

MALIGNI MELANOM

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

MAREC 1990

IZOBRAŽEVALNI DAN IZ ONKOLOGIJE
ZA MEDICINSKE SESTRE

MALIGNI MELANOM

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

IZDAL: Onkološki inštitut, Ljubljana
ZALOŽIL: Onkološki inštitut , Ljubljana
UREDILE: M. Velepíč, O. Koblar, J. Bostič-Pavlovič,
S. Hodžić
LEKTORIRALA: M. Šekoranja
TISK: Formatisk, Ljubljana

VSEBINA:

	Stran
1. MALIGNI KOŽNI MELANOM PRI ČLOVEKU Zvonimir Rudolf	1
2. KIRURŠKO ZDRAVLJENJE MALIGNEGA MELANOMA KOŽE Franc Lukič	15
3. ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA Borut Štabuc	20
4. ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA, ZDRAVLJENEGA Z IMUNOMODULATORJI IN KEMOTERAPEVTIKI Albina Bobnar	25

MALIGNI KOŽNI MELANOM PRI ČLOVEKU

Zvonimir Rudolf*

Ključne besede

kožne tvorbe
melanom
preživetje

Izvleček. Maligni melanom kože v Sloveniji ni pogosta bolezen, saj beležimo letno od 40 in 50 novih primerov. 5-letno preživetje bolnikov, katerih bolezen je bila odkrita v letih 1968-1975, znaša 40 %. V primerjavi z izsledki mednarodnih študij o 5-letnem preživetju lokalizirane bolezni (med 60 % in 80 %) govore prej omenjeni podatki o tem, da je bila bolezen odkrita takrat, ko je bolezen že napredovala. Za podaljšanje preživetja je pomembno zgodnejše odkrivanje primarnih tumorjev in pravilno primarno (kirurško) zdravljenje. Vodilo za nadaljnje zdravljenje po odstranitvi primarnega tumorja je histološka preiskava, z določitvijo globine prodora primarnega tumorja (Clark, Breslow). Rezultati zdravljenja bolnikov z napredujočo boleznijo so še vedno nezadovoljivi. Radioterapija ima pri zdravljenju napredujoče bolezni sicer pomembno, vendar bolj paliativno vlogo, s kemoterapijo pa dosežemo uspehe pri približno 20 % bolnikov. Intralezijska imunoterapija je uspešna pri zdravljenju kožnih zasevkov melanoma. Najpomembnejša prognostična dejavnika pri malignem melanomu sta zgodnja prepoznavna (sumljive) primarne lezije in radikalno primarno (kirurško) zdravljenje.

Uvod

Maligni melanom (MM) kože pri človeku je v središču mnogih poizkusnih in kliničnih raziskav, čeprav mu glede na pogostnost to mesto pravzaprav ne pripada. Bolniki z MM predstavljajo v svetu samo približno 1 % (ali manj) vseh rakavih bolnikov, seveda pa se ti podatki med posameznimi državami nekoliko razlikujejo.

Razlogi za izjemno pozornost raziskovalcev so naslednji:

- hitro naraščanje pogostnosti obolevanja v nekaterih področjih sveta,
- nerešeno vprašanje etiologije,
- velik odstotek 5-letnega preživetja pri bolnikih z začetnimi lezijami (70 %),
- nezadovoljivi učinki zdravljenja napredujoče bolezni,
- odpornost malignega melanoma na različne vrste zdravljenja in
- zanimive imunobiološke značilnosti malignega melanoma.

MM predstavlja torej rakavo bolezen s kopico odprtih problemov in nerešenih vprašanj.

POGOSTNOST IN VZROKI BOLEVANJA

Najvišje število na novo obolelih na 100.000 prebivalcev (koeficient incidence) na svetu ugotavljajo v Avstraliji (Queensland), kjer znaša 45,1 (1). Za primerjavo povejmo, da je melanoma v R Sloveniji dvajsetkrat manj (približno 2,0). Koeficient incidence je na splošno večji v obmorskih deželah na isti zemljepisni širini, kar razlagajo z večjo izpostavljenostjo sončnim žarkom. Obstaja tudi povezava med zemljepisno širino in pogostnostjo ter umrljivostjo, čeprav se v Evropi pojavljajo tudi nasprotni izsledki (2). Analiza posameznih skupin prebivalcev po letnikih rojstva kaže, da določeni etiološki dejavniki vplivajo že v zgodnji mladosti, čeprav je melanom v otroštvu in adolescenci redek. Pogostnost pojavljanja v odvisnosti od starosti je drugačna kot pri mnogih drugih vrstah rakavih bolezni; vrh je namreč v srednjem obdobju (3).

V R Sloveniji predstavlja MM razmeroma redko bolezen (približno 1 % vseh rakavih obolenj). V letih 1968-1977 je bilo odkritih 438 bolnikov (to je nekoliko manj kot povprečno 44 letno) (4). Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 2:3. Največ melanoma je bilo v osrednjem področju (Ljubljana) in na zahodu (N. Gorica), najmanj pa v jugovzhodnem delu republike. Število novo obolelih in razmerje med spoloma se v obdobju 1976-1980 nista bistveno spremenila (5-9).

Obolenje je različno glede na spol, umeščenost primarnega tumorja, barvo kože in povezav z nekaterimi drugimi boleznimi, kot npr. s pigmentozno kserodermo ali luskavico (10). Med uporabo oralnih kontraceptivov in pojavljanjem malignega melanoma ni zanesljive povezave, pa tudi ne zanesljivih podatkov za morebitno hormonsko etiologijo (11). Pri ugotavljanju dejavnikov tveganja so preiskovali vpliv prehrane, telesne teže in višine, zdravil, alkohola, kajenja, ionizirajočih žarkov, uporabe zaščitnih krem, vendar ni bilo mogoče najti značilnih povezav (12). Izkazalo pa se je, da so dejavniški tveganja barva las (več melanoma pri plavolasih in rdečelasih) in svetla barva kože (13), bolj ogroženi pa so tudi bolniki s presajeno ledvico.

Glavni etiološki dejavniki so po mnenju mnogih raziskovalcev ultravijolični žarki, seveda pa pri tem pomembno vplivajo tudi kožni dejavniki - barva kože, barva las, predvsem pa število kožnih znamenj. Pri nebelih prebivalcih je melanom manj pogost in se pojavlja predvsem na podplatih (14).

Iz obsežnih patohistoloških študij je razvidno, da pri približno 20 % bolnikov najdemo prej obstoječi nevus v primarnem tumorju, čeprav je možno, da je ta odstotek večji in je tumorska rast zbrisala sledove prej obstoječega znamenja. Tveganje za nastanek melanoma je večje pri prirojenih znamenjih kot pri pridobljenih, kar velja tako za velika kot za majhna znamenja. Stopnja tveganja je tolikšna, da nekateri priporočajo (15) odstranitev manjših lezij, pri katerih ni potrebno kritje s kožnim transplantatom. Posebno veliko pa je tveganje pri bolnikih, ki imajo velike, multiple in nepravilno oblikovane nevuse.

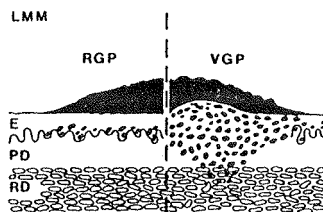
OBLIKA IN KLINIČNI RAZVOJ

V literaturi opisujejo mnogo različic malignega melanoma (16), vendar danes uvrščamo primarne tumorje v 4 glavne skupine:

- lentiginozni tip (lentigo maligna melanoma, LMM),
- površinsko razširjeni tip ("pagetoidni" superficial spreading melanoma, SSM),
- nodularni tip (nodular melanoma, NM), in
- akralni lentiginozni tip (acral lentiginous melanoma, ALM).

Razdelitev v te 4 tipe lezij ni naključna, marveč je rezultat raziskav o vplivu oblike melanoma na prognozo bolezni.

Osnovo za napovedno vrednost različnih tipov malignega melanoma predstavlja t.i. dvostopenjski razvoj lezij (17). Primarne lezije namreč rastejo najprej centrifugalno, počasi in brez dvigovanja. Ta del rasti lahko traja leta ali celo desetletja in se imenuje radialno obdobje (radial growth phase, RGP), čeprav to ne pomeni (strogo geometrijsko), da celice rastejo samo krožno, temveč je takšen način rasti posledica proliferacije celic in odgovora organizmu. Zasevanja pri tumorjih v RGP praktično ni, ozdavitvev je možna že z omejenim kirurškim posegom. V drugem obdobju rasti pride do fokalnih sprememb v tumorju, ki prodira v globlje sloje kože. Ta del se imenuje vertikalno obdobje rasti (vertical growth phase, VGP), globino prodora pa ocenjujemo s stopnjo prodora (invazije) in debelino lezije. V VGP tumorji tudi že zasevajo, kar je odvisno predvsem od globine prodora v kožo.



Slika 1. Razvoj lentiginoznega tipa melanoma (LMM). RGP-radialna faza rasti, VGP-vertikalna faza rasti, E-epidermis, PD-papilarni dermis, RD-retikularni dermis.

