoma kože

Po mojih izkušnjah bolniki velikokrat iz strahu ali drugih razlogov navedejo spremembo pigmentnih znamenj, srbenje, rast... pa v resnici temu ni tako.

Vseeno ocenjujem, da je bolniku potrebno prisluhniti in upoštevati njegove navedbe:

- znamenje je nastalo v zadnjih mesecih
- znamenje se povečuje
- znamenje srbi, boli ali drugače opozarja nase
- znamenje je spremenilo obliko
- znamenje je spremenilo barvo.

V teh primerih svetujem, da predvsem zdravniki, ki se ne ukvarjajo dnevno s pigmentnimi spremembami kože, bolnika vselej napotijo k specialistu.

Drugi ukrepi za zgodnje odkrivanje melanoma kože¹⁰

Osveščanje prebivalstva

V zadnjih letih strokovnjaki raznih specialnosti veliko prosvetljujejo ljudi in izobražujemo strokovne delavce. O pigmentnih spremembah govorimo in pišemo v medijih, v ambulantah dobivajo bolniki pisna navodila, kako opazovati svojo kožo in spremembe na njej. V sodelovanju z zvezo društev za boj proti raku smo izdali zloženko, kjer je v poljudnem jeziku napisano, na kakšne spremembe moramo biti pozorni.

Izobraževanje zdravnikov splošne in družinske medicine

Prva pot večine bolnikov s pigmentnimi nevusi je v ambulanto izbranega zdravni-

ka. Zdravniki velikokrat ne poznajo dovolj pigmentnih sprememb, spričo nekaterih poročil v javnosti tudi ne želijo tvegati in v dermatoloških ambulantah se zbirajo prestrašeni bolniki s seboroičnimi keratozami, dermatofibromi, fibromi, nenevarnimi papilomatoznimi nevusi. Zdravniki sami si znanj o pigmentnih spremembah želijo in množično obiskujejo seminarje in delavnice s to tematiko.

Redne kontrole ogroženih skupin prebivalstva ¹¹

Periodični pregledi ljudi, ki sodijo v t.i. ogrožene skupine, so zelo pomembni za zgodnje odkrivanje melanoma. Med ogrožene skupine prištevamo predvsem tiste,

- ki imajo na koži več kot 50 melanocitnih nevusov,
- ki imajo vsaj eno atipično pigmentno znamenje
- ki so imeli melanom, ali so ga imeli njihovi krvni sorodniki.

Zaključki

Pigmentni nevusi so melanocitne spremembe kože, ki jih imajo skoraj vsi ljudje. Praviloma gre za benigne spremembe, ki človeka ne ogrožajo. Tudi pri ljudeh z veliko nevusi, teh večinoma ne odstranjujemo, saj se le vsako sto do dvestotisoče znamenje maligno spremeni. Izboljšanje diagnostike, česar si zelo želimo, bo privedlo do nadaljnega zmanjšanja nepotrebnih izrezovanj pigmentnih nevusov in do postavitve diagnoze melanoma v zelo začetni fazi, ko je skoraj vselej ozdravljiv.

Literatura

1. Bartenjev I. Maligni melanom kože. In: Kansky A, editor. *Kožne in spolne bolezni*. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov 2002. p. 265-8.
2. Burg G, Nestle F, Dummer R. Neue erkenntnisse zum malignen melanom. *Dt Arztebl* 1997; **94A**: 1191-6.
3. Rhodes AR. Neoplasms: benign neoplasias, hyperplasias, and dysplasias of melanocytes. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th edition. New York: Mc Graw Hill; 1997. p. 922-7.
4. Bartenjev I. Prepoznavanje maligne alteracije melanocitnega nevusa. In: Miljkovič J, editor. *Dermatološki dnevi*. Zbornik predavanj. Maribor: Splošna bolnišnica; 2003. p. 39-44.
5. Soyer HP, Bartenjev I, Žgavec B, Popovič B. Epiluminiscence microscopy in diagnosis of pigmented skin tumors. *Radiol Oncol* 1999; **33**: S24-6.
6. Bartenjev I, Luzar B. Vloga dermoskopije v diagnostiki pigmentiranih sprememb kože. *Radiol Oncol* 2006; **40**: S159-61.
7. Argenziano G, Soyer HP, De Giorgi V, et al. *Dermoscopy, a tutorial*. Milano: EDRA Medical publishing and New Media; 2000. p. 166-80.
8. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48** (5): 679-89.
9. Perednia Da, Wallace J, Morrisey M, Bartlett M, Marchionda L, Gibson A, et al. The effect of tele dermatology program on rural referral patterns to dermatologists and the management of skin diseases. *Medinfo* 1998; **9**: 290-3.
10. Bartenjev I, Rudolf Z, Golouh R. Sodobni pogledi na odstranjevanje pigmentnih nevusov. *Onkologija* 1998; **2**: 11-3.
11. Benedičič-Pilih A, Bartenjev I. Epidemiologija, etiopatogenetski vplivi in možnosti preprečevanja malignih tumorjev kože. *Zdr Vestn* 1999; **68**(Suppl 2): II 25-8.

Melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar

Sektor onkološke kirurgije, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Kirurgija je osnovni način diagnostike in zdravljenja melanoma. Ločimo diagnostične in terapevtske operacije. Namen diagnostičnih operacij je zagotoviti tkivo za histološko preiskavo klinično sumljivih pigmentnih sprememb.

Zaključki. Najpogostejša diagnostična operacija je ekscizijska biopsija, pri kateri izrežemo celotno pigmentno lezijo skupaj z 2-5 mm varnostnim robom. Poseg opravimo v lokalni anesteziji. Terapevtske operacije delimo na operacije primarnega melanoma in operacije limfatičnih ali oddaljenih zasevkov. Pri radikalni eksciziji primarnega melanoma je minimalni varnostni rob odvisen od debeline primarnega tumorja. Najpogostejša operacija bezgavk pri bolnikih z melanomom je danes biopsija varovalne bezgavke, ki jo v primeru pozitivnega histološkega izvida kombiniramo z terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože.

Ključne besede: melanom, kirurgija, indikacije, stranski učinki

Uvod

Kirurgija je osnovni način diagnostike in zdravljenja melanoma. Ločimo diagnostične in terapevtske operacije.

Diagnostične operacije

Namen diagnostične operacije je zagotoviti tkivo za histološko preiskavo klinično suspektne pigmentne spremembe. Histološka preiskava je danes edina preiskava, s katero potrdimo diagnozo melanoma.

Naslov avtorja: doc. dr. Marko Hočevar, dr. med., Sektor onkološke kirurgije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; Tel.: +386 1 5879 110, Fax: +386 1 5879 400, Elektronska pošta: mhocevar@onko-i.si

Diagnostična ekscizija

Pri tej operaciji v lokalni anesteziji izrežemo sumljivo pigmentno spremembo skupaj z minimalnim varnostnim robom zdrave kože. Minimalni varnostni rob znaša od 2 do 5 mm v vseh smereh (širini in globini). Osnovno pravilo je, da izrežemo sumljivo pigmentno spremembo v celoti, saj je lahko rakavo spremenjen le del pigmentne spremembe in samo v celoti izrezana pigmentna sprememba omogoča popolno histološko preiskavo. Histološki izvid po diagnostični eksciziji je lahko:

1. Nerakava pigmentna sprememba (navadni ali displastični melanocitni nevus). Varnostni rob od 2 do 5 mm v tem primeru zadošča ter hkrati pomeni, da ni bilo po nepotrebem odstranjenega preveč tkiva, kar bi povzročilo nepotrebno veliko brazgotino, ki lahko moti estetsko ali funkcionalno.

2. *Melanom in situ* – pet milimeterski varnostni rob zadošča tudi v terapevtske namene in pri takšni diagnozi pomeni diagnostična ekscizija tudi že dokončno terapijo.
3. *Invazivni melanom* – diagnostični varnostni rob v tem primeru ne zadošča in potrebna bo dodatna operacija.

Diagnostična incizija pigmentnih sprememb

V zelo redkih primerih jo naredimo pri pigmentnih spremembah, ki pokrivajo zelo veliko površino kože (npr. prirojene ali pridobljeni nevusi veliki več cm ali celo več deset cm) in pri katerih je sumljivo spremenjen samo del nevusa. Možno je izrezati le najbolj sumljivi del pigmentne spremembe v njeni celotni debelini (koža in podkožje) in to tkivo poslati na histološko preiskavo. Tudi ta poseg naredimo v lokalni anesteziji.

Ker gre za poseg, pri katerem je izjemno pomembno, da res v vsej debelini odstranimo samo sumljivi predel pigmentne spremembe, naj tak poseg opravi le zdravnik, ki ima izkušnje s sumljivimi pigmentnimi spremembami.

Ablacija nohta in biopsija pigmentne spremembe, ki leži pod nohtom

V redkih primerih lahko opazimo sumljive pigmentne spremembe pod nohtom – običajno na palcu roke ali noge. Če ni nobenih podatkov o poškodbi (udarcu, novi tesni obutvi ...), ki bi lahko povzročila subungualni hematoma, je potrebno napraviti delno ali celotno ablacijo nohta.¹ Tako pridemo do pigmentne spremembe, ki jo nato ekscidiramo ali incidiramo v najbolj sumljivem predelu.

Kirurška biopsija klinično suspektne bezgavke

V primeru, da pri bolniku z že znano diagnozo melanoma zatipamo bezgavko

v regionalni bezgavčni loži, je vedno potrebna citološka verifikacija. V ta namen napravimo aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (citološko punkcijo). Samo izjemoma s to metodo ne bomo dobili dovolj materiala za potrditev diagnoze metastaze melanoma. V takem primeru najprej ponovimo aspiracijsko biopsijo in le v primeru, ko je izvid še enkrat neuporaben, napravimo kirurško biopsijo bezgavke. Običajno je to poseg v splošni anesteziji, pri katerem mora biti incizija kože vedno tako orientirana, da ne moti eventualne kasnejše regionalne limfadenektomije, ki je potrebna v primeru pozitivnega histološkega izvida.

Biopsijo bezgavke lahko tudi kombiniramo z intraoperativno histološko preiskavo po metodi zaledenelega reza. Ta nam v primeru pozitivnega izvida omogoči še takojšnjo terapevtsko limfadenektomijo. Bolniku lahko tako prihranimo en operativni poseg.

Terapevtske operacije

Ločimo terapevtske operacije primarnega melanoma in terapevtske operacije limfatičnih ali oddaljenih zasevkov.

Terapevtske operacije primarnega melanoma

Pri vseh pigmentnih spremembah, kjer je histološka preiskava po diagnostični eksciziji potrdila invazivni melanom, je potrebna dodatna terapevtska reekscizija. Pri tem dodatno izrežemo še 1 do 2 cm klinično zdrave kože okoli brazgotine po diagnostični eksciziji. Varnostni rob je odvisen od debeline primarnega melanoma. Na osnovi randomiziranih kliničnih študij je določen minimalni varnostni rob.¹⁻⁷ Maksimalni varnostni rob ni določen tako natančno, saj o tem nimamo zanesljivih podatkov randomiziranih študij. Priporočila so zato samo okvirna (Tabela 1).

Tabela 1. Varnostni rob pri eksciziji melanoma

T	Debelina	Varnostni rob
pTis	melanoma in situ	5 mm
pT1	0 - 1 mm	1 cm
pT2 - 3	1 - 4 mm	2 cm
pT4	> 4 mm	2 cm

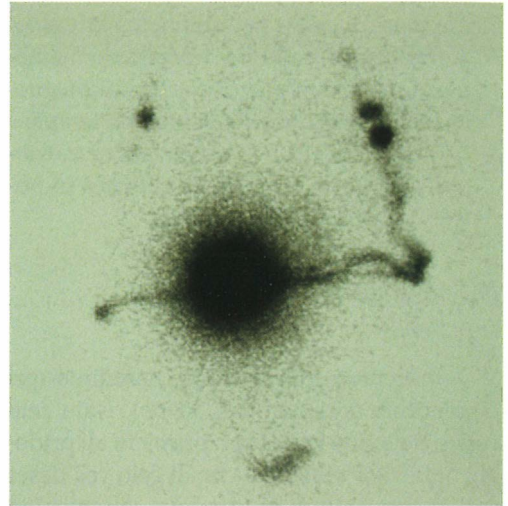
Varnostni rob v globino mora biti enak minimalnemu varnostnemu robu v širino, ekscizija pod globoko fascijo pa ni potrebna. Pri vseh melanomih, pri katerih ni dosežen vsaj minimalni priporočeni varnostni rob, je indicirana reekscizija. Terapevtsko reekscizijo običajno kombiniramo z biopsijo varovalne (*sentinel*) bezgavke in zato opravimo poseg v splošni anesteziji. V primerih, ko biopsija varovalne bezgavke ni indicirana (primarni melanom je tanjši od 1 mm), pa lahko opravimo reekscizijo v lokalni anesteziji.

Kirurško zdravljenje bezgavk

Pri vseh bolnikih z invazivnim melanomom obstoja možnost zasevkov v področnih bezgavkah. Zasevki v področnih bezgavkah so lahko klinično evidentni ali pa klinično okultni. O klinično evidentnih zasevkih govorimo, kadar jih lahko dokažemo klinično – s palpacijo ali s pomočjo slikovnih preiskav (npr. UZ). Klinično okultni so zasevki, ki jih lahko dokažemo samo z biopsijo klinično neprizadetih bezgavk. Debelejši je primarni melanom, večja je verjetnost zasevkov v področnih bezgavkah. Tako ima vsaj 20% bolnikov z melanomom debeline 2 - 4 mm mikrozasevke v področnih bezgavkah že ob postavitvi primarne diagnoze.