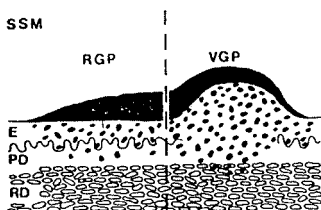
Lentiginozni tip

Lentiginozni tip (LMM) predstavlja 10-15 % vseh kožnih melanomov in je najbolj benigna varianta MM. Pojavlja se najpogosteje na izpostavljenih delih kože - glava, vrat, hrbtišča rok. Bolj pogost je pri ženskah, vrh pojavljanja pa je pomaknjen tudi v kasnejše obdobje življenja (sedmo desetletje). Razvoj je dvostopenjski (slika 1). RGP karakterizirajo spre-

njeni melanociti v povrhnjici, z majhno invazijo v papilarni sloj. V RGP lahko lezijo opisujemo tudi kot lentigno maligna (dubreuilhova cirkumskriptna prekancerozna melanoza, hutchinsonove melanotične pege). Po desetletju ali več se pojavi VGP, kar je verjetno glavni razlog za benignost tega tipa melanoma. Zasevanja v RGP ni, v VGP pa se približno pri 25 % primerov melanomov pojavljajo zasevki. Klinično so zgodnje lezije razmeroma velike, ploščate in rjave barve. V vertikalnem obdobju rasti pride do fokalnih dvigov, medtem ko se barva ne spreminja bistveno. Pri LMM je dvig manjši kot pri SSM, redko je tudi rožnato obarvan.

Površinsko razširjeni tip

Največ vseh lezij, tudi do 70 %, spada v SSM tip, (18). SSM je nevarnejši od LMM. Vrh pojavljanja je v petem desetletju, razlike v pojavljanju med spoloma ni najti. Pri ženskah se najpogosteje pojavlja na spodnjih okončinah pri moških pa je prevladujoče mesto zgornji del hrbta. Razvoj lezij je



Slika 2. Razvoj površinsko razširjenega tipa melanoma (SSM). RGP-radialna faza rasti, VGP-vertikalna faza rasti, E-epidermis, PD-papilarni dermis, RD-retikularni dermis.

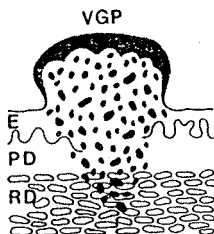
dvostopenjski (slika 2). Za RGP so značilne melanomske celice v povrhnjici in papilarnem dermisu ter celice vnetnega odgovora, fibroplazija in neovaskularizacija. RGP traja od 1 do 12 let, kar je sicer težko določiti zaradi majhnih in nesumljivih lezij, od katerih so mnoge tudi skrite (hrbet). Tumorji v RGP zasevajo v manj kot 5 % primerov (18). VGP se klinično hitro razvija (nekaj tednov do mesecev). Pojavijo se dvignjeni vozlički. Zasevki se pojavljajo v 35 do 85 % primerov, kar je odvisno od globine prodora in od drugih celičnih lastnosti. Zgodnje lezije so kombinacija rjave, modre in črne barve. V večini lezij se pojavljajo tudi rožnate "kombinacije". Napredujoče lezije so rdeče-belo-modro obarvane. Bela področja predstavljajo področja spontanih umikov tumorjev.

Nodularni tip

NM predstavlja najbolj nevarno različico MM in ga je približno nekaj več kot 10 % vseh kožnih melanomov (19). Vrh pojavljanja je v petem desetletju. Pri moških je dvakrat pogostejši kot pri ženskah. Razvoj je stopenjski (slika 3).

Pri NM nastopa samo VGP, za katero je značilen že globok prodor v kožo. Vnetni odgovor je različen, čeprav ga je na splošno manj kot pri drugih tipih melanoma. Klinično se VGP razvija hitro, od nekaj mesecev do enega leta in le redko dlje. Tudi najzgodnejše lezije so privzdignjene. Barva je temnosiva.

V nadaljnjem razvoju se obarvanost spreminja v modro-črno, kar daje tumorjem obliko in barvo borovnic. Bolniki s tako vrsto melanoma imajo slabšo prognozo, ker manjka radialno obdobje rasti in je tumorje težko odkriti dovolj zgodaj.



Slika 3. Nodularni tip melanoma (NM). RGP-radialna faza rasti (pri tem tipu je ni), VGP-vertikalna faza rasti, E-epidermis, PD-papilarni dermis, RD-retikularni dermis.

Akralni lentiginozni tip

ALM se pojavlja na dlaneh, podplatih, pod nohti in na sluzničnih membranah (19). Razvoj je dvostopenjski. V RGP so lezije ploščate, brez tipnih robov in rjavočrne barve. RGP traja več let. V VGP pa se pojavijo privzdignjeni vozličci. Lezije v VGP tudi često zasevajo.

KLINIČNA DELITEV IN PROGNOŠTIČNI DEJAVNIKI

Obstaja več sistemov za razvrščanje bolnikov z malignim melanomom. Eden izmed njih, ki ga že dalj časa uporabljamo na Onkološkem inštitutu, je klasifikacija po M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute (Houston, ZDA) (20). Pri delitvi v stadije upoštevajo nekatere prognoštične značilnosti (tabela 1).

Tabela 1. Razvrstitev bolnikov z malignim melanomom v stadije (15)

I.	stadij	primarni melanom
II.	stadij	področno (lokalno) ponovljena bolezen (do 3 cm od mesta primarnega tumorja)
III.	stadij	področni zasevki (več kot 3 cm od mesta primarnega tumorja)
A		intradermalni (transit) zasevki
B		področne bezgavke
AB		intradermalni zasevki in področne bezgavke
IV.	stadij	oddaljeni (hematogeni) zasevki

Ker prej omenjani sistem, kot tudi mnogi drugi, ne upošteva zelo pomembnih prognostičnih dejavnikov, kot so globina prodora in debelina lezije, je American Joint Committee on Cancer (AJCC) (21) leta 1983 predlagal drugačen sistem delitve.

V tem sistemu je kot običajno po TNM klasifikaciji uvrstitev v posamezne stadije odvisna od podatkov o primarnem tumorju (T), o področnih bezgavkah (N) in o oddaljenih zasevkih (M). Delitev je lahko klinična (cTNM), pooperativna (sTNM) in patološka (pTNM). Pri primarnem melanomu pomenijo številke v tej klasifikaciji takšno globino prodora v kožo:

- T1 - Clark II ali debelina manj kot 0,76 mm;
- T2 - Clark III ali debelina med 0,76 in 1,50 mm;
- T3 - Clark IV ali debelina med 1,51 in 4,0 mm; in
- T4 - Clark V ali debelina več kot 4,0 mm.

Ta prizadetost področnih bezgavk velja tole:

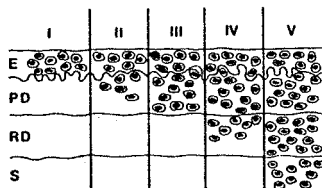
- N0 - bezgavke niso prizadete,
- N1 - prizadeta je ena področna skupina bezgavk, ki niso večje kot 5 cm v premeru in so premične,
- N2 - prizadetih je več skupin bezgavk, ki so fiksirane ali večje kot 5 cm v premeru, pomembno pa je tudi število intradermalnih zasevkov v področju primarnega limfnega odtoka.

Za oddaljene zasevke velja:

- M1 - kožne in podkožne lezije izven področja primarnega limfnega odtoka in
- M2 - visceralni organi ali bezgavke izven področja primarnega limfnega odtoka (tabela 2).

Tabela 2. Razvrščanje bolnikov z malignim melanomom po AJCC (21).

I. A stadij	T1	NO	MO
I. B stadij	T2	NO	MO
II. A stadij	T3	NO	MO
II. B stadij	T4	NO	MO
III. stadij	T1-4	N1	MO
IV. stadij	T1-4	N2	MO ali
	T1-4	NO-2	M1-2



Slika 4. Globina prodora malignega melanoma v kožo - Clarkovi nivoji invazije. I. do IV - Clarkovi nivoji invazije, E-epidermis, PD-papilarni dermis, RD-retikularni dermis, S-subcutis.

Seveda je potrebno razjasniti prej omenjene napovedne pokazatelje, kot sta globina prodora in debelina primarnega tumorja. Že leta 1967 je Clark (22) opazil, da lahko primarne melanome glede na globino prodora tumorja prognostično razdelimo v šest skupin. Glede na prizadetost posameznih slojev je postavil globino prodora, kot je prikazano na sliki 4. Pri Clark I najdemo melanomske celice v epidermu, prodor v papilarni sloj nastopa pri Clark II, pri Clark III so celice na meji med papilarnim in retikularnim slojem, pri Clark IV je retikularni sloj že infiltriran, pri Clark V pa so celice globoko v podkožju.

Vpliv globine prodora na prognozo bolnikov z malignim melanomom je prikazan v tabeli 3.

Ta sistem je kmalu postal standarden zaradi dovolj velike ponovljivosti in primerljivosti. Kasneje je leta 1970 Breslow (23) odkril še pomembnejšo prognostično razdelitev glede na debelino primarnega tumorja, ki jo je meril z okularnim mikrometrom. Posebno pomembna je debelina pri tumorjih, ki so po Clarku uvrščeni v mejne globine (npr. Clark III). Balch (24) je debelino razdelil v 4 razrede, in sicer: manj kot 0,75 mm, med 0,76 in 1,50 mm, med 1,51 in 3,99 mm in več kot 4 mm. Vpliv debeline primarnega tumorja na prognozo bolnikov z MM je prikazan v tabeli 4.

Tabela 3. Vpliv prognoze prodora Clarkovi (nivoji) primarnega tumorja na prognozo bolnikov z MM

globina prodora	preživetje*	5-letno preživetje** (%)		
		A	B	C
I	-	-	-	-
II	72,2	82	100	85
III	45,5	65	88	72
IV	31,6	49	65	57
V	12,0	29	16	28

* vir podatkov: Clark (16), ** vir podatkov: A-McGovern (36, B-Wanebo (37), C-Balch (38).