Biopsija varovalne bezgavke

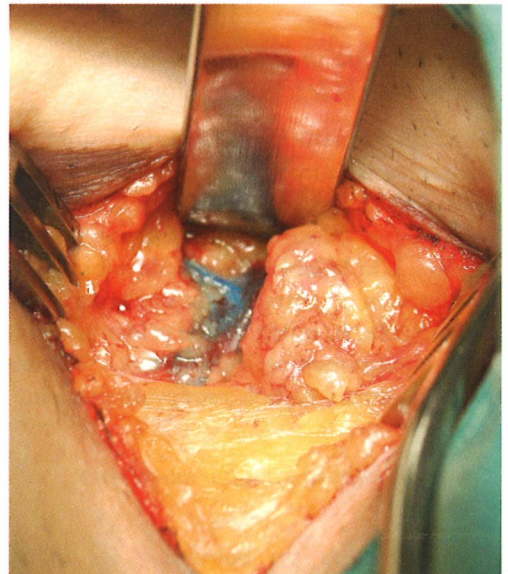
To je poseg, pri katerem tesno sodelujejo kirurg, specialist nuklearne medicine in patolog, ki je posebej usmerjen v patolo-



Slika 1. Predoperativna limfoscintigrafija za prikaz sentinel bezgavk.

gijo melanoma. Najprej s pomočjo limfoscintigrafije določimo, v katere bezgavčne lože drenira limfa iz področja primarnega melanoma in koliko je v posameznih ložah drenažnih bezgavk (Slika 1).

V ta namen uporabljamo s Tc^{99m} marčiran nanokoloid, ki ga injiciramo ob



Slika 2. Biopsija modro obarvane sentinel bezgavke.



Slika 3. Radikalna limfadenektomija na vratu.

primarni melanom ali ob brazgotino po diagnostični eksciziji. Mesta bezgavk na limfoscintigrafiji markiramo na kožo. Tik pred operacijo na ista mesta, kamor smo injicirali Tc^{99m} nanokoloid, injiciramo še *Patent Blue* modnilo. To nam omogoči, da so drenažne bezgavke tudi modro obarvane. Varovalno bezgavko ločimo od ostalih bezgavk in maščevja s pomočjo posebne sonde, ki zaznava radioaktivnost in s pomočjo modre obarvanosti (Slika 2). Incizija pri biopsiji varovalne bezgavke mora biti vedno tako orientirana, da nebi motila morebitne kasnejše terapevtske disekcije, ki bi bila potrebna v primeru zasevkov v varovalni bezgavki.

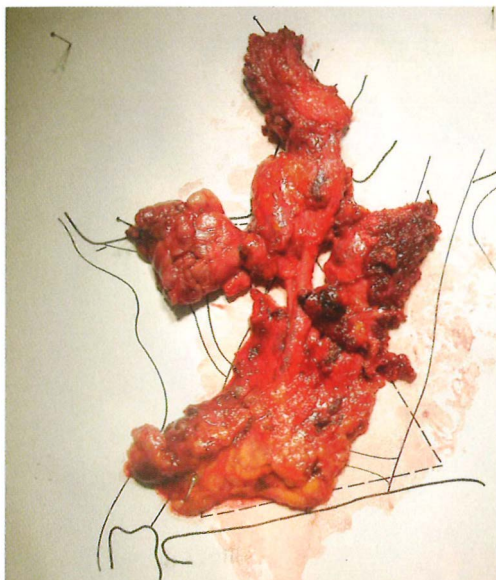
Vsako varovalno bezgavko natančno preišče patolog. Vedno napravimo serijsko rezanje bezgavke in v primeru negativnega iz-

vida še imunohistokemijo. Intraoperativna histološka preiskava po metodi zaledenelega reza ali *imprint* citologije je premalo zanesljiva in je zato ne opravljamo. Biopsija varovalne bezgavke je zanesljiva metoda, ki z več kot 95% natančnostjo napove status celotne bezgavčne lože.

Lažno negativnih rezultatov (negativna varovalna bezgavka in mikrozasevki v drugih bezgavkah iste lože) je manj kot 5%.

Biopsijo varovalne bezgavke napravimo pri vseh bolnikih z melanomom debelejším od 1 mm in klinično negativnimi bezgavkami.⁹ Pri tanjših melanomih je verjetnost okulturnih zasevkov v področnih bezgavkah manjša kot 2% in zato biopsija drenažne bezgavke ni indicirana.

Zaradi tehnične zahtevnosti metode, pri kateri sodelujejo različni strokovnjaki, me-



Slika 4. V bloku odstranjeno limfatično tkivo vratu.

todo uporabljamo le v specializiranih institucijah.

Terapevtska disekcija bezgavk

To je radikalna odstranitev metastatskih bezgavk v posameznih področnih bezgavčnih ložah (vrat, pazduha, dimlje). Pri tem moramo upoštevati vsa načela onkološke kirurgije. Te vrste operacije naj izvaja le v to področje usmerjen kirurg z ustreznimi izkušnjami.¹⁰

Vedno odstranimo celotno bezgavčno ložo v bloku (Slika 3,4). Ekstirpacija posameznih povečanih bezgavk ni dopustna. Primernost posega lahko približno ocenimo iz števila odstranjenih bezgavk. Število odstranjenih bezgavk ne sme biti manjše od 15 pri vratnih disekcijah, 10 pri disekciji pazduhe in 5 pri ingvinalni disekciji.

Ingvinalno disekcijo razen izjemoma (starejši bolniki s spremljajočimi boleznimi in negativni UZ ali CT iliaikalne regije) kombiniramo z disekcijo iliaikalnih in obturatornih bezgavk.

Tudi po primerno opravljenem kirurškem posegu so možne ponovitve bolezni, še zlasti v področju vratu.

Metastazektomije

Oddaljene zasevke, če je njihovo število omejeno (zlasti posamične zasevke), lahko operativno odstranimo. S tem dosežemo najhitrejšo izboljšanje simptomov (možganski zasevki) in hkrati v redkih primerih tudi popolno ozdravitev. Glede na to, da so zasevki možni v kateremkoli organu, te posege opravljajo različno specializirani kirurgi (nevrokirurg, torakalni, jeterni kirurg ...).

Literatura

1. Heaton KM, El-Naggar A, Ensign LG, Ross MI, Balch CM. Surgical management and prognostic factors in patients with subungual melanoma. *Ann Surg* 1994; **219**: 197-204.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1159-62.
3. Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al; Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2001; **8**: 101-8.
4. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, Glaumann B, Hafström L, Jacobsson S, et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996; **77**: 1809-14.
5. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al; United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; **19**;350: 757-66.
6. Zitelli JA, Brown CD, Hanusa BH. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; **37**(3 Pt 1): 422-9.

7. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; **126**: 438–41.
8. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas 1 to 4mm. Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; **218**: 262–9.
9. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 1751–6.
10. O'Brien CJ, Gianoutsos MP, Morgan MJ. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *World J Surg* 1992; **16**: 222–6.

Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma

Primož Strojan

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Čeprav je melanom desetletja veljal za radiorezistenten tumor, je danes radioterapija najučinkovitejši nekirurški način zdravljenja te bolezni. Izhajajoč iz radiobioloških raziskav in kliničnih izkušenj se je pri obsevanju melanoma, v nasprotju z drugimi vrstami raka, uveljavila uporaba visokih dnevniških odmerkov doze, ki naj bi bili bolj učinkoviti od nizkih. Nabor indikacij za obsevanje pri melanomu ni rezultat randomiziranih kliničnih raziskav, pač pa številnih retrospektivnih analiz. Kljub temu so ti rezultati dovolj prepričljivi, da je danes radioterapija nepogrešljiv sestavni del multidisciplinarne obravnave te bolezni.

Zaključki. Radioterapija je uspešno dopolnilo kirurgiji v vseh primerih, kjer obstaja povišano tveganje za ponovitev bolezni, je nenadomestljiva pri paliativni obravnavi bolnikov z melanomom, redkeje pa je v rabi kot prvo zdravljenje primarnega tumorja.

V prispevku je podan opis radiobioloških izhodišč za obsevanje melanoma, opis posameznih indikacij s smernicami za uporabo radioterapije pri tej bolezni, kratak oris radioterapije kot načina zdravljenja ter oris neželenih učinkov, ki jih obsevanje povzroča.

Ključne besede: melanom, radioterapija, indikacije, stranski učinki

Uvod

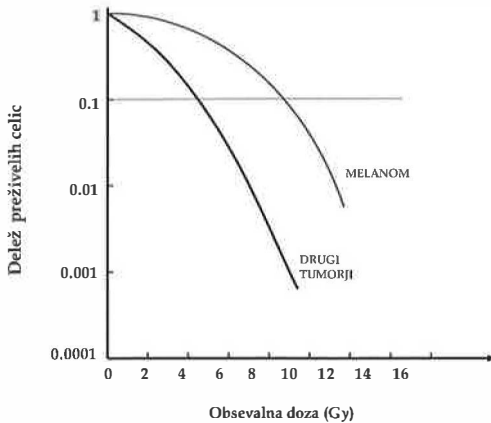
Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma je bilo desetletja predmet kontroverznih strokovnih diskusij. Odkar je Paterson v 30-ih letih preteklega stoletja opredelil melanom kot radiorezistenten tumor,¹ so v literaturi navajali nasprotujoča si poročila, temelječa predvsem na kliničnih opažanjih, ki so bodisi potrjevala bodisi zanikala omenjeno kategorizacijo melanoma. Danes velja radioterapija za najuspešnejšo nekirurško metodo zdravljenja melanoma. Delež odgovorov po obsevanju npr. zasevkov me-

lanoma znaša med 50% in 85%, medtem ko je delež popolnih in trajnih odgovorov po obsevanju lezij <1 cm kar 70–80%.^{2,3}

Radiobiološka izhodišča

Šele kvantitativni poskusi z obsevanjem na kulturah melanomskih celic so omogočili razumeti pregovorno odpornost melanoma na obsevanje. Analiza krivulj preživetja celic različnih vrst človeških tumorjev, predhodno obsevanih s konvencionalnim odmerkom 2 Gy, je povprečen melanom razvrstila v skupino skrajno radiorezistentnih tumorjev.⁴ Razlog gre iskati v značilni obliki krivulje preživetja melanomskih celic po obsevanju, z značilno široko »ramo« v nizkodoznem območju krivulje, ki je rezul-

Naslov avtorja: izr. prof. dr. Primož Strojan, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; Tel.: +386 1 5879 110, Fax: +386 1 5879 400, Elektronska pošta: pstrojan@onko-i.si



Slika 1. Krivulja preživetja celic melanoma po obsevanju. Enak delež celic, preživelih po obsevanju (črtkana črta), je v primeru melanoma dosežen po uporabi znatno višjega odmerka, kot pri večini drugih vrst raka. Ta razlika se odraža v značilni široki »rami« v nizkodoznem območju krivulje, ki je rezultat intrinzične zmožnosti celic melanoma popraviti z obsevanjem povzročene okvare.

tat intrinzične zmožnosti celic melanoma popraviti z obsevanjem povzročene okvare (Slika 1).⁵ Logičen zaključek teh opažanj je bila predpostavka o večji učinkovitosti visokih odmerkov (≥ 4 Gy) obsevanja, ki je bila predmet analiz v številnih retrospektivnih raziskavah. Visoki deleži lokalne in področne kontrole bolezni po obsevanju makroskopske bolezni^{2,3} in v primeru dopolnilnega, pooperativnega obsevanja^{6,7} potrjujejo učinkovitost visokih dnevni odmerkov doze. Dvom vnašajo rezultati edine prospektivne randomizirane raziskave RTOG 83-05 iz 80-ih let preteklega stoletja, v kateri se delež odgovorov po obsevanju makroskopske bolezni z dnevni odmerkom 2,5 Gy oziroma 8 Gy ni razlikoval. Žal o trajanju odgovora v eni in drugi skupini, ki bi edini omogočal stvarno oceno učinkovitosti preučevanih načinov frakcioniranja obsevanja, avtorji ne poročajo.⁸ Danes velja, da naj bo izbor velikosti dnevnega odmerka obsevanja prilagojen bolnikovi splošni kondiciji, namenu zdravljenja (pa-

liativno oziroma kurativno zdravljenje) in predvsem obsevanemu področju, tj. njegovi velikosti in umeščenosti. Dnevni odmerki doze naj bi bili manjši v primeru večjih obsevalnih polj, predvsem v področju dimelj in pazduh, kjer obstaja večja verjetnost poobsevalne otekline priležnega uda, zlasti kadar obsevanje sledi predhodni operaciji. V vseh ostalih primerih, še posebej kadar je obsevanje paliativne narave, naj bi bili dnevni odmerki doze višji, do 10 Gy.

Kdaj obsevamo?

Indikacije za obsevanje pri melanomu lahko razdelimo v tri skupine:

- obsevanje kot prvo zdravljenje
- pooperativno obsevanje
- obsevanje kot del paliativnega zdravljenja

Obsevanje kot prvo zdravljenje

Obsevanje kot prvo zdravljenje je primerno, kadar bolnikovo splošno zdravstveno stanje zaradi pridruženih bolezni ne dopušča obsežnejšega kirurškega posega, ali kadar bolnik predlagano operacijo odkloni. Ko govorimo o primarni kožni leziji je radioterapija izjemno redka alternativa kirurški odstranitvi tumorja. Ta po pravilu poteka v lokalni anesteziji in je za bolnika manj obremenjujoča (enkratno dejanje) ter cenejša, kot ponavljajoče se obsevanje.