Tabela 4. Vpliv debeline tumorja na prognozo bolnikov z malignim melanomom.

debelina (mm)	bolezni prosti interval*	
	5 let (%)	preživetje** 5 let (%)
0,76	100	95
0,76-1,5	74	68
1,51-2,25	60	-
1,51-3,99	-	65
2,26-3,0	27	-
3,0	25	-
4,0	-	20

* vir podatkov: Breslow (39), ** vir podatkov: Balch (38).

Po Balchu preoblikovana debelina in Clarkova globina prodora sta upoštevali tudi pri prej omenjeni klasifikaciji AJCC (tabela 2).

Drugi prognostični dejavniki, ki sicer vplivajo na prognozo bolnikov z MM, vendar ne v takšni meri kot globina invazije in debelina primarnega tumorja, so podani v tabeli 5.

Klinično pa so pomembni za napoved tile pokazatelji:

- starost (pri mlajših bolnikih je prognoza boljša),
- spol (pri ženskah je prognoza boljša),
- umestitev primarne lezije. Tako je neugodno mesto primarnega tumorja v območju BANS (upper back, posterior arm, posterior neck, posterior scalp*).

Na splošno velja, da so umestitve na trupu manj ugodne od umestitev na okončinah. Eden izmed razlogov je verjetno tudi odtok v več skupin bezgavk (obe pazduhi in dimlje).

V napredovanju bolezni je pri bolnikih s prizadetimi področnimi bezgavkami pomembno število prizadetih bezgavk in tudi prosti interval med operacijo primarnega tumorja in področnim razsojem. Pri bolnikih z oddaljenimi

* gornji del hrbta, rama, trebuh, skalp

zasevki je pomembna umestitev zasevkov. Pri bolnikih s kožnimi in podkožnimi zasevki je prognoza boljša kot pri tistih z visceralnimi umestitvami. Posebno neobčutljivi na zdravljenje so zasevki v jetrih, pa tudi v osrednjem živčevju.

Tabela 5. Prognostični dejavniki pri bolnikih z malignim melanomom (glede na primarni tumor)

Clarkove globine prodora
 debelina primarnega tumorja (Breslow, modif. po Balchu)
 obdobje rasti (radialna - vertikalna)
 mitotska aktivnost celic
 razuljesenost tumorjev
 limfocitni odgovor
 tip celic v tumorju (epiteloidni, vretenastocelični)
 vaskularna invazija
 mikroskopski sateliti

ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje

Zdravljenje primarnih tumorjev je predvsem kirurško. Ker še ni na voljo dovolj podatkov o najustreznejšem obsegu operacije, predlagajo tale navodila (25):

- Clark I oziroma atipična melanocitna hiperplazija: odstranitev z varnostnim robom 1 cm,
- Clark II ali III (debelina manj kot 0,65 mm): odstranitev z varnostnim robom 2-3 cm,
- Clark III (debelina več kot 0,65 mm), IV in V: široka odstranitev z varnostnim robom od 3 do 5 cm, ki vključuje tudi spodaj ležečo ovojnico.

Seveda ni treba posebej poudarjati, da je pri vsaki sumljivi spremembi obvezna histološka preiskava. Po izvidu se potem operater odloči za morebiten ponoven poseg, z varnostnim robom glede na globino prodora.

Kirurgija ima pomembno mesto tudi pri področnem razsoju. Tako je radikalna izpraznitev področnih bezgavčnih regij (npr. pazduhe, vratne bezgavke, dimlje) metoda izbora, ki je ne more uspešno nadomestiti noben drug način zdravljenja. Seveda pa delni, neradikalni posegi običajno privedejo do ponovitev bolezni ali celo pospešijo razsoj obolenja. Odstranitev nesumljivih oz. neprizadetih bezgavk (izbirna ODSTRANITEV - elektivna disekcija) ni običajna sprejeta metoda zdravljenja, v nekaterih primerih pa je pomembna, tako npr. pri primarnih tumorjih z globokim prodorom, ki so umeščeni na posteriornem skalpu in v neposredni bližini področnih bezgavk.

Kirurško zdravljenje ima sicer omejeno, vendar pomembno vlogo tudi pri zdravljenju oddaljenih zasevkov. Tako je mogoče odstraniti posamezne (solutarne) zasevke v življenjsko pomembnih organih, v primeru večjega števila zasevkov pa lahko z omejenim posegom omilimo bolnikove težave, seveda brez posebnega vpliva na prognozo.

Radioterapija

Maligni melanom uvrščajo med tumorje, pri katerih ne pričakujemo posebno dobrih učinkov radioterapije, vendar vloge radioterapije pri zdravljenju bolnikov ni mogoče zanemariti. Tako poročajo celo o uspešnem zdravljenju primarnih tumorjev, predvsem tipa LMM (26). Obsevalno zdravljenje je pri zdravljenju tumorjev, pri katerih zaradi njegovega mesta ali drugih dejavnikov radikalni kirurški poseg ni mogoč, pomembno.

Pooperativno obsevanje bezgavčnih lož po radikalni odstranitvi v primerjavi s samo operiranimi bolniki ni bistveno vplivalo na bolnikovo preživetje. Glavna vloga radioterapije pa je gotovo v lajšanju težav, posebno še zaradi slabih uspehov s kemoterapijo.

Seveda vse prej omenjeno ne pomeni, da radioterapija ne more postati pomembnejša pri zdravljenju bolnikov z MM. Predvidevamo, da bi lahko bistveno boljše učinke dosegli z uporabo novih načinov obsevanja: obsevanje s posameznimi velikimi dozami, z velikim številom odmerkov (hiperfrakcionacija), obsevanje z nevtroni, s kombinacijo obsevanja s pregrevanjem (hipertermija) in s citostatiki, s sredstvi za povečanje občutljivosti malignih celic (radiosenzibilizatorji).

Kemoterapija

Uspehi zdravljenja bolnikov z MM s kemičnimi sredstvi so v primerjavi z uspehi pri mnogih drugih rakavih boleznih nezadovoljivi. Odstotek odgovora na zdravljenje s posameznimi kemoterapevtiki, kot tudi z najrazličnejšimi kombinacijami le-teh, je v razponu med 20 in 30 %. Večinoma gre za delne odgovore in le v manjši meri za popoln odgovor (popolno izginotje lezij). V grobem lahko kemoterapevtike pri zdravljenju bolnikov z MM taktično razdelimo v 3 skupine. V prvo uvrščamo dimetil-triazen-o-imidazol karboksamid (DTIC). Odstotek odgovora pri primerjavi večjega števila raziskav je približno 23 %, odstotek popolnega odgovora pa 5 do 10 % (27).

V novejšem času poskušajo zdraviti bolnike z različnimi načini aplikacije DTIC. Rezultati kažejo, da je DTIC učinkovit v približno enaki meri pri dajanju v enkratnem velikem odmerku kot pri 5-dnevnem dajanju majhnih odmerkov, kar je pomembno zaradi zmanjševanja neugodnih učinkov, kot tudi možnega ambulantnega zdravljenja. V drugi skupini so kombinacije DTIC z drugimi kemičnimi sredstvi, kot tudi kombinacije kemoterapevtikov brez DTIC. Pri bolnikih z MM v Onkološkem inštitutu je bil odstotek odgovora na kombinirano kemoterapijo v preliminarni študiji 42 % (28). Vendar je treba povedati, da do sedaj ni bilo mogoče bistveno preseči uspehov, ki so jih dobili pri zdravljenju bolnikov z MM s samim DTIC (29).

Kemoterapija ima določeno vlogo, ne glede na majhen odstotek odgovora na zdravljenje, pri zdravljenju primarnih tumorjev na udih. Tam je mogoče z

izolirano perfuzijo uda z velikimi odmerki kemoterapevtikov doseči zadovoljive učinke.

Na kratko naj omenimo še hormone, ker so pri celicah MM odkrili tudi estrogene receptorje. Večina kliničnih raziskav ni dokazala uspešnosti zdravljenja s hormoni (3).

Imunoterapija

Raziskave kliničnega delovanja preoblikovalcev (modifikatorjev) biološkega odziva pri bolnikih z malignim melanomom potekajo iz vsaj dveh razlogov: prvič, pri MM so uspehi zdravljenja (razen radikalne kirurgije) nezadovoljivi, in drugič, klinična opazovanja kažejo, da človeški organizem občasno spoznava in zavrača celice MM. Po mnenju raziskovalcev lahko MM uvrstimo med t.i. "imunogene" tumorje; to so tisti tumorji, ki izzovejo obrambni odgovor organizma.

Najbolj učinkovito zdravljenje z modifikatorji biološkega odziva pri bolnikih z malignim melanomom je gotovo intralezisjka imunoterapija kožnih in podkožnih zasevkov. Maligni melanom zelo često zaseva v kožo in podkožje, prognoza takšnih bolnikov pa je razmeroma ugodna, če seveda te zasevke lahko pozdravimo. Pri multiplih lezijah kirurško zdravljenje največkrat ni mogoče, neuspešna pa je tudi kemoterapija. Zaradi tega so poskusili zdraviti takšne zasevke z različnimi imunoterapevtiki. Najpogosteje so bili uporabljani različni mikrobi in njihovi sestavki (31), v nekaterih raziskavah pa tudi na posebne načine obdelane maligne celice. Pri kliničnih raziskavah je najbolj poznano delovanje BCG (bacillus Calmette-Guerin), ki ga uvrščamo med nespecifične imunoterapevtike. Intralezisjska aplikacija BCG v kožne zasevke pri bolnikih z MM povzroči regres zasevkov v 65-90 % primerov, pri 15-20 % bolnikov pa pride do regresa nevrizganih zasevkov v istem limfatičnodvodnem območju (32). Podkožni zasevki so po pravilu slabše občutljivi za takšno zdravljenje, zaradi stranskih učinkov velikih odmerkov BCG pa je pri velikem številu zasevkov takšno zdravljenje vprašljivo*.