Kot prvo zdravljenje nastopa radioterapija pogosteje takrat, kadar bi načrtovana kirurška odstranitev tumorja povzročila hujše ali že kar nesprejemljive kozmetične ali funkcionalne okvare. To se dogaja predvsem pri nekaterih podvrsteh melanoma v področju glave in vratu, kot sta obsežen *lentigo maligna* melanom kože obraza in mukozni melanom, zlasti pri starejših bolnikih.^{9,10} Seveda velja v vseh naštetih primerih trdna soodvisnost med velikostjo obsevanega tumorja in učinkom.^{2,3}

Pooperativno obsevanje

V primeru primarne kožne lezije, vključno dezmodoplastične (neurotropne) in različne melanoma, obsevamo operirano področje (operativno polje z ležiščem tumorja) le izjemoma, bodisi kadar kirurg med operacijo ni odstranil vsega tumorskega tkiva, ponovna operacija pa ni več možna, bodisi po sicer uspešni (ponovni) kirurški odstranitvi zgodnje ponovitve bolezni ali multiplih recidivnih tumorjev na mestu predhodne operacije.^{6,11} Sem sodijo tudi primeri biološko bolj agresivnih primerov melanoma, ki jih razpozna patolog pri pregledu med operacijo odstranjenega tkiva. Takšne tumorje opredeljuje bodisi širjenje melanomskih celic vzdolž živčnih vlaken (perineuralna invazija) bodisi prisotnost manjših vključkov tumorskih celic, t.i. satelitov v bližnji okolici odstranjenega tumorja (satelitoza).⁶ Navedene indikacije so aktualne predvsem v primeru velikih primarnih tumorjev področja glave in vratu, katerih lega zaradi kozmetičnih zadržkov in nevarnosti funkcijskih okvar kirurgu ne dovoljuje izreza dovolj širokega varnostnega robu okoli samega tumorja. Nasprotno pa je pooperativno obsevanje indicirano v večini primerov sicer uspešne kirurške odstranitve mukoznega melanoma, saj je lokalna kontrola bolezni po sami operaciji le 40 – 60%. Obsevamo vedno, kadar se tumor razrašča v nosni ali obnosni votlinah, v primeru lokalno napredovale bolezni, ugotovljene perineuralne invazije ter tumorske infiltracije kirurških robov.¹⁰

Po operaciji najpogosteje obsevamo ležišče področnih bezgavk. Zasevanje melanoma v področne bezgavke je pogost pojav, ki dramatično zniža preživetje bolnikov, in je povezan z debelino primarnega tumorja.¹² Čeprav randomizirana raziskava, ki bi vrednotila učinkovitost pooperativnega obsevanja področnih zasevkov še ni bila izvedena, obstaja v literaturi dovolj prepričljivih dokazov za rutinsko uporabo adjuvantne

radioterapije. Kadar je prisotna razrast melanoma preko bezgavčne kapsule v okolno maščevje ali so z melanomom preraščene ≥ 4 bezgavke oziroma meri največja prizadeta bezgavka ≥ 3 cm, je verjetnost ponovitve bolezni v operativnem polju 30-50% in je večja v primeru zasevkov na vratu kot npr. v dimljah ali pazduhi. Analize retrospektivnih in prospektivno zbranih podatkov so dokazale, da obsevanje uspešno izniči negativen vpliv zgoraj navedenih dejavnikov, ki povečujejo tveganje za lokalno ponovitev bolezni po sami operaciji. Po izkušnjah pooperativno obsevanje zniža delež ponovitev v operativnem polju na okoli 10% ali manj. Žal je verjetnost sistemske razširitve bolezni kljub adjuvantnemu obsevanju še vedno visoka, približno 50%, še posebej pri bolnikih z >10 z melanomom preraščenimi področnimi bezgavkami.

Naslednji pomislek, ki ga je potrebno upoštevati pri odločitvi o vključitvi dopolnilnega (adjuvantnega) obsevanja v načrt zdravljenja, je tveganje za nastanek trdovratne otekline – limfedema, ki je visoko predvsem v primeru obsevanja dimelj in sprejemljivo nizko po obsevanju vratu.^{7,13} Kljub naštetemu je preprečitev področne ponovitve bolezni po predhodni kirurški odstranitvi zasevkov za bolnike ključno. Nekontrolirana razrast melanoma v področnih bezgavkah, z razpadom tkiva, okužbo, krvavitvijo, bolečino, oteklino in omejeno gibljivostjo prizadetega dela telesa je za bolnika skrajno neprijetna, obremenjujoča in pomembno krni kakovost preostanka njegovega življenja (Slika 2).

Navedena opažanja so omogočila natančneje opredeliti skupino bolnikov, ki po operaciji področnih zasevkov potrebujejo dopolnilno radioterapijo. To so bolniki z nepopolno odstranjeno boleznijo, večjim številom (≥ 4) ali velikimi (≥ 3 cm), z melanomom preraščenimi bezgavkami, ter bolniki, pri katerih melanomsko tkivo prerašča bezgavčno ovojnico. Pri bolnikih z zasevki v dimljah je



Slika 2. Napredovala področna bolezen. Kljub temu, da je delež bolnikov s področno boleznijo, pri katerih se bodo razvili zasevki tudi drugod po telesu, kar 50%, je učinkovito zdravljenje področne bolezni zanje nadvse pomembno. Nekontrolirana razrast melanoma v področnih bezgavkah, z razpadom tkiva, okužbo, krvavitvijo, bolečino, oteklino in omejeno gibljivostjo prizadetega dela telesa je za bolnika skrajno neprijetna, obremenjujoča in pomembno krni kakovost preostanka bolnikovega življenja. (foto: <http://www.skincarephysicians.com/skincancernet/melanoma.html>)

kriterij za napotitev na pooperativno obsevanje bolj ohlapen, medtem ko je ta v primeru zasevkov na vratu ostrejši, zlasti v primeru tehnično neustrezno izvedene operacije.

Danes kirurg z biopsije varovalne bezgavke s precejšnje zanesljivostjo ugotavlja prisotnost otipu ter slikovnim in funkcionalnim diagnostičnim metodam nezaznavnih vključkov tumorskih celic, zato je radioterapija, kot sicer zelo učinkovit način elektivnega zdravljenja melanoma, izgubila nekdanjo veljavo. Ko z biopsijo varovalne bezgavke

uspemo dokazati prisotnost zasevkov melanoma v področnih bezgavkah, sledi operacija, v nasprotnem dodatno zdravljenje ni potrebno. Kadar bolnik za dodaten kirurški poseg, ki je obsežnejši kot predhodna biopsija varovalne bezgavke, ni sposoben ali pa predlagano operacijo odkloni, lahko obsevanje uspešno nadomesti operacijo.¹⁴ Enako velja za primere, ko je bila prva operacija na vratu izvedena tehnično neustrezno (npr. nodektomija) in bi bil potreben ponoven, obsežnejši operativni poseg.¹⁵

Obsevanje kot del paliativnega zdravljenja

Radioterapija je uveljavljena metoda zdravljenja vseh vrst zasevkov melanoma. Najpogosteje obsevamo kožne, podkožne, bezgavčne, kostne, možganske pa tudi druge vrste zasevkov melanoma, kadar kirurška odstranitev ni možna (neoperabilni zasevki) ali smiselna (slabo splošno stanje bolnika, večje število zasevkov, sočasna prisotnost zasevkov v več organih). Namen obsevanja zasevkov je po pravilu paliativen: cilj takega zdravljenja ni podaljšati življenje ali celo ozdraviti bolnika, temveč zmanjšati njegove težave, ki jih povzročajo bolezni.

Pričakovati je, da se bo po obsevanju zmanjšalo ali popolnoma izginilo približno dve tretjini kožnih, podkožnih in bezgavčnih zasevkov. Tako je mogoče pričakovati zmanjšanje skoraj vseh obsevanih zasevkov velikosti ≤ 1 cm in le petine zasevkov > 5 cm (Slika 3).^{2,3,8} Podobno velja za obsevanje cele glave zaradi multiplih možganskih zasevkov: čeprav radioterapija skupaj s sočasno aplikacijo kortikosteroidov podaljša srednje preživetje bolnikov v povprečju le za mesec ali dva, zmanjša težave pri večini, pri 60-70% bolnikov pa doseže merljivo (a prehodno) izboljšanje splošnega stanja. Dolgotrajen nadzor zasevkov v možganih po takem zdravljenju je le malo verjeten; večina bolnikov umre z znaki napredovale intrakranialne bolezni.¹⁶ Zelo učinkovito pa je obsevanje pri

bolnikih s solitarnim zasevkom ali z največ tremi manjšimi zasevki melanoma v možganih. Z izjemno natančnim ciljanim obsevanjem, t.i. stereotaktično radiokirurgijo, ki ji običajno sledi še obsevanje cele glave (z namenom uničiti morebitne mikrozasevke drugod v možganih), je mogoče doseči uničenje ali zaustavitev rasti tako obsevanih zasevkov v kar 90% (Slika 4). V tem primeru je preživetje bolnikov daljše, vzrok smrti pa so običajno zasevki izven centralnega živčnega sistema.^{16,17} Marsikje stereotaktična radiokirurgija že uspešno izpodriva za bolnike pogosto bolj obremenjujočo operacijo.

Uspešno je tudi paliativno obsevanje kostnih zasevkov, ki odpravi bolečino v 60% primerov. V primeru patoloških zlomov dolgih kosti obsevanje pogosto dopolnjuje predhodno kirurško stabilizacijo mesta zloma.¹⁸ Radioterapijo uporabljamo v paliativne namene tudi po laminektomiji in kirurški odstranitvi (dela) zasevka, ki pritiska na hrbtenjačo, saj radioterapija pomembno podaljša čas do ponovne razrasti tumorja in pojava za bolnika skrajno obremenjujočih simptomov in znakov.¹⁹

Kako obsevamo?

Izbor obsevalne naprave, na kateri bomo bolnika obsevali, je odvisen od lege tumorja

(oziroma zasevka ali področja) in njegove velikosti (Slika 5).^{20,21} Večino kostnih in možganskih zasevkov obsevamo z enostavnejšimi obsevalnimi tehnikami in napravami, ki tvorijo nizkoenergijske fotonske žarke (1,25-5 MV). Za obsevanje tumorjev na koži uporabljamo rentgensko terapevtsko napravo, ki tvori manj prodorne fotonske žarke (10-150 kV), ali elektronski snop linearnega pospeševalnika (6-18 MeV). Za obsevanje področja vratu, dimelj, pazduh, trebuha in prsnega koša pa uporabljamo kompleksnejše obsevalne tehnike in visoko zmogljive linearne pospeševalnike, ki tvorijo visokoenergijske fotonske žarke (6-18 MV) (Slika 3). Povsod tam, kjer po obsevanju ni pričakovati razvoja otekline (področje glave in vratu, kožni zasevki), obsevamo z večjimi dnevnimi odmerki doze (4-6 Gy), kot jih sicer uporabljamo pri obsevanju drugih vrst raka (1,8-2 Gy). V drugih primerih (pazduhe, dimlje) je dnevni odmerek doze nižji, vendar v večini primerov še vedno višji, kot običajno (2,4-3 Gy). Kadar je namen obsevanja paliativen, so dnevni odmerki doze prav tako višji (3-10 Gy), celokupna doza obsevanja pa nižja (10-30 Gy), kot npr. pri pooperativnem obsevanju (30-60 Gy). V rabi so kratki obsevalni režimi, ki v kar najmanjši meri krnijo že tako zmanjšano kvaliteto bolnikovega življenja in hkrati



Slika 3a,b. Obsevanje kožnih in podkožnih zasevkov. Radioterapija je preverjeno učinkovit način zdravljenja zasevkov melanoma v različnih delih telesa. Pričakovati je, da se bo po obsevanju zmanjšalo ali popolnoma izgnilo približno dve tretjini kožnih, podkožnih oziroma bezgavčnih zasevkov. Tako je mogoče pričakovati zmanjšanje skoraj vseh obsevanih zasevkov velikosti ≤ 1 cm in le petine zasevkov > 5 cm. (foto: prim. mag. Boris Jančar, dr. med.)



Slika 4. Stereotaktična radiokirurgija. Kot metodo izjemno natančnega obsevanja majhnih področij v možganih uporabljamo stereotaktično radiokirurgijo, kadar je število zasevkov melanoma v možganih omejeno (do 3) in so ti dovolj majhni (do 3 cm), kadar ni ugotovljene aktivne bolezni drugod po telesu, bolnikovo splošno stanje pa je dovolj dobro, da lahko upravičeno pričakujemo tudi daljše preživetje. Uničenje ali zaustavitev rasti na ta način obsevanih zasevkov je kar 90%, vzrok smrti pri teh bolnikih so običajno zasevki izven centralnega živčnega sistema. (foto: Attila Šarvari, univ. dipl. fiz.)