V takšnih primerih je uspešna kombinacija BCG in obsevanja v majhnih odmerkih (33), seveda pa je prognoza odvisna predvsem od morebitne prizadetosti visceralnih organov. Zasevki v visceralnih organih so na takšno zdravljenje slabo občutljivi, čeprav so poročali tudi o regresu pljučnih zasevkov med zdravljenjem kožnih zasevkov z BCG (34).

Bolnike z MM so veliko raziskovali tudi z gledišča klinične tumorske imunologije, predvsem v smislu uporabe posameznih testov v poteku zdravljenja in opazovanja bolnikov. Opažajo, da je prognoza pri bolnikih, ki imajo zavrate obrambne mehanizme, slabša (35). Čeprav gre večinoma za nespecifične teste, izsledki kažejo, da človeški organizem vsaj občasno nadzoruje maligno rast oziroma se bori proti njej. Odkrili so tudi že nekaj domnevno specifičnih antigenov na celicah malignega melanoma. Bodočnost takšnih raziskav je nedvomno v kasnejši uporabi specifičnih protiteles na te antigene (npr. monoklonska protitelesa), tako v opredeljevanju bolezni kot

* BCG lahko pri človeku povzroči tudi granulomatozna vnetja v različnih organih in okvare na hemopoetskem sistemu (npr. trombocitopenije), lokalno pa aberacije.

tudi v usmerjenem zdravljenju.

Kombinirani načini zdravljenja (adjuvantno zdravljenje)

Zaradi slabih uspehov zdravljenja razširjene bolezní poteka mnogo raziskav o dodatnem (adjuvantnem) zdravljenju bolnikov z MM po radikalnem kirurškem posegu, to je takrat, ko je preostalo število celic tumorja oziroma njegova masa majhna. Tako poročajo o uspehih zdravljenja bolnikov z MM po odstranitvi primarnega tumorja z uporabo preoblikovalcev biološkega odgovora (imunoterapija) in kemoterapevtikov. Trenutno ni zanesljivih podatkov o tem, da bi takšni načini zdravljenja bisteno vplivali na preživetje bolnikov ali bolezní prosti interval, če te bolnike primerjamo s tistimi, ki so bili samo operirani. Težava pri ovrednotenju teh načinov zdravljenja je tudi v tem, da je potrebno ugotoviti skupine bolnikov, ki so primerni za dodatno zdravljenje. Raziskave trajajo tudi dalj časa, ker morajo biti prospektivne in z naključnim izborom (randomizacija). Podobne preiskave potekajo tudi pri bolnikih z zasevki v področnih bezgavkah, vendar je za končno oceno izsledkov še prezgodaj. Vsekakor dodatno zdravljenje bolnikov z MM ni običajna metoda zdravljenja in poteka v okviru kliničnih raziskav v specializiranih onkoloških ustanovah v svetu in tudi doma.

SKLEP

Maligni melanom kože tako v svetu, kot tudi v Sloveniji sicer ni pogosta rakava bolezen, vendar so uspehi zdravljenja napredujoče bolezní nezačoveljivi. Zato sta zgodnja spoznava sumljivih sprememb na koži in pravočasni ter radikalni kirurški poseg za prognozo bolnikov bistvenega pomena. Zaradi določitve napovedanih dejavnikov in s tem tudi morebitnega dodatnega zdravljenja je potrebno določiti pri primarnih tumorjih globino prodora (Clark, Breslow). Razsežnost kirurškega posega je odvisna od globine prodora, odstranitev sumljivega kožnega tumorja brez histološke opredelitve pa je vitium artis. Preživetje bolnikov je odvisno od stadija bolezní, globine prodora primarnega tumorja, mesta primarnega tumorja, spola in starosti.

LITERATURA

1. Green A, Siskind V. Geographical distribution of cutaneous melanoma in Queensland. *Med J Avstral* 1983; 1:407-9.
2. Jensen OM, Bolander AM. Trends in malignant melanoma of the skin. *World Health Stat* 1980; 33:2-26.
3. Cook PJ, Doll R, Fellingham SA. A mathematical model for the age distribution of cancer in man. *Int J Cancer* 1969, 4:93-112.
4. Pompe-Kirn V. Epidemiological features of malignant melanoma in Slovenia, Ljubljana: Alpe-Adria Oncologia, 1981: 2-2.

5. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1976. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1980.
6. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1977. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1981.
7. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1978. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1982.
8. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1979. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1983
9. Register raka SR Slovenije. Incidenca raka v Sloveniji 1980. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1984.
10. Ringborg U, Lagerlöf B, Lambert B. Normal UV - induced DNA repair synthesis in peripheral leukocytes from patients with malignant melanoma of the skin. *J. Invest Dermatol* 1980; 74: 72-3.
11. Lee JAH, Storer BE, Further studies on skin melanomas apparently dependent on female sex hormones, *Int J Epidemiol* 1982; 11: 117-31.
12. Swerdlow AJ. Epidemiology of cutaneous malignant melanoma. In: Mackie RM. *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984: 407-37.
13. Elwood JM, Gallager RP, Hill GB et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma - western Canada melanoma study. *Br Med J* 1984; 288: 99-102.
14. Hinds W. Anatomic distribution of malignant melanoma of the skin among non- Caucasians in Hawaii. *Br J Cancer* 1979; 40: 497-9.
15. Mackie RM. Clinical features of cutaneous melanoma and the role of naevi as precursor lesions. In: Mackie RM. *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984: 439-55.
16. Clark WH. The developmental biology of primary human malignant melanoma . *Semin Oncol* 1975; 3:82-7.
17. Rudolf Z.: Maligni melanom kod čoveka. Novi pogledi na razvoj, dijagnozu, terapiju i prognozu. *Radiol. Jugosl* 1979; 13: 477-83.
18. Clark WH. The histogenesis and biological behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969 29:705-9.
19. Mastrangelo M. Cutaneous malignant melanoma - diagnosis, prognosis and conventional medical therapy. In: Windhorst D, Terry W. *Immunotherapy of cancer - present status of trials in man*. New York: Raven Press, 1978: 3-31.
20. Clark RL, Howe CD. *Cancer patients care at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute*. Chicago: Year Book Med Publishers, 1977: 437-72.
21. American Joint Committee on Cancer. *Manual for staging on cancer Philadelphia*: JB Lippincott, 1983.
22. Clark WH Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biological behaviour. In: Hu F. *Advances in biology of the skin - the pigmentary system*. London: Pergamon Press, 1967: 621-47.

23. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 182: 5-10.
24. Balch CM, Sung SJ, Murad TM et al. Multifactorial analysis of melanoma II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery* 1979; 86: 343-51.
25. Morton DL. Surgical treatment for malignant melanoma. In: Mackie RM *Clinics in oncology - melanoma*. London: WB Saunders, 1984; 517-29.
26. Harwood AR. Lentigo maligna melanoma yields to radiotherapy. Report of the American society of therapeutic radiologists. *JAMA*, 1983; 249: 323-7.
27. Bellet RE, Mastrangelo MJ, Berd B, Lustbader E. Chemotherapy of metastatic malignant melanoma. In: Clark WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ. *Human malignant melanoma*. New York: Grune Stratton, 1979: 325-51.
28. Rudolf Z., Plesničar S. Chemotherapy of disseminated malignant melanoma with imidazole carboxamide (DTIC) and cyclophosphamide. *Anticancer Res* 1982; 2: 37-40.
29. Rümke P. Malignant melanoma. In: Pinedo HM. *Cancer chemotherapy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980: 380-92.
30. Karakousis CP, Lopez R, Bhakoo HS et al. Steroid hormone receptors and tamoxifen treatment in malignant melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1980; 21: 345-9.
31. Gutterman JU, Mavligit GM, Schwaz MA, et al. Immunotherapy of human solid tumors - principles of development. In: Castro JE. *Immunological aspects of cancer*. Lancaster: MIP Press, 1978; 415-70.
32. Rudolf Z. Intralesional immunotherapy with BCG in metastatic malignant melanoma. *Radiol Jugosl* 1980; 14: 59-62.
33. Plesničar S, Rudolf Z. Combined BCG and irradiation treatment of skin metastases originating from malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50: 1100-6.
34. Mastrangelo MJ. Regression of pulmonary metastatic disease associated with intralesional BCG therapy of intracutaneous melanoma metastases. *Cancer* 1975; 36: 1305-9.
35. Rudolf Z, Seršo G, Tekavčič E. Prognostic significance of immunologic tests in patients with metastatic malignant melanoma. *Radiol Jugosl* 1980; 14: 557-60.
36. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology* 1980; 2: 85-98.
37. Wanebo HJ, Woodruff J, Fortner JG. Malignant melanoma of the extremities: a clinicopathologic study using levels of invasion (microstage). *Cancer* 1975; 35: 666-76.
38. Balch CM, Murad TM, Soong SJ et al. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathologic features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg* 1978; 118: 732-42.
39. Breslow A. Thickness, cross-sectional area and depth of invasion in prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-8.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE MALIGNEGA MELANOMA KOŽE

Franc Lukič

POGOSTNOST OBOLEVANJA

V Sloveniji oboli letno skoraj 6000 ljudi za rakavimi obolenji, od tega 107 za malignim melanomom kože, in sicer 24 moških in 62 žensk. Bolezen postaja vse pogostejša. Na Švedskem se je število primerov povečalo od 200 primerov letno na 1600. To pripisujejo predvsem dvigu življenjskega standarda, ki ljudem omogoča potovanja iz hladnih severnih dežel v sončne južne pokrajine, kjer se največkrat v pretirani meri sončijo. To jasno dokazuje, kako je pretirano sončenje kože škodljivo in kako lahko pripomore k razvoju kožnega malignega obolenja. V etiologiji melanoma je ta dejavnik zagotovo zelo pomemben, obstajajo pa seveda še drugi vzroki za to obolenje.