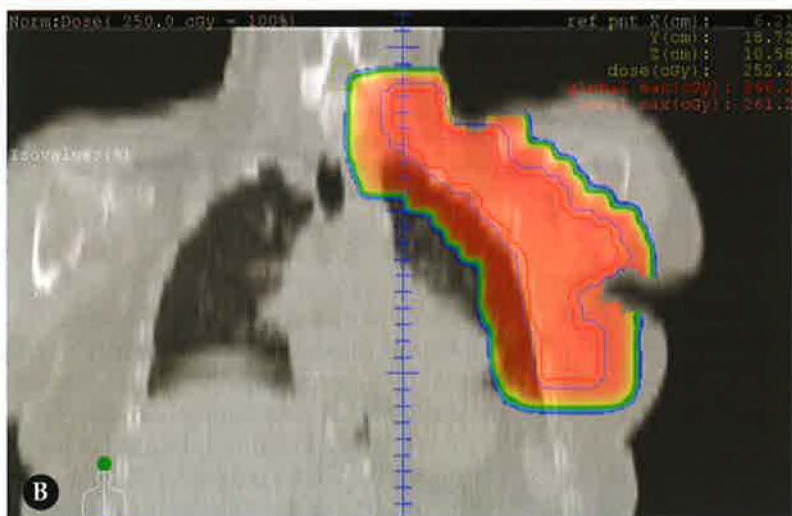
omogočajo, da bolnik preživi čim več časa v krogu svojih bližnjih, izven bolnišnice.^{20,21}

Neželeni učinki obsevanja

Žal obsevanje ne učinkuje samo na tumor, temveč na vsa tkiva, ki so zajeta v obsevalnem polju. Kakšni bodo stranski učinki obsevanja, je torej odvisno od tega, katero področje obsevamo oziroma katere vrste tkiv ležijo v neposredni bližini obsevanega tumorja. Pogostnost in stopnja izraženosti

neželenih učinkov določa režim obsevanja z velikostjo dnevnega odmerka doze in celokupne doze, obsevalna tehnika in individualna, genetično pogojena dovzetnost posameznika za obsevalno poškodbo.²²

Že med obsevanjem se običajno pojavijo vnetje sluznic (radiomukozitis), kože (radiodermatitis), parenhimskih tkiv (npr. pljuč ali jeter) ter spremembe v sestavi in količini izločene sline oziroma sluzi (t.i. akutni stranski učinki obsevanja). Te spremembe povzročajo občutek pekočine, ki se lahko stopnjuje do hude bolečine, ob nepravilni negi pa stanje



Slika 5a,b. Izbor obsevalne naprave in tehnike je odvisen od lege tumorja (oziroma zasevka ali področja) v telesu in njegove velikosti. Z obsevanjem na sodobnih obsevalnih napravah in s sodobnimi obsevalnimi tehnikami (npr. 3-dimenzionalna konformna tehnika, ki temelji na z računalniškimi tomografom podprtim načrtovanjem zdravljenja), z vrsti bolezni prilagojenim režimom doznega odmerjanja (v primeru melanoma uporabljamo višje dozne odmerke kot pri večini drugih vrst raka) ter ob doslednem upoštevanju indikacij, koristimo znatnemu delu bolnikov, ki so zdravljeni (tudi) z radioterapijo.

dodatno poslabšajo okužbe. Slina in sluzni izločki postanejo gosti in lepljivi, zmanjša se tudi njihova količina. Te spremembe privedejo do izgube baktericidnega in vlažilnega delovanja sline oziroma služi ter do sprememb v sestavi lokalne mikroflore in pogostih, zlasti glivičnih okužb sluznic.

Neželeni učinki, ki se razvijejo po koncu obsevanja, lahko tudi mesece ali leta pozneje (t.i. kasne ali kronične okvare), so posledica z obsevanjem spodbujenega razraščanja vezivnega tkiva in kancerogeneze. Koža lahko postane tanjša, njena pigmentacija spremenljiva, podkožje očvrsti. Podobne spremembe so lahko vidne tudi na sluznicah obsevanega področja. Delovanje sluznih in drugih žlez ter slinavk je spremenjeno in postane vir številnih nevšečnosti, s katerimi se srečuje bolnik. Po obsevanju pazduh in dimelj se zaradi motenj v limfnem krogotoku lahko pojavi na priležnem udu trdovratna otekline različne intenzivnosti, po obsevanju pljuč je pogosto okrnjena njihova dihalna funkcija ipd. V nasprotju z akutnimi neželenimi učinki, ki po koncu zdravljenja izzvenijo, so kronične okvare tkiv nepopravljive in se z leti lahko še stopnjujejo. Najhujši stranski učinek obsevanja – nastanek novega malignoma v obsevanem področju – je skrajno redek pojav, še posebej pri melanomu: pri večini obsevanih bolnikov z melanomom je pričakovano preživetje (pre)kratko za razvoj in razrast novega, z obsevanjem izzvanega malignoma.²²

Zaključki

Kirurgija je temeljni način zdravljenja melanoma, ki potrebuje dopolnitev vedno, kadar popolna odstranitev tumorja ni možna ali kadar patolog pri pregledu odstranjenega tkiva ugotovlja prisotnost neugodnih napovednih dejavnikov, ki povečujejo tveganje za ponovitev bolezni v operativnem

polju. Radioterapija se je v teh primerih, kakor tudi pri paliativnem zdravljenju zasevkov melanoma, izkazala kot učinkovita in je nenadomestljiva pri multidisciplinarni obravnavi te bolezni. Kljub pričakovani heterogenosti v odgovoru bolezni na obsevanje zdravljenje s sodobnimi obsevalnimi napravami, tehnikami in režimi ter ob doslednem upoštevanju indikacij koristi znatnemu delu obsevanih bolnikov.

Literatura

1. Paterson R. Classification of tumours in relation to radiosensitivity. *Br J Radiol* 1933; **6**: 218-33.
2. Overgaard J, Overgaard M, Vejby Hansen P, von der Maase H. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1986; **5**: 183-92.
3. Bentzen M, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Hansen PV, Vondermaase H, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; **16**: 169-82.
4. Fertil B, Malaise EP. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines in correlation with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; **11**: 1699-707.
5. Rofstad EK. Radiation sensitivity *in vitro* of primary tumors and metastatic lesions of malignant melanoma. *Cancer Res* 1992; **52**: 4453-7.
6. Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; **88**: 88-94.
7. Ballo MT, Merrick IR, Cormier JN, Myers JN, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**: 106-13.
8. Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **20**: 429-32.
9. Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; **9**: 1019-21.

10. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Vilaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005; **28**: 626-30.
11. Arora A, Lowe L, Su L, Rees R, Bradford C, Cimmino VC, et al. Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer* 2005; **104**: 1462-7.
12. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3622-34.
13. Burmeister BH, Smithers BM, Burmeister E, Baumann K, Davis S, Krawitz H, et al. A Prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma - Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) study 96.06. *Radiother Oncol* 2006; **81**: 136-42.
14. Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, Garden AS, Diaz EM, Gershenwald JE, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer* 2004; **100**: 383-9.
15. Ballo MT, Garden AS, Myers JN, Lee JE, Diaz EM, Sturgis EM, et al. Melanoma metastatic to cervical lymph nodes: can radiotherapy replace formal dissection after local excision of nodal disease? *Head Neck* 2005; **27**: 718-21.
16. Douglas JG, Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; **29**: 518-24.
17. Casar B, Strojan P. Stereotaktična tehnika v radioterapiji. *Onkologija* 2003; **7**: 12-4.
18. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1423-36.
19. Klimo P Jr, Kestle JR, Schmidt MH. Clinical trials and evidence-based medicine for metastatic spine disease. *Neurosurg Clin N Am* 2004; **15**: 549-64.
20. Čarman J, Oblak I, Strojan P. Obsevalne naprave za teleradioterapijo na Oddelku za radioterapijo Onkološkega inštituta Ljubljana. *Onkologija* 2006; **10**: 46-9.
21. Strojan P. Radioterapija: zdravljenje z obsevanjem. *Okno* 2003; **17**: 11-6.
22. Zobec Logar HB, Jančar B, Paulin-Košir MS, Smrdel U, Velenik V, Zadavec-Zaletel, L. Pozne posledice zdravljenja z obsevanjem. In: Grabljevec K, Žgajnar J, Novaković S, Zakočnik B, editors. *Rehabilitacija po zdravljenju raka: zbornik*. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, Združenje za fizikalno in rehabilitacijsko medicino Slovenskega zdravniškega društva, Onkološki inštitut, Inštitut RS za rehabilitacijo, Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2007. p. 22-33.

Elektrokemoterapija pri lokalnem zdravljenju napredovalega melanoma

Gregor Šerša, Zvonimir Rudolf, Snežna M Paulin-Košir, Janja Ocvirk, Maja Čemažar, Simona Kranjc, Breda Slekovec-Kolar, Marko Snoj

Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Elektrokemoterapija je način zdravljenja raka, ki združuje uporabo standardnih kemoterapevtikov in aplikacijo električnih pulzov na območje tumorja. Z električnimi pulzi povzročimo destabilizacijo celične membrane in s tem omogočimo lažje vstopanje citostatikov v celico, ki sicer slabo prehajajo skozi membrano. Tako se na mestu, kamor dovedemo električne pulze, večkrat poveča citotoksičnost citostatikov, kot sta cisplatin in bleomicin, s tem pa se poveča tudi njihova protitumorska učinkovitost. Zaradi selektivno povečanega vnosa samo na območju tumorja, je terapevtski indeks elektrokemoterapije zelo dober: dobra je namreč lokalna protitumorska učinkovitost brez stranskih pojavov, lokalnih ali sistemskih, zaradi kemoterapevtikov ali zaradi električnih pulzov. Po številnih predkliničnih raziskavah je bila elektrokemoterapija preizkušena tudi v mnogih kliničnih raziskavah.

Zaključki. Elektrokemoterapija je učinkovita na več histološko različnih tumorskih nodulih v koži ali podkožju, predvsem pa pri melanomu s 60–80 % objektivnih odgovorov tumorjev. Na voljo je nov generator električnih pulzov s pripadajočimi elektrodami, pripravljeni pa so tudi standardni postopki za zdravljenje z elektrokemoterapijo. S tem je omogočeno, da elektrokemoterapija postane standardno zdravljenje v onkologiji za uspešen lokalni nadzor rasti kožnih in podkožnih lezij melanoma.

Ključne besede: melanom, elektrokemoterapija, indikacije

Kaj je elektrokemoterapija?

Kemoterapija čvrstih tumorjev je učinkovita, če kemoterapevtiki vstopijo v tumorske celice in dosežejo svoje znotrajcelične tarče za citotoksično delovanje. Zato morajo po krvi priti do tumorja, tumorskih celic in skozi celično membrano v celico. Nekateri citostatiki, kot sta cisplatin in bleomicin, težko vstopajo v celico, ker je njihov tran-

sport preko celične membrane otežen. Ko pa so v celici, imajo učinkovito citotoksično delovanje.

Za povečanje vnosa citostatikov in prepustnost celičnih membran je na voljo več načinov, od kemičnih do fizikalnih. Med fizikalnimi je najbolj znana elektroporacija, ki jo že dalj časa uporabljamo pri delu na celičnih kulturah *in vitro* za vnašanje kemičnih spojin in tudi gole DNA. V zadnjih desetih letih je postala elektroporacija izvedljiva tudi *in vivo*, s primernimi električnimi pulzi, ki jih dovedemo na mesto, kjer želimo povečati prepustnost celičnih membran celic v tkivu.

Elektroporacija celic s pravokotnimi električnimi pulzi poveča citotoksičnost cisplatinu za 80-krat in bleomicinu za 800-krat.^{1,2} To izredno povečanje citotoksičnosti teh dveh citostatikov je možno tudi *in vivo* pri zdravljenju tumorjev. Kombinacijo zdravljenja s citostatiki in električnimi pulzi imenujemo **elektrokemoterapija**. Predklinične raziskave elektrokemoterapije s cisplatinom ali bleomicinom so pokazale, da je izredno učinkovita. Uporabljamo majhne odmerke citostatikov, ki nimajo stranskih učinkov in sami še nimajo protitumorskega učinka. Električne pulze dovedemo na tumor takrat, ko je v tumorju največja koncentracija citostatika. Tako dosežemo popolne odgovore tumorja na zdravljenje. Protitumorska učinkovitost je bila dokazana na različnih vrstah tumorjev, od sarkomov, karcinomov do melanoma ter na različnih živalih, kot so laboratorijske miši in podgane in v veterinarski medicini psi in konji.^{3,4}

Mehanizmov delovanja elektrokemoterapije je več. Elektroporacija povzroči povečanje koncentracije citostatikov v tumorskih celicah in s tem večjo citotoksičnost. Z električnimi pulzi, dovedenimi na tumor selektivno, v žilju tumorja začasno, a učinkovito ustavimo krvni pretok, bolj kot v normalnih tkivih, kjer je žilje bolje organizirano. S to začasno zaporo podaljšamo čas zadrževanja in delovanja citostatika v tumorju. Ker pa z električnimi pulzi elektroporiramo vse celice v tumorju, z elektrokemoterapijo povzročimo tudi poškodbe endotelija žil v tumorju in s tem na tumor delujemo žilnorazdiralno. Ta učinek bistveno prispeva k učinkovitosti elektrokemoterapije. S sproščanjem antigenov iz tumorskih celic pa se sproži še imunski odgovor, ki dodatno prispeva k protitumorski učinkovitosti elektrokemoterapije.^{4,5}

Klinične raziskave elektrokemoterapije

Prva klinična raziskava elektrokemoterapije z bleomicinom je bila objavljena leta

1991. Dokazala je, da je elektrokemoterapija učinkovita za lokalni nadzor rasti kožnih metastaz tumorjev glave in vratu.⁶ Izsledki te prve raziskave raziskovalne skupine z Inštituta Gustave Roussy v Villejuifu, pod vodstvom dr. Lluisa M. Mira, so spodbudili tudi nas in še druge skupine, da smo na podlagi svojih predkliničnih raziskav začeli s kliničnimi raziskavami. Pionirji elektrokemoterapije so tako bili onkološki centri v Villejuifu in Toulousu v Franciji, skupina v Tampu v ZDA in skupina na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. V zadnjem času so klinične izkušnje z elektrokemoterapijo pridobili še nekateri drugi centri po svetu, na Danskem, Japonskem, v Mehiki, Avstriji, Italiji in Španiji.