DIAGNOZA

Osnovno dogajanje pri malignem melanomu so spremembe na koži, ki trajajo nekaj tednov ali mesecev. To so spremembe v premeru ali barvi kožnega znamenja, krvavitve, srbenje in ulceracije, ali pa celo tipne bezgavke v bližnjih regionalnih predelih. V 70 % zgodnjih oblik obolenja sta prva znaka pospešena rast in sprememba barve. Pri teh znakih, pa tudi pri vseh drugih, zgoraj navedenih, je treba spremembe klinično ovrednotiti in izvršiti biopsijski pregled. Le tako bomo obolenje spoznali pravočasno. Pogosto sicer ob kirurški odstranitvi lezije ugotovimo, da gre le za dobročudno kožno spremembo, vendar pa velja zlato pravilo: vsako kožno tvorbo, ki raste in spreminja barvo, je treba izrezati. Če tega ne storimo, smo zagrešili napako.

PREOPERATIVNE PREISKAVE IN KLASIFIKACIJA

Metastatski melanom kože ima od vseh malignih obolenj najbolj različen kliničen potek, zato je za klinika važno, da pozna metode za spoznavo morebitnega metastatskega obolenja. Poleg skrbnega kliničnega pregleda celega telesa, tudi vseh področnih in ostalih bezgavk, moramo določiti, katere preiskave je še treba opraviti pred operativnim posegom. Razločevati pa moramo med rutinskimi preiskavami in drugimi specialnimi pregledi. Med rutinske preiskave štejemo: rentgensko slikanje pljuč, hematološke in biokemične preiskave. Iz obsega primarnega obolenja in njegove lokalizacije

sklepamo, ali so potrebne še katere druge preiskave, zaradi ugotovitve obsežnosti obolenja.

Od specialnih preiskav pridejo v poštev: tomografija (CT) pljuč, UZ jeter, CT trebuha, zaradi ugotovitve morebitnih zasevkov v bezgavkah, rentgenske in endoskopske kontrastne preiskave prebavnega trakta, če obstajajo znaki obolenja tega sistema, CT možganov, sken kosti, pielografija in cistoskopija.

Zasevki se pri malignem melanomu pojavijo prav povsod, vendar so najpogostejši v regionalnih bezgavkah. Oddaljeni zasevki so najpogostejši v koži, podkožju in pljučih. Pri oceni obolenja je pred operacijo potrebno razmisliti o prognozi in riziku ponovitve bolezni.

Dejavniki, ki napovedujejo slabše preživetje, so:

- debelina kožnega tumorja več kot 1,5 mm
- ranice v tumorju
- moški spol bolnika
- metastatske bezgavke v regionalnem predelu
- visceralne metastaze
- število oddaljenih zasevkov.

Najpomembnejši dejavnik pri klasifikaciji tega obolenja je trenutno debelina kožnega tumorja, ki je zelo važen prognostični dejavnik.

Razlikujemo: - plitke melanome, debeline 0,1 mm do 0,75 mm
 - srednje globoke, od 0,76 mm do 3,99 mm
 - debele melanome, nad 4 mm.

Za klinično porabo je najenostavnejša delitev v 3 skupine:

- a) lokalizirano obolenje
- b) regionalno razširjeno obolenje in
- c) obolenje, kjer so že prisotne oddaljene metastaze.

Zgoraj opisani delitvi sta za razumevanje najbolj dostopni, obstajajo pa še tudi druge možnosti razdelitve.

Bolniki z malignim melanomom na udih imajo boljšo prognozo kot oni z obolenjem na trupu. Bolniki z melanomom na glavi imajo slabšo prognozo kot tisti z obolenjem na obrazu ali vratu. Prognoza obolenja na roki in stopalu je 5-krat slabša kot na zgornjem delu okončin.

Pred operativnim posegom kirurg bolezni oceni klinično in z drugimi preiskavami ter napravi načrt operativnega postopka. To je izredno pomembno, saj je najboljše zdravljenje vedno prvo zdravljenje, ki spada v roke izkušenega terapevta. To trdijo in zahtevajo tudi ameriški onkologi, člani združenja za zdravljenje raka. Terapevt mora s predvidenim operativnim postopkom seznaniti tudi bolnika. Kirurški posegi pri zdravljenju malignega melanoma običajno niso prav veliki, vendar pa je dobro načrtovana operacija že sama po sebi odločujoč dejavnik za prognozo preživetja.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Običajno obsega operativno zdravljenje malignega melanoma naslednje posege:

- A - operativno zdravljenje primarnega melanoma,
- B - operativno zdravljenje zasevkov v regionalnih bezgavkah,
- C - zdravljenje oddaljenih zasevkov in paliativno zdravljenje.

A) Operativno zdravljenje primarnega melanoma

Lokalen izrez malignega melanoma kože obsega široko ekscizijo tvorbe, skupaj s kožo v okolici tumorja. Velike radikalne ekscizije smo v današnji dobi nadomestili s konzervativnimi ekscizijami, z varnostnim robom do 3cm. Za maligni melanom in situ zadošča varnostni rob 0,5 do 1 cm. Pri malignih melanomih, katerih debelina je manj kot 0,76 mm, je dovolj širok varnostni rob 1 do 2 cm. Za to velikost tumorjev je namreč znano, da le redko lokalno recidivirajo. Gre za eliptični izrez kože, ki ga običajno lahko neposredno zašijemo. Študija 1000 bolnikov s kožnim malignim melanomom, manjšim od 1 mm, je pokazala, da ni niti pri enem bolniku prišlo do lokalnega recidiva.

Pri tumorjih, debelejših od zgoraj navedene globine, mora biti varnostni rob 3 cm, zaradi nevarnosti ponovitve bolezni in pojava satelitov. Če so potrebni večji izrezi kože, prekrijemo kožne defekte po principih plastične kirurgije. Melanome pod nohti prstov na novi ali roki zdravimo z amputacijo prsta distalne falange. Pri malignih melanomih, debelejših od 1 mm, je potrebno odstraniti tudi podkožno fascijo, dasi nekatere študije ugotavljajo, da je preživetje bolnikov takó pri odstranjeni fasciji, kot če to ni bilo storjeno, enako.

Nevarnost lokalnega recidiva je posebno velika pri tumorjih, debelejših od 4 mm, pri ulceriranih tumorjih in tumorjih na roki in obrazu.

B) Operativno zdravljenje zasevkov v regionalnih bezgavkah

a) Zdravljenje zasevkov, če so bezgavke povečane

Ti zasevki so najpogostejši. Pojavijo se lahko kot povečane bezgavke, ali pa kot mikroskopske metastaze, ki klinično niso dokazljive. Ti dve vrsti zasevkov zahtevata različno klinično in kirurško strategijo.

Pri klinično povečanih bezgavkah je kirurška terapija radikalna odstranitev regionalnih bezgavk. Delna odstranitev bezgavk nikakor ne zadošča. Pri skoraj dveh tretjinah bolnikov je metastatska bolezen prisotna tudi v drugih bezgavkah. Pri povečanih ingvinalnih bezgavkah odstranimo skupaj z njimi tudi retroperitonealne bezgavke, in to pri isti operaciji. Če je primarni maligni melanom v bližini dimelj, pazduhe ali vratnih bezgavk, običajno odstranimo kožni tumor in bezgavke pri isti operaciji. 25-50 % bolnikov ima pri povečanih dimeljskih bezgavkah povečane tudi retroperitonealne iliakalne bezgavke. Pri tumorjih v predelu pazduhe odstranimo pazdušne bezgavke. Pri vratnih bezgavkah napravimo radikalno vratno disekcijo

bezgavk, pri kateri je pogosto potrebna tudi superficialna parotidektomija. Pri kožnih tumorjih v zatilju moramo odstraniti tudi bezgavke v tem področju. Bezgavke v parotidni žlezi so lahko povečane v žlezi sami ali pa izven nje. Obseg operativnega posega je odvisen od velikosti in oblike primarnega tumorja.

b) Zdravljenje klinično normalnih bezgavk

Zdravljenje teh bezgavk je težje, ker po kliničnem pregledu ne vemo, ali so te bezgavke zdrave ali pa gre morda le za mikrometastaze, ki jih klinično nismo zaznali.

Kirurg ima na voljo dve možnosti: ali pri operaciji odstrani tudi klinično netipljive bezgavke, ali pa počaka, dokler se ne pojavijo v bezgavkah zasevki in se le-te povečajo, nakar jih terapevtsko odstrani.

Še danes je nerešeno vprašanje, ali je bolje narediti le preventivno, elektivno disekcijo bezgavk ali terapevtsko disekcijo. Dejstvo je, da tudi po terapevtski disekciji preživi 10 let samo 25 % bolnikov. Zato se sam po sebi vriva odgovor, da je bolj smotrnno že pri prvi operaciji odstraniti tudi bezgavke, kadar gre za napredovali, razpadajoč ali velik tumor oz. na splošno za tumor, ki ima slabe prognoistične pokazatelje. Bolniki s kožnimi tumorji do debeline 0.76 mm imajo dobre možnosti, saj se pri njih bolezen le redko pojavi v regionalnih bezgavkah. Zato pri njih preventivna disekcija bezgavk ni smotrna. Priporočljiva pa je pri večjih tumorjih, ki v regionalne bezgavke pogosto zasevajo in je pri njih tudi nevarnost zasevanja v oddaljene organe večja.