Do sedaj je bilo v kliničnih raziskavah elektrokemoterapije zdravljenih več sto bolnikov.⁷⁻¹⁰ Glavnina bolnikov je imela kožne metastaze melanoma, zdravljeni pa so bili tudi bolniki z metastazami karcinomov glave in vratu, raka dojke, kožnih karcinomov in nekaj primerov s kožnimi metastazami hipernefroma, ovarijskega karcinoma in Kaposijevoga sarkoma.^{8,10} Rezultate vseh objavljenih kliničnih raziskav lahko povzamemo v ugotovitvi, da so dokazale zelo dobro protitumorsko učinkovitost elektrokemoterapije z bleomicinom in tudi s cisplatinom. Odstotek objektivnih odgovorov na zdravljenje je bil okrog 80%, izmed teh kar 70% popolnih ozdravitev tako zdravljenih tumorskih nodulov.^{8,10}

Protokol zdravljenja

Podrobno so postopki za zdravljenje z elektrokemoterapijo opisani v priporočilih, objavljenih v *European Journal of Cancer Supplements*, november 2006¹¹, na tem mestu pa jih na kratko povzemamo.

Z elektrokemoterapijo lahko zaenkrat zdravimo kožne in podkožne tumorske nodule. Pred aplikacijo citostatika se glede

na število in velikost nodulov ter na bolnikovo splošno stanje odločimo za lokalno ali sistemsko anestezijo. Izbira citostatika ni povezana s histološkim tipom tumorja, temveč s številom in velikostjo nodulov. Citostatik vbrizgamo intravensko ali intratumorsko in nato na tumor dovedemo električne pulze. Po intravenskem vbrizganju moramo dovesti električne pulze na tumor v 8–28 minutah, po intratumorskem vbrizganju citostatika pa takoj, oziroma v petih minutah. Za aplikacijo električnih pulzov uporabljamo generator električnih pulzov. Tega je razvil evropski konzorcij v okviru projekta, ki ga je Evropska skupnost financirala prav za zdravljenje z elektrokemoterapijo. Generator električnih pulzov CLINIPORATOR™ je varen in zanesljiv ter registriran za delo v kliničnem okolju. Za dovajanje električnih pulzov so na voljo različne elektrode, od ploščatih za manjše

tumorje do igelnih za zdravljenje večjih tumorjev (3 cm v premeru in tudi več ob ponavljajočih terapijah) (Slika 1).

Elektrokemoterapija ne povzroča stranskih pojavov, saj so odmerki citostatikov manjši od sicer uporabljenih v kemoterapevtskih shemah. Bleomicin lahko injiciramo intravensko v enkratnem odmerku 15.000 IU/m² ali intratumorsko 250–1000 IU/cm³ tumorja, cisplatin pa intratumorsko v odmerku 0,5–2 mg/cm³ tumorja. Neželjeni stranski pojavi ob dovajanju električnih pulzov na tumor so kontrakcije spodaj ležečih mišic. Uporabljamo pravokotne električne pulze napetosti 1100 do 1300 V/cm, dolžine 100 μs in frekvence 1 Hz ali 5 kHz. Pri standardnem zdravljenju z osmimi električnimi pulzi pride do kontrakcije mišic, kar je za bolnika razmeroma neprijetno in lahko tudi boleče. Vendar pa bolečina preneha takoj po koncu dovajanja električnih pulzov (~8



Slika 1. Postopek zdravljenja kožnih tumorskih nodulov z elektrokemoterapijo. **A.** Metastaza melanoma premera 1,5 cm pred zdravljenjem. **B.** Bolečine zaradi aplikacije električnih pulzov lahko preprečimo s splošno ali lokalno anestezijo. **C.** Citostatik (bleomicin ali cisplatin) injiciramo intratumorsko; bleomicin lahko damo v venski infuziji. **D.** Aplikacija električnih pulzov. **E.** Po zdravljenju se poznajo sledi kjer so bile prislonjene elektrode. **F.** Generator električnih pulzov CLINIPORATOR™ proizvajalca IGEA, s. r. l., Carpi, Italija, je bil razvit v evropskem projektu za zdravljenje bolnikov z elektrokemoterapijo in elektrogensko terapijo. Električne pulze dovedemo na tumor z različnimi elektrodami, ploščatimi ali igelnimi.

sekund). Pri uporabi električnih pulzov pri frekvenci 5 kHz je kontrakcija samo ena, skrajša se čas dovajanja pulzov.

Učinek elektrokemoterapije po enkratnem zdravljenju je popolno izginotje tumorskega nodula, kadar je zdravljenje primerno izvedeno.¹⁰ Popolni odgovori tumorjev na zdravljenje z elektrokemoterapijo so običajno trajni, z dobrim kozmetičnim učinkom. Pri večjih nodulih ter pri ponovno izraslih nodulih pa lahko zdravljenje z elektrokemoterapijo ponovimo, običajno v 4-8 tedenskem intervalu (Slike 2,3,4).^{8,9}

Indikacije za zdravljenje z elektrokemoterapijo

Elektrokemoterapija je paliativni pristop za učinkovit lokalni nadzor kožnih in pod-

kožnih metastaz melanoma, velikosti do treh centimetrov. Izvajamo jo lahko ambulantno, zato je hiter in cenen terapevtski postopek. Izkušnje centrov, ki uporabljajo elektrokemoterapijo v kliniki, lahko strnemo na nekaj indikacij, kjer jo lahko s pridom uporabljamo:

- Je učinkovit postopek za zdravljenje solitarnih ali multiplih tumorskih nodulov v koži ali podkožju različnih histologij.^{8,10}
- Je zdravljenje, ki poveča kakovost življenja pri bolnikih in bolnicah z napredovalo boleznijo.⁸⁻¹⁰
- Je terapija izbora pri tumorjih, ki so znova izrasli na mestu predhodnega zdravljenja (po kirurškem posegu ali v obsevalnem polju po radioterapiji).¹⁰
- Je neoadjuvantno zdravljenje kot cito-reduktivna terapija pred standardnim zdravljenjem.¹²



Slika 2. Učinek enkratne elektrokemoterapije s cisplatinom na podkožni metastazi bolnika z melanomom. Dvanajst tednov po zdravljenju je tumorski nodule v popolnem odgovoru, s pigmentacijo in dobrim kozmetičnim učinkom.



Slika 3. Primer dobrega lokalnega nadzora rasti dveh podkožnih metastaz na nogi bolnice z melanomom. Nodul številka 1 je bil zdravljen enkrat z elektrokemoterapijo s cisplatinom; tudi eno leto po zdravljenju je bil odgovor na zdravljenje popoln, z dobrim kozmetičnim učinkom. Nodul številka 2 je bil v dvomesečnih intervalih trikrat zdravljen z elektrokemoterapijo. Po vsakem zdravljenju je bil odgovor dober, čeprav je med zdravljenjem tumorski nodul znova izrastle. Eno leto in pol po končanem zdravljenju ni prišlo do ponovne izrasti tumorskih nodulov.

- Je organe ohranjajoče zdravljenje.^{12,13}
- Je uporabno zdravljenje pri krvavečih tumorjih (ustavitev pretoka krvi v tumorjih) in v nekaterih primerih zmanjša stopnjo bolečine, povzročene z rastjo tumorja.^{14,15}

Zaključki

Elektrokemoterapija je učinkovit način zdravljenje kožnih in podkožnih metastaz različnih vrst tumorjev, predvsem pa melanoma. Njene prednosti so možnost ambulantnega zdravljenja ter hitro in enostavno izvajanje. Enkratna terapija v približno 80% zdravljenih nodulih zagotovi dolgotrajen popoln odgovor. V primeru delnih odgo-

vorov je elektrokemoterapijo možno ponavljati v 4-6 tedenskih intervalih z enako učinkovitostjo.^{9,10}

Literatura

1. Belehadek J-Jr, Orłowski S, Poddevin B, Paoletti C, Mir L-M. Electrochemotherapy of spontaneous mammary tumours in mice. *Eur J Cancer* 1991; **27**: 73-6.
2. Serša G, Čemazar M, Miklavčič D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum(II) in mice. *Cancer Res* 1995; **55**: 3450-55.
3. Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. *Acta Physiol Scand* 2003; **177**: 437-47.



Slika 4. Odgovor številnih kožnih metastaz melanoma po elektrokemoterapiji s cisplatinom injiciranim lokalno v tumor. Po dveh tednih so na zdravljenih metastazah nastale kraste, ki so nekaj tednov za tem odpadle. Viden dober protitumorski in kozmetični učinek.

4. Serša G, Čemažar M, Miklavčič D, Rudolf Z. Electrochemotherapy of tumours. *Radiol Oncol* 2006; **40**: 163-74.
5. Mir LM. Bases and rationale of the electrochemotherapy. *Eur J Cancer Suppl* 2006; **4**: 38-44.
6. Mir L-M, Belehradek M, Domenge C, Orlowski S, Poddevin B, Belehradek J Jr, et al. Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial. *C R Acad Sci III* 1993; **313**: 613-8.
7. Gothelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rew* 2003; **29**: 371-87.
8. Serša G. The state-of-the-art of electrochemotherapy before the ESOPE study: advantages and clinical uses. *Eur J Cancer Suppl* 2006; **4**: 52-9.
9. Serša G, Miklavčič D, Čemažar M, Rudolf Z, Pucihar G, Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *Eur J Surg Oncol* 2007; doi:10.1016/j.ejso.2007.05.016
10. Marty M, Serša G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, et al. Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Eur J Cancer Suppl* 2006; **4**: 3-13.
11. Mir LM, Gehl J, Serša G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur J Cancer Suppl* 2006; **4**: 14-25.
12. Snoj M, Rudolf Z, Čemažar M, Jančar B, Serša G. Successful sphincter-saving treatment of anorectal malignant melanoma with electrochemotherapy, local excision and adjuvant brachytherapy. *Anti-Cancer Drugs* 2005; **16**: 345-8.
13. Shimizu T, Nikaido T, Gomyo H, Yoshimura Y, Horiuchi A, Isobe K, Ebara S, Takaoka K. Electrochemotherapy of digital chondrosarcoma. *J Ortop Sci* 2003; **8**: 248-51.
14. Gehl J, Geertsens PF. Efficient palliation of haemorrhaging malignant melanoma skin metastases by electrochemotherapy. *Melanoma Res* 2000; **10**: 585-9.
15. Gehl J, Geertsens PF. Palliation of haemorrhaging and ulcerated cutaneous tumours using electrochemotherapy. *Eur J Cancer Suppl* 2006; **4**: 35-7.

Dopolnilno sistemsko zdravljenje melanoma

Janja Ocvirk

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Melanom, če je odkrit dovolj zgodaj, je ozdravljiva bolezen, medtem ko v bolj napredovalih stadijih ostaja neozdravljiv. Kirurgija je še vedno osnovni način zdravljenja za lokalno, regionalno in izolirano metastatsko bolezen. Tveganje bolnikov z melanomom, debelejšim od 4 mm je za ponovitev bolezni 50%, tveganje bolnikov z zajetimi bezgavkami pa 50-85% in je odvisno od števila zajetih bezgavk. Da bi zmanjšali število ponovitev bolezni pri bolnikih z melanomom z velikim tveganjem, jih dopolnilno zdravimo z interferonom α (IFN α).

Zaključki. IFN α je učinkovit, če ga uporabimo v visokih odmerkih. Zdravljenje z njim traja leto dni. Tako zdravljeni bolniki imajo manj ponovitev bolezni in izboljšano 5-letno celokupno preživetje za 24%. Zdravljenje ima tudi neželene učinke, ki pa so obvladljivi. Ostala zdravila za dopolnilno zdravljenje niso toliko učinkovita, da bi značilno vplivala na preživetje.

Ključne besede: melanom, dopolnilno zdravljenje, IFN α , indikacije, stranski učinki

Uvod

Incidenca melanoma tako v Sloveniji kot v svetu še vedno narašča najhitreje med vsemi rakavimi boleznimi, žal pa z njo v Sloveniji narašča tudi umrljivost. Melanom, odkrit v zgodnjem stadiju, je ozdravljiv, medtem ko je v napredovalem stadiju napoved poteka bolezni še vedno zelo slaba.

Melanom je še vedno velik problem v svojem celotnem kliničnem spektru od pre-vencije in zgodnjega odkrivanja pa vse do zdravljenja visoko rizične in metastatske bolezni. Prenovljen in bolj natančen sistem določanja stadijev je prinesel napredek. Zlasti sta pomembna biopsija varovalne bezgavke, s katero je možno natančenje

določiti stadije, in spoznanje napovednega pomena ulceracije. To nam omogoča, da lahko z večjo natančnostjo napovemo potek bolezni.¹ Dva najpomembnejša napovedna dejavnika za ponovitev bolezni in s tem preživetja sta debelina tumorja po Breslowu in status regionalnih bezgavk.²

Pri bolnikih z melanomom, debelejšim od 4 mm, je tveganje za ponovitev bolezni okoli 50%, pri bolnikih z zajetimi bezgavkami pa 50 – 85% in je odvisno od števila zajetih bezgavk. Na osnovi omenjenih dejavnikov lahko določimo bolnike, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni ter so primerni za adjuvantno zdravljenje in bodo od njega tudi imeli korist.