O vrsti disekcije bezgavk odloča tudi lokalizacija tumorja. Preživetje bolnikov z malignim melanomom na okončinah je boljše kot pri tistih, ki imajo tumor na trupu, glavi ali vratu.

Maligni melanomi kože na okončinah pri ženskah imajo biološko najmanjšo možnost zasevanja v regionalne bezgavke. Satelitne metastaze imajo slabšo prognozo kot sam tumor, vendar pa je prognoza seveda boljša, če je število satelitnih tumorjev manjše. Njihovo zdravljenje pogosto kombiniramo še z drugimi posegi: izolirano perfuzijo okončin, regionalno kemoterapijo ali hipertermijo. Kot paliativno zdravljenje prihaja v poštev tudi obsevanje, lahko pa tudi kemoterapija, imunoterapija, kriokirurgija ali laserska kirurgija. Adjuvantna terapija pri malignem melanomu do sedaj ni dala signifikantnih rezultatov.

Zgoraj opisani način zdravljenja uporabljamo tudi pri napredovalih stadijih boleznih in ponovitvi obolenja.

c) Zdravljenje oddaljenih zasevkov

Zdravljenje bolnikov z napredovalo boleznijo in oddaljenimi zasevki je odvisno od številnih dejavnikov: od stopnje rasti tumorja in zasevkov, od načinov prejšnjega zdravljenja, od starosti in telesne kondicije ter tudi od bolnikove želje. Bolnik naj ne bo le slepo orodje v zdravnikovih rokah, temveč sodelavec pri skupnem prizadevanju za zdravljenje. To naj nam bo vodilo pri vrednotenju cilja, ki ga želimo z zdravljenjem doseči in pri tem upoštevati tako uspehe kot tudi nevarnosti zdravljenja.

Načelni principi zdravljenja v tej fazi so:

- boj proti bolečini,
- podaljševanje življenja, kadar je to dovolj kvalitetno,
- načrtovanje zdravljenja.

Tudi zasevke lahko uspešno zdravimo, zlasti zasevke v visceralnih organih in možganih, izolirane zasevke v pljučih ter zasevke v gastrointestinalnem traktu, ki povzročajo težave, predvsem ileus. Razen teh zdravimo tudi kožne zasevke in zasevke v bezgavkah. Seveda je za vsako operacijo potrebna skrbna ocena vsakega posameznega bolnika. Pomembno je, da se pri bolnikih, pri katerih od zdravljenja ne pričakujemo uspeha, oni pa živijo brez posebnih težav, znamo odločiti, da jih v tej fazi ne bomo zdravili.

Pri bolnikih z oddaljenimi zasevki prihaja poleg kirurškega zdravljenja v poštev še obsevalno zdravljenje, pa tudi sistemsko, to je, kemoterapija in imunoterapija.

ZAKLJUČKI

1. Vsaka kožna sprememba, ki spreminja barvo in raste, je lahko sumljiva za maligni melanom in zahteva zdravniško oskrbo.
2. Najvažnejši kriterij za način zdravljenja, s katerim dosežemo najboljše preživetje, je rast kožne spremembe v globino.
3. Obstoj zasevkov ugotavljamo s kliničnim pregledom, splošnim in rentgenskim, ter s hematološkimi in biokemičnimi testi, pa tudi s specialnimi pregledi, če je bolezen napredovala oz. če so po mišljenju klinika potrebne.
4. Primarna terapija je vedno kirurški izrez tumorja z varnostnim robom.
5. Regionalne bezgavke lahko odstranimo preventivno ali terapevtsko. O času operacije odloča terapevt.
6. V napredovalem stadiju obolenja je potrebno kombinirano zdravljenje.

ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA MALIGNEGA MELANOMA

Borut Štabuc*

Uvod

Incidenca malignega melanoma v zadnjih letih hitro narašča. Najvišje število na novo obolelih na 100000 prebivalcev na svetu ugotavljajo v Avstraliji (Queensland 45.1), v Sloveniji pa je incidenca okrog 2.

Verjetno je naraščanje incidence malignega melanoma pri belcih posledica pretiranega sončenja (Mastrangelo in sod. 1985). Bolezen ima raznolike klinične in patohistološke značilnosti. Najbolj pogosti tipi malignega melanoma so: površinski, nodularni in lentiginozni tip. Druge vrste, vključno z očesnim melanomom, so redke (manj kot 5 %). Prognoza bolnikov z malignim melanomom je odvisna od globine invazije v koži, od lokalizacije, kliničnega štadija in spola. V zgodnjem štadiju je bolezen s kirurškim zdravljenjem lahko tudi ozdravljiva.

Prognoza lokalno napredovalega in/ali metastatskega malignega melanoma je kljub napredku v onkologiji še vedno zelo slaba. Učinek zdravljenja je odvisen od štadija, velikosti tumorske mase in mesta metastaz. Preživetje bolnikov z metastazami v jetrih, kosteh in možganih je mnogo slabše kot pri bolnikih z metastazami v bezgavkah, podkožju, koži in pljučih (Bergman L. 1989).

Kljub temu, da zdravljenje bolnikov z metastatskim malignim melanomom ni preveč uspešno, je pri zdravljenju potrebno sodelovanje internistov-onkologov s kirurgi in radioterapevti. Le tako se lahko podaljša preživetje in izboljša kvaliteta življenja bolnikov z metastatskim malignim melanomom.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Kirurško zdravljenje bolnikov z metastatskim malignim melanomom je navadno omejeno. Zanj se odločimo takrat, ko z relativno enostavnim posegom lahko omilimo bolnikove težave. Odstranitev dela črevesa, zaradi zapore ali krvavitve, kar je često posledica solitarne metastaze, pa ne omili samo bolnikovih težav, temveč mu mnogokrat podaljša preživetje. Za kirurško zdravljenje se odločamo tudi pri posameznih možganskih metastazah. Enoletno preživetje teh bolnikov je 36 % (Amer MH in sod. 1978).

OBSEVALNO ZDRAVLJENJE

Maligni melanom so dolgo uvrščali med tumorje, pri katerih obsevanje ni posebnost učinkovito. Obsevanje s posameznimi velikimi dozami in z velikim številom odmerkov (hiperfrakcionacija), ob lokalni uporabi imunomodulatorjev (BCG) ali brez njih ter ob uporabi hipertermije, pa je učinkovito predvsem pri metastazah v koži, podkožju in skeletu (Hill in sod. 1990).

Največkrat uporabljamo tovrstno zdravljenje pri multiplih ali solitarnih inoperabilnih možganskih metastazah. Pri 68 % takih bolnikov lahko z obsevanjem možganov podaljšamo preživetje in kvaliteto življenja za 3- do 4-krat (4 do 8 mesecev) (Hill in sod. 1990, Rumke PH 1989).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Učinek citotoksičnih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju bolnikov z metastatskim malignim melanomom, je dokaj slab. Odstotek odgovora na zdravljenje z Dacarbazinom (DTIC), najbolj učinkovitim zdravilom, je med 20 in 25 %. Popolnih odgovorov (popolno izginotje bolezni) je od 4 do 10 %, kar je odvisno od mesta metastaz. Melphalan in thiotepa imata 20 %, nitrosurea in cisplatin pa 15 % objektivnih odgovorov (Bergman L. 1989). Zaradi mnogih stranskih učinkov DTIC in slabe kvalitete življenja bolnikov med zdravljenjem poskušamo DTIC aplicirati na različne načine, ali pa uporabljamo druge kombinacije zdravil. Med najbolj učinkovitimi kemoterapevtskimi shemami so: kemoterapija z DTIC, cisplatinom, nitrosourea in tamoxifenom ali s cisplatinom, bleomycinom, nitrosourea in vinblastinom. Odstotek objektivnih odgovorov je med 35 in 50 %, vendar pa je število bolnikov v teh študijah majhno.

Zadnje randomizirane študije so pokazale, da je sam DTIC, ne glede na način aplikacije, enako učinkovit kot kombinirana kemoterapija, ki tudi vsebuje DTIC. Pri vrednotenju učinkovitosti kombinirane kemoterapije moramo biti previdni in upoštevati izbor bolnikov. Tako je odstotek objektivnih odgovorov po zdravljenju bolnikov z metastazami malignega melanoma, predvsem v pljučih, s kombinirano kemoterapijo po shemi CONU, bleomycin in cisplatin 48 % (Cohen in sod. 1986).

Največ objektivnih odgovorov na zdravljenje ugotavljamo ravno pri metastazah malignega melanoma v pljučih. Hormonsko zdravljenje je učinkovito le pri 10 % bolnikov z metastatskim malignim melanomom. Največkrat uporabljamo antiestrogene (tamoxifen), estrogene in antiandrogene. Uspešnost tovrstnega zdravljenja ni odvisna od prisotnosti hormonskih receptorjev v celicah malignega melanoma.

Glukokortikoidi morda podobno kot estrogene neposredno ali pa posredno preko inhibicije rasti faktorjev zavirajo rast rakavih celic (Walker MJ 1988). Ker pri bolnikih z malignim melanomom približno v enakih odstotkih ugotavljamo spontane remisije, je učinek hormonskih zdravil vprašljiv.

Z uporabo rasti faktorjev, ki so jih izolirali iz celic malignega melanoma, bi lahko vplivali na naravni potek malignega melanoma. V laboratorijskih poizkusih uporabljeni rasti faktorji (epidermoidni, trombocitni, živčni, melanomski idr.) za sedaj še ne predstavljajo učinkovitega orožja proti malignemu melanomu.