Dopolnilno zdravljenje

Dopolnilno (adjuvantno) zdravimo bolnike z malignim melanomom z visokim tvega-

Naslov avtorja: dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialist internist onkolog, Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; Tel.: +386 1 5879 611; Fax: +386 1 5879 400, Elektronska pošta: jocvirk@onko-i.si

njem za ponovitev bolezni. To so bolniki s:

- primarnim tumorjem debeline ≥ 4 mm in negativno biopsijo varovalne bezgavke;
- primarnim melanomom debeline 2-4 mm in z ulceracijo ter negativno biopsijo varovalne bezgavke
- katerokoli debelino primarnega tumorja in patološko potrjenimi zasevki v regionalnih bezgavkah.²

V preteklih dvajsetih letih so v okviru kliničnih raziskav, tako randomiziranih kot nerandomiziranih, preizkušali številna dopolnilna zdravljenja bolnikov z melanomom. Med vsemi zdravili je bil najučinkovitejši interferon α (IFN α) in je bil tudi sprejet v standardno zdravljenje. IFN α ima širok spekter pozitivnih učinkov na imunski sistem in lahko pomaga odstraniti melanomske celice, ki so morebiti ostale po operaciji. Izkazuje tudi protitumorsko aktivnost pri metastatski bolezni. Opravljene so bile številne klinične raziskave z različnimi odmerki IFN α in z različno dolгим zdravljenjem.³⁻⁵ Poznamo tri velike klinične raziskave, v katerih so bolnike z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni zdravili z IFN α v visokih odmerkih in jih primerjali s skupinami bolnikov, ki so jih le opazovali. Klinična raziskava Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E1684 je pokazala, da enoletno zdravljenje z IFN α v visokih odmerkih statistično značilno podaljša preživetje in tudi obdobje brez ponovitve bolezni pri visokorizičnih bolnikih (debelina > 4 mm ali pozitivne bezgavke). Bolnike v raziskavi so randomizirali v skupino za zdravljenje z IFN α ali v skupino za opazovanje po operaciji. Zdravljenje z IFN α je značilno podaljšalo preživetje za 9 mesecev in izboljšalo 5-letno preživetje brez bolezni za 42%. Tovrstno zdravljenje izboljša tudi srednje celokupno preživetje za eno leto in celokupno 5-letno preživetje za 24%. Sopotjavi so bili pogosti, včasih tudi zelo izraženi, vendar kljub vsemu rezultati govorijo v prid zdravljenju z IFN α .⁶ Enako

govorijo tudi rezultati v preostalih dveh raziskavah in metaanalizi vseh.^{3,7} Omenjeni rezultati so vodili v registracijo IFN α v visokih odmerkih za zdravljenje bolnikov z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. To zdravljenje je v ZDA in v Evropi postalo standardno in priporočeno.

Intermediarni odmerki IFN α so bili preizkušani v veliki randomizirani klinični raziskavi faze III (EORTC 18952) in kažejo na učinkovitost IFN pri bolnikih stadija IIB-III. Žal pa raziskava ni izkazala za statistično značilno (7,2 % povečanje srednjega intervala brez bolezni; 5,4% povečanje srednjega preživetja).⁸

Opravljene so bile tudi številne druge raziskave z IFN α v nizkih odmerkih pri bolnikih stadija II in III, ki pa niso pokazale nobenih prednosti za podaljšanje preživetja.^{3,9} Nekoliko boljši so rezultati pri bolnikih stadija III. IFN α v nizkih odmerkih niso vplivali na celokupno preživetje. Nekaj vpliva je bilo na čas do progressa bolezni, a veliko manj kot IFN α v visokih odmerkih. Med številnimi raziskavami z IFN α v nizkih odmerkih je le avstrijska raziskava MMCG pokazala statistično značilno dobrobit pri 24-mesečnem obdobju do napredovanja bolezni pri bolnikih zdravljenih z IFN α v nizkih odmerkih v primerjavi s kontrolno skupino.⁹

Za dopolnilno zdravljenje melanoma so preizkušali tudi številne vakcine, tako polivalentne kot tudi alogene. Vendar do sedaj nobeno izmed zdravljenj z vakcinami ni izboljšalo preživetja, zato jih niso uvrstili v standardno zdravljenje.

Kontraindikacije za zdravljenje z IFN

Kontraindikacije za zdravljenje z IFN α v visokih odmerkih so miokardni infarkt, srčna aritmija, preeksistentna jetrna okvara, okvara centralnega živčnega sistema in resna psihiatrična obolenja.

Neželeni učinki zdravljenja z IFN α

Neželeni učinki zdravljenja z IFN α so splošno slabo počutje, gripozni sindrom (bolečine v mišicah, kosteh, povišana telesna temperatura, mrzlica, tresenje), slabost, nepravilnosti v delovanju jeter, neutropenija, psihiatrični simptomi vključno z depresijo, nepravilnosti v delovanju ščitnice. Neželeni učinki so obvladljivi.⁵

Zaključki

Za uspešno zdravljenje z dopolnilnim IFN α je potrebna skupina, ki jo sestavljajo zdravnik onkolog, medicinska sestra, farmacevt in psihiater/psiholog. Natančno spremljanje bolnika, neželenih učinkov ter ustrezno ukrepanje s podpornim zdravljenjem in prilagajanjem odmerka IFN α , omogočajo izvedbo zdravljenja, ki je učinkovito, ob tem pa zagotavljajo tudi zadovoljivo kakovost življenja.

Kirurgija ostaja poglavitni način zdravljenja bolnikov z omejenim melanomom, vendar pa dopolnilno zdravljenje z IFN α v visokih odmerkih podaljša čas do ponovitve bolezni in celokupno preživetje pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev melanoma. Zdravljenje je učinkovito, neželeni učinki pa so obvladljivi, zaradi česar ga priporočamo kot doktrinarno standardno zdravljenje za bolnike z melanomom stadija IIB-III.

Literatura

1. Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3622-34.
2. Balch CM, Buzaid AC, Soong S-J, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3653-68.
3. Sondak VK. Use of adjuvant therapy in cutaneous melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; **13**: 421-6.
4. Anderson CM, Buzaid AC, Legha SS. Systemic treatment for advanced cutaneous melanoma. *Oncology (Huntingt)* 1995; **9**: 1149-58.
5. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ 3rd. Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2000; **105(5)**: 1774-99.
6. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon α - 2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Group trial E 1684. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 7-17.
7. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U; Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analyses of Eastern Cooperative Oncology Group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 1670-7
8. Eggermont AMM, Suci S, Ruka W, MacKie R, Testori A, Kruit W, et al. Update of EORTC melanoma trials. Final results of the EORTC melanoma group trials: EORTC 18951 in stage IV and EORTC 18952 in stage IIB-III. *Melanoma Res* 2004; **14**: A11.
9. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1425-9.

Sistemsko zdravljenje metastatskega melanoma

Martina Reberšek

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Incidenca melanoma narašča, z njo pa tudi umrljivost. Metastatski melanom je neozdravljiva bolezen, kljub zdravljenju je preživetje bolnikov kratko. Različne sheme zdravljenja s kombinacijami samih citostatikov in s kombinacijami citostatikov z imunoterapijo so dale več odgovorov na zdravljenje kot citostatiki v monoterapiji. Vendar pa niso podaljšale preživetje bolnikov, več je bilo tudi neželenih učinkov.

Zaključki. Citostatik dakarbazin v monoterapiji ostaja standardno zdravljenje bolnikov z metastatskim melanomom.

Ključne besede: melanom, sistemsko zdravljenje, dakarbazin

Uvod

Incidenca melanoma v svetu kot tudi v Sloveniji narašča bolj kot pri kateremkoli drugem raku, žal pa narašča tudi umrljivost. V zgodnjih stadijih je melanom ozdravljiv, metastatski melanom pa je še vedno neozdravljiva bolezen s smrtnim izidom, saj še vedno nimamo na voljo učinkovitega zdravljenja napredovale bolezni. Sistemsko zdravljenje je pri melanomu v napredovali obliki malo učinkovito. Po podatkih iz literature je objektivnih odgovorov na zdravljenje pri približno 20% bolnikov, s popolnim odgovorom le pri majhni skupini bolnikov, srednje preživetje bolnikov pa je 6 do 9 mesecev.¹

Naslov avtorja: asist. mag. Martina Reberšek, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI- 1000 Ljubljana, Slovenija; Elektronska pošta: mrebersek@onko-i.si

Sistemsko zdravljenje

Za sistemsko zdravljenje metastatskega melanoma so proučevali sistemske kemoterapije in imunoterapijo v monoterapiji in v različnih kombinacijah.¹ Najpogosteje so proučevali citostatike, kot so dakarbazin, temozolomid, cisplatin, karboplatin, preparati nitrozaureje, taksani, vindezin, vinblastin, v imunoterapiji pa interleukin-2 in interferon alfa. Proučevali pa so tudi nova tarčna zdravila, kot so sorafenib, oblimersen in drugi.

Sistemska kemoterapija v monoterapiji

Najučinkovitejši citostatik v monoterapiji za zdravljenje metastatskega melanoma je še vedno dakarbazin. Z njim dosežemo objektivni odgovor na zdravljenje v 8 do 20%, vendar v večini so to samo delni odgovori, srednje trajanje odgovora pa je 4 do 6 mesecev, v manj kot 5% so dosegli popolni odgovor.²⁻⁸ Manj kot 2% bolnikov preživi 6 let. Čeprav je dakarbazin edini citostatik, ki ga je FDA odobrila za zdravljenje metastatskega me-

lanoma, pa nobena klinična raziskava faze III ni dokazala pomembno daljšega preživetja z zdravljenjem z dakarbazinom v primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem. Zdravljenje z dakarbazinom bolniki dobro prenašajo, najpogostejša neželena učinka sta slabost in bruhanje, ki pa sta s sodobno antiemetično terapijo obvladljiva. Manj pogosta je zavora kostnega mozga. Izpadanje las in utrujenost sta redka. Bolniki prejemajo zdravljenje ambulantno, običajno na 3 tedne, kar je tudi ugodno za bolnike.

Temozolomid je analog dakarbazina, ki se pri fiziološkem pH kemično pretvori v aktivni metabolit dakarbazina, MTIC. Prednost temozolomida je, da je v obliki tablet in da prehaja skozi krvno-možgansko pregrado, zaradi česar je FDA odobrila temozolomid za zdravljenje nekaterih primarnih možganskih tumorjev. V klinični raziskavi faze III, v katero so bili vključeni bolniki brez možganskih metastaz, temozolomid v primerjavi z dakarbazinom ni pomembno izboljšal srednjega preživetja (7,7 meseca *vs.* 6,4 meseca) in srednjega časa do napredovanja bolezni (1,9 meseca *vs.* 1,5 meseca), manj pogosto pa je bilo napredovanje bolezni v centralni živčni sistem.⁴

Cisplatin in *karboplatin* sta srednje učinkovita v monoterapiji pri bolnikih z metastatskim melanomom. S cisplatinom so dosegli objektivni odgovor v 15% s kratkim srednjim trajanjem 3 mesece.¹⁻¹⁰ Rezultati raziskav posameznih zdravstvenih ustanov kažejo, da je učinkovitost cisplatina odvisna od doze. Pri zdravljenju s karboplatinom so dosegli odgovor v 19%.¹¹ Glede na rezultate predkliničnih raziskav so v klinični raziskavi faze II pri 10 bolnikih po predhodno neučinkoviti kemoterapiji proučevali tudi učinkovitost analoga platine tretje generacije, oksaliplatina, vendar niso dobili objektivnega odgovora.¹²

Analogi nitrozaureje, karmustin, lomustin (CCNU) in semustin (metil-CCNU) so v monoterapiji učinkoviti v 13 do 18% bolnikov. Prehajajo skozi krvno-možgansko

pregrado, vendar v standardnih dozah niso učinkoviti za zdravljenje možganskih metastaz melanoma.¹³ Najpogostejši neželeni učinek je podaljšana zavora kostnega mozga. Najučinkovitejši analog nitrozaureje je fotemustin, njegovo učinkovitost pri zdravljenju metastatskega melanoma so proučevali v petih kliničnih raziskavah faze II.¹⁴⁻¹⁸ Pri 351 bolnikih so dosegli odgovore v 20 do 25%, popolnih odgovorov je bilo 5 do 8%.

Vinka alkaloidi, predvsem vindezin in vinblastin, so učinkoviti pri 14% bolnikov, *taksani* pa v 16 do 17%.¹⁹⁻²² Nobenega od teh citostatikov niso proučevali v monoterapiji v kliničnih raziskavi faze III, glede na rezultate kliničnih raziskav faze II pa ni pričakovati višjega odstotka odgovora v primerjavi z dakarbazinom v monoterapiji.