Tudi uporaba visokih doz cimetidinskih in kumarinskih zdravil ne vpliva na potek bolezni (Marshall ME 1989). V zadnjem času zdravimo bolnike z inoperabilnim melanomom na udih z izolirano perfuzijo uda s citotoksičnimi zdravili. Izolirana perfuzija omogoča uporabo višjih doz citotoksičnih zdravil, sistemskih stranskih učinkov pa je mnogo manj. Odstotek lokalnih objektivnih odgovorov doseže včasih celo 80 %. Se vedno pa ne vemo, ali tovrstno zdravljenje podaljša tudi dobo preživetja (Hill in sod. 1989).

IMUNOTERAPIJA

Že Hipokrat, ki je prvi opisal maligni melanom, je vedel, da je to muhasta rakava bolezen. Znane so spontane ozdravitve in dolga obdobja brez znamenj bolezni. Nastanek in razvoj bolezni je najverjetneje povezan z mnogimi imunskimi dejavniki. Zato in zaradi slabih uspehov zdravljenja se pri malignem melanomu zadnja leta uporabljajo modifikatorji biološkega odziva (imunomodulatorji). Imunomodulatorje delimo v nespecifične in specifične. Številne klinične študije so pokazale, da nespecifični imunostimulansi (BCG, *corinebacterium parvum*, transfer faktor, tymostimulin, ksenogena RNA) ne vplivajo na preživetje bolnikov z malignim melanomom (Bergmann 1989). Pri intralezijskem dajanju 65-90 % podkožnih in kožnih tumorjev izgine, pri 15 - 20 % pa pride do regresa zasevkov v istem limfatičnooodvodnem območju, v katere zdravilo ni bilo vbrizgano (Plesničar, Rudolf 1982).

Interferoni (IFN) so celični proteini, ki imajo protivirusni in protitumorski učinek. Vežejo se na membrano rakave celice in preko prenašalcev drugega reda zavirajo rast celic. Povzročijo ekspresijo antigenov (antigeni II. reda, tumorski antigeni) in aktivirajo citotoksične celice, B celice, makrofage. Se vedno pa njihovo znotrajcelično in imunostimulativno delovanje ni povsem znano. Medtem ko pri nas uporabljamo humani levkocitni IFN, se v svetu uporablja zlasti rekombinantni alfa 2 IFN. V velikih kliničnih študijah je odstotek objektivnih odgovorov manjši od 25 %. Prevladujejo delne remisije, popolnih je malo. Najučinkovitejše so srednje visoke doze IFN, in to pri bolnikih z metastazami v pljučih in mehkih tkivih. Pri bolnikih z metastazami v jetrih, kosteh in možganih pa z IFN le redko dosežemo remisijo. Beta in gama IFN sta manj učinkovita kot alfa IFN (Bergmann 1989).

Interleukin -2 (IL-2), imenovan tudi T - celični rastni faktor, je protein, ki nastane v limfocitih in povzroči proliferacijo stimuliranih limfocitov. Uvrščamo ga v skupino terapevtskih agensov, ki delujejo na tumor preko regulacije in stimulacije bolnikovega imunskega sistema. Zaradi mnogih, a prehodnih stranskih učinkov in hitre razgradnje v telesu se priporoča dajanje v dolgotrajnih in trajnih infuzijah (120 ur, dnevna doza 3 milij. IE na m² telesne površine). Odstotek objektivnih odgovorov je med 20 in 25 %.

Ohrabrujoče so zadnje laboratorijske študije z LAK celicami (limfokin aktivirajoče celice ubijalke). Nastanejo s stimulacijo limfocitov iz periferne krvi z visokimi dozami IL-2 in vitro. Imajo močan antitumorski učinek. V kliničnih študijah pri bolnikih z malignim melanomom in ledvičnim rakom laboratorijskih rezultatov, žal, niso mogli ponoviti. Vzrok temu

je premajhna koncentracija LAK celic v tumorju. Ugotovili so, da le 2 % apliciranih LAK celic dospe v tumor (Hellmann K. 1989).

Odstotek objektivnih odgovorov, predvsem popolnih remisij, ni dramatičen. Impresivna pa je kvaliteta in trajanje remisije, ki lahko nastanejo tudi nekaj tednov po zaključenem zdravljenju z IL-2 z LAK celicami ali brez njih. To pa je nekaj, česar do sedaj pri takih bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, nismo opazili (Pinedo HM 1989). Klinične študije s kombiniranega zdravljenja z IL-2 in DTIC niso pokazale boljšega učinka kot študije s samo IL-2 ali samo DTIC. Preliminarni rezultati kliničnih študij z nizkimi dozami cyclophosphamida ali cisplatina in IL-2 pa so ohrabrujoči, saj se kaže sinergizem med citotoksičnimi zdravili in IL-2 (Bergmann 1989).

ZAKLJUČEK

Incidenca malignega melanoma stalno narašča. Pri zgodnji diagnozi je zdravljenje razmeroma enostavno. Zdravljenje napreduje boleznin pa ni dovolj uspešno in je pogosto le paliativno. Predstavlja hudo obremenitev za bolnika, svojce, družbo in tudi za zdravstveno osebje. Učinek zdravljenja je nepredvidljiv. Tudi pri bolnikih, ki smo jih navidezno ozdravili, se bolezen prej ali slej ponovi. Zdravljenje napreduje boleznin je lahko simptomatsko. Bolnika lahko zdravimo kirurško, s sistemsko ali regionalno kemoterapijo, z imunoterapijo, radioterapijo ali hipertemijo. Zaradi slabih uspehov zdravljenja so potrebne nadaljnje klinične študije, s katerimi bi ugotovili najboljši način zdravljenja. Nihilističen odnos do kliničnih študij pri napredovalem malignem melanomu zato ni umesten.

Literatura:

1. Mastrangelo MJ, Baker AR, Katz HR. Cutaneous melanoma. In: de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer - principle and practice of oncology. New York: Lippincott JB, 1985: 1371-42.
2. Bergman I. Malignant melanoma - prognosis and actual treatment strategies with chemotherapy and biological response modifiers. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25, Suppl 3:31-6.
3. Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. Cancer 1978; 42: 660-8.
4. Hill JG, Hill HZ, Blumenreich M. Treatment of melanoma. In: Schwartz ed. Skin Cancer. New York: Springer-Verlag, 1990: 391-416.
5. Rumke PH. Melanoma. In: Pinedo HM, Longo DL, Chabner BA eds. Cancer chemotherapy and biological response modifiers. Annual 9. Amsterdam: Elsevier Science Publ., 1989: 358-65.
6. Cohen SM, Ohnuma T, Ambinder Ep. Lomustine, bleomycine and cisplatin in patients with metastatic malignant melanoma. Cancer Treat Rep 1986; 70: 688-91.

7. Walker MJ. Role of hormones and growth factors in melanoma. *Semin Oncol* 1988; 15: 512-23.
8. Marshall ME. Treatment of advanced malignant melanoma with coumarin and cimetidine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24: 65-6.
9. Plesničar S, Rudolf Z. Combined BCG and irradiation treatment of skin metastases originated from malignant melanoma. *Cancer* 1982; 50:1100-6.
10. Hellmann K ed. First interleukin-2 international symposium. *Cancer Treat Rev* 1989; 16 Suppl A: 1-176.
11. Pinedo HM. Summary. *Cancer Treat Rev* 1989; 16 Suppl A: 122-3.

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA, ZDRAVLJENEGA Z IMUNOMODULATORJI
IN KEMOTERAPEVTIKI

Albina Bobnar

V onkologiji se uporablja vedno več novih zdravil, ki pa imajo poleg zdravilnega tudi mnoge, več ali manj hude stranske učinke. Vzporedno s tem se spreminja in razvija tudi nega onkološkega bolnika, ki je povsem specifična.

Med nova zdravila v onkologiji štejemo tudi zdravila, ki spodbujajo imunske sposobnosti organizma in ki jim s skupnim imenom pravimo imunomodulatorji. Najbolj znana in uporabljana sta INTERFERON (INF) in INTERLEVKIN (IL). V našem inštitutu uporabljamo tako enega kot drugega, in to predvsem za zdravljenje bolnikov s tako imenovanim črnim rakom kože ali malignim melanomom.

INF je zdravilo, ki ga pri zdravljenju malignega melanoma zelo veliko uporabljamo. Njegova prednost je v tem, da ima razmeroma malo stranskih učinkov, doze zdravila lahko spreminjamo, dajemo ga v mišičje (i.m.), tako da ga bolnik lahko dobiva tudi ambulantno in mu ni treba bivati v bolnišnici. Učinek zdravila se dokaj hitro pokaže. Pri malignem melanomu ga dajemo v vseh stadijih obolenja (npr.: takoj po operaciji, šele ob napredovanju bolezni, vsak mesec v kombinaciji s KT), v različnih dozah, različnih intervalih oziroma zaporedjih. O tem odloča vedno zdravnik.

Stranski učinki INF so: zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečina na mestu vboda, slabost, glavobol, driska.

Proti zvišani temperaturi se borimo z rednim jemanjem sirupa PANADON (3 x 1 žlica), ob mrzlicah pa dajemo NOVALGETOL v ampulah per os ali intravenozno. Bolečino na mestu vboda (daje se globoko intramuskularno, zelo počasi) blažimo z masiranjem mišice, z mazilom HEPALPAN in alkoholnimi obkladki.

Bolnik, ki prejema interferon, ni priklenjen na posteljo, vso osebno higieno opravi sam. Če ni večjih stranskih učinkov, živi povsem normalno.

Drugo zdravilo, INTERLEVKIN (IL), ki smo ga do sedaj uporabili pri 6 pacientih, pa zahteva prav posebno specialno nego.