Kombinirana sistemska kemoterapija

Glede na učinkovitost citostatikov v monoterapiji so v kliničnih raziskavah proučevali kombinacije več citostatikov. Tudi kombinacije dveh citostatikov, dakarbazina z vinka alkaloidom, nitrozaurejo ali derivatom platine so dale odgovor v 10 do 20%, kar daje tudi zdravljenje s samim dakarbazinom. Tako so proučevali kombinacije 3 ali 4 zdravil. Klinične raziskave faze II posameznih zdravstvenih ustanov s kombinacijami 3 ali 4 zdravil so dale odgovor v 30 do 50%.²³⁻²⁷ Najpogosteje so uporabili kombinacije 3 zdravil, cisplatina, vinblastina in dakarbazina (CVD) ter cisplatina, dakarbazina, karmustina in tamoksifena (*Dortmouthov režim*). Pri zdravljenju po shemi CVD so dosegli odgovor v 40%, od tega je bilo 4% popolnih odgovorov, srednje trajanje odgovorov pa je bilo 9 mesecev.²⁸ V randomizirani raziskavi, v katero so vključili 150 bolnikov, so s kombinacijo CVD dosegli odgovor na zdravljenje v 19% v primerjavi s 14% odgovorov na dakarbazin v monoterapiji. Razlike v trajanju odgovorov in v preživetju ni bilo.²⁹ Pri zdravljenju 141 bolnikov po

Dortmouthovem režimu so dosegli odgovor na zdravljenje v 46%, 16 je bilo popolnih odgovorov in 49 delnih odgovorov, srednje trajanje odgovorov je bilo 7 mesecev.³⁰

Primerjali so tudi učinkovitost same kombinirane kemoterapije s kombinirano kemoterapijo in hormonsko terapijo s tamoksifenom. Dosegli so odgovor v 30% pri dodatku tamoksifena in v 21% v skupini brez tamoksifena, brez značilno pomembne razlike ($p=0.33$).³¹ V skupini s samo kombinirano kemoterapijo je bilo več popolnih odgovorov, v skupini s tamoksifenom pa je bilo več delnih odgovorov. Med spoloma ni bilo razlik, prav tako ni bilo razlike v času do napredovanja bolezni in celostnem preživetju. V randomizirani raziskavi faze III so primerjali učinkovitost kombinirane terapije po Dortmundovem režimu in dakarbazina v monoterapiji.³² Vključenih je bilo 240 bolnikov. S kombinirano terapijo so dosegli odgovor v 18,5%, z dakarbazinom pa v 10,2%, vendar brez pomembno značilne razlike ($p=0,9$), prav tako je ni bilo v srednjem preživetju. Pri kombinirani terapiji je bilo značilno več neželenih učinkov, predvsem zavore kostnega mozga, slabosti, bruhanja in utrujenosti.

Glede na rezultate kliničnih raziskav s kombinirano terapijo še vedno ne moremo zaključiti, da je kombinirano zdravljenje učinkovitejše od zdravljenja z dakarbazinom ali s temozolomidom v monoterapiji pri metastatskem melanomu.

Sistemska kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo in hormonsko terapijo

Tudi kombinirano zdravljenje s citostatiki in imunoterapijo ter v kombinaciji s hormonsko terapijo je dalo več odgovorov na zdravljenje kot citostatiki v monoterapiji. Tako so z dakarbazinom v kombinaciji s tamoksifenom dosegli več odgovorov na zdravljenje in daljše srednje preživetje bolnikov kot s samim dakarbazinom.³³ Podobno so tudi v manjši raziskavi faze II s kombiniranim

zdravljenjem z dakarbazinom in z interferonom $\alpha 2b$ dosegli več delnih in popolnih odgovorov na zdravljenje kot z dakarbazinom v monoterapiji.³⁴ Čeprav so manjše raziskave faze II pokazale večjo učinkovitost zdravljenja s kombinirano terapijo, pa meta-analiza šestih objavljenih randomiziranih raziskav, v katere je bilo vključenih skupno 912 bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo ali kemoterapijo v kombinaciji z imunoterapijo s ali brez tamoksifena, ni pokazala razlike v preživetju in učinkovitosti zdravljenja med temi skupinami.³⁵

Tudi s *talidomidom* v dnevni odmerkih v kombinaciji s temozolomidom so dosegli višji odstotek objektivnih odgovorov (32%) kot s temozolomidom v monoterapiji. Vendar pa bodo potrebne raziskave faze III ali večja raziskava faze II s sodelovanjem več zdravstvenih ustanov, s katero bomo lahko opredelili vlogo talidomida v zdravljenju metastatskega melanoma.³⁶

Kombinirano zdravljenje s kemoterapijo v kombinaciji z *interferonom $\alpha 2b$* in *interleukinom-2* je bilo učinkovitejše v primerjavi s samo kemoterapijo, z odgovorom na zdravljenje v 40 do 60%, v 10% so dosegli popolne odgovore na zdravljenje.^{37,38} Dolgotrajnejše remisije, več kot pet let, so dosegli pri 5 do 10% bolnikov. Dve meta-analizi kliničnih raziskav, v katerih so bili bolniki zdravljeni s kemoterapijo, imunoterapijo ali kombinacijo, sta pokazali pomembno višji odstotek odgovorov na kombinirano zdravljenje, vendar pa statistično značilne razlike v preživetju bolnikov med skupinami ni bilo.^{39,40} Tako kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo pri bolnikih z metastatskim melanomom ne priporočamo izven kliničnih raziskav.

Sistemska kemoterapija v kombinaciji s tarčnimi zdravili

Tudi pri metastatskem melanomu so proučevali učinkovitost tarčnih zdravil, ki so

usmerjena na mehanizme apoptoze, različne proteinske kinaze in na napake na molekularnem nivoju, kot so metilacija APAF-1 gena, povečana ekspresija Bcl-2 in kaspaze 1, aktivirane mutacije BRAF gena.⁴¹

Sorafenib je mala molekula, ki se veže na vezalna mesta za adenosin trifosfat in tako inhibira vrsto proteinskih kinaz z blokado receptorja za c-RAF, receptor 2 za žilni endotelijski rastni faktor, receptor β za trombocitni rastni faktor, p38, fit-3 in c-kit. Predklinične raziskave so bile obetajoče. Tako so v klinični raziskavi faze I s sorafenibom v monoterapiji določili maksimalno tolerančno dozo 400 mg dvakrat dnevno, najpogostejši neželeni učinki so bili gastrointestinalni (driska), kožni (izpuščaji, sindrom roka-noga) in utrujenost.⁴² V kliničnih raziskavah faze II s sorafenibom v monoterapiji pa niso dosegli pomembnega izboljšanja, saj ni bilo doseženih objektivnih odgovorov na zdravljenje.⁴³ Obetavnejši so rezultati klinične raziskave faze I/II, ko so s kombiniranim zdravljenjem s kemoterapijo s karboplatinom in paklitakselom in z naraščajočimi dozami sorafeniba pri 35 bolnikih dosegli objektivni odgovor v 31%, pri 54% bolnikov pa so dosegli mirovanje bolezni, ki je trajalo več kot 3 mesece.⁴⁴ Na podlagi teh rezultatov potekata 2 klinični raziskavi faze III, v katerih primerjajo učinkovitost kemoterapije s karboplatinom in paklitakselom v kombinaciji s sorafenibom z učinkovitostjo same kombinirane kemoterapije. V raziskavo so vključeni tako bolniki, ki so bili že predhodno zdravljeni, in bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni zaradi metastatske bolezni.^{45,46} Poteka tudi randomizirana klinična raziskava faze II s kombiniranim zdravljenjem s temozolomidom in sorafenibom.⁴⁷

Oblimersen je »anti-Bcl-2 antisense« oligonukleotid. Po predhodnih obetajočih kliničnih raziskavah faze I/II v kombinaciji z dakarbazinom so v randomizirani klinični raziskavi faze III primerjali učinkovitost

dakarbazina v kombinaciji z oblimersenom in dakarbazina v monoterapiji. Čeprav pomembnega izboljšanja v celokupnem preživetju s kombiniranim zdravljenjem niso dosegli, pa so s kombiniranim zdravljenjem dosegli večji delež objektivnih odgovorov (11,7% vs. 6,8%, $p=0,019$), in tudi popolnih odgovorov, pomembno daljši je bil tudi čas do napredovanja bolezni ($p=0,0003$). V podskupini bolnikov s povišano LDH dvakrat nad normalno vrednostjo pa so dokazali pomembno daljše celostno preživetje pri kombiniranim zdravljenju ($p=0,02$).⁴⁸

Obetajoče so tudi klinične raziskave faze I/II s *protitelesi proti CTLA-4* in *humaniziranim monoklonalnim protitelesom proti $\alpha V\beta 3$ integrinu*, vendar pa bo potrebno počakati še na rezultate kliničnih raziskav faze III za opredelitev njihove vloge v zdravljenju metastatskega melanoma.⁴⁹⁻⁵¹

Zaključki

Metastatski melanom je še vedno neozdravljiva bolezen, pogosto s kratkim preživetjem bolnikov kljub zdravljenju. Čeprav so bile narejene številne raziskave s kombinirano terapijo, ostaja dakarbazin v monoterapiji standardno zdravljenje metastatskega melanoma z odgovorom na zdravljenje v 15 do 20% in srednjim trajanjem odgovora 4 mesece.

Analog dakarbazina, temozolomid je podobno učinkovit kot dakarbazin. Pri uporabi temozolomida pa je manj napredovanja bolezni v centralni živčni sistem, vendar značilne razlike v odgovoru na zdravljenje in v preživetju raziskave niso pokazale, zato ga v rutinskem zdravljenju ne uporabljamo.

Številne klinične raziskave, v katerih so proučevali različne citostatike, imunoterapijo in novejša tarčna zdravila, niso pokazale pomembno podaljšane preživetja bolnikov in v večini kliničnih raziskav tudi

ne pomembno višjega odstotka odgovora na zdravljenje. Vedno nova spoznanja na molekularnem nivoju in o mehanizmih zavore imunskega sistema ob napredovali bolezni pa dajejo upanje, da bomo v prihodnosti s temi spoznanji lahko določili, kdaj in s katerimi zdravili lahko določili, kdaj in s katerimi zdravili bomo učinkovitejše zdravili bolnike z metastatskim melanomom.

Literatura

- Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr Opin Oncol* 1997; **9**: 205-13.
- Coates AS, Segelov E. Long term response to chemotherapy in patients with visceral metastatic melanoma. *Ann Oncol* 1994; **5**: 249-51.
- Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alfa-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1743-51.
- Middleton M, Grob J, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 158-66.
- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1118-25.
- Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4738-45.
- Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating of the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004; **40**: 1825-36.
- Bafaloukos D, Aravantinos G, Fountzilas G, Stathopoulos G, Gogas H, Samonis G, et al. Docetaxel in combination with dacarbazine (DTIC) in patients with advanced melanoma: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2002; **63**: 333-7.
- Kirkwood JM, Agarwala S. Systemic cytotoxic and biologic therapy of melanoma. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *PPO Updates*. Vol 7. Philadelphia: Lippincott; 1993: 1.
- Glover D, Ibrahim J, Kirkwood J, Glick J, Karp D, Stewart J, et al. Phase II randomized trial of cisplatin and WR-2721 versus cisplatin alone for metastatic melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1686). *Melanoma Res* 2003; **13**: 619-26.
- Evans LM, Casper ES, Rosenbluth R. Participating community oncology program investigators: phase II trial of carboplatin in advanced malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; **71**: 171-2.
- Lutzky J, Nunez Y, Graham P. A phase II trial of oxaliplatin in patients with advanced melanoma. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting Edition). *J Clin Oncol* 2006; **24**(Suppl): 18S. Abstract 18016.
- Boaziz C, Breau JL, Morere JF, Israël L. Brain metastases of malignant melanoma. [French]. *Bull Cancer* 1991; **78**: 347-53.
- Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Fumoleau P, Avril MF, et al. Final report of the French multicentric phase II study of the nitrosurea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990; **66**: 1873-8.
- Calabresi F, Aapro M, Becquart D, Dirix L, Wils J, Ardizzoni A, et al. Multicenter phase II trial of the single fotemustine in patients with advanced malignant melanoma. *Ann Oncol* 1991; **2**: 377-8.
- Retsas S. International phase II clinical study of S10036 (fotemustine) as single agent by intravenous administration in treatment of metastatic malignant melanoma. Confirmatory study in Great Britain. Data from Servier Internal Report NP 1478, France.
- Kleeberg UR, Engel E, Israels P, Tilgen W, Kennes C, Gérard B, et al. Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Inverse relationship between tumour load and treatment effectiveness. A multicenter phase II trial of the EORTC Melanoma Cooperative Group (MCG). *Melanoma Res* 1995; **5**: 195-200.
- Schallreuter KU, Wenzel E, Brassow FW, Berger J, Breitbart EW, Teichmann W. Positive phase II study in the treatment of advanced malignant melanoma with fotemustine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; **29**: 167-71.

19. Quagliana JM, Stephens RL, Baker LH, Costanzi JJ. Vindesine in patients with metastatic malignant melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1984; **4**: 316-9.
20. Einzig AI, Hochster H, Wiernik PH, Trump DL, Dutcher JP, Garowski E, et al. A phase II study of Taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drugs* 1991; **9**: 59-64.
21. Bedikian AY, Weiss GR, Legha SS, Burris HA 3rd, Eckardt JR, Jenkins J, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced cutaneous malignant melanoma previously untreated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2859-99.
22. Aamdal S, Wolff I, Kaplan S, Paridaens R, Kerger J, Schachter J, et al. Docetaxel (Taxotere) in advanced malignant melanoma: a phase II study of the EORTC Early Clinical Trials Group. *Eur J Cancer* 1994; **30A**: 1061-4.
23. Costanza M, Nathanson L, Schoenfeld D, Wolter J, Colsky J, Regelson W, et al. Results with methyl-CCNU and DTIC in metastatic melanoma. *Cancer* 1997; **40**: 1010-5.
24. Avril MF, Bonnetterre J, Delaunay M, Grosshans E, Fumoleua P, Israel L, et al. Combination chemotherapy of dacarbazine and fotemustine in disseminated malignant melanoma. Experience of the French Study Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; **27**: 81-4.
25. Costanzi JJ, Vaitkevicius VK, Quagliana JM, Hoogstraten B, Coltman CA Jr, Delaney FC. Combination chemotherapy for disseminated malignant melanoma. *Cancer* 1975; **35**: 342-6.
26. Fletcher WS, Green S, Fletcher JR, Dana B, Jewell W, Townsend RA. Evaluation of cis-platinum and DTIC combination chemotherapy in disseminated melanoma. A Southwest Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 1988; **11**: 589-93.
27. Vorobiof DA, Sarli R, Falkson G. Combination chemotherapy with dacarbazine and vindesine in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1986; **70**: 927-8.
28. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and DTIC (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989; **64**: 2024-9.
29. Buzaid AC, Legha SS, Winn R, et al. Cisplatin (C), vinblastine (V), and dacarbazine (D) (CVD) versus dacarbazine alone in metastatic melanoma: preliminary results of a phase II Cancer Community Oncology Program (CCOP) trial. [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; **12**: 389a.
30. Lattanzi SC, Tosteson T, Chertoff J, Maurer LH, O'Donnell J, LeMarbre PJ, et al. Dacarbazine, cisplatin and carmustine, with or without tamoxifen, for metastatic melanoma: 5-year follow-up. *Melanoma Res* 1995; **5**: 365-9.
31. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, McCulloch PB, James KW, Lohmann RC, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2083-90.
32. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2745-61.
33. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, Tonato M, Canaletti R, Boni C, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 1992; **327**: 516-23.
34. Falkson CI, Falkson G, Falkson HC. Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1403-8.
35. Lens MB, Relman T, Husain AF. Use of tamoxifen in the treatment of malignant melanoma. Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trial. *Cancer* 2003; **98**: 1355-61.
36. Hwu WJ, Krown SE, Menell JH, Panageas KS, Merrell J, Lamb LA, et al. Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3351-6.
37. Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1752-9.
38. O'Day S, Gammon G, Boasberg P, Martin MA, Kristedja TS, Guo M, et al. Advantages of concurrent biochemotherapy modified by decrescendo interleukin-2, granulocyte colony-stimulating factor and tamoxifen for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2752-61.
39. Allen IE, Kupelnick B, Kumashiro M. Efficacy of interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma - systematic review and meta-analysis. *Cancer Ther* 1998; **1**: 168-73.

40. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma.: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 2045-52.
41. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; **64**: 7099-109.
42. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 965-72.
43. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, Gore M, Kaye S, Marais R, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a phase II randomised discontinuation trial analysis. *Br J Cancer* 2006; **95**: 581-6.
44. Flaherty KT, Brose M, Schuster L, et al. Phase I/II trial of BAY 43-9006, carboplatin (C) and paclitaxel (P) demonstrates preliminary antitumor activity in the expansion cohort of patients with metastatic melanoma. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting Edition). *J Clin Oncol* 2004; **22**(Suppl): 14S. Abstract 7507.
45. Zimpfer Rechner C, Hofmann U, Figl R, Trefzer U, Keller I, Hauschild A, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicenter trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma Res* 2003; **13**: 531-6.
46. Hodi FS, Soiffer RJ, Clark J, Finkelstein DM, Haluska FG. Phase II study of paclitaxel and carboplatin for malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002; **25**: 283-6.
47. Amaravadi RK, Schuster LM, Kramer A, et al. Preliminary results of a randomized phase II study comparing two schedules of temozolomide in combination with sorafenib in patients with advanced melanoma. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; **24**(Suppl): 18S. Abstract 8009.
48. Eggermont A. Reaching first base in the treatment of metastatic melanoma [editorial]. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4673.
49. Hersh EM, Weber J, Powderly J, et al. A phase II, randomized multi-center study of MDX-010 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in stage IV metastatic malignant melanoma. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting Edition). *J Clin Oncol* 2004; **22**(Suppl): 14S. Abstract 7511.
50. Fischkoff SA, Hersh E, Weber J, et al. Durable responses and long-term progression-free survival observed in a phase II study of MDX-010 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; **23**: 716S. Abstract 7525.
51. Hersey P, Sosman J, O'Day S, et al. A phase II, randomized, open-label study evaluating the antitumor activity of MEDI-522, a humanized monoclonal antibody directed against the human metastatic melanoma (MM). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; **23**: 711S. Abstract 7507.

Melanom – algoritmi diagnostike in zdravljenja

Marko Snoj

Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Izvleček. V prispevku so prikazani algoritmi diagnostike in zdravljenja melanoma.

Ključne besede: melanom, diagnostika, zdravljenje

Uvod

Algoritmi shematično prikazujejo postopke, potrebne v diagnostiki in zdravljenju melanoma. Posamezni postopki diagnostike in zdravljenja so podrobneje opisani v ostalih prispevkih te publikacije.

Algoritmi

V Tabeli 1 predstavljamo postopek pri razvrščanju bolnikov v posamezne stadije. Prikazane so potrebne diagnostične preiskave in njihovo zaporedje.

V Tabeli 2 predstavljamo postopek pri bolnikih s stadijem bolezni 0, I in II. Pri teh bolnikih poleg široke ekscizije primarnega tumorja, ki je diagnostični in hkrati terapevtski postopek, napravimo tudi biopsijo varovalne bezgavke. Ta služi predvsem diagnostiki, lahko pa je - kadar je varovalna bezgavka pozitivna - tudi del terapevtske obravnave takega bolnika. Bolnike z večjim tveganjem za ponovitev bolezni lahko dodatno zdravimo z interferonom.

V Tabeli 3 prikazujemo postopek pri bolnikih s stadijem III. Pri teh bolnikih je v ospredju popolna kirurška izpraznitev prizadete bezgavčne lože, ki ji, odvisno od prisotnosti oziroma odsotnosti negativnih napovednih kazalcev, sledi dodatno zdravljenje z obsevanje ali z interferonom.

V Tabeli 4 predstavljamo postopek pri bolnikih s stadijem IV. Pri tej skupini bolnikov se zdravljenje razlikuje glede na lego, število in velikost zasevkov. Posamezne možganske metastaze (1-3 manjši zasevki) zdravimo z operacijo ali s ciljanim obsevanjem posamezne lezije (stereotaktična radiokirurgija). Multiple možganske zasevke zdravimo z obsevanjem cele glave. Dodatek sistemskega zdravljenja je predvsem odvisen od splošnega stanja bolnika. Zasevke drugod po telesu zdravimo z enim od naslednjih načinov ali njihovo kombinacijo: sistemskim zdravljenjem, operacijo in z obsevanjem.

Tabela 1. Postopek s sumljivim pigmentnim znamenjem

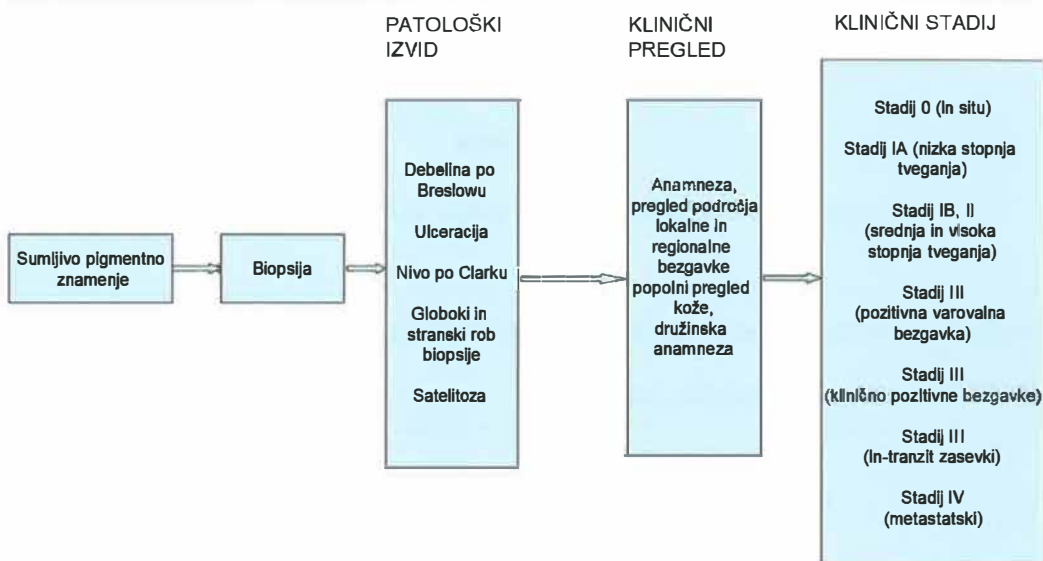
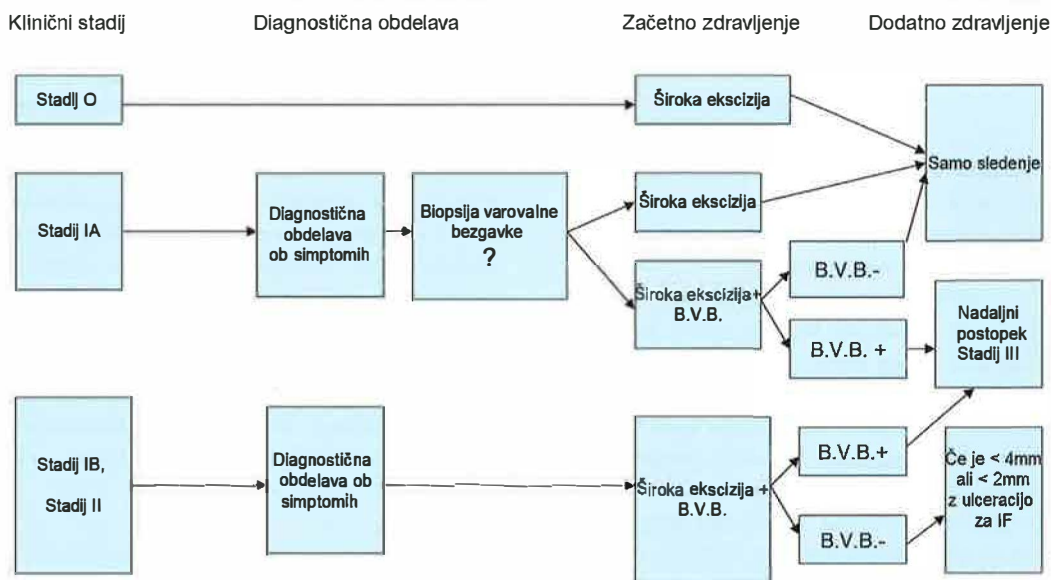


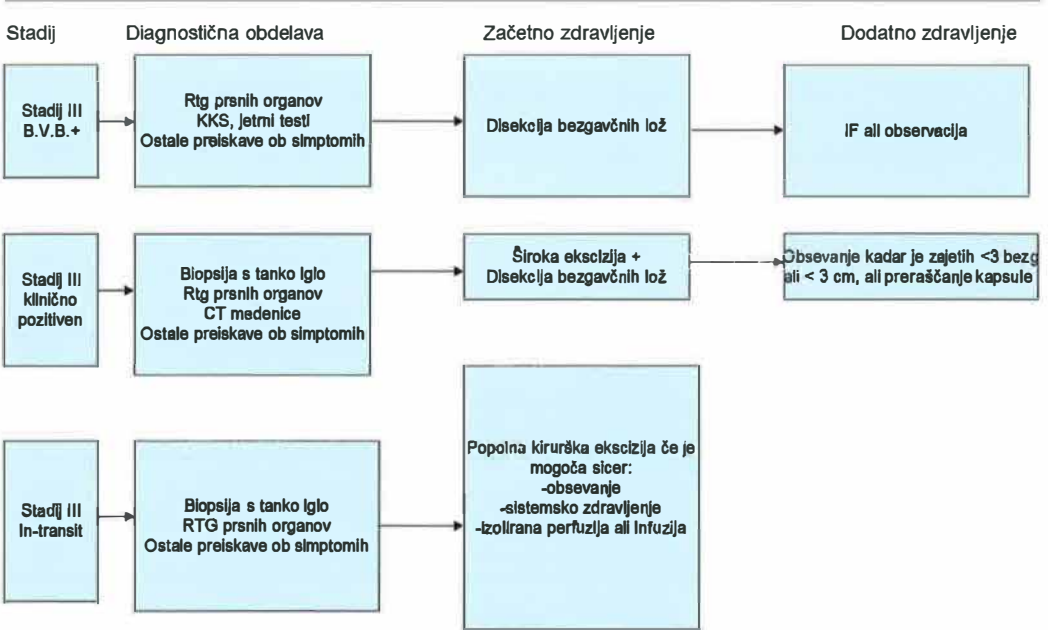
Tabela 2. Postopek pri melanomu stadija 0, I in II



B.V.B. = biopsija varovalne bezgavke

IF = interferon

Tabela 3. Postopek pri melanomu stadija III



B.V.B. = biopsija varovalne bezgavke; KKS = krvna slika; IF = interferon;

Tabela 4. Postopek pri melanomu stadija IV