IL uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z napredovalim malignim melanomom. Hkrati dajemo bolniku tudi kemoterapevtike (DTIC 5 dni). Zaradi toksičnih stranskih učinkov interlevkina je nega bolnika z napredovalim malignim melanomom zelo zahtevna. Za njeno izvajanje potrebujemo dobro vpeljan zdravstveni tim, ki ima veliko znanja in sposobnosti.

Stranski učinki IL so: zvišana telesna temperatura, mrzlica, slabost, srbež ali rugor kože, bruhanje, izguba teka, glavobol, padec pritiska, pridobivanje na teži, zastoj urina, driska, aritmija srca, težave pri dihanju

zmedenost, trombocitopenija, plevralni izliv.

Število stranskih učinkov pri tem zdravlilu je res zelo veliko, vendar pa ob prekinitvi dajanja zdravila oz. po zaključenem zdravljenju z njim, vsi stranski učinki izginejo.

Zaradi lažje predstave bom v nadaljevanju opisala nego bolnika z napredovalim malignim melanomom na našem oddelku.

Bolnika sprejemno na oddelek iz ambulante, kjer se je zdravnik, v dogovoru z bolnikom odločil za zgoraj opisani način zdravljenja. Pred pričetkom zdravljenja se z bolnikom pogovorimo, poučimo ga o bolezni, o načinu zdravljenja, o stranskih učinkih le-tega, o poteku in trajanju zdravljenja. Svojo odločitev, da se bo zdravil na tak način, bolnik potrdi s podpisom na temperaturnem listu. Na oddelku imamo bolniške sobe s 5 posteljami in v eno izmed teh namestimo tudi našega bolnika. Enote za intenzivno nego žal še nimamo. Prvi dan vzamemo bolniku kri in urin za preiskave, ki jih predpiše zdravnik, zmerimo telesno višino in težo, pulz, krvni pritisk in frekvenco dihanja ter posnamemo EKG. Vse to mora biti opravljeno natančno, saj se med samim potekom zdravljenja z IL ravnamo po prvih vrednostih. Bolnik začne zbirati tudi urin.

Naslednji dan, ko so vsi izvidi zbrani, začnemo s trajno 120-urno infuzijo IL. Ob posteljni enoti pripravimo dodaten delovni prostor, na katerem so vsi potrebni pripomočki za osnovno in speciano nego bolnika z napredovalim malignim melanomom, ki prejema IL: ledvičke, staničevino, sterilne pakete, mikropor, škarje, peane, pribor za ustno nego, PVC rokavice, infuzijske sisteme, infuzijske igle, i.v. kanile, urinski kateter, nazogastrične sonde, več sterilnih rokavic, set za reanimacijo, tampone za čiščenje, 70 % alkohol, fiziološko raztopino s heparinom za pribrižgavanje kanalov. Posteljni zvonec in posteljno lučko namestimo na dosegljivo mesto, pripravimo dodatna stojala za infuzijske steklenice in centimetrsko skalo s kazalom, ki nam služi za merjenje CVP-ja. Pri vseh teh pripravah ne smemo pozabiti na bolnikovo psihično stanje, zato mu vse ponovno razložimo. Zdravnik določi dozo zdravila, uro pričetka dajanja in čas trajanja postopka. Medicinska sestra pa pripravi zdravilo in pacienta ter pouči tudi vse drugo zdravstveno osebje o poteku zdravljenja.

IL se daje v trajni, 120-urni infuziji in je razredčen s fiziološko raztopino. Zaradi vseh mogočih, že navedenih toksičnih stranskih pojavov vsem bolnikom uvedemo periferni ali pa centralni venski kateter. Ta kanal uporabljamo za običajne infuzijske raztopine, morebitne dodatne hranilne infuzije, za merjenje CVP-ja. Poleg tega kanala pa imamo še drug periferni intravenozni kanal (raketa), po katerem bolnik s pomočjo perfuzorja prejema razredčen IL, v natanko določeni dozi, ki jo bolnik prejema na minuto oz. na uro. Na ta način bolnika delno priklenuemo na posteljo, vendar mu občasno privoščimo tudi odmor brez infuzije, da se lahko umije, sprehodi, poje svoj obrok hrane.

Zaradi že omenjenih toksičnih stranskih pojavov IL moramo bolnika imeti pod stalnim, skrbnim zdravstvenim nadzorom. Bolnika negujemo kot v intenzivni enoti. Vsako uro merimo vitalne funkcije: krvni pritisk, pulz, temperaturo, frekvenco dihanja, trikrat dnevno merimo CVP, beležimo vso dano terapijo v infuziji, zaužito in izločeno tekočino; 2-krat na dan bolnika tudi tehtamo na osebni tehtnici, 1-krat dnevno posnamemo EKG, vzamemo kri za kompletno krvno sliko in za teste hemostaze.

Kaj pa napravimo, če pri bolniku pride do toksičnih stranskih pojavov? Najprej je treba prenehati s trajno infuzijo IL, potem pa po simptomatiki presodimo, katera zdravila mu moramo dati. Pri visoki temperaturi (nad 38,5° C) mu damo NOVALGETOL v ampuli per os ali intravenozno, ob padcu krvnega pritiska (pod 90 mm Hg) pričnemo z infuzijo 5 % glukoze, z dodatkom 100 mg Dopamina; proti bruhanju ves čas dajemo antiemetike (Klometol, Torecan, Bymaral); zmedenost, slabost in glavobol blažimo s sedativi (Apaurin); prebavo uravnavamo s primerno prehrano, ob zastoju urina pa dajemo diuretike (Lsix). Ko se stanje normalizira, nadaljujemo s trajno infuzijo IL. Normalno zdravljenja z IL ne prekinemo pred iztekom 120 ur. Do sedaj so pri vseh bolnikih vsi toksični stranski pojavi po končanem zdravljenju izginili. Bolnike odpuščamo v domačo oskrbo, ko se zdravstveno stanje normalizira.

ZDRAVSTVENA NEGA, STRANSKI POJAVI OB ZDRAVLJENJU Z IMUNOMODULATORJI IN KEMOTERAPEVTIKI (pregledna tabela)

STRANSKI POJAVI	ZDRAVILO	NEGA
vročina	INF, IL, KT	Panadon sirup (3 x 1 žlica)
mrzlica	INF, IL, KT	Novalgetol amp. p.o. ali i.v.
slabost	INF, IL, KT	antiemetiki, vitamini, kortikosteroidi
bruhanje	IL, KT	antiemetiki, vitamini, kortikosteroidi, dodatne inf.
bolečina na mestu aplikacije ali iritacija tkiva	INF, IL, KT	antidot, masaža, obkladki
izguba teka	IL, KT	hrana po želji
izpuščaji, srbež	IL, KT	Synopen (3 x 1 draže) in mazilo
glavobol	INF, IL, KT	sedativi
hipotenzija	IL	vazoaktivne substance,
pridobiv. na teži	IL	urejeno tekočinsko ravnovesje
zastoj urina	IL, KT	diuretik p.o. ali i.v.
driška	INF, IL, KT	dieta
težave pri dihanju	IL, KT	kisik
zmedenost	IL	sedativi
trombocitopenija	IL, KT	prenehanje terapije, trombocitna plazma
levkopenija	KT	antibiotiki
anemija	KT	transfuzija krvi

Ciklus zdravljenja bolnikov z napredovalim malignim melanomom pa se ne konča s trajno infuzijo IL. Čez en teden dobi bolnik še kemoterapevtike in sicer citostatik DTIC. Le-ta se daje razredčen v fiziološki raztopini, 5 dni zaporedoma, v enakih dozah. Nega bolnika, ki prejema DTIC, se ne

razlikuje od nege drugih bolnikov, ki prejemajo KT.

Omenjam samo najvažnejše elemente nege bolnika, ki prejema kemoterapevtike.

Strnaski pojavi zdravljenja s citostatiki, so: slabost, bruhanje, izguba teka, zvišana telesna temperatura, prizadetost sluznic, supresija kostnega mozga, nevropatije, zastoj tekočine, iritacije tkiva in alergične reakcije.

Slabost in bruhanje sta največji problem pri dajanju kemoterapevtikov. Te stranske pojave nam deloma uspe omiliti s stalnim dajanjem antiemetikov, sedativov, vitaminov in kortikosteroidov v infuzijskih raztopinah. Zvišano telesno temperaturo ublažimo z antipiretiki. Posebno pomembno je med kemoterapijo izpiranje ust (s Panthenol sol., Heksoralom, 1 % borno kislino, sodobikarbono), zato da preprečimo ulceracije ustne sluznice in stomatitis. Med samo kemoterapijo je treba kontrolirati tudi krvno sliko, tako da še pravočasno ugotovimo morebitno levkopenijo, anemijo ali trombocitopenijo. Če do tega pride, prenehamo z zdravljenjem. Alergične reakcije so enake kot pri vseh drugih zdravilih. Pojavijo se manjši izpuščaji, lahko pa pride tudi do anafilaktičnega šoka. Zato moramo imeti na oddelku vedno pripravljen set za reanimacijo, z vsemi pripomočki.

Delo z bolniki, ki prejemajo izmenično DTIC in IL, vsake 3 tedne, zahteva izredno natančnost, poučenost in iznajdljivost, predvsem pa dobro sodelovanje bolnikov, sestre in zdravnika.

Literatura:

1. Yasko JM. Medicinska nega bolesnika sa simptomima vezanim uz kemoterapiju. Farmitalia Carlo Erba.
2. Bostič-Pavlovič J. Zdravstvena nega bolnikov, ki prejemajo citostatika. In: Zbornik predavanj s področja onkologije za višje medicinske sestre. Ljubljana: Onkološki inštitut 1989.

